

Title	血清ThyroglobulinのRadioimmunoassayによる測定とその臨床応用
Author(s)	岸野, 文一郎
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31896">https://hdl.handle.net/11094/31896</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	岸野文一郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4030 号
学位授与の日付	昭和 52 年 7 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 条該当
学位論文題目	血清 Thyroglobulin の Radioimmunoassay による測定とその臨床応用
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 宮井 潔

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

Thyroglobulin (Tg) は甲状腺内において合成される蛋白の大部分を占め、その蛋白内のチロジン基のヨード化により甲状腺ホルモンの合成が行われる。しかし正常者及び各甲状腺疾患患者の血中の Tg の存在については不明な点が多い。また TSH を含む甲状腺刺激物質に対する甲状腺の反応として、receptor -adenyl cyclase 系、甲状腺ホルモンの合成分泌の面からの分析は数多くなされているが、甲状腺ホルモンの合成の場を提供している Tg についての検索は数少ない。そのため、私は二抗体法による血清 Tg の Radioimmunoassay (RIA) を開発し、正常者及び甲状腺疾患患者の血清 Tg の測定を試み、更に刺激物質に対する甲状腺の反応を血清 Tg の動態を指標として、Tg の面から検討を加え、その臨床応用についても検討した。

#### 〔方法〕

1) 臨床対象：正常者は内分泌疾患を有しない男子 29 例、女子 20 例を対象とし、各甲状腺疾患患者は阪大第 2 内科外来及び入院患者で、臨床的及び機能検査、組織検査により診断の確定した者を選んだ。

2) 抗原 (Tg) の精製と抗体 (anti-Tg) の作製：Tg はバセドウ病のため手術をうけた甲状腺より 0.0035 M phosphate buffer, 0.15 M NaCl, pH 7.0 (PBS) で salting out 後、Sephadex G-200 次いで Sepharose 4 B による column chromatography により精製した。精製 Tg は、超遠心分析で 19S の単一の peak を得、免疫電気泳動法で Tg 自己抗体陽性の橋本病患者血清とは単一の沈降線を形成し、抗人全血清とは反応を示さなかった。Tg 抗体は精 Tg を用い家兔に注射、免疫し作

製した。抗原及び抗体は $-20^{\circ}\text{C}$ で保存した。

3) 抗原(Tg)の標識: Greenwood等の方法に準じた。

4) Tg RIA:  $12.5 \times 75\text{mm}$ のガラス試験管内で以下で如く行った。①標準 Tg ( $0 \sim 1,000\text{ng/ml}$ ) 又は被検血清  $200\mu\text{l}$  (稀釈液は1% bovine albumin を使用) ② $^{131}\text{I}$ -Tg  $200\mu\text{l}$  ( $0.05\text{ M EDTA}$ ,  $\text{PBS}$ ,  $\text{pH } 7.0$ で約 $15,000\text{ cpm}$ に稀釈) ③ AnTi-Tg 血清 $80,000$ 稀釈  $100\mu\text{l}$  ④  $\text{PBS } 200\mu\text{l}$ を混和後、 $4^{\circ}\text{C}$  5日間 first incubation し、遊離と結合の Tg を分離するため、0.7%正常家兔血清  $100\mu\text{l}$ , 8倍稀釈の抗家兔 $\gamma$ -globulin ヤギ血清  $200\mu\text{l}$ を加え、 $4^{\circ}\text{C}$ , 一夜放置後  $1,000 \times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ で遠心分離し沈降物の放射能を測定した。尚被検血清は Tg 自己抗体陰性の血清を用いた。

[成績]

1) Tg RIAの検討: 標識後の $^{131}\text{I}$ -Tgは、Tg抗体との結合能が標識後2日目60.4%、7日目24.7%、14日目14.9%と急速に低下する。 $^{131}\text{I}$ -TgとTg抗体との結合は、first incubation時間の長短により変動を示すため、至適な結合を示す5日間をfirst incubation時間とした。このTg RIA系の測定感度は $5\text{ ng/ml}$ であり、intra-assay及びinter-assayの変動係数は2.4%と12.0%であった。正常血清にTgを添加した時のTg回収率は平均102.9%であった。 $\text{T}_4$ ,  $\text{T}_3$ , DIT, MITの各thyroid analogueもこのTg測定系には影響を及ぼさなかった。頸部リンパ節と肺転移を認める甲状腺乳癌患者(M. T)の手術時得られた正常部甲状腺、癌部及び転移リンパ節よりの抽出液と血清の稀釈曲線は、Tg標準曲線と良好な平行関係を示した。

2) 正常者及び甲状腺疾患患者の血清Tg値: 正常者の血清Tgは男 $42.8 \pm 5.3\text{ ng/ml}$ (平均 $\pm$ SE) 女 $117.1 \pm 20.9\text{ ng/ml}$ であり、女子に有意に高い。未治療バセドウ病の血清Tgは $365.0 \pm 69.0\text{ ng/ml}$ で、正常女子と比べ有意に高い。治療により甲状腺機能が正常化したバセドウ病の血清Tgは、未治療群と比較し有意差を認めなかった。しかし寛解中のバセドウ病は、 $83.6 \pm 16.2\text{ ng/ml}$ と有意に低下していた。橋本病の血清Tgは $210.1 \pm 75.6\text{ ng/ml}$ , 甲状腺腫の血清Tgは $525.1 \pm 207.5\text{ ng/ml}$ と高値であった。Sheehan症候群(4例)は2例に血清Tgが $5\text{ ng/ml}$ 以下であった。

3) TSHに対する甲状腺分化癌組織の反応性: 転移病巣をもつ前記の甲状腺乳癌患者(M. T)の血清TgとTSHの変動を手術前後で観察した。血清Tgは術後、一過性の上昇を示し、その後は2日目迄は減少した。しかし術後3日以後は、血清TSHの上昇と平行し血清Tgは増加し、術後9日でTSH $45.7\mu\text{U/ml}$ (術前 $3.0\mu\text{U/ml}$ ), Tg $11,190\text{ ng/ml}$ (術前 $4,925\text{ ng/ml}$ )の高値を取った。この患者は甲状腺全摘及び転移リンパ節廓清を受け、甲状腺癌は肺転移病巣のみに認められる状態である。従ってこの血清TSH上昇に伴い増加した血清Tgの起源としては、肺転移病巣が考えられる。 $\text{T}_3$ 投与による内因性TSH分泌の抑制により、血清Tgは低下し、投与前値の95%低下の値を示した。外因性TSH(牛)注射によっても、この患者の血清Tgは、注射後24時間目に最大値に達する上昇を認めた。更に、甲状腺癌のため甲状腺全摘術を受け、現在頸部リンパ節転移のみを認める二症例においても、牛TSH注射による血清Tgの増加を認めた。これら3症例は甲状腺全摘後で、Tgの起源としては癌転移病巣のみの例である。従って、TSH反応性の血清Tgの増加を観察することは、甲状腺癌の転移の検索やホルモン療法の適否を判断する上で有力な手段となる。

〔総括〕

- 1) 二抗体法による血清 Tg RIA を開発した。
- 2) 正常血清 Tg に男女の有意差を認めた。
- 3) 未治療バセドウ病血清 Tg 値は、正常者に比し、有意に高値をとる。しかし治療による変動は認めなかった。
- 4) 甲状腺分化癌症例（転移病巣のみを有する甲状腺全摘者）において、内因性・外因性 TSH に反応する血清 Tg の上昇を認めた。

論文の審査結果の要旨

二抗体法による血清 Tg RIA を開発し、以下の結果を得た。1) 正常者血清 Tg に男女の有意差（男<女）を認めた。2) 未治療バセドウ病血清 Tg 値は、正常者より高値をとるが、治療中のバセドウ病血清 Tg には変動を認めなかった。しかし、寛解中のバセドウ病群に血清 Tg の低下を認めた。3) 甲状腺分化癌組織において、内因性・外因性 TSH に反応する血清 Tg の上昇を認めた。

これ等結果より、血清 Tg の測定は、バセドウ病や甲状腺癌の follow up study に有用であり、又甲状腺分化癌症例において、TSH 反応性の血清 Tg の測定は甲状腺癌転移病巣の検索やホルモン療法の適否を判断する上で有力な手段となる。