

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

分担総合研究報告書

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、今年度はさらに症例を集積して解析を行った。その結果、感度 78.2%、特異度 73.0%と、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。特に陰性的中率が 83.3%と高いため、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。

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

多施設共同研究によるバセドウ病患者白血球中の Siglec1 遺伝子発現量の比較解析

本研究では多施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、さらに多くの症例を集積し、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量 (mRNA レベル) と再燃(再燃)の危険性の相関の解析を進めた。本研究参加各施設でバセドウ病の加療を受けている患者に文書で承諾を得て、白血球中の Siglec1 mRNA を 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/ μ L および、GAPDH 10, 1, 0.5, 0.1pg/ μ 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。

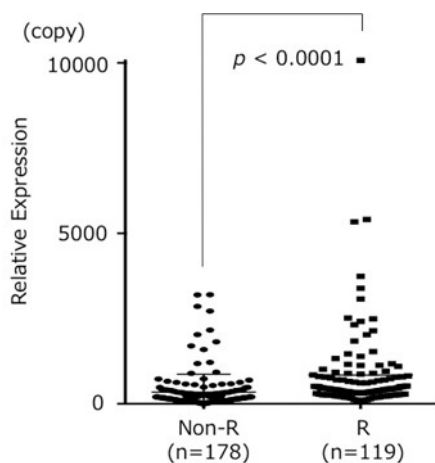
(倫理面への配慮)

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

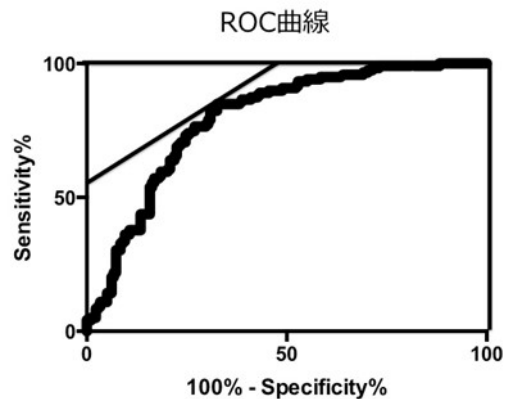
寛解群(non-R) 178名(男性38名、年齢平均48.4±13.1歳。女性140名、年齢平均52.3±13.9歳)および再発(再燃)群(R) 119名(男性24名、年齢平均47.9±14.2歳。女性95名、年齢平均45.9±13.1歳)のエントリーを得て解析を行った。白血球中のSiglec1遺伝子mRNAレベルはnon-R群と比較してR群で有意に高値を示した(図1)。

(図1)



さらにROC曲線による解析により、再発(再燃)のSiglec1 mRNAレベルのカットオフ値は301.2コピーと判明した(図2)。

(図2)



その値に基づいたSiglec1 mRNAレベルと再発(再燃)の相関を χ^2 乗検定(Fisher's exact test)で行ったところ、感度78.2%、特異度73.0%であった(表1)。

(表1)

	non-R	R	合計
Siglec1 \geq 301.2copy	48	93	141
Siglec1<301.2copy	130	26	156
合計	178	119	297

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施設の検討で感度78.2%、特異度73.0%と、Siglec1 mRNAレベルによって高精度でバセドウ病の再発(再燃)が予測できることが示唆された。特に陰性的中率が83.3%と高いため、Siglec1 mRNAレベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。以上から施設および治療者の差なく、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。

ホルモンの役割ーその基礎と臨床ー
第 4 回 埼玉県東部地区 サイロイドカンファレンス (埼玉)、2015 年 5 月 29 日

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Tagami T, Yamakage H, Muranaka K, Tanaka M, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Ogawa Y, Satoh-Asahara N. Serum free thyroxine levels are associated with the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. *Endocr J.* 63:221-229, 2016

2. 学会発表

- 1) 橋本貢士: 脂質異常症における甲状腺

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許出願 発明の名称「バセドウ病の検査方法、バセドウ病の予防または治療薬のスクリーニング方法、およびバセドウ病検査用キット」特願 2010-266865、公開番号 2012-115195. 出願日 2010/11/30 公開日 2012/6/21 発明者 橋本貢士

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし