



Title	Subtypes of Anti-TSH Receptor Antibodies Classified by Various Assays Using CHO Cells Expressing Wild-Type or Chimeric Human TSH Receptor
Author(s)	渡邊, 幸彦
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41066
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	渡 邊 幸 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 4 4 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 11 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Subtypes of Anti-TSH Receptor Antibodies Classified by Various Assays Using CHO Cells Expressing Wild-Type or Chimeric Human TSH Receptor (ヒト TSH レセプターおよびキメラレセプター発現細胞を用いた各種測定方法による TSH レセプター抗体の分類)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 網野 信行 (副査) 教 授 平野 俊夫 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] TSH レセプター抗体の多様性について調べる為に、ヒト TSH レセプター (WT) 及び TSH/LH.CG キメラレセプター発現 (MC2) 細胞を用いて甲状腺刺激活性 (TSAb), 甲状腺刺激阻害活性 (TSBAbs), 抗 IgG 抗体による変換甲状腺刺激活性 (Conversion-TSAb), さらに TSH 結合阻害活性 (TBII) について調べた。

[方法] 31例の TSH レセプター抗体陽性の自己免疫性甲状腺疾患患者血清を対象とした。細胞はヒト TSH レセプター (WT) 発現 CHO 細胞とヒト TSH レセプターのアミノ酸90-165を LH/CG レセプターに置換したキメラレセプター (MC2) 発現 CHO 細胞を用いた。

TSAb 測定は患者イムノグロブリンによる培養 CHO 細胞に対する cAMP 産生刺激をもとめた。TSBAbs 測定は培養 CHO 細胞に対する TSH による cAMP 産生刺激の患者イムノグロブリンによる抑制効果をもとめた。

Conversion-TSAb は培養 CHO 細胞レセプターに結合した患者イムノグロブリンに抗ヒト IgG 抗体を追加結合させたときの cAMP 産生刺激をもとめた。

TBII は可溶化 WT 及び MC2 細胞膜を用いて放射性ヨード標識 TSH のレセプター結合に対する患者血清中イムノグロブリンの阻害効果を調べた。

[成績] TSH による培養 WT 細胞及び MC2 細胞の cAMP 産生反応は同様であった。TSAb は WT 細胞で26例が陽性であった。一方 MC2 細胞では、このうち20例 (77%) が陰性化した。また TSBAbs は WT 細胞及び MC2 細胞で7例が陽性であり、両細胞を用いたときの測定結果は一致した。

Conversion-TSAb 測定では TSBAbs 陽性の 5 例は WT 細胞及び MC2 細胞いずれでも cAMP 産生刺激活性が出現した。TSAb が MC2 細胞で陰性化した20例での変換実験では10例 (50%) で MC2 細胞の cAMP 産生刺激活性が現れた。

TBII は WT 細胞を用いた場合、今回調べた TSAb あるいは TSBAbs 陽性31例のいずれもが陽性であった。また TSAb 値と TBII 値では $r=0.52$ の弱い相関関係が認められた。一方、MC2 細胞では TSAb あるいは TSBAbs 陽性血清は全例 TBII 陽性であったが、TSAb が MC2 細胞で陰性化した20例中10例が TBII 陽性であった。これは変換実験

で cAMP 産生刺激がみられた例と一致しており、TBII 値と Conversion-TSAb 値との間で $r=0.86$ の相関関係が得られた。

以上の結果より、TSH レセプター抗体を少なくとも 2 種の TSAb, 1 種の TSBAb, および non-functional のタイプを含む 3 種の TBII に分けることができた。これらの成績を総合して、患者血清を新しく 5 種のタイプに分類できた。すなわち 1 型 TSAb と 1 型 TBII を有する A タイプ, 1 型 TSAb と 1 型 TBII および 2 型 TBII を有する B タイプ, 1 型 TSAb と 2 型 TSAb と 1 型 TBII および 2 型 TBII を有する C タイプ, TSBAb 型 TBII と 1 型 TBII と 2 型 TBII と 2 型 TBII を有する D タイプ, 1 型 TSAb と 2 型 TSAb と TSBAb 型 TBII と 1 型 TBII および 2 型 TBII を有する E タイプに分類できた。

[総括] ヒト TSH レセプター (WT) および TSH-LH/CG キメラレセプター (MC2) 発現 CHO 細胞を用いて、甲状腺刺激活性 (TSAb), 甲状腺刺激阻害活性 (TSBAb), 抗 IgG 抗体による変換甲状腺刺激活性 (Conversion-TSAb), さらに TSH 結合阻害活性 (TBII) を測定することにより TSH レセプター抗体の分類を試みた。

1. TSAb は TSH レセプターのアミノ酸90-165を認識する 1 型と90-165以外を認識する 2 型の少なくとも 2 種の存在が考えられた。
2. TSBAb は TSH レセプターのアミノ酸90-165以外を認識し、WT 細胞および MC2 細胞のいずれでも抗ヒト IgG 抗体の作用により TSAb 様活性を示す 1 種が確認された。
3. TBII は 3 種類の TBII に分類された,
 - 3-1 TSH レセプターのアミノ酸90-165を認識する 1 型 TBII
 - 3-2 TSH レセプターのアミノ酸90-165以外を認識しており、TSAb および TSBAb 活性をもたない不活性型の抗体で、抗ヒト IgG 抗体の作用により TSAb 様活性が出現する 2 型 TBII
 - 3-3 TSBAb と同じと考えられる TSBAb 型 TBII
4. 以上の結果の組み合わせにより、自己免疫性甲状腺疾患患者血中の抗 TSH レセプター抗体を新しく 5 種に分類できた。

論文審査の結果の要旨

TSH レセプターに対する自己抗体は、自己免疫性甲状腺疾患における甲状腺機能異常症発生の重要な因子である。今回ヒト TSH レセプター (WT) および TSH-LH/CG キメラレセプター (MC2) 発現 CHO 細胞を用いて、甲状腺刺激活性 (TSAb), 甲状腺刺激阻害活性 (TSBAb), 抗 IgG 抗体による変換甲状腺刺激活性 (Conversion-TSAb), さらに TSH 結合阻害活性 (TBII) を測定することにより TSH レセプター抗体の多様性を検索し、新しい分類を試みた。

TSAb は TSH レセプターのアミノ酸90-165を認識する 1 型と90-165以外を認識する 2 型の少なくとも 2 種の存在が考えられた。TSBAb は TSH レセプターのアミノ酸90-165以外を認識し、WT 細胞および MC2 細胞のいずれでも抗ヒト IgG 抗体の作用により TSAb 様活性を示す 1 種が確認された。TBII は 3 種類の TBII に分類された、即ち TSH レセプターのアミノ酸90-165を認識する 1 型 TBII, TSH レセプターのアミノ酸90-165以外を認識しており、TSAb および TSBAb 活性をもたない不活性型の抗体で、抗ヒト IgG 抗体の作用により TSAb 様活性が出現する 2 型 TBII, および TSBAb と同じと考えられる TSBAb 型 TBII である。

以上の結果の組み合わせにより、自己免疫性甲状腺疾患患者血中の抗 TSH レセプター抗体を新しく 5 種に分類できた。以上の研究は甲状腺機能異常の発生機作を究明する上で、極めて重要と考えられ、学位に値するものと認められる。