

2022年11月22日

報道関係者 各位

甲状腺ホルモンが小脳機能の発達に不可欠であることを発見 — 先天性甲状腺機能低下症による脳発達障害のメカニズムの一端を解明 —

脳が神経線維を伸ばして情報を伝え体の機能をコントロールするように、色々な器官から血液中に放出されて情報を伝えるのがホルモンです。ホルモンには身体成長に必要な成長ホルモンなど様々な機能を持つものがあります。そのうち、甲状腺という器官から放出される甲状腺ホルモンは、身体や脳の発達に重要で、乳児期に不足すると発育に異常を来たします。日本では3,000~5,000人に一人が先天性甲状腺機能低下症を発症すると言われており、新生児健診として甲状腺機能検査が行われています。甲状腺の機能が低い場合、早期に甲状腺ホルモン補充を開始すれば正常に発育することがわかっています。しかし補充開始が遅れると身体は成長しても知能指数が低くなったり、運動機能に障害が残ったりします。このように甲状腺ホルモンは脳発達に不可欠ではあるのですが、甲状腺ホルモンは全身の細胞に作用して成長発達を調節するので、どの神経細胞に作用して脳機能を維持するのか絞りこむのは難しいとされてきました。

群馬大学大学院医学系研究科応用生理学分野の鯉淵典之教授の研究チームは、脳神経再生医学分野の細井延武准教授と共同で、小脳のプルキンエ細胞(*1)のみで甲状腺ホルモン作用を弱めた遺伝子改変マウスを作成し、小脳機能発達における甲状腺ホルモンの役割を解明しました。

小脳は、体のバランスをとるなどの姿勢制御や、自転車に乗れるようになるなどの運動を学習し記憶する機能があります。成長期に小脳で甲状腺ホルモン作用が低下したまま成長したマウスは、バランスを崩しやすく、はしごを渡らせると大幅に時間がかかりました(図1)。脳では、細胞同士がシナプスと呼ばれる場所で電気信号を発生させて情報伝達を行いますが、シナプスでの情報伝達の強度は一定ではなく、強まったり弱まったりして柔軟に変化し最適な状態にします。運動調節の際は、プルキンエ細胞ではシナプスの情報伝達が長期に渡って弱まる現象(長期抑圧)が起きます。甲状腺ホルモン作用を弱めたプルキンエ細胞ではこの現象が見られず、長期にわたってシナプスの情報伝達が強まる現象(長期増強)が生じていました。この現象は、プルキンエ細胞内のカルシウム信号が低下しているために生じていることもわかりました(図2)。これらの一連の変化は、プルキンエ細胞が成熟した後に甲状腺ホルモン作用を低下させても生じず、成長期の甲状腺ホルモンがプルキンエ細胞の機能を成熟させることがわかりました。

今回発見された現象は、学習に関わる他の脳領域でも起こり得るとされ、甲状腺ホルモン低下によって引き起こされる様々な精神発達障害に治療の可能性を広げると期待されます。

本研究成果は、2022年11月2日に国際雑誌『米国科学アカデミー紀要』にてオンライン掲載されました。

<用語説明>

(*1) プルキンエ細胞

視覚や聴覚などの感覚情報や大脳皮質からの体の動きの情報を処理し、運動を調節する信号を出ることができる小脳皮質内の唯一の神経細胞。プルキンエ細胞での長期抑圧は適切な運動制御や運動学習に重要とされます。

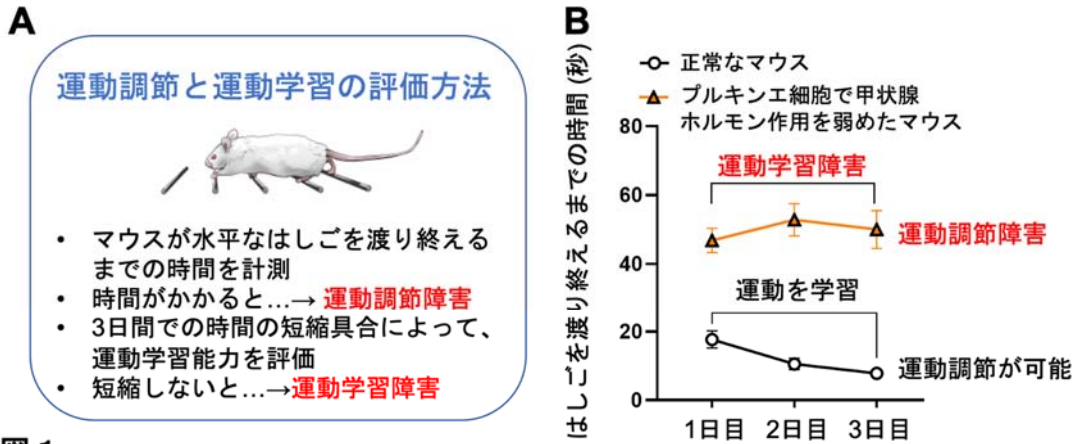


図 1

(A) 水平なはしごを使った運動調節と運動学習の評価方法の説明図。
 (B) はしごを渡り終えるまでの時間の測定結果。運動調節・運動学習能力が正常なら、はしごを渡るのに時間はかからず、3日間で時間が短縮する。プルキンエ細胞で甲状腺ホルモン作用を低下させたマウスは初日から大幅に時間がかかり、3日間での時間短縮も見られなかった。このことより、プルキンエ細胞で甲状腺ホルモン作用を弱めたマウスは運動調節と運動学習に異常があることがわかった。

1. 本件のポイント

- 先天性甲状腺機能低下症で生じる脳発達障害のメカニズムを小脳をモデルに解明
- 小脳プルキンエ細胞の甲状腺ホルモン作用を弱めたマウスを作成し、小脳機能異常が生じることを行動解析で証明
- プルキンエ細胞の興奮性をしらべ、小脳機能発現に重要な長期抑圧を生じる刺激で長期増強が生じることを発見
- 上記の変化がプルキンエ細胞内のカルシウム動態の変化によることを確認
- 成熟後のマウスプルキンエ細胞の甲状腺ホルモン作用を弱めても、上記のような小脳機能異常が生じず、発達期に甲状腺ホルモンが必要であることを確認



	正常マウス	プルキンエ細胞で甲状腺ホルモン作用を低下させたマウス
運動調節 運動学習	 ○	 ×
シナプスでの 情報伝達	長期抑圧 ↓	長期増強 ↑
プルキンエ細胞の カルシウム信号	正常	減弱

図 2 本研究で得られた成果のまとめ

小脳のプルキンエ細胞のみで甲状腺ホルモンの作用を低下させたマウスでは、正常マウスと異なり、プルキンエ細胞内のカルシウム信号が低下しており、シナプスでの情報伝達が逆方向に働くことで運動障害を引き起こす。

2. 本件の概要

甲状腺ホルモンの作用が低下することによって引き起こされる疾患には、様々な原因が挙げられます。生まれつき甲状腺の機能に異常がある場合に加えて、妊娠中にお母さんの甲状腺ホルモンの合成が不十分な場合や、甲状腺ホルモンの原料となるヨウ素が欠乏すると、生まれてくる赤ちゃんは先天性甲状腺機能低下症と呼ばれる、全身で甲状腺ホルモンの作用が低下した状態になってしまいます。

甲状腺ホルモンは、甲状腺ホルモン受容体に結合することで作用しますが、この受容体が甲状腺ホルモンに結合できない遺伝子の異常を持っている場合は、難病に指定されている甲状腺ホルモン不応症となります。

いずれの疾患も、身体の発育不良に加え知的障害や運動障害などの脳機能への影響が見受けられます。現在の一般的な治療法としては、なるべく早期に甲状腺ホルモンの補充を開始することが挙げられますが、治療開始が遅れると身体の発育は正常化しても、知的障害や運動障害は残ってしまう例が報告されています。しかし、甲状腺ホルモンがどのように脳機能の発達に関与しているのかは不明なままでした。その原因として、甲状腺ホルモンは全身の細胞に作用しているため、知的障害や運動障害の原因となっている脳の神経細胞を特定することが難しいとされていたからです。

そこで、鯉淵教授らのグループは、小脳のプルキンエ細胞のみで甲状腺ホルモンの作用を低下させた遺伝子改変マウスを作成し、甲状腺ホルモンがどのように小脳の機能の成熟に関与しているのかを検討しました。すると、このマウスははしごを渡る課題にて、正常なマウスに比べ渡り終えるまでに大幅に時間を要することがわかりました（図1）。

このマウスが示す興味深い点は、身体や小脳の大きさは正常マウスと同じであり、見た目では異常が確認できないのにも関わらず、運動機能が顕著に低下しており、実際に患者さんで見られ得る例と類似していることです。そこで、甲状腺ホルモンを低下させたプルキンエ細胞で何が起きているかを調べることで、より詳細なメカニズムに迫れると考えました。

小脳における運動制御・運動学習に重要とされる長期抑圧の有無を調べたところ、長期抑圧を起こそうとする刺激に対して、逆方向の現象である「長期増強」に転じていました。さらに検証すると、この現象はプルキンエ細胞内のカルシウム信号が低下している為に起こる事象であることも突き止めました（図2）。なお、プルキンエ細胞外のカルシウムイオンの濃度を増加させると長期抑圧が正常に生じました。細胞内のカルシウム信号を上昇させるためには、細胞内の小胞体と呼ばれるカルシウムを貯蔵している部分からのカルシウムの放出が重要とされます。

上記のことから検証を進めた結果、甲状腺ホルモンの作用が低下したプルキンエ細胞では、この小胞体へカルシウムを搬入する役割を持つ SERCA2、カルシウムを放出する 1 型 IP3 受容体という 2 種のタンパク質の遺伝子の発現が低下していることがわかりました。

これらの一連の変化は、プルキンエ細胞が成熟した後に甲状腺ホルモン作用を低下させても生じなかったことから、成長期の甲状腺ホルモンがプルキンエ細胞内のカルシウム信号の維持に必要不可欠であることがわかりました。

3. 社会的意義とこれからの展望

先天性甲状腺機能低下症に対する一般的な治療法は、早期の甲状腺ホルモン補充療法ですが、治療開始が遅れた場合に生じる神経発達障害に対してはホルモン補充の効果は不十分になります。これまで、甲状腺ホルモンがどのように神経細胞に作用しているのかが明らかではなかった故に、甲状腺ホルモン補充以外の治療法の探索は困難でした。そのような状況の中、本研究は小脳をモデルとし、長年謎であった先天性甲状腺機能低下症による脳発達障害の原因を明らかにしました。

今回発見された現象は、知能指数など学習に関わる海馬などの他の脳領域でも起こり得るとされ、甲状腺ホルモン低下によって引き起こされる様々な神経発達障害に治療の可能性を広げると期待されます。

論文情報

Ayane Ninomiya^a, Izuki Amano^a, Michifumi Kokubo^a, Yusuke Takatsuru^b, Sumiyasu Ishii^a, Hirokazu Hirai^c, Nobutake Hosoi^c, Noriyuki Koibuchi^a

Long-term depression-inductive stimulation causes long-term potentiation in mouse Purkinje cells with a mutant thyroid hormone receptor.

Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2022; 119(45): e2210645119. doi: 10.1073/pnas.2210645119.

a: 群馬大学大学院医学系研究科応用生理学分野、

b: 東洋大学食環境科学部健康栄養学科、

c: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学分野

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科応用生理学講座 教授 鯉淵 典之 (こいぶち のりゆき)

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp