

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

Siglec1 による バセドウ病の再燃・再発予測

（多施設共同研究）

研究分担者 橋本貢士 東京医科歯科大学 寄附講座准教授

研究要旨：国内の甲状腺専門病院を含む4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再燃（再燃）予測に有用であることを検証するために、今年度は、抗甲状腺薬中止後の患者を対象に前向き研究を行った。その結果、Siglec1 mRNA レベルによって高精度でバセドウ病の再燃（再燃）が予測できることが示唆された。

#### A. 研究目的

バセドウ病は、TSH レセプター抗体 (TRAb) によって甲状腺が刺激され、過剰な甲状腺ホルモン分泌が生じる自己免疫疾患であるが発症機序は未だに不明である。我が国では抗甲状腺薬による薬物療法が最も多く選択されており寛解率は約 90%と良好であるが、同療法の大きな欠点は、再燃(再燃)率が高いことである。しかし現在までにバセドウ病の再燃、再燃を予測できる確かな検査法はない。研究分担者は群馬大学における先行研究として、再燃（再燃）群 (R) 患者の白血球における細胞接着分子である Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-1; Siglec1 遺伝子発現が著明に増加していることを見いだした。また寛解（非再燃・非再燃）群 (non-R) 群に比して R 群で有意に Siglec1 遺伝子発現の増加を認め、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量測定によって、バセドウ病の再燃（再燃）を予測できる可能性を見いだした。本研究では Siglec1 によるバセドウ病の再燃（再燃）予測を隈病院、伊藤病院という我が国を代表する甲状腺専門病院を含む多施設で検

討し、Siglec1 がバセドウ病の再燃（再燃）マーカーとして臨床応用可能か否かを評価することを目的とする。

#### B. 研究方法

上記国内4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）のバセドウ病患者のうち、寛解状態となって抗甲状腺薬を中止した患者 55 名（男性 13 名、女性 42 名）を白血球中の Siglec1 mRNA レベルに応じて、Siglec1 陽性群（258.9 コピー以上）と陰性群（258.9 コピー未満）に分け、また抗甲状腺薬中止時の TRAb に応じて、TRAb 陽性群（1.45 IU/L 以上）と陰性群（1.45 IU/L 未満）に分けて、前向き観察を行った（平均観察期間 13 ヶ月）。なお Siglec1 mRNA レベルのカットオフ値（258.9 コピー）および TRAb のカットオフ値（1.45 IU/L）は、前年度までの横断的研究による ROC 曲線から得られたものである。

Siglec1 mRNA レベルは Taqman PCRTM を用いた逆転写 PCR 法で定量した。基準標品（Siglec1 10, 1, 0.5, 0.25pg/ $\mu$ L および、GAPDH 10, 1, 0.5, 0.1pg/ $\mu$ L）を同

時に測定。各検体の Siglec1/GAPDH 比を計算。同比 1.0 を 500 コピーとして相対遺伝子発現量を算出した。

(倫理面への配慮)

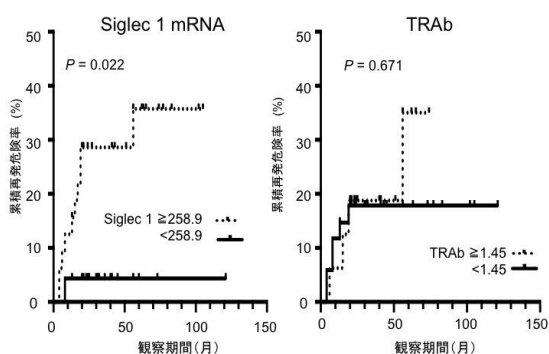
本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に承認されて行われている(承認番号第 1514 号)(隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた)。

### C. 研究結果

対象 55 名中、11 名(男性 3 名、女性 8 名、全体の 20%) がバセドウ病を再発し、再発した患者の Siglec1 mRNA レベルは全て 258.9 コピー以上であった。さらに Kaplan-Meier 生存解析による log-rank test を行ったところ、Siglec1 陽性群(258.9 コピー以上)の累積再発危険率は陰性群と比較して有意に高値を示した( $P = 0.022$ )。

一方で、TRAb 陽性群(1.45 IU/L 以上)は陰性群と累積再発危険率に有意差を認めなかった( $P = 0.671$ )

(図 1)



### D. 考察

今年度の東京医科歯科大学、群馬大学、

隈病院、伊藤病院の 4 施設による抗甲状腺薬中止後のバセドウ病患者の Siglec1 mRNA レベルによる再発(再燃)の前向き研究では、Siglec1 mRNA レベルによって抗甲状腺薬中止後のバセドウ病の再発(再燃)が高精度に予測できることが示唆された。横断的研究のみならず、前向き研究でも白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発(再燃)予測に有用であることが明らかとなった。

### E. 結論

白血球中の Siglec1 遺伝子発現を測定することで抗甲状腺薬中止後のバセドウ病の再燃、再発を高精度に予測できる可能性が示唆され、臨床応用が期待される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 橋本貢士 TSH 測定に関する問題点と潜在性甲状腺機能低下症 医学のあゆみ 260:735-740 2017

#### 2. 学会発表

1) 橋本貢士:甲状腺機能は肥満症減量治療の効果予後を判断できるか(生活習慣病と甲状腺受賞講演)第 59 回日本甲状腺学会学術集会(東京)2016 年 11 月 4 日

2) 橋本貢士:甲状腺ホルモンに着目したワンアッパ肥満症治療(イブニングセミナー)第 37 回日本肥満学会(東京)、2016 年 10 月 7 日

3) 橋本貢士:Siglec1 によるバセドウ病の再燃・再発予測(多施設共同研究)

第 89 回日本内分泌学会学術総会（京  
都）、2016 年 4 月 22 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし