

## 阻害型 TSH 受容体抗体を発見

執筆者

田上 哲也

国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター

遠藤らは、ManleyやSmithらのラジオレセプターアッセイ(RRA)変法を用いて、TSI(IgGによる甲状腺細胞膜分画への<sup>125</sup>I標識TSH結合阻害)の測定を重ねていたが、1978年、ひとりの高度甲状腺機能低下症(甲状腺腫大を認めない特発性粘液水腫)患者が強いTSI活性を持つことを見出した。そのIgGは、LATS活性、LATSプロテクター活性、ヒト甲状腺アデニル酸シクラーゼ刺激活性を全く示さなかった。そのため、培養甲状腺細胞を用いたバイオアッセイを利用して、刺激活性(TSAb)とは反対の阻害活性を評価する方法を考案した(Thyroid stimulation blocking antibody: TSBAb)。具体的には、TSHの作用を抑える抗体機能を捉えるために、ヒト甲状腺組織由来の培養細胞に一定量のTSHを添加し、細胞内cAMP産生を誘導、患者IgGを同時に添加してcAMP産生量をラジオイムノアッセイ(RIA)で測定し、血清中IgGがTSHによる甲状腺(アデニル酸シクラーゼ)刺激を正常IgGと比較してどれだけ阻害するか(TSH刺激に対するcAMP産生を抗体が阻害する度合い)を評価した。この患者では、IgGがTSHのTSH受容体への結合を阻害し、その結果TSHは上昇しているが、甲状腺はTSHに無反応で甲状腺機能低下症を呈していると考えられた。このように、TSH受容体に対する抗体には刺激型だけでなく、阻害型も存在することを明らかにした。また、RRAで検出される抗体は生物活性を反映しないことから、TSIではなくTSH-binding inhibitor immunoglobulins(TBII)と呼ぶことも提唱した。現在、本バイオアッセイはBIOSENSOR TSBAb YAMASAとして、研究レベルで測定可能である。

2010年、Smithらは、日本人患者のリンパ球から阻害型ヒトTSH受容体モノクローナル抗体(K1-70)を樹立、現在バセドウ病および甲状腺眼症の治療薬の候補として、日本でも臨床試験が進んでいる。



遠藤啓吾先生