

「バセドウ病を発症した抗TSH受容体抗体遺伝子導入
マウスによる病因解明と応用研究」

(研究課題番号 14370326)

平成14, 15年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)(2))
研究成果報告書

平成16年3月31日



研究代表者 赤 水 尚 史
(京都大学医学研究科探索医療センター)

「バセドウ病を発症した抗 TSH 受容体抗体遺伝子導入
マウスによる病因解明と応用研究」

(研究課題番号 14370326)

平成 14, 15 年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))

研究成果報告書

平成 16 年 3 月 31 日

研究代表者 赤水尚史

(京都大学医学研究科探索医療センター)

研究発表

研究発表

1) Nogo M, Akimizu T, Ikuta K, Iida Y, Ohmori K, Miyabara E, Masuma T, Suzuki M, Matsuda F, Nakao K: Generation of a transgenic animal model of hyperthyroid Graves disease. *Int J Immunol*, 33: 2531. **はしがき**

2) Akamizu T, Iwaki S, Hirahara H, Nakaguchi T, Komajima J, Hataya Y, Kamamoto N, Saito M, Miyama T, Miyayama F, Ohmori K, Nakao K: Daily-induced neutropenia associated with autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in thyroid disease. *Thromb Haemostasis*, 2002 Jan; 127(1):92-8.

3) Akamizu T, Iwaki S, Akamizu T, Miyayama F: Comments on "Thyrotropin Receptor Expression in Feline Muscle Tissue". *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):946, 2003.

4) Akamizu T, Hataya Y, Ikegami N, Kishi SS, Hayashi DW: Association study of autoantibodies against thyrotropin receptor (TRAb) in Japanese patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 Nov; 86(11):3185-90.

5) Akamizu T, Hataya Y, Ikegami N, Kishi SS, Hayashi DW: Association study of autoantibodies against thyrotropin receptor (TRAb) in Japanese patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 Nov; 86(11):3185-90.

6) Akamizu T, Hataya Y, Ikegami N, Kishi SS, Hayashi DW, Nakao K: Association study of autoantibodies against thyrotropin receptor (TRAb) in Japanese patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 Nov; 86(11):3185-90.

研究経費

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	7,600 千円	0	7,600 千円
平成 15 年度	6,400 千円	0	6,400 千円
計	14,000 千円	0	14,000 千円

研究発表

- 1) Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, Iida Y, Ohmori K, Matsubara K, Matsuda Y, Suzuki M, Matsuda F, Nakao K: Generation of a transgenic animal model of hyperthyroid Graves' disease. *Eur J Immunol*, 33: 2531-2538, 2003
- 2) Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, Kanamoto N, Saijo M, Hattori Y, Moriyama K, Ohmori K, Nakao K: Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 2002 Jan;127(1):92-8.
- 3) Sellitti DF, Doi SQ, Akamizu T, Koshiyama H: Comments on "Thyrotropin Receptor Expression in Cardiac Muscle Tissue". *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):946, 2002
- 4) Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K: Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5185-90.
- 5) Akamizu T, Hiratani H, Ikegami S, Rich SS, Bowden DW: Association study of autoimmune thyroid disease at 5q23-q33 in Japanese patients. *J Hum Genet*, 48(5):236-42, 2003
- 6) Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, Kanamoto N, Kangawa K, Takaya K, Nakao K: Alterations of Plasma Ghrelin Levels in Rats with Lipopolysaccharide-Induced Wasting Syndrome and Effects of Ghrelin Treatment on the Syndrome. *Endocrinology* 144 (12): 5365-5371, 2003.
- 7) Akamizu T, Kangawa K: Central effects of ghrelin and growth hormone secretagogue. *Pituitary and Periphery: Communication in and out*. Ed CJ Strasburger: 3-15. BioScientifica Ltd, Brisol (2003).
- 8) Moriyama K, Okuda J, Saijo M, Hattori Y, Kanamoto N, Hataya Y, Matsuda F, Mori T, Nakao K and Akamizu T: Recombinant monoclonal thyrotropin-stimulation blocking antibody (TSBAb) established from peripheral lymphocytes of a hypothyroid patient with primary myxedema. *J Endocrinol. Invest*. 26: 1076-1080, 2003.
- 9) Akamizu T: Monoclonal Antibodies to Thyroid Specific Autoantigens. 36 (6-7): 361-366, *Autoimmunity*, 2003.
- 10) Li YS, Kanamoto N, Hataya Y, Moriyama K, Hiratani H, Nakao K, Akamizu T. Transgenic Mice Producing MHC Class II Molecules on Thyroid Cells Do Not Develop Apparent Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinology*. 2004, in press.

2. 口頭発表

- 1) Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, Ohmori K, Iida Y, Matsubara K, Matsuda Y, Honjo T, Nakao K: Transgenic Mice Bearing Anti-TSH Receptor Autoantibody Genes Derived from a Graves' Patient. The 84rd Annual Meeting of the Endocrine Society, (San Francisco, U.S.A.) 6.19-22, 2002
- 2) Saijo M, Akamizu T, Ikuta K, Ohmori K, Honjo T, Nakao K: Oral Administration of Lipopolysaccharides Induces Hyperthyroidism in a Patient Derived Thyroid-Stimulating Anti-Thyrotropin Receptor Antibodies Transgenic Mouse. The 85rd Annual Meeting of the Endocrine Society, (Philadelphia, U.S.A.) 6.19-22, 2003
- 3) Akamizu T, Saijo M, Nakao K: An Animal Model of Graves' Disease: International Symposium on Molecular Thyroidology, (Matsumoto, Japan) 4.12-13, 2003.
- 4) Akamizu T, Kangawa K: Central effects of Ghrelin and GHS. 10th Hypopituitary Control and Complications Study Symposium and I Investigators Meeting, (Prague, Czech Republic) 3.11-15, 2003.
- 5) Akamizu T, Saijo M: Transgenic Model of Graves' Disease. 7th Asia & Oceania Thyroid Association Congress 2003 (Raffles City Convention Center, Singapore), 2-4 December, 2003.
- 6) Li YS, Kanamoto N, Hataya Y, Moriyama K, Nakao K, Akamizu T. Preparation and Characterization of Transgenic Mice Expressing MHC Class II Molecules on thyroid cells. The 75th meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, Florida, #106 (p85), 2003
- 7) 赤水尚史、西條美佐、平谷仁美、中尾一和：バセドウ病の新規モデル動物作成及び同病感受性遺伝子の探索．第75回日本内分泌学会学術総会，2002.6.28-30，大阪
- 8) 西條美佐、赤水尚史、籾谷雄二、金本巨哲、森山賢治、大森勝之、生田宏一、飯田晴彦、松田洋一、本庶 佑、中尾一和：バセドウ病患者由来抗TSHレセプター抗体遺伝子トランスジェニックマウスにおける甲状腺機能亢進症の発症とその解析．第75回日本内分泌学会学術総会，2002.6.28-30，大阪
- 9) 平谷仁美、赤水尚史、池上賢、籾谷雄二、金本巨哲、西條美佐、森山賢治、Donald Bowden、白澤専二、笹月健彦、中尾一和：5q23-33領域における日本人自己免疫性甲状腺疾患感受性とバセドウ病臨床像に関する関連解析．第75回日本内分泌学会学術総会，2002.6.28-30，大阪
- 10) 森山賢治、田上哲也、赤水尚史、西條美佐、金本巨哲、籾谷雄二、臼井健、島津章、中尾一和．内分泌攪乱化学物質が甲状腺ホルモン作用に及ぼす攪乱作用の評価法確率の試み．第75回日本内分泌学会学術総会，2002.6.28-30，大阪

- 11) 赤水尚史: バセドウ病の病因・病態はどこまでわかったか. 第 20 回内分泌・代謝セミナー(日本内分泌学会主催), 2002.8.22, 兵庫 (淡路)
- 12) 赤水尚史、中尾一和: 自己免疫性甲状腺疾患の病因と病態. 第 26 回日本医学会総会, 4.4-6, 2003, 福岡
- 13) Yu-Shu Li, 赤水尚史、金本巨哲、籾谷雄二、西條美佐、平谷仁美、森山賢治、中尾一和. 甲状腺特異的 MHC Class II 発現 Transgenic Mice の作製と機能解析. 第 76 回日本内分泌学会学術総会, 5.9-11, 2003, 横浜
- 14) 西條美佐、赤水尚史: 抗 TSH レセプター抗体遺伝子導入マウス (TSAb-Tg mouse) の甲状腺機能亢進と自己抗体産生機構. 第 76 回日本内分泌学会学術総会, 5.9-11, 2003, 横浜
- 15) 平谷仁美、池上賢、Donald Bowden、清水章、赤水尚史 (京都大学 医学部附属病院 探索医療センター): SNP を用いた TSH レセプター遺伝子内の連鎖不平衡解析. 第 46 回日本甲状腺学会学術集会, 11.19-21, 2003, 名古屋
- 16) 赤水尚史、中村好一、玉腰暁子、稲葉裕、網野信行、清野佳紀 (京都大学 医学部附属病院 探索医療センター): 家族性バセドウ病に関する全国疫学調査成績. 第 46 回日本甲状腺学会学術集会, 11.19-21, 2003, 名古屋
- 17) 赤水尚史、中村好一、玉腰暁子、網野信行、清野佳紀: 家族性バセドウ病に関する全国疫学調査成績. 第 25 回京都甲状腺研究会, 2.8.2003, 京都
- 18) 赤水尚史: 甲状腺疾患の診療—興味深い症例を中心に. 第 7 回「内分泌関連疾患 Q&A の会」, 3.8.2003, 京都

3. 出版物

- 1) 赤水尚史: [6] 内分泌: 2. 甲状腺. 『認定医・専門医のための内科学レビュー—2002』—最新主要文献と解説—. 総合医学社 2002 年 1 月.
- 2) 服部喜之、赤水尚史: バキュロウイルス昆虫細胞発現系によって作製した分泌性可溶性 TSH レセプターに関する定量的性状検討. ホルモンと臨床 50(2):101-108, 2002
- 3) 赤水尚史: バセドウ病の治療. ホルモンと臨床 50(7):665-669, 2002
- 4) 赤水尚史: バセドウ病の内科的治療の中止. 医事新報 4079:88-89, 2002
- 5) 奥田譲治, 赤水尚史: 「バセドウ病治療薬服用中止後、動悸・体重減少を訴える 49 歳女性」「専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ—内分泌疾患 (第 3 版)」(肥塚尚美 編) (日本医事新報社): 62-67, 2003
- 6) 赤水尚史: 自己免疫性甲状腺疾患. 遺伝子医学別冊「これだけは知っておきたい遺伝子医学の基礎知識」(メディカル ドゥ): 277-281, 2003
- 7) 赤水尚史: 「甲状腺機能亢進症 (甲状腺クリーゼ)」TODAY'S THERAPY 2003

- 今日の治療方針—私はこう治療している— (医学書院) : 504-505, 2003
- 8) 赤水尚史 : EBM時代の甲状腺疾患—甲状腺疾患の正しい診断のために「バセドウ病の病態と診断」モダンフィジシャン (新興医学出版社) : 23: 1044-1047, 2003
 - 9) 赤水尚史 : よくわかる甲状腺疾患のすべて「橋本病の発症機序」 (中山書店) (伴良雄編) : 309-315, 2003
 - 10) 赤水尚史、平谷仁美 : 日本人自己免疫性甲状腺疾患に関する感受性遺伝子存在候補領域についての関連解析. ホルモンと臨床 51:155-159, 2003
 - 11) 満間照典、紫芝良昌、内村英正、長坂顕雄、網野信行、赤須文人、赤水尚史、芦澤潔人、飯高誠、市川和夫、伊藤光泰、遠藤登代志、岡村健、岡本泰之、久保田憲、清水多恵子、高野徹、高松順太、武田京子、多田尚人、坪井久美子、浜田昇、廣岡良文、深田修司、三橋知明、百溪尚子、吉田克巳、吉村弘 : 甲状腺疾患診断ガイドライン : バセドウ病・甲状腺機能低下症・無痛性甲状腺炎・慢性甲状腺炎 (橋本病) 亜急性甲状腺炎 (日本甲状腺学会診断ガイドライン作成ワーキンググループ、執筆・連絡責任者 網野信行) .ホルモンと臨床 50:643-653, 2003
 - 12) 赤水尚史 : TSH 受容体抗体の認識部位. 内分泌・糖尿病科 16:365-370, 2003
 - 13) 赤水尚史、西條美佐 : Basedow 病の動物モデル作製—抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体遺伝子発現法—最新医学、58 (7) 1643-1648, 2003
 - 14) 赤水尚史 : 自己免疫性甲状腺疾患のモデル動物. ホルモンと臨床 51(10):861-866, 2003
 - 15) 赤水尚史 : モデル動物作成によるバセドウ病発症機序の解明. J. Clin. Immunol. 26 (6): 329-335, 2003
 - 16) 赤水尚史 : 実験的バセドウ病. 内分泌・糖尿病科 17:405-409, 2003
 - 17) 赤水尚史 : 12. 内分泌疾患. 甲状腺機能低下症. 今日の治療指針—私はこう治療している— pp. 528, 2004

研究成果

本研究の成果は、以下に付した学会誌等の雑誌、出版物のコピーを参照のこと。