

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15691

研究課題名(和文) MCT8異常症の新規診断法と治療法の開発、および発達遅滞児を対象とした大規模解析

研究課題名(英文) Development of new diagnostic and therapeutic methods for MCT8 deficiency and large-scale analysis in a big city

研究代表者

岩山 秀之 (Iwayama, Hideyuki)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：00757726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：MCT8異常症は、甲状腺ホルモンの細胞膜輸送蛋白であるMCT8に異常を来し、発語も独歩も獲得できない最重度の脳障害を呈する。早期診断法、治療法は確立されていなかった。本研究の結果、MCT8異常症患者は正常新生児より、重なりを持たずにrT3は低値、rT3/T3比は高値だった。また、MCT8異常症の頭部MRIでは前頭葉での髄鞘化不全が起きていることを見出した。これらの結果を各種論文、学会発表を行い研究成果の発信に努めた。これらの研究を行うにあたり、シカゴ大学、マイアミ大学(米国)、アムステルダム大学(オランダ)との国際共同研究を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られたMCT8異常症患者は正常新生児より、重なりを持たずにrT3は低値、rT3/T3比は高値だったという結果から、新生児スクリーニングを行いMCT8異常症患者を早期診断できる可能性が示された。2021年に甲状腺ホルモンアナログであるTriacがMCT8異常症に対し効果があると欧州から報告された。今後、Triacが治療法として確立した際には早期診断したMCT8異常症患者を治療することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：MCT8 deficiency is an abnormality of MCT8, a cell membrane transport protein for thyroid hormones, and presents with the most severe brain disorder, in which the patient is unable to speak or walk. Currently, neither early diagnosis nor treatment has been established, and those based on molecular pathogenesis are needed. The results of the study showed that the rT3 was lower and the rT3/T3 ratio was higher in MCT8 deficient neonates than in normal neonates, without any overlap. In addition, we found that myelination defects occurred in the frontal lobes on brain MRI in MCT8 deficiency. We disseminated our research results by presenting these findings in various papers and at academic conferences. In conducting these studies, we had international collaborations with the University of Chicago, the University of Miami (USA), and the University of Amsterdam (Netherlands).

研究分野：小児内分泌

キーワード：MCT8異常症 reverse T3 早期診断 遺伝子治療 Crispr/Cas9

1. 研究開始当初の背景

MCT8 は甲状腺ホルモンの細胞膜輸送蛋白である。その異常症(本症)は、発語も独歩も獲得できない最重度の精神運動発達遅滞を呈する。研究開始当初から現在までに早期診断法および治療法は確立されておらず、分子病態を基盤とした早期診断法および治療法の開発が必要である。また、本邦を含めて本症の大規模解析はなされておらず、その正確な発症頻度も不明である。

2. 研究の目的

本研究は、1) タンデムマス法(LC-MS/MS)を用いた reverse T3 (rT3) 測定による早期診断法の開発、2) 本症の脳障害モデル動物を用いたアデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療の開発、3) 重症心身障害児(者)施設の原因不明の精神運動発達遅滞児における本症の大規模解析、を目的としていた。

3. 研究の方法

脳障害が出現前に診断できる早期診断法と、本症の最も重要な症状である脳障害を改善する治療法の確立、および本邦での本症の発症頻度を明らかとするために以下の研究を行った。

1) 早期診断法の開発

申請者は LC-MS/MS を用いた rT3 測定法を開発し、定量限界濃度と基準値を報告した(Iwayama H, et al. Med Mass Spectrom. 2017 1:10-13.)。新生児期の rT3 正常範囲の決定のために、共同研究施設にて正常新生児の濾紙血の収集した。新生児期の本症患者の rT3 値決定のために、厚生労働省難治性疾患研究班(小坂班)および学会・研究会を通じて、本症患者の濾紙血の収集した。それらの検体を用いて、LC-MS/MS で濾紙血の rT3 値を測定し解析を行った。

2) 遺伝子治療の開発

マウス脳では、MCT8 と OATP1C1 の両者が甲状腺ホルモンの細胞膜輸送蛋白として機能するため、MCT8 単独ノックアウトマウス(KO)は本症の脳障害モデルに不相当であるが、MCT8/OATP1C1 の両者をノックアウトしたマウスは存在しなかった。申請者は CRISPR/Cas9 法で p.P23Rfs*50 または p.F25Vfs*44 の変異を持つ OATP1C1 KO を作製した(Iwayama H, et al. The 9th Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society. 2017, Tokyo.)。これらの変異を持つマウスは、蛋白の合成が早期に終了するため、本症の脳障害モデルとして相当である。このマウスに正常遺伝子を含むウイルスベクターにより治療を試みる予定であった。

3) MCT8 異常症の大規模解析

愛知県下の重症心身障害児(者)施設を対象とした本症の大規模解析を計画した。同意が得られた原因不明の中等度以上発達遅滞男児(IQ<50)を対象とし、遺伝子解析を行う予定であった。

4. 研究成果

濾紙血は、MCT8 異常症 6 例、正常新生児 68 例(濾紙血長期保存 16 例、米国で日齢 1 に採取 10 例を含む)、正常早産児 42 例(米国で採取 8 例を含む)の検体を収集できた。LC-MS/MS で測定

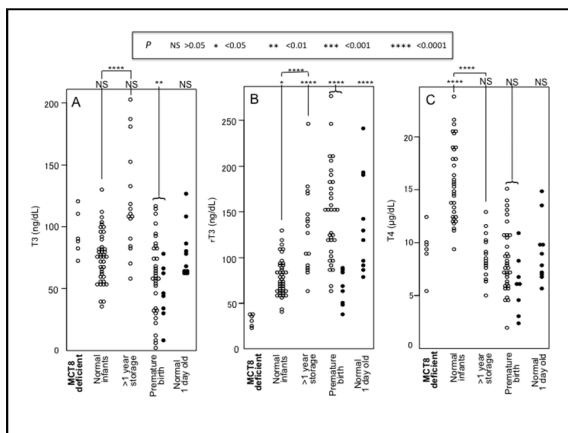


図 1. 各群の T3, rT3, T4 値の比較

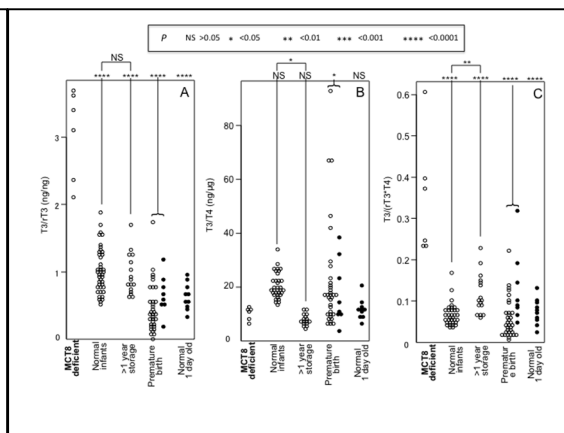


図 2. 各群の T3/rT3, T3/T4, T3/(rT3 x T4) 比

し、MCT8 異常症 6 例（日齢 4-5 で採血、濾紙血保存期間は 3.4 ± 1.5 年）、正常新生児 42 例（日齢 4-5 で採血、保存期間 5.5 ± 1.3 か月）、濾紙血を保存した影響を検討するために濾紙血を長期保存した正常新生児 16 例（日齢 4-5 で採血、保存期間 1.4 ± 0.4 年）、正常早産児 42 例（日齢 4-5 で採血、保存期間 2.1 ± 1.3 か月）、採血時期による影響を検討するために米国で採血した正常新生児 10 例（日齢 1 で採血、保存期間 1.3 ± 0.3 か月）の各群を比較した。

MCT8 異常症患者は正常新生児のいずれの群とも重なりを持たずに rT3 は低値、rT3/T3 比は高値だった ($p < 0.0001$)。また、濾紙血を長期保存した正常新生児群、正常早産児群、日齢 1 で採血した群でも同様の結果が得られたため、濾紙血の長期保存、早産、採血時期にかかわらず、正常新生児から MCT8 異常症患者を区別することが可能と考えられる結果が得られた。

頭部 MRI において前頭葉での髄鞘化不全が起こっていることを見出した。甲状腺ホルモン代謝物測定による早期診断法の可能性に関する論文と MCT8 異常症の頭部 MRI における特徴に関する論文のいずれも英文で発表した。アメリカ内分泌学会、日本医用マスペクトル学会、日本小児内分泌学会などでも同内容の学会発表も行っており、研究成果の発信に努めている。

疾患モデルマウスを用いた遺伝子治療法の開発を行っていたが、他グループから MCT8 異常症の遺伝子治療法に関する論文が出版されたため新規性が失われた。Crisper/Cas9 を用いて疾患モデルマウスの作製を試みているが、フレームシフトを含む塩基挿入/欠失が起こっているにもかかわらず標的蛋白質のノックアウトができないという現象に悩まされている。他の研究でも Crisper/Cas9 を用いたノックアウトで標的蛋白質が消失しないという現象が報告されており、生体が遺伝子異常を克服する未知の現象をとらえている可能性を検討している。

論文発表 MCT8 異常症の MRI の特徴について *Frontiers in Neurology* (IF 3.552)、rT3 測定による MCT8 異常症の早期発見について *Thyroid* (IF 6.568)にて発表した。

学会発表 rT3 測定による MCT8 異常症の早期発見について、小児内分泌学会、医用マスペクトル学会、アメリカ内分泌学会で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Tanaka Tatsushi, Aoyama Kohei, Moroto Masaharu, Adachi Shinsuke, Fujisawa Yasuko, Matsuura Hiroki, Takano Kyoko, Mizuno Haruo, Okumura Akihisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 657820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.657820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Kitagawa Sachiko, Sada Jyun, Miyamoto Ryosuke, Hayakawa Tomohito, Kuroyanagi Yoshiyuki, Muto Taichiro, Kurahashi Hirokazu, Ohashi Wataru, Takagi Junko, Okumura Akihisa	4. 巻 11
2. 論文標題 Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95632-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Kakita Hiroki, Iwasa Masumi, Adachi Shinsuke, Takano Kyoko, Kikuchi Masahiro, Fujisawa Yasuko, Osaka Hitoshi, Yamada Yasumasa, Okumura Akihisa, Hirani Khemraj, Weiss Roy E., Refetoff Samuel	4. 巻 31
2. 論文標題 Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Wakao Norimitsu, Kurahashi Hirokazu, Kubota Norika, Hattori Ayako, Kumagai Toshiyuki, Okumura Akihisa	4. 巻 43
2. 論文標題 Administration of nusinersen via paramedian approach for spinal muscular atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 121 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Amano Hitomi, Kitagawa Yoshiro, Hayakawa Tomohito, Muto Taichiro, Okumura Akihisa, Iwayama Hideyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Methylprednisolone-induced anaphylaxis diagnosed by intradermal skin test: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy, Asthma & Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13223-021-00570-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 北川 幸子, 岩山 秀之, 増田 雄, 高木 潤子, 佐野 伸一郎, 奥村 彰久	4. 巻 73
2. 論文標題 けいれん発作を契機に診断された偽性副甲状腺機能低下症の2例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 347-350
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 兒玉 俊介, 堀 壽成, 増田 雄, 沼本 真吾, 高須 倫彦, 早川 朋人, 宮本 亮佑, 宮田 憲二, 畔柳 佳幸, 武藤 太一郎, 岩山 秀之, 倉橋 宏和, 下村 保人, 永井 琢人, 奥田 真珠美, 縣 裕篤, 奥村 彰久	4. 巻 72
2. 論文標題 小児のマイコプラズマ感染症の検査および治療に関する調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 1575-1580
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 Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 516-521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.02.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Muto T, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Yamakawa K, Takasu M, Hayakawa T, Miyata K, Miyamoto R, Akaihata M, Iwayama H, Kitagawa Y, Kurahashi H, Shimomura Y, Hori T, Okuda M, Agata H, Okumura A.	4. 巻 25
2. 論文標題 White Blood Cell and Neutrophil Counts and Response to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glob Pediatr Health.	6. 最初と最後の頁 eCollection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2333794X19884826.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 宇野 英理子, 岩山 秀之, 深谷 さおり, 野々垣 知行, 市橋 加奈, 斎藤 寛子, 奥村 彰久	4. 巻 62
2. 論文標題 FreeStyleリブレを使用した6歳未満の小児3例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 64
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 岩山 秀之	4. 巻 42
2. 論文標題 MCT8異常症の新規診断法と治療法の開発および発達遅延児を対象とした大規模遺伝子解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 成長科学協会研究年報	6. 最初と最後の頁 165
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hideyuki Iwayama, Hiroki Kakita, Masumi Iwasa, Shinsuke Adachi, Kyoko Takano, Masahiro Kikuchi, Yasuko Fujisawa, Hitoshi Osaka, Yasumasa Yamada, Akihisa Okumura, and Samuel Refetoff
2. 発表標題 Reverse T3 Level and T3 to Reverse T3 Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Diagnosis of MCT8 Deficiency
3. 学会等名 Annual meeting of Endocrine Society (USA) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩山 秀之
2. 発表標題 脊髄性筋萎縮症～診断・治療・集学的アプローチの重要性～
3. 学会等名 日本在宅医療連合学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideyuki Iwayama
2. 発表標題 The role of the multidisciplinary team for optimal patient care.
3. 学会等名 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之, 奥村 彰久, 高木 潤子
2. 発表標題 小児甲状腺疾患をめぐる最近の進歩 rT3測定系を用いた中枢性甲状腺機能低下症とlow T3症候群の鑑別
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平瀬 翔, 野村 由佳, 伊藤 竜男, 森田 博之, 高木 潤子, 岩山 秀之, 牛田 享宏, Daramjav Narantsatsral
2. 発表標題 8年間でQOLが著明に低下した重症骨軟化症の一例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村 由佳, 平瀬 翔, 伊藤 竜男, 森田 博之, 高木 潤子, 岩山 秀之, Darranjav Narantsatsral
2. 発表標題 低血糖が診断の契機となったIGF-1基準値内のAGHDの1例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之, 平瀬 翔, 野村 由佳, 伊藤 竜男, 森田 博之, 佐野 俊一, 大竹 千生, 奥村 彰久, 高木 順子
2. 発表標題 複数の検査キットによる血漿および尿中arginine vasopressin濃度の比較
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之, 若尾 典充, 沼本 真吾, 倉橋 宏和, 久保田 智香, 服部 文子, 熊谷 俊幸, 奥村 彰久
2. 発表標題 側彎を伴う脊髄性筋萎縮症成人患者における傍正中法によるヌシネルセン髄腔内投与.
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高木みずき, 岩山秀之, 武藤太一郎, 高木潤子, 奥村彰久
2. 発表標題 歯限局型低フォスファターゼ症に対しアスフォターゼアルファの酵素補充療法を行い、乳歯の動揺が改善した2歳女児例
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 順庸, 土岐 真, 犀川 太, 鹿島田 健一, 高澤 啓, 鈴木 滋, 長崎 啓祐, 岩山 秀之
2. 発表標題 多施設共同による偽性副甲状腺機能低下症1 型のintact PTH の管理値探索
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之, 岩佐 圭美, 高木 潤子, 奥村 彰久
2. 発表標題 LC-MS/MS のrT3、T3/rT3 比の小児基準範囲の決定と、Low T3 症候群と中枢性甲状腺機能低下症の鑑別での有用性
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之
2. 発表標題 治療開始後 6 か月で指が動くようになったSMA1型の12歳女児
3. 学会等名 小児SMAトータルケアを考える会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河原幸平, 岩山秀之, 奥村彰久, 高木潤子
2. 発表標題 身長増加不良を契機に頭蓋咽頭腫が発見された9歳女児の1例
3. 学会等名 第68回成長ホルモン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩山 秀之、本竹 翔
2. 発表標題 スピラザで始まるMY DREAM
3. 学会等名 SMA Forum 2020 2020.2.15 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 岩山 秀之, 諸戸 雅治, 足立 晋介, 奥村 彰久, 総編集 深田修司	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 408
3. 書名 MCT8異常症: In 遺伝性甲状腺疾患のすべて	

1. 著者名 岩山 秀之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 幻冬舎	5. 総ページ数 208
3. 書名 希望の薬「スピラザ」 脊髄性筋萎縮症の新薬とその開発	

1. 著者名 岩山 秀之、奥村 彰久	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 102-03
3. 書名 治療可能な遺伝性神経疾患 診断・治療の手引き	

1. 著者名 岩山 秀之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 幻冬舎	5. 総ページ数 208
3. 書名 希望の薬「スピンラザ」 脊髄性筋萎縮症の新薬とその開発	

〔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

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			
オランダ	アムステルダム大学			