

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療指針の作成

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) β 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。これまでに、甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

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) β 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 β の異常症と同義と考えられるようになってきている。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、治療の指針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、診療指針作成委員会 (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 β 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、重症度分類は発表済みである。本年度は、遺伝子診断の手引きを作成し、日本甲状腺学会のホームページ上に公表した。レジストリー作成に向けて生物統計学者と共同でシステム構築を開始した。治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献収集を終了した。

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療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。今回、診断基準、重症度分類、

遺伝子診断の手引きを正式に制定して公開したことで、広く全国の診療に役立つことが期待される。今後、治療ガイドラインおよびレジストリーの策定が必要である。

E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症の発症機構から診断アルゴリズム、TR α 異常まで. 最新医学 2017; 72:1418-23
2. 学会発表
 - 1) 山田正信: 甲状腺専門医の診る潜在性甲状腺機能低下症、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 2) 山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成の進捗状況、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 3) 堀口和彦、山田正信ら: Whole-exome sequencing study of thyrotropin-producing pituitary adenomas、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 4) 高見澤哲也、山田正信ら: 甲状腺ホルモン受容体によるTRHおよびTSH β 遺伝子プロモーターのT3非依存性転写

活性化はTBL1Xにより増強される、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日

- 5) 岡村孝志、山田正信ら: 視床下部、下垂体、甲状腺系における下垂体NR4A1制御機構の解明、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 6) 石井角保、山田正信ら: 出産後甲状腺炎に引き続きバセドウ病を発症した一例、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 7) 吉岡誠之、山田正信ら: バセドウ病眼症に対するステロイドパルス療法後に部分的縮小を認めた脛骨前粘液水腫の1例、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 8) 錦戸彩加、山田正信ら: 当院で経験した免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した6例の臨床的特徴、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 9) 佐藤哲郎、山田正信ら: 視床下部TRH遺伝子転写調節における概日リズム制御核内受容体Rev-Erb α およびROR α の役割に関する研究、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 10) 佐藤哲郎、山田正信ら: 転写共役因子異常と甲状腺疾患、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 11) 中島康代、山田正信ら: 潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、

2017年4月20日-22日

- 12) 松本俊一、山田正信ら：コアクチベーターSRC1による下垂体Tshb遺伝子発現制御機構の解析、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 13) 蓬臺優一、山田正信ら：Basedow病に甲状腺ホルモン不応症を合併し、さらにTSH産生腫瘍の合併も疑われ治療に難渋する1例、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 14) 登丸琢也、山田正信ら：多発転移を伴う精巣原発絨毛癌による高hCG血症が原因と考えられた甲状腺機能亢進症の1例、第90回日本内分泌学会学

術集会、京都、2017年4月20日-22日

- 15) 吉岡誠之、山田正信ら：免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した5例、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日

H. 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
特記事項なし