

学位論文題名

先天性甲状腺機能低下症の知能予後ならびに
分子遺伝学的成因の検討

学位論文内容の要旨

【はじめに】

先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism, CH) の成因は、無形成、低形成、発生過程の遊走障害による異所性甲状腺の形成異常群と甲状腺ホルモン合成に必須な酵素やヨードの濃縮に必要なトランスポーターの異常などによる合成障害群に分類される。甲状腺ホルモンは乳幼児期の神経髄鞘形成に不可欠であり、特にこの時期の甲状腺ホルモンの不足は知能障害を残す。そこで CH の早期発見・治療の目的で 1979 年より新生児マススクリーニングが実施され、知能予後は改善している。しかし胎児期の重度の甲状腺ホルモン欠乏により、軽度の IQ 低下を起こす可能性は存在する。

近年 CH の分子遺伝学的成因が解明され、甲状腺腫の有無、形成異常、甲状腺ホルモン合成障害などの病型により、原因遺伝子を推測することが可能となった。低形成や異所性甲状腺では、胎生期の甲状腺発生に重要な Paired box gene 8 (PAX8) 遺伝子が原因の一つである。ホルモン合成障害群では有機化障害、甲状腺腫を伴う場合は Thyroid peroxidase (TPO) 遺伝子の異常、ヨード濃縮障害はヨード輸送を行うヨードシンポーター(NIS)遺伝子異常によって発症する。本邦では甲状腺刺激ホルモン (Thyroid stimulating hormone, TSH) 受容体遺伝子異常による甲状腺機能低下症の頻度が高い。

【目的】

北海道大学病院小児科で治療中の CH 患者の知能予後について検討するため、全 IQ (FIQ)、言語性 IQ (VIQ)、動作性 IQ (PIQ) を評価した。さらに FIQ、VIQ、PIQ に影響を与える初診時の甲状腺機能などの因子について解析した。また CH の分子遺伝学的成因については、PAX8 遺伝子、TPO 遺伝子、NIS 遺伝子、TSH 受容体遺伝子解析を行った。

【方法・対象】

1. 知能予後の検討

対象は 1979~2003 年までの札幌市および北海道の新生児マススクリーニングで発見され、北海道大学病院小児科外来で治療を受けている男児 26 名、女児 38 名、合計 64 名に病型診断、知能検査を行った。知能検査は 5-6 歳時に Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) または Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) で施行し、FIQ、VIQ、PIQ を評価した。この 64 名中検査結果に不備のなかった男児 16 名、女児 21 名、合計 37 名で以下の検討を行った。

CH の重症度の指標として、初診時の甲状腺ホルモンの低下、それに伴う代償性の TSH の上昇がある。また甲状腺ホルモンは骨成熟に必須であり、診断時の大腿骨遠位端骨核の有無は胎児期からの甲状腺ホルモンの不足の指標である。そこで患者の初診日齢、甲状腺ホルモン、TSH、甲状腺ホルモン初期補充量について IQ との相関、大腿骨遠位端骨核の有無によって IQ を比較検討した。相関は Pearson の相関係数検定、統計処理は Student の t-test で行い検討した。P < 0.05 を有意差ありとした。

2. 分子遺伝学的成因の検討

PAX8 遺伝子解析は形成異常と診断した 8 症例、TPO 遺伝子解析は有機化障害と診断した 2 症例、甲状腺腫を有した 2 症例で行った。TSH 受容体遺伝子解析は PAX8 遺伝子も解析した低形成 4 例、有機化障害以外の合成障害と診断した 9 症例、病型診断未施行で甲状腺エコー検査にて甲状腺形態は正常と診断した 12 症例に施行した。濃縮異常と診断した 1 例は NIS 遺伝子、PAX8 遺伝子を解析した。

