

3. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005;116:168-73.
4. Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, Tsubaki J, Fukushi M, Fujita K, et al. Central congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Sapporo, Japan (2000-2004): its prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008;17:65-9.
5. Tajima T, Jo W, Fujikura K, Fukushi M, Fujieda K. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res* 2009;66:312-6.
6. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012;166:829-38.
7. Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev* 2009;14:67-82.
8. Pfäffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:43-60.
9. Tajima T, Ishizu K, Nakamura A. Molecular and clinical findings in patients with LHX4 and OTX2 Mutations. *Clin Pediatr Endocrinol* 2013;22:15-23.
10. Miyai K, Azukizawa M, Kumahara Y. Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. *N Engl J Med* 1971;285:1043-8.
11. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, Miyai K, Matsubara K. Thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency caused by a single base substitution in the CAGYC region of the beta-subunit. *EMBO J* 1989;8:2291-6.
12. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1561-5.
13. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, Costanzo D, Antonica F, Dolci C, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 2009;360:731-4.
14. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet* 2012;44:1375-81.
15. Tajima T, Nakamura A, Ishizu K. A novel mutation of IGSF1 in a Japanese patient of congenital central hypothyroidism without macroorchidism. *Endocr J* 2013;60:245-9.
16. Nakamura A, Bak B, Silander TL, Lam J, Hotsubo T, Yorifuji T, et al. Three novel IGSF1 mutations in four Japanese patients with X-linked congenital central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1682-91.
17. Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, Campi I, Bonomi M, Radetti G, et al. The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4942-52.
18. Mazzarella R, Pengue G, Jones J, Jones C, Schlessinger D. Cloning and expression of an immunoglobulin superfamily gene (IGSF1) in Xq25. *Genomics* 1998;48:157-62.
19. Robakis T, Bak B, Lin SH, Bernard DJ, Scheiffele P. An internal signal sequence directs intramembrane proteolysis of a cellular immunoglobulin domain protein. *J Biol Chem* 2008;283:36369-76.
20. Bernard DJ, Chapman SC, Woodruff TK. Inhibin binding protein (InhBP/p120), betaglycan, and the continuing search for the inhibin receptor. *Mol Endocrinol* 2002;16:207-12.
21. Bernard DJ, Burns KH, Haupt B, Matzuk MM, Woodruff TK. Normal reproductive function in InhBP/p120-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2003;23:4882-91.
22. Chapman SC, Bernard DJ, Jelen J, Woodruff TK. Properties of inhibin binding to betaglycan, InhBP/p120 and the activin type II receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2002;196:79-93.
23. Barclay AN. Membrane proteins with immunoglobulin-like domains: a master superfamily of interaction molecules. *Semin Immunol* 2003;15:215-23.
24. Xu Z, Jin B. A novel interface consisting of homologous immunoglobulin superfamily members with multiple functions. *Cell Mol Immunol* 2010;7:11-9.
25. Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A. Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics* 2011;63:417-28.
26. Babu K, Hu Z, Chien SC, Garriga G, Kaplan JM. The immunoglobulin super family protein RIG-3 prevents synaptic potentiation and regulates Wnt signaling. *Neuron* 2011;71:103-16.
27. Irintchev A, Schachner M. The injured and regenerating nervous system: immunoglobulin superfamily members as key players. *Neuroscientist* 2012;18:452-66.
28. Yu XM, Gutman I, Mosca TJ, Iram T, Ozkan E, Garcia KC, et al. Plum, an immunoglobulin superfamily protein, regulates axon pruning by facilitating TGF- $\beta$  signaling. *Neuron* 2013;78:456-68.
29. Malaguti A, Della Casa C, Castorina S, Martelli AM, Roti E, Martino E, et al. Molecular mechanisms for pituitary thyrotroph cell growth. *J Endocrinol Invest* 2004;27(6 Suppl):151-67.
30. Shibusawa N, Yamada M, Hirato J, Monden T, Satoh T, Mori M. Requirement of thyrotropin-releasing hormone for the postnatal functions of pituitary thyrotrophs: ontogeny study of congenital tertiary hypothyroidism in mice. *Mol Endocrinol* 2000;14:137-46.
31. Inokuchi M, Matsuo N, Takayama JI, Hasegawa T. Tracking of BMI in Japanese children from 6 to 18 years of age: reference values for annual BMI incremental change and proposal for size of increment indicative of risk for obesity. *Ann Hum Biol* 2011;38:146-9.

## 日本小児内分泌学会推薦総説

### 先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態 —Immunoglobulin superfamily member 1 遺伝子異常症—

北海道大学医学部小児科

田 島 敏 広

キーワード：Immunoglobulin superfamily member 1 (IGSF1), 中枢性甲状腺機能低下症, マスクリーニング, TSH 欠損

#### はじめに

先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism, CH) とは、胎生期または周産期に生じた甲状腺の形態または機能異常に因る先天的な甲状腺ホルモン分泌不全の総称である。甲状腺ホルモンは胎生期・新生児期・乳幼児期の神経髄鞘形成に不可欠であり、この時期の甲状腺ホルモンの不足は不可逆的な知能障害を起こす。一方、甲状腺ホルモンは直接骨成熟に関与するほかに、成長ホルモン分泌を刺激し、成長ホルモンによる insulin-like growth factor 1 産生を促進するため、甲状腺ホルモンの作用不全は二次性に成長ホルモン分泌不全、骨化成熟障害を引き起こし、成長障害をもたらす。

最近では末梢での甲状腺ホルモンの作用不全を示すものとして、甲状腺ホルモン受容体異常 (甲状腺ホルモン不応症 (Resistance to thyroid hormone; RTH), 甲状腺ホルモン受容体  $\alpha$ ,  $\beta$  の異常), 脳内への甲状腺ホルモンのトランスポーターの異常 (Monocarboxylate transporter 8; MCT8 の異常), 甲状腺ホルモン活性化異常 (Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP2 異常症) が明らかにされてきた<sup>1)~3)</sup>。

甲状腺の形態または機能異常による甲状腺原発の CH の頻度は 2,000 人から 4,000 人に 1 名の頻度である<sup>4)~7)</sup>。CH は新生児マス・スクリーニング (以下 MS) による早期発見、早期治療により、精神運動発達遅延を予防できるため、多くの国で新生児 MS が取り入れ

られている。現在多くの MS は甲状腺原発の CH の早期発見を効率的に行うため、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) を測定することがほとんどである。この MS のカットオフの TSH 値レベルを下げることにより、正所性に甲状腺が存在する潜在性またはサブクリニカル CH といわれる状態がより多く発見されるようになる<sup>8)~9)</sup>。このような潜在性またはサブクリニカル CH が早期の治療開始により、精神運動発達、身体発育が改善するという明確なエビデンスはいまのところ存在しないため、その治療については議論の分かれるところであり、今後の検討課題である。

今回はフリーサイロキシン (FT4) と TSH 同時測定による MS、この MS で発見できる中枢性 CH (congenital hypothyroidism of central origin, CH-C) の病態、さらに最近我々が明らかにした新しい CH-C の原因について概説する。

#### 札幌市での CH の MS

日本では成瀬、入江、宮井らが 1975 年に血中の TSH の RIA での測定法の開発に成功し、T4 測定法より見逃しの少ない TSH 測定による CH の MS を一部の地域で開始した<sup>10)11)</sup>。1979 年からは行政事業として CH は新生児 MS プログラムに追加され、公費負担で実施されるようになった<sup>12)</sup>。1980 年代後半には高感度な enzyme linked immunosorbent assay (ELISA 法) が開発され、広く MS に利用されている<sup>13)</sup>。現在、出生児のほぼ 100% が MS を受検し、MS 開始以降、CH の知能予後は著しく改善し、不可逆性の知能障害、成長障害を残す症例はほとんどみられない<sup>13)~16)</sup>。

札幌市では 1976 年より CH の MS を開始し、1979

表1 札幌市の新生児マス・スクリーニングで発見されたCH-C (2000～2012年)

患者	性別	在胎週数	出生体重 (g)	欠損ホルモン	合併症	原因遺伝子
1	女	42	2,100	TSH	Prader-Willi 症候群	HESX1
2	男	40	2,764	TSH, GH, PRL LH, FSH, ACTH	左視神経萎縮 下垂体前葉低形成 異所性後葉	
3	男	39	3,530	TSH, PRL	なし	IGSF1
4	女	40	2,230	TSH, GH, PRL LH, FSH, ACTH	下垂体前葉低形成 異所性後葉 トルコ鞍低形成	LHX4
5	女	41	3,352	TSH, GH, ACTH	唇顎口蓋裂, 下垂体前葉低形成	不明
6	女	41	4,210	TSH, GH	眼振, 両側視神経低形成 下垂体前葉低形成	不明
7	男	40	3,188	TSH	なし	不明
8	男	36	2,924	TSH, PRL	なし	IGSF1
9	男	38	2,615	TSH, GH, PRL LH, FSH, ACTH	脳梁低形成, 裂脳症 下垂体前葉低形成	不明

年からは TSH と T4 と TBG<sup>17)</sup>, 1986 年からは TSH と FT4 の同時測定を行っている<sup>12)</sup>. TSH と T4 または FT4 測定の利点は CH-C を早期に発見できることである. CH-C の 70% は他の下垂体ホルモン欠損症 (複合型下垂体ホルモン欠損症, combined pituitary hormone deficiency, CPHD) を合併するとの報告もあり<sup>18)~21)</sup>, その場合早期に甲状腺ホルモンに加え, 他の下垂体ホルモン補充を適切に行うことができる. 2000 年から 2012 年までに札幌市では 214,042 名の MS を行い 11 名の CH-C を同定した. 従ってこの年度においては 19,458 名に 1 名の頻度であった. 詳細が判明している症例について表 1 にまとめた. 1 例は Prader-Willi 症候群, 5 例は CPHD であった. この CPHD の 5 例の中で 2 例 (症例 2 と 4 について後述) は新生児期より, 重篤な下垂体機能低下の症状を呈していた. 1 例は唇顎口蓋裂を伴っていた. 3 例 (症例 3, 7, 8) が当初 TSH 単独欠損症と診断された.

### CH-C の成因の検討

CH-C の成因として, TSH 単独欠損を起こす TSHβ 鎖遺伝子 (TSHB) 異常症と TSH+PRL 欠損を起こす TRH 受容体遺伝子 (TRHR) 異常症がある. さらに TSH 欠損を含む CPHD を起こす転写因子異常症が知られている.

#### a) TSHβ 鎖異常症

1971 年に宮井らによって, 最初の家族性の TSH 欠損による重症な姉妹例が報告された<sup>22)</sup>. 両親は血族婚であった. TSH は TRH 刺激でも分泌は認められなかったが, 他の下垂体前葉ホルモンは正常であった.

甲状腺は TSH 刺激の欠如のため低形成を示した. その後, このグループの精力的解析により, 1989 年にこの家系の患者において, 初めて TSH の β サブユニット遺伝子 p.G29R の変異がホモ接合性に同定, そのメカニズムが明らかにされた<sup>23)</sup>. その後, 日本も含め, 世界より約 30 例の報告がある. 常染色体劣性遺伝形式をとる.

#### b) TRH 受容体異常症

TSHB 異常症と同じく, 染色体劣性遺伝形式をとる. 骨年齢の遅延を伴う低身長, 甲状腺ホルモンの軽度低下, および TRH 負荷に対する TSH, PRL の反応性の低下を示した<sup>24)</sup>. 別の 1 家系の報告でも低身長, 易疲労を契機に発見され, TSH, PRL の分泌不全を示し, 甲状腺ホルモンは正常より約 50% 低下していた<sup>25)</sup>.

#### c) CPHD を伴う CH-C

TSH 欠損を含む CPHD の原因となる様々な転写因子異常症が存在する<sup>26)27)</sup>. 我々の検討では 2 名の CH-C 患者に異なった転写因子の異常を同定した.

#### HESX1 異常症 (表 1 症例 2)

症例は出生直後より, 低血糖, 黄疸の遷延, 重篤な呼吸障害, 停留精巣, 小陰茎を呈した男児である<sup>28)</sup>. MS で, TSH, FT4 低値で CH-C と診断, 他の臨床症状から CPHD の合併が疑われた. 頭部 MRI では透明中隔は正常であったが, 下垂体は低形成, 下垂体内は十分に確認できず, さらに異所性後葉, 左視神経低形成を認めた. この症例で転写因子 HESX1 に c.306/307insAG の変異をヘテロ接合性に同定した. HESX1 異常は当初 septo-optic dysplasia の原因として同定されたが, その異常による septo-optic dysplasia はまれである<sup>29)30)</sup>.

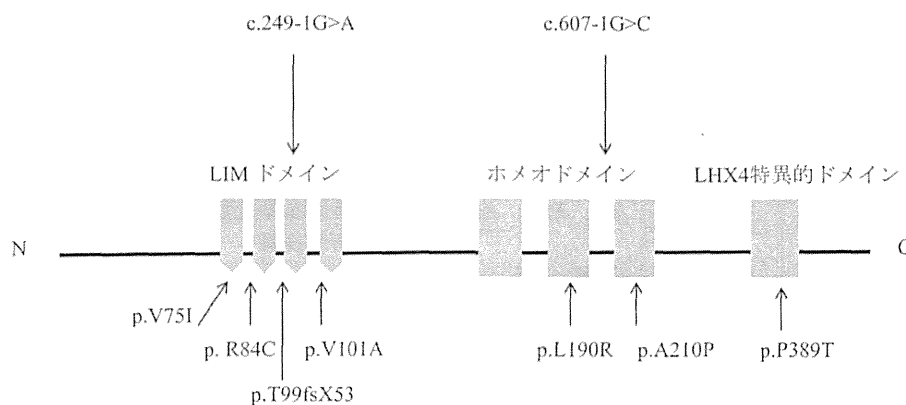


図1 LHX4の構造と変異

LHX4はLIMドメイン、ホメオドメイン、LHX4特異的ドメインからなる。現在までのLHX4異常を示した。

#### LHX4異常症 (表1 症例4)

上記症例と同様に重篤な呼吸障害、低血糖、黄疸の遷延を認めた女兒1名で、MSでCH-C疑われ、これを契機にCPHDと診断した。この症例において、転写因子LHX4 p.P366Tの変異を同定した<sup>31)</sup>。MRIでは、下垂体の低形成、異所性後葉に加え、トルコ鞍の低形成を認めた。ヒトLHX4は染色体の1q25に位置し、390個のアミノ酸をコードする(図1)<sup>32)</sup>。Lhx4ノックアウトマウスでは、GH、TSH、PRL、LH、FSH、ACTH産生細胞のアポトーシスが増加し、下垂体前葉は低形成を示した<sup>33)</sup>。

現在まで日本でのLHX4の異常は我々の報告も含めて5症例である<sup>31)34)~36)</sup>。伊達木らは、71名のCPHDを解析し、1名の患者でLHX4のヘテロ欠失を同定している。この患者はGH、TSH、PRL、LH、FSHの欠損を示した。高木らは91人の日本人のCPHD患者を解析し、2名にLHX4異常症(c.249-1G>A, p.V75I)を同定している。表現型は、p.V75Iを有する患者はCPHDであったが、c.249-1G>A患者は当初単独GH欠損と診断されている。また患者の低身長之父、正常身長之兄、妹にも同じ変異を認めている。この患者においては経過中に何度かの負荷試験が行われ、徐々にACTH欠損が進行した。経過中に徐々にACTH分泌不全を起こす病態はPRO1異常でも報告されており<sup>36)</sup>、転写因子異常症の場合には特にACTH-コルチゾール系の注意深い観察が重要である。

LHX4異常について、諸外国の報告も含め、表2にまとめた<sup>31)34)~40)</sup>。高木らの報告と同様に、同一変異をもつ場合でも、家族内で欠損ホルモンの種類や程度が異なることがある。下垂体前葉は低形成を示すことが多いが、腫大、嚢胞を認めた症例も存在する。またトルコ鞍の低形成はLHX4異常を示唆する所見であるが、全例が有しているわけではない。このような表現型一遺

伝型の相違は他の遺伝要因や環境要因が関与する可能性がある。



我々の札幌市でのCH-Cの頻度は、先ほどのべたように、2000年から2012年までに19,458名に1名であった。安達らは、1999年から2008年までの神奈川県でのFT4、STH同時測定による新生児MSについてまとめ報告している<sup>41)</sup>。その報告によれば、この期間に24名がCH-Cと診断された。この期間のMS対象者は740,003名であり、CH-Cの頻度は30,833名に1名としている。この内訳であるが、14名はCPHDであった。一方24名中8名は単独のTSH欠損症と診断された。この24名のCH-Cの半数にあたる12名がMSで発見された。しかし9名はMSの時点でのFT4レベルはカットオフ値を上回り、正常と判定されていた。これらの症例のCH-Cの診断のきっかけは出生後の重篤な下垂体機能不全によるショック、低血糖あるいは乳児期の低身長であった。また以前よりCH-Cの70~80%はCPHDの一部として発症すると推定されていたが<sup>18)~21)</sup>、安達らの報告では予想外に単独のTSH欠損症が多かった。オランダからの報告では、CH-Cの頻度は16,404名に1名、単独のTSH欠損症と診断されたのは、CH-Cの中で22%であった<sup>21)</sup>。

米国からは1990年にはCH-Cの頻度は20,674名に1名であったが<sup>20)</sup>、2010年には70,355名に1名となっていた<sup>7)</sup>。この減少について米国でのMSがT4測定よりTSH測定に代わってきていることが理由の一つと推測される<sup>7)</sup>。

原発性CHに比較し、CH-Cの頻度は低いため、FT4測定によりMSが十分コストに見合うものかの検討が必要である。安達らの試算では、現行のシステムにFT

表2 LHX4異常症の変異と内分泌・下垂体MRI所見

症例	変異	欠損ホルモン	下垂体前葉	下垂体後葉	トルコ鞍
1-1*	c.C607-1G>C	GH, TSH, ACTH	低形成	異所性	低形成
1-2*	c.C607-1G>C	GH, TSH, ACTH	低形成	異所性	低形成
1-3*	c.C607-1G>C	GH, TSH, ACTH	NA	NA	NA
2-1**	p.A210P	GH, TSH, LH, FSH, ACTH	低形成, 嚢胞	異所性	正常
2-2**	p.A210P	GH	低形成, 嚢胞	異所性	正常
2-3**	p.A210P	GH	正常	正常	正常
3	p.L190R	GH, TSH, ACTH	低形成	正常	正常
4	p.R84C	GH, TSH, LH, FSH	低形成	正常	正常
5-1***	c293_294insC (p.T99fsX53)	GH, TSH	低形成	異所性	低形成
5-2***	c293_294insC (p.T99fsX53)	GH, TSH	低形成	異所性	低形成
5-3***	c293_294insC (p.T99fsX53)	GH, LH, FSH	腫大	正常	正常
6	1q25.2-25.3 欠失 (LHX4を含む領域)	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	低形成	異所性	低形成
7#	p.P389T	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	低形成	異所性	低形成
8#	p.V101A	GH, TSH, LH, FSH, ACTH	低形成	異所性	正常
9#	LHX4欠失	GH, PRL, TSH, LH, FSH	低形成, 嚢胞	異所性	低形成
10#	c.249-1G>A	GH, ACTH	低形成	異所性	正常
11#	p.V75I	GH, TSH, LH, PRL	低形成	異所性	低形成

\*, \*\*, \*\*\*, は家族例. #, 日本よりの報告. NA, not available

表3 診断時年齢, 臨床症状ならびに内分泌所見 (自験例)

	診断年齢	症状	MS FT4 (ng/dl)	MS TSH (mU/L)	精査時血清 FT4 (ng/dl)	精査血清 FT3 (pg/ml)	精査時血清 TSH (mU/L)	PRL (ng/ml)
1	生後16日	—	0.75	1.7	0.76 (生後18日)	2.71 (生後18日)	1.76 (生後18日)	0.25 (5歳)
2	生後5日	黄疸	0.68	1.2	0.57 (生後18日)	2.7 (生後18日)	2.7 (生後18日)	13.5 (5歳)
3	4歳	低身長	ND	ND	0.76	ND	2.35	<1.0 (6歳)
4	生後5日	—	0.79	2.7	0.52 (生後18日)	1.08	3.5	86.2 (31日)
5	生後21日	哺乳不良 便秘	ND	ND	0.78	2.89	1.66	3.1 (7か月)

ND, not determined

4を加えた場合, 費用の増加は概ねFT4測定を試薬費用のみに限られること, 患者発生率の増加による便益の増加を勘案すると, 費用便益比は, 4.96から3.82への変化であり, 十分に費用便益を満たすと試算している<sup>9)</sup>. 今後も検討が必要な課題である.

新たなCH-Cの成因—Immunoglobulin superfamily member 1 (IGSF1) 異常症—

我々は1986年より単独のTSH欠損によるCH-Cと診断した5名について, 長期に治療を行ってきたが,

その代表的症例の経過を提示する<sup>12)</sup>.

【症例】

現在22歳の男性(症例1, 表3). 正常分娩で3,528gにて出生した. 家族歴に甲状腺疾患はなし. 札幌市での生後5日目の新生児MSでTSH 1.7mU/L, FT4 0.74ng/dlのため, 生後16日目に再採血を行った. この結果でもTSH 0.6mU/L, FT4 0.51ng/dlとなり, 生後18日目に精査受診となった. 血清での検査ではTSH 1.76mU/L, FT4 0.76ng/dl, 軽度黄疸を認めた. CH-Cと診断, レボチロキシンの投与を開始した. 6歳で, 病型診断をおこなったが, 甲状腺シンチグラフィーでは甲状

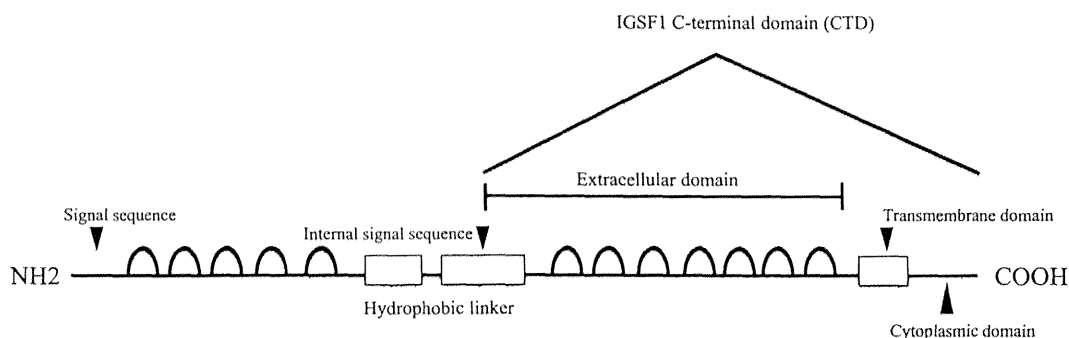


図2 IGSF1の構造

IGSF1は内在性のシグナル配列で切断され、C末の7個のIgループが細胞膜に発現する。

腺は正常に描出された。TRH刺激で、TSH、PRLは低反応を示した。インスリン負荷ではGHの分泌は低いながらも正常であった。頭部MRIでは視床下部一下垂体領域も含め正常であった。その後レボチロキシン投与を継続したが、思春期は遅発傾向で、14歳より漸くLHの上昇を認め、17歳までに二次性徴は完成した。21歳で精巣容量は右が15ml、左は12ml、血清テストステロンは780ng/dlであった。

代表的な1例の経過を示したが、他の内分泌データを確認できた3例の男性においても、提示した症例と同様な臨床経過を示した。つまり新生児MSでTSH欠損を指摘、その後PRLの分泌低下、思春期年齢までの経過では、全員思春期遅発を呈した。しかしhCG負荷ではテストステロンの分泌は正常反応を示した。上記の患者3名において、TSH $\beta$ 、TRH、TRHR、POU1F1、PROPL、HESX1、OTX2、LHX3/4の検討を行ったが、その成因を明らかにすることはできなかった。しかし同様な症状を呈するCH-Cが全員男性である点から、X連鎖性、つまりX染色体上の新規の遺伝子による異常が推測された。

そこで、解析可能であった3名で、全エクソーム解析による原因の同定を試みた。その結果2名でXq25に存在するIGSF1にp.R1189Xとc.3528\_3529insCの変異をそれぞれ同定した。さらにPCR-直接塩基配列決定法でも検討を行い、変異をヘミ接合性に確定した。同時に10名のCH-C単独またはCH-C+PRL欠損またはCH-C+PRL+GH欠損を伴い、MRIで視床下部一下垂体領域が正常である患者についてIGSF1を解析した。その結果さらに3名にIGSF1変異を同定した。この経過中にオランダ、カナダの研究グループから、IGSF1がX連鎖性CH-C、プロラクチン欠損、精巣腫大を起こす原因であることが世界で初めて報告された<sup>49)</sup>。

### 1 Immunoglobulin superfamily 1, IGSF1

IGSF1はIgスーパーファミリーに属する細胞膜蛋白である<sup>44)</sup>。Igスーパーファミリーはヒトゲノムの約2%の遺伝子を構成するが、Igスーパーファミリー蛋

白は、成長、分化、シグナル伝達、細胞接着など様々な働きがある<sup>45)</sup>。

IGSF1は12個のIgドメイン、膜貫通部分、短いC-末端を有する(図2)。さらにIGSF1はN末が切断され、最終的には7個のIgドメイン、細胞膜貫通部分、C末端が細胞膜に発現する<sup>46)</sup>。ヒトIGSF1、マウスIgsf1 mRNAはラトケ囊、成人下垂体、成人精巣に発現する<sup>44)</sup>。IGSF1が下垂体でのインヒビンのコレセプターではないかと想定されたが、Igsf1KOノックアウトマウスでは下垂体のLH、FSHレベルは正常で、妊孕性も正常であった<sup>45)</sup>。

### 2 IGSF-1異常によるCH-Cの臨床、内分泌的所見

現在まで我々の検討した5例<sup>47)</sup>、日本から学会報告として2013年に3例<sup>48)</sup>、2014年に3例の報告がある<sup>49)</sup>。表3に我々の症例のMSでのデータ、検査所見、臨床症状、表4に学会報告のあった症例の内分泌所見をまとめた。FT4とTSHの同時MSを行っている地域で出生した場合には、9例中8例がMSで同定されていた。ただし、阿部らが報告した表4の症例4では、MSでTSHは上昇しており、原発性CHと診断されていた。橋田らの1例(症例2,表4)はFT4とTSHの同時測定によるMSでは同定できず、低身長で発見されている。我々の5例中2例はFT4とTSH同時測定によるMSではなくTSH測定のMSを受けているため、MSでは発見されていない。1例(症例4,表3)は4歳時の-3.8SDの低身長精査でGHDと中枢性甲状腺機能低下症の合併と診断された。この例では精神運動発達の遅れを認めている。他の1例(症例5,表3)は生後21日目に頑固な便秘、哺乳不良を契機に診断されている。

我々の5症例中4例でプロラクチンの分泌不全を認めた。また症例2,4はすでに14歳となっているが、いまだ思春期徴候を認めず、LHの上昇は認められない。精巣の腫大が臨床像の特徴と報告されているが、症例2では10ml、症例4では8mlと思春期段階に比較し、精巣腫大を認めている。

表4 日本からの IGSF1 異常による CH-C の甲状腺機能

症例	報告者 (文献)	MS FT4 (ng/dl)	MS TSH (mU/L)	精査時 FT4 (ng/dl)	精査時 TSH (mU/l)	精査時 PRL (ng/ml)
1	橋田 他 <sup>48)</sup>	0.07	5.6	0.13*	4.6	1.0
2	橋田 他 <sup>48)</sup>	1.47	4.4	0.6**	7.1	NA
3	橋田 他 <sup>48)</sup>	0.14	5.9	0.1***	2.8	1.1
4	阿部 他 <sup>49)</sup>	0.6	25.3	NA	NA	NA
5	阿部 他 <sup>49)</sup>	0.4	4.6	NA	NA	NA
6	阿部 他 <sup>49)</sup>	0.2	8.3	NA	NA	0.8

\*6歳, \*\*9歳, \*\*\*5歳. NA, not available

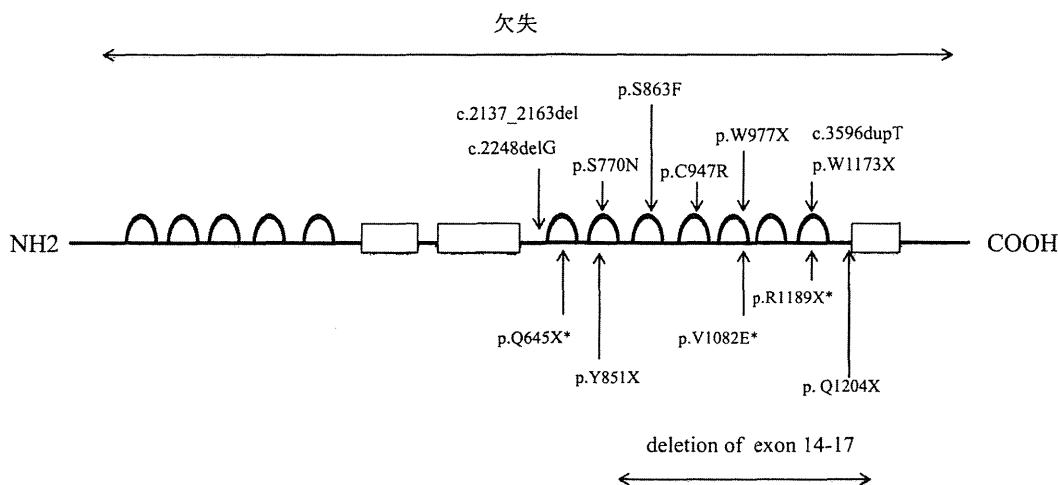


図3 IGSF1 変異

図の上段に外国からの変異, 下段に日本における変異の報告をまとめた. \*は我々の報告. p.R1189X の変異は3名の日本人患者に同定されている.

外国からの報告では, 男性患者12名がT4とTSH測定によるMSで, 2名が乳幼児期の甲状腺機能低下の症状, 3名が低身長精査でGHDと中枢性甲状腺機能低下症の合併と診断されている<sup>43)50)</sup>. この低身長で精査となった3名のうち, 2名はT4とTSHの同時測定のMSを受検しているが, その結果は正常であった. PRLの分泌は, 家族解析で発見されたIGSF1異常症7名の男性を加えた24名の検討で, 16人に分泌低下が認められた. 思春期の男性ホルモンの上昇は患者男性において, 正常対象男子よりも遅く, 成長スパート, 恥毛の発現も同様に遅れていた. 精巣容積の増大は評価できた12名全員で腫大を認めた. また成人男性患者での検討であるが, 妊孕性は正常であったが, 6名で血清FSHの上昇, 4名でインヒビンBの軽度の上昇を認めた<sup>50)</sup>.

さらに代謝のパラメーターについても検討されている<sup>50)</sup>. 1歳から17歳までの11名の男子で, BMIの増加が3名, 体脂肪の増加は7名中5名であった. さらに13名の20歳以上の成人男性患者でも同様に解析しているが, BMIの増加が10名, 体脂肪の増加が8名に認められた. このような小児, 特に成人に認められる

BMI・体脂肪の増加が, IGSF1異常による直接的な影響かどうかは現在のところ不明である.

精神運動発達であるが, CH-CがMSで発見されず, 遅れて甲状腺剤による治療を受けた症例においても問題なかったとされている<sup>50)</sup>. また家族解析の結果で偶然, 甲状腺機能低下症が判明した場合でも正常と報告している<sup>50)</sup>. しかし我々の検討では, 4歳時に低身長を契機に発見された症例3(表3)は精神運動発達の遅れを示していた. 重症例では治療が遅れることにより, 精神運動発達の遅れを示す可能性がある.

3 IGSF1 変異と CH-C の病態発生機序

図3に現在までの欠損・変異をまとめた. 外国からの報告では, 遺伝子の欠失, 二つ終止コドンへの変異, 3個のフレームシフトを起こす変異, 3個のミスセンス変異がある<sup>43)</sup>. 日本からは, 4個の終止コドンへの変異, 1個のフレームシフト変異, 1個のスプライシングを起こす変異, 1個のミスセンス変異, エクソン14から19までの欠失が報告されている<sup>42)47)~49)</sup>. 変異はすべてC末に存在し, 切断をうけるN末には存在しない. また日本ではp.R1189Xの変異が3名に認められてい

表5 IGSF1 異常症のまとめ

臨床症状	内分泌所見
1. MS で発見*	1. FT4 低値
2. 乳児期甲状腺機能低下症	2. TRH 刺激→ TSH 低反応または過剰遷延反応#
3. 成長障害	3. PRL 分泌低下
4. 思春期遅発	4. GH 分泌低下##
5. 精巣の腫大, 妊孕性正常	5. LH の遅発上昇
6. 肥満**	6. FSH の軽度高値##
7. 代謝異常**	

\*, FT4 と TSH 同時測定で MS で同定できないこともある. \*\*, IGSF1 異常による直接影響かは不明

#, 低反応とする報告のほうが多い. ##, 少数例での報告.

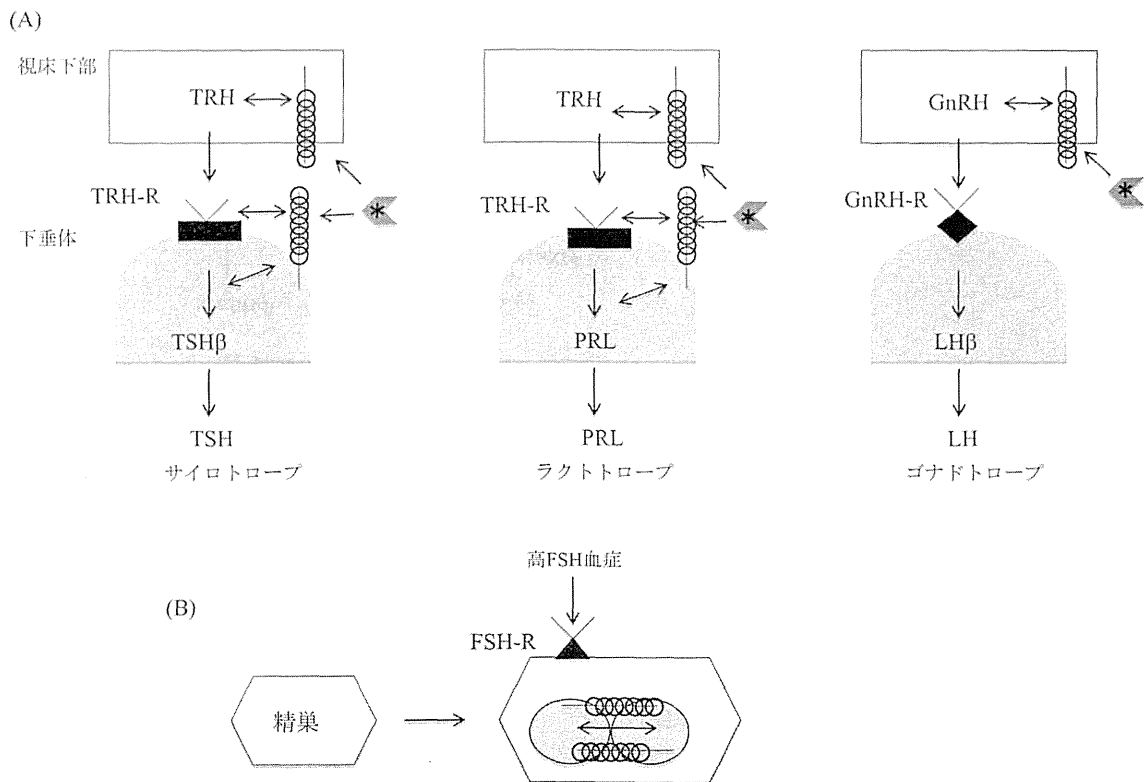


図4 IGSF1 異常による疾患発症メカニズム

IGSF1 異常による病態発症メカニズムの仮説を図に示した.

(A) IGSF1 はサイロトロープ、ラクトロープ、ソマトトロープに発現している。しかしゴナドトロープには発現していない。TRH-TRH 受容体を介した刺激経路の異常が推定されるが、どのように IGSF1 が関与しているかは不明である。IGSF1 は視床下部にも発現しているため、TRH の分泌にも何らかの役割を果たしている可能性もある。また IGSF1 はインヒビンのコレセプターとして同定された経緯より、何らかの因子 (\*) が結合する可能性がある。

(B) 精巣の腫大に、比較的高い血清 FSH レベルが関与している可能性がある。あるいは精巣内での胚細胞、セルトリ細胞間の相互作用への関与 (↔) も推定される。

る。問診上、血縁関係はないが、創始者効果の可能性が高い。我々が同定した p.V1082E の *in vitro* での解析では、変異 IGSF1 に正常な糖鎖が負荷されず、未成熟な状態で、小胞体にとどまり、細胞膜への移行が障害

されていた<sup>47)</sup>。他のミスセンス変異である p.S770N, p.S863F, p.C947R についても、細胞膜への移行が障害されていた<sup>48)</sup>。

*Igsf1* ノックアウトマウスでの解析では、血清 TSH



の低下, T3の低下, 体重の増加を示し, 甲状腺機能低下状態であった。下垂体前葉では, Igsf1 はサイトロローブ, ラクトローブ, ソマトローブに発現が認められたが, ゴナドローブには発現は認められなかった<sup>33)</sup>。下垂体の各種前葉ホルモンの mRNA は TSH $\beta$ , PRL も含めて発現量は野生型と比較して変わらなかったが, 下垂体の TSH 蛋白質量は野生型に比較し減少していた。TSH の合成には TRH-TRH 受容体による持続的刺激が必須であるため, この経路の異常が推定された。また TRH による TRH 受容体を介した刺激はサイトロローブの増殖にも関与する<sup>31)32)</sup>。我々の1症例では TRH 試験を2度おこなっているが, TSH 分泌は経年的に低下した。この現象も TRH 刺激の欠如によるサイトロローブの増殖不全で説明が可能である。よって IGSF1 は少なくとも TRH-TRHR のシグナル経路に何らかの役割を果たしていると推定されるが, 実際の IGSF1 の視床下部—下垂体—甲状腺系, PRL 分泌に関わるメカニズム, 思春期遅発を起こす視床下部—下垂体—性腺系での生理的役割, 病態との関連は明らかではない。

IGSF1 異常では精巣の腫大が一つの特徴である。しかしそのメカニズムについても不明である。精巣の大きさを規定するのはセルトリ細胞であるが, セルトリ細胞の数は T3 が低い場合には増加するとする報告もある<sup>33)</sup>。また比較的高いレベルの血清 FSH が関与しているかもしれない<sup>30)</sup>。また精巣においては, 胚細胞とセルトリ細胞間での様々な液性因子, 細胞接着などの相互作用がセルトリ細胞の増殖に必須であることが知られており<sup>34)</sup>, Ig スーパーファミリーは細胞接着にも役割を果たすため, この相互作用に何らかの障害, つまり IGSF1 自体がこの相互作用に何らかの役割を果たしている可能性もある。

最後に IGSF1 異常の臨床症状を表5に, 病態発症の現在の知見から得られた仮説を図4にまとめた。

## まとめ

CH-C に対する新生児 MS, 新たな IGSF1 異常による X 連鎖性 CH-C について概説した。今後の CH に対する MS であるが, このような病態の存在が明らかになったことから, CH-C を対象として MS についての取り組みを検討する必要がある。

IGSF1 は視床下部—下垂体—甲状腺系のみならず, PRL 分泌制御, 視床下部—下垂体—性腺系と思春期発来, 代謝など多彩な機能を有している。したがって, こどもの成長に関与する新たな因子として捉えることができる。今後の生理的役割の解明が期待される。

謝辞 CH のマス・スクリーニングの基礎, 発展に貢献した多くの先生に感謝いたします。またこの稿をまとめるにあたり, 貴重なご助言をいただいた札幌市衛生研究所 藤倉かおり先生, 札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー所長 福士勝先生に厚く御礼申し上げます。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Dumitrescu AM, Refetoff S. Novel biological and clinical aspects of thyroid hormone metabolism. *Endocr Dev* 2007; 10: 127—139.
- 2) 田島敏広. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的成因. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2013; 23: 250—258.
- 3) van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP. Clinical consequences of mutations in thyroid hormone receptor- $\alpha$ 1. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 17—24.
- 4) 安達昌功. 先天性甲状腺機能低下症 (CH) のマス・スクリーニング—現在までの実績および CH 周辺疾患. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2006; 16: 27—38.
- 5) LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959—2967.
- 6) Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan. *Pediatr Endocr Rev* 2012; 10: 79—88.
- 7) Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 175—187.
- 8) 南谷幹史, 杉原茂孝, 猪股弘明, 他. 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニング運用の各検査施設での状況調査—「ガイドライン2009 (仮称)」作成に向けて—. *日本マス・スクリーニング学会誌* 2009; 19: 51—57.
- 9) 原田正平. 先天性甲状腺機能低下症. *小児内科* 2008; 40: 1767—1771.
- 10) Irie M, Enomoto K, Naruse H. Measurement of thyroid-stimulating hormone in dried blood spot. *Lancet* 1975; 20: 2: 1233—1234.
- 11) Miyai K, Nishi K, Kawashima M, et al. An improved assay of thyrotropin in dried blood samples on filter paper as a screening test for neonatal hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 1976; 73: 241—249.
- 12) 福士 勝, 真下陽子, 水嶋好清, 他. エンザプレート N-FT4 の基礎的検討と新生児マススクリーニングへの応用. *ホルモンと臨床* 1990; 38: 1039—1042.
- 13) 中島博徳, 佐藤浩一, 猪股弘明, 他. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患児における精神神経学的予後全国調査成績. *日児誌* 1989; 93: 2011—2016.
- 14) 猪股弘明, 中島博徳, 佐藤浩一. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症患児における精神神経学的予後全国調査成績:

- WISC-R1989年度尺度修正版による知能指数.  
日児誌 1991; 95: 2336—2339.
- 15) 猪股弘明, 中島博徳, 佐藤浩一, 他. マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症の知能予後: 第2回全国調査成績および通算成績. 日児誌 1994; 98: 33—38.
  - 16) 猪股弘明, 青木菊磨. クレチン症マス・スクリーニングの全国追跡 (1994~1999年度). 日本マス・スクリーニング学会誌 2003; 13: 27—32.
  - 17) 原田正平, 由利憲次, 藤枝憲二, 他. 札幌市におけるTSH-T4測定によるクレチン症マススクリーニング. 日児誌 1989; 93: 2742—2749.
  - 18) Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986; 109: 959—964.
  - 19) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 1998; 132: 70—74.
  - 20) Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005; 116: 168—173.
  - 21) Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, et al. Central congenital hypothyroidism detected by neonatal mass screening in Sapporo, Japan 2000-2004: Its prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17: 65—69.
  - 22) Miyai K, Azukizawa M, Kumahara Y. Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. *N Engl J Med* 1997; 285: 1043—1048.
  - 23) Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, et al. Thyroid stimulating hormone (TSH) deficiency caused by a single base substitution in the CAGYC region of the  $\beta$ -subunit. *EMBO J* 1988; 8: 2291—2296.
  - 24) Collu R, Tang J, Castagné J, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1561—1565.
  - 25) Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 2009; 360: 731—734.
  - 26) Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 33—39.
  - 27) Tajima T, Ishizu K, Nakamura A. Molecular and clinical findings in patients with LHX4 and OTX2 mutations. *Clin Pediatr Endocrinol* 2013; 22: 15—23.
  - 28) Tajima T, Hattori T, Nakajima T, et al. Sporadic heterozygous frameshift mutation of HESX1 causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 45—50.
  - 29) McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 115—124.
  - 30) Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 457—465.
  - 31) Tajima T, Hattori T, Nakajima T, et al. A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J* 2007; 54: 637—641.
  - 32) Yamashita T, Moriyama K, Sheng HZ, et al. Lhx4, a LIM homeobox gene. *Genomics* 1997; 44: 144—146.
  - 33) Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, et al. Multistep control of pituitary organogenesis. *Science* 1992; 278: 1809—1812.
  - 34) Dateki S, Fukami M, Uematsu A, et al. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4043—4047.
  - 35) Takagi M, Ishii T, Inokuchi M, et al. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in LHX4: Comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism. *PLoS One* 2012; 7: e46008.
  - 36) Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, et al. A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 405—409.
  - 37) Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 961—968.
  - 38) Pfaeffle RW, Hunter CS, Savage JJ, et al. Three novel missense mutations within the LHX4 gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1062—1071.
  - 39) Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, et al. A novel dysfunctional LHX4 mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2790—2799.
  - 40) Filges I, Bischof-Renner A, Röthlisberger B, et al. Panhypopituitarism presenting as life-threatening heart failure caused by an inherited microdeletion in 1q25 including LHX4. *Pediatrics* 2012; 129: e529—534.
  - 41) Adachi M, Soneda A, Asakura Y, et al. Mass

- screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 166 : 829—838.
- 42) Tajima T, Nakamura A, Ishizu K. A novel mutation of IGSF1 in a Japanese patient of congenital central hypothyroidism without macroorchidism. *Endocr J* 2013 ; 60 : 245—249.
- 43) Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 1375—1381.
- 44) Mazzarella R, Pengue G, Jones J, et al. Cloning and expression of an immunoglobulin superfamily gene (IGSF1) in Xq25. *Genomics* 1998 ; 48 : 157—162.
- 45) Bernal DJ, Burns KH, Haupt B, et al. Normal reproductive function in InhBP/p120-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2003 ; 23 : 4882—4891.
- 46) Robakis T, Bak B, Lin SH, et al. An internal signal sequence directs intramembrane proteolysis of a cellular immunoglobulin domain protein. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 36369—36376.
- 47) Nakamura A, Bak B, Silander TL, et al. Three novel IGSF1 mutations in four Japanese patients with X-linked congenital central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : E1682—1691.
- 48) 橘田一輝, 松浦信夫, 阿部清美, 他. TSHとPRLの欠損を伴ったIGSF1遺伝子異常による先天性中枢性甲状腺機能低下症の3症例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会抄録集. 2013 : 98.
- 49) 阿部清美, 鳴海覚志, 杉澤千穂, 他. IGSF1変異による中枢性先天性甲状腺機能低下症の3男児例. 第87回日本内分泌学会学術総会抄録集 2014 ; vol 90 : 271.
- 50) Joustra SD, Schoenmakers N, Persani L, et al. The IGSF1 deficiency syndrome : characteristics of male and female patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 4942—4952.
- 51) Malaguti A, Della Casa C, Castorina S, et al. Molecular mechanisms for pituitary thyrotroph cell growth. *J Endocrinol Invest* 2004 ; 27 : 151—167.
- 52) Shibusawa N, Yamada M, Hirato J, et al. Requirement of thyrotropin-releasing hormone for the postnatal functions of pituitary thyrotrophs : ontogeny study of congenital tertiary hypothyroidism in mice. *Mol Endocrinol* 2000 ; 14 : 137—146.
- 53) Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development : a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res* 2005 ; 322 : 133—140.
- 54) Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, et al. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003 ; 125 : 769—784.



