

# 内分泌攪乱物質と甲状腺機能

妹尾 久雄  
名古屋大学

## スライド 1

名古屋大学環境医学研究所の妹尾久雄です。甲状腺のセッションの座長を務めさせていただきます。このセッションでは外国からのゲスト講演者としてツァイ博士、サマリユ博士、チェン博士のお三方をお招きしています。どの先生も、甲状腺ホルモン作用解明の分野の著名な科学者でいらっしゃいます。先生方の講演に先立ち、私の方から内分泌攪乱物質と甲状腺ホルモン機能に関する最近の知見を紹介したいと思います。

## スライド 2

発生と代謝においては、甲状腺ホルモンであるサイロキシン、すなわち T4 とトリヨードサイロニン (T3) が重要な役割を果たしています。さらに、TH のもっとも重要な作用の中には、胎児発生期や初期小児期の作用があります。

TH 合成障害が原因の先天性甲状腺機能低下症は、成長遅延と精神発達遅滞が特徴です。

甲状腺ホルモン  $\beta$  受容体遺伝子の変異が原因である甲状腺ホルモン不応症も、重症例では同様の所見を示します。

## スライド 3

ここで、環境内化学物質が甲状腺ホルモン機能に干渉するかどうかを考えてみましょう。周産期において低レベルのダイオキシンやポリ塩化ビフェニル (PCB) に曝露すると、小児の認知機能と運動機能の発達に影響を与えることが明らかにされており、このことから、これらの化学物質は中枢神経発達期において甲状腺ホルモン機能に障害を及ぼすことが考えられます。

## スライド 4

ダイオキシンとポリ塩化ビフェニル (PCB) 類は、甲状腺ホルモン類と構造がよく似ていることから、特に関心を集めてきました。

## スライド 5

Cheek らは、甲状腺ホルモン受容体および血清中の甲状腺ホルモン輸送タンパク質と、複数の内分泌攪乱物質との相互作用について調べました。スライドに示すように、一部の PCB 類は TR  $\beta$  および TBG に弱く結合することが観察されました。さらに注目すべきこととして、ヒドロキシル化 PCB 類の中には、トランスチレチンへの親和性が、内因性のリガンドである T4 よりもはるかに強いものがありました。

## スライド 6

したがって、ヒドロキシル化 PCB 類は TTR に結合することで甲状腺ホルモン機能を抑制する可能性があります。特に、げっ歯類や両棲類などのように、主要な T4 結合タンパク質が TTR である動物ではなおさらです。PCB 類が結合すると遊離 T4 が開放され、その結果、代謝が促進されます。

## スライド 7

ダイオキシン類と PCB 類が芳香族炭化水素受容体 (AhR) に結合することは、現在では明らかになっています。このスライドは、AhR が Arnt と複合体を形成することで、標的遺伝子の転写を活性化する様子を示したものです。

#### スライド 8

AhR が関与して、胆汁への甲状腺ホルモン排泄量を増大させる経路が最近明らかにされました。我々は、ダイオキシンは、肝細胞内の T4 輸送体として知られている L-アミノ酸輸送体を誘導することを最近報告しました。また、ダイオキシンと PCB 類は肝臓の T4-UDPP グルクロニルトランスフェラーゼを誘導することも知られています。ダイオキシンと PCB 類のこうした作用によって、T4 の取り込み、グルクロニル抱合、胆汁への排泄の促進が起こり、その結果として、高濃度の内分泌攪乱物質に曝露した母体から生まれた子どもに甲状腺機能低下症が引き起こされます。

#### スライド 9

塩化ダイオキシン類やその近縁物質への生後の曝露によって甲状腺機能に抑制が起きることが、日本の母乳養育児で報告されています。ダイオキシン類の摂取量が多いほど、サイロキシンの血清濃度が低下し、TSH 濃度が上昇していきます。

#### スライド 10

PCB 類も甲状腺ホルモン様の作用を発揮します。これも TR を介してのものである可能性があります。PCB 類を妊娠ラットに投与すると、P15 (生後 15 日) の子個体において RC3/ニューログラニンなどの T3 応答遺伝子にアップレギュレーションが起きますが、反対に、母体の T4 レベルは検出レベル未満にまで減少します。

#### スライド 11

これからお見せする何枚かのスライドで、甲状腺ホルモン受容体について説明します。このスライドは、TR の機能ドメインを図にしたものです。N 末端ドメインは A/B ドメインと呼ばれ、転写活性化に重要です。C 領域は DNA 結合ドメインで、標的遺伝子の甲状腺ホルモン応答エレメントと相互作用をします。D 領域はヒンジ領域といい、核移行シグナルおよびコプレッサーと結合する表面を有します。C 末端の E 領域は、T3 結合ドメインで、これもまた、コアクチベーター相互作用と転写活性化において重要なものです。

#### スライド 12

TR は、2 つの異なる遺伝子にコードされています。第 17 染色体にある  $\alpha$  遺伝子が、 $\alpha 1$  および  $\alpha 2$  アイソフォームをコードしています。第 3 染色体にある  $\beta$  遺伝子が  $\beta 1$  および  $\beta 2$  アイソフォームをコードしています。 $\alpha 2$  は T3 とは結合しないので、受容体としての機能を果たしません。この種のアイソフォームは、その他の受容体の機能の抑制に与かると考えられます。各アイソフォームの発現は、部位特異的、時期特異的に制御されます。すなわち、甲状腺ホルモンは、感受性のある臓器の感受期 (critical period) において、作用を発現します。

#### スライド 13

このスライドは、T3 が関与する転写におけるコリプレッサーとコアクチベーターの役割を表したものです。詳しいことはツァイ博士が講演なさいます。

リガンドが結合しておらず、レチノイド X 受容体と複合体を形成した TR は、コリプレッサーと結合し、Sin3 を介してヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と複合体になります。次に HDAC がヒストンを脱アセチル化し、一般的な転写因子がアクセスできないクロマチン構造にします。TR に T3 が結合すると、TR はコリプレッサー複合体を解離させ、SRC-1、CBP や P/CAF といったコアクチベーター複合体をリクルートします。すると、これらコアクチベーターがヒストンアセチルトランスフェラーゼと結合します。ヒストンのアセチル化によってクロマチン構造が改変され、転写を活性させる GTF (General Transcription Factors) 類がアクセス可能になります。

#### スライド 14

これから何枚かのスライドでは、カエルの発生における TR の機能について説明します。

*Xenopus laevis* は、その他の脊椎動物と同様に、TR $\alpha$  と TR $\beta$  の 2 種類の TR アイソフォームを有しています。TR $\alpha$  は、甲状腺が形成されないうちから、広範囲の組織に分布しています。TR $\beta$  は、それ自体が TH 応答遺伝子であり、変態期において内因性 TH の増大とともに増加します。

変態前期においては、TH 濃度と TR $\beta$  レベルは非常に低くなっています。変態前期は、肢の伸長や脳での DNA 複製といったオタマジャクシの発育の初期現象が起きる時期です。

TR $\beta$  と TH の上昇は、鰓と尾が再吸収されて消化管の再構築といった最終的な変化が起きる変態のクライマックス期に頂点に達します。このように、TR は変態発生に関与していると考えられます。

#### スライド 15

このスライドは、カエル変態の多様な発生プログラムをドミナントネガティブな甲状腺ホルモン受容体によって抑制した Schreiber らの最近の知見を示したものです。Schreiber らは、TRDN $\alpha$  というドミナントネガティブな TR $\alpha$  を作成しました。これは、緑色蛍光タンパク質遺伝子 (GFP) と、C 末端活性化ドメインを欠いたドミナントネガティブな TR をコラーゲンプロモーターにつないで導入した構造になっています。対照には、コラーゲン遺伝子プロモーターを導入した GFP 遺伝子を用いました。導入遺伝子の発現は至る部位で見られ、変態発生が抑制されました。

#### スライド 16

TRDN $\alpha$  で見られた劇的な効果を、下図に示しました。T3 を 7 日間処置すると、Col:GFP 対照群では尾が吸収され、脳が発達しました。しかし、TRDN $\alpha$  では変態発生が完全に停止しました。

#### スライド 17

*In vitro* で合成した mRNA を *X. laevis* の受精卵に注入することで胚子における TR を過剰発現させ、さらにその胚子に TH を付与すると、胚発生に異常が起こり、レチノイン酸による奇形に似たものになります。

したがって、カエルにおいては甲状腺ホルモン機能の変化によって奇形が引き起こされる可能性が考えられます。

#### スライド 18

これが、私がお話しする序論の最後のスライドです。日本では、出生率は一貫して減少しているにもかかわらず、クレチン症の発生率が顕著に増加しています。この発生率増加は、内分泌攪乱化学物質の広がりに関連しているのでしょうか。その答えは、甲状腺ホルモンの専門家とカエルの発育を研究している生物学者との共同研究によって解明されるでしょう。

#### スライド 19

最後に、甲状腺ホルモンの機能に影響を及ぼす内分泌攪乱物質は、甲状腺機能低下症、奇形発生、がんなど、さまざまな表現形として現れうるということを指摘しておきます。ご静聴ありがとうございました。