Pathogenesis of Hyperthyroidism

Kiyoshi MIYAI, M. FUKUCHI, N. AMINO
and **M. AZUKIZAWA**

Department of Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

I. TSH secretion in patients with Graves' disease

1. In hyperthyroid patients, serum TSH levels determined by radioimmunoassay were undetectable ($<1.0 \mu\text{U/ml}$).

2. Three euthyroid patients with Graves' disease were treated with 1-methyl-2-mercaptoimidazole followed by thyroxine. Reciprocal changes in TSH and thyroxine levels were observed, but LATS did not change.

II. LATS in Graves' disease

1. Concentration and identification of LATS: LATS containing IgG which was separated from serum by DEAE-Sephadex column chromatography was passed through a CM-C column, and LATS fractions with high specific activity were obtained. The protein in these fractions with LATS was identified by immunoelectrophoresis as IgG.

There was no correlation between LATS activity and the concentrations of IgG, IgA and IgM which were measured by immunodiffusion technique.

2. LATS production by lymphocyte culture: Peripheral lymphocytes obtained from patients with Graves' disease were cultured with phytohemagglutinin, and LATS like activity was detected in the cultured medium. The LATS like activity was identified as LATS, by the time- and dose-response curves, association with IgG fraction of DEAE-Sephadex column chromatography, and neutralization with anti-IgG serum. Neither LATS nor TSH like activity was detected in the control cultured media.

3. The nature of LATS inhibitor in thyroid gland: LATS inhibitor was investigated in an attempt to find a specific antigen to LATS.

1) Incubation of LATS-IgG with human thyroid homogenates resulted in inhibition of LATS activity. When the subcellular fractions were used, LATS-inhibitory activity was demonstrated in microsomal fraction and cell sap, and dose-response relationship was obtained.

2) Following treatment with acidic buffer (pH 3.0) or 2M NaSCN where dissociation of antigen antibody complexes is known to occur, some of the LATS activity was recovered from microsomes which were previously incubated with LATS-IgG. Similar results were obtained when the mixture of the LATS-IgG and thyroid cell sap was treated with acidic buffer.

3) By incubation with thyroid cell sap, LATS activity was inhibited but TSH was not.

4) The LATS inhibitory activity of the cell sap was markedly reduced when the cell

sap was pretreated with acidic buffer (pH 2.5, 3.0), 2M NaSCN or 6M urea.

5) The thyroid cell sap was fractionated by means of gel filtration using Sepharose 4B, but the LATS inhibitory activity was distributed to each fraction. When the cell sap was applied to a column of DEAE-cellulose, the LATS inhibitory activity was concentrated in the fractions which were eluted by the buffer with high ionic strength.

4. Relationship between LATS and antithyroid antibodies:

1) No correlation was observed between LATS activity and titer of antithyroid antibodies which were determined by TRC for thyroglobulin, CFT and cytotoxic factor assay with thyroid microsomes.

2) A case of "Graves' disease without hyperthyroidism" was presented. The patient has exophthalmos, goiter, LATS and antithyroid antibodies. Histological examination of thyroid gland revealed the findings of chronic thyroiditis.

5. No effect of LATS was found on adenyl cyclase activity which was determined by the method of Pastan but the further experiments are necessary to confirm the finding.

(See pp. 1004~1015)

シンポジウムⅡ 甲状腺研究の進歩

B 臨床的研究

甲状腺機能亢進症の病態生理

阪大第1内科

宮井 潔, 福地 稔

網野 信行, 小豆沢 瑞夫

I 緒言

甲状腺機能亢進症の病態生理に関しては、従来から各方面で研究がすすめられて来たが、なお未解決な問題が多く、特にその病因については明らかにされていない。従つて病態生理の解明にあたつては、まずその病因を追求することが重要な課題となつている。

さて甲状腺機能亢進症状を来す疾患としては、いわゆるバセドウ病のほか、甲状腺ホルモンを過剰に分泌する腫瘍 (Plummer 病)、特殊例として TSH 過剰分泌を伴う下垂体腫瘍¹⁾、甲状腺ホルモン結合蛋白異常による代謝亢進症例^{2, 3)} などが報告されている。しかし機能亢進症のうち最も多くを占めるバセドウ病の病因については、本症が記載されてから一世紀余りを経た今日においてもなお明らかにされていない。本症の病因に関連する因子としては、TSH, LATS 始め、Exophthalmos producing substance (EPS)⁴⁾、バセドウ病下垂体異常甲状腺刺激物質⁵⁾などのほか、その背後にある遺伝的支配など多くのものがあげられるが、ここでは甲状腺機能に直接関与し、しかも最近特に注目されている TSH と LATS の問題につき我々の成績を中心に述べる。

II バセドウ病における TSH

1. 血中 TSH

本症患者血中又は尿中 TSH を bioassay で測定した従来の成績から推定すると、TSH の過剰分泌説は否定的であるが、bioassay の感度の点から確定的な結論を得ることは困難であつた。我々はこの点を明らかにするため、精度・感度のすぐれた radioimmunoassay を用い本症患者血中の TSH を測定した。方法は ethanol saline 法⁶⁾ 又は二抗体法⁷⁾ に準じ、精製人 TSH (¹³¹I 又は ¹²⁵I 標識用) と抗精製人 TSH 兔血清 (N.P.A. より提供) を用い、Human Thyrotrophin Research Standard A. (NIMR) を標準として測定した。

未治療バセドウ病患者11例の血中 TSH を測定した結果は、いずれも測定感度 (1.0 μ U/ml) 以下であり、正常値 (<1.0~2.5 μ U/ml) に比しむしろ低値の傾向を示した。同様な成績は Odell ら⁸⁾によつても報告されており、本症における機能亢進症状の原因として TSH 過剰説は否定的である。

2. Feed back relation

健常人における TSH 分泌が血中甲状腺ホルモンレベルの変動によつて調節されていることは feed back relation として周知の事実であるが、本症における TSH 分泌についてはなお問題が多い。そこで治療後 euthyroid 下限にあり LATS を有するバセドウ病患者3例に、抗甲状腺剤 1-methyl-2-mercaptoimidazole 30mg/日、経口) 次いで甲状腺ホルモン (thyroxine T₄ 2mg 筋注) を投与し、血中 TSH を radio-im-

munoassay で、又 T_4 を competitive protein binding analysis (Tetrasorb) で経時的に測定した。その結果は Fig. 1 に示す通り、血中 T_4 の減少、増加、に伴ない、TSH の増減が認められた。⁸⁾ この成績は、本症においても TSH の feed back relation が保たれていることを示すものである。なおこの間同時に測定した LATS が殆んど変化を示さなかつたことは、本症において、血中甲状腺ホルモンレベルが高いにも拘らず甲状腺機能が抑制されないという事実と考え合わせ興味深い。

Fig. 1. Plasma TSH levels during antithyroid drug administration in patients with Graves' disease with LATS in euthyroid state

III LATS に関する研究

1956年 Adams⁹⁾ によつてバセドウ病患者血中から見出された甲状腺刺激物質 Long-acting Thyroid Stimulator (LATS) は、種々な点で TSH とは異なり、本症の病態と密接な関係があるものとして注目されている。

1. LATS の分離・同定

1964年 Kriss ら¹⁰⁾ は LATS が IgG 分画にあり且つ抗 IgG 血清で中和されることから LATS 抗体説を提唱した。著者ら¹¹⁾ は LATS 含有血清を DEAE-Sephadex column chromatography で分離した所、

Fig. 2. Separation of fraction D I of DEAE-Sephadex by CM-cellulose column chromatography.

LATS 活性は未吸着の第1分画にあり, 更にこれを CM-C column chromatography を用いてイオン強度を gradient に変化させて分画すると, Fig. 2 の如く活性と蛋白濃度の間に解離がみられ, 蛋白量当 LATS 活性が原血清の 30-40 倍有する分画が得られた. これら LATS 含有分画は免疫電気泳動上 pure な IgG であることを証明した. また LATS 活性は抗 IgG 血清で中和されるが, 抗 IgA, 抗 IgM では中和されないことを確めた.

以上の成績は, LATS が IgG と associate していることを示す. ただ免疫拡散法で測定した本症患者血清の IgG, IgA, IgM 濃度が, LATS 活性とは相関しないことから, LATS が IgG に含まれるとしても, その蛋白量は非常に少ないものと推定される.

Fig. 3. Time response curves in LATS assay of culture media, which were obtained when lymphocytes from patients with Graves' disease were cultivated with PHA (A) or without PHA (B); normal lymphocytes were cultivated with PHA (C) or without PHA (D); and media containing no cells were incubated with PHA (E) or without PHA (F).

2. リンパ球培養による LATS 産生¹²⁾

LATS が抗体産生細胞で産生され得るか否かを知るため、バセドウ病患者の末梢リンパ球を分離し、Phytohemagglutinin (PHA) を添加、37°C 5日間培養し、その培養液を濃縮、LATS 活性を測定した。その結果、リンパ球は blasttransformation を来し、Fig. 3 に示すように、培養液中に LATS 様活性を認めた。この活性は培養液を希釈した際の時間反応曲線及び用量反応曲線が血中 LATS と類似すること、DEAE-Sephadex column chromatography で IgG 分画にあり、又抗 IgG 血清で中和されることから LATS と同定した。なお対照実験、すなわち PHA 非添加バセドウ病リンパ球及び PHA 添加あるいは非添加健康人リンパ球培養ではこのような活性は認められなかつた。免疫学の他の分野における PHA 添加リンパ球培養実験の成績から考え、本実験は LATS が抗体産生細胞で産生され得ることを立証したものである。

Fig. 4. Neutralization of LATS activity by thyroid subcellular fractions

Fig. 5. Dose response relationship in neutralization of LATS by thyroid subcellular fractions

以上 LATS が IgG と associate すること, 抗体産生細胞で産生されうるもののほか, 酵素, 還元剤による subunit の生成, 副腎皮質ホルモン投与による減少, LATS protector の成績など LATS 抗体説を支持する報告が多い。

3. 甲状腺内 LATS 中和物質

LATS に対する抗原を検索する方法として, 従来, 螢光物質又は放射性ヨード標識抗体法, 感作法など試みられているがなお問題が多い。

1966年 Beal¹³⁾ らは, 甲状腺組織に LATS 活性を抑制する作用のあることを報告, 以来抗原検索の一環として諸家により研究がすすめられているが, その本体はまだ不明である。そこで著者らはこの LATS 中和物質について以下の如き実験を行なった。

Fig. 6. Recovery of LATS by extraction with NaSCN from thyroid microsomes

Fig. 7. Recovery of LATS by acid extraction of thyroid microsomes

1) LATS-IgG に甲状腺 homogenate を添加, incubate 後, LATS 活性を測定すると, Fig. 4 の如く対照に比して活性の抑制が認められた. 又 homogenate を超遠心で subcellular fraction に分画し, 各分画を一定量ずつ LATS-IgG に添加 incubate 後, cell sap 以外は再び超遠心し, その上清の LATS 活性を測定すると, 抑制能は microsomal fraction が最大で次いで cell sap にも認められた.

この際添加量と LATS 活性中和能との間には Fig. 5 に示すように一定の用量反応関係が得られた.

2) 甲状腺組織による LATS 活性中和作用が, 抗原抗体反応に基づくものか否かを検討する目的で以下の実験を行なった. すなわち, Fig. 6 に示す如く, LATS-IgG と incubate した microsome を超遠心で分離し, この microsome を saline で洗滌した場合には LATS 活性は殆んどみられなかったが, 更に抗原抗体結合を解離させる条件として 2M NaSCN で処理すると, その上清に LATS 活性が認められた.

Fig. 8. Recovery of LATS by acid treatment of thyroid cell Sap

Fig. 9. Effect of thyroid cell Sap on LATS and TSH activity

抗原抗体結合を解離させる他の条件として酸処理 (glycine-HCl buffer pH 3.0) を行なつても略々同様の結果が得られた (Fig. 7).

一方 cell sap についての検討は Fig. 8 に示す通りである. LATS-IgG に cell sap を添加し, 酸処理をしないで assay すると, 先に述べたようにその LATS 活性は中和されるが, glycine-HCl buffer で pH2.5~3.0 とした後再び中性にした場合の LATS 活性は, 酸処理をしないものより大であつた.

以上の成績は, 甲状腺 microsom あるいは cell sap による LATS 活性中和が, 非特異反応や, 非可逆的分解などによるものでなく抗原抗体反応によるものと考えても矛盾しないものである.

3) 甲状腺 cell sap (15mg) の添加により, LATS-IgG (5 mg) の活性は抑制されたが, 人 TSH (0.4 mU) は抑制されなかつた. (Fig. 9)

4) 甲状腺 cell sap による LATS 活性中和能の安定性を検討した. まず pH の影響については Fig. 10 の如く cell sap を pH 9.0 とし 2 時間後再び中性として LATS-IgG に添加した場合には, 対照 (pH7.4) と

Fig. 10. Effect of pH on LATS-neutralizing activity of thyroid cell sap

Fig. 11. Effect of treatment with NaSCN and UREA on LATS-neutralizing activity of thyroid cell Sap

同様 LATS 活性を抑制したが、pH2.5 あるいは 3.0 で前処理すると LATS を抑制しなかった。同様な方法で、cell sap を 2M NaSCN あるいは 6M urea で処理した後では、LATS 中和能が減弱した。(Fig. 11).

5) 甲状腺 cell sap 中の LATS 中和物質を分離する目的で以下の実験を行なった。

まず cell sap を Sepharose 4B で gel filtration すると Fig. 12 のような elution pattern が得られたので、各分画を negative pressure dialysis で濃縮、次いで凍結乾燥し、一定量づつを LATS-IgG に添加、incubate 後 LATS 活性を測定した。その結果は Fig. 13 に示す如く、各分画共略々同程度の LATS 中和能を示した。この成績は sucrose gradient を用いた Beal の報告¹⁴⁾と軌を一にするものである。

一方、イオン交換カラムクロマトグラフィーによる分離を行なうため、cell sap を DEAE-C column に

Fig. 12. Fractionation of thyroid cell sap by gel filtration

Fig. 13. Neutralization of LATS activity by thyroid cell sap fractionated with Sepharose 4B

apply し, Fig. 14に示すような条件で stepwise にイオン強度をあげて溶出した. 得られた分画を濃縮, 凍結乾燥後, LATS-IgG と incubate し assay した所, Fig. 15に示すように, 高いイオン強度で溶出された分画において LATS 中和能が大であり, Fraction VI では蛋白量当中和能は少なくとも3倍以上と推定されたが, gel filtration, polyacrylamide gel electrophoresis でなお不均一であるため更に分離精製し得るものと思われる.

4. LATS と他の抗甲状腺抗体との関係

以上の成績は, LATS が甲状腺組織成分に対する抗体である可能性を示唆するものであるが, ここで従来から知られている各種抗甲状腺抗体との関係が問題となる.

1965年 Liddle¹⁵⁾は, 眼球突出, 甲状腺腫を伴ない, LATS 陽性で, T_3 suppression test に反応しないが,

Fig. 14. Fraction of thyroid cell Sap by DEAE-cellulose column chromatography

Fig. 15. Neutralization of LATS activity by thyroid cell sap fractionated with DEAE-C column chromatography

euthyroid である症例を “Graves’ disease without hyperthyroidism” として記載したが、その後類似の

Table 1. Graves’ disease without hyperthyroidism

Case : Y.S. 40M	
Exophthalmometry	{R 15mm L 13
Goitre II	
BMR	+18%
PBI	8.2 μ g/dl
^{131}I -T ₃ RSU	28%
^{131}I -uptake	47.8%
Conversion ratio	21.5%
E.H.L.	4.3 days
T ₃ -suppression test	no response
TSH test	no response
LATS (Concentrated IgG) (+)	
TRC 2 ¹²	
Histological findings of thyroid : chronic thyroiditis	

症例について抗甲状腺抗体の検出、甲状腺の橋本病様変化¹⁶⁾が報告された。我々も Table 1 に示すように類似の症例を経験しているが、これはバセドウ病と橋本病の中間的なものとして、LATS と他の抗甲状腺抗体との密接な関連を予想させるものである。

しかしながら、一般のバセドウ病や橋本病において、TRC による抗 thyroglobulin 抗体、CF や cytotoxic factor による抗 microsome 抗体価と LATS 活性との間には相関を認めることが出来なかつたので、LATS と抗甲状腺抗体とは関連があるにしてもその本体は別個のものであろうと推測される。

5. LATS の adenylyl cyclase activity に及ぼす影響

LATS の甲状腺刺激作用については、in vivo でも in vitro でも種々な指標を用いて研究がすすめられている。このうち LATS の作用機序を追求する上に興味あるのは、TSH 始め種々なホ

ルモン作用発現の際の mediator と目されている cyclic 3',5'-AMP が、LATS 作用にも関与している可能性を示唆する成績であるが、なお直接的な証拠は示されていない。一方 Pastan¹⁷⁾らによると、TSH は甲状腺 homogenate 中の adenylyl cyclase activity を高かめ、ATP から cyclic 3',5'-AMP の生成を促進すると報告している。そこで我々は、彼等の方法に準じ、LATS の adenylyl cyclase activity に及ぼす影響につき検討した。その結果は Fig. 16 に示す如く、このような条件下では影響を認めることが出来なかつたが、今後更に詳細な検討が必要であらう。

Fig. 16. Effect of LATS on the accumulation of cyclic 3',5'-AMP in human thyroid homogenates

IV 結 語

以上, 甲状腺機能亢進症の大部分を占めるバセドウ病において, その病因に密接な関連を有すると思われる TSH, LATS につき我々の実験成績を述べた。すなわち本症においては, TSH の過剰分泌はみられず且つ feed back relation は保たれていること, 一方 LATS は, 免疫グロブリン IgG と associate し且つリンパ球培養で産生されることから一種の抗体と考えられること, およびその抗原検索の一環として行なつた甲状腺内 LATS 中和活性に関する成績などを示した。しかし TSH や LATS が本症の病因に直接関与しているか否かはなお明らかにされておらず, 更に今後の研究の進展に期待したい。

謝 辞

本シンポジウムの機会を与えられた七条小次郎会長, 三宅儀座長, 御指導を賜つた阿部裕教授, 熊原雄一助教授及び研究協力者の方々に深謝します。

研究協力者

阪大第一内科 隠岐和之, 岡田義昭, 木村和文, 伊藤貴志男, 小川定男, 井上 雅, 松岡 徹, 橋本琢磨, 大西利夫
第二外科 高井新一郎
婦人科 谷沢 修
中 検 新井加余子
大阪市立大学病理 嶋崎昌義
大阪府立成人病センター 森 陽一

文 献

- 1) LAMBERG, B.- A., J. RIPATTI, A. GORDIN, H. JUUSTILA, A. SIVULA and G. AF. BJÖR-KESTEN. : Acta Endocr. 60 : 157, (1969).
- 2) CAVALIERI, R.R. : J. Clin. Endocr. 21 : 1455, (1961).
- 3) LEMARCHAND-BERAUD, T., M.R. ASSAYAH, and A. VANNOTTI : Acta Endocr. 45 : 99, (1964).
- 4) DOBYNS, B.M. and S.L. STEELMAN : Endocrinology, 52 : 705, (1953).
- 5) KUMAHARA, Y., H. IWATSUBO, K. MIYAI, H. MASUI, M. FUKUCHI and H. ABE : J. Clin. Endocr., 27 : 333, (1967).
- 6) ODELL, W.D., J.F. WILBER and R.D. UTIGER : Recent Progr. Hormone Res. 23 : 47, (1967).
- 7) NATIONAL PITUITARY AGENCY : Personal communication.
- 8) FUKUCHI, M., K. MIYAI, T. MATUOKA, T. INOUE and Y. KUMAHARA. in press.
- 9) ADAMS, D.D. and H.D. PURVES : Proc. Univ., Otago Med. School, 34 : 11, (1956).
- 10) KRISS, J.P., V. PLESHAKOV and J.R. CHIEN : J. Clin. Endocr. 24 : 1005, (1964).
- 11) MIYAI, K. and S.C. WERNER : J. Clin. Endocr. 26 : 504, (1966).
- 12) MIYAI, K., M. FUKUCHI, Y. KUMAHARA and H. ABE : J. Clin. Endocr. 27 : 855, (1967).
- 13) BEALL, G. and D.H. SOLOMON : J. Clin. Invest. 45 : 552, (1966).
- 14) BEALL, G.D. DONIACH, I. ROITT and D. EL. KABIR : J. Lab. Clin. Med. 73 : 988 (1969).
- 15) LIDDLE, G.W., R.M. HEYSSEL and MCKENZIE, J.M. : Amer. J. Med. 39 : 845, (1965).
- 16) WYSE, E.P., W.M. MCCONAHEY, L.B. WOOLNER, D.A. SCHOLZ and T.P. KEARNS : J. Clin. Endocr. 28 : 1623, (1968).
- 17) PASTAN, I. and R. KATZEN : Bioch. Biophys. Res. Comm., 29 : 792, (1967).

質 問 : 永田 格 宮井先生に④我々は甲・ミクロゾームが LATS 或いは TSH 何れも不活化することを認めている。しかし, 両者の間には差があり, Dose response line の勾配が TSH 中和の場合はゆるや

かで、そこに質的差があると思つている。②「バ」病下垂体の所謂“abnormal TSH”はradioimmunoassay上では如何でしたか。③中和能を持つ物質で、マクロゾーム中のものと cell sap 中のものとに質的差があるとは考えにくいが？

答：阪大一内 宮井 潔 ①ミクロゾームで TSH が不活性化されたのは非特異的吸着によるのではなからうか。Cell sap ではこのような現象はなかつた。②現在教室福地が中心に検討中であるのでいずれ報告する。③今後の検討にまちたい。

追 加：名大第一内科 石突吉持 尾形氏へ臨床的に中毒症状並びに中毒所見を全く認め得ず、慢性甲状腺炎と診断したもので、厳に甲状腺中毒症を除外した。宮井氏へ吾々も甲状腺組織上全く慢性甲状腺炎像を示したバセドウ病例については昭和42年内科学会総会に於て報告している。

追 加：京府立医大第二内科 越智 幸男 1) LATS と TSH の反応時間の差異, McKenzie 法にての反応は少量の TSH は2時間値が8時間値より高く, LATS は常に8時間値が2時間値より高い。しかし多量の TSH は8時間値が2時間値より高くなるが、24時間後にはなお反応が持続していて、LATS は TSH に比べて長時間甲状腺を刺激する。2) 各種抗体での中和, LATS-IgG 分画の LATS 活性は Anti IgA 及び Anti-IgM では中和されないが, Anti-IgG では活性は殆んど中和される。また IgG の Fab-及び Fc-fragment に対する抗体で、その活性が中和される。更に Anti-Kchain 又は Anti- λ chain でその活性の約50%が夫々中和される。これら両抗体を同時に加えることにより、活性は殆んど完全に中和可能である。以上の実験から LATS は多分 IgG であろうと推定されるが、monoclonal なものではないと思われる。3) LATS の作用, LATS は TSH と同様に in vivo にて甲状腺内の Phospholipid 及び RNA への P^{32} の転入を促進する。即ち LATS-IgG 60mg は P^{32} 注射8時間後のマウス甲状腺内の単位 RNA 及び単位 Phospholipid 当りの放射能の増加を起こす。また同様の実験方法にて H^3 -uridine の RNA への転入をも LATS は TSH の如く促進する。4) LATS と TSH の作用機序の相違, ヒヨコへの人及びブタ TSH の作用を検討すると甲状腺刺激作用が認められる。LATS はマウスの甲状腺を刺激するが LATS はヒヨコの甲状腺を全然刺激しない、LATS-IgG 分画を Papain 及び Pepsin 更にそれに Cysteine を加えた処置をした場合ではマウスの甲状腺は刺激されるが、ヒヨコの甲状腺は全然刺激されなかつた。この事は LATS は小分子となつてもヒヨコの甲状腺を刺激しないことを示唆する。5) LATS の抗原について、LATS は抗体であり、その抗原は甲状腺内にあるとの仮説が多く提示されている。ヒト甲状腺内の各分画の LATS 活性の中和能は Mitochondria 及び Microsome 分画にあるが、特に Microsome に大である、しかしこの Microsome 分画の中和能は LATS に特異的でなくて TSH も中和した。6) LATS 活性と各種甲状腺抗体, LATS 活性と間接螢光抗体による甲状腺の Cytoplasm 及び colloid に対する抗体との関係を検討したが、特に相関関係はなかつた。また LATS 活性と抗 Thyroglobulin 抗体との間にも何等相関を認めなかつた。LATS 活性が8時間値で1000%以上の非常に高い LATS 活性を示す患者血清の半数は上記の諸抗体が陰性であり、この血清では血清 IgG の増量をも認めなかつた。7) LATS 活性と TSH 値の比較, 人 TSH の Radioimmunoassay を行ない LATS 活性と比較したが、LATS 活性の非常に高いものは TSH 活性を検出出来なかつた。結語 LATS は TSH の如く甲状腺諸代謝を促進するが Lepp の云う如く、LATS は TSH と違って哺乳動物以外の甲状腺を刺激しないのではなからうか。LATS は抗体かもしれない。もし抗体としても monoclonal ものではなからう。LATS は TSH と蛋白の単なる結合物でもなからう。LATS 活性と各種の甲状腺抗体と相関関係はない。LATS の抗原を Microsome と推定する免疫反応は認められなかつた。