

最終講義(退職記念講演会)

平成26年3月28日

名古屋大学環境学研究科レクチャーホール



NAGOYA
UNIVERSITY

甲状腺学との三十三年間

— 研究を続ける切っ掛けとなった幾つかの出来事 —

RIEM
Research Institute of Environmental Medicine
NAGOYA UNIVERSITY

名古屋大学環境医学研究所

生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野

村田 善晴

研究内容の変遷



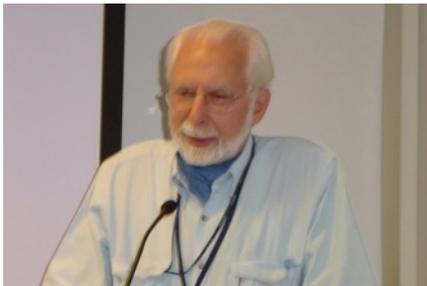
↑ 名古屋大学環境医学研究所(1984～現在)
↑ Dr. Refetoff's lab (シカゴ大学1981-1984)

■ 甲状腺ホルモン作用に関する研究

- T₃ inhibits the synthesis of glycosaminoglycan (GAG) and fibronectin (FN)
- T₃ increases expression of FN and 5' -deiodinase in liver (hepatocytes)
- Identification of a T₃-responsive gene, ZAKI-4 (RCAN2)
- Generation of ZAKI-4 (RCAN2) knockout mouse

○ ■ Thyroxine-binding globulin (TBG) に関する研究

- Identification of denatured TBG
- Cloning of TBG
- Mechanism of inherited TBG deficiency (and excess)



■ ホルモン合成障害性甲状腺腫に関する研究

■ 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成

研究を続ける切っ掛けとなった幾つかの出来事
(その1)

質的TBG異常症(TBG-Gary)
の発見

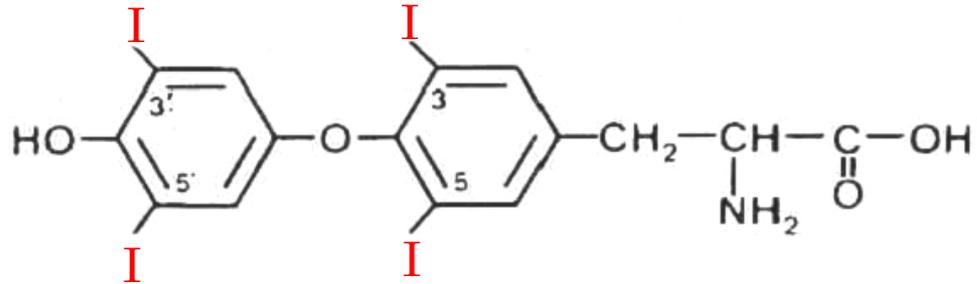


NAGOYA
UNIVERSITY

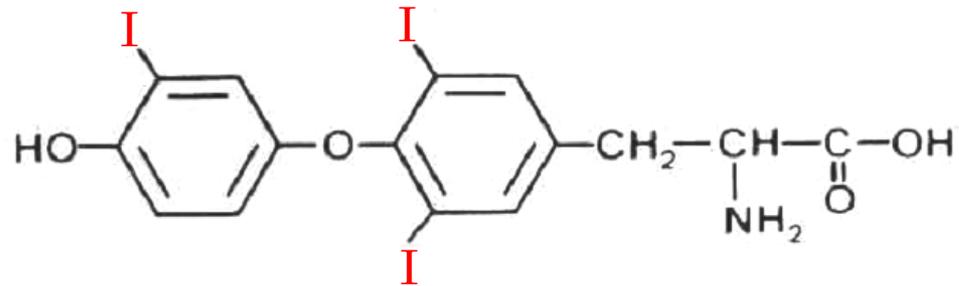
RIEM
Research Institute of Environmental Medicine
NAGOYA UNIVERSITY

甲状腺ホルモン

サイロキシン(T₄)



トリヨードサイロニン(T₃)



- いずれも脂溶性ホルモン
- 血中ではT₄の99.98%, T₃の99.6%がタンパク質に結合している
- 実際に活性があるのはタンパク質に結合していないフリーホルモン

甲状腺ホルモン結合蛋白

- サイロキシン結合グロブリン (TBG)
- サイロキシン結合プレアルブミン
- アルブミン



サイロキシン結合グロブリン(TBG)

- 分子量約6万の糖タンパク質〔単量体〕
- 肝臓で産生される
- T₄, T₃との結合能は3つの結合蛋白の中では最も高い
- 血中T₄, T₃の約70%はTBGに結合している
- 遺伝子はX染色体にある



遺传的TBG異常症〔研究開始前の概念〕

■ 量的異常症

- 欠損症
- 部分欠損症〔減少症〕
- 增多症

■ 質的異常症

- TBG-S: PAGE上泳動度が遅い
- TBG-A: T₄結合能の低下と易熱変性

甲状腺機能やホルモン作用には影響しない

TBG cDNAクローニングのためベルギーへ

1982年9月から1年間レフトフのサバティカルに
便乗してブリュッセル自由大学に留学



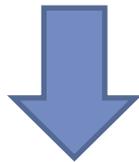
Dr. Gilbert Vassart
(ジルベール バサール)



- サイログロブリンやTSH受容体遺伝子のクローニング
- DNA フィンガープリント

TBG mRNAの無細胞系翻訳

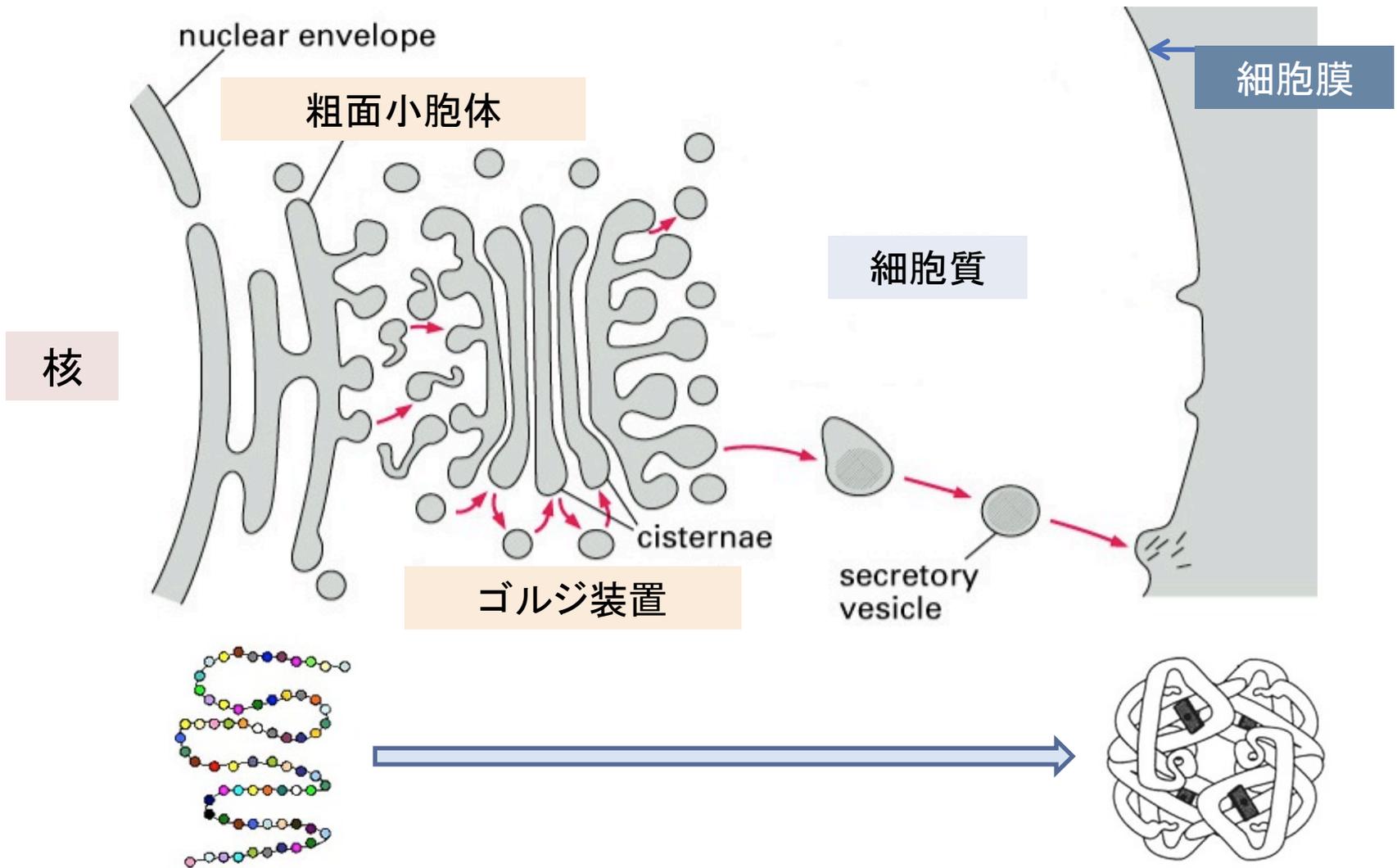
- TBG cDNAクローニングの1st step
 - ウサギ網状赤血球lysate中で翻訳
 - 抗TBG抗体で沈殿
 - SDS-PAGEで解析



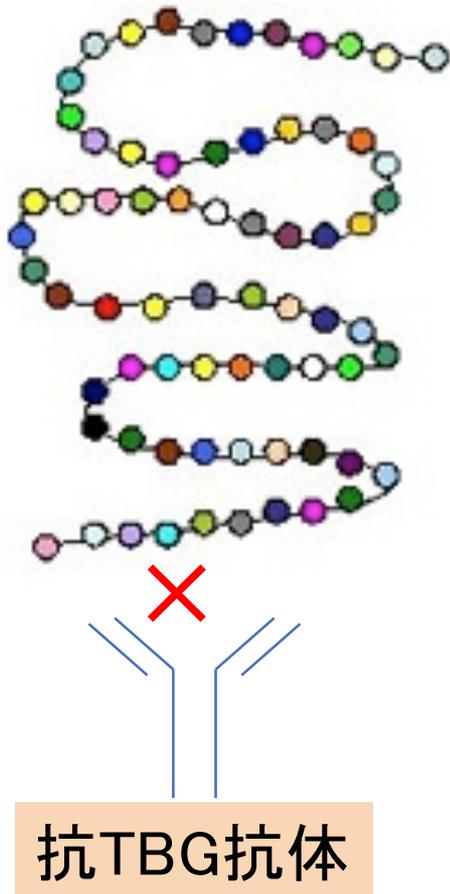
TBGを示すバンドが描出されなかった



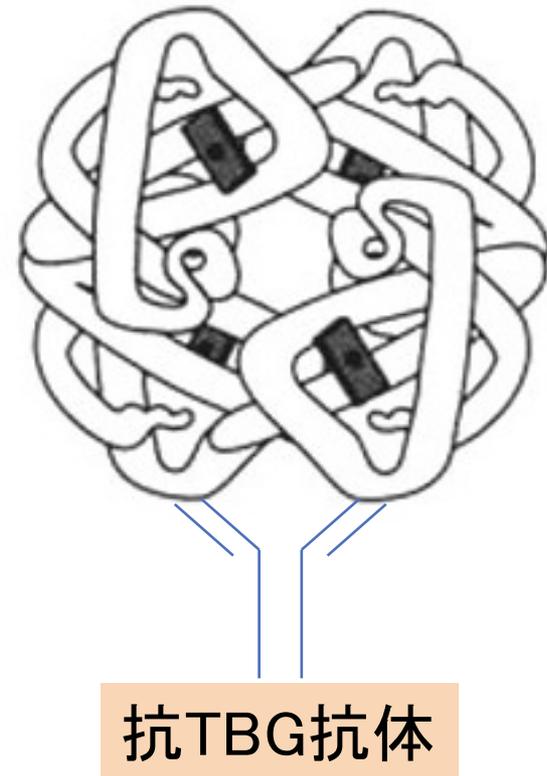
TBG は分泌タンパク質



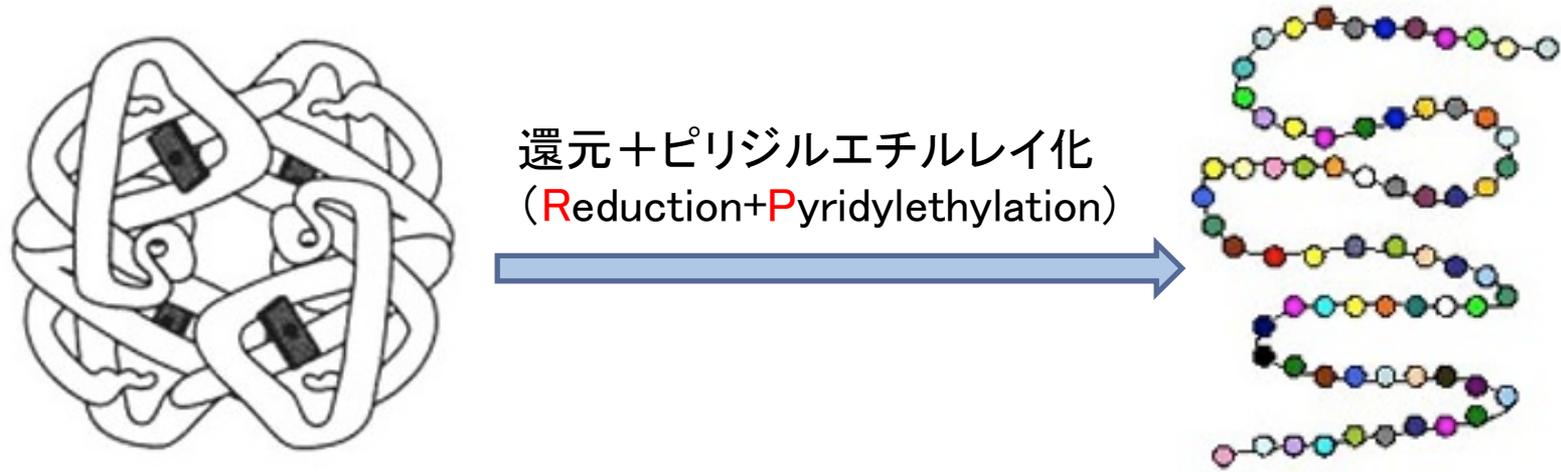
無細胞系で翻訳したTBG



血液中に存在するTBG



TBG の1次構造を認識する抗体の作成



native TBG (nTBG)

RP-TBG

抗TBG抗体(ポリクローナル)は両者を認識できる!

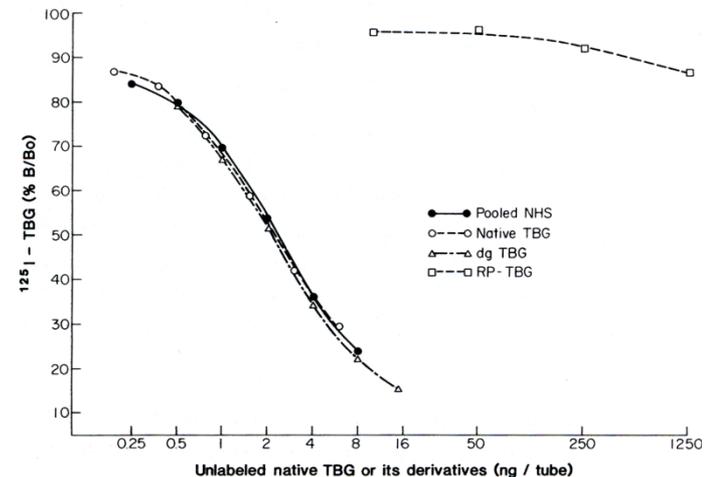
抗TBG抗体は無細胞系で翻訳されたTBGも認識できる

RP-TBG 測定系(RIA)の確立

- nTBGとRP-TBGは抗原性は全く異なる
- 抗TBG抗体(ポリクローナル)は抗nTBG抗体と抗RP-TBG抗体のmixture

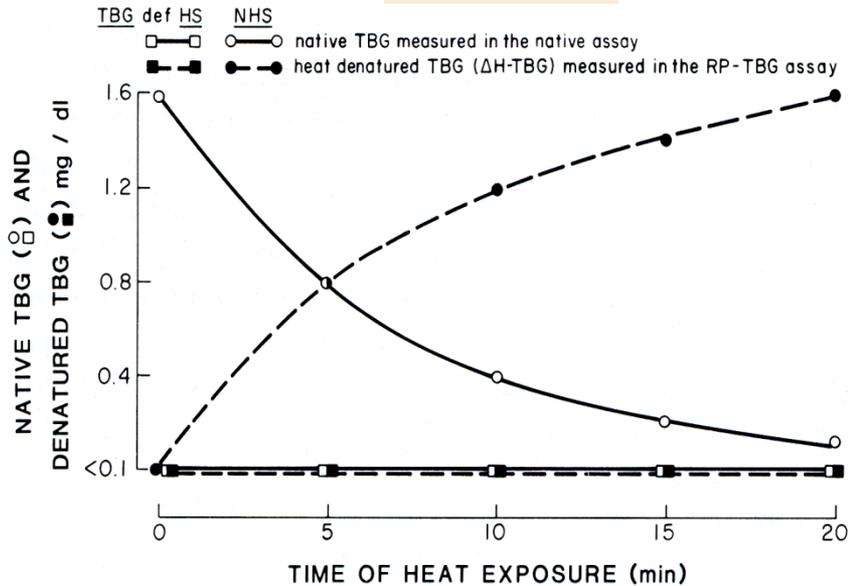


RP-TBGを ^{125}I で標識
したRIAを確立

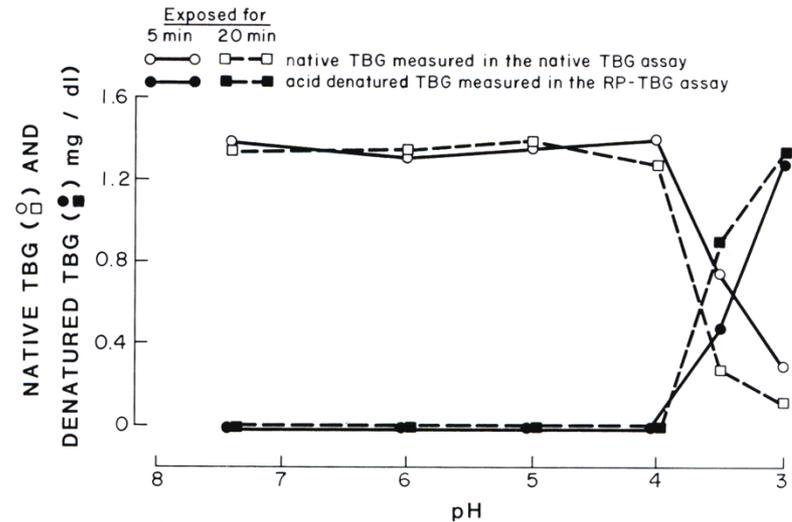


RP-TBG = 変成TBG (dnTBG)

熱変性



酸変性

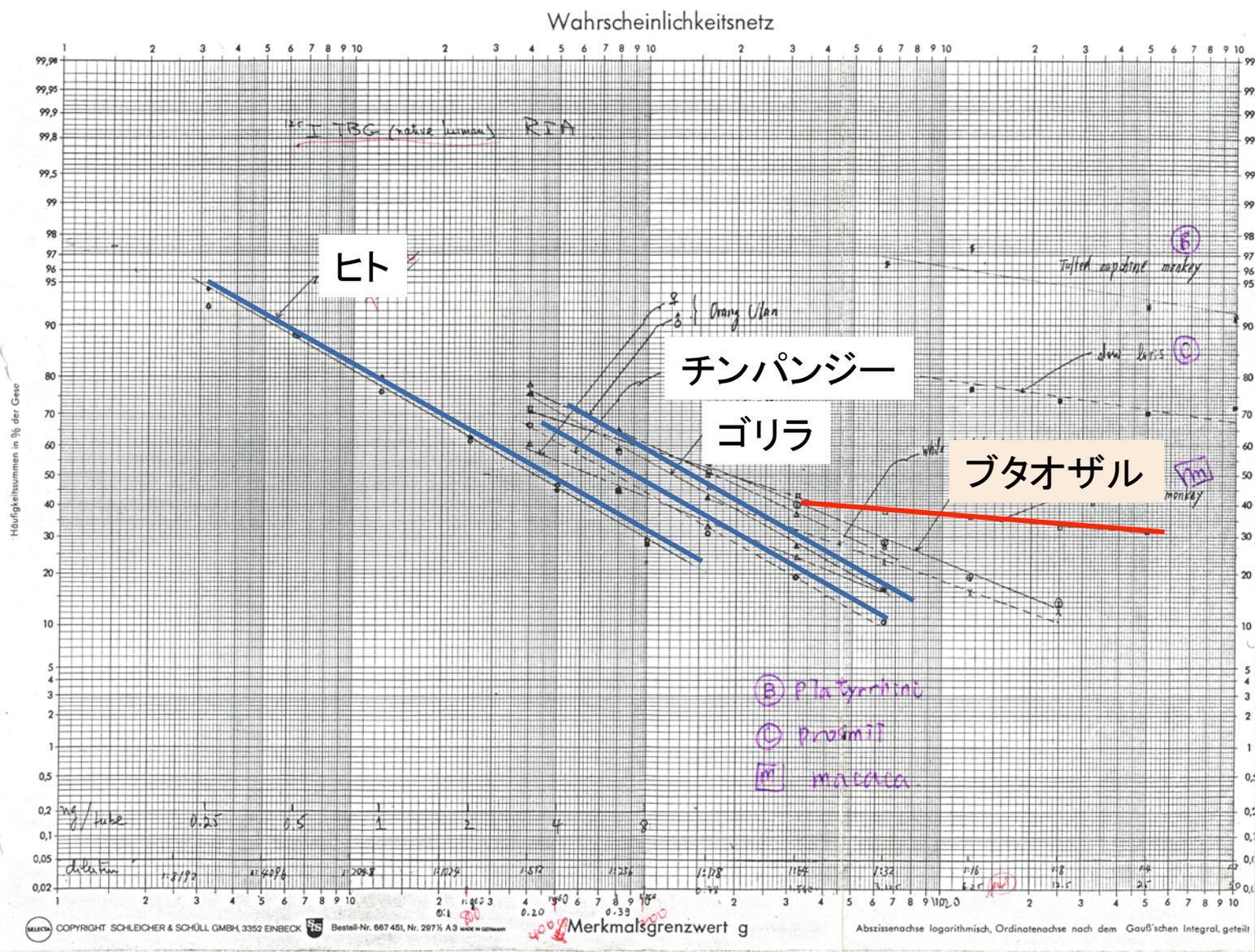


熱や酸で変性したTBGはRP-TBG RIAで測定すると
100%のリカバリーで測定できる

Refetoff S, Murata Y, Vassart G, Chandramouli V and Marshall JS
J Clin Endocrinol Metab, 1984



各霊長類におけるTBG濃度と抗原性



Pig-tailed Macaque [ブタオザル]



<http://www.ax.sakura.ne.jp/~hy4477/link/zukan/sonota/0002butaosaru.htm>

アカゲザルではTBG濃度はヒトに近い？

	Native TBG (μ g/dl)	熱変性後 (60°C, 60分) RP-TBG (μ g/dl)
ヒト	1600	1600
チンパンジー	780	250
オランウータン	360	140
ブタオザル	320	930
ベニガオザル	300	680



<http://www.j-monkey.jp/encyclopedia/Cercopithecidae/Macaca/Macaca.html>



遺传的TBG異常症〔研究開始前の概念〕

■ 量的異常症

- 欠損症
- 部分欠損症〔減少症〕
- 増多症

一部はアカゲザルと類似した質的異常によるものでは？

■ 質的異常症

- TBG-S: PAGE上泳動度が遅い
- TBG-A: T₄結合能の低下と易熱変性

- TBG-X: 熱変性すると濃度は正常近くなる

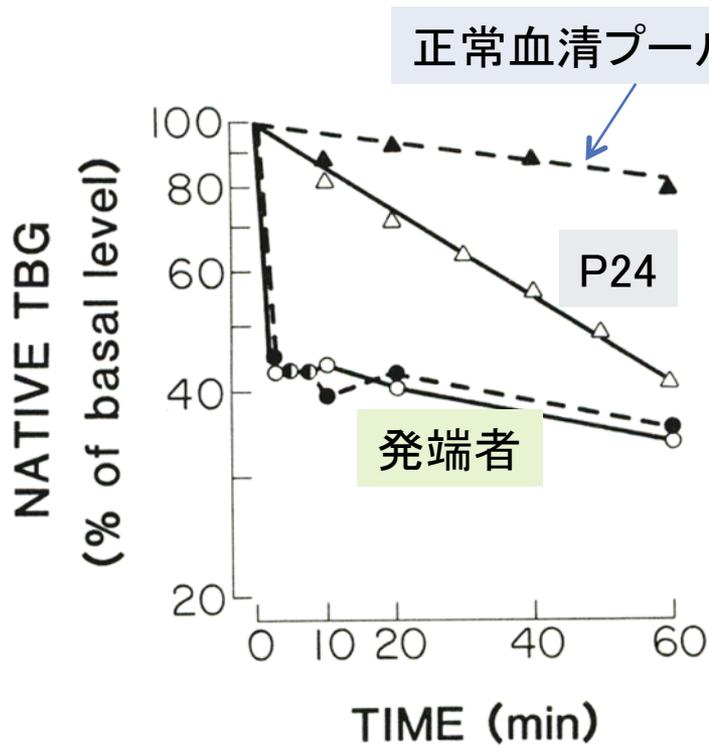
熱変性を加えることなく変性TBGが異様に高い症例(家系)が見つかった

Subject	Age	Karyotype	Total T4	TSH	n TBG	dn TBG
発端者	11	XO	2.0	4.7	20	58
父親	33	XY	1.9	2.3	19	50
妹	9	XX	3.4	2.5	502	34
母親	32	XX	6.7	2.3	1490	2
正常範囲			5-12 μ g/dl	0.4-5 μ U/ml	1100-220 0	<2-10 μ g/dl

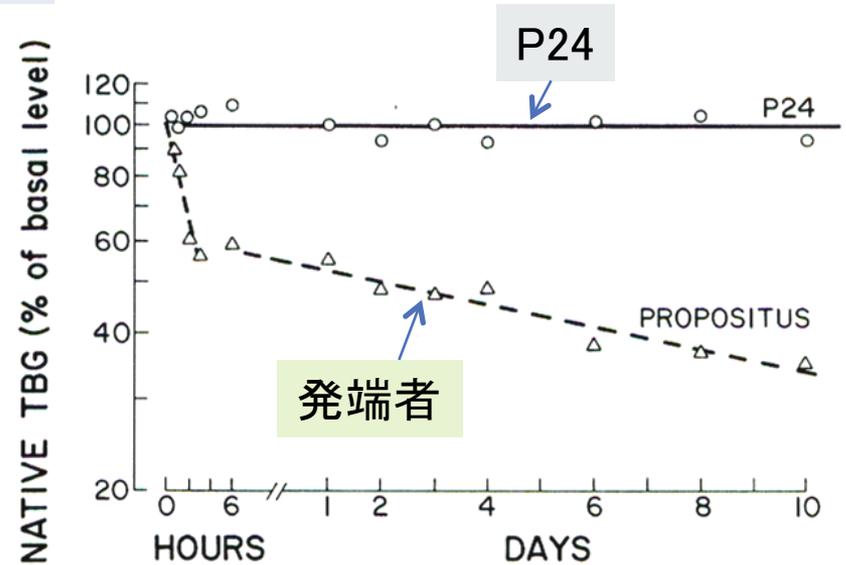
家族の居留地(インディアナ州Gary)に因んでTBG-Garyと命名した



TBG-Garyは熱に弱い



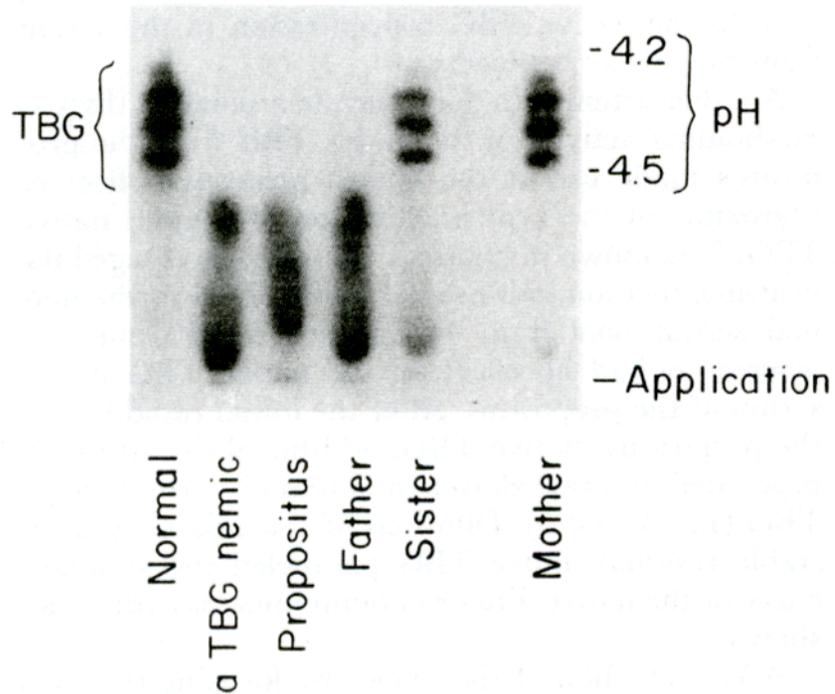
56°C



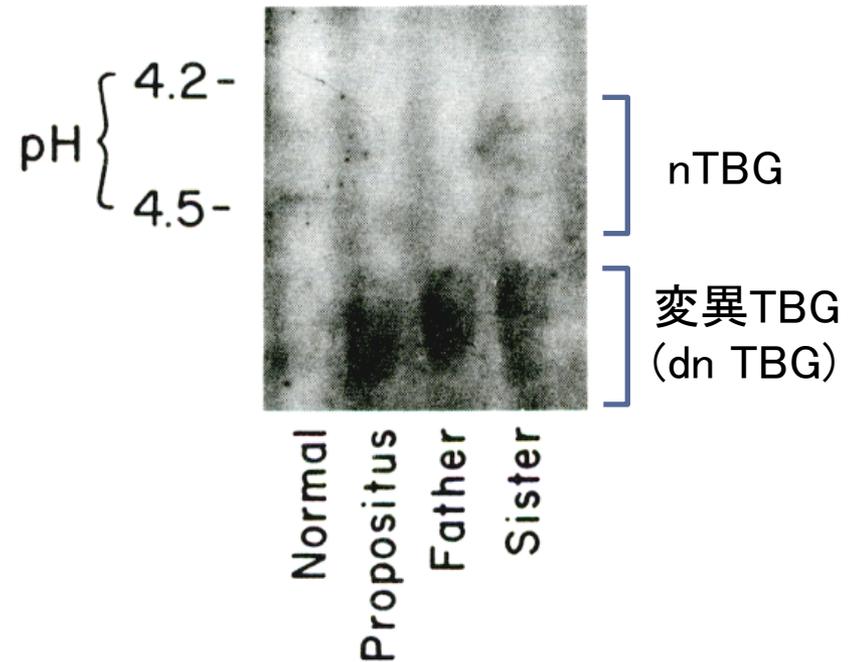
37°C

等電点電気泳動によるTBGの解析

Probe: ^{125}I -T₄



Western blot with anti TBG





The New England Journal of Medicine

この雑誌をご利用になる方は
おつけ下さい。(利用調査のため)

種大内省
分院地

61.3.28

Published in 1812 as The NEW ENGLAND JOURNAL OF

VOLUME 314 MARCH 13, 1986 NUMBER 11

Original Articles

Kidney Function during 12 Months of Strict Metabolic Control in Insulin-Dependent Diabetic Patients with Incipient Nephropathy 665
BO FELDT-RASMUSSEN, ELISABETH R. MATHISEN, LASZLO HEGEDÜS, AND TORSTEN DEKERT

Apolipoprotein A-I Gene Polymorphism Associated with Premature Coronary Artery Disease and Familial Hypoalphalipoproteinemia 671
JOSE M. ORDOVAS, ERNST J. SCHAEFER, DEEB SALEM, RYK H. WARD, CHARLES J. GLUECK, CARLO VERGANI, PETER W.F. WILSON, AND SOTIRIOS K. KARATHANASIS

Widespread Outbreaks of Clam- and Oyster-Associated Gastroenteritis: Role of Norwalk Virus 678
DALE L. MORSE, JOHN J. GUZEWICH, JOHN P. HANRAHAN, RACHEL STRICOF, MEHDI SHAYEGANI, RUDOLF DEIBEL, JOHN C. GRABAU, NANCY A. NOWAK, JOHN E. HERRMANN, GEORGE CUKOR, AND NEIL R. BLACKLOW

Optimal Rate of Enteral Glucose Administration in Children with Glycogen Storage Disease Type I 682
W. FREDERICK SCHWENK AND MOREY W. HAYMOND

Medical Progress

Infections with Herpes Simplex Viruses (First of Two Parts) 686
LAWRENCE COREY AND PATRICIA G. SPEAR

Medical Intelligence

Law—Medicine Notes: More about Mass Disasters: The Handling of Investigations of Airliner Crashes 692
WILLIAM J. CURRAN

Inherited Abnormality of Thyroxine-Binding Globulin with No Demonstrable Thyroxine-Binding Activity and High Serum Levels of Denatured Thyroxine-Binding Globulin 694
YOSHIHARU MURATA, JUNTA TAKAMATSU, AND SAMUEL REFETOFF

Case Records of the Massachusetts General Hospital

A 65-Year-Old Woman with Abdominal Masses and a History of Multiple Basal-Cell Carcinomas 700
LESLIE W. OTTINGER AND AUSTIN L. VICKERY, JR.

Editorials

Consumption of Raw Shellfish — Is the Risk Now Unacceptable? 707
HERBERT L. DUPONT

Nutritional Goals in Glycogen Storage Disease 709
JULIAN C. WILLIAMS

Sounding Board

The Market Structure of Residency Training 710
MICHAEL E. WHITCOMB AND JEFFREY CASWELL

Correspondence

Sunlight and Intraocular Melanoma 712

Clinical Prediction Rules 714

Transient Amenorrhea after Closed Head Trauma 715

Regulation of Circulating 1 α ,25-Dihydroxy-vitamin D in β -Thalassemia 715

Comparison of Omeprazole and Ranitidine in the Treatment of Reflux Esophagitis 716

Histamine H₂ Antagonists in Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage 716

Alpha-Fetoprotein Levels in Immunodeficiency 717

Eicosanoid Synthesis in Alagille Syndrome 718

Prediction of Graft versus Host Disease 718

Resistance to the Anti-Anxiety Effect of Buspirone in Patients with a History of Benzodiazepine Use 719

Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus 720

More on Removing Cochlear Implants from the Auditory Canal 720

Book Reviews 720

Notices 722

Correction

Clinical Prediction Rules 715

Special Report

The Future of Medicare 722
DAVID BLUMENTHAL, MARK SCHLESINGER, PAMELA BROWN DRUMHELLER, AND THE HARVARD MEDIGARE PROJECT

INHERITED ABNORMALITY OF THYROXINE-BINDING GLOBULIN WITH NO DEMONSTRABLE THYROXINE-BINDING ACTIVITY AND HIGH SERUM LEVELS OF DENATURED THYROXINE-BINDING GLOBULIN

YOSHIHARU MURATA, M.D.,
JUNTA TAKAMATSU, M.D.,
AND SAMUEL REFETOFF, M.D.

Reprinted from *The New England Journal of Medicine*
314:694-699 (March 13), 1986



TBG-Gary発見その後(1)

■ 新たな質的TBG異常症の発見

- TBG-S: PAGE上泳動度が遅い
 - TBG-A: T₄結合能の低下と易熱変性
-

- TBG-Chicago: 熱安定性の上昇
 - TBG-San Diego: T₄に対する親和性の低下
 - TBG-Gary
 - TBG-Montreal
 - TBG-Quebec
- 易熱変性とdnTBGの上昇



TBG-Gary発見その後(2)

A Mutation Causing Reduced Biological Activity and Stability of Thyroxine-Binding Globulin Probably as a Result of Abnormal Glycosylation of the Molecule

TBG-Garyの遺伝子
変異同定

Yuichi Mori, Susumu Seino, Kyoko Takeda, Irwin L. Flink*,
Yoshiharu Murata†, Graeme I. Bell, and Samuel Refetoff

Mol Endo 3:575-579, 1989

Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β

(triiodothyronine/polymerase chain reaction/transcription/translation)

AKIHIRO SAKURAI*†, KYOKO TAKEDA*†, KENNETH AIN*†, PAOLA CECCARELLI*†, AKIRA NAKAI*†,
SUSUMU SEINO‡, GRAEME I. BELL†‡§, SAMUEL REFETTOFF*†¶||, and LESLIE J. DEGROOT*†,**

*Thyroid Study Unit, and Departments of †Medicine, ‡Pediatrics, and §Biochemistry and Molecular Biology, ¶J. P. Kennedy, Jr., Mental Retardation Research Center, and †Howard Hughes Medical Institute, The University of Chicago, Chicago, IL 60637

Communicated by Elwood V. Jensen, August 21, 1989

PNAS 86:8977-8981, 1989

甲状腺ホルモン不応症(レフェトフ症候群)の病因が
TR β 変異であることを初めて証明した！！



研究を続ける切っ掛けとなった幾つかの出来事
(その2)

フィブロネクチン合成に及ぼす
甲状腺ホルモンの作用



研究内容の変遷



↑ ↑
名古屋大学環境医学研究所(1984～現在)
Dr. Refetoff's lab (シカゴ大学1981-1984)



■ 甲状腺ホルモン作用に関する研究

- T₃ inhibits the synthesis of glycosaminoglycan (GAG) and fibronectin (FN)
- T₃ increases expression of FN and 5' -deiodinase in liver (hepatocytes)
- Identification of a T₃-responsive gene, ZAKI-4 (RCAN2)
- Generation of ZAKI-4 (RCAN2) knockout mouse



■ Thyroxine-binding globulin (TBG) に関する研究

- Identification of denatured TBG
- Cloning of TBG
- Mechanism of inherited TBG deficiency (and excess)



■ ホルモン合成障害性甲状腺腫に関する研究



■ 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成

留学先のボス、DR. REFETOFFは甲状腺ホルモン不応症(RTH, 別名レフェトフ症候群)の第一発見者

Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone.
J Clin Endocrinol Metab 27:279-294, 1967



甲状腺ホルモン不応症(RTH) *IN VITRO* 診断の試み

1980年代前半 RTHの病因は不明で、診断は患者 (*in vivo*) のT₃に対する応答性によって判定せざるを得なかった



客観的指標で判定可能な*in vitro*診断が必要とされていた

末梢リンパ球

皮膚線維芽細胞

- 採取が容易
- 分化細胞としての機能を維持している
- T₃ receptor (TR)を発現している
- T₃ に対する応答性が保たれている
- 増殖能が盛んで継代培養と長期保存が可能

なぜフィブロネクチンに注目したか？

15日 仏滅 ① Thyroid hormone の cell 19
 16月 大安 transportation & meduloblaste
 17火 赤口 12月 1912
 18水 先勝 Elgin.
 19木 友引
 20金 先負 Iso tachophoresis
 21土 仏滅 (J. of chromatography.)
 22日 大安
 23月 赤口 勤労感謝の日
 24火 先勝 **Fibronectin** ←
 25水 友引
 26木 大安
 27金 赤口 4-3426
 28土 先勝 Silver Nitrate ☞
 29日 友引

イリノイ大学医学部教授
 横山三男先生直筆
 [本年1月逝去]

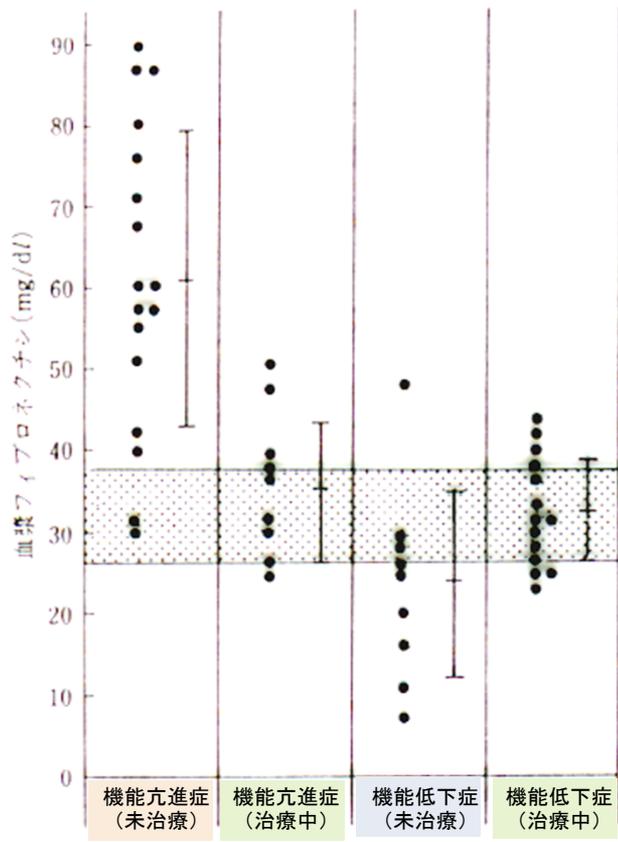


図 1 甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症患者における血漿 Fn 濃度 (陰影は正常範囲を示す)

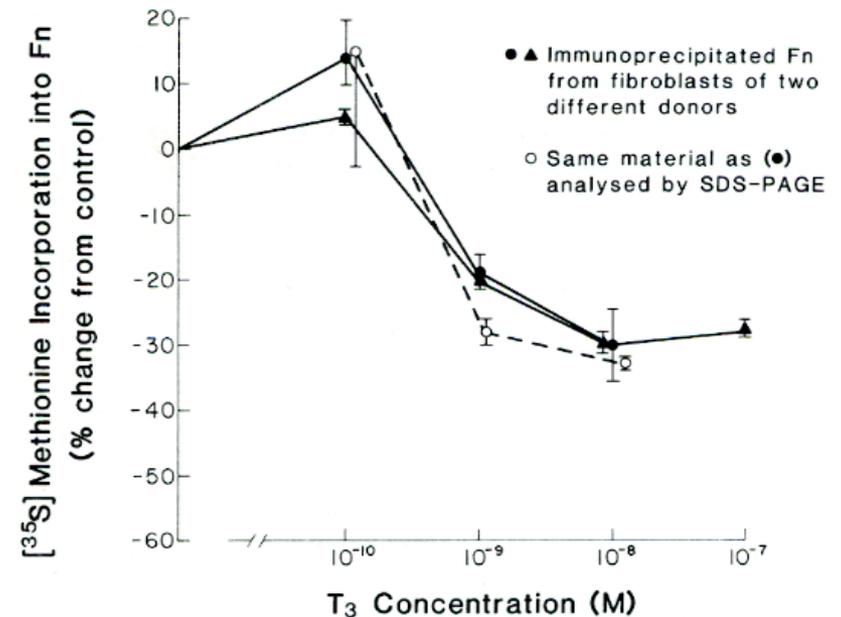
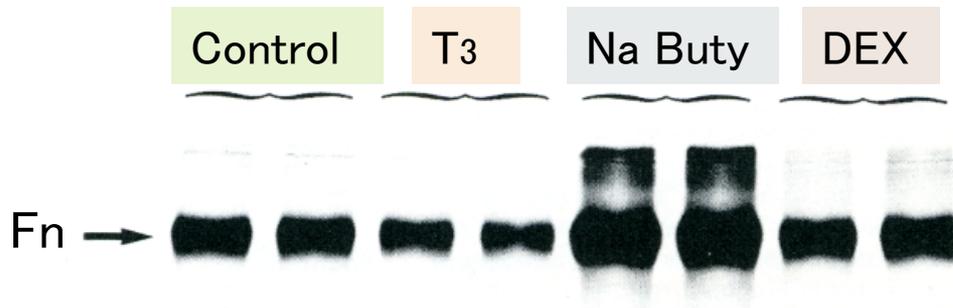
白神他

甲状腺ホルモン(T₃)はヒト皮膚線維芽細胞ではフィブロネクチンの合成を阻害する

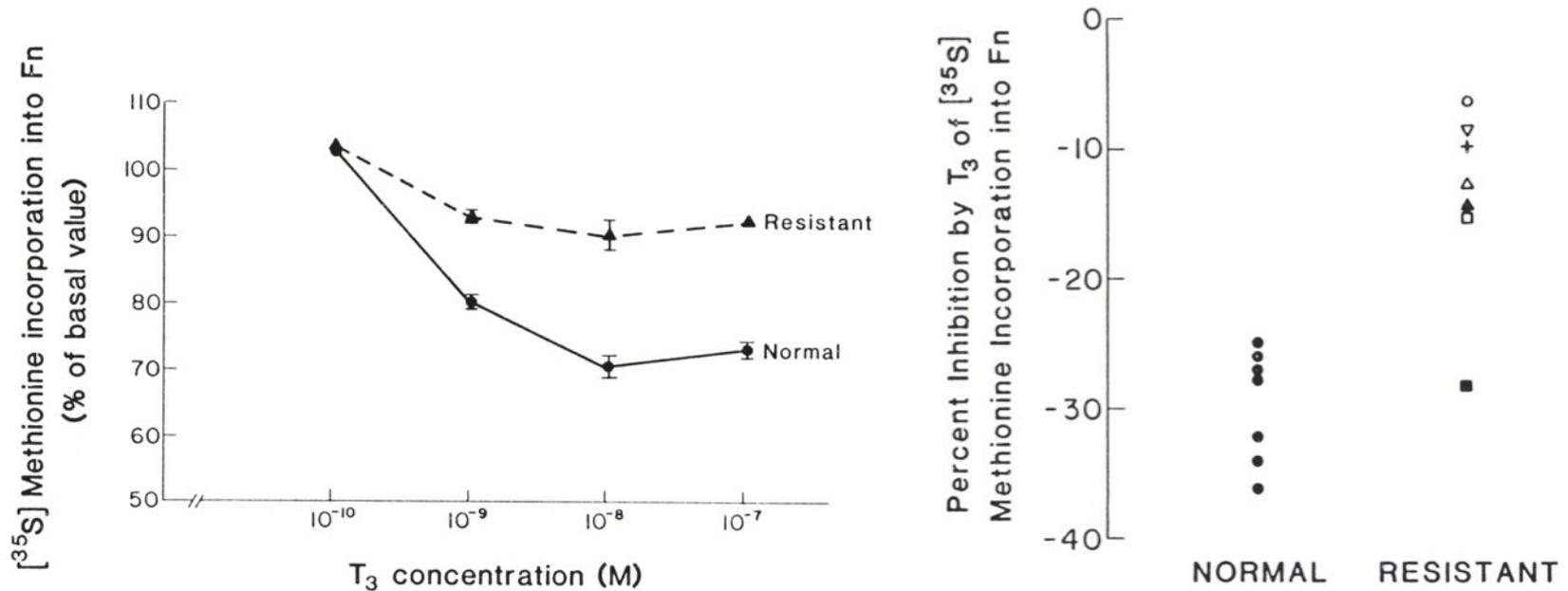
Thyroid Hormone Inhibits Fibronectin Synthesis by Cultured Human Skin Fibroblasts*

YOSHIHARU MURATA, PAOLA CECCARELLI, SAMUEL REFETTOFF,
ALLEN L. HORWITZ, AND NOBUO MATSUI

Thyroid Study Unit, Departments of Medicine (Y.M., P.C., S.R.) and Pediatrics (S.R., A.L.H.), University of Chicago, Chicago, Illinois 60637; and the Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University (Y.M., N.M.), Nagoya, Japan



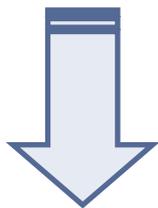
T₃のフィブロネクチン(FN)合成阻害を指標とした 甲状腺ホルモン不応症のIN VITRO診断の試み



Ceccarelli P, Refetoff S, Murata Y: J. Clin. Endocrinol. Metab. 65:242-246,1987

当時、甲状腺ホルモン不応症(レフェトフ症候群)診断確定のベストな検査法

甲状腺ホルモン(T₃)はヒト皮膚
線維芽細胞ではフィブロネクチン
の合成を阻害する



あれ？甲状腺ホルモンはフィブロ
ネクチンの合成を促進すると予想
したんじゃないの？



そのとおり！では何故？

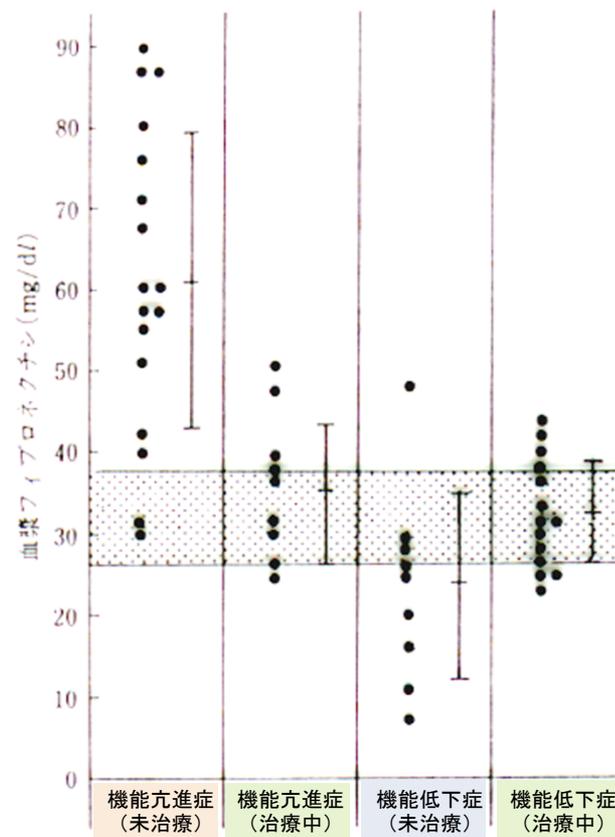


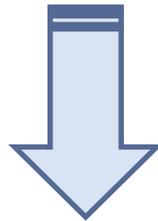
図1 甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症患者における血漿Fn濃度(陰影は正常範囲を示す)

白神他

医学の歩み 1984. 第128巻 P93~95

血漿フィブロネクチンは主として肝細胞で産生される

Tamkun JW, Hynes RO: Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. J Biol Chem 258:4641-4647, 1983



甲状腺ホルモンのフィブロネクチンの合成・遺伝子発現に及ぼす作用は組織によって異なるのではないか？

皮膚線維芽細胞では抑制



肝臓では促進

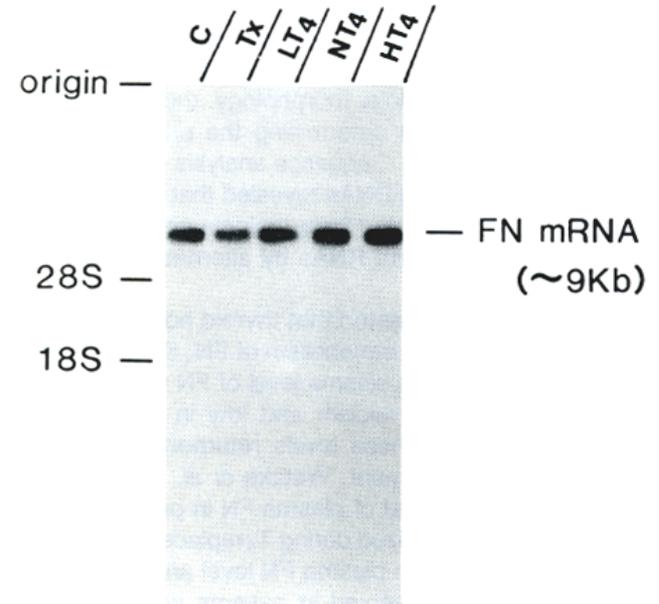
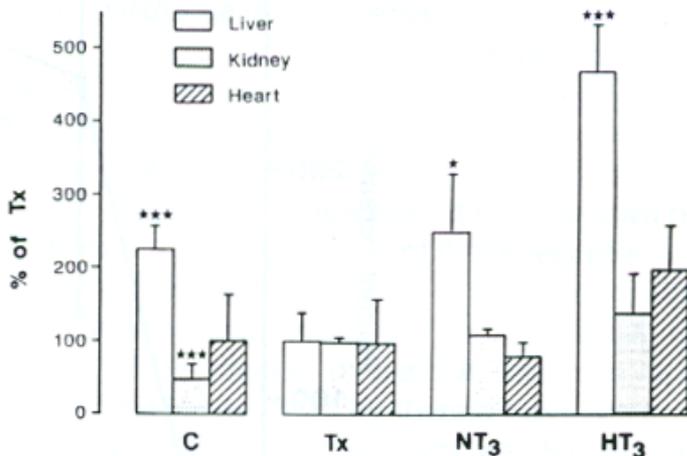
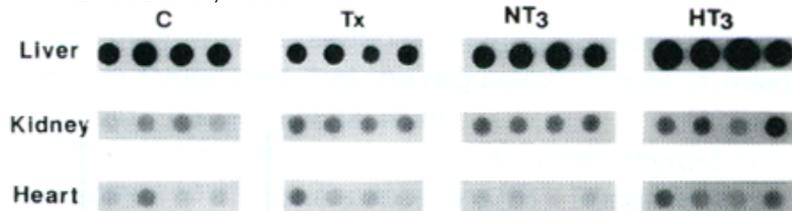


Specific Induction of Fibronectin Gene in Rat Liver by Thyroid Hormone

Yoshiharu Murata, Hisao Seo, Kiyotoshi Sekiguchi, Tsuneo Imai, Jie Lee, and Nobuo Matsui

The Research Institute of Environmental Medicine (Y.M., H.S., T.I., J.L., N.M.)
 Nagoya University
 Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-01, Japan
 Institute for Comprehensive Medical Science
 Fujita Health University School of Medicine (K.S.)
 Toyoake, Aichi 470-11, Japan

Mol Endocrinol, 1990



C: コントロール(naïve)

Tx: 甲状腺摘出 (機能低下症)

LT4: Tx+Low dose of T4 and T3

NT4, NT3: Tx+Normal dose of T4 and T3

HT4, HT3: Tx+High dose of T4 and T3

T₃のフィブロネクチン(FN)合成・遺伝子発現に及ぼす作用に関する研究

肝細胞では促進

in vivo (生体内)

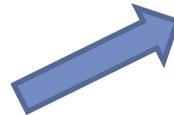


甲状腺ホルモンホルモン(T₃)がFNの遺伝子発現・合成を促進する因子を誘導するのでは？



皮膚線維芽細胞では抑制

in vitro (試験管内)



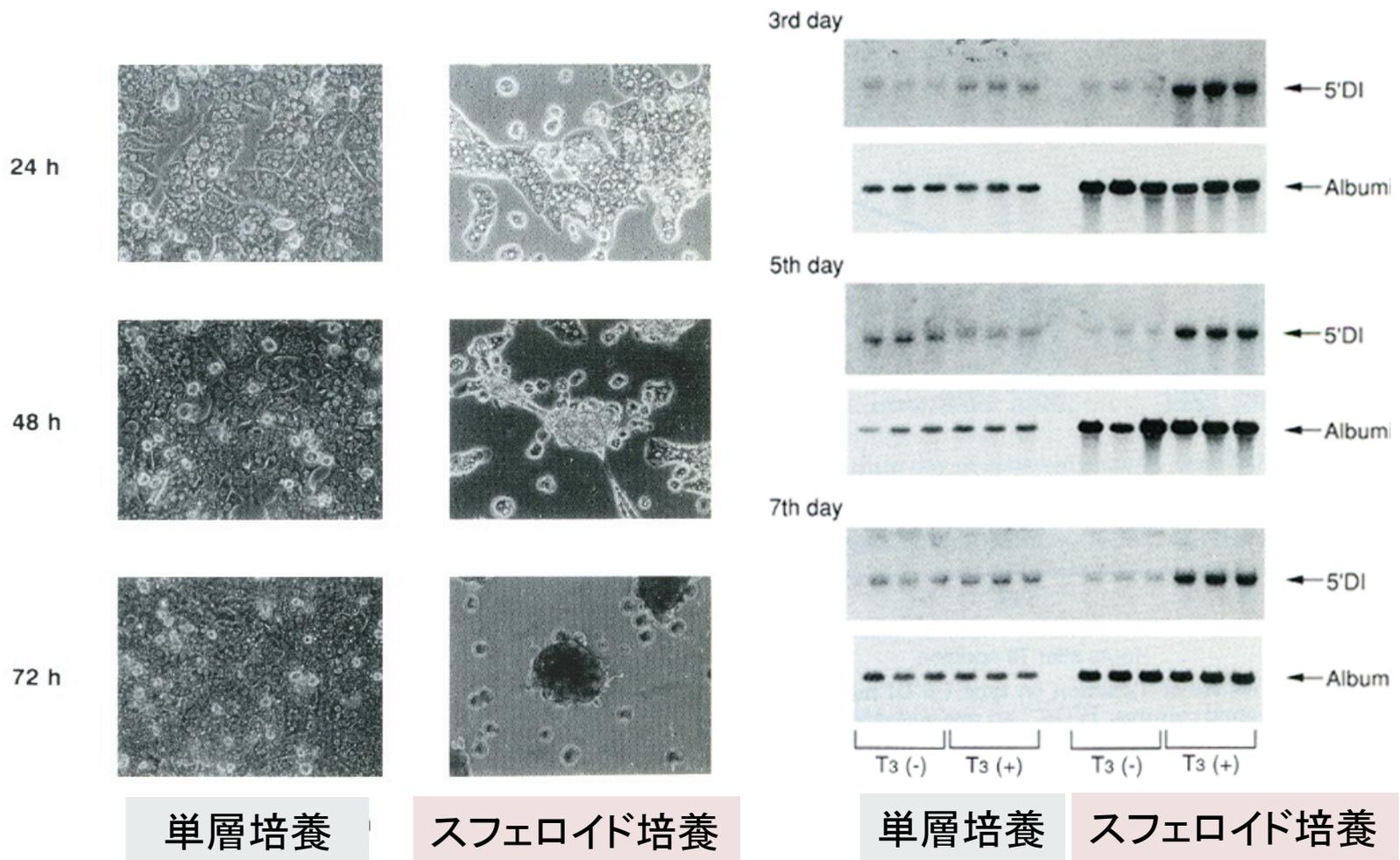
初代培養肝細胞の技術を導入し in vitroの系を確立した



T₃は肝細胞に直接作用してFNの遺伝子発現を促進する

初代培養肝細胞での甲状腺ホルモン作用はIN VIVOに比べてかなり弱い

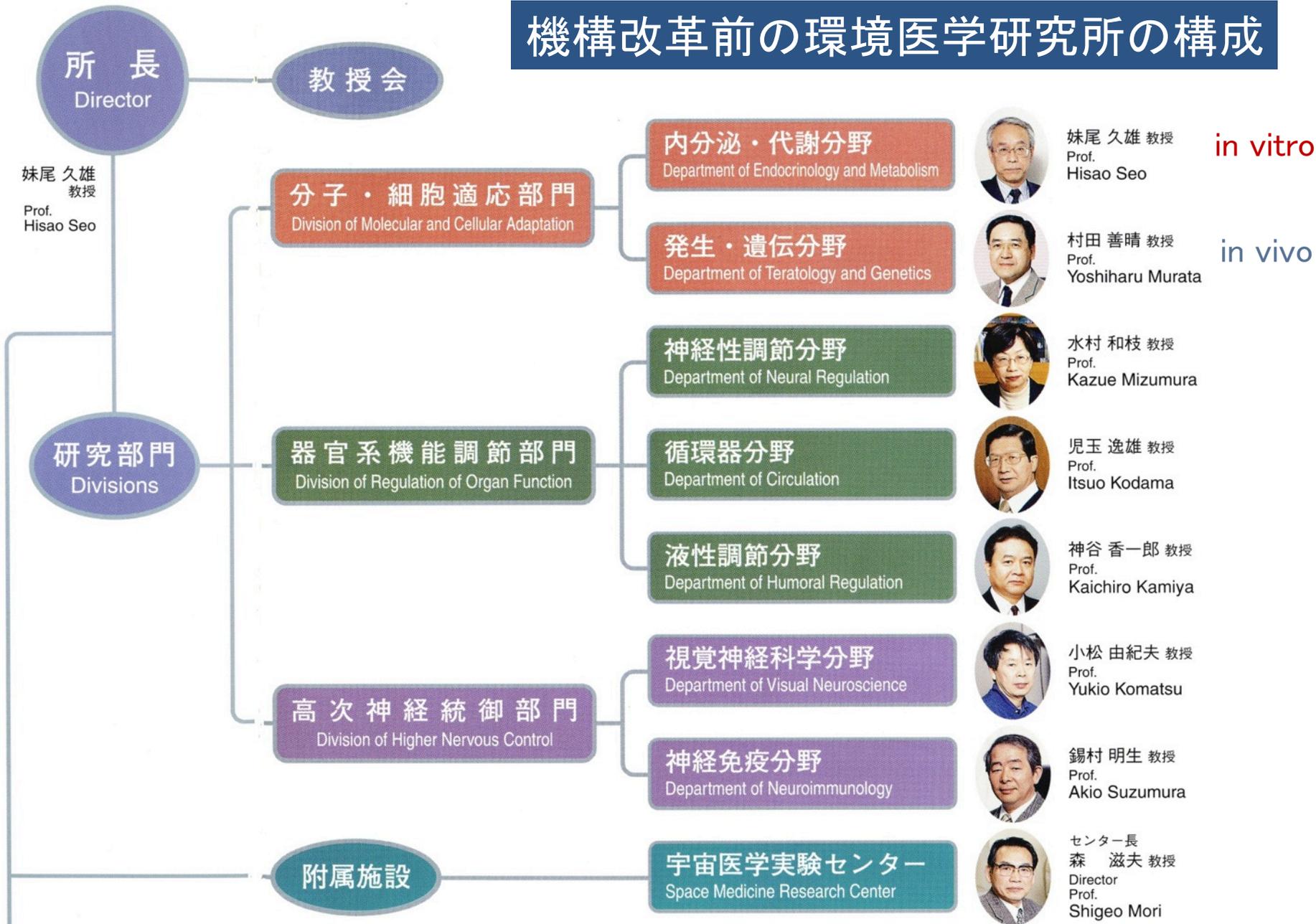
初代培養肝細胞は単層より塊を形成した方が分化機能が保たれる



やはりIN VIVOでの研究の方が面白い？



機構改革前の環境医学研究所の構成



研究内容の変遷



↑
↑
名古屋大学環境医学研究所(1984～現在)
Dr. Refetoff's lab (シカゴ大学1981-1984)



- 甲状腺ホルモン作用に関する研究
 - T₃ inhibits the synthesis of glycosaminoglycan (GAG) and fibronectin (FN)
 - T₃ increases expression of FN and 5' -deiodinase in liver (hepatocytes)
 - Identification of a T₃-responsive gene, ZAKI-4 (RCAN2)
 - Generation of ZAKI-4 (RCAN2) knockout mouse



- Thyroxine-binding globulin (TBG) に関する研究
 - Identification of denatured TBG
 - Cloning of TBG
 - Mechanism of inherited TBG deficiency (and excess)

■ ホルモン合成障害性甲状腺腫に関する研究

■ 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成

研究を続ける切っ掛けとなった幾つかの出来事
(その3)

ホルモン合成障害による先天性
甲状腺機能低下症の甲状腺で
は2型脱ヨード酵素の活性が増
加する



NAGOYA
UNIVERSITY

RIEM
Research Institute of Environmental Medicine
NAGOYA UNIVERSITY

甲状腺ホルモンの作用

成長発育に不可欠

オタマジャクシはカエルにならない

※著作権保護のため、画像を削除しています。



オタマジャクシは甲状腺ホルモンがないとカエルにならない

※著作権保護のため、画像を削除しています。

甲状腺ホルモン合成阻害薬(バセドウ病の治療薬)を水槽に入れた中で飼育されたオタマジャクシ(2歳)

普通のオタマジャクシ(3週令)

甲状腺ホルモンの作用

成長発育に不可欠

オタマジャクシはカエルにならない

胎生期・新生児期の甲状腺ホルモン不足は重篤な発育障害をもたらす



クレチン症

低身長、鞍鼻、知能発達遅延、聾啞、運動失調
骨の発達遅延

特に脳の発達には重要

あとで甲状腺ホルモンを補充しても戻らない

日本では新生児に甲状腺機能検査 (TSH) が義務づけられている

Figure 20-10. An adult male from the Congo, with three women of the same age (17-20 years), all of whom are myxedematous cretins.

← 同じ年頃の健全人男性

コンゴ(ヨード欠乏地域)における粘液水腫性クレチン症

※著作権保護のため、画像を削除しています。

17歳～20歳の女性

Figure 20.6 Male from Ecuador about 40 years old, deaf-mute, unable to stand or walk. Use of the hands was strikingly spared, despite proximal upper-extremity spasticity.

Neurologic cretinism
神経性クレチン症

エクアドルのアンデス山中(ヨード
欠乏地域)在住の40歳男性

※著作権保護のため、画像を削除しています。



神経性クレチン症

※著作権保護のため、画像を削除しています。

中国南西地方の症例
聾啞
下肢近位筋の筋力低下



先進国における先天性甲状腺機能低下症の頻度

1:3,500 newborn

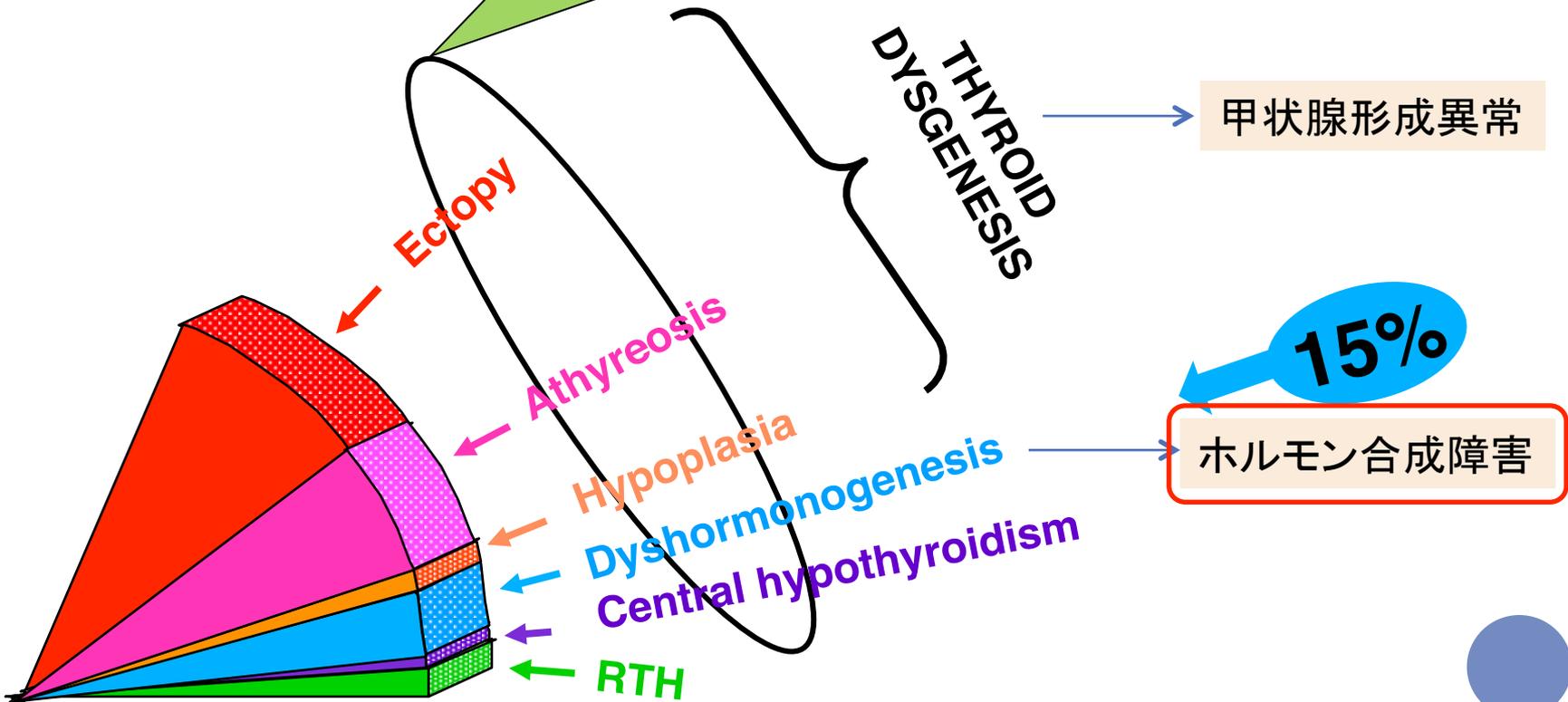
新生児スクリーニングによる

日本では年間1,090,000人が産まれる



年間およそ 300例の 先天性甲状腺機能低下症
児が産まれていることになる

HYPOTHYROIDISM (1 : 3,500 newborn)



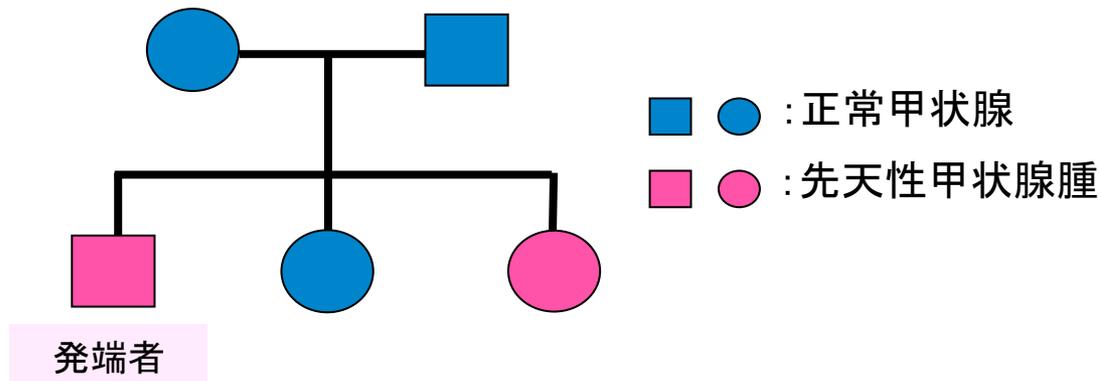
Provided by Dr. S. Refetoff

ホルモン合成障害を研究する切っ掛けとなった症例

症例: 38歳 男性

主訴: 巨大甲状腺腫による呼吸困難

家族歴:



現病歴: 生下時に既に甲状腺が腫大していることを家人が認めた。このため3歳の時近医を受診したが、なぜか抗甲状腺剤であるメチマゾールが処方された。すると患者は傾眠傾向になった。彼が8歳の時、甲状腺専門医を受診し、合成T4が処方された。彼の知能と身体の発達に異常はなかった。2001年頃より体重が増加し、夜間頸部圧迫のため不眠傾向が出現したため、当院受診した。

臨床所見

理学的所見(身体所見)

身長 178cm, 体重 104kg, 血圧 132/92mmHg, 脈拍数 96/分(整)

甲状腺腫: びまん性, 巨大で著しく軟, 血管雑音 (+++)

両上肢先端に振戦(細かな)を認め皮膚は湿潤

甲状腺機能検査を初めとする検査所見(LT₄ 100 μ g 投与中)

T₃: 226 ng/dl, T₄: 7.1 mg/dl, TSH: 1.67 mU/L, TG: <5.0 ng/ml

TBG 16 mg/L, Anti TPO (-), Anti TG (-), TRAb (-)

ヨード摂取率(3h): 93% -- perchlorate discharge testは陰性

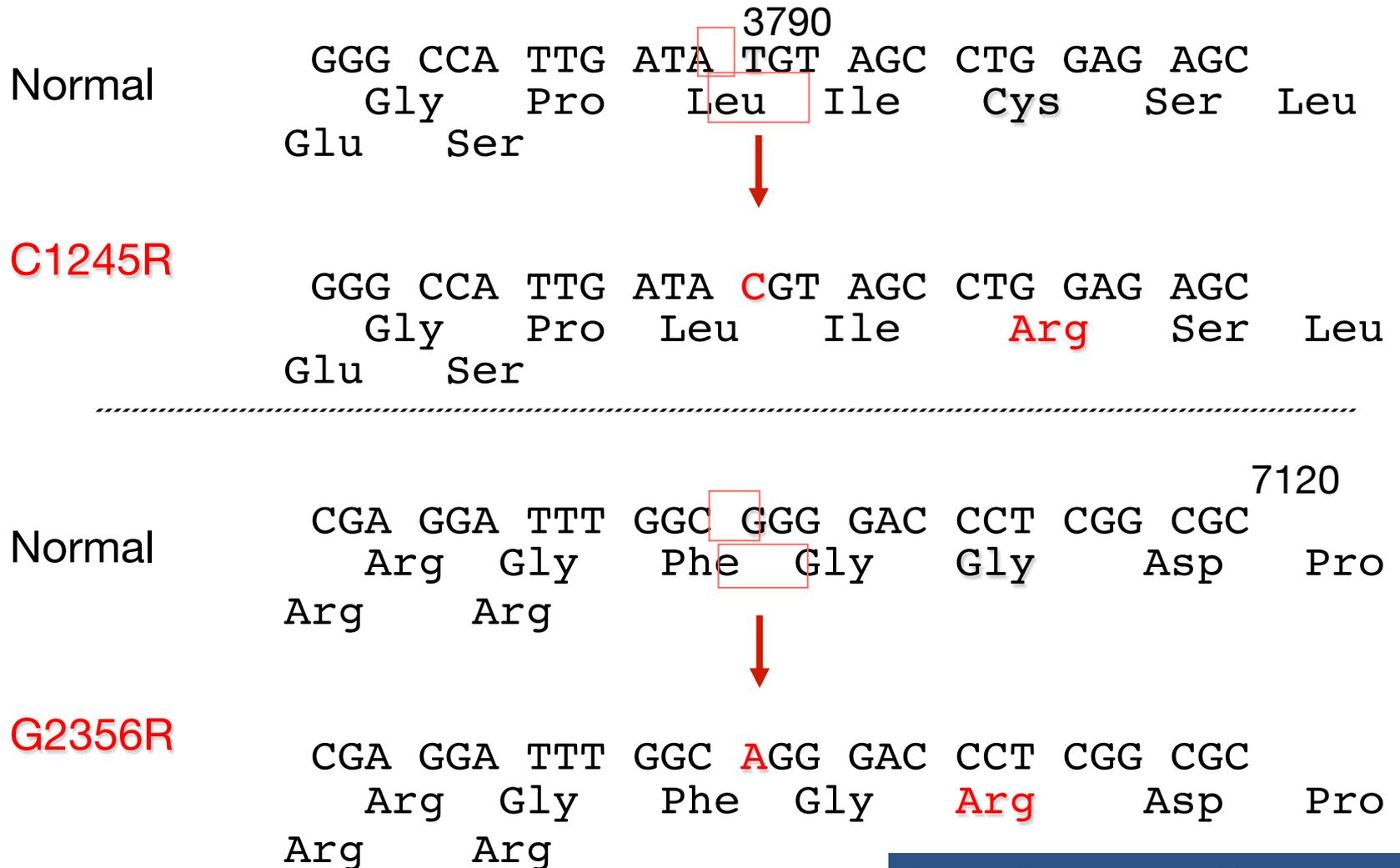
空腹時血糖: 268 mg/dl, HbA1C: 7.0%

総コレステロール: 152 mg/dl, 中性脂肪: 333 mg/dl

頸部 CT scan



この症例で同定された2つのTg遺伝子変異



甲状腺全摘出術を薦めた

理由

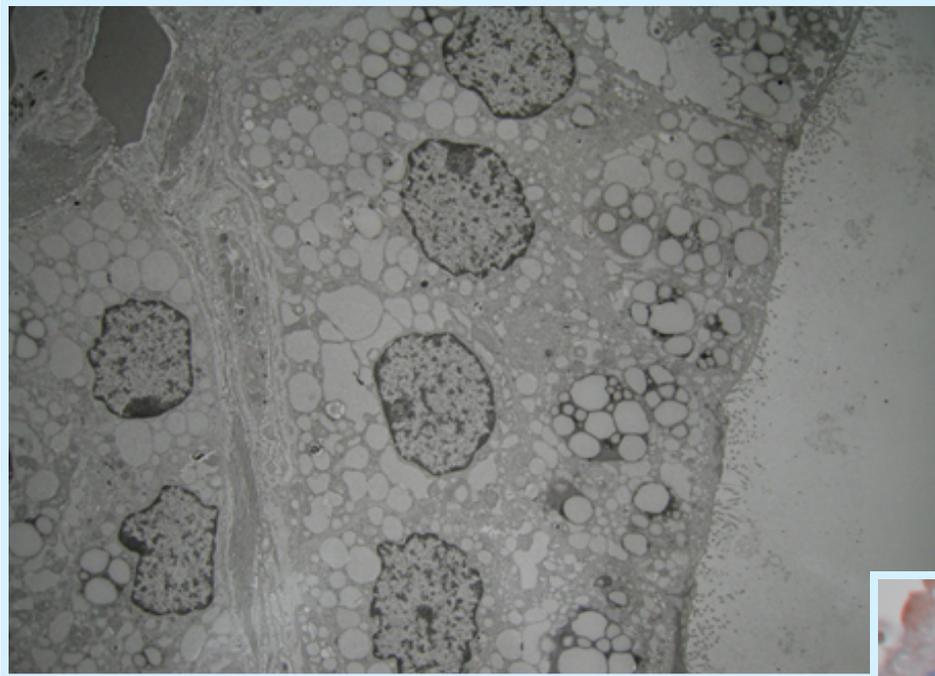
- 巨大甲状腺腫が夜間無呼吸症候群を悪化させている可能性が高い
- サイログロブリン異常症による先天性甲状腺腫は甲状腺癌を合併する頻度が高い
- TSH濃度は正常だが、LT₄を投与しているにもかかわらず、T₃濃度は上昇しており、患者は甲状腺中毒症症状を示している(脈拍数の増加や手指振戦など)



摘出甲状腺标本



- 重量 380g (右葉:232g, 左葉:149g)
- 微小癌(乳頭癌)が発見された



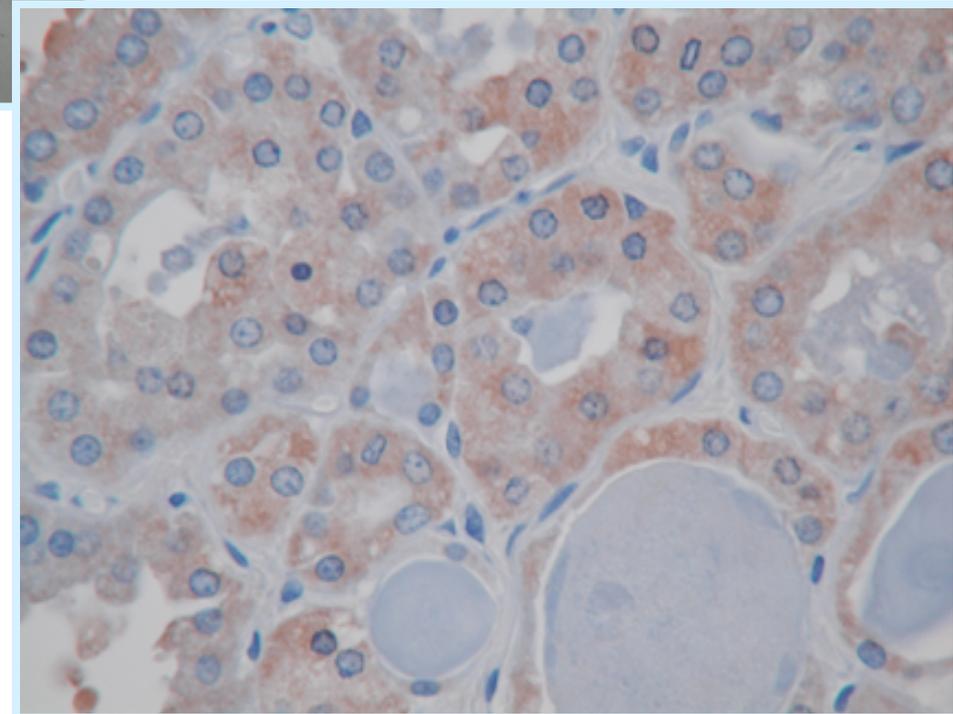
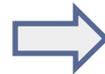
【電顕による組織所見】



小胞体(ER)が著しく拡張している

【抗Tg抗体による免疫染色】

サイログロブリン(Tg)染色は細胞内には認められるものの、濾胞腔内には認められない



担当:長坂徹郎

C1245R: 既知の変異で細胞内輸送障害を来すことが報告されている

(Hishinuma et al. Endocrine J. 1998 and JCEM 1999)