【結果】

1. 知能予後

CH 全体では FIQ は 102.6 ± 11.3 、VIQ は 101.6 ± 11.4 、PIQ は 103.1 ± 12.1 で、平均範囲内であった。次に 5~6 歳時点での FIQ、VIQ、PIQ に影響を与える因子について検討を行った。その結果初診時 TSH 値と FIQ で逆相関を認めた ($r = -0.363$, $P < 0.05$)。特に PIQ において TSH 値と強い逆相関を認めた ($r = -0.406$, $P < 0.05$)。しかし初診時 FT4、L-T4 開始時日齢、初期 L-T4 投与量とは相関を認めなかった。大腿骨遠位端骨核の有無で IQ の差について検討したが、大腿骨遠位端骨核を認めなかった症例で、認めた症例に比較し FIQ ($p = 0.036$)、PIQ ($p = 0.01$) が有意に低下していた。

2. 遺伝子解析

病型診断の結果低形成と診断した 1 例、ヨードの唾液血清比の濃縮異常により NIS 異常による合成障害が疑われていた 1 例に PAX8 の R31H の変異を同定した。有機化障害と診断した 1 例で TPO 遺伝子の変異を同定した。TSH 受容体遺伝子解析では R450H の変異をホモ接合性で 1 同胞例 2 名とヘテロ接合性で 2 同胞例 5 名に検出した。

【考案】

CH 患者での FIQ、VIQ、PIQ は平均範囲内であり、早期発見・治療が有用であることが確認された。初診時の因子と知能予後との相関の検討では、TSH と FIQ、PIQ が逆相関していた。TSH の上昇は甲状腺ホルモン低下の代償性の上昇として鋭敏な指標で、重症度の指標の一つであり、そのため相関したと考えられる。大腿骨遠位端骨核の有無で FIQ、PIQ に有意差を認めた。大腿骨遠位端骨核の出現は胎児期の甲状腺機能を反映する指標であり、生後直ちに治療を開始しても胎児期の甲状腺機能低下が IQ に影響を及ぼす可能性が示唆された。初診時の TSH が VIQ より PIQ に相関した点、大腿骨遠位端骨核の有無で検討した場合も、PIQ に有意差を認めた点については、PIQ は視覚、空間認知能力を反映していると考えられ、先天的な軽度の脳障害が不可逆的なものかもしれない。

PAX8 R31H を同定した 1 例はヨード濃縮能正常の低形成、1 例はヨード濃縮障害が疑われた症例であった。このような 2 例間のヨード濃縮能の差異については不明であるが、ヒト NIS 遺伝子 5' 上流領域には PAX8 結合領域が存在し、その転写を活性化することが報告されている。従って PAX8 変異により、NIS 遺伝子発現の低下がおこった可能性がある。TPO 遺伝子異常は有機化障害の 1 症例のみで認めた。TPO 遺伝子異常では甲状腺ホルモン補充療法にもかかわらず、甲状腺腫が出現し、腫瘍の発生した例が知られている。従って甲状腺腫を伴う有機化障害の CH では TPO 異常の有無を決定することが重要である。TSH 受容体遺伝子 R450H 変異のホモ接合体の 1 例で甲状腺ホルモン値の低下、成長率の低下を認めた。しかしヘテロ接合体の患者では臨床症状は認められなかった。最近ヘテロ接合体の場合、治療を中止し、ホモ接合体のみ治療するべきと報告された。現在 TSH 受容体遺伝子異常について甲状腺ホルモン補充を行っているが、ヘテロ接合体では治療を中止し、甲状腺機能の観察を行う予定である。

【まとめ】

1. CH の知能は平均範囲内であった。
2. CH の遺伝子解析により成因を明らかにすることは管理・治療方針の決定に有用である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 有 賀 正
副 査 教 授 清 水 宏
副 査 教 授 岸 玲 子

学位論文題名

先天性甲状腺機能低下症の知能予後ならびに 分子遺伝学的成因の検討

先天性甲状腺機能低下症 (CH) の成因は、無形成、低形成、異所性甲状腺の形成異常群とヨード濃縮障害などによる合成障害群に分類される。乳幼児期の甲状腺ホルモンの不足により知能障害を残すため、CH の早期発見・治療の目的で新生児マススクリーニングが実施され、知能予後は改善している。しかし胎児期の重度の甲状腺ホルモン欠乏により、軽度の IQ 低下を起こす可能性がある。また近年 CH の分子遺伝学的成因が解明され、臨床症状や病型により、原因遺伝子を推測することが可能となった。形成異常では PAX8 遺伝子異常、合成障害群では有機化障害、甲状腺腫を伴う場合は TPO 遺伝子異常、ヨード濃縮障害は NIS 遺伝子異常によって発症する。本邦では TSH 受容体遺伝子異常による甲状腺機能低下症の頻度が高い。

知能予後の検討は新生児マススクリーニングで発見され、北海道大学病院小児科で治療を継続している 64 名に病型診断を行い、知能検査は WISC-III または R で FIQ、VIQ、PIQ を評価した。このうち検査結果に不備のなかった 37 名で IQ に影響を与える初診時因子として、初診時 FT4、TSH、治療開始日令、L-T4 初期補充量について IQ との相関、大腿骨遠位端骨核の有無によって IQ を比較検討した。分子遺伝学的成因について、PAX8、NIS、TPO、TSH 受容体遺伝子解析を施行した。

知能予後の結果は CH 全体では FIQ は 102.6 ± 11.3 、VIQ は 101.6 ± 11.4 、PIQ は 103.1 ± 12.1 と平均範囲内であり、早期発見・治療が有用であることが確認された。IQ に影響を与える因子の検討は、初診時 TSH 値と FIQ で逆相関を認めた。特に PIQ において TSH 値と強い逆相関を認めた。TSH の上昇は甲状腺機能低下の重症度の鋭敏な指標であるため相関したと考えられる。しかし初診時 FT4、L-T4 開始時日齢、初期 L-T4 投与量とは相関を認めなかった。また大腿骨遠位端骨核を認めなかった症例で、出現を認めた症例に比較し FIQ、PIQ が有意に低下していた。大腿骨遠位端骨核の出現は胎児期の甲状腺機能を反映する指標であり、生後直ちに治療を開始しても胎児期の甲状腺機能低下が IQ に影響を及ぼす可能性が示唆された。

遺伝子解析結果について、ヨード濃縮能正常の低形成およびヨード濃縮障害の2症例で PAX8 R31H 変異を同定した。2例間のヨード濃縮能の差異については不明であるが、PAX8 はNISの発現を増強するため、PAX8変異によりNIS遺伝子発現の低下がおこった可能性がある。TPO遺伝子異常は有機化障害の1症例で認めた。TPO遺伝子異常では補充療法にもかかわらず、甲状腺腫が出現し、腫瘍の発生した例も報告され、TPO異常の有無を決定することは重要である。TSH受容体遺伝子解析ではR450H変異をホモ接合性で1同胞例2名とヘテロ接合性で2同胞例5名に検出した。R450H変異ホモ接合体の1例で甲状腺ホルモン値の低下、成長率の低下を認めた。しかしヘテロ接合体の患者では臨床症状は認められなかった。最近ホモ接合体のみ治療すべきと報告され、今後ヘテロ接合体では治療を中止し、甲状腺機能の観察を行う予定である。

公開発表に際し、副査の岸玲子教授から64名中データの不備のなかった37名を検討しているが、その37名と除外した症例とは差がなかったか、症例の両親の環境ホルモンなどの環境要因との関連について質問があった。次に副査の清水宏教授より、CHの発生頻度が1万人に1人か、病型診断に至った症例は何割か、遺伝子異常を認めた割合について、ハプロ不全であるPAX8は胎児期には蛋白の発現は半分くらいであると考えてよいのか、R450Hホモ接合体症例は症状が強いのかとの質問があった。また主査の有賀正教授から、在胎週数による補正はしたか、IQが100以上という結果であったが治療により優秀になった可能性はないのか、橋本病の母体から出生した症例は存在したかについて質問があった。更に一般参加者より、重症の患者においてVIQとPIQの結果に差がでることがあるが、個々の症例においてVIQとPIQの相関があったか、家族検査で発見された症例がいたがマススクリーニングでの見逃し例はどの程度いるのかとの質問があったが、いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究はCH症例に遺伝子解析を行うことにより、個々の症例の予後やQOLを改善することによって貢献し、今後さらなる症例の蓄積からCH患者における成因の解明、適切なホルモン補充療法を行うことに寄与できることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。