

Thyroid autoimmunity と卵巣機能

群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
教授 岩瀬 明

はじめに

早発卵巣不全(primary ovarian insufficiency, POI)は、40歳以前のFSH上昇(> 40 IU/L)を伴う卵巣機能低下と定義され、40歳未満女性、30歳未満女性のそれぞれ1%、0.1%にみられると報告されている¹。POIには遺伝、抗がん剤治療などの介入等、複数の要因が関与するが、自己免疫疾患との合併が多いことも知られており、とりわけ甲状腺機能低下症との関連が指摘されている²。2021年に報告されたdata-base研究では、橋本病罹患患者では卵巣機能不全の発症が2.4倍高まると報告されている³。我々は、thyroid autoimmunity と卵巣機能に関する基礎・臨床的検討を継続して行ってきた。

Key words : AMH, primary ovarian insufficiency, POTE, thyroid autoimmunity

甲状腺自己抗体陽性患者血清中抗卵巣抗体の存在とその標的

甲状腺自己抗体陽性 POI 患者血清と我々が樹立したヒト顆粒膜細胞不死化細胞株(HGrC)⁴を用い免疫沈降を行った。LC/MS/MS で解析を行い、コントロール血清では反応がみられないタンパクを複数同定した。我々はこの中の POTE タンパクに着目した。POTE は、主に prostate/placenta, ovary, testis に発現がみとめられるタンパクで、複数のパラログが存在する。精巣では精子形成への POTE タンパクの関与が報告されており⁵、正常組織での発現分布からみても生殖機能への関わりが深いと推測されるが、卵巣での POTE タンパク発現の詳細、機能についてはほとんど不明であった。POTE のパラログのうち、上記手法で甲状腺自己抗体陽性患者血清中抗体と反応がみられたのは POTE E と POTE F であった。抗 POTE E/F を認識する抗体を用いた免疫組織染色では、原始卵胞、一次卵胞、成熟卵胞の顆粒膜細胞でシグナルをみとめた (図1)。

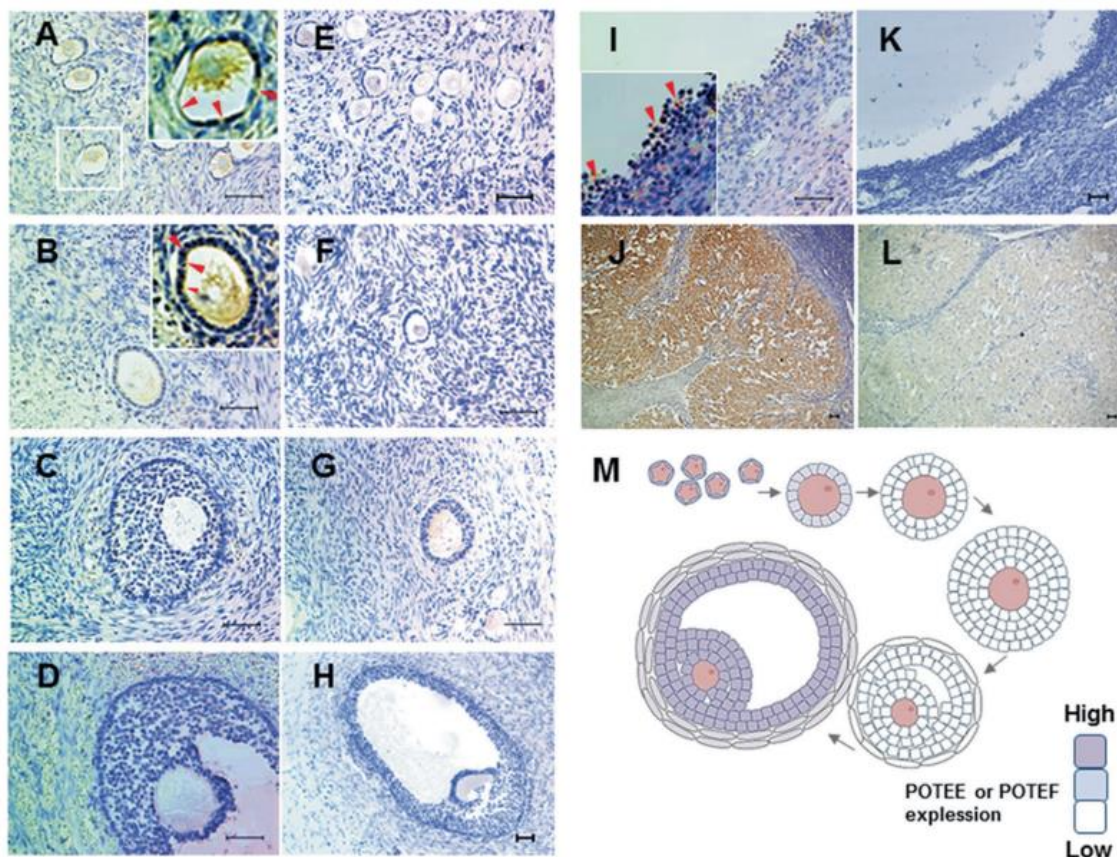


図1. 各発育段階卵胞および黄体における POTE E/F の発現（免疫組織染色）⁶

次に Cumate 誘導性 POTE F 発現ベクターを作製し、HGrC に導入し細胞増殖実験を行った。Cumate 添加による POTE F 発現誘導は、細胞増殖を抑制した(図2)。この結果は、発育段階比較的初期にある卵胞発育の抑制的制御に POTE F が関与していることを示している。すなわち POTE F を標的とする抗原-抗体反応は、初期発育段階卵胞の抑制制御に影響を及ぼす可能性が示唆された。

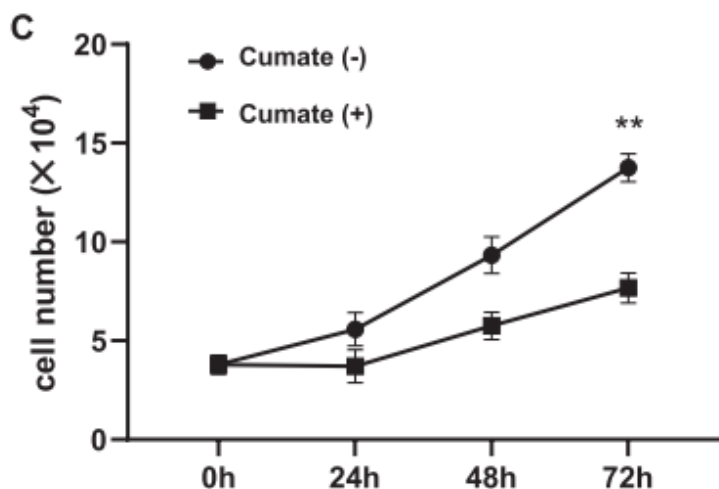


図2. HGrC における POTE F 発現誘導の細胞増殖に及ぼす影響⁶

甲状腺自己抗体陽性女性の卵巣予備能

卵巣予備能とは、ある時点の卵巣にどれくらい卵が残存しているかを示す概念であり、不妊治療成績との関連等から臨床的検討がすすめられている。抗ミュラー管ホルモン(anti-Müllerian hormone, AMH)は、ヒトの場合、出生後の卵巣で産生されており、一次卵胞、前卵胞状卵胞、小卵胞状卵胞の顆粒膜細胞に比較的特異的に発現している。そのため、残存卵胞数の間接的な指標とみなされ、卵巣予備能マーカーとして多角的な臨床応用が進みつつある⁷。我々は、thyroid autoimmunity と卵巣予備能の関係を調べるために、TPOAb と TgAb の両者もしくはいずれか一方陽性女性の血清 AMH 値を測定した。TPOAb, TgAb 抗体価との相関はみとめられなかったが、血清 TSH 値との有意な相関をみとめた(図3)。TSH と AMH との相関は、甲状腺自己抗体陰性女性ではみとめられなかった。以上より、甲状腺自己抗体陽性を背景に、甲状腺機能低下もしくは TSH 上昇が卵巣機能の障害に関与していること、甲状腺自己抗体による卵巣への直接作用の可能性は少ないことが示唆された。

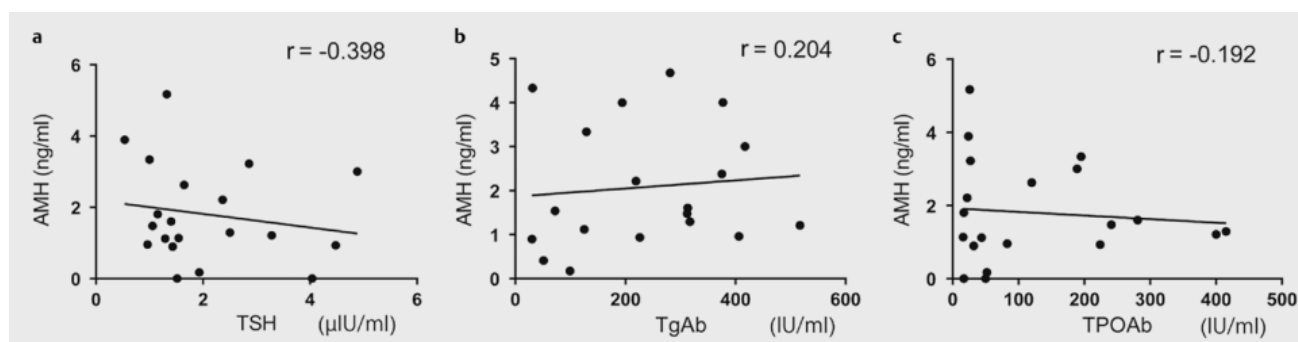


図3. 甲状腺自己抗体陽性女性における血清 AMH 値と TSH, TgAb, TPOAb 値の相関⁸

Thyroid autoimmunity の AMH 値への影響, メタ解析による検討

Thyroid autoimmunity と卵巣機能に関する検討は多数報告されているが、相反する結果が報告されており、結論は得られていない。我々は、これら女性の AMH 値を評価した報告をシステマティックレビューし、メタ解析をおこなった。関連する複数のキーワードを用い、複数文献データベースを用いて検索した 244 編の報告から 7 編(表1)まで絞りこみを行い、ランダムエフェクトモデルにて AMH の mean difference を検討した⁹。

表1 Thyroid autoimmunity と AMH

著者, 年	インクルージョン クライテリア 年齢 (歳)	TAI		コントロール	
		N	AMH (ng/mL)	N	AMH (ng/mL)
Saglam,2015	< 40	85	1.16 ± 0.17	82	1.28 ± 0.25
Erol, 2016	12-18	57	4.8 ± 1.83	50	2.3 ± 1.87
Pirgon, 2016	Adolescent	30	10.6 ± 10.4	30	7.5 ± 7.3
Sakar,2016	明記なし	31	3.44 ± 2.93	121	3.15 ± 1.88
Osuka,2017	<40	27	2.13 ± 1.51	126	2.63 ± 2.43
Unuane,2017	明記なし	187	3.39 ± 3.24	2956	3.64 ± 3.3
Ke, 2020	20-40	981	4.28 ± 3.85	4710	4.34 ± 4.07

Thyroid autoimmunity 陽性かつ euthyroid 女性における検討では、成人症例では thyroid autoimmunity 陽性では AMH の有意な低下(mean difference -0.12 ng/mL, 95%CI [-0.18, 0.06])をみとめたが、思春期女性に限定した検討では、AMH は有意に上昇していた(mean difference 2.51 ng/mL, 95%CI [1.82, 3.21]) (図 4)。

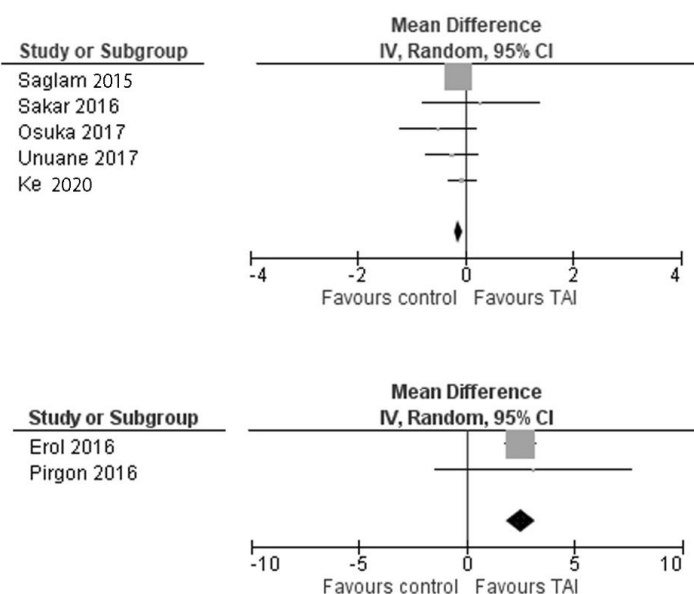


図4. フォレストプロット. Thyroid autoimmunity を有する女性とコントロール間の AMH 値の mean difference. (上段)成人症例, (下段) 思春期症例

以上より、thyroid autoimmunity の卵巣機能に与える影響は年代により異なり、若年者には発育卵胞の増加を誘導し、結果的にこれら卵胞が閉鎖していくことで、成人期では卵巣予備能が低下する機序が示唆された。

おわりに

POIはいったん発症すると、その治療は困難である。リスク因子のある症例では、卵子凍結などが対応策となり得る。医学的介入（抗がん剤治療）、遺伝要因（ターナー症候群）、自己免疫疾患（アジソン病）など、卵巣機能障害機序が比較的明らかなものもあるが、頻度的に多い **thyroid autoimmunity** および甲状腺機能低下症については、機序および影響の程度について不明な点が多い。我々の一連の研究は、**thyroid autoimmunity** と関連のある自己免疫機序による緩徐な発育卵胞障害は、初期には原始卵胞のリクルートメント亢進により代償されうるが、成人期の卵胞の減少につながり最終的には **POI** を発症するという仮説を、基礎・臨床双方から裏付けるものである。今後は、より詳細な機序の解明とともに、影響の程度を経時的に評価する臨床研究が必要となると考えられる。このような知見を集積することで、**thyroid autoimmunity** と関連する卵巣機能不全の予防および適切な管理が可能となることが期待される。

【参考文献】

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67:604 – 6.
2. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: Its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol.* 1985;66:27 – 30.
3. Hsieh YT, Ho JYP. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency – a nationwide Health Insurance Research Database study. *Hum Reprod.* 2021;36: 1621 – 9.
4. Bayasula, Iwase A, Kiyono T, et al. Establishment of a human nonluteinized granulosa cell line that transitions from the gonadotropin-independent to the gonadotropin-dependent status. *Endocrinology.* 2012;153: 2851 – 60.
5. Bera TK, Walker DA, Sherins RJ, Pastan I. POTE protein, a cancer-testis antigen, is highly expressed in spermatids in human testis and is associated with apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417: 1271 – 4.
6. Kasahara Y, Osuka S, Takasaki N, et al. Primate-specific POTE-actin gene could play a role in human folliculogenesis by controlling the proliferation of granulosa cells. *Cell Death Discov.* 2021;7:186.
7. Iwase A, Osuka S, Goto M, et al. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44: 998 – 1006.
8. Osuka S, Iwase A, Goto M, et al. Thyroid autoantibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid infertile women: a cross-sectional study. *Hor Metab Res.* 2018;50: 537 – 42.
9. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, et al. Effect of hypothyroidism and Thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: a systematic review and Meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2021, in press.