

TMU 脳神経研究会
第2回セミナー
(生命科学専攻教室セミナー)

2015年10月28日(水) 16:30より
国際交流会館大会議室

田代朋子先生(青山学院大学)

演題: 脳機能発達における甲状腺ホルモンの役割

甲状腺ホルモン (TH) は脳を含む多くの組織の成長・発達に必須のホルモンであり、胎生後期・周産期の欠乏は身体発育不全と重度の知能障害を引き起こすことが知られている。今回は、2000年以降に次々と明らかになってきた脳での TH 作用の詳細とその制御機構について、私達の研究成果を交えながら紹介したい。

TH 核内受容体は、リガンドの無い状態でも DNA に結合し、標的遺伝子の転写を抑制するという特徴を持つため、標的遺伝子の転写は TH の有無により非常に大きく変化する。核内受容体に結合する活性型のホルモンは 3、5、3'-トリヨードサイロニン (T3) で、甲状腺で合成されるサイロキシシン (T4) から酵素的脱ヨード化によって産生される。T3 は T4 の約 1/10 の濃度で血中に存在するが、脳はこれにあまり依存せず、脳内 T3 の 80% が II 型脱ヨード化酵素 (DIO2) によって T4 から局所的に産生されている。DIO2 の脳での発現は、胎生期には低く抑えられており、生後発達期のいわゆる TH 作用の臨界期に急速に上昇する。私達は近年、加齢に伴う学習・記憶障害モデルとして研究されてきた SAMP8 マウスの脳において、発達初期から DIO2 が正常の 1/2 に減少しており、TH シグナルが低下していることを見出した。この SAMP8 マウスおよび TH 合成阻害剤を用いた実験的 TH 低下動物の研究を通し、TH シグナルの低下は GABA 神経伝達システムの発達と成熟に特に強い負の影響を及ぼし、興奮性と抑制性のバランスを乱すことによって多動や低不安などの行動異常を誘発することを示す結果が得られている。ヒトでも、早産児に起こる一過性の TH 欠乏がその後の ADHD 発症に関連する可能性や、SAMP8 のように血中ホルモン濃度に目立った異常がなくとも脳の発達が障害される subclinical hypothyroidism がみられることなど、発達期の脳における TH シグナル制御の重要性が再認識されている。