

V. 内分泌疾患とホルモン受容体

2. 自己免疫疾患としての甲状腺疾患

長崎大学医学部第一内科 ながたき長瀧 しげのぶ重信 よこやま横山 なおかた直方

Key words : 自己免疫, 甲状腺, TSH 受容体抗体, アポトーシス

はじめに

自己免疫機序に基づく甲状腺疾患として、Basedow (Graves) 病、橋本病が知られている。両者の原著はアイルランドのRJ Graves, ドイツのCA von Basedow, 日本の橋本^{はかる}策によってそれぞれ1835, 1840, 1912年に出版された。さらに両疾患の病因は自己免疫機序に基づいており、自己抗原として甲状腺に特異的なサイログロブリン、マイクロゾーム抗原 (甲状腺ペルオキシダーゼ) さらにホルモン受容体であるTSH受容体が明らかになった。特に近年TSH受容体のクローニング後、この領域の研究は飛躍的に進んでいる¹⁾。

臨床的にも、甲状腺機能異常をもたらす疾患のほとんど(Basedow病、橋本病、特発性粘液水腫)が自己免疫性疾患ということになり、甲状腺疾患における自己免疫の関与の深さがうかがわれる。

1. TSH受容体抗体

1956年、橋本病患者の血清に自己抗体が発見されたのと同じ年に、Basedow病患者血中に甲状腺を刺激する物質がありbioassayでTSHよりも作用時間が長いことよりLATS (long acting thyroid stimulator) と呼ばれた。その後、LATSはIgGであり甲状腺組織で吸収されること、そして甲状腺の粗膜分画とTSHの結合を阻害することよりTSH受容体に結合する自己抗体であることが明らかになった。表1にTSH受容体抗体の発見の推移を年代順に示すが、自己抗体としての機能で分類すると、甲状腺刺激作用をもつTSAb(甲

表1. 自己抗体

LATS(long acting thyroid stimulator) : Adams 1956
HTS(human thyroid stimulator) : Onaya 1973
TBII(TSH binding inhibitory immunoglobulin) : Smith 1974
TSAb(thyroid stimulating antibody) : McKenzie 1976
TSBAb(thyroid-stimulation blocking antibody) : Konishi 1983

腺刺激抗体: thyroid stimulating antibody) と、刺激作用がなくTSH作用を阻害するTSBAb (甲状腺刺激阻害抗体: thyroid-stimulation blocking antibody) に大別される。

TSAb, TSBAbの測定法としては図1に示すようにcAMPを指標とするものが一般的である。TSH受容体抗体と甲状腺機能の関連 (clinical correlate) については今までに数多くの報告がある。図2にBasedow病におけるTSAb, 特発性粘液水腫におけるTSBAbの出現頻度を示す²⁾。TSAbは未治療のBasedow病で全例(他の報告でも90~100%)、TSBAbは粘液水腫の約半数で陽性であった。しかし、種々の機能をもつ抗体が同一患者血清中に存在することも判明しており、甲状腺機能が複数の抗体の作用の強さによって変化することもありうる。

2. TSH受容体抗体とBasedow病

Basedow病の甲状腺機能亢進症は甲状腺がTSAbにより刺激されるからであり、一方本症が

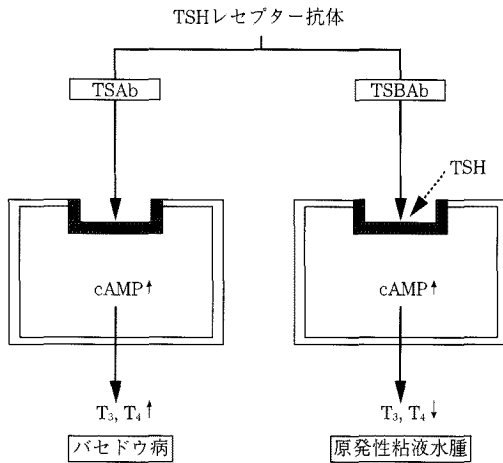


図1. TSHレセプター抗体の作用の多様性

TSAb: 甲状腺刺激抗体, TSBAb: 甲状腺刺激阻害抗体 (ブロッキング抗体)

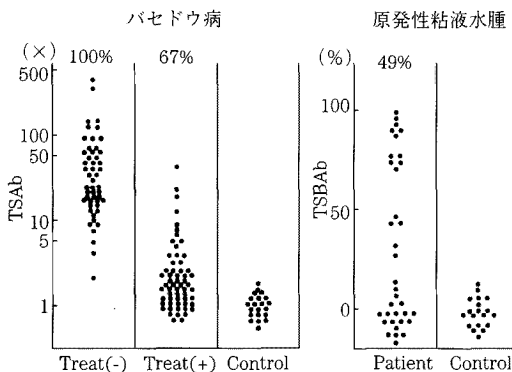


図2. 自己免疫性甲状腺疾患におけるTSH受容体抗体

寛解になるのは、1) TSAbが消失する、2) TSBAbが出現する、3) 甲状腺組織が破壊される、という機序が考えられる。現在の治療法としては抗甲状腺薬（ホルモン生成の抑制）、放射性ヨード（ β 線による甲状腺の破壊）、甲状腺全摘（ホルモンの合成の場の除去）があり、いずれも過剰なホルモン分泌の正常化に主眼をおくものであり、根本的治療法とはいえない。TSH受容体抗体は現状では診断にしか利用されていない。5つの甲状腺学会（米国 [ATA]、欧州 [ETA]、日本

[JTA]、韓国 [KTA]、中国 [CTA])におけるバセドウ病の治療法を比較した結果では、Index症例（中年女性、明らかな機能亢進症を認め、中等大の甲状腺腫を有する）に対する放射性ヨード治療の比率はATA69%に対して、ETA 22%、JTA 11%、KTA 11%、CTA 22%であり、依然米国以外で抗甲状腺薬がFirst choiceとして多く用いられている³⁾。一方、亜全摘術はKTA(約11%)以外はすべてごくわずか(1%以下)であり、全体の流れとしては手術治療の適応は減少している。Basedow病の薬物治療として、抗甲状腺薬に甲状腺ホルモン剤を併用する“combined therapy”の有効性に近年改めて注目が集まり議論を呼んでいる。Combined therapyが有用とする主旨は、抗甲状腺薬治療経過中にみられるTSHの上昇が自己抗原の放出を刺激し、TSH受容体抗体の持続的産生に連動する可能を推測して、甲状腺ホルモンの併用でTSH分泌を抑制し、TSH受容体抗体産生も抑えることを目的とした治療法である。この併用療法によりTSH受容体抗体は有意に低下し、休薬後の再発率も著明に減少すると報告された⁴⁾。

これに対して、combined therapyの有効性に関して国内外より幾多の反響がみられている。有用性を支持する論文も2編あるものの、否定的な報告が相次いでおり、いずれもTSH受容体抗体価および予後に対する有用性はなかったと結論している^{5,6)}。両者の相反する結果の方法論的な問題点として、研究プロトコールにおける抗甲状腺薬使用法、対象症例の重症度、休薬判定、TSH受容体抗体測定法などに違いがあるのか、不明な点は残っているが、現時点ではcombined therapyのadvantageが薄らいたことは否めない。

3. 甲状腺自己抗体と甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の病因として、自己免疫機序に基づくものとしては、橋本病と特発性粘液水腫がある。橋本病は甲状腺内に浸潤したリンパ球などによる免疫反応の結果、甲状腺濾胞細胞が障害されて機能低下をきたし、甲状腺は一般に腫大する。一方、特発性粘液水腫では、TSH受容体に対

する阻害型抗体によりTSH作用が阻害される結果、甲状腺機能は低下し甲状腺は萎縮する。前出の図2に示すように、約半数の症例で阻害型抗体(TSBAb)が検出される。

細胞障害作用を有する自己免疫抗体としては、従来よりマイクロゾーム抗体がADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) を有することは *in vitro* の研究で報告されていた。近年、マイクロゾーム抗体が甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)に対する抗体であることが解明され、精製したTPO抗原およびTPO抗体を用いた系においてもADCCが確認された⁷⁾。一方、サイログロブリン(Tg)抗体にはADCC活性は確認されていない。

橋本病(自己免疫性甲状腺炎)の診断基準^{8,9)}に関しては、いまだ統一されていない点があるが、一般臨床の場合における血中自己抗体(抗Tg抗体、抗TPO抗体)測定の意味については、測定法の高感度化に伴ない、組織診断との正診率が95%以上という結果が得られている。

甲状腺機能低下症においても甲状腺自己抗体は診断上は有用であるが、治療面では自己抗体を抑制するような治療法は一般には行わず、甲状腺ホルモン製剤(合成L-サイロキシン)による補充療法が原則である。

4. 甲状腺とアポトーシス

甲状腺疾患に最も普遍的にみられる徴候は甲状腺腫である。自己免疫性甲状腺疾患においても、Basedow病と橋本病では甲状腺腫を認める。一方、特発性粘液水腫では逆に甲状腺は萎縮する。甲状腺腫の形成には、甲状腺濾胞細胞の増殖と細胞死のバランスが関与することが推測される。甲状腺細胞の増殖にはIGF (Insulin-like growth factor), TGF (Transforming growth factor), FGF (fibroblast growth factor) などの成長因子の関与が多数報告されている。一方、生理的な細胞死であるアポトーシスが甲状腺濾胞細胞にも存在することはすでに報告されているが¹⁰⁾、甲状腺腫のホメオスタシスの維持にどの様に関与しているかは未だ不明である。TSHの作用についても

表2. 甲状腺腫とアポトーシス
-TSH, TSBAbとアポトーシスの関連-

	Fas発現	Bcl-2発現	アポトーシス発現 (抗Fas抗体誘導)
(-)	約50%	約90%	(-)
TSH	↓↓	→	(-)
TSAb	↓↓	→	(-)
IFN- γ	↑↑	→	(++)
IFN- γ + TSH	↑	→	(+)
IFN- γ + TSAb	↑	→	(+)

表3. 特発性粘液水腫とアポトーシス
-TSBAbとアポトーシスの関連-

	Fas発現	Bcl-2発現	アポトーシス発現 (抗Fas抗体誘導)
(-)	約50%	約90%	(-)
IFN- γ	↑↑	→	(++)
IL-1 β	↑↑	→	(++)
TSH	↓↓	→	(-)
TSH+ TSBAb	→	→	(-)

*in vivo*では甲状腺腫形成作用を認めるものの、*in vitro*では増殖作用は確認されていない。表2にTSH, TSBAbと甲状腺濾胞細胞のアポトーシスの関連を示す。Fas抗原はFasリガンドが結合することにより細胞にアポトーシス誘導のシグナルを伝える受容体であり、一方、Bcl-2はアポトーシス過程を抑制する細胞内蛋白である。甲状腺濾胞細胞は*in vitro*では、約半数の細胞でFas抗原を発現しており、Bcl-2はほとんどの細胞(約90%)で陽性であった。これに対して、種々のサイトカイン(IFN- γ , IL-1 β)はFas抗原の発現を増強(約90%)し、抗Fas抗体によるアポトーシスも著明に誘導された。これに対して、TSHとTSAbはいずれもFas発現および抗Fas抗体によるアポトーシス誘導を有意に抑制した。Bcl-2はいずれの場合においても変化は見られなかった。この結果より、TSHは*in vitro*において細胞増殖作用は確認されていないものの、サイトカインで発現が亢進したアポトーシスを抑制することにより甲状腺腫形成に関与すること¹¹⁾、さらに、TSAbもBasedow病におけ

る甲状腺腫形成に対して、TSHと同様の作用により関与することが推測された。表3にはサイトカイン、TSBAbとアポトーシスの関連性を示す、IFN- γ 、IL-1 β は前述の如く、甲状腺濾胞細胞のFas関連アポトーシスを誘導するがTSBAbはTSHやTSAbと異なり、Fas発現とアポトーシスを抑制する作用は認めなかった。この結果より、特発性粘液水腫では種々のサイトカインによる甲状腺濾胞細胞のアポトーシスが誘導される一方で、TSBAb自体にはアポトーシス抑制作用を認めず、かつTSH作用を抑制することより、甲状腺機能低下と甲状腺萎縮をきたすことが推測された。

おわりに

代表的な甲状腺疾患であるBasedow病、橋本病、および特発性粘液水腫が自己免疫疾患であり、TSH受容体に対する自己抗体が病因および病態(甲状腺腫、甲状腺機能)に深く関与していることが解明されている。今後は今までに解明された結果を治療に結びつけて、根本的治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) Nagayama Y, Rapoport B: The thyrotropin receptor 25years after its discovery: new insight after its molecular cloning. *Mol Endocrinol* 6: 145, 1992.
- 2) 長瀧重信: 自己免疫性甲状腺疾患, 日内会誌 82: 1341, 1993.
- 3) Tominaga T, et al: International differences in approaches to 131I therapy for Graves' disease. *Thyroid* (in press).
- 4) Hashizume K, et al: Administration of thyroxine in treated Graves' disease. effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 324: 947, 1991.
- 5) Tamai H, et al: Lack of effect of thyroxine administration on elevated thyroid stimulating hormone receptor antibody levels in treated Graves' disease patients. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1481, 1995.
- 6) McIver B, et al: Lack of effect of thyroxine in patients with Graves' hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. *N Engl J Med* 334: 220, 1996.
- 7) Rodien P, et al: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to anti thyroperoxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2595, 1996.
- 8) Nagataki S, et al: The concept of Hashimoto disease. Nagataki S, et al, ed. 80years of Hashimoto disease, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1993, p539.
- 9) Davies TF and Amino N: A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 3: 331, 1993.
- 10) Dremier S, et al: Apoptosis in dog thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 200: 52, 1994.
- 11) Kawakami A, et al: Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 137: 3163, 1996.