

## 仮説の疾病：バセドウ病の病因に関する新仮説

越智幸男

バセドウ病はグレーブス病とも呼ばれその病因については多くの仮説が提示された。しかし、いずれの説もバセドウ病の病因についての免疫的機序、特に甲状腺阻害抗体 (TBAb) や甲状腺刺激抗体 (TSAb) の対応抗原が見つからない事に対する十分な説明がなされていない。私はバセドウ病の病因について滋賀医科大学と生産開発科学研究所を通じておおよそ 40 年間にわたり研究してきた。今回バセドウ病の病因についてこれらの事を矛盾なく説明できる新しい説を提出して Possible participation of collide antigen 2 and abhormone (IgG with hormone activity) for the etiology of Graves' disease. *Medical Hypotheses* **127**, 23-25 (2019) に発表したのを解説したい。

### はじめに

1954 年にバセドウ病に長時間作用型甲状腺刺激物質 (long acting thyroid stimulator, LATS) が発見され、後に LATS は甲状腺刺激抗体 (thyroid stimulating antibody, TSAb) であることがわかった。TSAb は免疫グロブリン G (IgG) であり、TSAb が甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSH receptor) に結合して甲状腺機能亢進を起こすことから、バセドウ病は甲状腺刺激ホルモン受容体抗体 (TSH receptor antibody, TRAb) による自己免疫疾患と考えられている。しかし生体中の抗体は組織障害に働くのにバセドウ病の場合には逆の刺激性に働くこと、また自己免疫疾患には副腎皮質ホルモン (コルチゾン) が効くのにバセドウ病にはコルチゾンは効かない。この 2 点から私はバセドウ病の病因としての自己免疫疾患説を否定してきた。

### 私の提出するバセドウ病の病因仮説

甲状腺阻害抗体 (thyroid blocking antibody, TBAb) 陽性血清をブタ甲状腺細胞に結合させたのちに、ウサギ抗ヒト IgG 抗体を加えると、甲状腺刺激抗体 (thyroid stimulating antibody, TSAb) になる現象を網野 (1987) は報告している。私はこの事をウサギ抗ヒト IgG 抗体および抗ヒト Fab, Fc,  $\kappa$ ,  $\lambda$  抗体を用いて確認した。この機序は anti-protease Ab がヒト IgG であるのでウサギ抗ヒト IgG 抗体で中和されるためである。ゆえにプロテアーゼ (colloid antigen 2, CA2) が残存す

るので、プロテアーゼ (CA2) によって甲状腺阻害抗体 (TBAb) が甲状腺刺激抗体 (TSAb) になる。この事は今までは説明できなかったがこのように考えると TBAb から TSAb への変換のメカニズムを明解に説明できる。よって TBAb が TSAb に転換することは間違いないと思われる。この作用機序を図1に示した。以下のこの仮説の要点を述べる。

1. TBAb は阻害性抗体といわれているが、これは Innocent の IgG であるので TSAb の活性のない前駆体と考えられる。TBAb はプロテアーゼ (CA2) により活性型の TSAb に転換することからこの仮説は正しいと考えられる。
2. 今まで TSAb は IgG だから抗体であり対応する抗原があると考えて、この40年間 TSAb の抗原を探し続けてきた。TSAb は TSH レセプターに結合して甲状腺刺激作用をするので TSH レセプター抗体とされている。バセドウ病患者の血中からは甲状腺刺激性の TSAb モノクロナール抗体 MoAB (M22)、また甲状腺機能低下症の患者からは甲状腺刺激性のない TBAb MoAB (KI-70) が分離されている。しかしウサギを TSH レセプターで免疫してもこれらの抗体は作られない。ウサギに作成された抗体は TSH レセプターに結合しても甲状腺刺激作用も抑制作用もない。このことは、バセドウ病や甲状腺機能低下症の TSH レセプター抗体に結合する抗体の抗原は TSHR である確証はない。さらに動物はバセドウ病を発症せず、バセドウ病は人間のみの病気である。もしバセドウ病 IgG が抗体ならば副腎皮質ホルモンが効くはずであるがバセドウ病には効かない。このことからバセドウ病の IgG は抗体でない IgG すなわち non-antibody IgG であると考えられる。
3. 胎生期には抗体でない IgG すなわち non-antibody IgG が存在する。また生後にも胎生期の抗体でない IgG が血中に出現することがある。IgG 型の酵素は abzyme と命名されている。CEA, carcinoembryonic antigen (癌胎児性抗原) も IgG supergene family と呼ばれている。ホルモンの場合は abhormone と呼ぶべきである。バセドウ病や甲状腺機能低下症の場合の IgG 型は TSAb や TBAb と思われる。Abzyme, abhormone, CEA は IgG 型であるのに抗体でないので non-antibody IgG であり、対応抗原は存在しない。副腎皮質ステロイドが効かない事もこのことから説明できる。バセドウ病は自己免疫疾患でない。胎生期の IgG 型のホルモンの出現した疾患と思われる。
4. バセドウ病は生後に胎生期の抗体でない IgG 型の前駆体である TBAb ができ、これに甲状腺ライソゾームのプロテアーゼ (CA2) が働いて活性型の TSAb になる。この活性型の TSAb が甲状腺を刺激して甲状腺機能亢進症をおこす。このプロテアーゼに対する抗体 (anti-protease Ab) ができる場合にはプロテアーゼ活性が中和されるので、甲状腺機能亢進症はおさまる。この

