

難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；松本 俊夫

疾患名；甲状腺ホルモン不応症

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 8 年 春日雅人	甲状腺ホルモン不応症の発症の殆どが甲状腺ホルモン受容体遺伝子の突然変異によるとされてきたが、 β 型受容体遺伝子のどちらにもリンクしない遺伝性甲状腺ホルモン不応症が存在することを明らかにした。	1
2	平成 13 年 清野佳紀	甲状腺ホルモン受容体によるリガンド依存性の転写調節の障害が不応症の原因であり、リガンド結合をしていない受容体の意義に関しては <i>in vitro</i> の研究以外その関与が知られていなかった。リガンド結合の無い受容体が <i>in vivo</i> で標的遺伝子の発現調節に重要な働きをしている庫を明らかにした。	2
3	平成 15 年 清野佳紀	β 型甲状腺ホルモン受容体遺伝子の突然変異が甲状腺ホルモン不応症の発症原因を多くを占めることが報告されてきたが、受容体遺伝子異常の報告は存在しない。トランスジェニックマウスを用いて受容体遺伝子異常が致死性であることを示した。	3
4	平成 16 年 清野佳紀	甲状腺ホルモン不応症の分子レベルでの発症機構は不明であったが、甲状腺ホルモン受容体に変異がおこることにより、転写共役因子との相互作用に障害が生じ、標的遺伝子のヒストンのアセチル化など、クロマチン構造に異常を来すことを明らかにした。	4

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。

- Wess RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4196-4203, 1996
- Macchia PE, Takeuchi Y, Kwawai T, et al. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor alpha *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 349-354, 2001
- Nishiyama K, Baba S, Yamada T et al. Embryonic lethal effect of expressing a dominant negative mutant human thyroid hormone receptor alpha1 in mice. *Endocr J* 50: 561-570, 2003
- Ishii S, Yamada M, Satoh T, et al., Aberrant dynamics of histone deacetylation at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol*. 18:1708-1720, 2004

（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 14 年 清野佳紀	甲状腺ホルモン不応症の発症機序の解明は種として実験動物モデルを用いて行われてきた。本研究によりヒト皮膚線維芽細胞における甲状腺ホルモン応答性遺伝子をクローニングし、が、不応症患者から得られた細胞を用いる研究を可能にした。	1
2	平成 16 年 清野佳紀	甲状腺ホルモン不応症では血中の甲状腺ホルモンが高値にも関わらず甲状腺刺激ホルモン(TSH)が抑制されない。この機序を解明するため、受容体を介した甲状腺ホルモンによる TSH 遺伝子の転写抑制機構を新たな系を開発して検討し、TSH 遺伝子の活性化	2

		因子が GATA2 であることを明らかにした。	
3	平成 16 年 清野佳紀	これまで甲状腺ホルモン不応症は受容体を介した標的遺伝子の転写調節の異常であると考えられてきたが、転写を介さない non-genomic action が多彩な症状を惹起することを明らかにした。	3.
4	平成 18 年 松本俊夫	神経系細胞に対する T3 の作用としては、転写を介さない non-genomic 作用により、T3 が核外に存在する受容体と結合し、下流のリン酸化を促進し、神経細胞のアポトーシスを抑制することが明らかとなった。	4

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。

1. Cao X, Kambe F, Miyazaki T, et al. Novel human ZAKI-4 isoforms: hormonal and tissue-specific regulation and function as calcineurin inhibitors. *Biochem J* 367: 459-466, 2002.
2. Nakano K, Matsushita A, Sasaki S et al. Thyroid-hormone-dependent negative regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone receptors: study with a new experimental system using CV1 cells. *Biochem J* 378: 549-557, 2004
3. Cao X, Kambe F, Moeller LC et al. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts. *Mol Endocrinol* 19: 102-112, 2005
4. Seo H et al: Nongenomic activation of phosphatidylinositol 3-kinase by thyroid hormone. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 13(5): 439-43, 2006

(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 6 年	従来、甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常の記載法が不明確であったが、基本的な記載法を決定すると共に、国際的な規模により受容体遺伝子の頻度を報告した	1
2	平成 11 年 清野佳紀	甲状腺ホルモン不応症では、甲状腺ホルモンの高値が頻繁に認められる。このため、抗甲状腺剤や甲状腺摘出術が行われた症例が数多く認められる。こうした治療法は甲状腺ホルモンに対する抵抗性を示す本疾患では禁忌であり、遺伝子診断の確定によりこうした誤った治療を排除することを可能にした。	2
3	平成 18 年 松本俊夫	クレチン症において我が国では、TSH 受容体遺伝子異常症が比較的高頻度であり、とくに R450H 変異が本邦特有であることを報告した。	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。

1. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK, Chin WW et al. Nomenclature of thyroid hormone receptor beta gene mutations in resistance to thyroid hormone. First workshop on thyroid hormone resistance, July 10-11, 1993, Cambridge, UK. *J Endocrinol Invest* 17: 283-287, 1994.
2. Nakamura H. Thyroid hormone receptors and thyroid hormone resistance. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 88: 2040-2046, 1999
3. Onigata K et al: High prevalence of R450H TSH receptor gene mutation in Japanese patients with congenital hypothyroidism who have hypoplastic or normally sized gland in proper position. The 6th meeting of international society for neonatal screening. Awaji, 2006

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			
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	1967年	甲状腺ホルモン不応症家系の初めての報告	1,2
2	2006年	甲状腺ホルモン不応症モデルマウスである TR ノックインマウスの解析により、SITSH 所見とともに、PRL, GH はホモ体で遺伝子の発現減少を、ACTH はホモ体のみならずヘテロ体でも発現減少を認めた。LH, FSH については変化を認めなかった。また、上記の TR 337T 変異体は TRH 非存在下でも SITSH を引き起こすと考えられた。	
3			

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ.. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone.

(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	1986年	甲状腺ホルモン受容体遺伝子の同定	1, 2
2	1989年	全身型甲状腺ホルモン不応症からの甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常の同定	3
3	1993年	下垂体型甲状腺ホルモン不応症からの甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常の同定	4

1. Sap J, Munoz A, Damm K, et al. The erb-A protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone. Nature 324: 635-640, 1986
2. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, et al. The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor 324: 641-646, 1986
3. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human 3,5,3'-triiodothyronine receptor beta. Proc Natl Acad sci USA 86: 8977-8981, 1989
4. Sasaki S, Nakamura H, Tagami T, et al. Pituitary resistance to thyroid hormone associated with a base mutation in the hormone-binding domain of the human 3,5,3'-triiodothyronine receptor-beta. J Clin Endocrinol Metab 76 : 1254-1258, 1993

(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	1997	甲状腺ホルモン不応症患者に対する TRIAC (triiodothyroacetic acid) の使用	1
2			
3			

- 1 Radetti G, Persani L, Molinaro G, et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. Thyroid. 7:775-8, 1997

ウ その他根本治療の開発についてのもの

	時期	内容	文献
1	平成16年 清野佳紀	ヒストン脱アセチル化剤の使用により、in vitro ではあるが、甲状腺ホルモン不応症が改善することが判明した。	1
2			
3			

1. Ishii S, Yamada M, Satoh T, et al., Aberrant dynamics of histone deacetylation at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone. Mol Endocrinol. 18:1708-1720, 2004

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	核外甲状腺ホルモン受容体の存在と甲状腺ホルモン不応症の発症機序との関連	培養細胞モデルを用いた検討により可能	平成17年～19年
2	甲状腺ホルモン不応症のモデルマウスにおけるクロマチンのヒストン脱アセチル化異常の解析	マウスモデルでの解析	平成17～19年
3	甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常の認められない甲状腺ホルモン不応症患者におけるコファクター異常の検討	患者培養皮膚線維芽細胞を用いた検討	平成17年～19年

(2) 発症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	甲状腺ホルモン不応症における PI3K Akt/PKB mTOR 系シグナリングの異常と神経症状の発現について	実験動物モデル、培養細胞系を用いた研究により可能	平成17年～19年
2	不適切 TSH 分泌状態の発症機序	培養細胞系を用いた研究	平成17年～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	型甲状腺ホルモン受容体特異的な甲状腺ホルモンアゴニスト GC1 を用いた甲状腺不応症患者の治療	これまでに報告されているアゴニスト GC1 の使用許可があれば可能	平成 17～19 年
2	マウスモデルを用いたヒストン脱アセチル化剤の使用による、甲状腺ホルモン不応症の改善効果の検討	マウスモデルでの治療効果の可能性はある	平成 17～19 年
3	下垂体型甲状腺ホルモン不応症患者に対する TRIAC (triiodothyroacetic acid) の使用	TRIAC は甲状腺ホルモン受容体選択性があり、効果が期待できる	

Radetti G, Persani L, Molinaro G, et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid*. 7:775-8, 1997

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				