

報道関係者各位

2022年5月13日

国立成育医療研究センター

## 先天性甲状腺機能低下症の遺伝要因を解明 ～先天的な臓器形成異常の病態解明研究のモデルに～

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区、理事長：五十嵐 隆）の分子内分泌研究部 鳴海 覚志 室長、慶應義塾大学医学部小児科 長谷川 奉延 教授、ドイツのシャリテ・ベルリン医科大学 ハイコ・クルーデ 教授を中心とした国際共同研究グループは、先天性甲状腺機能低下症<sup>1</sup>を対象としたゲノム解析研究を行い、胎児期の甲状腺の形成に影響を与えるゲノム領域が 2 番染色体に存在することを世界で初めて発見しました。これまで理解が不十分であった先天性甲状腺機能低下症の発症メカニズムを解明してゆく上で重要な手がかりとなるものです。研究成果は、英科学雑誌『*Human Molecular Genetics*』で 2022 年 5 月 10 日にオンライン公開されました。

### 【プレスリリースのポイント】

- まれな先天性疾患である先天性甲状腺機能低下症をゲノムワイド関連解析（GWAS）法<sup>2</sup>で分析し、疾患発症に関わるゲノム領域を 2 番染色体上に発見しました。
- 様々なゲノム情報データベースを活用してこの 2 番染色体領域の機能を分析し、Wnt シグナル経路<sup>3</sup>の過剰な活性化が胎児期の甲状腺の形成を妨げる可能性を示しました。
- GWAS 法は高血圧や肥満といったありふれた疾患に対する遺伝学的研究に利用されてきましたが、今回の研究から、先天的な臓器形成異常に対しても威力を発揮することが分かりました。

### 【背景・目的】

今回の研究の対象となった甲状腺は、頸部にある臓器で、甲状腺ホルモンを合成する役割を担っています。甲状腺の臓器形成異常である甲状腺形成異常は、先天性甲状腺機能低下症と呼ばれる生まれつき甲状腺ホルモンを作ることができない疾患を引き起こします。甲状腺ホルモンは細胞の活性化状態を調節する働きがあるため、未診断の先天性甲状腺機能低下症では子どもの正常な成長、発達が阻害されます。先天性甲状腺機能低下症は様々な生まれつきの子どもの病気の中でも特に重要なものと位置づけられており、世界中の多くの国では新生児マススクリーニングの仕組みが整備され、出生する全ての新生児の血液を分析することで先天性甲状腺機能低下症の有無をチェックして

<sup>1</sup> 生まれつき甲状腺のはたらきが弱く甲状腺ホルモンが不足する疾患で、発生頻度は約 3,000 人にひとり程度と推定されている

<sup>2</sup> ある集団を設定し、集団に存在する個体のあいだの形質の違いと DNA 配列の違いとの関連をゲノム全体にわたり調べることにより対象とする形質と関連する DNA 多型を統計的に検出する手法

<sup>3</sup> Wnt（ウイント）シグナル経路 胚発生やがん発症に関与する分泌性のタンパク質のネットワーク

いるほどです。しかし、このような臨床的重要性にかかわらず、先天性甲状腺機能低下症の主因である甲状腺形成異常の発症メカニズムはほとんど分かっていませんでした。

## 【方法と結果】

研究グループは、日本人の甲状腺形成異常患者 142 人について約 66 万か所の一塩基多型 (SNP)<sup>4</sup>の配列を調べ、その配列情報を元とした遺伝型インピュテーション手法<sup>5</sup>により約 300 万か所の SNP の推定配列を取得しました。この患者に由来する遺伝情報を東北メディカル・メガバンク計画<sup>6</sup>で集められた日本人の一般住民約 8,300 人の遺伝情報と比較するゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、甲状腺形成異常患者に特徴的な SNP を調べました。その結果、2 番染色体に疾患発症のリスクとなるゲノム領域が存在することが分かりました。研究グループはドイツ人甲状腺形成異常患者 80 名においてこの 2 番染色体のゲノム領域と疾患発症の関連性を検証し、日本人患者が持つ特徴がドイツ人患者でも同様に見られることを確認しました (図 1)。

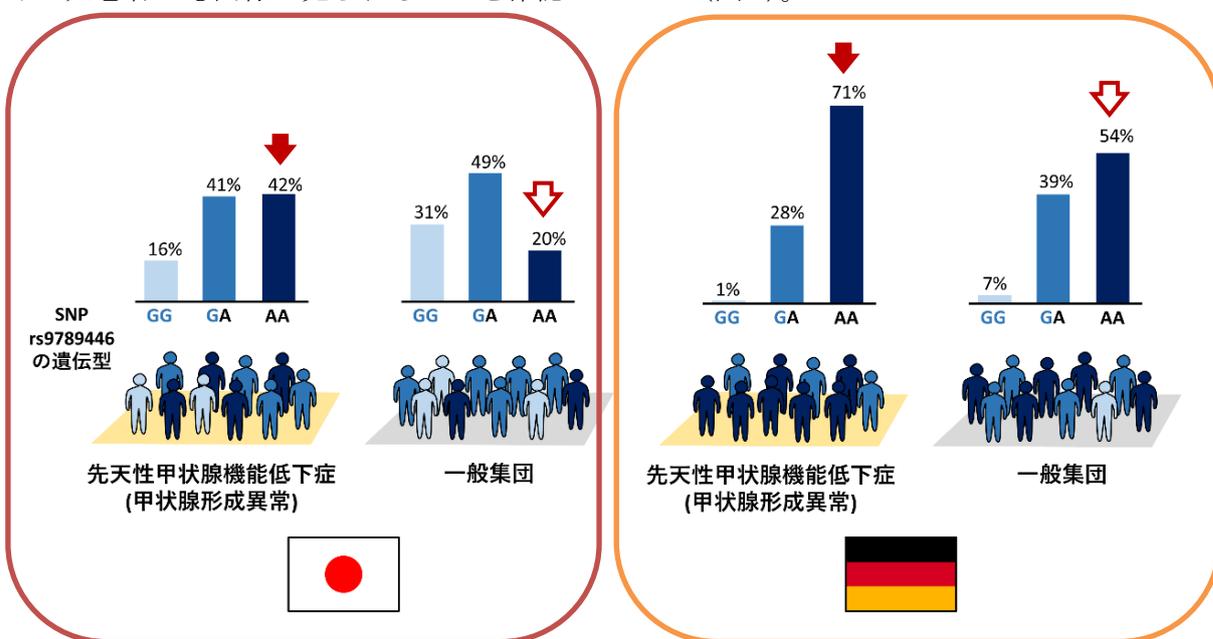


図 1 甲状腺形成異常患者の割合

日本人 (左側) およびドイツ人 (右側) において、一般集団と比べ甲状腺形成異常患者では 2 番染色体上の SNP rs9789446 の遺伝型が A 型である割合が高かった (赤矢印、白矢印)。このことから rs9789446 を含むゲノム領域が甲状腺の形成に何らかの影響を及ぼすと推測された。

GWAS で同定される疾患発症への効果の強さは「オッズ比」と呼ばれる疾患へのかかりやすさをあらわす数値で表現されます。これまでの GWAS 研究ではオッズ比 1.1~1.2 程度の弱い効果の観察が大半ですが、本研究では甲状腺形成異常発症に対する効果がオッズ比 2.2 と高い数値を示しました。また、甲状腺形成異常を細かく分類すると甲状腺

<sup>4</sup> DNA はヒトの細胞では核の中の染色体にあり、A (アデニン)、T (チミン)、G (グアニン)、C (シトシン) の 4 種類の塩基からできている。DNA 中では A と T、G と C が結合していて、その結合の対を塩基対と言う。1 個の塩基が他の塩基に置き換わっているものが一塩基多型

<sup>5</sup> 遺伝型を推定する統計手法

<sup>6</sup> 東北大学を中心とした東北地方の研究活動と連携した地域的な医療健康情報の蓄積・共有・活用の計画

無形成、甲状腺低形成、異所性甲状腺（甲状腺の位置異常）の3つのタイプがありますが、タイプ別の関連解析では甲状腺無形成と異所性甲状腺ではオッズ比 3.0~3.1 とさらに高い数値を示したのに対し、甲状腺低形成ではこのゲノム領域が疾患とは関連していないことが分かりました。このことから、(i) 甲状腺無形成と異所性甲状腺は最終的な甲状腺の状態にこそ違いがあるが発症メカニズムは共通している (ii) 甲状腺低形成と無形成は類似したタイプと思われてきたが、発症メカニズムが異なっているという2点を推測することが可能となりました（図2）。

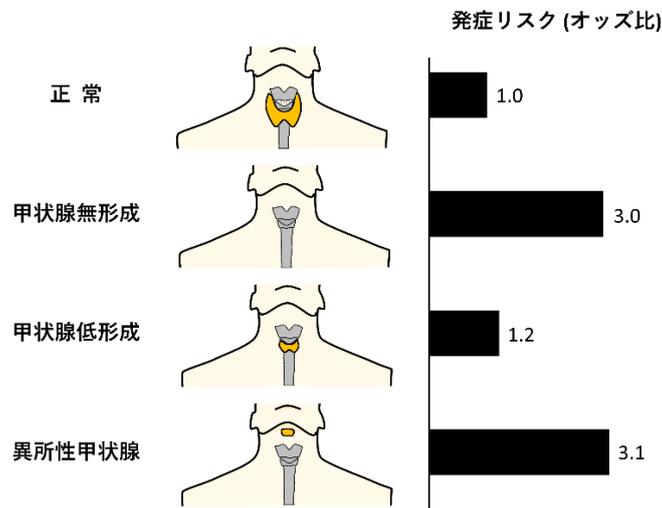


図2 甲状腺形成異常の3タイプ（甲状腺無形成、低形成、異所性甲状腺）と SNP rs9789446 による発症リスクの関係

異所性甲状腺と甲状腺無形成はともに rs9789446 の遺伝型が発症リスクとなっており、発症に関わる分子メカニズムの共通性を推測できる。対照的に甲状腺低形成の発症に対しては rs9789446 遺伝型の効果はなく、主要な分子メカニズムが異なることが示唆される。

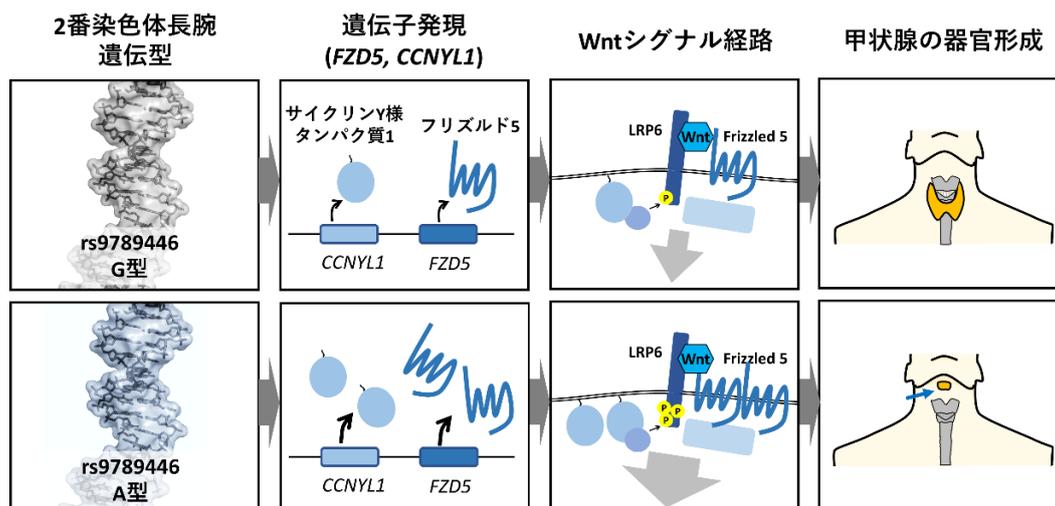


図3 SNP rs9789446 が甲状腺形成に影響を与えたメカニズムのモデル

様々なゲノム情報データベースを用いて分析した結果、rs9789446 の遺伝型が A 型である場合にサイクリン Y 様タンパク質 1 とフリズルド 5 の 2 分子の遺伝子発現が増加し、これにより Wnt シグナル経路の過剰な活性化が起こると推測された。

研究グループはさらにゲノムの機能領域の解明を目指した ENCODE プロジェクトや 遺伝子型-組織発現 (GTEx) プロジェクトなどのゲノム研究データベースを活用し、発見したゲノム領域が甲状腺の形成に影響を与えるメカニズムを調べました。その結果、疾患リスクに関わる SNP 遺伝型が甲状腺におけるフリズルド 5 とサイクリン Y 様タンパク質 1 の発現量増加と関連することが分かりました (図 3)。この 2 分子はいずれも Wnt シグナル経路の構成因子であり、器官形成期における Wnt シグナル経路の過剰活性化が正常な甲状腺形成を阻害する可能性が考えられました。

### 【今後の展望】

- ・ 甲状腺形成における Wnt シグナル経路の重要性を示した本研究の知見は、甲状腺形成異常を再現するような動物モデルの作出などの基礎研究の計画に役立てられます。
- ・ 甲状腺以外にも臓器形成異常を起こす様々な臓器があります。これらの臓器形成異常の一部では、GWAS 法が病態解明の突破口を開く可能性があります。
- ・ 患者数の少ない先天性疾患の発症メカニズムを効果的に行うためには、疾患登録システムや生体試料保存などの整備をより一層すすめてゆく必要があります。

### 【発表論文情報】

英文タイトル : 『GWAS of thyroid dysgenesis identifies a risk locus at 2q33.3 linked to regulation of Wnt signaling』

和文タイトル : 『甲状腺形成異常の GWAS による Wnt シグナル制御に関わる 2 番染色体長腕領域の同定』

著者名 : 鳴海 覚志<sup>1),2)</sup>、Robert Opitz<sup>3)</sup>、長崎 啓祐<sup>4)</sup>、室谷 浩二<sup>5)</sup>、朝倉 由美<sup>5)</sup>、安達 昌功<sup>5)</sup>、阿部 清美<sup>2)</sup>、杉澤 千穂<sup>2)</sup>、Peter Kühnen<sup>3)</sup>、石井 智弘<sup>2)</sup>、Markus M. Nöthen<sup>6)</sup>、Heiko Krude<sup>3)</sup>、長谷川 奉延<sup>2)</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
- 2) 慶應義塾大学医学部小児科
- 3) Institute for Experimental Pediatric Endocrinology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany.
- 4) 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科
- 5) 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科
- 6) Institute of Human Genetics, University of Bonn, School of Medicine & University Hospital Bonn, Bonn, Germany.

掲載誌 : Human Molecular Genetics

URL: <https://academic.oup.com/hmg/advance-article/doi/10.1093/hmg/ddac093/6583110>

DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac093>

### 【本リリースおよび本研究に関する問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 広報企画室 近藤・村上  
電話 : 03-3416-0181 (代表) E-mail: [koho@ncchd.go.jp](mailto:koho@ncchd.go.jp)