

## .難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 松本 俊夫疾 患 名； TSH 受容体異常症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 14 年 清野佳紀	先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の分子基盤が明らかにされつつあるが、その一因が TSH 受容体遺伝子の機能喪失型変異によることをわが国でも明らかにした。本邦における TSH 受容体遺伝子異常症は欧米に比較して高頻度であり、R450H 変異は創始者効果とも考えられる。	1
2	平成 15 年 清野佳紀	本邦で同定された TSH 受容体遺伝子異常症における遺伝子型 - 表現型を検討した。マススクリーニング時の TSH 値は 12.6 ~ 38.2mU/L，治療開始月齢 1 ~ 32 か月，ホルモン補充量 3 ~ 5mcg/体重(kg)，TRH 負荷に対する TSH の過剰遷延反応，甲状腺は正所性，XP 上大腿骨遠位端に骨核を認めた。いずれの症例も検討した年齢（4 ~ 12 歳）で成長障害を認めなかった。機能喪失の程度が高い遺伝子型を有する個体に甲状腺低形成が重度であった。	
3	平成 16 年 清野佳紀	詳細な表現型の検討から，機能喪失の程度が軽い変異（R450H）を有する個体でもホルモン補充後に IQ 改善を認めた。さらに，遺伝子変異をヘテロに有する個体(G498S)において TSH 軽度高値，TRH に対する TSH 過剰遷延反応が見られたことから，ヘテロ接合変異における潜在性甲状腺機能低下症が示唆された。	
4	平成 18 年 松本俊夫	TSH 受容体遺伝子 R450H 変異についてマススクリーニングに有用な SSPCE-FCS 法による迅速解析法の確立	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 15 年 清野佳紀	変異 TSH 受容体の機能解析では, G498S 変異が細胞膜に到達できない重度の機能障害であるのに対して, R519C, R519H では膜には到達するが TSH 結合能・cAMP 産生能に中等度の障害を, R450H, V473I では軽度の障害を認めた. R450H/G498S 症例において重度の甲状腺低形成との関連を示唆した.	
2	平成 16 年 清野佳紀	変異受容体機能解析では軽度の機能喪失を認める R450H/R450H 3 例の表現型の一部に差異を認めた. 1 例では, ルモン補充療法後に IQ/DQ の改善を認めており, TSH 受容体の発現などに関与する因子の存在も示唆された.	
3	平成 16 年 清野佳紀	TSH 受容体遺伝子(機能獲得型)異常症の実態調査に備えて, わが国における症例報告の遺伝子型 表現型の関係について検討した. 遺伝子変異はエクソン 10 に集中していたが, 表現型は様々であった.	
4	平成 18 年 松本俊夫	バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子として NF-kB 遺伝子多型(194delATTG)との有意な関連性を明らかにした.	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

### (3) 治療法(予防法を含む)の開発について

#### ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 16 年 清野佳紀	先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)における遺伝相談の重要な情報として, 次子の発症予防(発症前診断)などに有効であった. 同時に, 適切なホルモン補充療法の確立に寄与した.	
2	平成 18 年 松本俊夫	TSH 受容体異常症の患者において, 骨塩量低下および骨代謝マーカーの上昇がみられることが確認され, 骨に対する治療の重要性も示唆された.	
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

#### イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考

1	平成 16 年 清野佳紀	TSH 受容体遺伝子変異 (R450H/R450H) の 1 例では、ホルモン補充療法後に IQ/DQ の改善を認めた。機能解析で軽度の機能喪失変を示す変異を有する個体でも早期かつ適切量のホルモン補充療法が重要であることが示された。	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について  
(1) 原因究明について (画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1995 年	TSH 受容体遺伝子異常 (胚細胞変異) による TSH 不応症の初報告	1
2	2003 年	コーカサス人においては、TSH 受容体遺伝子(W546X)が高い頻度である	2
3	1993 年	TSH 受容体遺伝子異常 (体細胞変異) による機能性甲状腺腫の初報告	3

1. Sunthornthepvarakul, T.; Gottschalk, M. E.; Hayashi, Y.; Refetoff, S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *New Eng. J. Med.* 332: 155-160, 1995.
2. Jordan N, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The W546X mutation of the thyrotropin receptor gene: potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 88:1002-5.
3. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, Dumont J, Vassart G. Somatic mutations in

the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. Nature 1993 365:649-51.

( 2 ) 発生機序の解明について ( 画期的又は著しく成果のあったもの )

	時期	内容	文献
1	2003 年	TSH ノックアウトマウスにおける骨塩量の低下	1
2			
3			

1. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003 115:151-62.

( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献

1			
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	ヒト TSH 受容体遺伝子異常症における骨代謝の検討	骨 塩 量 測 定 (DEXA 法), 骨代謝マーカー測定	平成 17~18 年
2	TSH 受容体遺伝子変異 R450H の創始者効果の検討	ハプロタイププロック解析	平成 17~18 年
3	TSH 受容体遺伝子変異を有しない TSH 不応症の原因究明	Linkage 解析など	平成 17~19 年
4	甲状腺クリーゼの診断基準策定	症例が十分にそろえば可能	今後 2 年以内

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	TSH 受容体遺伝子異常症における骨代謝の分子基盤	骨芽・破骨細胞株を用いた機能解析	平成 17~19 年
2	機能性甲状腺腫・結節における TSH 受容体遺伝子(機能獲得型)異常症の全国調査(遺伝子型/表現型)	サーベイランスおよび遺伝子解析	平成 17~19 年
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究

			スケジュール
1	TSH 受容体遺伝子異常症に対する過不足のないホルモン補充療法の確立	遺伝子型 - 表現型の比較検討	平成 17 ~ 19 年
2	骨芽細胞 TSH 受容体特異的薬剤の開発	培養細胞モデルを用いた基礎解析	平成 17 年 ~
3			

#### 4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5 年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1				
2				
3				
4				
5				