

氏名	池 窪 勝 治 いけ くぼ かつ じ
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第640号
学位授与の日付	昭和51年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	甲状腺の自己免疫機序に関する臨床的研究

論文調査委員 (主査) 教授 村地 孝 教授 翠川 修 教授 鳥塚 莞爾

### 論 文 内 容 の 要 旨

甲状腺からは橋本病、バセドウ病等の自己免疫疾患が発生する。この自己免疫的発症の機序の一端を解明することを目的として以下の研究を行なった。

第1篇においては甲状腺からの流出抗原であるサイログロブリン (Tg) に着目し、各種甲状腺疾患患者の血中 Tg 濃度の測定を行ない血中の抗原量からのアプローチを試みた。Tg 測定法としては、従来2抗体法によるラジオイムノアッセイ (RIA) が用いられてきたが、2抗体法では患者血中の抗サイログロブリン抗体 (anti-Tg) が存在する場合には Tg は測定出来ない。しかしながら自己免疫的甲状腺疾患である橋本病、バセドウ病患者では大半が anti-Tg を有しており、Tg を抗原として考察する上ではこれらの疾患時の Tg 濃度の測定がより大きな意義があると考えられる。この目的のため著者は plaotic microtiter plate を用いた直接法による固相法 RIA を開発した。即ちプラスチック表面に非特異的に結合せしめた抗体 (固相) に第1段階として非標識 Tg (標準 Tg または被検血清) を結合させ、第2段階ではこれに標識した精製 anti-Tg を結合させて、Tg 量に相応した放射エネルギーを得ることにより Tg 量を測定する方法である。本法の最少検出濃度は 4 ng/ml であり、 $T_3$ 、 $T_4$  との交叉反応を認めず、高濃度 Tg 血清の稀釈曲線は標準曲線とよく平行した。しかし anti-Tg を有する血清に Tg を添加した場合の回収率は十分でなく、anti-Tg の存在下では Tg 量を正確には測定しえなかった。しかしながらこの系において anti-Tg 高値のものにも有意の Tg 量を示すものを認め、これは遊離の Tg 量を示すものと考えられた。正常者の Tg 測定値は 25 例中 60% に測定され、0~90 ng/ml に分布し、平均値は  $26.5 \pm 26.5$  (S.D.) ng/ml であった。橋本病、バセドウ病の Tg 濃度は anti-Tg 陰性者では低値から高値にまで分布した。一方 anti-Tg 高値のものでは低い傾向がみられ、anti-Tg と Tg 量の関連性につき考察を加えた。

また本 RIA 開発の途上 anti-Tg の精製の必要性を認め Immuns adsorbent による affinity chromatography により高純度抗体の精製を行なった成績もあわせて記載した。

第2篇においては橋本病、バセドウ病患者において甲状腺の各種抗原分画を用いて白血球遊走阻止試験

(LMT)を行ない両疾患に対して細胞性免疫の観点から検索を行ない、更に細胞性免疫の疾病の進展への関与などにつき検討した。

LMTは Clausen のアガロース・プレート法に準じ抗原としては甲状腺の粗抽出液 (500  $\mu\text{g}/\text{ml}$  蛋白濃度)、精製 Tg (300  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、microsome (100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 分画を用いた。その結果、両疾患において甲状腺抗原に対する細胞性免疫の成立することを確認した。殊に従来疑問視されてきた Tg に対する migration inhibition factor (MIF) を認め、本法が可溶性抗原に対する MIF 検出にすぐれていると考えられた。また本法は毛細管法に比較し、手技が簡便であり、抗原量や白血球数が少量ですむ利点を有し、臨床応用に適していると考えられた。MIF と甲状腺組織所見との関係では間質のリンパ球浸潤度との間に相関を認め、組織障害との関連が示唆された。更に MIF は未治療で罹病期間が2年以内のものにより多く検出され、血中抗甲状腺自己抗体とは逆相関の傾向がうかがわれた。

従って甲状腺の自己免疫機序において疾患の初期には細胞性免疫が、後期には血中抗体が大きく関与することが想像された。

#### 論文審査の結果の要旨

甲状腺疾患の自己免疫機序の解明を目的として、各種甲状腺疾患患者の血中 thyroglobulin (Tg) の測定および agaroseplate 法による白血球遊走阻止試験 (LMT) を行った。Tg の測定は従来の二抗体 radioimmunoassay (RIA) では患者血中に抗 Tg 抗体のある場合は測定不能であり、抗 Tg 精製を行って、直接法による固相法 RIA を開発した。本法の最少検出濃度は 4 ng/ml であり、健常人では60%に測定され、0~90 ng/ml に分布し、橋本病、バセドウ病では抗 Tg 抗体陰性者では低値から高値に分布し、抗 Tg 抗体高値のものでは低い傾向がみられた。またバセドウ病の血中 Tg と甲状腺ホルモンには一定の関係はみられなかった。LMT は抗原として、甲状腺粗抽出液、精製 Tg microsome 分画を用いて、橋本病、バセドウ病において行ったが、migration inhibition factor (MIF) を認め、甲状腺抗原に対する細胞性免疫の成立を認めた。MIF と甲状腺組織のリンパ球浸潤度との間に相関を認め未治療で罹病期間が2年以内のものに多く検出され、血中抗体とは逆相関がみられた。

以上の研究は甲状腺自己免疫機序の解明に貢献する処が多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。