

## 綜 説

## バセドウ病と甲状腺刺激物質

女 屋 敏 正

信州大学医学部順応医研内分泌内科

## GRAVES' DISEASE AND THE THYROID STIMULATORS

Toshimasa ONAYA

Department of Medicine, Institute of Adaptation Medicine,  
Faculty of Medicine, Shinshu University, Matsumoto

Key words: バセドウ病 (Graves' disease)  
 甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidism)  
 甲状腺刺激物質 (thyroid stimulators)  
 LATS (long-acting thyroid stimulator)  
 HTS (human thyroid stimulator)

## はじめに

バセドウ病では甲状腺が機能亢進状態にあるため、その成因を探究する目的で甲状腺刺激物質を取り上げることが多くの研究者によってなされて来た。甲状腺刺激物質といえば、第1にあげられるものがTSHであることは今も昔も変わりはない。TSHが下垂体ホルモンとされてから約50年の間に、バセドウ病の原因となっている甲状腺刺激物質として考えられた時代があっても不思議はなかったが、今は昔物語となってしまった。1967年のOdellらによるTSHのradioimmunoassayの成功により、バセドウ病では血中TSHレベルが低下している事実が確認され<sup>1)2)</sup>、バセドウ病のTSH原因説が完全に否定されるにいたったことは周知のとおりである。TSHとは異なる甲状腺刺激物質として1956年にAdamsとPurvesにより発見されたlong-acting thyroid stimulator (LATS)<sup>3)</sup>は当時非常な脚光を浴び、LATSに関する多数の研究論文が発表され、バセドウ病の成因に確固たる一頁がしるされたのである。しかしながら、数年前まではLATS研究も行きつまずり、1960年代後半から1970年にかけてLATSに関する研究論文はほとんど目にとまらない程になってしまっていた。1971年になって、著者ら<sup>4)-9)</sup>のhuman thyroid stimulator (HTS)説

が出現して以来、異常甲状腺刺激物質の研究は世界的にも今まさに花ざかりと言ったところである。本稿ではバセドウ病成因論における甲状腺刺激物質という問題を整理して述べてみたい。

## I. LATS

## A. LATSの発見

すでに述べたように、1956年にニュージーランドのAdamsとPurvesがバセドウ病患者の血中にLATSを見出したことはあまりにも有名である。かれらはTSHのbioassayに用いるモルモットにバセドウ病患者の血清を注射したところ、TSHよりもはるかに持続性のある物質の存在に気づき、これをlong-acting thyroid stimulator (LATS)と名付けたわけである。その後、McKenzieはモルモットの代わりにマウスを用いて、一般にこの方法はMcKenzieのbioassayと呼ばれるようになった。すなわち、低ヨード飼育したマウスの甲状腺を放射性ヨードでラベルし、甲状腺ホルモン投与により内因性TSHの分泌を抑え、甲状腺刺激物質投与による血中放射能の増加率をみる方法である<sup>10)</sup>。この方法によるとTSHを投与した場合にはマウスの血中放射能は2時間後に最大になるが、LATS投与の場合は最大効果が8時間以後に出現するという特徴があり<sup>11)</sup>、この特徴がlong-

acting と言われるゆえんである (図1)。

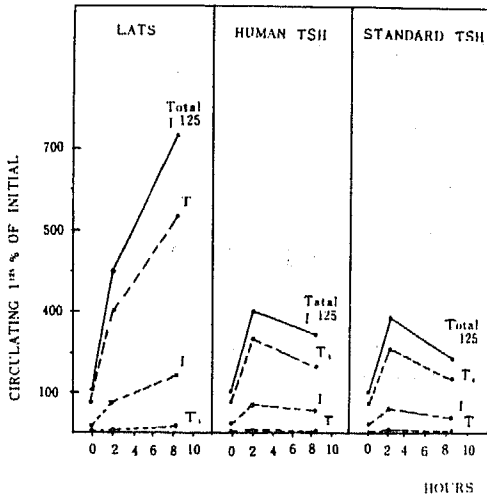


図1 マウス血中<sup>125</sup>IにおよぼすLATSおよびTSHの効果 (Pinchera<sup>11)</sup>ら)

B. LATS 陽性とは?

バセドウ病患者血清について LATS 陽性か否かを論ずるときには、その意味するところを十分に理解する必要がある。まず、LATS の検出にはつねにモルモットまたはマウスの甲状腺を用いた結果であるという事実を忘れてはならない。LATS がバセドウ病の原因であるという考えに疑問を持つ第1の理由として、バセドウ病患者の10~30% (20%前後) にしか LATS が陽性に出ないという事実が存在する。これを説明するのに、まずマウスを用いる bioassay の感度が問題になる。McKenzie の bioassay には非特異的な response もあり<sup>12)</sup>一般に response index が 200% 以上でない LATS 陽性とは言い難い。逆に 190% の場合に LATS が本当に存在しないとも言い切れない。また使用するマウスの系にも左右されるし、assay 法にも種々の変法が用いられ、研究者ごとに LATS の陽性率が大きく異なるのは何としても問題である。血清を濃縮しない場合は LATS の陽性率は諸家の成績<sup>(11)(13)-16)</sup>を平均するとほぼ50%程度であるが、濃縮したものを用いると76%に LATS が陽性になるとの報告もある<sup>14)</sup>。著者らの成績では10~20%といったところである。また、バセドウ病の治療経過と LATS 活性は一致しないし、正常な甲状腺機能を有する者に LATS が見出されることもある<sup>(17)(18)</sup>。さ

らには、甲状腺機能低下症患者に強い LATS 活性を認めることもある<sup>19)</sup>。この例は慢性甲状腺炎を伴い EMO 症候群と呼ばれるもので、慢性甲状腺炎があるために甲状腺機能亢進を起さなかったと説明することも可能であろう。一般に、限局性下腿粘液水腫が見られる患者はほとんど LATS 陽性であるが、眼球突出とは無関係ということになっている。血中 IgG レベルや抗甲状腺抗体との関係もはっきりしない。いずれにしても、さらに優れた感度を有する LATS 検出法の出現が望まれる訳である。In vitro で放射性ヨードの放出を見る方法<sup>20)</sup>やコロイド小滴形成を算定する方法<sup>(21)(22)</sup>もあるが、最近著者は in vitro で T<sub>3</sub> の放出を測定する Laurberg らの方法<sup>23)</sup>を改良して良好な結果を得ている。次に、種特異性の問題であるが、ヒヨコの甲状腺に対しては LATS は刺激作用のないことが知られている<sup>24)</sup>。もし LATS が抗体ならばなおさらのこと種特異性は重要な問題点であると考えなければならぬ。

C. LATS の甲状腺刺激作用

LATS の甲状腺刺激作用の機序に関しては TSH についてすでに行われた幾多の実験に当てはめて比較検討されたが、本質的に異なる点はいまだ認められていない。LATS も TSH と同様に、少なくとも一部は adenylate cyclase-cyclic AMP 系を介してその作用を発揮することが証明されている<sup>25)-27)</sup>。すなわち、他の甲状腺刺激物質と同様に甲状腺 plasma membrane にその receptor が存在すると考えられている (図2)。また、LATS は TSH と同様にすみやかにブドウ糖酸化や磷脂質合成刺激を引き起こす<sup>22)(24)</sup>。甲状腺ホルモン分泌の一過程であるコロイド小滴形成を促進することはすでに述べた<sup>(28)(29)</sup>。甲状腺以外の組織に対する作用、たとえば脂肪細胞の lipolysis 促進作用まで TSH に類似するという<sup>30)</sup>。現在までのところ、はっきりしている唯一の相異点は最大効果発現までの時間と作用の持続性という点でしかない。この特徴は in vivo でも in vitro でも同様である<sup>(27)(29)(31)</sup>。ここでいよいよ TSH の receptor と LATS の receptor とが共通のものであるかどうかの問題になる。一般には peptide hormone である TSH と IgG 分画にある LATS とが共通の receptor を有するとは考え難い。LATS の receptor site は TSH のそれとは異なるものであろうと報告している研究者もある<sup>(32)</sup>、最近の radioreceptor assay の方法を利用した研究者達はその共通性を主張している<sup>(33)-35)</sup>。

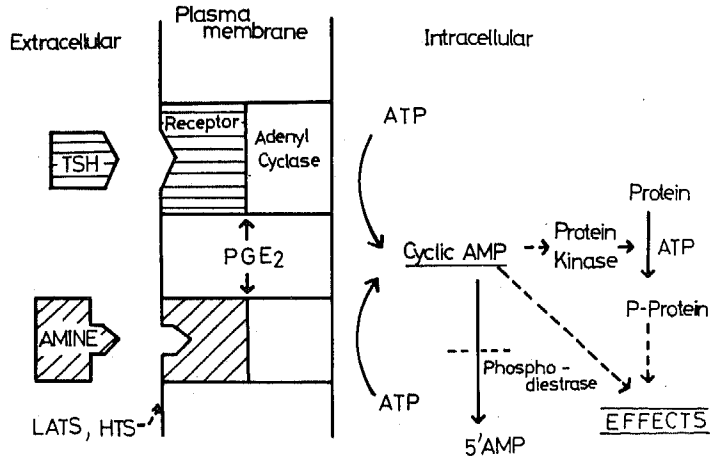


図2 甲状腺刺激物質の刺激機構

D. LATS は抗体か?

LATS が化学的にも免疫学的にも 7S の IgG であることは比較的早くから知られていた<sup>36)37)</sup>。1964年、Kriss ら<sup>38)</sup>は LATS と甲状腺組織とを incubate すると LATS 活性が消失すること、また抗 IgG 血清でその活性が中和されることから<sup>39)</sup>、LATS は抗体としてバセドウ病の成因になんらかの役割を果しているのではないかと考えた。これがバセドウ病自己免疫疾患説のはじまりである。LATS が抗体ならば抗原の同定が必要であり、その抗原と抗体との特異性を証明しなければならない。1966年 Beall と Solomon<sup>40)</sup>は人甲状腺の細胞分画のうちで microsome 分画がもっとも強く LATS 活性を中和したと報告した。ついで、それは可溶性分画にあるという報告<sup>41)</sup>、4S の蛋白成分であるという報告<sup>42)</sup>が出たが、その後結局は甲状腺の細胞膜成分ということに落ち着いている様である<sup>43)</sup>。

一方、LATS-IgG を加水分解して生じる Fab fragment は McKenzie の bioassay で TSH 様の刺激効果を示したが、抗 TSH によりその刺激作用が消失しないことから TSH とは無関係なものであると考えられた<sup>44)</sup>。さらに、LATS-IgG を H鎖と L鎖とに分けると甲状腺刺激活性は H鎖に存在し<sup>39)</sup>、H鎖と L鎖とを再結合させると LATS 様の反応が見られるようになるという<sup>45)</sup>。したがって、甲状腺刺激活性を有する部位は抗体分子の抗原結合部位に相当すると考えられる。さて、それでは LATS-IgG は実際にリンパ球で産生されるのであろうか。1965年 McKenzie と Gordon<sup>46)</sup>はバセドウ病患者からの白血球を培養し、

培養液中に甲状腺刺激活性を見出した。同様な結果は Miyai<sup>47)</sup>らや Wall ら<sup>48)</sup>によっても報告されている。また、最近 Knox ら<sup>49)50)</sup>は同様の実験で thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) の産生に成功し、この TSI 産生はヒトの甲状腺抗原によって促進されると報告している。TSI については後述する。一方、in vivo で LATS を産生する試みはなかなか成功しなかったが<sup>51)</sup>最近になって Ong ら<sup>52)</sup>は牛甲状腺 plasma membrane の抗体が牛甲状腺の adenylate cyclase を刺激したと報告している。

II. LATS-Protector (LATS-P)

A. LATS-P の発見とその意義

ここでも LATS の発見者 Adams が LATS-P の発見者として再度登場する。LATS 活性はヒト甲状腺蛋白で中和されるが、これを妨げる物質がバセドウ病患者血中の IgG 分画に存在することを1967年 Adams と Kennedy<sup>53)</sup>が見出した。すなわち、LATS とヒト甲状腺組織の抽出物を incubate する実験系に LATS 陰性のバセドウ病患者の血清を加えると、この時の LATS の失活が阻止される。この LATS の失活を protect する物質という意味で LATS-Protector と呼ばれるようになった。1971年になって Adams ら<sup>54)</sup>は LATS 陰性のバセドウ病患者のほとんど全例に LATS-P が検出されること、また LATS-P はマウス甲状腺を刺激しないこと、さらにはマウス甲状腺の抽出物で失活される LATS は LATS-P によって protect されないことなどから LATS-P はヒトに特異的な甲状腺刺激物質でバセドウ病の原因と関連してい

るのではないかという仮説を提唱した。当時、ほとんどのバセドウ病患者の血中にはヒトの甲状腺を刺激する物質 (HTS) が存在する事実を報告していた著者<sup>4)</sup>は Adams らの論文を読んで LATS-P と HTS とは同じ物質かも知れないと考え、胸が高鳴ったことを記憶している。ここで再び注意しなければならないことは、LATS-P の検出には感度の悪い McKenzie の bioassay を用いなければならないという事実である。したがって、LATS-P に関する確認の論文が出るのに6年の年月を要した<sup>5)</sup><sup>6)</sup>ことから、その検出法の困難さを推測できる。1973年 Shishiba<sup>5)</sup>らは少数例ではあるが、LATS-P の存在する血清がヒト甲状腺を刺激したと報告した。1974年には Adams ら<sup>7)</sup>は LATS-P と甲状腺 <sup>131</sup>I uptake rate factor (K<sub>I</sub>) との間に相関があると報告し、LATS-P がバセドウ病に特異的な甲状腺刺激物質であろうと論じた。同年、Adams ら<sup>8)</sup>は大量の LATS-P をヒトに注射するという大胆な人体実験を行い、LATS-P により甲状腺ホルモン分泌が促進したと報告した。これらの事実を間接的に支持するものに、neonatal thyrotoxicosis の母子に LATS-P を証明した Dirmikis ら<sup>9)</sup>の報告がある。この母子に LATS は証明されなかったという。

#### B. LATS-P の性状

LATS-P も LATS 同様、塩析、DEAE-セルロースクロマトグラフィその他で IgG 分画に存在することが知られ<sup>5)</sup><sup>6)</sup>、抗 IgG 抗体を用いることにより確

認されている。LATS-P 活性も Fab fragment に存在する<sup>6)</sup>と言われ、このことから LATS-P が抗体としての性質を有していることが暗示される。したがって、LATS も LATS-P も TSH receptor (抗原) に対する自家抗体であり、LATS は他の動物とも cross する抗体であろうといった考えが出て来る訳である<sup>6)</sup>。

### Ⅲ. Human Thyroid Stimulator (HTS)

#### A. HTS の発見とその意義

すでに述べたように、LATS を論ずる場合にその検出法の感度と種特異性の問題を忘れてはならない。したがって、著者の HTS 研究の出発点はヒトの甲状腺を用いて LATS 検出法を改良することであった。in vitro のコロイド小滴形成を観察する方法は血清を用いた場合でも直接に甲状腺組織が高濃度の刺激物質に接触可能なことも有利と思われた。この方法を簡単に述べると、甲状腺腫またはのう腫患者の手術時にとれる正常甲状腺組織切片を未治療バセドウ病患者血清中ないしは IgG を加えた KRB buffer 中にて incubate する<sup>9)</sup>。つまり、血清中にヒト甲状腺に対する刺激物質があれば甲状腺濾胞細胞内に分泌顆粒とも言うべきコロイド小滴形成が見られる筈である (図3)。このコロイド小滴形成は in vitro での甲状腺ホルモン分泌を観察するのに非常に優れた方法で、非特異的反応はほとんどなく、all or nothing 的反応である<sup>2)</sup>。実際には、30~90分間 incubate した後、組織



図 3 甲状腺濾胞細胞内のコロイド小滴形成

は Bouin's solution で固定し、厚さ 5 $\mu$ m 程度の切片を PAS 染色し、濾胞 25 コ当りのコロイド小滴を算定するのである<sup>21)</sup>。そこで多数例の未治療バセドウ病患者血清について検討してみると表 1 に示すようにほとんどの患者血清にヒト甲状腺に対する刺激作用を認めたのである。すなわち、LATS 陰性の血清がヒト甲

表 1 未治療バセドウ病患者血清のヒト甲状腺刺激活性陽性率

血清	患者数	LATS (+)	LATS (-)
正常人	23	0	23
バセドウ病	56	5	51

\* C.D.F. + = コロイド小滴形成陽性。  
濾胞 25 個中、コロイド小滴数が 50 以上のものを陽性とした。

状腺を刺激する事実をはじめて証明した訳である。一方、正常人血清には刺激作用が認められず、ヒト甲状腺を刺激した患者血清はモルモット甲状腺スライスを刺激しなかった。以上の実験結果から、ヒトの血中に存在する甲状腺刺激活性をモルモットやマウスで測定していた点に大きな問題があったと思われる。ヒトの甲状腺を刺激したこれらの血清または IgG は McKenzie の bioassay による LATS 活性は陰性であるため、LATS とは異なるヒト甲状腺に特異的な甲状腺刺激であると考え、著者はこの物質を human thyroid stimulator (HTS) と名付けた訳である<sup>7-9)</sup>。最近、Adams ら<sup>62)</sup>は LATS と LATS-P の共通の名称として thyroid-stimulating antibodies (TS Ab) と、また LATS は mouse thyroid stimulator (MTS) と LATS-P は HTS と呼ぼうと提唱している。さて、ヒト甲状腺を用いてコロイド小滴形成を観察する方法には次のような難点がある。すなわち、(1) 正常のヒト甲状腺組織は十分な量の入手が困難であること、(2) 腺腫周辺の組織はかならずしも正常ではないこと、(3) コロイド小滴の算定には主観が入り易く、またコロイド小滴を算える仕事は非常に根気が必要とすること、(4) 標本作製までに時間がかかるばかりでなく、ヒト甲状腺の標本ではコロイド小滴とまぎらわしい小滴が染って見えることなどである。そこで著者らは、コロイド小滴形成が cyclic AMP によ

り仲介される点に注目し、ヒト甲状腺スライス中の cyclic AMP 産生を観察した。図 4 に示すように、HTS は cyclic AMP 産生を促進した。したがって、cyclic AMP 産生という面でも HTS が甲状腺刺激物質であることを確認しえたと言える。その後、HTS を追試した Orgiazzi ら<sup>63)</sup>はその刺激作用を adenylate cyclase 活性という面で観察したため、この物質を human thyroid adenylate cyclase stimulator (HTACS) と名付けて発表した。HTS が cyclic AMP 産生を促進することは著者らがすでに報告しているにもかかわらず、cyclic AMP 系の一つの parameter を取って異なった名前を付けても本質的な問題にはならない。著者が何故に HTS と名付けたかという点、LATS 陰性の血清がヒトの甲状腺を刺激するという事実が当時何処にも存在しなかったからである。HTS がヒト甲状腺の cyclic AMP 産生を促進することはカナダの Knox ら<sup>60)</sup>、および McKenzie ら<sup>64)</sup>が追試確認している。ただ、McKenzie らは incubation を 2 時間にするとほぼ 100% に cyclic AMP 産生刺激が見られると報告している。

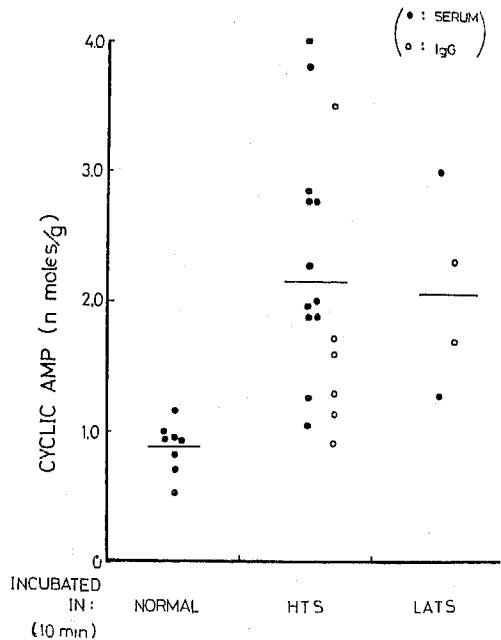


図 4 ヒト甲状腺 cyclic AMP 産生におよぼす HTS および LATS の効果

B. HTS の性状

HTS も IgG 分画にあることはすでに述べた。現在

までのところ、HTS と LATS-P とは同一物質と考えてもよいであろう。LATS とはどうかであろうか。ヒト甲状腺のコロイド小滴形成能と McKenzie の bioassay の response index (R.I) との相関を検討してみると全く相関関係が認められなかった(図5)<sup>65)</sup>。したがって HTS と LATS とは少なくとも生物活性上異なる物質であると考えられる。最近、McKenzie ら<sup>66)</sup>は HTS (または TSAb) もヒトや牛甲状腺抽出物で吸収される実験事実を示し、TSAb は動物の甲状腺とも cross-react する抗体で、LATS は特にマウスと cross-react する抗体であろうと述べている。

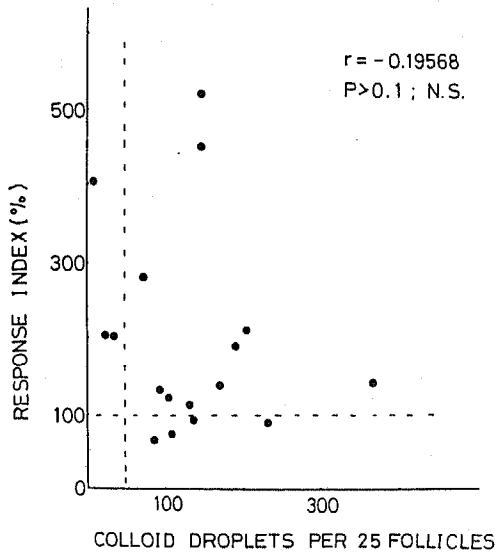


図 5 McKenzie bioassay の Response Index とコロイド小滴形成能との相関

IV. Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI)

1974年、イギリスの Smith と Hall<sup>35)</sup>は未治療バセドウ病患者の IgG が<sup>125</sup>I-TSH と甲状腺細胞膜成分の receptor site に競合することから、この IgG は thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) であると称した。この TSI は未治療バセドウ病患者のほとんどに見出された。また、TSI は LATS とは相関がなく、LATS-P とよく相関するという<sup>67)</sup>。さらには、バセドウ病の治療により TSI は消失するともいう。Radioreceptor assay を利用したこの方法では LATS と LATS-P ないしは HTS との区別はでき

ない。Smith らは甲状腺膜の粗成分を用いているにもかかわらず、あまりにも注文通りの data を出しているの、世界中でこの追試をしているのが現状である。

V. その他の甲状腺刺激物質

A. Prostaglandins

1969年著者らは prostaglandin E<sub>1</sub> と E<sub>2</sub> が甲状腺ホルモン分泌を著明に促進することをはじめて見出した<sup>68)69)</sup>。この prostaglandin E compounds はバセドウ病甲状腺スライスの cyclic AMP 産生を著明に刺激する<sup>65)</sup>が、バセドウ病の病態生理における役割は不明である(図6)。

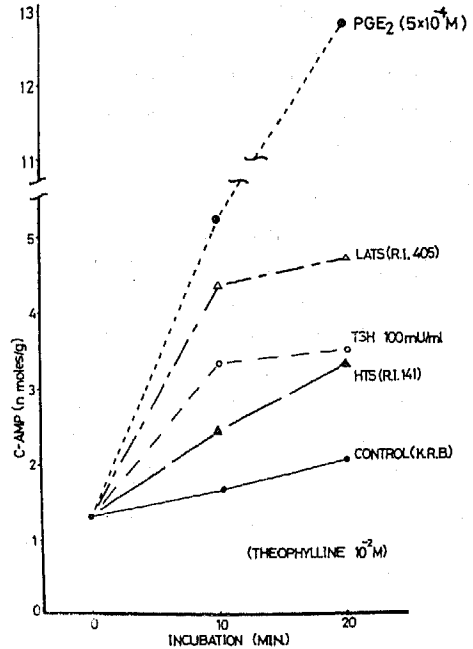


図 6 バセドウ病甲状腺スライスにおける各種甲状腺刺激物質の cyclic AMP 産生刺激作用

B. Histamine

活性アミンの中でも histamine がバセドウ病甲状腺をよく刺激する事実は著者らが報告した<sup>70)</sup>。この刺激は histamine H<sub>2</sub>-receptor を介することを証明したが<sup>70)71)</sup>、この意義もまた不明である。図7は histamine H<sub>2</sub>-receptor agonist である 4-methylhistamine の効果を示したものである。

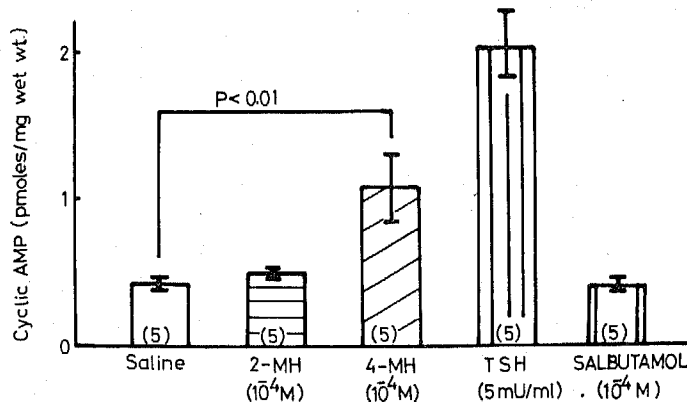


図7 バセドウ病甲状腺スライスにおける 4-methylhistamine (4-MH) の cyclic AMP 産生刺激

おわりに

バセドウ病の成因を論ずる場合に無視できない細胞免疫については他書に譲ることとする。以上、述べて来たように、かってバセドウ病の原因として脚光を浴びた LATS はもはやその 1 人舞台上に終止符を打ったようである。LATS-P, HTS, TSI と役者が出揃いバセドウ病の自己免疫疾患説も、もう一息といった感じである。しかしながら、これらの甲状腺刺激物質が TSH receptor の抗体であるという魅力的な仮説が明快に実証されるためにはさらに幾つかの breakthrough が必要となろう。その日の一日も早く来たらんことを願って筆を置くことにする。

文 献

- 1) Hall, R., Amos, J., and Ormston, B. J.: Radioimmunoassay of human serum thyrotrophin. Brit. med. J., 1: 582-585, 1971
- 2) Mayberry, W. E., Gharib, H., Bilstad, J. M., and Sizemore, G. W.: Radioimmunoassay for human thyrotrophin; Clinical value in patients with normal and abnormal thyroid function. Ann. Int. Med., 74: 471-480, 1971
- 3) Adams, D. D. and Purves, H. D.: Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc. Univ. Otago med. Sch., 34: 11-12, 1956
- 4) Onaya, T.: Study on LATS (Report I); A new method for detecting LATS activity and its physiological significance. Proc.

Ann. Meeting Jap. Endocr. Soc. p.44, 1971

- 5) 女屋敏正: バセドウ病の原因と LATS. 医研新報, 1: 24-25, 1971
- 6) 女屋敏正, 山田隆司: コロイド小滴形成を指標にしたバセドウ病の診断. ホルモンと臨床, 20: 115-118, 1972
- 7) 女屋敏正, 他: 甲状腺機能亢進症の病因. 薬物療法, 5: 867-871, 1972
- 8) 女屋敏正, 佐藤誠也, 山田隆司: 甲状腺機能亢進症基礎と臨床. 山田隆司編, pp. 31-49, 医歯薬出版, 東京, 1973
- 9) Onaya, T., Kotani, M., Yamada, T., and Ochi, Y.: New in vitro tests to detect the thyroid stimulator in sera from hyperthyroid patients by measuring colloid droplet formation and cyclic AMP in human thyroid slices. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36: 859-866, 1973
- 10) McKenzie, J. M.: The bioassay of thyrotrophin in serum. Endocrinology, 63: 372-382, 1958
- 11) Pinchera, A., Pinchera, M. G. and Stanbury, J. B.: Thyrotrophin and long-acting thyroid stimulator assays in thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 25: 189-298, 1965
- 12) Florsheim, W. H., Williams, A. D., and Schönbaum, E.: On the mechanism of the McKenzie bioassay. Endocrinology, 87: 881-888, 1970
- 13) Major, P., and Munro, D. S.: Observations

- on the stimulation of thyroid function in mice by the injection of serum from normal subjects and from patients with thyroid disorders. *Clin. Sci.*, 23 : 463-475, 1962.
- 14) Carneiro, L., Dorrington, K. J., and Munro, D. S. : Recovery of the long-acting thyroid stimulator from serum of patients with thyrotoxicosis by concentration of immunoglobulin G. *Clin. Sci.*, 31 : 215-221, 1966
  - 15) Lipman, L. M., Green, D. E., Snyder, N. J., Nelson, J. C., and Solomon, D. H. : Relationship of long-acting thyroid stimulator to the clinical features and course of Graves' disease. *Amer. J. Med.*, 43 : 486-498, 1967
  - 16) Bastenie, P. A., Bonnyns, M., and Valhaelst, L. : LATS and antithyroglobulin antibodies in thyrotoxicosis. In "Thyrotoxicosis", Ed. Irvine, W. J., Edinburgh and London, Livingstone, 1967
  - 17) Wall, J. R., Good, B. F., and Hetzel, B. S. : Long-acting thyroid stimulator in euthyroid relatives of thyrotoxic patients. *Lancet*, ii, 1024-1025, 1969
  - 18) Bonnyns, M., Valhaelst, L., Golstein, J., Cauchie, C., Ermans, A. M., and Bastenie, P. A. : Long-acting thyroid stimulator and thyroid function in relatives of patients with Graves' disease. *Clin. Endocrinol.*, 3 : 277-287, 1973
  - 19) 多和田真人, 岩佐 寧, 原田 暁, 佐藤 晁, 女屋敏正, 山田隆司, 久保田康暉 : 甲状腺機能低下症および LATS を伴った EMO 症候群の 2 例. *内科*, 38 : 890-894, 1976
  - 20) Ensor, J., Kendall-Taylor, P., Munro, D. S., and Smith, B. R. : The bioassay of long-acting thyroid stimulator : a comparison of two methods. *J. Endocrinol.*, 49 : 487-492, 1971
  - 21) Onaya, T., Solomon, D. H., and Davidson, W. D. : Effect of chlorpromazine on thyrotropin-stimulated endocytosis and glucose oxidation in canine thyroid slices. *Endocrinology*, 85 : 150-154, 1969
  - 22) Onaya, T., and Solomon, D. H. : Effects of chlorpromazine and propranolol on in vitro thyroid activation by thyrotropin, long-acting thyroid stimulator and dibutyryl cyclic AMP. *Endocrinology*, 85 : 1010-1017, 1969
  - 23) Laurberg, P., and Weeke, J. : T<sub>3</sub> release from thyroid slices as an assay for thyroid stimulators. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 35 : 723-727, 1975
  - 24) Lepp, A., and Oliner, L. : Failure of long-acting thyroid stimulator globulin and serum to stimulate thyroid function in the chick. *Endocrinology*, 80 : 369-374, 1967.
  - 25) Levey, G. S., and Pastan, J. : Activation of thyroid adenyl cyclase by long-acting thyroid stimulator. *Life Sci.*, 9 : 67-73, 1970
  - 26) Kaneko, T., Zor, U., and Field, J. B. : Stimulation of thyroid adenyl cyclase activity and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate by long-acting thyroid stimulator. *Metabolism*, 14 : 430-438, 1970
  - 27) Kendall-Taylor, P. : Effects of long-acting thyroid stimulator (LATS) and LATS-protector on human thyroid adenyl cyclase activity. *Brit. Med. J.*, iii : 72-75, 1973.
  - 28) Shishiba, Y., Solomon, D. H., and Davidson, W. D. : Comparison of the effect of thyrotropin and long-acting thyroid stimulator on glucose oxidation and endocytosis in canine thyroid slices. *Endocrinology*, 86 : 183-190, 1970
  - 29) Shishiba, Y., Solomon, D. H., and Beall, G. N. : Comparison of early effects of thyrotropin and long-acting thyroid stimulator on thyroidal secretion. *Endocrinology*, 80 : 957-961, 1967
  - 30) Kendall-Taylor, P., and Munro, D. S. : The lipolytic activity of long-acting thyroid stimulator. *Biochim. Biophys. Acta*, 231 : 314-319, 1971
  - 31) Kendall-Taylor, P. : Adenyl cyclase activity in the mouse thyroid gland. *J. Endocrinol.*, 52 : 533-540, 1972
  - 32) Yamashita, K., and Field, J. B. : Effects of long-acting thyroid stimulator on thyrotropin stimulation of adenyl cyclase activity



- in thyroid plasma membranes. *J. Clin. Invest.*, 51: 463-472, 1972
- 33) Manley, S. W., Bourke, J. R., and Hawker, R. W.: The thyrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: interaction with the long-acting thyroid stimulator. *J. Endocrinol.*, 61: 437-445, 1974
- 34) Mehdi, S. Q., and Nussey, S. S.: A radioligand receptor assay for the long-acting thyroid stimulator. Inhibition by the long-acting thyroid stimulator of the binding of radioiodinated thyroid stimulating hormone to human thyroid membranes. *Biochem. J.*, 145: 105-111, 1975
- 35) Smith, B. R., and Hall, R.: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet*, ii: 427-430, 1974
- 36) Adams, D. D., and Kennedy, T. H.: Association of long-acting thyroid stimulator with the gamma globulin fraction of serum. *Proc. Univ. Otago Med. Sch.*, 40: 6, 1962
- 37) McKenzie, J. M.: Fractionation of plasma containing the long-acting thyroid stimulator. *J. Biol. Chem.*, 237: 3571-3572, 1962
- 38) Kriss, J. P., Pleshakov, V., and Chien, J. R.: Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxoedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 24: 1005-1028, 1964
- 39) Meek, J. C., Jones, A. E., Lewis, U. J., and Vanderlaan, W. P.: Characterisation of the long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 52: 342-349, 1964
- 40) Beall, G. N., and Solomon, D. H.: Inhibition of long-acting thyroid stimulator by thyroid particulate fractions. *J. Clin. Invest.*, 45: 552-561, 1966
- 41) Berumen, F. O., Lobsenz, I. L., and Utiger, R. D.: Neutralisation of the long-acting thyroid stimulator by thyroid subcellular fractions. *J. Lab. Clin. Med.*, 70: 640-649, 1967
- 42) Smith, B. R.: The interaction of the long-acting thyroid stimulator (LATS) with thyroid tissue in vitro. *J. Endocrinol.*, 46: 45-54, 1970
- 43) Beall, G. N., Doniach, D., Roitt, I., and El Kabir, D. J.: Inhibition of the long-acting thyroid stimulator (LATS) by soluble thyroid fractions. *J. Lab. Clin. Med.*, 73: 988-999, 1969
- 44) Dorrington, K. J., Carneiro, L., and Munro, D. S.: The proteolysis of immunoglobulin G with long-acting thyroid stimulating activity. *Biochem. J.*, 98: 858-861, 1966
- 45) Smith, B. R., Dorrington K. J., and Munro, D. S.: The thyroid stimulating properties of long-acting thyroid stimulator rG-globulin sub-units. *Biochim. Biophys. Acta*, 192: 277-285, 1965
- 46) McKenzie, J. M., and Gordon, J.: The origin of the long-acting thyroid stimulator. In "Current Topics in Thyroid Research", Eds. Cassano, C., and Andreoli, M., pp. 445-454, Academic Press, New York, 1965
- 47) Miyai, K., Fukuchi, M., Kumahara, Y., and Abe, H.: LATS production by lymphocyte culture in patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 855-860, 1967
- 48) Wall, J. R., Good, B. F., Forges, I. J., and Hetzel, B. S.: Demonstration of the production of the long-acting thyroid stimulator (LATS) by peripheral lymphocytes cultured in vitro. *Clin. Exper. Immunol.*, 14: 555-561, 1973
- 49) Knox, A. J. S., von Westarp, C., Row, V. V., and Volpé, R.: Demonstration of the production of human thyroid-stimulating immunoglobulin (HTSI) by Graves' lymphocytes cultured in vitro with phytohaemagglutinin (PHA). *Metabolism*, 25: 1217-1223, 1976
- 50) Knox, A. J. S., von Westarp, C., Row, V. V., and Volpé, R.: Thyroid antigen stimulates lymphocytes from patients with Graves' disease to produce thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 330-337, 1976

- 51) Beall, G. N., Daniel, P. M., Pratt, O. E., and Solomon, D. H.: Effect of immunization of baboons with human thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 1460-1469, 1970
- 52) Ong, M., Malkin, D. G., Tay, S. K., and Malkin, A.: Actuation of thyroid adenyl cyclase by antisera to thyroid plasma membrane preparations. *Endocrinology*, 98: 880-885, 1976
- 53) Adams, D. D., and Kennedy, T. H.: Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralisation by an extract of thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 173-177, 1967
- 54) Adams, D. D., and Kennedy, T. H.: Evidence to suggest that LATS-protector stimulates the human thyroid gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 47-51, 1971
- 55) Kendall-Taylor, P., Dirmikis, S., and Munro, D. S.: The detection and significance of LATS-protector. *Proc. Assoc. Physicians. Quarterly J. Med.*, 43: 619-620, 1974
- 56) Shishiba, Y., Shimizu, T., Yoshimura, S., and Shizume, K.: Direct evidence for human thyroidal stimulation by LATS-protector. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 517-521, 1973
- 57) Adams, D. D., Kennedy, T. H., and Stewart, R. D. H.: Correlation between long-acting thyroid stimulator protector level and thyroid <sup>131</sup>I uptake in thyrotoxicosis. *Brit. Med. J.*, ii: 199-201, 1974
- 58) Adams, D. D., Fastier, J. B., Howie, J. B., Kennedy, T. H., Kilpatrick, J. A., and Stewart, R. D. H.: Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS-protector. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 826-832, 1974
- 59) Dirmikis, S. M., Munro, D. S., Hiller, E. J., Crawford, M. J., Wynne, J., and Purcell, M.: Placental transmission of LATS-Protector. *Lancet*, ii: 1579, 1974
- 60) Dirmikis, S., Justice, S., and Munro, D. S.: Association of the long-acting thyroid stimulator protector with the immunoglobulin G fraction of serum from patients with thyrotoxicosis. *Biochim. Biophys. Acta*, 379: 239-246, 1974
- 61) Dirmikis, S., Kendall-Taylor, P., and Munro, D. S.: The nature and significance of LATS-protector. In "Thyroid Research", Eds. Robbins, J. and Braverman, L. E., pp. 403-406, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976
- 62) Adams, D. D., Dirmikis, S., Doniach, D., El Kabir, D. J., Hall, R., Ibbertson, H. K., Irvine, W. J., Kendall-Taylor, P., Manley, S. W., Mehdi, S. Q., Munro, D. S., Purves, H. D., Smith, B. R., Stewart, R. D. H.: Nomenclature of thyroid-stimulating antibodies. *Lancet*, i: 1201, 1975
- 63) Orgiazzi, J., Williams, D. E., Chopra, I. J., and Solomon, D. H.: Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 341-354, 1976
- 64) McKenzie, J. M., and Zakarija, M.: A reconsideration of a thyroid-stimulating immunoglobulin as the cause of hyperthyroidism in Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 778-781, 1976
- 65) 女屋敏正, 佐藤 晃, 橋爪潔志: Human Thyroid Stimulator (HTS) に関する研究 -LATS との異同について-. *ホルモンと臨床*, 22: 394-396, 1974
- 66) McKenzie, J. M., and Zakarija, M.: Thyroid-stimulating antibody (TSAb) in Graves' disease: its relationship to LATS. *Clin. Res.*, 25: 515A, 1977
- 67) Smith, B. R., Mukhtar, E. D., Pyle, G. A., Kendall-Taylor, P., and Hall, R.: Thyroid-stimulating immunoglobulins and hyperthyroidism in Graves' disease. In "Thyroid Research", Eds. Robbins, J., and Braverman, L. E., pp. 411-413, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976
- 68) Onaya, T., and Solomon, D. H.: Prostaglandin stimulation of endocytosis, glucose oxidation and phospholipogenesis in thyroid slices. *Prog. 3rd Congr. Europ. Thyroid Assoc.*, pp.

15-16, 1969

- 69) Onaya, T., and Solomon, D. H. : Stimulation by prostaglandin  $E_1$  of endocytosis and glucose oxidation in canine thyroid slices. *Endocrinology*, 86 : 423-426, 1970
- 70) Sato, A., Hashizume, K., Onaya, T., Miyakawa, M., Makiuchi, M., and Furihata, R. : Effects of biogenic amines on the formation of adenosine 3', 5'-monophosphate in human thyroid slices. *Endocrinol. Japon.*, 23 : 319-325, 1976
- 72) Onaya, T., Hashizume, K., Sato, A., Takazawa, K., Akasu, F., and Endo, W. : Evidence for the existence of a histamine  $H_2$ -receptor in the mouse thyroid. *Endocrinology*, 100 : 61-66, 1977

(52. 6. 15 受稿)