

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10024

研究課題名(和文) 本邦における中枢性甲状腺機能低下症の診療状況および分子遺伝学的検討

研究課題名(英文) Clinical and molecular evaluation of central hypothyroidism in Japan

研究代表者

長崎 啓祐 (Nagasaki, Keisuke)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70419315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：中枢性甲状腺機能低下症(CCH)は、FT4スクリーニング(FT4NBS)による早期発見・治療が可能だが、診療実態は明らかでない。目的はCCHの臨床像および分子基盤を明らかにすること。全国調査で収集したCCH78名の臨床像およびTSH単独欠損症(iTSHD)の遺伝学的検討をおこなった。FT4NBS地域から出生した児は28名で、その他の地域ではCCHが見逃されていると示唆された。iTSHD15例中IGSF1変異9例、TBL1X変異を1例同定した。診断契機がFT4NBSであった5例全例にIGSF1変異を同定した。本邦のiTSHDの半数以上にIGSF1変異を同定しその診断にはFT4NBSが有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内における中枢性甲状腺機能低下症(CCH)の臨床像を始めて明らかにした。また国内の全国調査で収集したTSH単独欠損症に対する分子遺伝学的解析を行い、既報通りIGSF1異常症の頻度が高く、特に新生児スクリーニングで見つかったCCH(TSH単独欠損症)では、全例にIGSF1異常を認めたことを始めて明らかにした。FT4スクリーニングは効率的にCCHを発見できることから、今後全国的なFT4スクリーニング実施に向けて検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Central hypothyroidism (CCH) can be detected and treated early by FT4 screening (FT4NBS), but the actual clinical presentation is unclear. The purpose of this study was to clarify the clinical presentation and molecular basis of CCH. The clinical presentation and genetics of TSH alone deficiency (iTSHD) were examined in 78 CCH cases collected in a national survey. 28 children were born from FT4NBS areas, suggesting that CCH is missed in other areas. Of the 15 iTSHD patients, 9 were identified with IGSF1 mutation and 1 with TBL1X mutation. IGSF1 mutations were identified in all 5 cases diagnosed with FT4NBS. More than half of the iTSHD patients in Japan were found to have IGSF1 mutations, and FT4NBS is useful for the diagnosis of iTSHD.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：中枢性甲状腺機能低下症 先天性甲状腺機能低下症 新生児スクリーニング FT4スクリーニング IGSF1 TBL1X

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

原発性甲状腺機能低下症におけるマススクリーニングの有用性

先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism, 以下 CH) は、治療の遅れにより不可逆的な発達遅滞をきたしうる疾患であり、早期診断・早期治療の重要性が認識されている。事実、濾紙血 TSH 測定による新生児マススクリーニング (newborn screening, 以下 NBS) 導入以後、本邦における CH の全国調査成績では、1-5 歳の各年齢の DQ/IQ は 104-107 と良好であり、明らかに知能予後が改善している。

中枢性甲状腺機能低下症の疫学と診療実態

CH は、原発性甲状腺機能低下症と中枢性甲状腺機能低下症に大別されるが、後者は発症頻度や重症度なども不明であった。現行の濾紙血 TSH スクリーニングでは、原発性 CH を発見することは可能であるが、一方中枢性 CH を発見することは不可能である。しかし、札幌市、神奈川県、オランダなど濾紙血 T4 または FT4 スクリーニングを実施してきた地域から、中枢性 CH の発症頻度は 15,000~30,000 出生に 1 名と相次いで報告された。この発症頻度は、同じく NBS 対象疾患になっている 21 水酸化酵素欠損症と同程度、フェニルケトン尿症よりも多く、当初予想されていた以上に発症頻度が高いことが明らかになってきた。また重症度においても、中枢性 CH の一部では、治療開始が遅れることにより、精神運動発達の遅れをきたす可能性が示唆されていることから、重症度および発症頻度の観点からも FT4 スクリーニングによる早期発見・早期治療が必要であると考えられる。しかし、現在本邦において、出生数のおよそ 10% が TSH・FT4 同時スクリーニングが行われているにすぎず、TSH スクリーニングのみを行なっている地域での中枢性 CH の診療実態は明らかになっていない。

申請者が行なった本邦における中枢性 CH の診療実態調査¹⁾において、TSH スクリーニングのみを実施している地域では多くの中枢性 CH (特に TSH 単独欠損症) が見逃されている可能性が示唆された。

