

TSH刺激による甲状腺 cAMP 反応を抑制する Immunoglobulin の臨床的意義について

中島博徳、佐々木望、田丸清恵、露崎俊明、猪股弘明(千葉大小児科)

研究目的

TSH受容体抗体には甲状腺を刺激し、Graves病を惹起するもの(Thyroid Stimulating Immunoglobulin: TSI)やTSHの甲状腺への作用を阻害し甲状腺機能低下症の原因となるもの(TSH Binding-Inhibiting Immunoglobulin: TBII, TSH Stimulation-blocking Immunoglobulin: blocking Ig)等が存在する。この抗体が経胎盤性に新生児に移行し、新生児期に一過性に甲状腺機能亢進症や機能低下症の原因となることが知られ、その重要性が強調されている。本研究は新生児期を含め小児期の種々の甲状腺疾患におけるTSHの甲状腺作用を阻害する抗体の存在とその臨床的意義を明らかにすることにより、診断・治療に役立たせんとした。

研究方法

TBIIの測定は市販のSmithのキットによるRadioreceptor assayで、方法に従いSerum 50 μ lを用いて測定した。正常者10例でのTBIIは $-1.2 \pm 8.9\%$ (m \pm SD)で15%以上を陽性と判定した。Blocking Igの検出はブタ甲状腺培養濾胞を用いて、TSHによる甲状腺細胞のcAMP上昇を抑制するか否かで測定した。方法はブタ甲状腺を細切し0.1% collagenase 処理にて遊離細胞を得、0.5% agarose 処理の10 cm dishで0.5% Calf Serumを含むHam's F-12 medium中に $2 \sim 3 \times 10^5/ml$ となるように浮遊させた。培養は95% air 5% CO₂ 37°Cで行なった。活性の測定は培養後2~3日目に培養濾胞数 10^3 個にNaCl除去Hanks液(20 mM Hepes、0.5 mM 3-isobutyl-1-methyl-xanthin添加)100 μ lに、0.1 mU TSH (Thytropar: Armour社)とIg G 1mgを加えて行なった。用量反応はIg Gを0.1, 0.5, 1, 1.5mg/100 μ l加えて行なった。incubationは37°C 95% air, 5% CO₂で2時間行ない、遠沈後mediumを吸引し、沈渣に4°C、10% Trichloroacetic acid 300 μ l加え、4°Cに30分放置後水飽和エーテルで8回処理し乾固後にcAMPをRadioimmuno assay (Yamasa cAMP-RIAキット)で測定し

た。

Blocking Ig 活性は TSH 存在下で relative cAMP accumulation (%) を下記の如く計算した。

$$\frac{\text{cAMP accumulated of test IgG}}{\text{cAMP accumulated in the presense of normal pool IgG}} \times 100$$

また blocking Ig の用量反応性は accumulated cAMP f mole/tube で示した。測定は triplicate で行なった。

研究結果

1. 新生児の TBII と母親の TBII と blocking Ig について

TBII が陽性の母親 3 人から 1 例の一過性甲状腺機能低下症が生まれた (図 1)。他の 2 例の新生児の甲状腺機能は正常だった。母親の IgG を正常 IgG にて段階的に希釈して測定、得られた TSH との結合を 50% 阻害する IgG 量は症例 1, 2, 3 でそれぞれ 0.4 mg/ml, 0.7 mg/ml, 1.0 mg/ml であった (図 2)。

blocking Ig も 3 例の母親とも陽性で一過性甲状腺機能低下症の母親でその活性が最も強かった (図 3)。

2. 橋本病の TBII と blocking Ig について

診断時年齢 3 才から 14 才までの慢性甲状腺炎 (年齢 14~28 才) 7 例を対象とした。primary myxedema の 1 例を除き全例甲状腺腫を主訴に来院した。兄妹例と他の 1 例は徐々に甲状腺機能低下を来し T4 を投与中、他の 2 例は経過中著明な transient hypothyroidism の episode が 2 回みられた。その間短期間 T4 を投与した。他の 1 例は経過中甲状腺機能は正常であった。

TBII は全例陰性であった。blocking Ig は primary myxedema の 1 例と他の 1 例を除き陽性であった。4 例の IgG 0.1, 0.5, 1, 1.5 mg/100 μl は用量反応性に TSH による cAMP 産生を抑制した (図 4)。また他の 1 例も同様であった。また検討した 1 例の IgG は Graves IgG 1 mg/100 μl による cAMP 産生を用量反応性に抑制した。

考察

TBII 陽性で TSH 作用を block する抗体を有した 3 人の母親のうち、TBII の阻害活性及び blocking Ig の活性が最も強い例の新生児で一過性甲状腺機能低下症がみられた。しかし、TBII 活性がほぼ同様であった母親からの新生児は正常であり、単に blocking Ig の量的相異によるとも考えられるが、この Ig の heterogeneity を詳細に検討する必要があると思われる。

長期間経過を追った慢性甲状腺炎7例中5例でTSH radioreceptor assayでは陰性であったが、そのIgGはTSHによるcAMP反応を著明に抑制した。いずれの症例も甲状腺腫を有しており、甲状腺機能低下症出現時には甲状腺は更に腫大した。経過中 euthyroid の症例でもTSHによるcAMP産生が抑制されており、このIgGの甲状腺ホルモン産生に及ぼす影響については更に詳細に検討する必要があると考えられた。

結 論

RadioreceptorによるTBIIとBioassayによるTSI, TSH Stimulation-blocking Immunoglobulinを測定し、以下の成績および結論をえた。

1. TBII陽性の3人の母親から生まれた3人の新生児のうち1人に一過性甲状腺機能低下症がみられた。

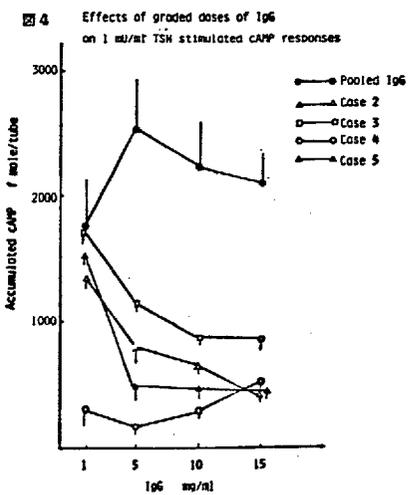
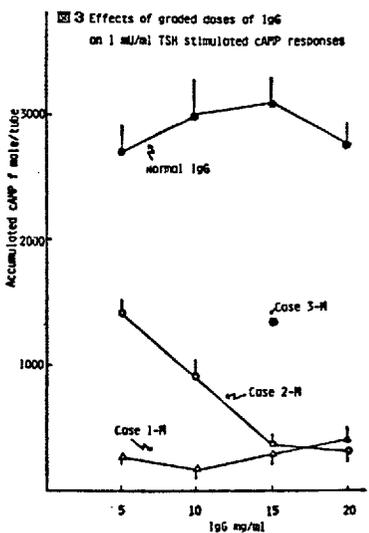
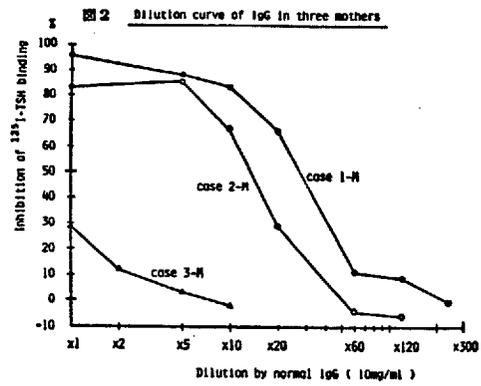
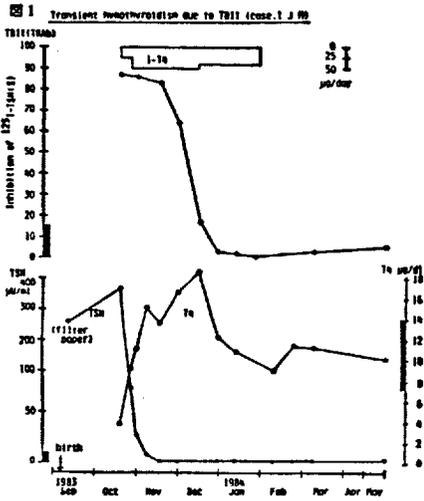
TSH Stimulation-blocking Immunoglobulinはいずれも陽性だったが、一過性甲状腺機能低下症をきたした新生児の母親で最も活性が強かった。本活性を母親で測定することは新生児の一過性甲状腺機能低下症の発症を予測しうると考えられた。

2. TBII陰性で甲状腺腫を有する慢性甲状腺炎の5例にblocking Immunoglobulinが検出され、検討した1例のIgGはGraves IgGのcAMP産生を抑制した。

甲状腺機能との関連は更に詳細な検討を要する。

References

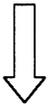
1. Matsuura, N., Yamada, Y., Nohara, Y., Konishi, J., Kasagi, K., Endo, K., Kojima, H. and Wataya, K. : Familial neonatal transient hypothyroidism due to Maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N. Engl. J. Med.* 303 : 738, 1980
2. Konishi, J., Iida, Y., Endo, K., Misaki, T., Nohara, Y., Matsuura, N., Mori, T. and Torizuka, K. : Inhibition of thyrotropin-induced adenosine 3',5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary myxedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57 : 544, 1983.
3. Nitsch, L. and Wollman, S.H. : Suspension culture of separated follicles consisting of differentiated thyroid epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77 : 472, 1980.
4. Kasagi, K., Konishi, J., Iida, Y., Ikekubo, K., Mori, T., Kuma, K. and Torizuka, J. : A new in vitro assay for human thyroid stimulator using cultured thyroid cells : effect of sodium chloride on adenosine 3',5'-monophosphate increase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54 : 108, 1982.





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

TSH 受容体抗体には甲状腺を刺激し、Graves 病を惹起するもの(Thyroid Stimulating Immunoglobulin:TSI)や TSH の甲状腺への作用阻害し甲状腺機能低下症の原因となるもの(TSH Binding-Inhibiting Immunoglobulin:TBII,TSH Stimulation-blocking Immunoglobulin:blocking Ig)等が存在する。この抗体が経胎盤性に新生児に移行し、新生児期に一過性に甲状腺機能亢進症や機能低下症の原因となることが知られ、その重要性が強調されている。本研究は新生児期を含め小児期の種々の甲状腺疾患における TSH の甲状腺作用を阻害する抗体の存在とその臨床的意義を明らかにすることにより、診断・治療に役立たせんとした。