

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 17 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591185

研究課題名（和文） バセドウ病の合併症、抗甲状腺剤の副作用や治療による寛解を規定する遺伝子の解析

研究課題名（英文） Genetic factors to Graves' ophthalmopathy, other complications and the intractability to anti-thyroid drugs in patients with Graves' disease.

研究代表者

廣松 雄治 (HIROMATSU YUJI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：10201740

研究成果の概要（和文）：バセドウ病の合併症（眼症、1型糖尿病など）や難治性や抗甲状腺剤の副作用などと関連する遺伝子の解析を行い、下記に成績を得た。眼症の重症度と TSH 受容体遺伝子多型（rs179247）、眼球突出と PPAR γ 遺伝子多型（Pro12A1a）、ステロイドパルス療法への反応性と TBX21 遺伝子多型（-T1514C）や FOXP3 遺伝子多型との間に関連性が示唆された。GAD 抗体の発現と PTPN22 遺伝子多型との間に関連性が示唆された。難治性と CTLA4 遺伝子多型（A49G）との間に関連性が認められた。

研究成果の概要（英文）：The aim of the study was to investigate possible genetic factors to the development of ophthalmopathy, type 1 diabetes, or ANCA related vasculitis in patients with Graves' disease. We also investigated the intractability to anti-thyroid drugs. There was a significant association between TSH receptor gene polymorphism (rs179247) and the severity of ophthalmopathy. PPAR γ gene polymorphism (Pro12A1a) was related with proptosis. TBX21 gene polymorphism was related to the responsiveness by steroid pulse therapy for severe ophthalmopathy. PTPN22 gene polymorphism was related with the development of anti-GAD antibody, which was a marker of type 1 diabetes. CTLA4 gene polymorphism (A49G) was related with the intractability to anti-thyroid drugs.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、内分泌学

キーワード：バセドウ病、バセドウ病眼症、遺伝子多型、TSH 受容体抗体、TBX21

1. 研究開始当初の背景

バセドウ病は出産後 200 人に 1 人、発症する頻度の高い病気であり、しかも種々の合併症（眼症、心房細動、1 型糖尿病など）をきたす。然るに現行の抗甲状腺薬による寛解率は 30% と低い。さらに無顆粒球症（0.3%）、やインスリン自己免疫症候群（5%）、プロピルチオウラシルによる MPO-ANCA の発現

（21-37%）など副作用の発生も多い。しかしながら、この 50 年間にわたり新薬の開発は行われていない。バセドウ病の発症に関する遺伝因子については、古くから HLA が指摘されてきたが、最近の分子生物学の進歩に伴い、ホールゲノムスキャンより GD-1, GD-2, GD-3 が同定され、関連解析により、CTLA-4 が人種を越えて疾患感受性遺伝子として報告され

た。CD40、PTPN22などもバセドウ病の疾患感受性遺伝子の第3、第4の候補として注目されている。

しかしながら、バセドウ病の種々の合併症（眼症、心房細動、1型糖尿病など）や寛解の予測や抗甲状腺剤（プロピルチオウラシル）治療中のANCA関連腎炎や間質性肺炎の出現などの副作用の予知などに有用な遺伝因子についてはまだほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

バセドウ病の合併症（眼症、心房細動、1型糖尿病など）や寛解や抗甲状腺剤の副作用などと関連する遺伝因子の解明が本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 当科外来にて通院加療中のバセドウ病患者を対象に、本研究への協力の同意を得て、DNA用採血やMPO-ANCA(好中球抗体)測定などを行う。MPO-ANCA陽性群、抗TSH受容体抗体持続陽性群、寛解群などを抽出する。正常対照は健康者のボランティアより同意を得て採血する。甲状腺抗体やMPO-ANCAを測定し、抗体陽性者は対照群から除外する。

(2) 上記の患者を対象に、甲状腺関連分子、免疫応答分子やサイトカインやこれらと関連する転写因子などの遺伝子多型や病態との関連が示唆されるその他の候補遺伝子の多型について解析する。当研究室の2台のDNAシクエンサーを使用する。

4. 研究成果

(1) バセドウ病眼症：重症の眼症患者においてTSH受容体遺伝子多型(rs179247) AA genotype頻度が高い。眼球突出の強い症例においてPPAR γ 遺伝子多型(Pro12Ala)の頻度が高く、後眼窩脂肪組織増大による眼球突出との関連が示唆された。TBX21遺伝子多型やFOXP3遺伝子多型と眼症に対するステロイドパルス療法の効果との関連を示唆するデータが得られた。

CD80遺伝子多型、CD86遺伝子多型、TGF β 遺伝子多型との関連は認められなかった。

(2) 抗甲状腺薬に対する治療抵抗性：抗甲状腺薬による治療で3年以内にTSH受容体抗体が陰性化した群(102例)におけるCTLA4遺伝子多型(A49G) GG genotype頻度は陰性化しなかった群(54例)での頻度に比較して有意に高かった。

(3) バセドウ病における1型糖尿病の合併：当科におけるバセドウ病外来患者(1000名)の約6%にGAD抗体が出現し、その1/3

が糖尿病を発症した。GAD抗体の発現は以前報告したIL-18遺伝子多型だけでなく、PTPN22遺伝子多型とも関連が認められた。

(4) ANCA関連血管炎：プロピルチオウラシルで1年以上加療中のバセドウ病患者の約12%にMPO-ANCAが出現、その2割に腎炎や間質性肺炎が発症、1例は腎透析、在宅酸素療法が必要となり、死亡した。サイトカイン遺伝子多型を中心に解析をすすめているが、まだ症例の蓄積が少なく、結論はでていない。

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12件)

- ① 加藤全, 廣松雄治, 加藤智子, 江口洋幸, 徳淵市朗, 村石和久, 賀来寛雄, 谷淳一, 山田研太郎, プロピルチオウラシル中止の6年後に再燃した重症抗好中球細胞質抗体関連血管炎の1例. 内分泌・糖尿病・代謝内科、査読無、33巻5号、2011、499-505
- ② 廣松雄治, 【甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療】 甲状腺疾患へのアプローチ(その2) 知っておくべき基本的な知識 バセドウ病眼症の診断と治療ガイドライン 実地医家がどのようにかわるか Medical Practice、査読無、28巻11号、2011、1908-1915
- ③ 廣松雄治, 【バセドウ病の診療に必要な知識】 バセドウ病眼症への対処法、内分泌・糖尿病・代謝内科、査読無、32巻5号、2011、468-473
- ④ 廣松雄治, 【甲状腺疾患へのアプローチ】 甲状腺疾患の最近のトピックス バセドウ病眼症、Modern Physician、査読無、31巻4号、2011、449-452
- ⑤ 廣松雄治, Basedow病眼症、日本内科学会雑誌、査読無、99巻、2010、755-762
- ⑥ 城谷克郎, Papillary carcinoma, diffuse sclerosing variant の1例、ホルモンと臨床、査読無、58巻、2010、86-90
- ⑦ Sato S, Muraishi K, Tani J, Sasaki Y, Tokubuchi I, Tajiri Y, Yamada K, Suekane S, Miyajima J, Matsuoka K, Hiromatsu Y. Clinical characteristics of thyroid abnormalities induced by sunitinib treatment in Japanese patients with renal cell carcinoma. Endocrine Journal、査読有、57、2010、873-880
- ⑧ Yuji Hiromatsu, Management of Graves' orbitopathy on the basis of accurate diagnosis: the role of MRI. Hot

- Thyroidology, 査読有、09/10、2010
- ⑨ 廣松雄治、甲状腺関連眼症、内科、査読無、107巻、2010、12-16
 - ⑩ 廣松雄治、バセドウ病の臨床一見過ごしていませんか甲状腺疾患一、臨床と研究、査読無、88巻、2010、269-273
 - ⑪ 谷淳一、廣松雄治、甲状腺眼症 update、ホルモンと臨床、査読無、57巻、2009、691-699
 - ⑫ 谷淳一、廣松雄治、甲状腺眼症における最近の話題、Current Therapy、査読無、27巻、2009、152-156

〔学会発表〕(計 23 件)

- ① 廣松雄治、江口洋幸、村石和久、加藤全、佐藤秀一、賀来寛雄、谷淳一。バセドウ病眼症における Mc4 を用いた TSH 受容体抗体の意義。第 21 回臨床内分泌代謝 update 2012 年 1 月 27 日-28 日、浜松
- ② 村石和久、平尾沙織、加藤全、加藤智子、佐藤秀一、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治、壮年期に発症した大腸菌による急性化膿性甲状腺炎の 1 例、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 21 日～23 日、大阪
- ③ 吉信聡子、佐藤秀一、村石和久、徳淵市朗、鶴田宗久、加藤全、賀来寛雄、谷淳一、田尻祐司、山田研太郎、廣松雄治、低用量のアイソトープ治療後 euthyroidism で寛解している Marine-Lenhart Syndrome の一例、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 21 日～23 日、大阪
- ④ 平尾沙織、大重たまみ、加藤全、加藤智子、佐藤秀一、賀来寛雄、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治、刺激型、阻害型抗 TSH 受容体抗体価の変動により亢進症から低下症へ移行し再び亢進症をきたしたバセドウ病の 1 例、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 21 日～23 日、大阪
- ⑤ 江口洋幸、田中利依、江頭知香、村石和久、鶴田宗久、賀来寛雄、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治、TBX21 遺伝子多型はバセドウ病眼症の発症と関連している、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 21 日～23 日、大阪
- ⑥ 廣松雄治、悪性眼球突出症・甲状腺ホルモン不応症 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン、第 54 回日本甲状腺学会学術集会、2011 年 11 月 21 日～23 日、大阪
- ⑦ Y. Hiromatsu, H. Eguchi, K. Muraishi, H. Kaku, J. Tani: Association of nuclear transcription factor peoxisome proliferators-activated receptor- γ (PPAR γ) gene polymorphism with susceptibility to Graves' ophthalmopathy. 81st Annual Meeting of

- the American Thyroid Association. Oct 26-30, 2011 Indian Wells, California, USA
- ⑧ 田中利依、江口洋幸、江頭知香、村石和久、賀来寛雄、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治、日本人バセドウ病における IL-4 遺伝子多型の検討、第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月 21 日～23 日、神戸
- ⑨ 鶴田宗久、平尾沙織、村石和久、佐藤秀一、谷淳一、廣松雄治、山田研太郎、ステロイドパルス療法中に重篤な肝機能障害を認めたバセドウ眼症の一例、第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月 21 日～23 日、神戸
- ⑩ 廣松雄治、悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン、第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月 21 日～23 日、神戸
- ⑪ Y. Hiromatsu, Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. 2010 Autumn Meeting of Korean Endocrine Society, November 19, 2010, Daegu, Korea
- ⑫ 田中利依、他。日本人バセドウ病における TSH 受容体遺伝子多型の検討、第 53 回日本甲状腺学会学術総会、2010 年 11 月 11～13 日、長崎
- ⑬ 廣松雄治、バセドウ病眼症の診断と治療のガイドライン、第 53 回日本甲状腺学会学術総会、2010 年 11 月 11～13 日、長崎
- ⑭ Jun-ichi Tani, Yuji Hiromatsu, et. Al. Prevalence of anti-collagen XIII antibodies in Japanese thyroid-associated ophthalmopathy patients.、14th International congress of endocrinology, March 26～30, 2010、Kyoto
- ⑮ Yuji Hiromatsu, Medical management of Graves' ophthalmopathy: role of MRI.、Thyroid Satellite Symposium of ICE 2010, March 25, 2010, Kyoto
- ⑯ 加藤全、PTU による ANCA 関連腎炎・間質性肺炎により死亡した 1 例、第 83 回日本内分泌学会学術総会、平成 22 年 3 月 25～28 日、京都
- ⑰ 谷淳一、日本人甲状腺眼症における抗 Calsequestrin 1 抗体の有用性について、第 52 回日本甲状腺学会、平成 21 年 11 月 3～5 日、名古屋
- ⑱ 加藤全、PTU 加療中に出現した P-ANCA 陽性バセドウ病患者の臨床的特徴、第 52 回日本甲状腺学会、平成 21 年 11 月 3～5 日、名古屋
- ⑲ 田中利依、日本人バセドウ病眼症における PPAR γ 遺伝子多型の検討、第 52 回日本甲状腺学会、平成 21 年 11 月 3～5 日、名古屋

- ⑳ 廣松雄治、バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成、第52回日本甲状腺学会、平成21年11月3～5日、名古屋
- ㉑ Yuji Hiromatsu、Progress in the pathogenesis and management of Graves' ophthalmopathy.、9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、November 1～4, 2009、Nagoya
- ㉒ 廣松雄治、バセドウ病における抗GAD抗体出現と遺伝子多型、第82回日本内分泌学会学術総会、平成21年4月23～25日、前橋
- ㉓ 谷淳一、バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療方針、第82回日本内分泌学会学術総会、平成21年4月23～25日、前橋

[図書] (計3件)

- ① 廣松雄治、協和企画、バセドウ病眼症 大関武彦 (監修) ステロイドガイドブック 2011、2011、61-63
- ② 谷淳一、廣松雄治、診断と治療社、甲状腺疾患診療マニュアル、2009、168
- ③ 谷淳一、廣松雄治、永井書店、よくわかる甲状腺疾患 改定第2版、2009、514

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣松 雄治 (HIROMATSU YUJI)
久留米大学・医学部・教授

研究者番号：10201740

(2) 研究分担者

谷 淳一 (TANI JUNICHI)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：80361096

賀来 寛雄 (KAKU HIROO)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：50320239

加藤 全 (KATO TAMOTSU)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：00341363

村石 和久 (MURAIISHI KAZUHISA)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：60529296

徳淵 市朗 (TOKUBUCHI ICHIRO)
久留米大学・医学部・助教
研究者番号：40529301