

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築」

分担研究報告書

MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究

研究分担者 岩山 秀之 愛知医科大学医学部小児科学講座・講師

研究要旨 MCT8 異常症の早期診断・治療法に関する研究を行う。LC-MS/MS による rT3 測定により早期診断を行うことを目指す。欧州で効果があると判定された新薬（Triac）の国内での実用化を目指すとともに海外のグループと国際研究を行う。

A. 研究目的

遺伝性甲状腺疾患である MCT8 異常症は重度の発達遅滞を来す。早期診断法や治療法は確立していない。本研究は rT3 測定による早期診断法の確立と、欧州で治療効果が報告された新薬（Triac）の国内での実用化を目指すとともに海外のグループと国際研究や患者会・レジストリの構築を行う。

B. 研究方法

・早期診断法の開発

2022 年 10 月に研究分担者の出版した論文（Iwayama, et al. Thyroid. 2021）を見た香港のグループ（主任研究者 Rachel Yiu）から MCT8 異常症の新規患者の rT3 を測定してくれないかと依頼があった。患者は 1 歳に

なる男児で、発達遅滞をきっかけに NGS で MCT8 遺伝子にスプライス部位変異が発見された。症状は MCT8 異常症で矛盾がなかった。新生児期（日齢 1）、1 歳時の患者濾紙血と香港の新生児スクリーニングで使用されている正常新生児の濾紙血（n=32）を収集した。LC-MS/MS で rT3 を測定し、日齢 1 での MCT8 異常症の rT3 値について検討した。過去の報告では、日本の濾紙を用いて、日齢 4-5 で採血しており、他国の濾紙で日齢 1 で採血した検体を用いて rT3 値を測定するのは初めてである。

（倫理面への配慮）

保存してあった検体を研究目的で使用することを説明し文書にて同意を得た。

- ・新薬の国内での実用化

昨年、PMDA と甲状腺ホルモンアナログである Triac の国内での実用化に向けて必要な条件の確認を行った。その教義に基づいて、製薬メーカー2社から問い合わせがあり、臨床試験の実施に関して協議した。

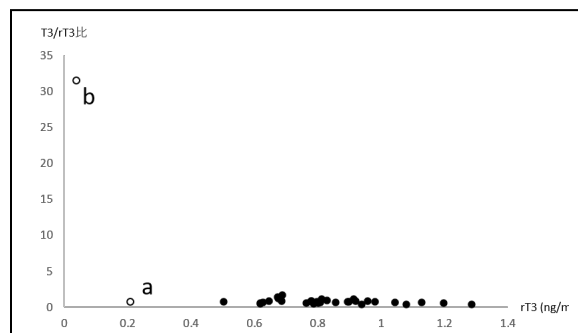
- ・エクソン欠失モデルマウス検体の輸送

研究分担者が行っている動物実験で、Crispr/Cas9 で作成したモデルマウスの MCT8 蛋白の欠失が確認できないという問題で研究が停滞している。この問題を解決するためにドイツのグループと提携し、エクソンを欠失したモデルマウスの検体を送付してもらうことが計画した。ドイツのマウスと比較することで、研究分担者のモデルマウスが、1) MCT8 蛋白が欠失しているか、2) ウェスタンブロットで MCT8 蛋白の検出に機能する抗体はどれかの2点が明らかとなることが予想される。また、Crispr/Cas9 で作成しフレームシフト変異が入っているにもかかわらず標的蛋白が欠失しないという現象は過去にも報告されており (Makino, et al. Scientific Reports. 2016)、同様の現象が起こっているとすれば新規の遺伝子制御機構の解明に繋がる大きな発見である可能性が存在する。

- ・患者会・レジストリの構築

患者会の設立に向けて患者家族と協議する。レジストリの構築は、当班会議の難病プラットフォームの登録システムを利用する方針で小児内分泌学会とも調整する。

C. 研究結果



- ・香港の新生児スクリーニングで使用される濾紙を用いて、日齢1 (図 1a)、1歳時 (図 1b) の患者と正常新生児の濾紙血 (図 1の黒丸、n=32) を収集し、LC-MS/MS で T3、rT3 を測定した。結果、1歳時の T3 低値、T3/rT3 比高値、日齢1の rT3 低値は既報と同様だったが、日齢1の T3/rT3 比は正常新生児と同様で既報と異なっていた。

- ・2社と臨床試験につき協議したが不調に終わり実用化のめどはたっていない。

- ・現在、ドイツからエクソン欠失モデルマウスの検体の送付につき調整中である。5月以降に検体を送られてくる予定である。

D. 考察

- ・既報では、rT3 および rT3/T3 比はともに正常新生児より低値だったが、今回の結果

から T3/rT3 比は採血した日齢により異なる傾向を持つ可能性が示唆された。世界的に見れば新生児スクリーニングの採血を日齢 1-2 で行う国が多いことから、この知見は重要と思われる。また、他国で使われている濾紙でも、新生児期に MCT8 異常症患者児をスクリーニングできる可能性があるという知見を得たことも重要である。

・臨床試験が進まない背景には、MCT8 異常症の患者数が少ないだけでなく、患者会およびレジストリ構築が不十分であることも影響していると考えられるので、引き続きそれらの整備を進めていく。

E. 結論

MCT8 異常症の早期診断法や新薬の実用化に向けて研究を進める。香港を対象とした大規模解析研究を行うことができるか香港のグループと可能性を検討している。

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 今年度は本研究に関する論文発表はない。現在、下記の論文を投稿中である。

2. 学会発表 今年度は本研究に関する学会発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし