



Title	PATHOGENIC ROLE OF ASIALO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN GESTATIONAL THYROTOXICOSIS
Author(s)	鶴田, 絵里子
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39044
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	つる た え り こ 鶴 田 絵 里 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 1 8 0 2 号
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学位論文名	PATHOGENIC ROLE OF ASIALO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN GESTATIONAL THYROTOXICOSIS (妊娠甲状腺中毒症におけるアシアロ hCG の病因的役割)
論文審査委員	(主査) 教 授 網野 信行 (副査) 教 授 谷口 直三 教 授 岡田伸太郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

hCGはTSHとの類似性からTSH受容体にも結合してアゴニストとしてはたらく。胞状奇胎や絨毛癌患者で甲状腺機能亢進症がときに見られるのはこのためである。我々は、一般妊婦の一部でも妊婦初期のhCGの増加とともに甲状腺機能亢進症がおり、同時に重症の妊娠悪阻を呈することがあることを見だし、妊娠甲状腺中毒症と名づけた。このような病態は、妊娠甲状腺中毒症における血中hCGが、その濃度に比してとくに甲状腺刺激活性が高いためにおこっていると考えられたが、その分子的機序は不明であった。一方、性腺への作用においては、hCGの糖鎖構造の変化によって活性が変化し得ることが報告されているので、今回、妊娠甲状腺中毒症でのhCGの高い甲状腺刺激活性が糖鎖の変化によるのではないかと考え、検討をおこなった。

【方法】

79人の初期妊婦を悪阻の程度により4群に分類し、hCGの濃度・糖鎖の変化について、血中甲状腺機能、甲状腺刺激活性との関連において調べた (group I : 嘔気無し群24例。group II : 軽症悪阻群35例。group III : 重症妊娠悪阻群15例。group IV : 妊娠甲状腺中毒症群5例)。血中FT4, FT3, TSHは各々ラジオイムノアッセイで、hCGの免疫活性濃度はフルオロメトリックアッセイにて測定した。甲状腺刺激活性の測定は、ラット甲状腺細胞株FRTL-5を用いcAMP上昇を指標とした。なお血中の甲状腺刺激活性がhCGそのものによることをしめすため固相化抗hCG抗体処理により活性が消失することを確認した。hCG糖鎖構造の違いを検討するため、レクチン (Concanavalin-Aおよびricin) をもちいてhCGを分画し、妊婦各群における変化を比較した。さらに、hCG標品のノイラミダーゼ処理による甲状腺刺激活性の変化をFRTL-5を用いて測定した。

【成績】

- 1) 悪阻の程度が重症化するほどFT4, FT3は有意に高値を示し、TSHは有意に低値を示した。
- 2) 甲状腺刺激活性は悪阻の程度が増すほど高値を示した。しかしhCGの(免疫活性による)濃度は4群間で有意差を認めなかった。FT4との相関でも、FT4は甲状腺刺激活性とより強い相関 ($r=0.60$) があるが、hCG濃度との相関は低かった ($r=0.19$)。したがって、重症の妊娠悪阻・妊娠甲状腺中毒症ではhCGによる甲状腺機能亢進が関与しているが、高い甲状腺刺激活性はhCG濃度そのものとは関連せず、活性の高いhCG分子が増加していることによると考えられた。

3) レクチンカラムによるhCGの糖鎖の分析では、

- a) Concanavalin-AカラムによるUnbound, Weakly bound, Firmly boundの3分画中、Firmly bound分画 (high mannose, hybrid型の糖鎖をもつ) が重症妊娠悪阻群で、悪阻なし群に比し有意に増加していた ($P < 0.05$)。
- b) Sepharose 4 B-ricinカラムにおけるUnbound, Firmly boundの2分画中、Firmly bound分画が妊娠甲状腺中毒症群において他群より明らかに増加していた ($P < 0.03$)。Firmly bound分画には、糖鎖末端にシアル酸の無い asialo-hCGが多く含まれており、この増加している asialo-hCGが高い生物活性を持っている可能性が示唆された。
- 4) hCG標品をノイラミニダーゼ処理してアシアロ化したものの甲状腺刺激活性を測定すると、処理前より有意に甲状腺刺激活性が増加していた。したがって、asialo-hCGが、高い甲状腺刺激活性を示し得ることが確認された。

【総括】

妊娠甲状腺中毒症では、甲状腺刺激活性の高い asialo-hCG分子が増加していて、そのために甲状腺機能亢進症を生じ、種々の症状を呈するのであろうと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文はhCGとTSHの spillover 現象に注目し、従来より私共の教室で明らかにしてきた初期妊婦の甲状腺中毒症の発症機作につき検討したものである。その原因が甲状腺刺激活性の高いhCGによるものではないかと推測し、hCGの糖鎖変化につき調べた。その結果、糖鎖末端にシアル酸の欠損した asialo-hCGが妊娠甲状腺中毒症群において他の悪阻の無い群、もしくは軽い悪阻を有する初期妊婦群に比し有意に増加していることが判明した。また、hCGの標品をノイラミニダーゼ処理してアシアロ化したものは処理前より有意に甲状腺活性が増加していることも判明した。本論文は甲状腺刺激活性の高い asialo-hCG分子が妊娠初期に増加し、そのために妊娠甲状腺中毒症が生じることを明らかにしたもので、学位論文として価値のあるものと認められる。