

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 瀬 尾 麻 理

本研究は、cAMP-PKA系がTSHの最重要かつほぼ唯一のシグナルであるという概念に基づき開発された既存のTSH受容体抗体測定法に問題点があることから、より良くバセドウ病病勢を反映する系として患者IgGの有する甲状腺細胞増殖刺激活性を指標とするTSH受容体抗体測定法(Growth-stimulating activity of antibodies=GSAb)を確立し、更にGSAbがバセドウ病病勢を非常に良く反映することから、本症の病態がcAMP刺激よりも増殖刺激に強く関連した機構で形成されている可能性を考え、バセドウ病患者IgGによる甲状腺細胞増殖刺激経路の解明を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. バセドウ病患者のGSAbは病勢を反映し高値であり、対照群では有意に低値であった。典型例のみならず、TSH受容体結合能を指標とするTSH受容体抗体(=TBII)やcAMP産生能を指標とする刺激型抗体(=TSAb)が陰性の活動性例にてGSAbは高値であり、逆にTBII/TSAb高値の非活動性例にてGSAbは低値であり、非典型例においても正確に病勢を反映することが示された。またGSAbは抗サイログロブリン(=Tg)抗体強陽性例の除外により血中Tg濃度や患者IgGにより刺激・分泌される培養液中Tg濃度と良く相関することから、病勢判定法として優れていることが示された。
2. TSHと比較した場合のcAMPアナログの増殖刺激作用やPKA阻害薬によるTSHの増殖刺激抑制作用は完全ではな

いことから、TSH は cAMP 依存性経路のみならず cAMP 非依存性経路をも利用して増殖刺激を伝達する可能性が示され、一方、バセドウ病患者 IgG は cAMP アナログ との相加作用が認められ、PKA 阻害薬による IgG の増殖刺激抑制作用が認められないことから、主に cAMP 非依存性経路を増殖刺激に利用している可能性が示された。

3. cAMP 非依存性経路を利用して細胞増殖を刺激する IgG の主体が cAMP 産生能を欠く TSBA b クローンである可能性を考え、種々のモノクローナル抗体の増殖刺激活性を測定した結果、バセドウ病患者由来 TSBA b クローンは TSA b クローンより強い増殖刺激活性を持つことが示された。一方、特発性粘液水腫由来 TSBA b クローンは増殖刺激活性をもたず、TSH の増殖刺激を抑制する活性を認めた。このことから GSA b は TSBA b 活性すなわち TSH による cAMP 産生を抑制する活性を有しているという面では特発性粘液水腫患者由来の所謂『真の阻害型抗体』と区別できないが、増殖刺激活性の有無により増殖刺激型抗体 (=GSA b) と増殖刺激阻害型抗体 (GSBA b = Growth - stimulation blocking antibody) に区別可能であり、全く別種のものである可能性が考えられた。

以上、本論文は患者 IgG の増殖刺激経路として主に cAMP 非依存性経路が利用されており、それを刺激する IgG の主体が cAMP-PKA 系を刺激する TSA b クローンではなく、刺激阻害型抗体であると考えられていた TSBA b クローンのうちの一部であるという独自の発想の正当性を種々のモノクローナル抗体の増殖刺激活性を測定することにより明らかにした。本研究は増殖刺激活性をもつ TSBA b クローンが cAMP 非依存性経路を刺激してバセドウ病の病態形成に関与しているという新しいバセドウ病病因論を提言するものであり、バセドウ病の病因の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。