

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 教授

研究要旨：甲状腺ホルモン不応症は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。多くは甲状腺ホルモン受容体(TR) 遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、TSH 不適切分泌症候群(SITSH)を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。今回診断基準作成委員会を立ち上げ、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる甲状腺ホルモン不応症の診断基準一次案と重症度分類の一次案を策定し、現在も改良に向けて討議を行っている。

#### A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone)は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約85%に甲状腺ホルモン受容体(TR) 遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症はTRの異常症と同義と考えられるようになっている。甲状腺機能亢進症状から低下症状まで様々な症状を呈するが根本的な治療法は確立されていない。甲状腺ホルモン高値にもかかわらずTSHが抑制されないTSH不適切分泌症候群(SITSH)を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。

#### B. 研究方法

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から15名の委員を選び、診断基準作成委員会(委員長山田正信)を立ち上げた。内分泌学会及び甲状腺学会の折に委員会を開催すると共に、委員間の意見調整、討議は電子メールで行っている。TR 遺伝子検査は、

書面を用いた十分なインフォームドコンセントのうえで末梢血からゲノムDNAを抽出して行う。

(倫理面への配慮)

本研究については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認(受付番号 65)を得て行っている。

#### C. 研究結果

甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類の一次案を策定した。一次案は、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる。現在も改良に向けて討議を行っている。

#### D. 考察

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診断できるようにするためには適切な診断基準の制定が不可欠である。まずはTSH不適切分泌症候群の症例につき、類似の検査所見を呈するTSH産生腫瘍や家族性異アルブミン高サイロキシン血症などの鑑別が重要になる。一方で、近年、甲状腺ホ

ルモンに対する感受性が低下する先天性疾患として、甲状腺ホルモンの細胞内取り込みが障害されるMCT-8異常症や甲状腺ホルモンの代謝が影響を受けるSBP-2異常症、さらにTR 異常症と異なる表現型を示すTR 遺伝子の異常症が報告されており、これらの疾患をどのように扱うか検討が必要である。

## E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成委員会を立ち上げ、議論の素案となる一次案を策定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saito T, Yamada E, Okada S, Shimoda Y, Tagaya Y, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Pessin JE, Yamada M. Nucleobindin-2 is a positive regulator for insulin-stimulated glucose transporter 4 translocation in fenofibrate treated E11 podocytes. *Endocr J.* 2014; 61:933-939.
- 2) Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol. *Endocr J.* 2014; 61:825-832.
- 3) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M.

Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451:24-29.

- 4) Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in *Helz2*-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology.* 2014; 155:3459-3472.
- 5) Shimoda Y, Satoh T, Takahashi H, Katano-Toki A, Ozawa A, Tomaru T, Horiguchi N, Kaira K, Nishioka M, Shibusawa N, Hashimoto K, Wakino S, Mori M, Yamada M. A case of thyroid storm with a markedly elevated level of circulating soluble interleukin-2 receptor complicated by multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Endocr J.* 2014; 61:691-696.
- 6) Yamada E, Saito T, Okada S, Takahashi H, Ohshima K, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Yamada M. Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated Glut4 translocation and glucose uptake in podocyte. *Endocr J.* 2014; 61:523-527.

### 2. 学会発表

- 1) 中島康代、岡村孝志、渋沢信行、小澤厚志、堀口和彦、橋本貢士、佐藤哲郎、佐々木努、北村忠弘、山田正信、視床

- 下部TRHの下垂体TSH分泌並びに発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 2) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、Rev-erb による下垂体TSH 遺伝子の新たな発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
  - 3) 渋沢信行、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、佐藤哲郎、森昌朋、山田正信、TRHによるFGF21遺伝子発現調節にはUSF-1のリン酸化が関与している、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
  - 4) 石井角保、堀口和彦、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
  - 5) 小澤厚志、渡邊琢也、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、渋沢信行、錦戸彩加、岡田秀一、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、寒冷環境下での TRH を介したエネルギー代謝機構：TRH ノックアウトマウスの解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
  - 6) 土岐明子、佐藤哲郎、加藤寿光、船田竜一、小坂橋紀通、松本俊一、堀口和彦、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、倉林正彦、山田正信、不妊治療中に発症した無痛性甲状腺炎の際に冠攣縮性狭心症発作の合併を繰り返した一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
  - 7) 登丸琢也、佐藤哲郎、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、山田正信、救急外来でのベラパミル投与を契機に心停止となり、急性循環障害から肝腎不全を来したと考えられる甲状腺クリーゼ疑いの一例、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
  - 8) 渡邊琢也、小澤厚志、錦戸彩加、渋沢信行、登丸琢也、石井角保、橋本貢士、岡田秀一、伊古田勇人、中澤拓郎、小山徹也、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、菌状息肉症に併発した粘液水腫昏睡の一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
  - 9) 堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、GH産生腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
  - 10) 石井角保、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
  - 11) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、転写協約因子による下垂体 Tshb 遺伝子発現制御機構の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
  - 12) 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野

聡、石塚高広、松本俊一、堀口和彦、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢士、森昌朋、山田正信、甲状腺ホルモン受容体とその共役因子は転写に連結した選択的スプライシングを協調的に制御する、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

- 13) 岡村孝志、中島康代、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1を介するTSH遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

- 14) 中島康代、阿久沢まさ子、根岸真由美、佐藤哲郎、橋本貢士、下村洋之助、小林功、安藤義孝、山田正信、年代別TSH値を用いた潜在性甲状腺機能低下症と心脳血管障害、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

