

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09793

研究課題名(和文) 行動発現の神経基盤を制御する甲状腺ホルモン作用の新機軸

研究課題名(英文) Novel mechanisms of thyroid hormone action on the behavioral expression.

研究代表者

内田 克哉 (Uchida, Katsuya)

東北大学・情報科学研究科・助教

研究者番号：40344709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳発達期において甲状腺ホルモン欠乏を経験したマウスではカルシウム結合タンパク質であるパルプアルブミンの発現低下が観察されるとともに、レット症候群の責任遺伝子であるMeCP2発現も低下した。このようなマウスでは体性感覚野の形成不全が観察されるとともに、自発運動量の異常とサーカディアンリズムの変調が観察された。パルプアルブミンやMeCP2の発現異常はいくつかの精神疾患に共通して見られる現象であるため、本研究結果をもとに、現在、我々は甲状腺モデルから行動発現異常につながる分子機構を探索している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

甲状腺ホルモン欠乏による組織・生理学的な変化は、いくつかの点で、自閉症や統合失調症と類似性が極めて高い。甲状腺ホルモン欠乏によるクレチン症は、適切な時期の治療を怠ると、精神遅滞を引き起こすことになる。本研究結果より、我々は、精神疾患と、この甲状腺モデルの間には、共通の分子基盤が存在するとの仮説に至った。精神機能発現における分子メカニズムの解明は社会的要請が強く、これは本研究の継続した展開を強く後押しするものである。

研究成果の概要(英文)：TH insufficiency during perinatal period showed a decrease in the expression of parvalbumin (PV) in the neocortex and the hippocampus of the pups at PD 14. A significant decrease in methyl CpG-binding protein 2 (MeCP2)-positive neuronal nuclei was also observed in cortical layer 2/3 of the cerebral cortex but not the hippocampus. The brains were then stained with CUX1, a maker for cortical layer 2/3. In comparison with normal mice, CUX1 signals were decreased in the somatosensory cortex of the hypothyroid mice. Since CUX1 regulates the formation of neuronal spine and the branching of the dendrites, the morphological failure being observed in hypothyroidism may attribute to the disproportionate expression of the molecule. Further, the hypothyroid mouse showed abnormal behavior related circadian rhythm. However molecular mechanisms are mostly unclear. Further studies are required to elucidate the molecular mechanisms.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：甲状腺ホルモン パルプアルブミン MeCP2 甲状腺機能低下症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胎生期から幼少にかけての生体を取り巻く環境は、個体成熟後の脳機能に影響を与える。甲状腺ホルモンの欠乏は臨床的にはクレチン症として、精神遅滞などの知的障害を引き起こすことが古くから知られていた。しかしその成因は未解明な点が多い。我々は、甲状腺ホルモンが海馬のニューロン新生や抑制性介在ニューロンの成熟に必須であることを見出した。このような現象が観察されたため、甲状腺ホルモンは我々の想像を超えて、脳形成のあらゆる側面に機能的関与を示すものと推察され、今一度組織学的な解析に立ち返ることとなった。

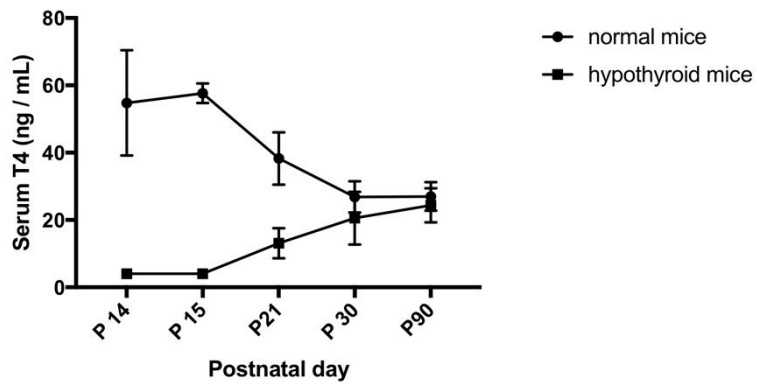


図1 抗甲状腺剤抜去後の血中甲状腺ホルモンの推移
正常飲水に置換後、約2週間程度で有意差はなくなった。

2. 研究の目的

甲状腺ホルモン受容体は脳のほぼ全ての細胞に発現しており、多彩な役割を有することが容易に推察される。甲状腺ホルモンが成体ニューロン新生に重要な役割を演じていることを見出したため、本研究では、脳発達期における甲状腺ホルモンの神経成熟における役割と、幼少期に甲状腺ホルモン欠乏を経験した個体が性成熟後にどのような変化を見せるかを追跡調査した。

3. 研究の方法

妊娠 17.5 日目の母マウスに抗甲状腺剤 (0.1%メチマゾール、1%過塩素酸カリウム) を飲水投与し、仔マウス出生後 14 日までこれを継続させた。翌日または生後 3 ヶ月後に脳サンプルを回収した。加えて血中ホルモンを測定するために、出生後 14、15、21、30、90 日目に仔マウスから採血を行なった。パルプアルブミン細胞の動きを確認するために、仔マウスにプロモデオキシウリジン投与しパルスチェイス試験を行った。そのほか、パルプアルブミン、MeCP2、CUX1 染色を行い、かつ、ImageJ を用いて大脳皮質の 2・3 層の面積を測定した。加えて、甲状腺ホルモン欠乏を経験した生体の生体リズムを測定した。

4. 研究成果

脳発達期において甲状腺ホルモン欠乏を経験したマウスではカルシウム結合タンパク質であるパルプアルブミンの発現低下が観察されるとともに、レット症候群の責任遺伝子である MeCP2 発現も低下した。こ

expression of PV in the Cortex

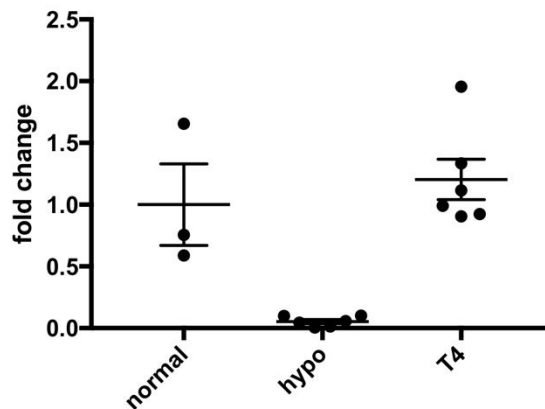


図2 大脳皮質におけるパルプアルブミン mRNA 発現リアルタイム PCR によるパルプアルブミン mRNA の定量的解析を行った。左寄り正常個体群、抗甲状腺剤投与群、抗甲状腺剤 + 外因性甲状腺ホルモン投与群。出生後より甲状腺ホルモンを投与した実験群の mRNA 量は正常個体と同程度となった。パルプアルブミン mRNA 発現が甲状腺ホルモン依存であることを示している。

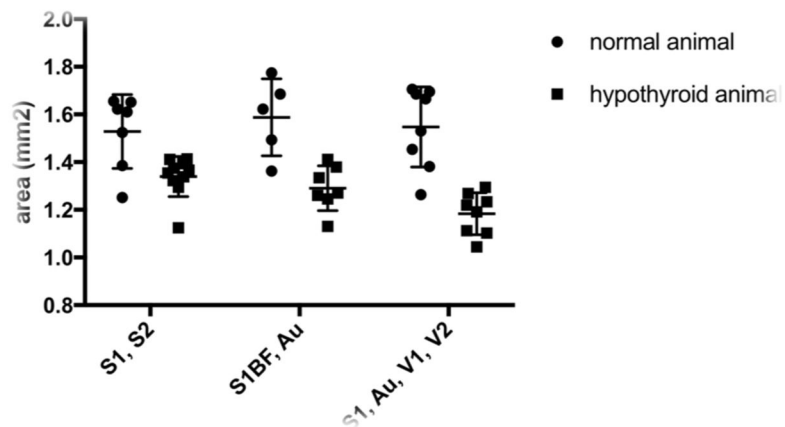


図3 MeCP2 発現の低下した大脳皮質 2/3 層の面積比較
体性感覚野を吻側から尾側にかけて3分割して面積比較を行った。2元配置分散分析は領域間に差は認めなかったものの、実験群間の有意な差を認めた。

のようなマウスでは体性感覚野の形成不全が観察されるとともに、CUX1 の継続した減少が観察された。甲状腺機能低下症では、樹状突起の形成不全が知られていたが、CUX1 ノックアウトマウスではスパインや突起形成不全が観察されることから、甲状腺機能低下症において観察されるこの現象は、CUX1 に依存したものかもしれない。また、自発運動量の異常とサーカディアンリズムの変調が観察された。特にタウ時間の短縮が認められ、これは外因性のサイロキシン投与によってレスキューされることから、ホルモン依存性の変調であると推察された。プルプアルブミンや MeCP2 の発現異常はいくつかの精神疾患に共通して見られる現象であるため、本研究成果をもとに、現在、我々は甲状腺モデルから行動発現異常につながる分子機構を探索している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 吉田 侑冬, 内田 竜生, 内田 克哉, 井樋 慶一, 中尾 光之, 片山 統裕	4. 巻 MBE2018-33
2. 論文標題 メチマゾール誘発一過性甲状腺機能低下症マウスの行動試験と安静時脳機能結合の解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 信学技報	6. 最初と最後の頁 31-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Katsuya Uchida, Hiroko Otsuka, Masahiro Morishita, Shinji Tsukahara, Tatsuya Sato, Kenji Sakimura, Keiichi Itoi.	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Female-Biased Sexual Dimorphism of Corticotropin-Releasing Factor Neurons in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Sex Differences	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1186/s13293-019-0221-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Keiichi Itoi, Ikuko Motoike, Ying Liu, Sam Clokie, Yasumasa Iwasaki, Katsuya Uchida, Tatsuya Sato, and Greti Aguilera	4. 巻 25
2. 論文標題 Genome-wide analysis of glucocorticoid-responsive transcripts in the hypothalamic paraventricular region of male rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 38-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1210/en.2018-00535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 内田克哉	4. 巻 0
2. 論文標題 「ゴルジ染色」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳科学辞典	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.14931/bsd.7511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内田克哉、蓮岡健太郎、井上梨香、守屋孝洋、小林健一、佐藤達也、井樋慶一
2. 発表標題 幼若期の一時的な甲状腺ホルモン欠乏が成体マウスのサーカディアンリズム の形成を攪乱する
3. 学会等名 第34回日本甲状腺病態生理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田克哉、大塚寛子、森下雅大、塚原伸治、佐藤達也、井樋慶一
2. 発表標題 分界条床核コルチコトロピン放出因子含有ニューロンの性差
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田克哉、蓮岡健太郎、守屋孝洋、小林 健一、井樋慶一
2. 発表標題 幼若期の甲状腺ホルモンの欠乏はマウス大脳皮質感覚野におけるmethyl-CpG binding protein 2発現を低下させる
3. 学会等名 第89回日本動物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内田克哉、蓮岡健太郎、守屋孝洋、小林 健一、井樋慶一
2. 発表標題 マウス甲状腺機能低下症モデルの大脳皮質感覚野におけるmethyl-CpG binding protein 2発現低下に関する報告
3. 学会等名 第61回日本甲状腺学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 侑冬, 内田 竜生, 内田 克哉, 井樋 慶一, 中尾 光之, 片山 統裕
2. 発表標題 メチマゾール誘発一過性甲状腺機能低下症マウスの行動試験と安静時脳機能結合の解析
3. 学会等名 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会 (NC) MEとバイオサイバネティックス研究会(MBE)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuya Uchida, Rika Inoue, Kentaro Hasuoka, Takahiro Moriya, Keiichi Itoi.
2. 発表標題 Thyroid hormone deficiency during neurodevelopmental period induced a decreased in parvalbumin expression in the GABAergic interneurons and a disturbance of circadian rhythm.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 蓮岡健太郎、内田克哉、對馬千紗都、井上莉香、木村隼也、井樋慶一、平澤典保、守屋孝洋
2. 発表標題 クレチン症モデルマウスにおける体内時計の機能異常と甲状腺ホルモン補充療法における改善効果
3. 学会等名 日本薬理学会北部支部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内田克哉、井上莉香、蓮岡健太郎、守屋孝洋、佐藤達也、井樋慶一
2. 発表標題 出生後の一時的な甲状腺ホルモン欠乏がパルプアルブミン遺伝子発現と概日リズムに与える影響
3. 学会等名 日本動物学会第88回富山大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内田克哉、井上莉香、蓮岡健太郎、守屋孝洋、佐藤達也、井樋慶一
2. 発表標題 脳発達期の一時的な甲状腺ホルモン欠乏がもたらすパルブアルブミン遺伝子発現と概日リズムへの影響
3. 学会等名 日本甲状腺学会第60回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 蓮岡健太郎、内田克哉、對馬千紗都、井上莉香、木村隼也、井樋慶一、平澤典保、守屋孝洋
2. 発表標題 発達期の甲状腺機能低下症が成長後のマウスの体内時計機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本時間生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内田克哉、小林健一、布施俊光、井樋慶一
2. 発表標題 Thyroid hormone deficiency retards maturation of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cortex and hippocampus of the mouse.
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内田克哉、井上梨香、守屋孝洋、布施俊光、井樋慶一
2. 発表標題 幼若期の甲状腺ホルモン不全はパルブアルブミン発現を抑制し自発運動量の変化を誘発する
3. 学会等名 日本神経内分泌学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Katsuya Uchida, Rika Inoue, Takahiro Moriya, Toshimitsu Fuse, Keiichi Itoi
2. 発表標題 Early life of Thyroid hormone deficiency retards a maturation of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cortex and hippocampus of the mouse.
3. 学会等名 The joint meeting of the 22nd International Congress of Zoology and the 87th Meeting of the Zoological Society of Japan.
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井樋 慶一 (Itoi Keiichi) (60232427)	東北大学・情報科学研究科・教授 (11301)	