

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 5 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460232

研究課題名(和文)薬物治療の最適化：ホルモン自己抗体陽性者における臨床検査の再評価

研究課題名(英文) Optimization of medical treatments: Reassessment of hormone data in patients with the autoantibodies

研究代表者

服部 尚樹 (Hattori, Naoki)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：80288828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：潜在性甲状腺機能低下症患者の約0.5%にマクロTSH血症が存在することを明らかにした。通常のTSHの分子量28kDaに対し、マクロTSHは150kDa以上を示す。大部分がIgGに結合したTSHであり、FRTL5を用いた検討でマクロTSHの生物活性は低かった。市販の3種類TSHアッセイシステムもマクロTSHを認識した。マクロプロラクチンのnon-IgGタイプは、最も交叉反応しにくいアーキテクトシステムでも60%が認識された。インスリン抗体はグラルギンとアスパルト使用糖尿病患者で多く認められた。患者に最適の薬物治療を行うため、ホルモン自己抗体の存在を調べて血中ホルモン値を再検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：Macro TSH was found in 0.5% of patients with subclinical hypothyroidism. The size of macro TSH was >150kDa compared with 28kDa of monomeric TSH. Macro TSH was mostly a complex of TSH with IgG and the bioactivity was found low by the experiment using FRTL5. Three commercially available TSH assay systems (Elecsys, Centaur, Architect) all recognized macro TSH. It was recommended to screen macro TSH before initiating thyroid hormone replacement therapy. Non-IgG type macroprolactin was found to cross-react to Architect assay system that reportedly seldom recognized macroprolactin. Insulin glargine and aspart were found to be more antigenic and be prone to produce anti-insulin antibody in patients with diabetes on insulin therapy.

These antibodies should be examined to understand the pathophysiology and to provide better treatments for many patients.

研究分野：内分泌学(GH, PRL, TSH)、薬物治療学

キーワード：ホルモン自己抗体 甲状腺刺激ホルモン プロラクチン インスリン マクロプロラクチン血症 マクロTSH 潜在性甲状腺機能低下症 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、脳下垂体ホルモンのひとつであるプロラクチン(PRL)に対する自己抗体が原因で生じるマクロ PRL 血症の病態を初めて明らかにした。マクロ PRL 血症ではクリアランスの低下により、高 PRL 血症をきたすが、生物活性は低いため薬物治療は不要である。高 PRL 血症患者におけるマクロ PRL 血症の頻度は10～25%と高い。高 PRL 血症は、産婦人科の最も多い主訴である生理不順と不妊の原因となるため、血中 PRL は必ず測定され、その結果は薬物治療方針の決定に極めて重要となる。マクロ PRL の測定は、日本では申請者の研究室を含めてごく限られた研究室でしか行われておらず、多くのマクロ PRL 血症による高 PRL 血症患者が誤診され、不適切な薬物治療を受けていると推測される。マクロプロラクチンの認識度はアッセイシステムによって異なるが、その原因は解明されていない。

マクロ PRL 血症と同様の病態が甲状腺刺激ホルモン(TSH)でも存在することを示唆する症例が報告されている。しかし、その頻度と病態は不明である。

2. 研究の目的

薬物治療適用の基礎データとなる臨床検査への自己抗体の影響を明らかにし、その結果を臨床現場に提言する。マクロプロラクチンの認識度はアッセイシステム間で異なるメカニズムを明らかにする。更に、新たな病態「マクロ TSH 血症」について基礎的・臨床的検討を加え、これを有する患者へのホルモン補充療法の適否を明らかにして、薬物治療の最適化を図る。

3. 研究の方法

TSH に対する高感度酵素免疫測定法を確立する。臨床検体を用いて、ポリエチレングリコール(PEG)法でマクロ TSH 血症をスクリーニングし、ゲル濾過、Protein G カラム、標識ペプチドを用いた結合実験、生物活性測定実験を行い、基礎的・臨床的に検討する。マクロ TSH 血症がマクロプロラクチン血症と類似の病態であると仮定すると、マクロ TSH の生物活性は低いことが予想される。その結果、甲状腺ホルモンは正常だが TSH が高い状態である TSH 不適合分泌症候群(SITSH)の中にマクロ TSH 血症が含まれてくる可能性が高い。神戸医療センター中央市民病院の石原隆先生との共同研究で SITSH の臨床検体を集め実施する。

4. 研究成果

(1) マクロ TSH 血症の頻度、病態の検討

1467 人中 20 人(1.36%)にマクロ TSH 血症が認められた。20 人中 16 人のマクロ TSH は TSH-IgG 複合体であり、HAMA(抗ヒトマウス抗体)による干渉が 5 人で認められた。血清の希釈直線は TSH スタンダードとほぼ平行で

あり、希釈試験からマクロ TSH の存在は推測出来なかった。酸処理および繰り返す凍結融解操作で TSH は IgG から解離し、また血清のマクロ TSH 分画(IgG 分画)と TSH のインキュベーションにより新たにマクロ TSH が生成された。FRTL-5 ラット甲状腺細胞を用いた TSH バイオアッセイで、マクロ TSH の生物活性は低いことが明らかとなった。

(2) マクロ TSH のアッセイ間比較

マクロ TSH を含む血清 15 検体中、エクルーシスは 12 検体、ケンタウルスは 10 検体、アーキテクトは 9 検体中のマクロ TSH を認識した。最も交叉反応しなかったアーキテクトでも 60%の検体でマクロ TSH が認識されており、この中には 2 名の妊娠可能年齢の女性が含まれていた。いずれのアッセイ系もマクロ TSH と交叉反応を示したことから、潜在性甲状腺機能低下症で治療を開始する前には、PEG によるスクリーニングを実施し、TSH の PEG 沈降率が 90%以上の症例ではゲル濾過によってマクロ TSH を確認することが推奨される。

(3) マクロ PRL に対する認識度の相違の原因

ケンタウルスは酵素免疫測定法に比較し、マクロ PRL を認識しにくかったが、それでも約半数の患者のマクロ PRL を認識した。マクロ PRL の中でも non-IgG タイプのものを特に認識することが明らかとなった。

(4) インスリン使用糖尿病患者におけるインスリン抗体

インスリン使用中の糖尿病患者 118 名中 48 名(約 40%)にインスリン抗体が認められた。インスリングルギンとインスリンアスパルトでインスリン抗体の頻度が高かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1.Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. *European Journal of Endocrinology*. 174, 9-15, 2016 (査読あり) doi: 10.1530/EJE-15-0883

2.Naoki Hattori, Kohzo Aisaka, Akira Shimatsu

A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54, 603-608, 2016 (査読あり) doi: 10.1515/cclm-2015-0484

3.Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A.

Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism.

Clin Endocrinol (Oxf) 83, 923-930, 2015. (査読あり) doi: 10.1111/cen.12643

4. Naoki Hattori, Maharani Retna Duhita, Akira Mukai, Megumi Matsueda, Akira Shimatsu

Development of insulin antibodies and changes in titres over a long-term period in patients with type 2 diabetes

Clinica Chimica Acta 433, 135-138, 2014. (査読あり)

5. 島津 章、服部尚樹 トピックス 「マクロプロラクチン血症の病態」 最新医学 第69巻 第6号 123(1207)-131(1215), 2014. (査読なし)

6. Michael N. Fahie-Wilson, T. Joseph McKenna, James Ahlquist, Cathie Sturgeon, Andy Ellis, Julian H. Barth, Naoki Hattori, A. Brew Atkinson, Steven Soule, David G. Grenache, Thierry Brue, Johan Schiettecatte, and Thomas P. Smith.

Letter Regarding Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia.

Letters to the Editor, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, January 14, 2013. (査読あり)

7. Takashi Adachi, Naoki Hattori, Takashi Ishihara, Hirokazu Iida, Takanori Saito, Shigeo Miyashima and Akira Shimatsu

Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of macroprolactinaemia in some patients with rheumatoid arthritis

Eur J Endocrinol 169, 203-209, 2013. (査読あり) doi: 10.1530/EJE-13-0170

[学会発表](計 18件)

1. 服部尚樹、石原 隆、島津 章

マクロTSHの血清TSH値への影響：異なったアッセイシステム間の比較検討

第89回日本内分泌学会 京都国際会議場 (京都府) 2016/4/21-23 (口頭発表日 4.23 03-7-18)

2. 合阪幸三、土屋富士子、末田雅美、板橋香奈、生月弓子、能瀬さやか、小畑清一郎、平池春子、服部尚樹

Macroprolactin 血症の臨床的意義とその特徴 -第3報-

第89回日本内分泌学会 京都国際会議場 (京都府) 2016/4/21-23 (ポスター発表日 4.23 P3-33-5)

3. Naoki Hattori, Takashi Ishihara, and

Akira Shimatsu

Variable detectability of macro TSH in different immunoassay systems

ENDO2016 (98th Annual Meeting of the Endocrine Society) (米国内分泌学会年会) Boston, Massachusetts, US (Boston) 2016/4/2

4. 服部尚樹、合阪幸三、池田秀敏、石原 隆、島津 章

高プロラクチン血症と最新の知見～抗精神病薬等の薬剤性起因を含めて～

島根内分泌・代謝研究会招待講演 2016/3/4 出雲ロイヤルホテル(島根県)

5. 服部尚樹、石原 隆、島津 章

潜在性甲状腺機能低下症におけるマクロTSH血症の検討

第88回日本内分泌学会 オテルニューオータニ東京 (東京都) 2015.4.23-25 (口頭発表日 4.24 02-7-13)

6. 当真貴志雄、稲垣兼一、服部尚樹、大塚文男

スクリーニングでのTSH高値からマクロTSH血症と診断された一例

第88回日本内分泌学会 オテルニューオータニ東京 (東京都) 2015.4.23-25 (ポスター発表日 4.23 P1-6-3)

7. 合阪幸三、土屋富士子、末田雅美、板橋香奈、能瀬さやか、小畑清一郎、原田美由紀、平田哲也、平池 修、服部尚樹

Macroprolactin 血症の臨床的意義とその特徴-第3報-

第88回日本内分泌学会 オテルニューオータニ東京 (東京都) 2015.4.23-25 (ポスター発表日 4.25 P3-31-4)

8. 服部尚樹、石原 隆、島津 章

潜在性甲状腺機能低下症におけるマクロTSH血症の検討

第135回日本薬学会 神戸(兵庫県) 2015. 3.25-3.28 (発表日 3.28. 28w-pm04)

9. Naoki Hattori, Takashi Ishihara, Akira Shimatsu

Etiology and bioactivity of macroTSH The 97th Annual meeting of American Endocrine Society 2015/03/5 San Diego, CA, USA

10. 山上啓子、関香織、埴岡裕介、中村遼太、中村友之、吉田陽子、薬師寺洋介、細井雅之、金本巨哲、島津章、服部尚樹

TSH異常高値を認めたマクロTSH血症の一例 第24回臨床内分泌代謝 Update 2014年11月28日、29日 (埼玉県) 大宮ソニックシティ

11. Naoki Hattori, Takashi Ishihara, Akira Shimatsu

Macrothyrotropinaemia in patients with latent hypothyroidism

The 96th Annual meeting of American Endocrine Society 2014/06/21

Chicago, IL, USA

12. 服部尚樹、石原 隆、合阪幸三、島津 章
マクロプロラクチン血症とマクロ TSH 血症の頻度と病態

第 8 7 回日本内分泌学会学術総会

シンポジウム「下垂体と自己免疫」2014.4/26
福岡国際会議場（福岡県）

13. 合阪幸三、平池春子、土屋富士子、生月弓子、小畑清一郎、平池修、宮本雄一郎、服部尚樹、森宏之

産婦人科領域における Macroprolactin 血症の臨床的意義とその特徴

第 8 7 回日本内分泌学会学術総会 2014.4/25

福岡国際会議場（福岡県）

14. 服部尚樹、才木康彦、石原 隆、島津 章
マクロ TSH 血症の検討

第 8 7 回日本内分泌学会学術総会 2014.4/24

福岡国際会議場（福岡県）

15. Naoki Hattori, Akira Shimatsu

Prolactin and macroprolactin in patients with rheumatoid arthritis.

The 95th Annual meeting of American Endocrine Society 2013/06/15-18

San Francisco, CA, USA

16. Naoki Hattori, Akira Shimatsu

Treatment with insulin glargine causes anti-insulin antibody production more frequently than other insulin analogues in patients with diabetes mellitus.

The 95th Annual meeting of American Endocrine Society 2013/06/15-18

San Francisco, CA, USA

17. 服部尚樹、石原隆、島津章

関節リウマチ(RA)の病態に対するプロラクチンおよびマクロプロラクチンの関与

第 8 6 回日本内分泌学会学術総会

2013. 4/25-27.

仙台国際センター 仙台（宮城県）

18. 合阪幸三、平池春子、兵藤博恵、池月弓子、小畑清一郎、平池修、宮本雄一郎、兵藤博信、服部尚樹、森宏之、武谷雄二

Macroprolactin 血症の病態解析とその臨床的意義について

第 8 6 回日本内分泌学会学術総会

2013. 4/25-27.

仙台国際センター 仙台（宮城県）

6. 研究組織

(1)研究代表者

服部尚樹（Hattori, Naoki）

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：80288828

(2)研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3)連携研究者

島津 章（Shimatsu, Akira）

京都医療センター臨床研究センター

臨床研究センター長

研究者番号：90196494