

バセドウ病における流血中免疫複合体の研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 船内, 正憲 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/858

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5号	学位授与年月日	昭和59年 3月26日
氏名	船内正憲		
論文題目	バセドウ病における流血中免疫複合体の研究		

医学博士 船内正憲

論文題目

バセドウ病における流血中免疫複合体の研究

論文の内容の要旨

バセドウ病は、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体に対する自己抗体の出現により惹起される自己免疫疾患とされ、種々の免疫異常が報告され、全身性エリテマトーデス等に見られる流血中免疫複合体が、本症にも認められると報告されている。

目的

バセドウ病に見られる流血中免疫複合体が、その病因、病態にいかなる役割を果たしているかを明らかにする目的で、本症の未治療例および治療例について、流血中免疫複合体と、本症の病態、抗TSH受容体抗体、ならびに、細胞性免疫能との関係を検討した。

対象・方法

対象は、未治療バセドウ病40例、メチマゾール治療中バセドウ病109例、正常者15例の計164例で、流血中免疫複合体は、(1)蛋白量を示すポリエチレングリコール法、(2)補体結合能を示すClq結合法、(3)プロテインAとの結合能を示すプロテインA結合法の3法により測定した。抗TSH受容体抗体は、TSH結合阻害率により、細胞性免疫能は、マイトゲン刺激に対するリンパ球幼若反応により測定した。

成績

- (1) 未治療バセドウ病の、各測定法による流血中免疫複合体の陽性率は、ポリエチレングリコール法で17.5%、Clq結合法で22.5%、プロテインA結合法で30%を示した。
- (2) Clq結合法による流血中免疫複合体値は血中サイロキシン値との間に負の相関($P < 0.01$)を示し、トリヨードサイロニン値、遊離サイロキシン値との間にも同様の傾向を示した。
- (3) 甲状腺腫が軽度の症例に、ポリエチレングリコール法およびプロテインA結合法による流血中免疫複合体の陽性例が有意に多かった。 $(P < 0.05)$ 。
- (4) 3法による流血中免疫複合体値と抗TSH受容体抗体との間にいずれも、有意の負の相関を認めた。
- (5) 本症のリンパ球幼若化反応は、T細胞マイトゲン刺激で低下、B細胞マイトゲン刺激で上昇傾向を示したが、流血中免疫複合体値とこれらとの間に、有意の相関を認めなかった。
- (6) 治療例の流血中免疫複合体値は、メチマゾールの維持量の減少に伴って、抗TSH受容体抗体と共に、低下した。

結論

バセドウ病に見られる流血中免疫複合体は、抗TSH受容体抗体の甲状腺ホルモン分泌刺激作用および甲状腺腫発現作用の両者に対して抑制的に作用する因子の一つとして、本症の病態に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者はバセドウ病患者の流血中免疫複合体(CIC)を測定し、CICと本症の病態、抗甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体抗体および細胞性免疫能との関係を明らかにし、バセドウ病の病態に関する新しい視点を見出した。

申請者は測定原理の異なる3つの方法、すなわち

- 1) 物理化学的方法としてpolyethyleneglycol(分子量6000)を用いるPEG沈降法(PEG法、安倍法)
- 2) 免疫生物学的方法として補体第一成分のClqを用いるClq結合法(Clq法、Zublerらの方法)及び
- 3) Protein A結合法(PA法)を用いてバセドウ病の未治療患者40例、メチマゾール(MMI)治療患者109例、正常者15例の164例(各グループの年齢分布22~68才)についてCICを測定した。又3種のマイトゲン(PHA, ConA, PWM)を用いてリンパ球の幼若化能を測定した。更に血中の抗TSH受容体抗

体、Long acting thyroid stimulator (LATS)、サイロキシン(T_4)、トリヨードサイロニン(T_3)、遊離サイロキシン(FT_4)、抗サイログロブリン抗体(TGHA)、抗マイクロゾーム抗体(MCHA)の測定を行ない、CICとこれらの関係、リンパ球幼若化能(LBG)との関係等について検討した。

I 未治療患者群： 1) CIC値と臨床症状との関係について検討した結果、PEG法とPA法でのCIC陽性率が甲状腺腫の軽度の群で有意に高く、Clq法で測定したCIC値と血中サイロキシンとの間に負の相関関係を認め、CICが甲状腺腫の増大および甲状腺ホルモン分泌を抑制するものと考えられた。CICの甲状腺濾胞上皮細胞のTSH受容体とTSHの結合阻害の機序について審査担当者と申請者との間で論じられ、CICを構成する抗原及び抗体について今後詳細な検討が必要であるとの意見の一致をみた。PEG法、Clq法、PA法の3法で測定したCIC値と抗TSH受容体抗体値との間に有意の負の相関関係が認められた(それぞれ $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)、このことはCICの抗原の一部がTSH受容体である可能性を示すものと考えられたが、一方CICが抗TSH受容体抗体の産生を抑制しているとも考えられた。2) マイトゲンによるリンパ球幼若化能は、Tリンパ球(PHA及びConA刺激)について低下しており、Bリンパ球(PWM刺激)については亢進している傾向を示した。そしてBリンパ球の幼若化能は抗TSH受容体抗体値との間に正の相関関係($P < 0.05$)を示した。これらのことからBリンパ球のTSH受容体に対するクローンの細胞数と質の問題が論じられた。

II メチマゾール(MMI)治療患者群： MMI 1日30mgより投与を開始し、以後正常甲状腺機能を維持するに必要なMMI投与量(維持量)となる様、段階的に減量したものを対象としている。

1) 抗TSH受容体抗体値は症状改善によるMMI維持量の減少にともなって低下した。この現象は患者を追跡した場合も同様な傾向を示した。

2) CIC(Clq法、PA法)の陽性率もMMIの維持量の減少に伴って有意に低下した。

3) PHA、ConAによるリンパ球の幼若化能(Tリンパ球)はMMI治療の影響を受けなかったが、PWMによるリンパ球の幼若化能(Bリンパ球)は有意に低下した。これらの結果をまとめてみるとMMI治療群においてはCICと病態、LBGと病態を未治療群と同様に論じることは出来ないが、CIC値、PWMによるリンパ球幼若化能、抗TSH受容体抗体の動態は本症の臨床的指標として使用出来る可能性を示した。

以上のような結果を総合して申請者は第V型過敏症の代表的な自己免疫病であるバセドウ病のCICは抗TSH受容体抗体の甲状腺ホルモン分泌刺激作用およびgoitrogenicな作用の両者に対して抑制的に作用する因子であると推論した。このことはバセドウ病の病態の本質を明らかにする1つの手掛りを与えるものであり、これらの研究結果を基にしてバセドウ病の病態解明の研究が進展することが期待された。

以上のような審査の結果、本審査委員会は本研究が医学博士の学位授与にふさわしいものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	吉田	孝人		
	副査	教授	山崎	昇	副査	教授
	副査	教授	金子	昌生	副査	助教授
						仁瓶禮之