

平成 30 年 5 月 10 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19562

研究課題名(和文) ヒトにおけるマクロTSHの睡眠障害との関連に関する検討

研究課題名(英文) The association between serum macro TSH Level and sleep disorder

研究代表者

角谷 学 (Kadoya, Manabu)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：90755109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究において、我々はマクロTSHとフリーTSHの構造上の違いや、睡眠の質との関係をヒトにおいて検討した。その結果、血中マクロTSHの上昇は睡眠の質の悪化と関係していた。この関係は、マクロTSHの糖鎖構造とも関係していることがわかった。マクロTSHは睡眠障害マーカーとして活用できる可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We investigated structural differences between serum macro TSH and free TSH and the association of macro TSH with sleep quality in humans. In results, increase in serum macro TSH levels is associated with low sleep quality and is regulated in a distinct fashion from free TSH potentially due to an altered glycosylation structure. We showed the possibility that macro TSH was a marker of sleep disorder.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：マクロTSH 睡眠障害

1. 研究開始当初の背景

過労死が社会問題化する中で、近年、心脳血管疾患発症においては高血圧や糖尿病といった古典的なリスク因子以外に、睡眠障害や疲労といった新規リスク因子が注目されている。研究代表者らは2010年から睡眠と動脈硬化や将来の心脳血管疾患発症との関連をテーマに研究を開始し、現在、睡眠や疲労、自律神経機能といった心脳血管疾患発症の新規リスク因子を多く含んだ前向きコホート研究 (Hyogo Sleep Cardio-Autonomic Atherosclerosis Study: HSCAA Study) を世界で先駆的に展開してきた。2014年、申請者らは神経栄養因子の Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) の低下が自律神経機能と関連しながら夜間高血圧発症に関わることを見出した (Kadoya M et al: Plos One 25:9(8):e105977,2014)。この BDNF が関与する自律神経機能の低下に睡眠障害が関わる可能性が想定され、睡眠障害の生体への影響に強い関心を持つこととなった。2015年には睡眠障害が自律神経機能と関連しながら頸動脈における血管硬化 (Kadoya M et al: Atherosclerosis 238:409-414,2015) や夜間血圧変動 (Kadoya M et al. submitted) と関係することを明らかにしている (図1)。このように将来の心脳血管疾患発症予防のために睡眠障害改善へ早期の取り組みが必要であると考えられた。

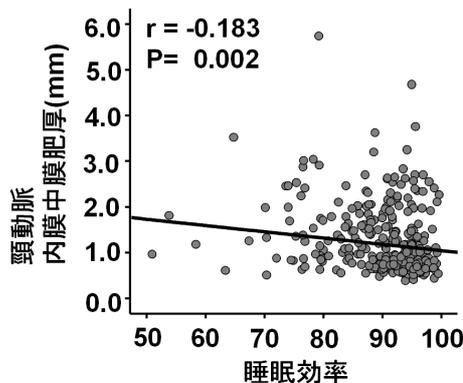


図1. 睡眠障害による睡眠効率の低下は頸動脈の動脈硬化と有意に関連する

そうした中で、2014年に下垂体の隆起葉由来の TSH がメラトニンの制御を受けることで睡眠周期と関わる可能性が基礎研究において報告された (Ikegami K, et al: Cell Reports 9:801-809,2014)。従来から TSH は下垂体前葉に存在する TSH 産生細胞から分泌され、甲状腺ホルモンの分泌を促すと考えられている。この TSH 産生細胞は下垂体の隆起葉にも認められることが以前から確認されていたが、その存在意義や作用は不明であった。その後、隆起葉の TSH 産生は光刺激による影響を受けること、また隆起葉には睡眠周期に関わるメラトニン受容体が多く存在することが報告され、隆起葉由来の TSH と睡眠周期との関連が示唆されていた。2014年、Ikegami らによって隆起葉由来の TSH

がメラトニンの制御を受けて視床下部に作用し睡眠周期に影響を与える可能性が基礎研究において報告された。この隆起葉由来の TSH は血液中に分泌され、免疫グロブリンの IgG と結合した複合体「マクロ TSH」を形成することも示された。しかし、ヒトにおける「マクロ TSH」の実際の機能や病態生理は現在まで明らかにされていない。ただし「マクロ TSH」はヒトにおいても前葉由来の TSH とは全く異なった機能を有している可能性は示唆されていた (Hattori N, et al: Clinical Endocrinology 0:1-8,2014)。

2. 研究の目的

本研究はヒトの隆起葉由来と考えられる TSH の血中における形成体であるマクロ TSH の構造解析を行い、マクロ TSH 量と実際の睡眠状況との関連を検討し、マクロ TSH を睡眠障害における標的因子として臨床応用していくための研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者らが遂行している HSCAA 研究の登録者のデータを用いて解析を行う。

- (1) TRH (Thyrotropin-releasing hormone) 刺激に伴う血中マクロ TSH の変動解析
- (2) 血中マクロ TSH の日内変動
- (3) 血中マクロ TSH と睡眠指標との関係
- (4) ヒト隆起葉由来 TSH と考えられるマクロ TSH の糖鎖構造解析

4. 研究成果

(1) ヒトの血中マクロ TSH は視床下部から分泌される TRH 刺激によって上昇していた (図2)。本結果から、ヒトの下垂体隆起葉由来の TSH は前葉由来の TSH と同様に視床下部から分泌される TRH の刺激を受け分泌が促されることを明らかにした。

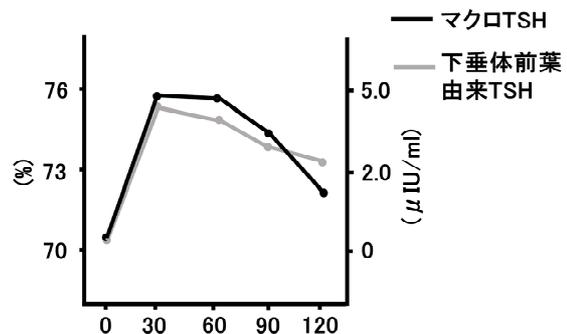


図2. マクロTSHはTRH刺激に反応する

(2) ヒトの血中マクロ TSH は早朝から夕方にかけて上昇し夜間に低下する日内変動を呈していた (図3)。この結果から、ヒトの下垂体隆起葉由来の TSH はメラトニンのような日内リズムを有するホルモンの刺激を受ける可能性があることを明らかにした。

(3) マクロ TSH の分布については、TSH 値が正常範囲にあるにも関わらず、ほとんどすべての患者の TSH の 60-90% が血清蛋白と結合したマクロ TSH として存在していた。また、マクロ TSH の高い群では肥満や糖尿病、脂質異常症の罹患率が有意に高かった。アクチグ

ラフは加速度から睡眠障害に伴う夜間の体動を検知し睡眠状態を他覚的に計測する。年齢や性別などを考慮した重回帰分析にて、高マクロ TSH 群は低マクロ TSH 群に対し有意に夜間の体動が上昇していた(表 1)。この関係は通常の血液検査で測定される TSH では認めなかった。本結果から隆起葉由来の TSH 及びその血中複合体であるマクロ TSH はヒトにおいて睡眠障害と有意に関連し、この分野における標的因子となる可能性があることを明らかにした。

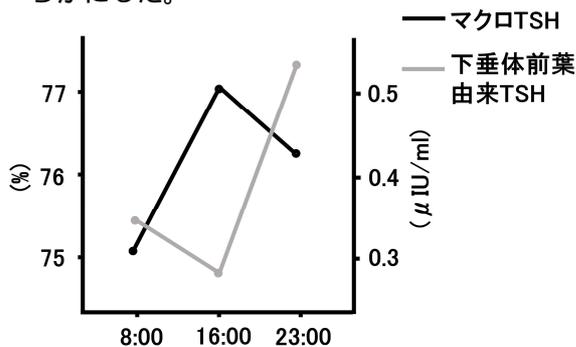


図3. マクロTSHは早朝から夕方にかけて上昇し、夜間にかけて低下する日内変動を示す。

独立変数	β	P
年齢	0.051	0.413
性別 (男性=1, 女性=0)	0.061	0.284
BMI	0.109	0.072
高血圧	0.111	0.063
脂質異常症	0.009	0.875
糖尿病	-0.077	0.208
マクロTSH (高=1, 低=0)	0.145	0.013

