

個体のヨウ素感受性を規定する遺伝因子の探索

主任研究者 鳴海覚志 (慶應義塾大学地域小児医療調査研究寄附講座)

長谷川奉延、阿部清美

(慶應義塾大学医学部小児科)

安達昌功 (神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科)

荒田尚子 (国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター)

目的

ヨウ素摂取過剰による甲状腺機能異常の感受性を規定する遺伝因子を探索し同定すること。

方法

(研究1) 妊婦のヨウ素感受性を規定する遺伝因子の探索

単胎妊娠妊婦のうち、尿中ヨウ素濃度 $1000 \mu\text{g/L}$ 以上の者を TSH 値にもとづき、quartile ごと 4 群に分ける。対象全例において、DUOX2 の高頻度変異 (G488R, H678R, L1160del) を PCR-シーケンス法で解析する。1 アリルのみ変異が観察された例では、全長の配列を決定する。

(研究2) 新生児のヨウ素感受性を規定する遺伝因子の探索

先天性甲状腺機能低下症新生児スクリーニング陽性者を尿中ヨウ素濃度にもとづき、ヨウ素曝露群 (尿中ヨウ素濃度 $1000 \mu\text{g/L}$ 以上) とヨウ素非曝露群 (尿中ヨウ素濃度 $200 \mu\text{g/L}$ 未満) の 2 群に分ける。対象全例において、*TSHR*、*PAX8*、*NKX2-1*、*FOXE1*、*DUOX2*、*DUOXA2*、*TPO*、*TG*、*SLC26A4*、*SLC5A5*、*IYD* を次世代シーケンサーで解析する。

結果

(研究1) 共同研究施設での倫理審査に予定以上の時間がかかり、検体収集を行うことができなかった。唾液での収集を想定し、コントロール唾液を用いた遺伝子解析系を確立した。ExTaq HS (TaKaRa)、KOD Fx Neo (TOYOBO)、Ampdirect (Shimadzu) を比較検討したところ、Ampdirect のみ、DNA 抽出操作を経ずに直接 DUOX2 遺伝子産物を PCR 増幅可能であることを確認した。

(研究2) ヨウ素曝露群 3 名、ヨウ素非曝露群 7 名に対し網羅的遺伝子解析を行った。ヨウ素曝露群の 1 名において DUOXA2 変異 (Y138X ホモ接合) を同定した (尿中ヨウ素濃度 $6540 \mu\text{g/L}$)。その他の症例で、先天性甲状腺機能低下症に関わる遺伝子変異を認めなかった。

考察

研究1については、当初予定した研究計画を実施することができなかった。引き続き検体収集を継続する予定である。研究2については、小規模のパイロット研究であり、結論的なことは述べられないが、そのみでも先天性甲状腺機能低下症を発症しうる遺伝性甲状腺ホルモン合成障害において、同時にヨード曝露過剰が認められたことは興味深い。今後、検体数を増しての研究を継続したい。

本研究助成に関連した発表・論文

・学会発表

なし

・論文

なし