

## バセドウ病の診断と治療の歩み

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

### TSH受容体抗体測定法を開発

1964年、米国のKrissらは、LATSが血清の免疫グロブリン(Ig)G分画にあることを示した。1974年、英国のSmithとHallは、ヒト甲状腺膜とレセプター精製<sup>125</sup>I標識TSHによるラジオレセプターアッセイ(RRA)法を用い、バセドウ病患者IgGの88%がヒト甲状腺膜へのTSH結合を阻害することを示し、Thyroid-stimulating immunoglobulins(TSI)と呼んだ。その後、Smithらは、可溶化ブタ甲状腺膜分画を用いてポリエチレングリコール(PEG)でB/F分離する液相TSI測定系をキット化、日本でも上市された(第1世代TRAb)。1989年にTSH受容体がクローニングされると、1999年にベルギーのCostagliolaらは、固相化したヒトリコンビナントTSH受容体との結合阻害を定量的に測定するキットを開発(第2世代TRAb)。2004年にSmithらは、バセドウ病患者のリンパ球から刺激型TSH受容体モノクローナル抗体(M22)を樹立、TSHの代わりに、酵素や化学発光物質標識M22を用いた全自動免疫測定装置に対応した測定法を開発し(第3世代TRAb)、現在日本の臨床現場でも広く用いられている。

### 阻害型TSH受容体抗体を発見

遠藤らは、ManleyやSmithらのRRA変法を用いてTSI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、LATSプロテクター、ヒト甲状腺アデニル酸シクラーゼ刺激活性を全く示さず、むしろTSHによるアデニル酸シクラーゼ刺激を阻害することがわかった。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、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)と呼ぶことを提唱した。2010年、Smithらは、日本人患者のリンパ球から阻害型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。



Dr. Bernard Rees Smith



遠藤啓吾先生