

甲状腺刺激ホルモン抵抗性の原因を特定

【本研究のポイント】

- ・ 甲状腺刺激ホルモンに対する甲状腺の感受性が低下する甲状腺刺激ホルモン抵抗性の原因は未解明でした。
- ・ 甲状腺刺激ホルモン抵抗性の原因の 1 つにショートタンDEMリピート(STR)^{注 1)}の非コード変異^{注 2)}があることを明らかにしました。
- ・ 遺伝子間領域にある STR のたった一つの欠損あるいは変異が、優勢遺伝するヒトの病気を引き起こすことを示しました。

【研究概要】

シカゴ大学 Samuel Refetoff 教授、ミシガン大学 Helmut Grasberger 博士、ブリュッセル自由大学 Gilbert Vassart 教授、ワシントン大学 Michael J. Bamshad 教授、名古屋大学吉村崇教授らの研究グループは甲状腺刺激ホルモンに対する感受性が低下する甲状腺刺激ホルモン抵抗性の原因として、霊長類に特有のショートタンDEMリピートの非コード変異を同定しました。

DNA にはタンパク質の情報が書き込まれた「遺伝子」の領域と、タンパク質の情報が書き込まれていない「遺伝子間領域」が存在しますが、遺伝子間領域のたった一つのリピートの欠損か変異が、ヒトの遺伝病を引き起こすことが明らかになりました。

本研究成果は 2024 年 5 月 7 日に Nature Genetics 誌の電子版に掲載されました。

【研究の背景と内容】

先天性甲状腺機能低下症は、新生児の 2,000~3,000 人に 1 人が罹患する新生児内分泌疾患です。先天性甲状腺機能低下症の早期スクリーニングと甲状腺ホルモン補充療法は、ほとんどの国で実施されており、知的障害や成長障害を含む深刻な合併症の予防に役立っています。なお、日本での早期スクリーニングの指標には甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone: TSH)が使われています。

TSH は、甲状腺の発達と機能を制御するマスター制御因子で、甲状腺刺激ホルモンに対する感受性が低下する甲状腺刺激ホルモン抵抗性(resistance to TSH: RTSH)は、甲状腺ホルモンの産生は正常なものの、血中 TSH の値が上昇することで先天性甲状腺機能低下症には至らない、いわゆる代償性甲状腺機能低下症の特殊なサブタイプです。RTSH は 1968 年に報告され、1989 年に TSH 受容体の変異が原因遺伝子として特定されていました。その後、Refetoff 教授らによって、TSH 受容体に変異を伴わず、優性遺伝する新たなタイプの RTSH が発見され、その原因が第 15 番染色体に存在することが 2005 年に示されていましたが、それ以来 20 年近く正確な原因は不明でした。今回の研究で優勢遺伝する RTSH の原因として、ショートタンDEMリピート (STR) の非コード変異を同定しました。

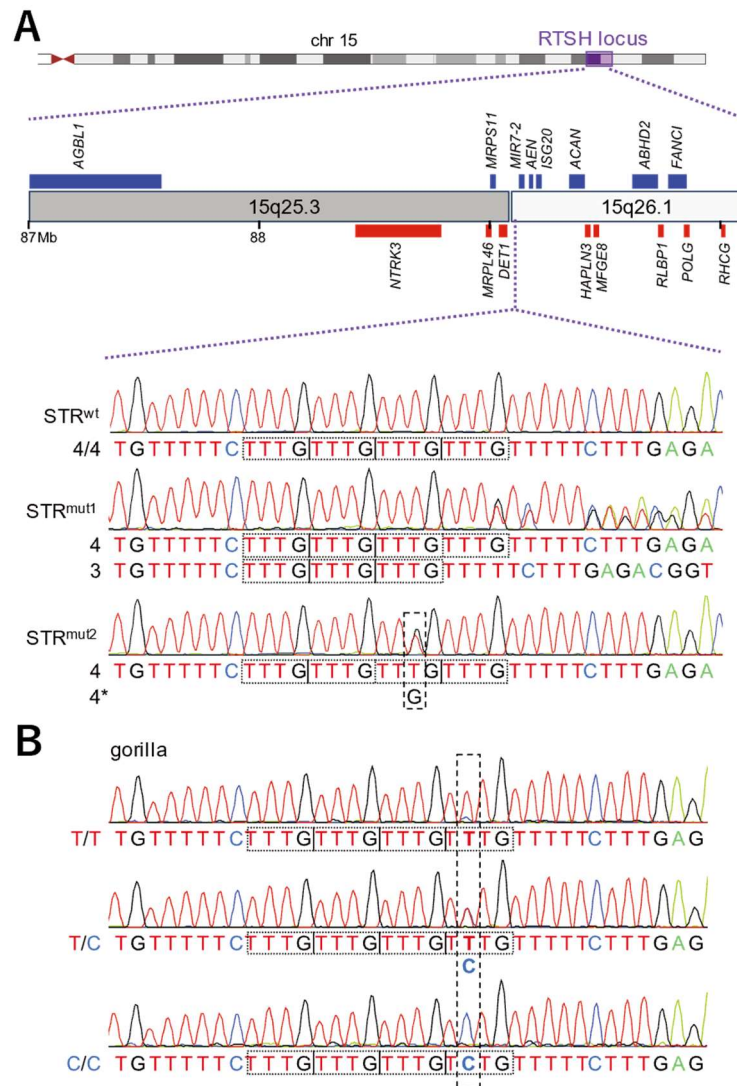


図 1. (A) 甲状腺刺激ホルモン不応症(RTSH)を引き起こす STR の変異.
(B) TSH が高い値を示すゴリラにおいても STR の変異が共通していた.

【成果の意義】

近年、タンパク質をコードしていない領域の変異が様々なヒトの病気の原因になりうる
ことが明らかにされていますが、それらの原因の特定は困難でした。今回の研究により、タ
ンパク質をコードしていない領域のたった一つのリピートの欠損か変異が、ヒトの遺伝病
の原因になることが明らかになりました。

【用語説明】

注1) ショートタンデムリピート(STR) : ゲノム上にある数塩基単位の繰り返しからなる反復配列のこと。

注2) 非コード変異 : タンパク質の情報が組み込まれていない DNA 領域における塩基配列の変異のこと。

【論文情報】

雑誌名 : Nature Genetics

論文タイトル : STR mutations on chromosome 15q cause thyrotropin resistance by activating a primate-specific enhancer of MIR7-2/MIR1179

著者 :

Helmut Grasberger (ミシガン大), Alexandra M. Dumitrescu (シカゴ大), Xiao-Hui Liao (シカゴ大), Elliott G. Swanson (ワシントン大), Roy E. Weiss (マイアミ大), Panudda Srichomkwun (シカゴ大), Theodora Pappa (シカゴ大), Junfeng Chen (名大), Takashi Yoshimura (名大), Phillip Hoffmann (ブリュッセル自由大), Monica Malheiros França (シカゴ大), Rebecca Tagett (ミシガン大), Kazumichi Onigata (シカゴ大), Sabine Costagliola (ブリュッセル自由大), Jane Ranchalis (ワシントン大), Mitchell R. Vollger (ワシントン大), Andrew B. Stergachis (ワシントン大), Jessica X. Chong (ワシントン大), Michael J. Bamshad (ワシントン大), Guillaume Smits(ブリュッセル自由大), Gilbert Vassart(ブリュッセル自由大), Samuel Refetoff (シカゴ大)

DOI : 10.1038/s41588-024-01717-7

発行年月

2024 年 5 月 (online)