一方、中枢性 CH の病因は、TSH 単独欠損症と下垂体前葉機能低下症に伴うものの大きく二つ大別されるが、いずれもその分子基盤は不明な点が多く、未だ多くの症例の原因は解明されていない。TSH 単独欠損症の原因遺伝子として、従来から *TSH*、*TRHR* 異常症が知られていたが、2012 年に X 連鎖性で巨大精巣を伴う *IGSF1* 異常症、2016 年に X 連鎖性で難聴を伴う *TBL1X* 異常症が報告され、TSH 単独欠損症の分子基盤は少しずつ解明されつつある。以上の学術的背景を踏まえ、まず本邦における中枢性 CH の臨床像および分子基盤を明らかにし、その結果を踏まえ、今後本邦において FT4 スクリーニングを導入すべきか否か議論していく予定である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、本邦における中枢性 CH の臨床像および分子基盤を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 中枢性 CH の診療実態調査

対象：2016 年に小児内分泌学会の評議員を対象に行われた本邦における中枢性 CH の疫学的調査において、二次調査結果の得られた 78 名。

方法：TSH 単独欠損症の症例に関しては、中枢性 CH と non-thyroidal illness 症候群 (Low T3 症候群) の鑑別のために 3 歳以降にレボチロキシン Na 内服を中止し、診断の再評価を行う。現在の治療状況、発達評価、就学状況、合併奇形などを調査した。FT4・TSH 同時スクリーニングを実施している地域と TSH 単独スクリーニングの地域に分けて、患者背景、臨床像、発達評価などを比較検討した。

対象 2：山形県内で FT4 スクリーニング陽性で、精査で中枢性 CH と診断された症例。

方法：NBS による中枢性 CH 発見頻度ならびに NBS 以外の中枢性 CH 症例を収集した。

(2) TSH 単独欠損症の分子遺伝学的解析

対象：中枢性 CH の疫学的調査において、詳細な臨床情報の得られた TSH 単独欠損症 19 名 (男児 15 名、女児 4 名)。

方法：同意の得られた症例に対して、下記の既知遺伝子の変異解析をサンガー法でおこなった。また女性の *IGSF1* 変異例に関しては、アンドロゲン受容体遺伝子の CGA 繰り返し配列を用いた X 染色体の不活性化解析を行った。

遺伝子名：*TSH*、*TRHR*、*IGSF1*、*TBL1X*、*IRS4*

さらに、変異陰性例において、次世代シーケンサーによるトリオエクソーム解析を行い、原因候補遺伝子を検討した。

4. 研究成果

(1) 中枢性 CH の診療実態調査

全国アンケート調査結果

78名中TSH単独欠損例は19名(男15名、女4名)で、全体の24%であった。他の下垂体前葉機能低下を伴う例は59名(複合型下垂体前葉機能低下症32名、中隔視神経形成異常症21名、その他6名)であった。全体の発見の契機は、マススクリーニングFT4低値が13例(16.7%)で、出生後数日以内のけいれんや低血糖など20名、遷延性黄疸や体重増加不良(主に乳児期早期までに発見)7名、成長障害や発達遅滞24名、その他14名であった。FT4/TSH同時スクリーニングを実施している地域から出生した児は28名(35.8%)、TSHスクリーニングのみを実施している地域から出生した児は50名であった。スクリーニング別の発見契機、治療開始月齢、発達の遅れ、下垂体形態異常を表1に示す。

FT4/TSH同時スクリーニングを施行している地域は、全出生数の10%程度であるにも関わらず、全国調査では中枢性CHの頻度が35%であったことから、TSH単独スクリーニングを実施している地域では、中枢性CHが見逃されている可能性が示唆された。治療開始時期については、FT4/TSH同時スクリーニングを実施している地域ではNBSで中枢性CHが発見されるため、明らかに治療開始時期は早かった。発達の遅れは、いずれのスクリーニング方法でも半数近く認めていた。また下垂体低形成などの下垂体構造異常は両スクリーニング法で同等であった。

中枢性CHのおよそ25%は、NBS前に低血糖やけいれんなどの症状で発見されるが、これらは複合型下垂体前葉機能低下症がほとんどである。その他の症例はFT4/TSH同時スクリーニングにより早期発見することが可能と思われる。また中枢性CHは、中隔視神経形成異常症などの脳や下垂体構造異常などを伴う例も多く、FT4/TSH同時スクリーニングによる早期レボチロキシンNa治療を行なっても発達遅滞をきたしうる可能性が示唆された。

山形県における中枢性CHの発見頻度

平成30年度から令和2年度の3年間で全出生数22,048人において、中枢性CHと診断された症例はいなかった。全身状態不良に伴う低FT3、FT4血症はいたが、中枢性CHとは考えられなかった。またこの期間に、低身長を精査を機に中枢性CHの診断に至った2歳女児を1名認めた。この例はNBSではTSH、FT4ともに正常であった。中枢性CHの検出にはNBSが有効であるが、すり抜け例があることにも留意する必要があることを再認識する結果となった。

(2) TSH単独欠損症の分子遺伝学的解析

対象19例のうち再調査で、TBG(サイロキシン結合グロブリン)欠損症1例、母体バセドウ病から出生した児1例、一過性中枢性CHと診断された2例、合計4例を除外し、15例の遺伝学的検討と臨床情報収集を行った。15例中9例に対して変異解析を実施し、残る6例は他施設で実施済みで既報²⁻⁴⁾の遺伝子解析結果を用いた。15例中、IGSF1バリエント9例(60%)

(c.1750+1G>A, p.Gln645*, p.Leu680Pro, p.Arg850*, p.Tyr856*, c.2609-1G>A, p.Gln905*, p.Val1082Glu, p.Arg1189*), TBL1Xバリエントを1例(6.6%)

(p.Tyr509Cys)に同定した(図1, 表2)。IGSF1バリエントの女児に対してX染色体不活化解析をおこなったが、X染色体の不活化の偏りは認めなかった。IGSF1 c.1750+1G>Aとp.Gln905*は新規バリエントで、TBL1X p.Tyr509Cysは既報⁵⁾、IGSF1 c.2609-1G>Aはrs1246691313としてGNOMADから登録されているが臨床像の記載はなく詳細は不明である。ACMGガイドラインに基づきいずれもpathogenicまたはlikely pathogenicと判断した。

診断契機がNBSのFT4低値であった5例は、全例でIGSF1バリエントが判明した。生後6か月以降に中枢性CHと診断された6例ではIGSF1ヘテロバリエント女児例を除き、全て変異陰性であった。IGSF1異常症の1例で肥満症、2例で発達遅滞が認められた。TBL1X異常症の1例で発達遅滞と左弱視が認められた(表2)。

本邦のTSH単独欠損症の半数以上にIGSF1病的バリエントを同定し、既報^{4,6)}の通り最も頻度が高かった。このことは、中枢性CHに男児が多いことを説明する。TSH単独欠損症は、non-thyroidal illness症候群等との鑑別が困難であり、特に乳児期においてはFT3だけでなく、FT4値も栄養状態を反映し低下することがある。乳児期以降に診断される中枢性CHには、non-thyroidal illness症候群などが含まれている可能性があり、TSH単独欠損症の診断においてはNBSでのFT4測定が有用と考えられた。

スクリーニング方法	TSH/FT4* (n=28, M21)	TSH** (n=50, M34)
発見契機		
スクリーニング	13	0
低血糖	3	17
乳児期黄疸	2	5
乳幼児期成長障害など	6	18
偶発的検査	4	10
治療開始月齢(中央値、四分位範囲)	1.0 (0-3.5)	5.55 (0-15)
発達の遅れ	13/27	21/48
ラトケ嚢胞	0	3
下垂体低形成	14	25

*: TSH/FT4同時スクリーニングを施行している自治体

** : TSH単独スクリーニングを施行している自治体

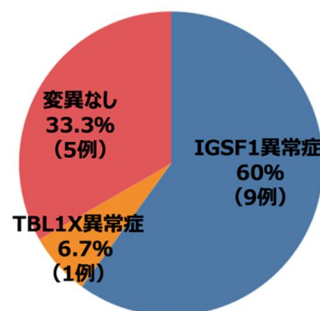


図1 TSH単独欠損症における遺伝子解析結果

変異陰性の5例のうち、症例12の母も中枢性甲状腺機能低下症であることから、両親含めトリオエクソーム解析をおこなったが、特定の遺伝子の絞り込みはできなかった。

症例	性別	診断月齢	診断契機	合併症	精神発達遅れ	遺伝子バリエーション	変異箇所	病的意義	引用文献
1	女	9	成長障害(体重増加不良)		なし	IGSF1	c.2609-1G>A	likely pathogenic	
2*	男	0	NBS	肥満	なし	IGSF1	p.Leu680Pro	likely pathogenic	4)
3*	男	0	NBS	肥満	なし	IGSF1	p.Tyr856*	likely pathogenic	4)
4	男	2	遷延性黄疸	Neurofibromatosis 胆汁鬱滞	なし	IGSF1	c.1750+1G>A	likely pathogenic	
5*	男	0	NBS		あり	IGSF1	p.Gln905*	likely pathogenic	3)
6*	男	0	NBS		なし	IGSF1	p.Val1082Glu	Pathogenic	2)
7	男	0	けいれん		なし	IGSF1	p.Arg850*	likely pathogenic	
8*	男	0	NBS		あり	IGSF1	p.Arg1189*	likely pathogenic	3)
9*	男	0	黄疸、哺乳不良		なし	IGSF1	p.Gln645*	likely pathogenic	2)
10	男	2	発達遅滞、遷延性黄疸		なし	TBL1X	p.Tyr509Cys	pathogenic	
11	男	6	体重増加不良、筋緊張低下		なし	変異なし			
12	男	21	低身長		なし	変異なし			
13	男	13	発達遅滞	両側感音性難聴	あり	変異なし			
14	男	15	成長障害	無熱性けいれん	なし	変異なし			
15	男	24	偶発の検査	自閉症	あり	変異なし			

*: 既報の遺伝子解析結果を用いた, NBS: 新生児マススクリーニング

<引用文献>

- 1) 長崎 啓祐, 窪田 拓生, 小林 弘典, 他. 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査(総説)日本マス・スクリーニング学会誌 27 巻1号、2017、 9-15
- 2) Nakamura A, Bak B, Silander TL, et al. Three novel IGSF1 mutations in four Japanese patients with X-linked congenital central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1682-E1691.
- 3) Tajima T, Nakamura A, Oguma M, Yamazaki M. Recent advances in research on isolated congenital central hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019;28(3):69-79.
- 4) Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, et al. Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6229-6237.
- 5) Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, et al. Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4564-4573.
- 6) Naafs JC, Verkerk PH, Fliers E, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(6):627-636.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwahashi-Odano Megumi, Nagasaki Keisuke, Fukami Maki, Nishioka Junko, Yatsuga Shuichi, Asakura Yumi, Adachi Masanori, Muroya Koji, Hasegawa Tomonobu, Narumi Satoshi	4. 巻 105
2. 論文標題 Congenital Hypothyroidism Due to Truncating PAX8 Mutations: A Case Series and Molecular Function Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 4055-4065
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgaa584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 長崎啓祐	4. 巻 51
2. 論文標題 先天性甲状腺機能低下症（特集 みんなで役立てよう 新生児スクリーニング検査）--（ろ紙法による新生児スクリーニング）	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 203-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 長崎啓祐	4. 巻 83
2. 論文標題 先天性甲状腺機能低下症（特集 NICU卒業生の予後と診療のポイント）	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1197-1201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 長崎啓祐	4. 巻 1
2. 論文標題 先天性中枢性甲状腺機能低下症（特にTSH単独欠損症）の遺伝的要因	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本マススクリーニング学会雑誌	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itonaga Tomoyo, Higuchi Shinji, Shimura Kazuhiro, Nagasaki Keisuke, Satoh Mari, Takubo Noriyuki, Takahashi Ikuko, Sawada Hirotake, Hasegawa Yukihiro	4. 巻 92
2. 論文標題 Levothyroxine Dosage as Predictor of Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism: A Multicenter Retrospective Study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hormone Research in Paediatrics	6. 最初と最後の頁 45～51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000502418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長崎啓祐	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 先天性中枢性甲状腺機能低下症 (特にTSH単独欠損症) の遺伝的要因	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本マススクリーニング学会雑誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 柴田奈央、長崎啓祐、沼倉周彦、濱島崇、都研一、藤原幾磨
2. 発表標題 本邦におけるTSH単独欠損症に関する遺伝学的検討
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼倉 周彦
2. 発表標題 遊離サイロキシン (FT4) スクリーニングによる先天性中枢性甲状腺機能低下症の検出
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼倉周彦
2. 発表標題 新生児スクリーニングで経験した興味深い症例提示とその対応．IGSF1異常症における低プロラクチン血症は遅れて出現する．
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沼倉 周彦，村中 あかり，三井哲夫
2. 発表標題 FT4スクリーニングで検出したが、その後甲状腺機能が正常化した中隔視神経形成異常症の1例
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長崎啓祐
2. 発表標題 予後から考える新生児の内分泌疾患．先天性甲状腺疾患の長期予後．
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長崎 啓祐
2. 発表標題 先天性中枢性甲状腺機能低下症に関して
3. 学会等名 第45回日本マススクリーニング学会学術集会 シンポジウム2
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 深田修司ら	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 395
3. 書名 遺伝性甲状腺疾患のすべて（分担 長崎啓祐 新生児マススクリーニング）	

1. 著者名 山口 清次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 201
3. 書名 よくわかる新生児マススクリーニングガイドブック（分担 長崎啓祐 中枢性甲状腺機能低下症）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	沼倉 周彦 (Numakura Chikahiko) (00400549)	山形大学・医学部・講師 (11501)	
研究 分 担 者	入月 浩美 (Nyuzuki Hiromi) (80793926)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------