OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Subtypes of Anti-TSH Receptor Antibodies Classified by Various Assays Using CHO Cells Expressing Wild-Type or Chimeric Human TSH Receptor
Author(s)	渡邉, 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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	渡邉幸彦（わたなべゆきひこ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 13447 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（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）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。TSBAb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TSBAb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TSBAb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TSBAb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TSBAb陽性血清は全例TBII陽性であったか，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。