

氏 名（本籍）	みか 深	ざわ 澤	ひろし 洋
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	第	1 5 6 5 号
学位授与年月日	昭和 5 9 年 2 月 2 2 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	昭和 5 2 年 3 月 弘前大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	亜急性甲状腺炎における免疫能の検討		

（主 査）

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 田 上 八 郎

教授 橘 武 彦

論文内容要旨

目 的

亜急性甲状腺炎 (SAT) の免疫能の検索の為、血清 IAP (Immunosuppressive Acidic Protein) および ADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity) 活性を測定した。

対象および方法

① 各種甲状腺疾患 (SAT 32例, バセドウ病 10例, 甲状腺機能低下症 9例, 慢性甲状腺炎 24例, destructive thyroiditis 4例および甲状腺癌 10例) および正常者 26例の血清 IAP を Single Radial Immunodiffusion (SRID) 法 (細菌化学研究所) で測定し, 平板等電点電気泳動法およびデンストメーターで分析した。② SAT 19例 (急性期から経時的), バセドウ病 16例 および正常者 25例の末梢血より, Ficoll 法で分離したリンパ球の ADCC 活性 (K cell 比率) を, Biberfeld らの方法を改良したマイクロプレート法 (日本抗体研究所) の ADCC Kit により測定した。③ SAT 13例 (急性および回復期), バセドウ病 10例, および正常者 13例の血清を無菌化および非働化し, 健康男子 (血液型 O 型) 末梢血より Ficoll 法で得たリンパ球を effector cell として, 患者血清とともに 37℃ 3日間培養し, K cell の算定により % ADCC を求め, fetal calf serum 添加時の ADCC 活性と比較し, ADCC 活性の抑制率を求めた。④ 精製 IAP と健康男子末梢血より得たリンパ球を, 37℃ 3日間培養し, K cell を算定することにより, IAP の ADCC 活性に及ぼす影響を検討した。添加 agents の cell viability に対する影響に関しては, 0.4% trypan blue を用いた dye exclusion test により検討した。また血清 T_3 , T_4 および CEA は RIA により測定した。

結 果

① 各種甲状腺疾患における IAP 値: IAP の正常値は $375 \pm 70 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm S.D.) で, バセドウ病では $267 \pm 64 \mu\text{g/ml}$, 甲状腺機能低下症では $328 \pm 81 \mu\text{g/ml}$, 及び慢性甲状腺炎では $360 \pm 120 \mu\text{g/ml}$ といずれも正常であった。Destructive thyroiditis の IAP 値は $352 \pm 34 \mu\text{g/ml}$ で, 経過中においても正常であった。甲状腺癌では $441 \pm 228 \mu\text{g/ml}$ であったが, 3例で高値であった。一方, 急性期 SAT の IAP は $956 \pm 252 \mu\text{g/ml}$ と著増していたが, 治療により血沈, 血清 T_3 および T_4 と正の相関を示しながら正常に復した。② 平板等電点電気泳動およびデンストメーターによる IAP の分析: 急性期 SAT の IAP の peak の等電点 (pI) は, 癌患者と同様 3.0 であったが, 回復期には他の甲状腺疾患を含む正常者と同様に, pI 3.1 に peak のある型を示した。③ IAP と CEA 値との関係: SAT 13例の CEA は全例で測定感度以下であり, IAP と CEA と

の間には相関を認めなかった。④ SATおよびバセドウ病のADCC活性：SATの全例および男女別において急性期のADCC値は正常値よりいずれも有意に低値であり、回復期には正常に復し、いずれも有意差はなかった。全例および女性例の急性期ADCC活性は、回復期のそれらよりともに有意に低下していた。バセドウ病のADCC活性も、全例および男女別の例においていずれも正常値より有意に低下していた。次にSATの急性期に同時測定したADCC活性とIAP値は、有意の負の相関を示した。⑤ SATおよびバセドウ病血清のADCC活性に及ぼす影響：正常人リンパ球を用いたADCC活性抑制率は、SATの急性期血清添加では $68 \pm 21\%$ 、回復期血清添加では $38 \pm 23\%$ であり、ともに正常人血清添加の場合の $15 \pm 19\%$ よりも有意に強い抑制を認め、また急性期血清は回復期血清よりも有意に強いADCC活性抑制を認めた。バセドウ病血清のADCC活性抑制率は $58 \pm 29\%$ であり、正常人血清添加時よりも強い抑制を認めた。これらの添加試験に用いたSAT血清のADCC活性抑制率と、IAP値との関係を見ると、両者の間には有意の正の相関を認めた。⑥ ADCC活性に及ぼすIAPの影響：対照に使用したhuman serum albumin 添加によっては、ADCC活性抑制は軽度にとめられたのみであったが、IAP添加の際には、用量依存性の抑制作用が認められ、その50% inhibitionはIAP添加濃度2.0 mg/100mlであった。

考案および結語

血清IAPは各種甲状腺疾患のうちで、SATにおいてのみ全例異常高値を示したことから、IAPの測定は血中甲状腺ホルモンが高値を示した場合に、SATと他の甲状腺疾患、とくにバセドウ病およびdestructive thyroiditisとの鑑別に有用であることがうかがわれた。次にin vivoおよびin vitroにおいて種々の免疫抑制作用を示すといわれるIAPが、急性期のSATでは一過性に上昇していたこと、および細胞性免疫と液性免疫とのco-operationにもとづくとも考えられているADCC活性が、同じくSATの急性期に一過性の低下を示したことなどより、SATの急性期において免疫能の一時的低下が起きている可能性が示唆された。一方、SAT血清の添加試験によってADCC活性の抑制を認めたことから、SATにおけるADCC活性の低下の原因の一つとして、SAT血中に含まれる液性因子が関与していることが考えられた。そして精製IAPが、ADCC活性を用量依存性に抑制したことから、IAPがその液性因子の一つとも推察された。

審 査 結 果 の 要 旨

橋本病，バセドウ病，その他の甲状腺疾患は自己免疫疾患であると考えられるようになった。甲状腺疾患における免疫の異常が種々の角度から研究されている。

本論文の著者深沢 洋も，甲状腺疾患における免疫異常に興味を抱き，immunosuppressive acidic protein (IAP)，およびantibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)につき研究した。

その結果，橋本病やバセドウ病ではIAPは正常であったが，亜急性甲状腺炎で著明に上昇することを見出した。亜急性甲状腺炎の経過を追求すると，IAPは急性期に高く，症状の軽快とともに次第に正常化することが分った。

ADCCについては，バセドウ病では有意に低下していた。亜急性甲状腺炎の急性期では，バセドウ病以上に強い低下が見られた。バセドウ病患者血清および亜急性甲状腺炎患者血清を添加するとADCC活性は抑制された。

亜急性甲状腺炎患者においては，ADCC活性の低下の強い例ではIAPが高く，両者の間に少くとも一部は因果関係があると考えさせられた。IAPはin vitroでADCC活性を抑制することも確認された。

深沢 洋のこの研究は，甲状腺疾患における免疫異常の一面を明らかにしたものと評価できる。IAPやADCCと甲状腺疾患との関係をすべて明らかにしたものではないが，今後明らかにされる突破口を開いたということができよう。よって本研究は学位にあたいするものとする。