仮説でバセドウ病の病因が矛盾なく説明できる(図1)。胎生期の IgG は抗体でないので TBAb や TSAb の抗原をいくら探しても見つからなかったわけである。

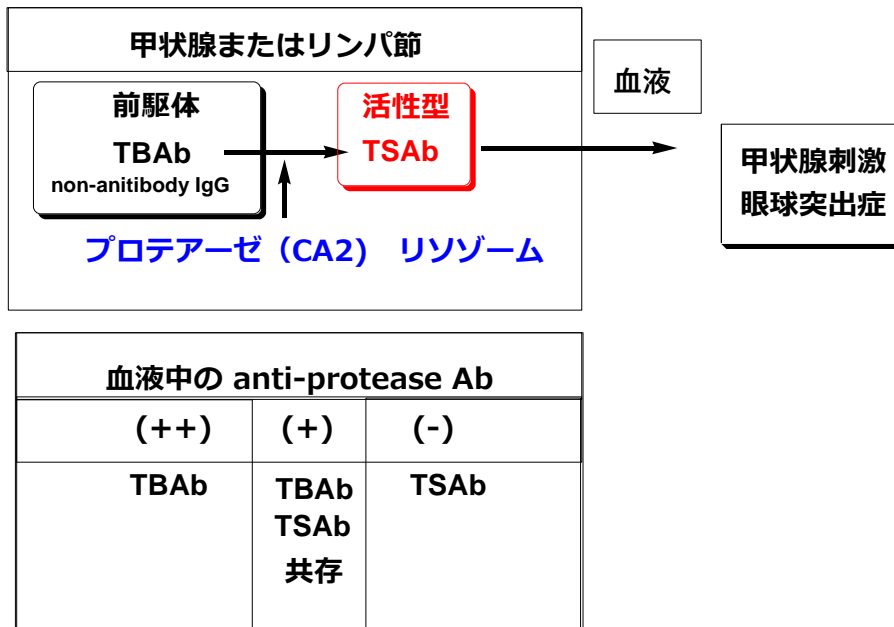


図1 プロテアーゼ介入による前駆体 (TBAb) から甲状腺刺激抗体 (TSAb) への変換

以下補足を述べます

1. 甲状腺関連の抗原とその抗体は三つあるらしい、「No. 1 colloid antigen 1 (CA1): thyroglobulin (Tg) とその抗体、No. 2 colloid antigen 2 (CA2) プロテアーゼ (CA2) とその抗体 (anti-protease Ab)、No. 3 thyroid peroxidase (TPO) とその抗体」
2. TBAb の TSH binding inhibitory immuno globulin (TBII)が TSAb の TBII より高値である理由: CA2 抗体(anti-protease Ab)でプロテアーゼ (CA2) の作用が中和されると、TBAb が TSAb にならないためと思われる。一般に甲状腺機能低下症の TBII はバセドウ病の TBII よりもはるかに高値である。私の経験では TBII 高値の2症例 TBII (U/L) 4,600 と 1,620、しかしバセドウ病ではこのような高値を示す例はほとんどなく、高くても 100~200 ぐらいである。1000 を超える報告はほとんどない。これからも TBAb (前駆体) が TSAb (活性型) よりも非常に多く存在していると考えられる。
3. プロテアーゼの性状 甲状腺関連のプロテアーゼは CA2 と推定されホルマリン固定で破壊されやすい、また放射線 RI 療法で失活しやすい、さらに沈降抗体

はない。プロテアーゼ (CA2) (Mr. Sub-19S フラクション、しかしこの事を述べた文献の Table V には「遠心チューブを5層に分画すると、最上層の次のフラクション (トップフラクション2)」と記載されており4S程度の低分子と推測される。TgAbには沈降抗体はあるがTPOには沈降抗体はない。

4 バセドウ病研究の権威であるイギリスの Dr. Smith B.R.との数年前の会話

Dr. Smithは私に「M22はMoAbでTSHレセプターに結合して甲状腺刺激(cAMP産生)する。これはTSHRAbでなくなんと考えられるのか」と聞かれた。私は首をかしげていた。私の心の中で「バセドウ病血中には甲状腺に結合して甲状腺刺激させる抗体ではないIgG(non-antibody IgG)がある。あなたはこのnon-antibody IgGをバセドウ病血中より取り出したにすぎない」と言いたかったが言えなかった。また「TSHRでウサギを免疫してもM22のような甲状腺刺激抗体はできないので私の説が正しいと思った」がこの時は言わなかった。

5 バセドウ病の病因 生後に甲状腺(またはリンパ球)で胎生期のIgG(non-antibody IgG)のホルモン(TBAb, TSAb)が原因と思われる。TBAb(前駆体)がプロテアーゼ(colloid antigene 2: CA2)によりTSAb(活性型)になり発病すると思われる。さらにプロテアーゼに対する抗体(anti-protease Ab)も関与すると考えられる(TgもTPOもそれぞれの抗体があるのでCA2にも抗体があると推定される)。TBAb陽性甲状腺機能低下症でanti-protease Ab陽性の患者は副腎皮質ホルモン投与によってこのanti-protease Abが陰性になりプロテアーゼ(CA2)がTBAbに働くのでTBAbが陰性と説明できる。

6 Discussionの④に記入したようにanti-thyroglobulin Abやanti-TPO Abの血液濃度は1mg/mLである。TSAb-IgGの濃度は1µg/mLでありanti-thyroglobulinやanti-TPO Abの1/1000の濃度である。この事実からTSAbは単純な抗体(IgG)でない。胎生期のnon-antibody IgG(抗体でないIgG)のab hormoneと考えるのが正解と思われる。このIgG(non-antibody IgG)のホルモン(TBAb, TSAb)が原因と説明できる。バセドウ病の原因はTSHRAbによる自己免疫疾患でない。すなわちTSHレセプター側の異常でない。胎生初期のIgG(non-antibody IgG)のホルモン(TBAb, TSAb)が病因であると考えられる。

7 TSHは哺乳類にも鳥類にも存在する。バセドウ病の病因はIgG(TBAbとTSAb)と考えられる。哺乳動物の抗体はIgGであるが、鳥類(鶏)の抗体はIgGとは異なりIgYである。従って鳥類はバセドウ病を発症しない。このようにバセドウ病はIgG関連の疾患であることが説明できる。しかし哺乳動物でもヒト以外にはバセドウを発症しないことは未だ説明できない。

## 結語

- ① バセドウ病は TSHRAb が原因でない。胎生期の抗体でない IgG (non-antibody IgG) の abhormone が生後出現することが病因である。
- ② バセドウ病は自己免疫疾患でない（英語論文 *Medical Hypotheses* 2019 ではこの事を明記する事を忘れた）。

## あとがき

私は米国 MIT での留学後、滋賀医科大学と生産開発科学研究所で 40 年間甲状腺疾患の研究を続けてきました。

良い研究成果をあげようと世界の最先端の先生や日本の先生方のご指導、ご鞭撻により研究意欲が刺激された事が思い出されます。共同研究や協力研究を頂いた滋賀医科大学と生産開発科学研究所の諸先生と悲喜こもごもを味わいながらの連続でありました。

今回の仮説のまとめには眞岡先生に色々お世話になりました。

研究者は常にアイデアを考えて、研究を続ける努力をすることも人生に楽しみをもたらすと思います。