

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	志 村 和 浩
論文審査担当者 主 査 小児科学 鳴 海 覚 志 産婦人科学 田 中 守 ゲノム医学 小 崎 健次郎 薬理学 安 井 正 人 学力確認担当者： 審査委員長：田中 守 試問日：2025年 6月24日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Familial Non-Autoimmune Hyperthyroidism Caused by an Extracellular Domain Variant (p.Leu267Phe) of the TSH Receptor (TSH受容体の細胞外ドメインバリエント (p.Leu267Phe) による家族性非自己免疫性甲状腺機能亢進症の研究)				
非自己免疫性甲状腺機能亢進症 (Non-Autoimmune hyperthyroidism、以下NAH) は、甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) 遺伝子の生殖細胞系列機能亢進型バリエントにより発症する稀な遺伝性疾患である。本研究では日本人NAH家系において同定したTSHR細胞外領域バリエントp.L267Fが病因であることを、細胞実験により初めて証明した。またLeu267を他の19アミノ酸に置換する実験を行い、一部の芳香族アミノ酸への置換により、TSHRが活性化状態を取りやすくなる可能性が示唆された。 審査ではまず、解析対象とした家系3名の甲状腺機能検査結果に見られた個体差の機序について質問された。過去報告のNAH家系でも、家系内の個人差がしばしば認められること、妊娠中母体では胎盤由来の高濃度hCGがTSHRを刺激し、甲状腺機能亢進を悪化させる可能性が回答された。TSH不在下でL267F-TSHRの機能亢進が確認されているが、TSH添加条件下での機能性について問われ、野生型TSHRはTSH刺激で20倍以上のcAMPレポーター活性を示すが、L267F-TSHRをTSHで刺激した場合、刺激された野生型TSHRの138%のcAMPレポーター活性であったと回答された。立体構造解析モデリングの元となったデータの取得方法およびバリエントの構造予測の実施の有無を問われ、PDBに登録されたクライオ電顕構造を取得して用いたこと、バリエントの構造予測はAlphaFold3で検討したが明確な結論が得られなかったと回答された。分子動力学計算などで追加解析ができる可能性が指摘された。本家系の発見経緯を問われ、妊婦健診で甲状腺機能異常が疑われたこと、出生後に甲状腺機能検査を行い甲状腺機能亢進を確認したが当初は自己免疫機序による新生児バセドウ病が想定されたと回答された。バリエントの親由来により臨床像の差異が生じる可能性が問われ、過去の報告では差がないと考えられるが、胎内での甲状腺ホルモン曝露量や抗甲状腺薬の移行により表現型が修飾を受ける可能性はあると回答された。HEK293細胞を用いたことの妥当性が問われ、既報のTSHR機能解析で広く用いられてきた実験系であり妥当と考えると回答された。今後出生する可能性のある次児の評価のあり方について問われ、出生後の経過により遺伝学的解析を検討すると回答された。そこでは胎児の甲状腺腫大や心拍数が評価に値すると指摘された。TSHRがダイマーを形成することがあると指摘されたが、このバリエントにおけるダイマーの評価は実施しておらず、共発現系による解析が今後望まれるとされた。 以上、TSHR細胞外領域バリエントによる機能亢進機序のより詳細な検討が今後望まれるが、稀な細胞外領域バリエントの機能解析を初めて行い、さらに変異導入・構造解析によりNAH発症原因の理解につながる有意義な研究であると評価された。				