従属変数: 夜間平均活動量

表1. マクロTSHは睡眠指標と関連する

(4) 構造解析の検討では、ゲル濾過法によって血清 TSH はマクロ TSH 及びフリー TSH の 2 分画に分離された(図 4)。

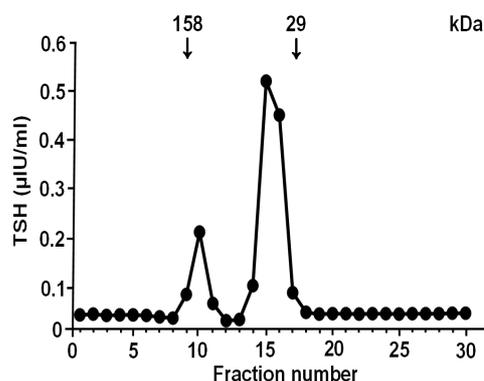


図4 血清TSHはマクロTSH及びフリーTSHの2分画に分離される

ポリアクリルアミド電気泳動ではマクロ TSH とフリー TSH の間に蛋白構造の違いを認めなかった。しかし、レクチンクロマトグラフィーを用いた糖鎖構造解析において、マクロ

TSH はレクチンカラムに非結合の TSH の割合が多く、一方、フリー TSH はカラムへ結合した TSH の割合が高かった。(図 5、6) このことからマクロ TSH はフリー TSH とは糖鎖構造の異なった TSH が免疫グロブリンと結合した状態であることが示された。

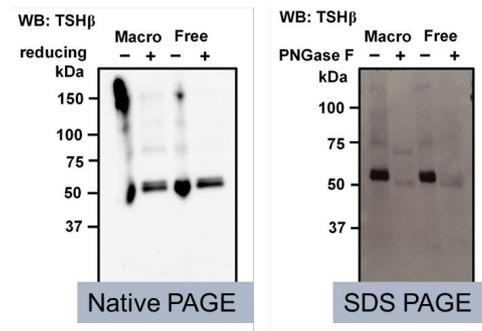


図5 マクロTSHとフリーTSHの間に蛋白構造の違いを認めなかった

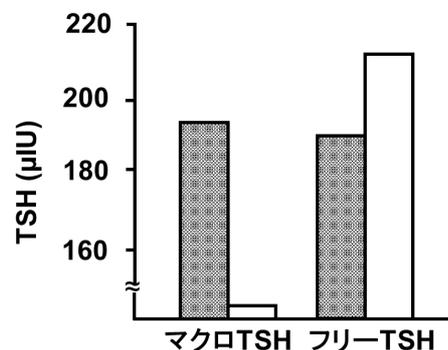


図6 マクロTSHはフリーTSHと糖鎖構造の違いを認めた

我々の研究グループは睡眠と動脈硬化や将来の心脳血管疾患発症との関連をテーマに研究を継続し、前向きコホート研究である HSCAA Study を世界で先駆的に展開している。本研究も我々の成果を基盤として想起したテーマであり、他に類似した報告はない。今回見出された関係は今まで全く報告がなく、睡眠障害を考える上で極めて興味深い。このマクロ TSH 及び睡眠状況の関連については非常に独創的で、今後、睡眠障害に対する新たな治療戦略、創薬へとつながる可能性が強く期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Manabu Kadoya, Sachie Koyama, Akiko Morimoto, Akio Miyoshi, Miki Kakutani, Kae Hamamoto, Masafumi Kurajoh, Takuhito Shoji, Yuji Moriwaki, Masahiro Koshiba, Tetsuya Yamamoto, Masaaki Inaba, Mitsuyoshi Namba and Hidenori Koyama. Serum Macro TSH Level is Associated with Sleep Quality in Patients with

Cardiovascular Risks: HSCAA Study. Sci. Rep. 7, 44387; 2017. DOI: 10.1038/srep44387

〔学会発表〕(計2件)

角谷 学、小山英則、森本晶子、中 真理子、三好晶雄、角谷美樹、濱本住恵、藏城雅文、庄司拓仁、小柴賢洋、森脇優司、難波光義. ヒトにおけるマクロ TSH と睡眠障害に関する検討. 第 89 回日本内分泌学会学術総会、2016 年

角谷 学、小山英則、森本晶子、中 真理子、三好晶雄、角谷美樹、濱本住恵、藏城雅文、庄司拓仁、小柴賢洋、森脇優司、難波光義. マクロ TSH は血糖変動と関連し 2 型糖尿病で上昇する-HSCAA 研究- 第 59 回日本糖尿病学会学術集会、2016 年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角谷 学(KADOYA, Manabu)
兵庫医科大学 医学部、助教
研究者番号：90755109

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()