

新規分子マーカー Siglec1によるバセドウ病の再燃・再発の予測 ＜多施設による検討＞

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 メタボ先制医療講座 寄附講座
准教授 橋本 貢士

(共同研究者)

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科・分子内分泌代謝学

教授 小川 佳宏

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 臓器代謝ネットワーク講座

寄附講座教授 菅波 孝祥

群馬大学大学院 医学系研究科・病態制御内科学

教授 山田 正信

伊藤病院

内科部長 吉村 弘

神甲会隈病院

内科医長 西原 永潤

はじめに

バセドウ病は、TSHレセプター抗体 (TRAb) によって甲状腺が刺激され、過剰な甲状腺ホルモン分泌が生じる自己免疫疾患であるが、現在までにバセドウ病の再発（再燃）を予測できる確かな検査法はない。申請者は群馬大学での先行研究として、白血球中のSialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-1 (Siglec1) 遺伝子発現量測定によって、バセドウ病の再発（再燃）を予測できる可能性を見いだした。本研究ではSiglec1によるバセドウ病の再発（再燃）予測を隈病院、伊藤病院という我が国を代表する甲状腺専門病院を含む多施設で検討し、Siglec1の臨床応用への可能性を探ることを目的とする。

結 果

1) 多施設共同研究によるバセドウ病患者白血球中のSiglec1遺伝子発現量の比較解析

本研究では多施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、さらに多くの症例を集積し、白血球中のSiglec1遺伝子発現量と再発（再燃）の危険性の相関の解析を進めた。なお本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に承認されて行われている。

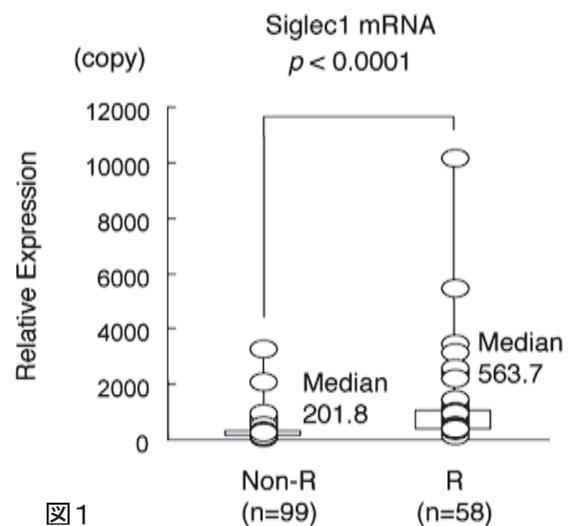


図1

る（承認番号第1514番）（隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた）。本研究参加各施設でパセドウ病の加療を受けている患者に文書で承諾を得て、白血球中のSiglec1 mRNAをTaqman PCR™を用いた逆転写PCR法で定量した。

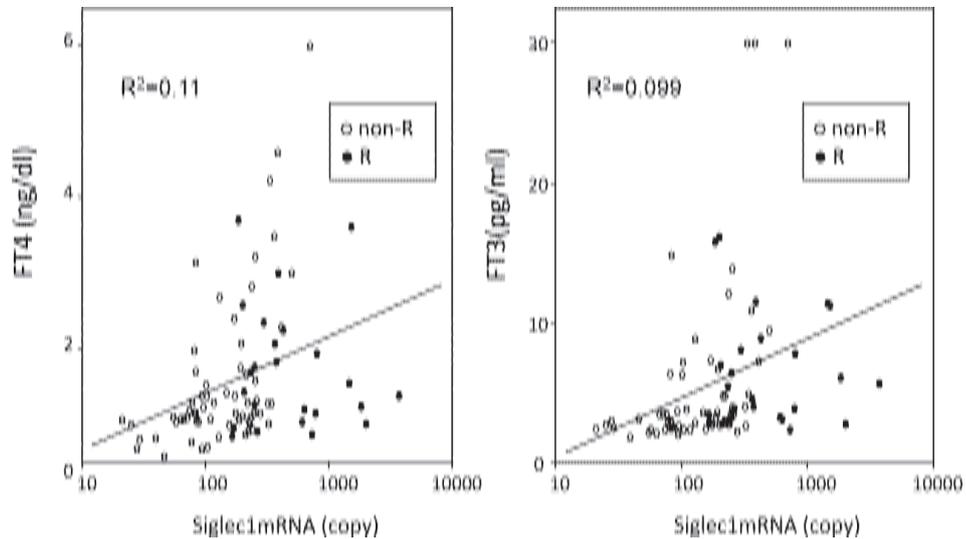


図2

東京医科歯科大学医学部附属病院及び、隈病院では寛解群（non-R）112名（男性19名、年齢平均48.3 ± 11.1歳。女性93名、年齢平均 54.1 ± 13.4歳）および再発（再燃）群（R）85名（男性15名、年齢平均48.9 ± 13.1歳。女性70名、年齢平均47.9 ± 12.9歳）のエントリーを得て解析を行った。白血球中のSiglec1遺伝子発現量（mRNAレベル）はnon-R群で中央値201.8コピー、R群で563.7コピーでR群で有意に高値を示した（図1）。またSiglec1 mRNAレベルは血清フリーT4およびT3値と相関しないことが明らかになった（図2）。隈病院の解析ではROC解析により、再発（再燃）のSiglec1 mRNAレベルのカットオフ値は322コピーと判明した（図3）、その値に基づいたSiglec1 mRNAレベルと再発（再燃）の相関をχ二乗検定（Fisher’s exact test）で行ったところ、感度81%、特異度71.7%であった（表1）。

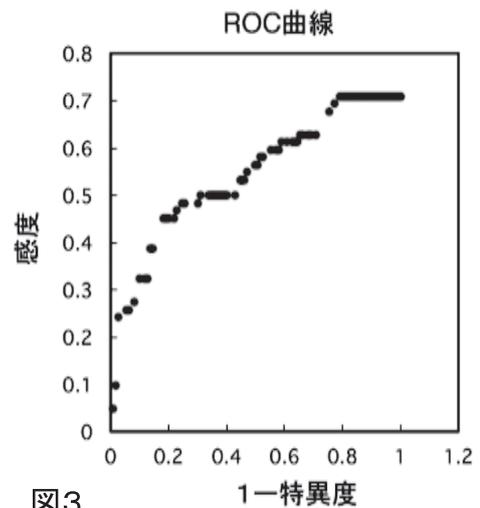


図3

表1

	non-R	R
Siglec1 ≥ 322 copy	28	49
Siglec1 < 322 copy	71	11

$p < 0.0001$

考 察

群馬大学における研究代表者の先行研究 (n=76) では、白血球中のSiglec1 mRNA レベルを 262 コピーでカットオフ値とすると、感度 80%、特異度 85.7% で Siglec1 mRNA レベルによってバセドウ病の再発（再燃）が予測できると言う結果を得ていた。今回の他施設の検討でも感度 81%、特異度 71.7% と、Siglec1 mRNA レベルが高精度でバセドウ病の再発（再燃）が予測できることが示唆された。これにより施設および治療者の差なく、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）予測に有用であることが明らかとなった。健常者の Siglec1 mRNA レベルは中央値 187.8 コピーでやはりバセドウ病患者 (R および non-R 群ともに) より有意に低値を示した。現時点（治療開始後約 1 年）での前向き調査では Siglec1 mRNA レベルが高い患者ほど治療経過が芳しくなく、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の難治性を規定している可能性がある。

要 約

今回の研究では、甲状腺専門病院を含む 4 施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）予測に有用であることが明らかとなった。また Siglec1 の発現量はバセドウ病の病勢に寄らず一定であることが明らかになってきており、Siglec1 はバセドウ病への罹患しやすさを規定していることが示唆される。今後、Siglec1 はバセドウ病の病因としても注目され、自己免疫疾患の発症機序解明に貢献すると考える。

文 献

特になし