

学位授与番号：乙 3 1 7 5 号

氏 名：小野 英利奈

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 2 月 8 日

学位論文名：

Three novel mutations of the MCT8 (SLC16A2) gene: individual and temporal variations of endocrinological and radiological features.

学位論文名（翻訳）：

(MCT8(SLC16A2)遺伝子の 3 種類の新規変異における臨床像の検討：内分泌学的・放射線学的特徴の個人的および時間的な多様性について)

学位審査委員長：教授 東條克能

学位審査委員：教授 吉田清嗣 教授 福田国彦

# 論文要旨

論文提出者名	小野 英利奈	指導教授名	井田 博幸
<p>Three novel mutations of the <i>MCT8 (SLC16A2)</i> gene: individual and temporal variations of endocrinological and radiological features. (<i>MCT8(SLC16A2)</i>遺伝子の3種類の新規変異における臨床像の検討：内分泌学的・放射線学的特徴の個人的および時間的な多様性について) Erina Ono, Masamichi Ariga, Sakiko Oshima, Mika Hayakawa, Masayuki Imai, Yukikatsu Ochiai, Hiroshi Mochizuki, Noriyuki Namba, Keiichi Ozono and Ichiro Miyata Clinical Pediatric Endocrinology 2016; 25(2), 23-35.</p> <p>【緒言】 Monocarboxylate transporter 8 (MCT8)はT3を神経細胞内に特異的に取り込む輸送蛋白である。MCT8の欠損症では、重度の精神運動発達遅滞、全身の筋肉量低下、四肢麻痺などを呈し、甲状腺機能は特徴的なパターン (FT3の上昇・FT4の低下・TSHは正常～軽度増加) を示す。同疾患はX連鎖劣性遺伝形式をとり、Allan-Herndon-Dudley症候群(AHDS)としても知られている。本研究では、AHDSと診断された3名の患者に対してMCT8をコードする<i>MCT8(SLC16A2)</i>遺伝子の解析を行い、さらに内分泌学的および放射線学的な特徴について検討した。【方法】 3名の対象患者のうち症例1は8歳男児、症例2は20歳男性、症例3は21歳男性である。周産期歴は異常なし。現在、いずれも未定額、寝たきりで成長障害、最重度肢体不自由と最重度知的障害を認めている。両親からインフォームドコンセントを得た後に<i>MCT8(SLC16A2)</i>遺伝子解析、内分泌学的検査、頭部MRIと頸部エコーを施行した。【結果】症例1はp. R445S、症例2はp. G196E、症例3はp. R355PfsX64が新規変異として同定され、いずれもMCT8蛋白の機能障害をきたすことが推測された。次に経時的な甲状腺機能検査では、症例1と2において変動が認められ、MCT8欠損症に特徴的でない時期も存在した。TRH負荷試験におけるTSHの反応は3種類のパターン(下垂体性甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症、正常反応)を示した。さらにGH分泌不全を1例に、Gn分泌不全を2例(症例2、3)に認めた。画像評価では3例とも乳幼児期に大脳の髄鞘化遅延を認めたが、診断時には正常化していた。一方、2例において下垂体の萎縮・菲薄化を、1例に甲状腺腫大を認めた。【考察】 MCT8欠損症では甲状腺機能の経時的な変動を認めることがあり、疑わしい場合には遺伝子解析の前に繰り返し甲状腺機能検査を施行する必要性が確認された。さらに、TRH負荷試験におけるTSHの反応には多様性を認めることが明らかになるとともに、Gn分泌不全は本症の内分泌合併症の一つと考えられた。また、2症例に認められた下垂体の萎縮・菲薄化は今後MCT8欠損症の新たな知見となる可能性が示唆される。</p>			

## 学位審査の結果の要旨

小野英利奈氏の学位論文審査結果を報告します。小野英利奈氏の学位申請論文は主論文1編と副論文3編からなり、主論文の日本語タイトルは「MCT8 (SCL16A2) 遺伝子の3種類の新規変異における臨床像の検討：内分泌学的・放射線学的特徴の個人的および時間的な多様性について」であり、Clinical Pediatric Endocrinology の2016年25巻に掲載されました。同誌の2016年のインパクトファクターは1.07です。指導教授は井田博幸教授であります。

論文の要旨は iPad をご参照ください。甲状腺ホルモンは正常な神経発達に重要な役割を演じており、その輸送蛋白である Monocarboxylate transporter 8 (MCT8) は、T3 を神経細胞内に特異的に取り込む機能を有しています。MCT8 をコードする SLC16A2 遺伝子の変異によって生じる MCT8 欠損症は X 連鎖劣性遺伝形式を有し、Allan-Herndon-Dudley 症候群 (AHDS) としても知られており、重度の精神運動発達遅滞、全身の筋肉量低下、四肢麻痺などを呈し、甲状腺機能は特徴的パターン (T3 上昇、T4 低下、TSH 正常ないし軽度上昇) を示します。本研究では臨床的特徴から AHDS を疑われた3症例に遺伝子解析を施行し、併せて内分泌学および放射線学的な特徴について検討しております。その結果、3例全例に MCT8 遺伝子の新規変異が同定され、いずれも MCT8 蛋白の機能障害をきたすことが推測されました。また経時的な甲状腺機能評価により2例において時間的変動性を認め、本疾患の遺伝子診断の前に繰り返し甲状腺機能検査を施行することの必要性が確認されました。また TRH 負荷試験にて TSH の反応パターンに多様性が存在すること、GnRH 負荷試験では3例中2例にゴナドトロピンの分泌不全を認めること、画像上、2例で下垂体の委縮・非薄化を認めることなど本症における新しい知見の可能性が得られました。

学位審査は1月12日に審査委員である福田国彦教授、吉田清嗣教授のご列席のもと公開で行われました。小野氏の口頭発表に続いて口頭試問を行いました。席上、「AHDS の原因として MCT8 欠損症以外の遺伝子異常は存在するのか」、「MCT ファミリーの中に MCT8 以外に T3 のリガンドになっているものはないのか」、「一塩基の置換でこれほど重度の障害が生じるのか」、「MRI 所見上認められる髄鞘化遅延について鑑別すべき疾患はあるのか」、「甲状腺ホルモンの特徴的なパターンの機序はどのように考えるか」など多くの質問がなされました。小野氏はこれらの質問に的確に回答するとともに、今後の研究の展望についても言及されました。AHDS はきわめて稀な症候群であり、その病態や臨床像は未だ不明な点が多く残されております。今回の小野氏の研究では、臨床的に本症候群を診断する上で重要な新しい知見が明らかにされ、今後のさらなる病態の解明に大きな貢献が期待される内容です。口頭試問終了後、審査委員の間で慎重に審議を重ねた結果、学位申請論文として十分に価値ある内容であるとの結論に至りました。