

先天性甲状腺機能異常の発症予測・予防 に関する研究

宮 井 潔 (大阪大学臨床検査診断学)

藪 内 百 治 (大阪大学小児科)

福 西 孝 信 (兵庫県立西宮病院)

川 合 是 彰 (大阪大学臨床検査診断学)

先天性甲状腺機能異常には種々な病型があり、その原因もさまざまである。したがって、その予防を期するためには、それぞれの原因・誘因あるいはリスクファクターを検索し、それに基づく早期発見、対策・治療を行わなければならない。そこで本年度の研究では、一つは先天性甲状腺形成障害の遺伝的背景を追求するため、臨床例での HLA 検索を行った。他方、視床下部・下垂体・甲状腺系機能異常のモデル実験の一つとして、新生ラットにおける TRH 連続投与の動物実験を行った。

I. 先天性甲状腺形成障害における HLA

—とくに A, B 座のハプロタイプについて—

目 的

現在先天性甲状腺形成障害によるクレチン症は、出生直後のマススクリーニングにより早期診断の実があげられているが、理想的には本症の原因が明らかにされ、発症前からの予測・予防が望まれる。ところで本症の発生は従来から散発性とされていたが、われわれは、HLA-A, B 抗原を検索した結果、患児の母の AW24 が高率であることから、ハイリスクファミリーの予測も可能ではないかとしてきた¹⁾²⁾。そこで今回はさらにそのハプロタイプについて検索した。

方 法

対象は先天性甲状腺形成障害32例（血縁関係のない無甲状腺4例、異所性27例、異所性同胞例、男子8例・女子24例、年齢3～23歳）で、血縁関係のない一般正常人285例を対照とした。

方法は NIH の standard lymphocyte microcytotoxicity method により HLA-A 座14抗原、B 座20抗原を検索した。ハプロタイプは direct count で χ^2 test を行った。

結果及び考察

ハプロタイプの頻度は表1に示す通りである。 χ^2 test で Yates の補正をした場合、患児母の AW24-BW22 の頻度は156%で、対照の43%に比し有意 ($P < 0.04$) に高く、また、患児の AW24-B40 の頻度は156%で、対照58%に比し高い傾向がみられた（通常の $p < 0.04$ であ

表1 Haplotype frequencies in patients with congenital hypothyroidism due to ectopic thyroid and their parents

	Healthy controls	Patients	Mothers	Fathers
Total number of haplotype	1000 (208)	1000 (32)	1000 (32)	1000 (26)
A1-B5 (BW51, 52)	0 (0)	0 (0)	31 (1)	0 (0)
A1-B37	5 (1)	0 (0)	31 (1)	0 (0)
A2-B5 (BW51, 52)	24 (5)	31 (1)	31 (1)	115 (3)
A2-B13	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A2-B15 (BW62, 63)	34 (7)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
A2-BW16 (BW38, 39)	14 (3)	31 (1)	31 (1)	0 (0)
A2-BW22 (BW54, 55)	24 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A2-BW35	19 (4)	0 (0)	0 (0)	38 (1)
A2-B40 (BW48, 60, 61)	63 (13)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
A2-BW46	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AW24-B5 (BW51, 52)	106 (22)	94 (3)	31 (1)	38 (1)
AW24-B7	24 (5)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
AW24-B15 (BW62, 63)	24 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AW24-BW16 (BW38, 39)	5 (1)	31 (1)	0 (0)	0 (0)
AW24-BW22 (BW54, 55)	43 (9)	125 (4)* ¹	156 (5)* ²	38 (1)
AW24-BW35	19 (4)	31 (1)	31 (1)	0 (0)
AW24-B40 (BW48, 60, 61)	58 (12)	156 (5)* ³	125 (4)* ⁴	77 (2)
AW24-BW46	0 (0)	0 (0)	31 (1)	0 (0)
AW24-BW6	0 (0)	0 (0)	31 (1)	0 (0)
A25-BW35	0 (0)	31 (1)	0 (0)	0 (0)
A26-B5 (BW51, 52)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	38 (1)
A26-B15 (BW62, 63)	24 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A26-BW35	10 (2)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
A26-B40 (BW48, 60, 61)	34 (7)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
A11-B5 (BW51, 52)	10 (2)	31 (1)	31 (1)	0 (0)
A11-B15 (BW62, 63)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	38 (1)
A11-BW16 (BW38, 39)	0 (0)	31 (1)	31 (1)	0 (0)
A11-B17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	38 (1)
A11-BW22 (BW54, 55)	39 (8)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
A11-B40 (BW48, 60, 61)	19 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AW31-B5 (BW51, 52)	5 (10)	31 (1)	0 (0)	0 (0)
AW31-B15 (BW62, 63)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AW31-B40 (BW48, 60, 61)	19 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AW33-B12 (BW44, 45)	53 (11)	31 (1)	31 (1)	38 (1)
AW33-B14	0 (0)	0 (0)	0 (0)	38 (1)
AW33-B40 (BW48, 60, 61)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	38 (1)

Values are numbers per 1000. Values in parentheses are numbers of haplotypes. Only the haplotypes exceeding a frequency of 10 per 1000 are given.

* Statistical analysis. Only the haplotypes exceeding 4 are given. χ_0 , P_0 : ordinary calculation, χ_y , P_y : Yates' correction, n.s. : not significant (P value < 0.05).

	χ_0^2	P_0	χ_y^2	P_y
*1	3.62	n.s.(0.057)	—	—
*2	6.44	<0.02	4.55	<0.04
*3	4.09	<0.04	2.73	n.s.
*4	2.02	n.s.	—	—

るが Py n.s)。他は対照と差はなかった。

すでに報告したように、母における AW24 は非常に高率 (91.3%) で対照 (56.8%) に比し有意水準も非常に高い ($Py < 0.0026$)。したがって、もし患児の母での連鎖不平衡が、対照と同じようなら、AW24-B 座に関するハプロタイプの頻度で、もっと高率のものがあってもよいと思われる。いいかえれば、本症発生に関連する母での遺伝因子は A 座に強く関連していて、B 座とは余り関連がないとも考えられる。いずれにしてもハプロタイプをみることによって、本症の家系をより鮮明に識別することはできなかった。

II. TRH 投与新生ラットにおける下垂体、甲状腺系発達

目 的

下垂体甲状腺系は周生期においても機能的な分化発達が続いているが、それにおよぼす因子はいろいろなものが考えられる。視床下部から分泌される TRH は下垂体に働き TSH の分泌を促進するが、成人において長期に投与するとかえって TSH 分泌を低下させることが知られている。しかし、周生期において、どのような影響があるかについては明らかではない。

そこで本研究では新生ラットに出生直後から TRH を投与し、その後の下垂体・甲状腺機能の分化発達におよぼす影響について検索した。

方 法

同一日に出生した Wister 系ラットのうち、同腹 8 匹 (雄 4 匹、雌 4 匹) づつを集め、at-random に母にもどし、離乳後は自由に水および飼料 (ヨード $42 \mu\text{g/g}$ 含有) を与え、いずれも恒温 ($22 \pm 1^\circ\text{C}$)、恒湿 (50~60%) 下で飼育した。

生直後から 9 生日まで、毎日 TRH 10 ないし $1,000 \mu\text{g/kg}$ を腹腔内に注射し、対照は生理食塩水のみを投与した。4, 9 (10), 21, 90 生日に採血、屠殺、10, 21, 90 生日には TRH テスト ($10 \mu\text{g/kg}$) を行った。

下垂体抽出液および血清中 TSH は NIH kit を用いた二抗体法で、 T_4 は PEG 法で、いずれも radioimmunoassay により測定した。

結果及び考察

1. 下垂体 TSH 含量は図 1 に示す通り、TRH 投与中から中止直後まで (4, 10 生日)、対照より減少していたが、以後 (90 生日) には回復していた。

2. 血清 TSH は、TRH 投与中から中止後も 21 生日頃まで低値の傾向があったが (雌 4 生日、21 生日 $1,000 \mu\text{g/kg}$ 群以外)、90 生日には回復していた (図 2)。

3. TRH テストにおける TSH 上昇反応程度をみると図 3 のように、ほとんど全経過にわたり (雌 21 生日 $10 \mu\text{g/kg}$ 群以外)、その反応性は低下し 90 生日まで続いていた。

4. 血清 T_4 は 10 生日のみ対照より低かったが他は差はなかった (図 4)。

以上をまとめると、新生ラット (0~9 生日) で、TRH を連続投与中には血清 T_4 はわずかに低下傾向を示すのみであるが、下垂体 TSH 含量、血清 TSH、TRH テストでの反応性

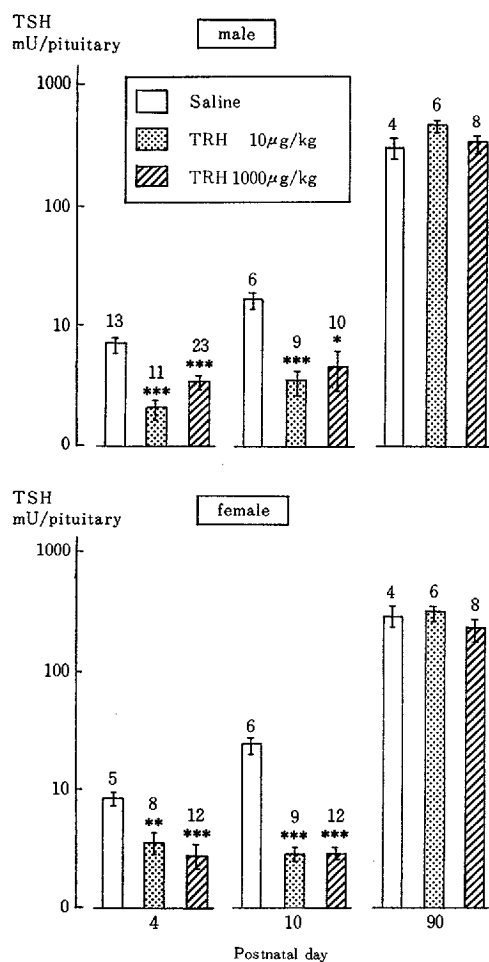


图1 下垂体 TSH 含量

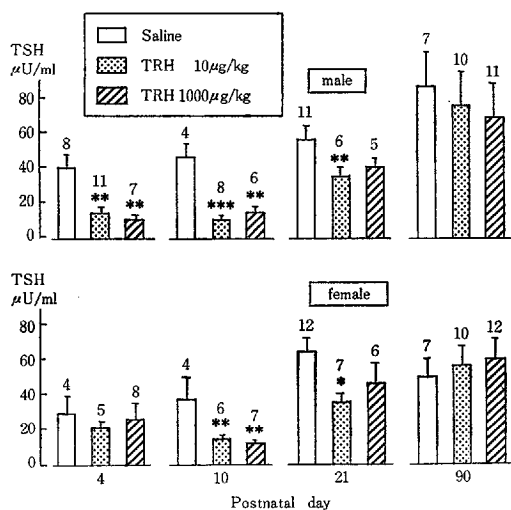


图2 血清 TSH

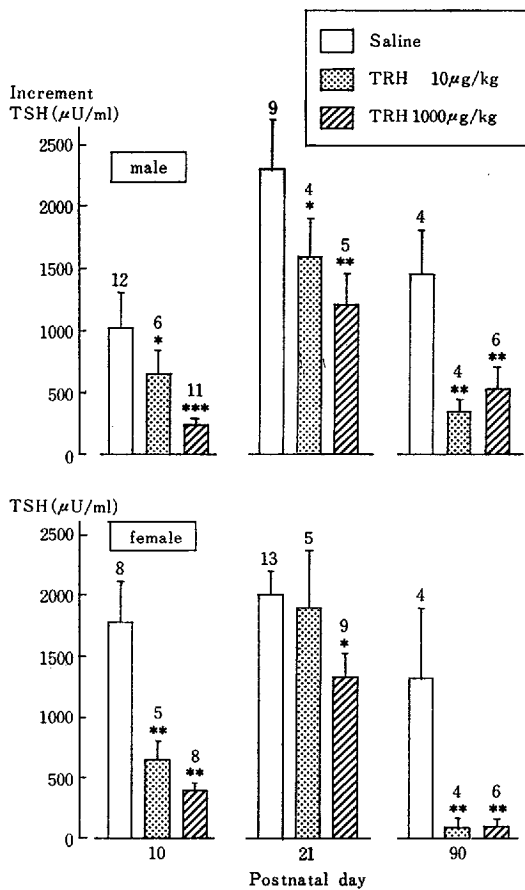


図3 TRH テスト

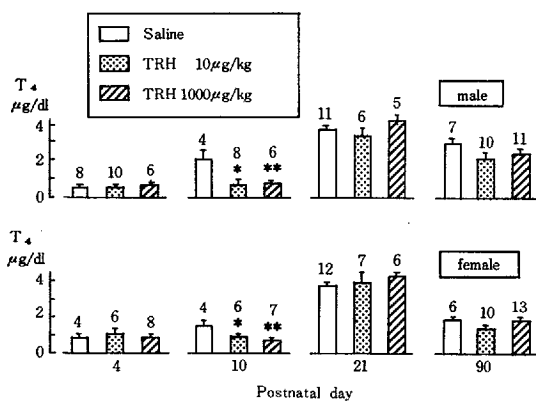


図4 血清 T₄

はいずれも低下し、中止後も21生日頃まで続いていた。これは TRH により下垂体 TSH が放出してしまったためと考えられる。ところが人の青壮年にあたる90生日まで観察すると、下垂体 TSH 含量も回復しているにもかかわらず、TRH テストに対する反応性はなお低下している。あるいは周生期における TRH に対する down regulation が、残存しているとも考えられる。

