

氏 名	森 徹 もり とおる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 250 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 6 月 21 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	Thyroid Stimulating Hormone (TSH) 及び Long-acting Thyroid Stimulator (LATS) に関する臨床的研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 宅 儀 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫

論 文 内 容 の 要 旨

著者は正常人および各種甲状腺疾患患者の血清 TSH および LATS 活性の測定, TSH および LATS の生化学的並びに免疫学的性状の検索, さらに甲状腺機能亢進症における LATS および血中甲状腺自家抗体の意義の検索を通じて, 甲状腺機能異常とくに甲状腺機能亢進症の病態生理の解明を企図して次の成績を得た。

1) 正常人および各種甲状腺疾患患者の血清 TSH 活性を Bakke の重量法変法で, LATS 活性を McKenzie 法に準じて測定した。正常人の血清 TSH 活性は 0.076 ± 0.023 mU. USP/ml であった。LATS は甲状腺機能亢進症の 65.5% に陽性であり, とくに眼球突出を伴うものの陽性率が高く, 悪性眼球突出症および限局性粘液水腫患者にも高 LATS 活性を認めた。重量法と McKenzie 法による同時測定成績の比較検討, および抗人 TSH 血清による中和実験の成績から, 重量法では TSH に併せて LATS をも測定していることを明らかにした。また, 甲状腺機能検査成績の検討から LATS 陽性者には Feed back 関係を認めないことがわかった。したがって LATS は Feed back の場外にあって甲状腺を刺激していることが明らかにせられた。

2) LATS の生化学的および免疫学的性状, および TSH の免疫学的異常性を検索した。硫酸沈澱法および Column chromatography を併用して, 血清中の LATS を単一の蛋白分画として分離し約 10 倍に濃縮し, LATS が 7S-globulin であり, その活性が抗人 7S 血清で中和されることを示した。また LATS 陰性甲状腺機能亢進症患者血清を検索して, 3 例中 2 例に濃縮後 LATS の存在を認めた。次に LATS の Subfractionation を試みて, Papain digestion 後の Fraction I および II に TSH 型活性を認め, この活性が抗人 TSH 血清で中和されず抗人 7S 血清で中和されることを示した。Mercaptoethanol による還元では, その A-chain に LATS 型活性を認めたが, 還元の過程を検討して, この活性が TSH 型である可能性を認め, かつこれが alkyl 化および錯酸処理によって活性を失うことを認めた。さらに TSH が甲状腺機能亢進状態下で免疫学的に異常となることを認めた。すなわち甲状腺クリーゼに

て死亡した甲状腺機能亢進症患者の下垂体前葉中に抗人 TSH 血清で中和されないで抗人 7S 血清で中和される TSH 様活性物質を認め、LATS 陽性者の TSH 負荷後の血清および抗牛 TSH 家兎血清中にも類似物質を認めた。この異常 TSH と LATS およびその Subunit との関係を検索して、異常 TSH はそのいずれとも異なることを示した。

3) 甲状腺機能亢進症患者の TSH 負荷試験の成績、甲状腺針生検による組織学的所見および各種治療の効果を LATS および血中甲状腺自家抗体との関連において観察した。まず TSH 負荷後の PBI の変動の型から本症を変動緩慢な I 型、急速な III 型および中間的な II 型の 3 型に分類した。I 型の症例は高 LATS 活性を示し、III 型は全て LATS 陰性であった。次に本症の血中甲状腺自家抗体を検索し、55.4% にタンニン酸処理感作血球凝集反応 (TRC) 抗体、38.5% に補体結合反応 (CF) 抗体を検出し、TRC 抗体価が血清 LATS 活性と相関することを認めた。さらに甲状腺針生検を行なって組織学的所見を検索し、濾胞の性状からコロイド型、上皮増殖型、中間型 I、II および小濾胞型の 5 型に分類し、間質のリンパ球系細胞浸潤から 4 群に分類した。血清 LATS 活性は濾胞の性状と密接に関係し、増殖度の高いものは高 LATS 活性を示した。TRC 抗体はリンパ球系細胞浸潤を伴うものに多く検出されたが、CF 抗体は組織学的所見との間に一定の傾向を認めなかった。¹³¹I 治療によって治癒した群は治療前高 TRC 抗体価を示したものが多く、¹³¹I 投与後 LATS 活性および CF 抗体価の一過性上昇がみられた。¹³¹I 治療によって軽快したものおよび不変のもの、並びに抗甲状腺剤投与群ではこれらに著変を認めなかった。Glucocorticoid は LATS 活性を低下せしめ、TRC および CF 抗体価の変動も概して LATS と平行することを認めた。さらに本症の甲状腺およびリンパ腺組織 Homogenate を検索して、高 LATS 様活性物質の存在を認めたが、甲状腺静脈血中には高活性を見出し得なかった。

以上の成績から LATS は甲状腺上皮細胞内の物質に対する抗体であって、全身のリンパ系組織において産生され、甲状腺上皮細胞に働いて、これを増殖させるものであらうと推論された。

論文審査の結果の要旨

著者は甲状腺刺激ホルモン (TSH) と長期作用性甲状腺刺激物質 (LATS) との関係に関して臨床的検索を行った。LATS は甲状腺機能亢進症の 65.5% に認められるが下垂体甲状腺系の feed back 機構のうちにあり。また LATS は 7S-gamma globulin に属するが、酵素水解を行えばその subfraction が TSH 型活性を示しかつ抗人 7S 血清で中和される。甲状腺機能亢進の場合に免疫的に異常な TSH が生まれてこのものは抗 TSH 血清で中和されずして抗 7S 血清で中和されるが、この異常 TSH と LATS との間には緊密な関係は認められない。甲状腺機能亢進症に TSH を負荷した後の PBI の変動の型は血清 LATS 活性と密接に関係し、甲状腺腫組織の濾胞上皮の増殖の強いものは血清 LATS 活性が強く、組織間質にリンパ球系細胞の浸潤の強いものでは TRC 抗体価が高い。また TRC 価の高いものは¹³¹I 治療がよく奏効して治療後血清 LATS 活性および CF 価が上昇する。また甲状腺組織およびリンパ組織中に高度の LATS 活性が認められた。以上から著者は LATS は濾胞上皮細胞内の物質に対する抗体でリンパ組織内で産生されて上皮細胞を刺激してから増殖せしめることを推論した。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。