

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	阿 部 清 美
主 論 文 題 名				
Association between monoallelic <i>TSHR</i> mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach (統計学的手法による片アレル性 <i>TSHR</i> 変異と先天性甲状腺機能低下症の関連の検証)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>先天性甲状腺機能低下症 (Congenital Hypothyroidism: CH) は出生時より甲状腺ホルモン産生障害を来す疾患である。甲状腺ホルモン不足は神経発達障害をもたらすため、先進国では新生児マススクリーニング検査が導入され、CHの早期発見に努めてきた。両アレル性TSH受容体遺伝子 (Thyroid Stimulating Hormone Receptor gene: <i>TSHR</i>) 変異は中等症から重症CHを引き起こすことが分かっているが、軽症CHの原因の多くは不明である。またCH患者の中に、<i>TSHR</i>変異を片アレル性に有する者が存在することが明らかになった。しかし、片アレル性<i>TSHR</i>変異の頻度は1/172とCH頻度 (1/2,975) そのものより高く、片アレル性変異のみではCH発症を説明できない。これらより「複数遺伝子の片アレル性変異保有がCH発症の一機序となる」と仮説をたて検証した。</p> <p>368家系395名 (男児192名、女児203名) のCH患者を対象とし、①片アレル性<i>TSHR</i>変異はCH発症のリスクになりうるか、②またそのリスクは本邦CH患者に高頻度に検出されるDual Oxidase 2遺伝子 (<i>DUOX2</i>) の片アレル変異保有により上昇するかを検証した。本研究ではCH患者の定義をi) 新生児マススクリーニング陽性かつii) 少なくとも1回以上、血清TSH値 5 mU/L以上であった者とした。</p> <p>PCR直接シーケンス法により<i>TSHR</i>変異検索を行い、片アレル性<i>TSHR</i>変異保有者を26名検出した。片アレル性<i>TSHR</i>変異保有者26名に対し、さらに<i>DUOX2</i>解析を行い、片アレル性<i>TSHR</i>変異かつ片アレル性<i>DUOX2</i>変異保有者 (二重ヘテロ保有者) を4名検出した。検出した機能未解析の変異 (<i>TSHR</i>; R519H, L669H, A705Dfs*24, <i>DUOX2</i>; E327*, K530*, V779M) について一過性強制発現系で機能解析を行い、機能喪失型変異と確定した。片アレル性<i>TSHR</i>変異保有者22名および二重ヘテロ保有者4名の甲状腺ホルモン非投与時TSH値は、正常または軽度上昇 (中央値6.3 IU/mL) を示し、軽症の甲状腺機能低下であった。二重ヘテロ保有者4名中2名はsmall-for-gestational age infantであった。対象395名の片アレル性<i>TSHR</i>変異頻度 (26/395) または二重ヘテロ変異頻度 (4/395) を、日本人一般人口のそれぞれの頻度 (<i>TSHR</i> 1/172, 二重ヘテロ 1/11,524) と比較し、CHのリスク (オッズ比) を算出した。片アレル性変異保有によるCHのオッズ比は<i>TSHR</i> 12.0、二重ヘテロ117.9であった。次にベイズの定理を用いて、片アレル性<i>TSHR</i>変異または二重ヘテロ保有によるCH罹患率をそれぞれ0.38%、3.8%と推定した。</p> <p>本研究により、片アレル性<i>TSHR</i>変異保有によりCHのリスクは12倍、さらに二重ヘテロ保有により117倍に高まることが分かった。一方、推定されるCHの罹患率はそれぞれ0.38%、3.8%に留まることより、片アレル性変異保有者の大部分はCH未発症であり、CH発症にはその他の遺伝因子および未熟児出生などの環境因子の重積が想定された。よって片アレル性<i>TSHR</i>変異保有は両アレル性変異のように単独でCHを引き起こすのではなく、その他のリスクの重積により血清TSH値を一般人口の値より上方に移行させ、閾値を超えたわずかな者のみ軽症CHを発症すると推測した。このリスク因子重積によるCH発症機序は、軽症CH発症原因の一部を説明しうるモデルになると考える。</p>				