

氏名	遠藤啓吾
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第579号
学位授与の日付	昭和56年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	TSH の radioreceptor assay に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 井村裕夫 教授 翠川 修 教授 鳥塚莞爾

論文内容の要旨

甲状腺刺激ホルモン(TSH)の受容体結合にもとづく TSH の radioreceptor assay を確立するとともに、これをヒト甲状腺 TSH 受容体の性状の分析、自己免疫性甲状腺疾患における TSH 受容体抗体の検索に応用し、以下のような知見を得た。

1) TSH の radioreceptor assay (RRA) に関する基礎的研究

バセドウ病甲状腺 ホモジネイトの 10,000×g 粗膜分画を受容体として用い、¹²⁵I-ヒト TSH (NIH) は受容体により精製したものを使用した。受容体結合の至適条件は pH7.5, 37°C, 60分であり、この条件下で TSH 5~50μU/tube の検出が可能であり、その特異性も良好であった。Scatchard 分析から TSH 受容体には2つの親和定数の異なる結合部位の存在が示唆され、高親和性のものの結合定数は $1.5 \times 10^8 M^{-1}$ であった。TSH の甲状腺受容体への結合と甲状腺 adenylate cyclase (AC) 刺激作用の間にはほぼ平行関係が認められた。LATS-IgG は ¹²⁵I-TSH と受容体の結合を阻害し、Line weaver-Burk plot にて TSH と LATS-IgG が同一の受容体を共有する可能性が示された。

2) バセドウ病患者における TSH 結合阻害性免疫グロブリン: TSH-binding inhibitor immunoglobulins (TBII)

上記の RRA に血清γグロブリン分画 1mg を加えて TBII の測定を行った。TBII は未治療、バセドウ病患者の60% (18/31) に検出され、橋本病では7% (2/29) に陽性であった。TBII と LATS の間には相関がみられず、TBII は LATS-protector と有意の正相関を示した。未治療バセドウ病患者において TBII は甲状腺 ^{99m}Tc 摂取率(30分値)および甲状腺濾胞上皮細胞の増殖度と相関していた。しかし、血中甲状腺ホルモン濃度や眼球突出症と TBII の間には相関がみられなかった。前脛骨部粘液水腫を伴う例では、いずれも TBII が高活性であった。¹³¹I 療法後には陽性率の著明な低下がみられた。

以上の成績より、TBII はヒト甲状腺刺激作用と密接に関係していることが明らかにされ、治療予後の判定上にも指標となり得ると考えられた。このような TBII の本症における病因的役割について考察を加えた。

3) 橋本病における TSH 結合阻害性免疫グロブリン (TBII) について TSH の RRA においては上記のごとく、橋本病の少数例でも TBII が検出された。そこで高活性の TBII を有し、甲状腺機能低下症を呈した橋本病の 1 例を呈示した。

患者 IgG には LATS, LATS-protector は検出されず、ヒト甲状腺 AC 刺激作用も認められなかった。さらにこの IgG は TSH や LATS による *in vitro* でのヒト甲状腺 AC 刺激作用を阻害した。また *in vivo* でも LATS のマウス甲状腺刺激作用を阻害した。

以上の成績より、TSH の RRA により検出される TBII には LATS のような甲状腺刺激性抗体とともに、H-IgG のような非刺激性抗体の存在することが明らかにされた。このような IgG の存在下では TSH の甲状腺刺激が阻害され、甲状腺機能低下症が引き起こされる可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の受容体結合に基づく TSH の radioreceptor assay を確立し、これを用いて自己免疫性甲状腺疾患における TSH 受容体抗体の意義について検索した。

^{125}I -標識ヒト TSH はバセドウ病甲状腺ホモジエネイトの粗膜分画に特異的かつ高親和性をもって結合し、その結合は非標識 TSH のみならず、バセドウ病患者血中の IgG 分画によっても阻害された。この TSH 結合阻害性 IgG (TBII) はバセドウ病患者の約 60% に検出され、甲状腺 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -摂取率および甲状腺濾胞上皮細胞の増殖度と相関した。 ^{131}I 療法後には陽性率の著明な低下がみられ、TBII はヒト甲状腺刺激作用と密接に関係していると考えられた。橋本病患者の 7% にも TBII が検出された。また高活性の TBII を有し、甲状腺機能低下症を呈した橋本病の 1 例を経験し、本症例では TBII が TSH の receptor 結合を阻害したと考えられた。

以上の研究は TSH の radioreceptor assay により検出される TBII には甲状腺刺激性抗体および非刺激性抗体の存在することを明らかにしたものであり、TBII の自己免疫性甲状腺疾患における病因的役割の解明に寄与するところが多い。

従って、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。