

甲状腺疾患と 抗TSHレセプター抗体

第34回 日本臨床検査自動化学会
サテライトセミナーより

京都大学医学部附属病院
探索医療センター
赤水尚史



TOSOH

東ソー株式会社



京都大学医学部附属病院
探索医療センター

赤水尚史

甲状腺疾患と 抗TSHレセプター抗体

甲状腺機能の調節については、下垂体から甲状腺刺激ホルモン (TSH) が分泌され、甲状腺のTSHレセプターに作用することで、甲状腺ホルモン (T3,T4) の合成・分泌が促進されます。一方、T3,T4は、ネガティブフィードバック機構によって下垂体からのTSHの分泌を制限します。このようにして、甲状腺ホルモン (T3,T4) の血中濃度が一定レベルに維持され、甲状腺機能が正常に保たれます。

しかし、バセドウ病では、刺激型の抗TSHレセプター抗体 (TRAb) が出現しており、これが甲状腺のTSHレセプターに結合することで甲状腺を刺激してT3,T4が過剰に分泌され、甲状腺機能亢進症となります。一方、甲状腺機能低下症の場合、その多くは自己免疫によって甲状腺組織が破壊される橋本病を原因疾患とするものですが、一部の機能低下症では、阻害型のTRAbが関与しているものもあります。このように、TRAbには多様性があり、それによって病態も全く異なります。

本セミナーでは、「バセドウ病の病因・病態に関する研究」で世界的に活躍されており、抗TSHレセプター抗体にもたいへん詳しい、赤水尚史先生をお招きし、甲状腺疾患と抗TSHレセプター抗体 (TRAb) の関係に焦点を絞って、分かりやすくお話し頂きます。

Profile

赤水尚史 (あかみずたかし)

昭和30年1月1日生

現職 京都大学医学部附属病院 探索医療センター・探索医療開発部・
“グレリン創薬プロジェクト”・助教授

昭和55年	京都大学医学部卒業
昭和55年～56年	京都大学医学部附属病院 (研修医)
昭和56年～58年	神戸市立中央市民病院内科勤務 (研修医、内分泌専攻医)
昭和58年～62年	京都大学大学院 (第二内科)
昭和62年～平成2年	米国NIH客員研究員 (Leonard D Kohn博士の研究室)
平成 2年～3年	倉敷中央病院内科勤務 (内科医長)
平成 3年～8年	京都大学医学部臨床検査医学講座、助手
平成 8年～12年	京都大学医学研究科・臨床病態医科学 (第2内科)、助手
平成12年3月～7月	同上、院内講師
平成12年8月～13年11月	同上、講師
平成13年12月	現職

受賞歴

平成 6年 日本甲状腺学会・七条賞
平成 8年 日本内分泌学会・研究奨励賞
平成11年 日本臨床分子医学会・学会賞
平成12年 日本医師会医学研究助成

研究テーマ：バセドウ病の病因・病態に関する研究
グレリンに関する基礎的および臨床的研究

1 TSHレセプター抗体病とは

自己免疫性甲状腺疾患は、甲状腺疾患において最も多い疾患であり、バセドウ病と橋本病がその代表例であります。自己免疫性甲状腺疾患には、バセドウ病と橋本病以外に、抗TSHレセプター抗体によって引き起こされる「阻害型TSHレセプター抗体を有する甲状腺機能低下症」があります。このような甲状腺機能低下症とバセドウ病はともに抗TSHレセプター抗体によって引き起こされますので、TSHレセプター抗体病とも言われます(図1)。

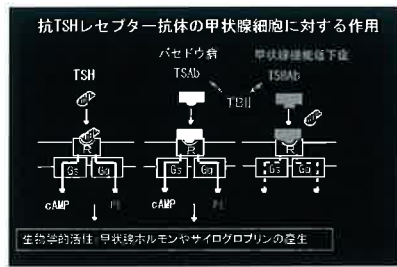
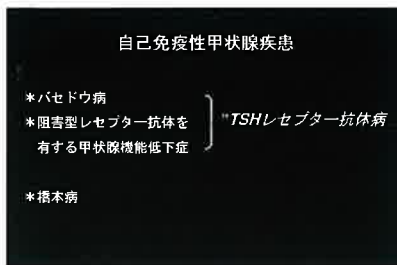


