

安藤隆雄 論文内容の要旨
主論文

Dissecting Linear and Conformational Epitopes on the Native Thyrotropin Receptor

(甲状腺刺激ホルモン受容体の立体構造依存型及び立体構造非依存型エピトープの解析)

Takao Ando, Rauf Latif, Samira Daniel, Katsumi Eguchi, Terry F. Davies

Endocrinology 145 5185-5193, 2004

長崎大学大学院医学研究科 内科系専攻
(指導教授：江口勝美教授)

緒言 甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) は、Graves disease (自己免疫性甲状腺機能亢進症)の標的抗原である。TSHR に対する自己抗体は TSHR を刺激するし甲状腺機能亢進症を引き起こす刺激型抗体、TSHR に結合し TSH の結合を阻害する阻害型抗体、刺激型でも阻害型でもない中性抗体の存在が知られている。しかしながら、これらの抗体の結合部位 (エピトープ) の詳細は不明な点が多い。

対象と方法 我々はアルメニアンハムスターを用いた Graves disease 動物モデルより作成した抗 TSHR 血清とモノクローナル抗体を用いて TSHR のエピトープの検討を行った。

結果 14 ヶのすべてのモノクローナル抗体は、Chinese Hamster Ovary(CHO) cell に過剰発現させた TSHR(CHO-TSHR)を認識することができた。これらのうち 20 残基長の TSHR ペプチドを認識しない 5 ヶは、いずれも刺激抗体か阻害型の抗体であり、エピトープ認識は立体構造依存であった。これらの抗体を蛍光標識し、蛍光標識のない第二の抗体の存在下で蛍光抗体の CHO-TSHR への結合が減少するかを検討した。この結果、2つの独立した立体構造エピトープの存在がわかった。エピトープ A は、刺激抗体と阻害型抗体に認識され、エピトープ B は阻害型抗体のみが結合した。我々は、さらに 3 ヶのマウス由来のモノクローナル刺激抗体を検討したが、やはり結合部位はエピトープ A であった。

残りの 9 ヶの抗体は、いずれも、刺激型でも阻害型でもない中性抗体が主であり、結合部位は、立体構造非依存型で、アミノ酸残基 316-366 であった (エピトープ C)。

抗 TSHR 血清を用いた検討でも、エピトープ A、B、C の認識が明らかであった。

考察 TSHR 上のエピトープは限定されており、刺激型 TSHR 抗体の結合部位はひとつであることが示唆された。一方で、阻害型抗体は、二つの立体構造依存型エピトープを認識し、そのうちひとつは、刺激抗体の結合部位と共有されていた。従って、刺激型抗体と阻害型抗体は、エピトープ認識の違いからは区別がつかないことがわかった。