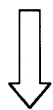
結 論

1. 先天性甲状腺形成障害児およびその両親の HLA-A および B座を検索し、母の AW24 は高率で、ある程度ハイスクファミリーを区別できる可能性はあるが、ハプロタイプではできなかった。

2. 新生ラットに TRH を投与すると、中止後、成長後も長期にわたり、視床下部・下垂体・甲状腺系の異常 (TRH に対する低反応性) が持続していた。

文 献

- 1) Miyai, K., Mizuta, H., Nose, O., Fukunishi, T., Hirai, T., Matzuda, S. and Tsuruhara, T. : New Eng. J. Med., **303** : 226, 1980.
- 2) Miyai, K., Fukunishi, T., Mizuta, H., Amino, N., Nose, O. and Tsuruhara, T. : Tissue Antigens, in press, 1983.
- 3) Kawai, Y., Azukizawa, M., Ashida, N., Kumahara, Y. and Miyai, K. : Acta Endocrinol., **104** : 201, 1983.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



先天性甲状腺機能異常には種々な病型があり,その原因もさまざまである。したがって,その予防を期するためには,それぞれの原因・誘因あるいはリスクファクターを検索し,それに基づく早期発見,対策・治療を行わなければならない。そこで本年度の研究では,一つは先天性甲状腺形成障害の遺伝的背景を追求するため,臨床例での HLA 検索を行った。他方,視床下部・下垂体・甲状腺系機能異常のモデル実験の一つとして,新生ラットにおける TRH 連続投与の動物実験を行った。