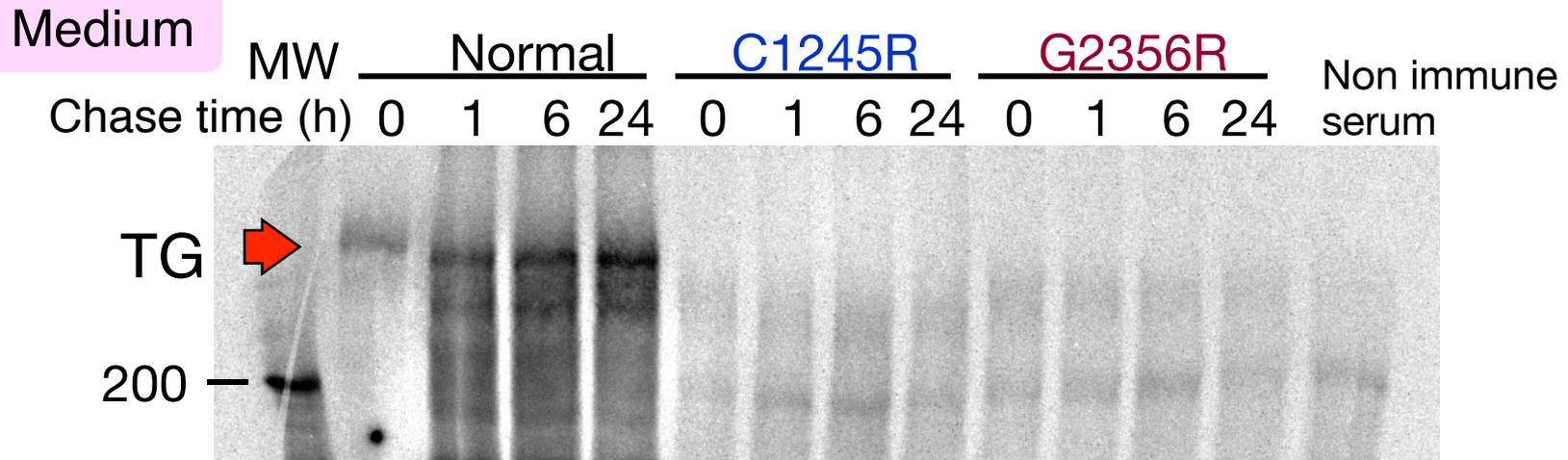
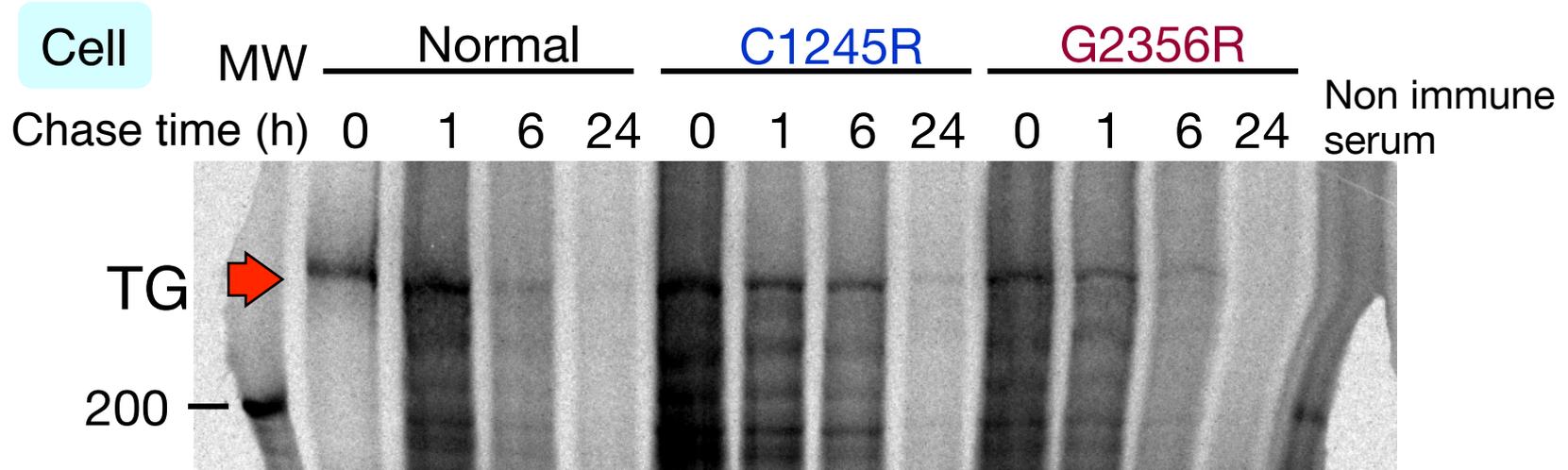
G2356R: A novel mutation



G2356R もTgの細胞内輸送障害を引き起こすか否かをパルスチェイス法で検討した.



両変異を持つサイログロブリン(TG)は共に分泌されない



TG異常症に於いてT₄に比べT₃濃度が上昇することは以前から知られていた

Author	Year	Number of cases	T ₄ (ug/dl)	T ₃ (ng/dl)
Forest	1974	1	2.0	450
Medeiros	1984	3	1.6-3.6	80-220
Medeiros	1985	3	1.5-6.1	89-241
Cabrer	1986	2	0.8-1.7	120-140
Ieiri	1987	1	1.0	180
Targovnik	1989	3	1.0-5.0	50-160
McKenna	1989	4	20.-8.0	80-170
		Normal range	4.8-10.5	70-176

Medeiros-Neto et al. Endocr. Rev. 1993を引用改変



TG異常症に於いて血中T₃が上昇する機序は？

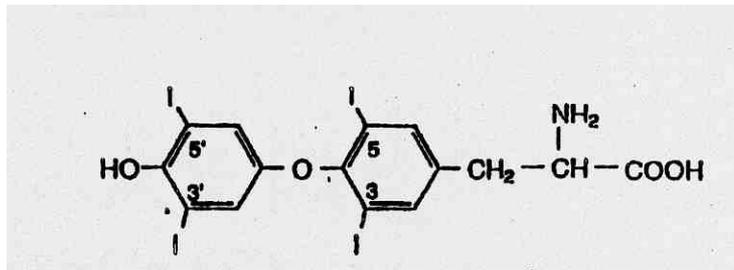
Maybe deiodinase (脱ヨード酵素)！

by Paolo Macchia

意外に悪くないかも？



3種類のヨードサイロニン脱ヨード酵素

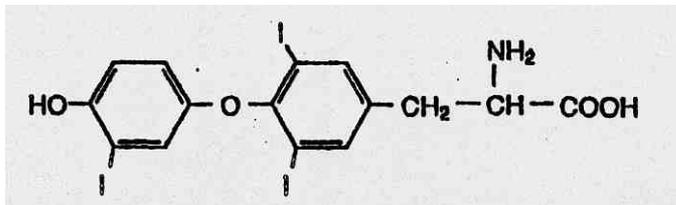


T₄

Type II (D2)
(5'-deiodinase)

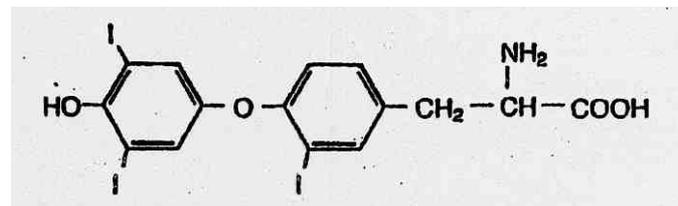
Type I (D1)

Type III (D3)
(5-deiodinase)



T₃

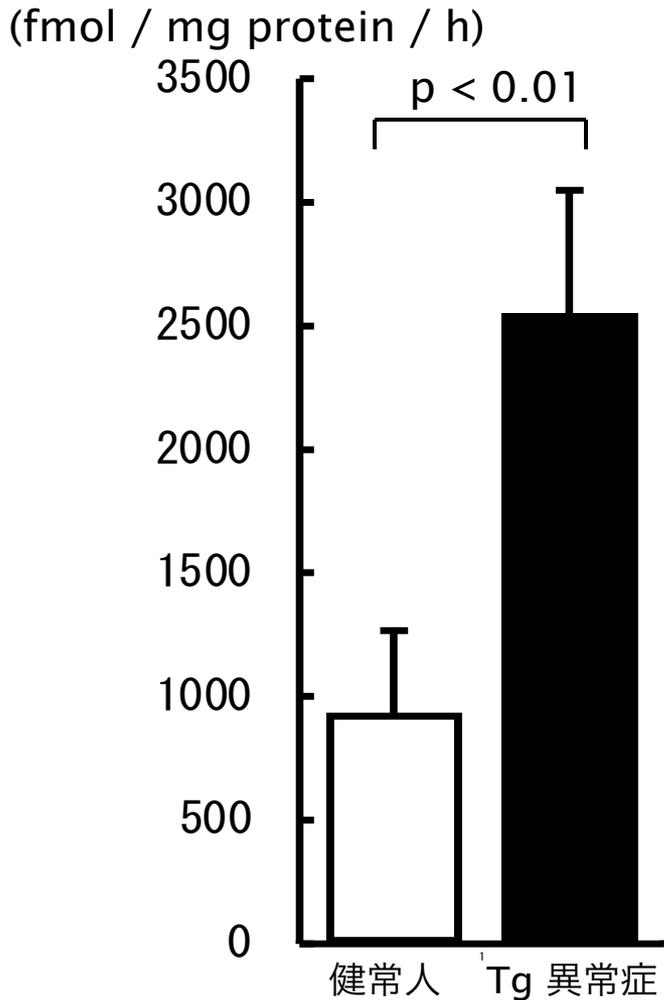
活性型



rT₃ (reverse T₃)

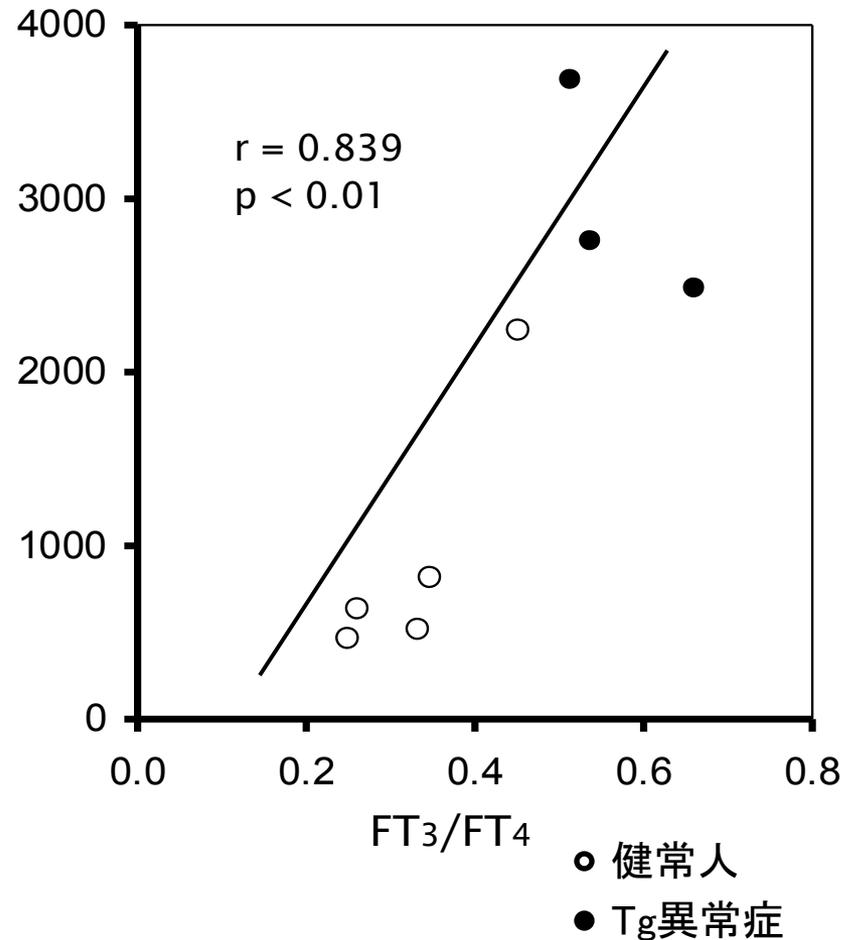
不活性型

甲状腺D2 活性はTg異常症で増加



担当: 村上正巳 (群馬大学) ら

甲状腺D2活性は血中FT3:FT4比と相関する



J Clin Endocrinol Metab 92:1451-57, 2007

FT3/FT4の上昇はサイログロブリン症に限らず他のホルモン合成障害による先天性甲状腺機能低下症でも一般的にみられ、その機序は甲状腺内D2活性の増加によるものである！？

1. サイログロブリン異常症: Kanou et al. JCEM 2007
2. ペンドレッド症候群: Palos et al. JCEM 2008
3. ナトリウム/ヨ一素共輸送体(NIS)異常症: 武内ら2009(学会発表)



私にとって記念すべき論文となった理由

症例担当: 山田千積、坂野遼一

発現実験: 加納安彦、藤沢治樹

D2活性測定: 村上正巳

Tg遺伝子解析: 菱沼 昭

病理: 長坂徹郎

手術: 今井常夫

研究統括: 村田善晴

論文校閲: Samuel Refetoff



最終講義(退職記念講演会)
平成26年3月28日
名古屋大学環境学研究科レクチャーホール



ご清聴ありがとうございました

名古屋大学での30年間本当にありがとうございました。すべての人々に感謝申し上げます。



名古屋大学環境医学研究所
生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野
村田 善晴