図3

一方、甲状腺機能低下症で認められる抗体は阻害型抗体TSBAb (thyroid stimulating blocking antibodies) とも呼ばれます。TSAbとTSBAbは共に生物学的活性に基づいて測定されます(図2)。すなわち、甲状腺細胞を用いて、抗体によるcAMP産生(図4)やTSHによるcAMP産生に対する抗体の阻害作用(図5)を指標とします。一方、TBIIは結合アッセイであり、標識TSHのTSHレセプターへの結合に対する抗体の阻害作用を指標とします(図6)。現在、TSAbとTBIIが保険適用のあるルーチン検査として認められています。

2 抗TSHレセプター抗体の測定法と多様性

抗TSHレセプター抗体は測定法によって様々な呼び方がなされています(図2)。上記で述べましたように、抗TSHレセプター抗体は甲状腺機能亢進症(バセドウ病)と甲状腺機能低下症の両方を引き起こします。甲状腺機能亢進症を引き起こすような抗TSHレセプター抗体は刺激型抗体(TSAb: thyroid stimulating antibodies)と呼ばれ、バセドウ病患者血清中に高頻度に検出されます(図2、3)。

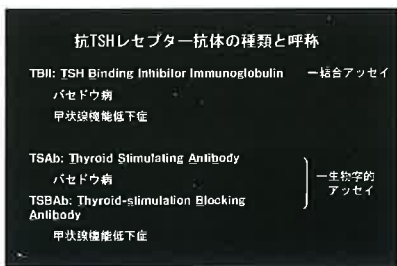


図2



図4

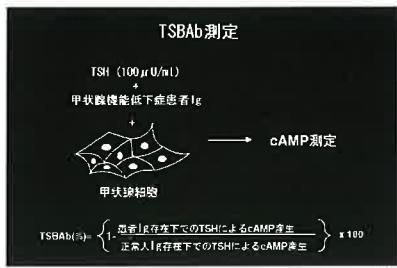


図5

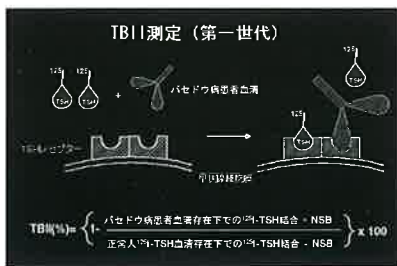


図6

3 種々の甲状腺疾患における抗TSHレセプター抗体値

ルーチン検査として最初に使用されたのは、TBIIであります。治療経過にかかわらずバセドウ病患者血清を測定しても大部分症例でTBII陽性となり、他の甲状腺疾患(橋本病、甲状腺腫瘍など)では陰性です(図7)。ただし、甲状腺機能低下症の一部でまれながらTBII強陽性となります(図7)。このような例が、阻害型TSHレセプター抗体を有する甲状腺機能低下症です。頻度は、甲状腺腫を有さない甲状腺機能低下症の約20%との報告があります(図8)。甲状腺機能低下症で検出されるTBIIが実際にTSBAb活性を有するかを検討した報告がいくつかありますが、多くの例で両者の活性は相関が見い出されています(図9)。

疾患	n	TBII activity (%)
正常人	19	0.06 ± 3.99
バセドウ病	185	22.55 ± 18.04
甲状腺機能低下症	19	4.41 ± 16.84
機能性甲状腺腫瘍	2	
亜急性甲状腺炎	2	
その他の甲状腺腫瘍	7	0.60 ± 5.00

図7

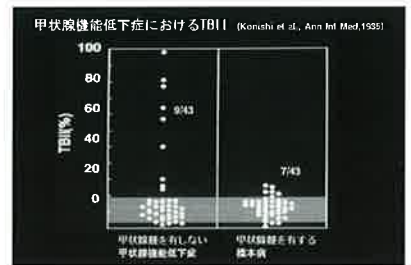


図8

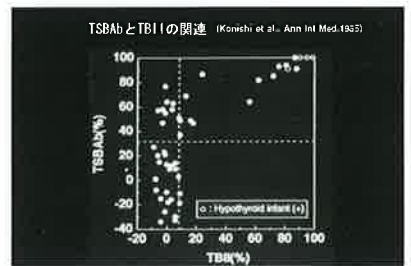


図9

一方、TSAb活性について見ますと、やはりバセドウ病に特異的かつ高頻度に陽性となります(図10)。しかも、抗体の活性と頻度は共にバセドウ病の臨床経過とともに変化します。すなわち、TSAb活性は治療とともに低下する傾向にあり、治療中のバセドウ病患者では陽性率も低下します。寛解患者の多くにおいてTSAbは陰性となり、再発例ではほとんど陽性です。TSAb活性で特徴的なことのひとつは、バセドウ病眼症において陽性率と活性が共に高いことです(図10)。バセドウ病眼症ではしばしば甲状腺機能正常(未治療にもかかわらず)である例(euthyroid Graves病)がありますが、このような例でも陽性例が多く、TBIIの場合と異なります(図11)。また、橋本病でTSAbが軽度陽性になることがあります。このような例は甲状腺機能低下が強く、高TSH血症の場合です。TSHの混入が偽陽性を招いていると考えられます(図10)。

バセドウ病の臨床経過を反映する点は、TBIIも同様で、TBII活性は治療とともに低下し、多くの寛解例で陰性、ほとんどの再発例で陽性です(図11)。

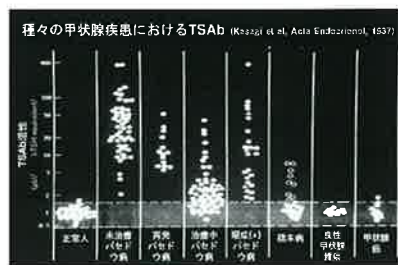


図10

バセドウ病におけるTBII活性 (森永英典ら、J Clin Lab Immunol, 1981)

	normal range	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
正常人	0.0-0.9											
未治療バセドウ病	0.0-18.0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
寛解(バセドウ病(非甲状腺機能亢進))	0.0-3.0											
治療中バセドウ病	0.0-17.0											
寛解中バセドウ病	0.0-12.0											
再発バセドウ病	0.0-12.0											

図11

4 抗TSHレセプター抗体の多様性はどうして生じるか? TSHレセプターの構造と自己抗体結合部位について

抗TSHレセプター抗体には、甲状腺機能亢進症をもたらすTSAbと甲状腺機能低下症をもたらすTSBAbが存在します。また、バセドウ病においても、TSAb活性とTBII活性は必ずしも相関せず、一方のみ陽性である例が少なからずあります(図12)。なぜ、このように多様な抗体が存在するのでしょうか。その理由として、TSHレセプターの異なった部位に結合する抗体が生成されることが提唱されています。

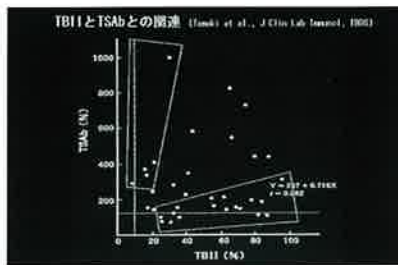


図12

TSHレセプターは764個のアミノ酸と数個の糖鎖が結合した大きな糖蛋白で、複雑な高次構造を有しています(図13)。細胞外にあって血中の自己抗体と結合しうるのは、N端の細胞外領域(約400個のアミノ酸)と細胞膜貫通領域の3個の細胞外ループがあり、多くの抗体結合部位(エピトープ)が存在します。



図13

自己抗体がTSHレセプターのどの部位に結合をするかどうかについては、部位特異的変異法(Site-directed mutagenesis)という方法によって研究が行われました。この方法の論拠は、「もし抗原のある部位を変異させて抗体活性が変化すれば、その変異させ

た部位が抗体活性に重要であることを示唆している」ということに基づいています。たとえば、N端側のあるアミノ酸を変異させるとTSAbの活性は極度に低下するが、TSBAbに関しては変化ないことが判明しました(図14)。細胞外領域のC端側では、その逆にTSBAbの活性が選択的に減弱しました(図15)。それらの検討結果をまとめますと、細胞外領域のN端側にTSAb結合部位が、C端側にTSBAb結合部位が存在すると考えられています(図16)。

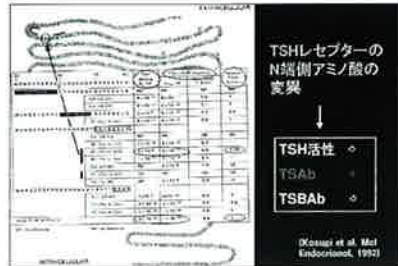


図14

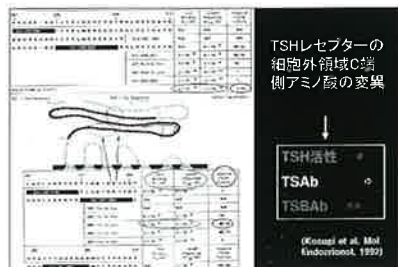


図15

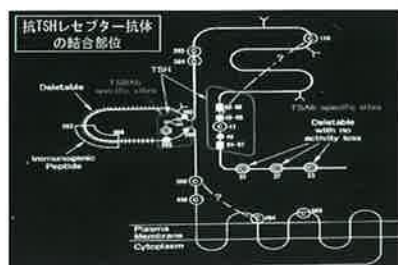


図16

このように抗TSHレセプター抗体の多様な生物学的作用発現は抗体結合部位の差異によって説明できるかと思えます。

このような抗体の異同を明らかにするには、モノクローナル抗体による検討が理想的です。我々は患者リンパ球から多数のモノクローナル抗TSH受容体抗体を作製してこの問題について検討しました。バセドウ病患者リンパ球の検討では、すべてのクローンがTSAbまたはTBIIの一方しか産生せず、

両抗体が異なったリンパ球集団から分泌されていると考えられました(図17)。

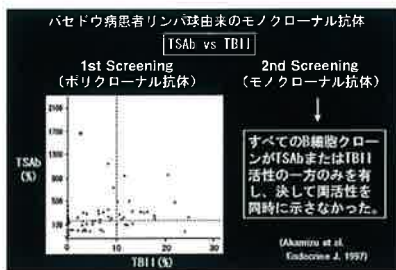


図17

一方、特発性粘液水腫患者リンパ球の検討では、TBII陽性クローンはすべてTSBAb陽性を示したことから両抗体の大部分は同一ではないかと考えられました(図18)。すなわち、TSBAbの多くはTBII活性を有するが、TSAbはほとんどの場合TBII活性を有さない、と我々は考えています(図19)。実際にこのような関係を裏づけるような症例に出会うことがあります。たとえば、臨床経過中に甲状腺機能亢進症と甲状腺機能低下症とをくり返したバセドウ病の症例において抗TSHレセプター抗体活性を測定すると、TBII活性はTSAb活性よりむしろTSBAb活性とよく相関していた報告があります(図20)。

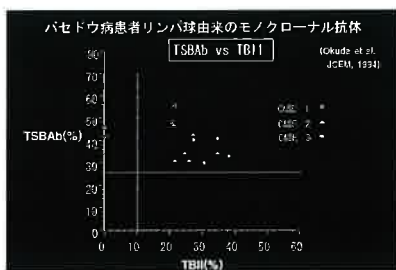


図18



図19

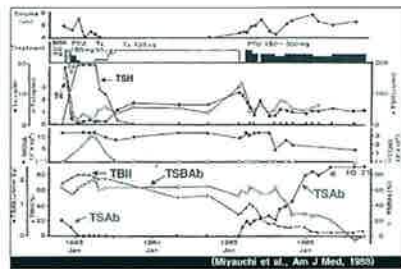


図20

5 抗TSHレセプター抗体測定 の臨床的意義

以上述べたことから、抗TSHレセプター抗体測定の臨床的意義をまとめますと、バセドウ病や甲状腺機能低下症の診断的意義、バセドウ病の寛解、予後などの臨床経過評価における意義などが挙げられます。その他に、新生児における一過性甲状腺機能異常の推定、放射性シンチグラフィ禁忌の妊婦や授乳婦のバセドウ病の診断にも有用です(図21)。

抗TSHレセプター抗体の臨床的意義

- 診断的意義: バセドウ病 (TBII, TSBAb)
バセドウ病眼症 (TSAb)
甲状腺機能低下症 (TBII, TSBAb)
- 臨床経過: バセドウ病の寛解や再発の指標
バセドウ病の予後の判断
- その他: 新生児における一過性甲状腺機能異常の推定
妊婦や授乳婦のバセドウ病の診断に有用

図21

6 抗TSH抗体について

TBII測定において、非常に低い値が出る場合があります。我々が最初に経験した例は-65%と-102%でした(図22)。

異常TBII低値を呈した症例 (Akamizu et al., JCEM, 1994)

	患者1 53才、男性 未治療バセドウ病	患者2 49才、男性 治療中バセドウ病 (放射性ヨード治療後)
甲状腺腫	+	+
眼球突出	-	+
Total T4 (μg/dl)	22.9	9.4
Total T3 (ng/dl)	417	164
TSH (μU/ml)	< 0.155	< 0.155
MCIA	1 × 1000	-
IGHA	1 × 1000	-
TBII (%)	-65%	-102%
TSAb (%)	571%	223%

図22

標識TSH結合はTSHレセプター非存在下でも非常に高く、患者血清中にTSH結合物質の存在が疑われました(図23)。標識TSHに対する親和性はヒトTSHよりウシTSHの方により高いものでした(図24)。ゲルろ過によってTSH結合物質の分子量はIgGにほぼ一致し(図25)、電気泳動後の免疫沈降法および標識TSHによるオートラディオグラフィーによって抗TSH抗体であることが確認されました(図26)。

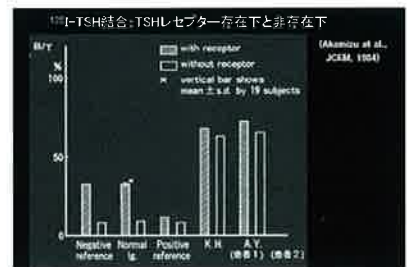


図23

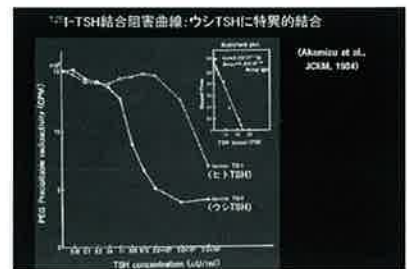


図24

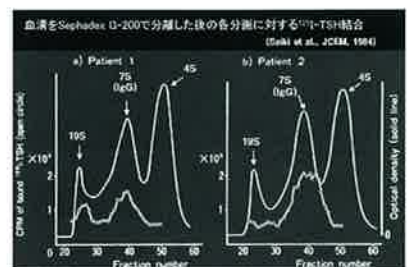


図25



図26

以上より、このTSH結合物質が抗TSH抗体であることが判明しました。なぜ、ヒトTSHよりウシTSHに高親和性であるのかは現在でも不明ですが、他の研究者からの報告でもウシTSHに高親和性の抗体の方が多く認められています。その後、我々はヒトTSHに対して高親和性を示す抗体を経験しました(図27)。この症例ではTSHのアッセイにも影響を与え、甲状腺ホルモン上昇にもかかわらずTSHが検出可能でした。抗TSH抗体の頻度はそれほど高くありませんが、TBIIやTSHのアッセイ系に影響を与える場合があることを留意する必要があります(図28)。尚、最近発売された第二世代のTBIIアッセイでは、抗TSH抗体の影響を受けないように工夫されています。

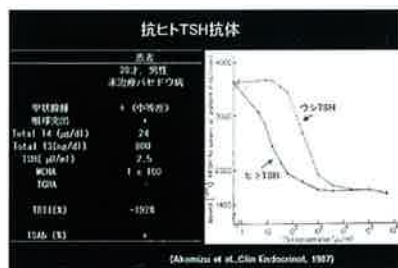


図27

- 頻度はまれ、約1.2%
- ウシTSHに高親和性の高いものが多いが、ヒトTSH特異的な場合もある。
- 産生機序は不明。
- アッセイ系への影響
 - 1) TBIIアッセイ
 - 第一世代TBIIアッセイでは異常値をもたらす。
 - 第二世代のTBIIアッセイではほぼ問題にならない。
 - 2) TSHアッセイ
 - ヒトTSH抗体が存在する場合、異常値になることがある。

図28

ています。たとえば、高感度TBIIアッセイでもバセドウ病の寛解判断には不十分です。また、TBIIアッセイではTSAbとTSBAbの鑑別は不能であり、TSAbやTSBAbのアッセイは依然として煩雑です。今後は、抗TSHレセプター抗体アッセイの更なる高感度化や自動化が望まれると思います(図30)。

- 遺伝子組換え型ヒトTSHレセプターやモノクローナル抗TSHレセプター抗体の使用が可能
- 高感度化
- 非RIA化

図29

- 結合アッセイにおけるTSAb, TSBAbの鑑別化
- 更なる高感度化
- 自動化

図30

7 抗TSHレセプター抗体アッセイの改良と今後の課題

近年の分子生物学などの科学の進歩によって、遺伝子組換え型ヒトTSHレセプターやモノクローナル抗TSHレセプター抗体の使用が可能となりました。それらを利用して、抗TSHレセプター抗体アッセイ、特にTBIIアッセイの改良が行われ、高感度化と非RIA化が進められています(図29)。その詳細は他稿に譲りますが、依然として課題は残っ



TOSOH

製造販売元

東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部	☎(03) 5427-5181	〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店 バイオサイエンス	☎(06) 6344-3857	〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-2-6
名古屋支店 バイオサイエンス	☎(052) 211-5730	〒460-0003 名古屋市中区錦1-17-13
福岡支店	☎(092) 781-0481	〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店	☎(022) 266-2341	〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
カスタマーサポートセンター	☎(0467) 76-5384	〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1

バイオサイエンス事業部ホームページ <http://www.tosoh.co.jp/science/>

R100 環境・資源保護のため100%再生紙を使用しています。 2211YG-品番992195A