



プレスリリース

Press Release

Date : 2015.8.24

表題：甲状腺ホルモンによる血管修復の メカニズムを解明

—動脈硬化の予防・治療法の開発につながる可能性—

趣旨・目的

甲状腺は前頸部に位置し、蝶が翼を広げたような形をした 20g ほどの甲状腺ホルモンを産生する臓器です。甲状腺ホルモンにはヨウ素原子が 4 つ付いたサイロキシン (T4) と 3 つ付いた 3,5,3'-トリヨードサイロニン (T3) があり、甲状腺からは主に T4 が分泌されます。また、甲状腺機能低下症の治療には一般に T4 製剤が用いられます。しかしながら、ホルモンの生理活性という点では T4 に比べて T3 の方がはるかに強く、T4 は標的臓器で活性型の T3 に変換され、甲状腺ホルモン受容体 (TR) を介して遺伝子発現を調節することでその機能を発揮します。甲状腺ホルモンのヨウ素原子を外すことで甲状腺ホルモンを変換する酵素が甲状腺ホルモン脱ヨード酵素であり、1 型 (D1)、2 型 (D2)、3 型 (D3) があります。これらのうち標的臓器で T4 を T3 に変換する働きがあるのは D2 です。甲状腺ホルモンは生体の様々な臓器で作用を発揮します。重要な働きの一つが脂質代謝の調節です。甲状腺機能低下症など甲状腺ホルモンの作用が不足した状態では、コレステロール代謝が滞り高コレステロール血症をきたすため動脈硬化症の原因になります。また、動脈硬化の初期段階では血管内皮細胞と呼ばれる血管の内側を覆う細胞の機能が低下します。血管の内側が傷害された場合には、血管内皮細胞が傷害部位に移動 (遊走) し、血管内側の傷害部位の修復を促すことが知られています。甲状腺ホルモンは血管内皮細胞における一酸化窒素 (NO) の産生を促進し、血管を弛緩させて血圧を下げるとの報告もありますが、甲状腺ホルモンの血管への作用の詳細は明らかではありません。

私たちは、これまでに各臓器における甲状腺ホルモンの作用メカニズムについて研究を進めてきました。今回、甲状腺から分泌された T4 が血管内皮細胞内で D2 により T3 に変換され、遺伝子発現調節を介さずに血管内皮細胞の遊走を促進するという新たな作用メカニズムを明らかにすることができました。この成果は 2015 年 8 月 18 日 (米国東部時間) に米専門誌オンライン版で掲載されました。

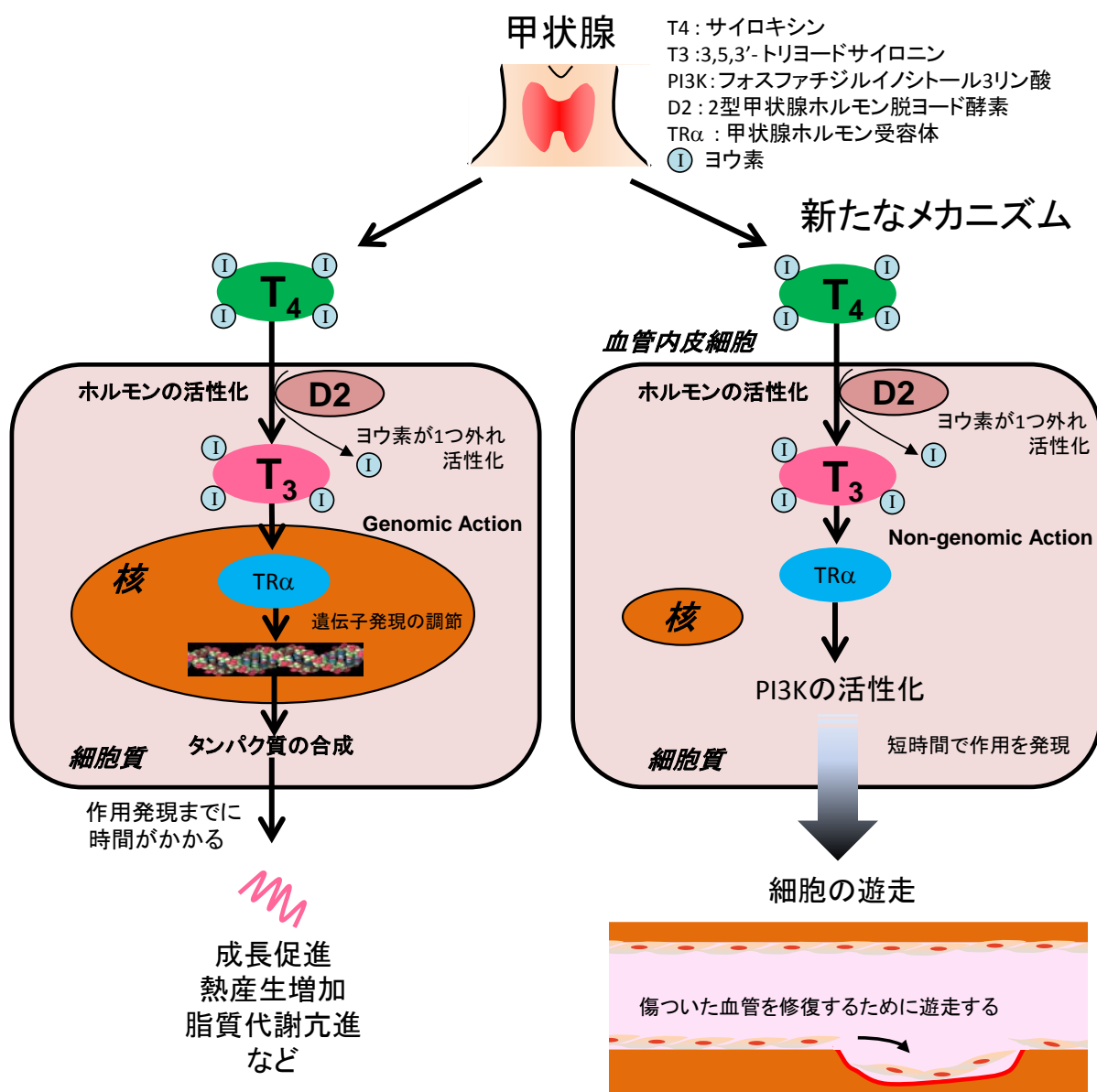
概要

群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学の青木智之助教、村上正巳教授らの研究グループは、培養血管内皮細胞に種々の甲状腺ホルモンを作用させることでどの程度細胞が遊走するかを測定し、甲状腺ホルモンの作用メカニズムを検討しました。

甲状腺からは主に生理活性の乏しい甲状腺ホルモンである T4 が分泌されます。また、甲状腺機能低下症の治療には主として T4 製剤が用いられます。T4 は標的となる器官の細胞内に取り込ま

れた後、甲状腺ホルモン脱ヨード酵素の1つである D2 により活性化され T3 となります。D2 により T4 から変換された T3 が核内の甲状腺ホルモン受容体 (TR) に結合して遺伝子発現調節を介してタンパク質合成を調節することが主な作用メカニズムであると考えられています。従来から知られている遺伝子発現調節作用を介して発揮される甲状腺ホルモンの作用は genomic action¹ と呼ばれています。遺伝子発現調節からタンパク質の合成までは数時間以上必要とします。

本研究ではまず、血管内皮細胞に甲状腺ホルモンを数分間という短時間作用させました。その結果、活性型ホルモンである T3 と非活性型ホルモンである T4 の両方がホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) /Akt の細胞内シグナル伝達系を速やかに活性化することがわかりました。数分という短時間の刺激で PI3K/Akt の活性化を認めた事は、甲状腺ホルモンが遺伝子発現やタンパク質の合成を介さずに作用していることを意味しています (non-genomic action²)。今回実験で用いた血管内皮細胞では 3 つの甲状腺ホルモン脱ヨード酵素のうち D2 の発現のみを認めました。血管内皮細胞の D2 の遺伝子発現を阻害すると T4 から T3 への変換が阻害され、T4 による PI3K/Akt 活性化作用は消失しました。T3 と T4 いずれの甲状腺ホルモンも血管内皮細胞の遊走を促進しましたが、これらの作用は PI3K 阻害剤により消失しました。D2 の遺伝子発現や活性を阻害することにより T4 による細胞遊走促進作用は消失しましたが、T3 の作用は影響を受けませんでした。また、TR の遺伝子発現を阻害すると T3 と T4 によるこれらの作用は消失しました。これらの結果は、T4 が D2 により活性型の T3 に変換され、細胞質の TR に結合して遺伝子発現調



節を介さずに PI3K を活性化することで血管内皮細胞の遊走を促進する可能性を示しています。

以上の結果から、甲状腺ホルモンは遺伝子発現調節を介さずに血管内皮細胞に作用して細胞の遊走を促し動脈硬化の進展を抑制する働きがあること、そのためには甲状腺から主として分泌される T4 は血管内皮細胞内で甲状腺ホルモン脱ヨード酵素である D2 により T3 に変換される必要があることが明らかになりました。

社会的意義とこれからの展望

今回の報告では、甲状腺ホルモンが血管内皮細胞に直接作用して遺伝子発現調節を介さずに遊走を促進し、血管の修復に関与している可能性が示されました。更に T4 の作用は血管内皮細胞内の甲状腺ホルモン脱ヨード酵素である D2 によって活性型の T3 に変換されることによってもたらされることが明らかになりました。今後、血管内皮細胞における D2 による甲状腺ホルモン活性化の調節や甲状腺ホルモン作用をターゲットとした動脈硬化症の新しい治療薬の開発につながる可能性が期待されます。今回の研究成果に基づいて、動脈硬化症の新たな予防法や治療法の確立を目指して研究を進めていきたいと考えています。

本研究は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

甲状腺ホルモンの genomic action¹ と non-genomic action²

甲状腺ホルモンは、作用する細胞内に取り込まれた後、核内で遺伝子発現調節を介してタンパク質合成を調整する事でその作用を発揮するとされます。この作用は甲状腺ホルモンの作用として最初に発見され genomic action¹ として甲状腺ホルモンの一般的な作用機序として知られています。その効果が現れるには数時間から十数時間の長い時間が必要です。一方、non-genomic action² は遺伝子発現調節を介さない甲状腺ホルモンの作用で、genomic action¹ と比較すると数分から数十分といった短い時間でその効果を発現します。最近、non-genomic action の役割が注目されています。

掲載論文

雑誌名 : *Endocrinology* (2015 年 8 月 18 日オンライン掲載)

Type 2 iodothyronine deiodinase activity is required for rapid stimulation of PI3K by thyroxine in human umbilical vein endothelial cells.

Tomoyuki Aoki, Katsuhiko Tsunekawa, Osamu Araki, Takayuki Ogiwara, Makoto Nara,

Hiroyuki Sumino, Takao Kimura, #Masami Murakami (#責任著者)

DOI 番号 : 10.1210/en.2014-1988

本件に関しますお問い合わせ先

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

臨床検査医学 教授 村上 正巳 (むらかみ まさみ)

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

電話 :027-220-7895 FAX :027-220-7720 E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp