

# ゾラー博士の講演へのコメント

鯉淵 典之

群馬大学生理学第一講座

ご紹介ありがとうございました。私の講演のタイトルは「発達中の脳に対する甲状腺ホルモンの作用研究における *in vivo* モデル」です。この講演では、甲状腺ホルモンの作用と、内分泌攪乱作用の可能性を調べるためのモデル系として、齧歯類の小脳について主にお話しします。スライドをお願いします。

ゾラー博士のご指摘のように、一部の内分泌攪乱化学物質は、甲状腺ホルモン系を介して脳に、それも特に発達期に作用する可能性があります。作用の中には甲状腺を介して発揮されるものがあり、その場合にはゾラー博士が示したように、甲状腺ホルモンの産生が内分泌攪乱化学物質によって変化している可能性があります。

さらに、甲状腺ホルモンは、脳機能を制御する数多くの器官に作用しますので、内分泌攪乱化学物質による甲状腺ホルモンレベルの変化がそういった末梢組織の代謝を変化させ、それが間接的に脳機能に影響を与える可能性があります。

また、甲状腺ホルモン受容体は中枢神経系に広く発現します。甲状腺ホルモンとある種の内分泌攪乱化学物質の構造がそっくりであるために、内分泌攪乱化学物質が甲状腺ホルモン受容体を介して脳に直接作用する可能性があります。以上のように、甲状腺ホルモン系に対する内分泌攪乱化学物質の作用を研究するためには、その作用部位を明確にする必要があります。そのことを目的としたモデル系として、私は齧歯類の小脳を提唱したいと思います。次のスライドをお願いします。

ゾラー博士のグループも胎生期大脳における甲状腺ホルモン感受性遺伝子についてのすばらしい業績をあげられています。胎生期の脳発達における甲状腺ホルモンの役割を理解するためには、ゾラー博士の研究がとても重要であることはもちろんです。

しかしながら、モデル系としては、齧歯類の小脳が有用ではないかと私は申し上げたいです。齧歯類の小脳をモデルにした場合、このスライドに示したように、周産期における甲状腺ホルモンレベルの低下によって小脳の発達に異常が引き起こされます。異常としては、小脳が比較的小さくなることや、プルキンエ細胞の樹状突起分岐の抑制などがあります。甲状腺ホルモンが小脳の発達に直接的に作用するという証拠がいくつか得られています。その証拠の一つは、黒田博士が後で発表します。次のスライドをお願いします。

齧歯類小脳をモデル系として用いることには、いくつか利点があります。第 1 に、齧歯類では小脳の発達は出生後に起こります。小脳以外の部位は出生前に発達します。実際のところ、ヒトの場合では小脳の発達は出生前です。つまり出生後の発達は齧歯類小脳にきわめて特異な点です。

したがって、周産期において甲状腺機能低下症を発病すると、小脳発達に異常が引き起こされます。言い換えれば、齧歯類では小脳発達期に甲状腺機能を精確に操作し甲状腺ホルモンの作用部位と機序を研究することが可能であるということです。

第 2 の利点は、小脳皮質の構造が、脳の他の部位に比べて比較的単純であることです。細胞の種類は顕微鏡で容易に判別できます。それぞれの細胞種の発達に対する甲状腺ホルモンの役割はすでに明確になっています。最後の利点は、これがもっとも重要ですが、甲状腺ホルモンが小脳発達を制御する作用には、臨界期が存在することです。

脳の発達期において、脳発達の特定の段階で特定の物質が作用できるのは、非常に限られた時間枠の中だけです。この時間枠のことを臨界期と言います。齧歯類小脳の場合は、甲状腺ホルモン作用の臨界期は出生後の 14 日間です。後ほどお話ししますが、甲状腺ホルモンを介した小脳発達に関与する可能性のある化学物質が多く知られています。次のスライドをお願いします。

甲状腺機能が低下したマウスにおける小脳の形態学的な発達異常について、すでに数種類が複数の研究者によって認識されています。このスライドにありますように、プルキンエ細胞の樹状突起の分岐が甲状腺機能低下症によって抑制され、外顆粒細胞層から内顆粒細胞層への顆粒細胞の移動が遅延します。次のスライドをお願いします。

このスライドは少々ややこしいですので、詳細に立ち入ることはしません。このスライドで示しているのは、物質間で起こり得る相互作用によって甲状腺ホルモンを介した小脳発達に関与する可能性がある、ということです。あまり細かい内容をお話しするつもりはありませんが、いくつかの重要な段階があることにお気づきでしょう。それらが、甲状腺ホルモンの作用を引き起こすのに決定的に重要である可能性があります。

その第1の段階は、T4が優先的に血液脳関門を通過する段階です。T4はその後アストロサイトに取り込まれ、そこで脱ヨウ素化して、活性型であるT3になります。T3はさらにニューロンに輸送され、核の甲状腺ホルモン受容体に結合します。甲状腺ホルモン受容体は、リガンドで調節される転写因子です。次いで、T3-TR複合体は、小脳発達にとって重要な遺伝子群を直接的に調節したり、重要な遺伝子を調節するその他の転写因子を調節したりします。

また、甲状腺ホルモン受容体の作用が、発生的に調節されているその他の転写因子や、PKCやCaMキナーゼのようなリン酸化によって、変化を受けることもあり得ます。

その他に、T4が関与する非遺伝子的経路も提唱されています。この系では、内分泌攪乱化学物質によって、T3と甲状腺ホルモン受容体との結合が抑制または活性化される、というのがもっとも考えられることです。しかし、内分泌攪乱化学物質の作用部位は、その他にもいくつかあり得ることを忘れてはなりません。

結論としては、甲状腺ホルモンが関与する脳発達に対する内分泌攪乱化学物質の作用を研究するにあたっては、発達中の小脳が有用であると言えます。その理由として、小脳の発達時期、構造、甲状腺ホルモン作用の臨界期が明確であること、この系に関与する物質が明らかになっていること、などが挙げられます。現在我々は、この系を用いて、内分泌攪乱化学物質の作用部位を明らかにする研究を進めています。ご静聴ありがとうございました。