

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学フォーラム (2014.02) 14巻1号:43～44.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題
1) 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的基盤の解明

研究代表者 松尾公美浩

依頼稿 (報告)

平成 23・24 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

1) 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的基盤の解明

研究代表者 松尾 公美浩

【はじめに】

分子遺伝学的解析技術の進歩により、先天性甲状腺機能低下症の原因が明らかになりつつあり、これまで *PAX8*, *TPO*, *TSHR* など様々な原因遺伝子が同定されてきた。また、近年さらに *DEHAL1*, *DUOX2*, *DUOXA2* といった新たな原因遺伝子が同定されているが、先天性甲状腺機能低下症全体においてどの程度遺伝子異常が同定されるか、その全体像についてはまだ十分な検討がなされておらず、それを明らかにすることは診療方針決定の上でも有用と考えられる。

そこで、先天性甲状腺機能低下症症例を対象に、これまで報告されている原因遺伝子について網羅的解析を行い、その分子遺伝学的基盤の解明を図る。

【対象と方法】

(対象) 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニング陽性で、かつその後の病型診断にて原因・病型が判明した 63 例 (1 組の兄弟例を含む)

(方法) インフォームドコンセントを得た後、末梢血リンパ球から genomic DNA を抽出した。甲状腺機能低下症原因遺伝子として報告されている *PAX8*, *TSHR*, *DUOX2*, *TPO*, *DEHAL1*, *DUOXA2* 遺伝子について PCR -ダイレクトシーケンス法にて遺伝子解析を行った。また、変異が同定された症例について臨床病型の評価を行った。

【結果】

先天性甲状腺機能低下症は大きく、甲状腺形成異常 (異所性、無形成、低形成) と甲状腺ホルモン合成障害に分類される。これに一過性甲状腺機能低下症 (一

過性高 TSH 血症含む) を加え、各臨床病型別症例数について表 1 に示す。

遺伝子解析について、形成異常の原因となる *PAX8* については甲状腺形成異常を対象に、合成障害の原因となる *DUOX2*, *TPO*, *DEHAL1*, *DUOXA2* については甲状腺ホルモン合成障害、一過性甲状腺機能低下症 (一過性高 TSH 血症含む) を対象として解析を行った。なお、*TSHR* については合成障害を呈するが、甲状腺サイズは正常から低形成まで様々であるため全例を対象とした。

その結果、表 2 に示すように計 14 例において遺伝子変異を同定した。内訳は *PAX8* ヘテロ接合性変異 1 例, *TSHR* ヘテロ接合性変異 3 例 (1 組の兄弟例含む), *DUOX2* ヘテロ接合性変異 6 例, 複合ヘテロ接合性変異 2 例, *TPO* ヘテロ接合性変異 3 例。このうち、症例 No.11 において *DUOX2*, *TPO* の digenic mutation を認めた。*DEHAL1*, *DUOXA2* について変異は同定されなかった。

【考察】

甲状腺形成異常 27 例のうち 1 例 (3.7%) ずつにそれぞれ *PAX8* 変異、*TSHR* 変異を同定した。このほか、

表 1 臨床病型別症例数

(1) 甲状腺形成異常	
①異所性	22
②低形成	4
③無形成	1
(2) 甲状腺ホルモン合成障害	28
(3) 一過性甲状腺機能低下症 (含、一過性高TSH血症)	8

表 2 同定された遺伝子変異と臨床病型

No.	臨床病型	遺伝子	変異	新規/既報
1	低形成	<i>PAX8</i>	p.[R31H];[=]	既報
2*	低形成	<i>TSHR</i>	p.[R450H];[=]	既報
3*	合成障害	<i>TSHR</i>	p.[R450H];[=]	既報
4	合成障害	<i>TSHR</i>	p.[R450H];[=]	既報
5	合成障害	<i>DUOX2</i>	p.[Q202fsRX92(;):D735N]	新規/新規
6	一過性	<i>DUOX2</i>	p.[D513N(;):R1039Q]	新規/新規
7	合成障害	<i>DUOX2</i>	p.[L12fsWX4];[=]	新規
8	一過性	<i>DUOX2</i>	p.[I133N];[=]	新規
9	合成障害	<i>DUOX2</i>	p.[A366G];[=]	新規
10	合成障害	<i>DUOX2</i>	p.[R411K];[=]	新規
11	合成障害	<i>DUOX2</i>	p.[R541W];[=]	新規
		<i>TPO</i>	p.[E917K];[=]	新規
12	一過性	<i>DUOX2</i>	p.[R1110Q];[=]	既報
13	一過性	<i>TPO</i>	p.[R38H];[=]	新規
14	合成障害	<i>TPO</i>	p.[G776D];[=]	新規

*2,3は兄弟例

甲状腺ホルモン合成障害 28 例のうち 2 例 (7.1%) に *TSHR* 変異、3 例 (10.7%) に *TPO* 変異、5 例 (17.9%) に *DUOX2* 変異を同定した。病型で見ると、一過性甲状腺機能低下症 8 例のうち 3 例 (37.5%) に *DUOX2* 変異を同定した。

今回の検討において、これまで最も頻度が高いと考えられてきた *TPO* より *DUOX2* 変異をより高頻度に認めたことは、*DUOX2* 遺伝子が先天性甲状腺機能低下症の主要な原因遺伝子である可能性を示唆している。*DUOX2* 変異症例の臨床病型は一過性甲状腺機能低下症 (軽症例と考えられる) から合成障害までバリエーションに富んでいたが、変異の頻度が一過性甲状腺機能低下症においてより高かったことをふまえると *DUOX2* 変異では軽症な表現型を示すものが多いと考えられた。

DUOX2 ヘテロ接合性変異の表現型は正常から一過性甲状腺機能低下症と思われるが、合成障害を呈する例もあった。このような症例においては他の遺伝子異常が関与している可能性があり、実際 1 例において、*DUOX2*, *TPO* digenic mutation を同定した。今後さらに他の原因遺伝子解析を行い、先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的基盤を解明を進める。

【まとめ】

今回、先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的基盤の解明を目的として、マススクリーニング陽性者を対

象に原因遺伝子 *PAX8*, *TSHR*, *DUOX2*, *TPO*, *DEHAL1*, *DUOX2A2* の網羅的解析を行った結果、*DUOX2* 変異を高頻度に同定した。この変異は一過性甲状腺機能低下症においてより多く同定された。以上より、*DUOX2* は先天性甲状腺機能低下症、特に軽症例における主要な原因遺伝子であると考えられた。