

【142】

氏 名	日 下 昌 平 くさ か しょう へい
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 369 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 42 年 7 月 24 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	Immunological Studies on Thyroid Stimulating Hormone (TSH) (甲状腺刺激ホルモンの免疫学的研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 脇 坂 行 一 教 授 高 安 正 夫 教 教 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の免疫学的研究は、1959年に Werner S.C. により牛 TSH 製剤をもちいて始められた。

各種甲状腺疾患の病態生理学的検索に際して、体液 TSH を正確に測定することは最も大切である。現在、人血清 TSH の臨床的検討のため、2, 3 の生物学的測定法が実用されているにすぎない。しかし、これら測定法も、いくつかの欠点を有している。そのため、さらにすぐれた測定法の開発が切望されている。かかる点に着目して、1961年以降、著者の努力は、人血清 TSH 測定への免疫学的手法の利用に向けられて来た。

本論文の第1編において、豚 TSH 製剤「Pretiron」-Schering (P. TSH, P は porcine の略) の抗原性ならびに抗 P. TSH 血清の免疫学的・生物学的性状を検討した。検討の結果は次のようである。

1) 家兎を使用して、Pretiron の抗原性を実証した。作成した抗血清の力価を Pretiron 被覆・タンニン酸処理羊赤血球凝集反応 (Stavitsky 氏変法) によって決定した。その力価は 1:5,120 ないし 1:20,480 であった。2) 凝集反応ならびに寒天内沈降反応 (Ouchterlony 氏法) による諸検討結果は、Ploractin および ACTH に対する抗 P. TSH 血清の免疫学的交叉反応性を示唆した。3) 人および牛下垂体の抽出 TSH (Ciereszko 氏抽出法) に対する抗 P. TSH 血清の種属特異性は、Pretiron 被覆・タンニン酸処理羊赤血球凝集阻止反応 (Stavitsky 氏変法) において認められなかった。4) 抗 P. TSH 血清が、この人および牛 TSH の生物学的活性を中和することを、in vivo (Mckenzie 氏法) ならびに in vitro (Bakke 氏法) の TSH bioassay 法によって実証した。5) 凝集阻止反応を用いて、生理的食塩水中の Pretiron を測定したところ、その 0.1m USP. 単位程度の検出が可能であった。

第2, 第3編において、凝集阻止反応ならびに radioimmunoprecipitation reaction を利用して、それぞれ人血清 TSH の免疫学的測定の可能性を検討した。さらに long acting thyroid stimulator (LATS), 人下垂体後葉の生物学的活性に対する抗 TSH 血清の影響についても検討した。radioimmun-

oprecipitation reaction は ^{131}I 標識 TSH と抗 TSH 血清 (家兎 γ -globulin), その沈降物と抗家兎 γ -globulin 鶏血清との間の二重沈降法である。第3編では, P. TSH と共に牛 TSH 製剤「USP. Thyrotropin Reference Standard」(B. TSH, B は bovine の略) が用いられた。両編の検討結果を総括して述べる。

1) 同種 TSH 系 (B. TSH) の radioimmunoprecipitation reaction は, 生理的食塩水中の 0.03m ~ 0.2m USP. 単位の B. TSH を検出した。2) この反応において, 初めて TSH の種属特異性が顕著に示された。3) 人血清は, 両反応を著しく阻害する非特異性阻害因子を持っていることがわかった。この非特異性阻害作用は, 人 γ -globulin でより強く示された。人血清 TSH を Bates 氏 percolation 法によって抽出する時, 血清蛋白の大部分が除去される。それ故, この阻害因子も除かれるであろうと推考し, percolation 処理血清を用いて, さらに検討をすすめた。その処理血清と抗原被覆血球の間の血球沈降像は, 典型的な非凝集血球沈降像に類似するようになり, 阻害因子はある程度除かれたと考えられた。しかし, その像の判読は, なお困難であった。radioimmunoprecipitation reaction では, なお非特異性因子の作用が認められた。4) 抗 TSH 血清は, LATS の生物学的活性を中和しえなかった。5) 人下垂体後葉のあるものは, McKenzie 法で TSH 反応を示したが, これらの生物学的活性は, 抗 TSH 血清により中和されなかった。その原因は不明であった。

本研究を結論するに, 免疫学的測定方法により TSH の定量の可能性が証明せられたが, 人血清中の TSH 測定への実際的应用は, この反応におよぼす血清中の非特異的阻害因子の問題が解決されるまでは, 限定されたものであろう。しかしながら, 抗 TSH 血清はすでに, LATS の確認, TSH 様反応を示す本態不明の物質の検出に用いられている。TSH の免疫学的検索方法は, 今後さらに, TSH の種属特異性, その構造と活性の検討等に欠くべからざるものとなるであろう。

論文審査の結果の要旨

人血清 TSH の測定にはじゅうらい種々の生物学的方法が試みられているが, 未だ満足すべきものはない。著者は人血清 TSH の免疫学的測定の可能性について種々の検討を行なった。まず豚 TSH の抗原性, 抗豚 TSH 血清の免疫学的, 生物学的性状を明らかにし, 抗豚 TSH 血清が人および牛 TSH の生物学的活性を中和すること, 赤血球凝集阻止反応を用いて生理的食塩水中の 0.1m USP. 単位/ml の豚 TSH の測定が可能であることを認めた。さらに radioimmunoprecipitation reaction (RPR) を用いて生理的食塩水中の 0.03m ~ 0.2m USP. 単位/ml の牛 TSH の検出が可能であること, この反応においては TSH の種族特異性が認められることを明らかにした。人血清中の TSH の測定については, 血清中に赤血球凝集阻止反応および RPR の両反応を阻害する非特異的阻害因子の存在することを明らかにし, 人血清 TSH を percolation 法により抽出すると, 赤血球凝集阻止反応における阻害因子はある程度除かれるが, RPR ではなお阻害因子の存在することを認めた。なお LATS は抗 TSH 血清によってその生物学的活性が中和されないことを証明した。

以上本論文 TSH の免疫学的測定法について基礎的吟味を加え, その可能性と適用の限界を明らかにしたもので, TSH の研究に有用な資料を提供するものであり, 医学博士の学位論文として価値あるものと認める。