

甲状腺ホルモンアナログ TRIAC に注意

—新たな機序を介した内分泌かく乱作用を発見—

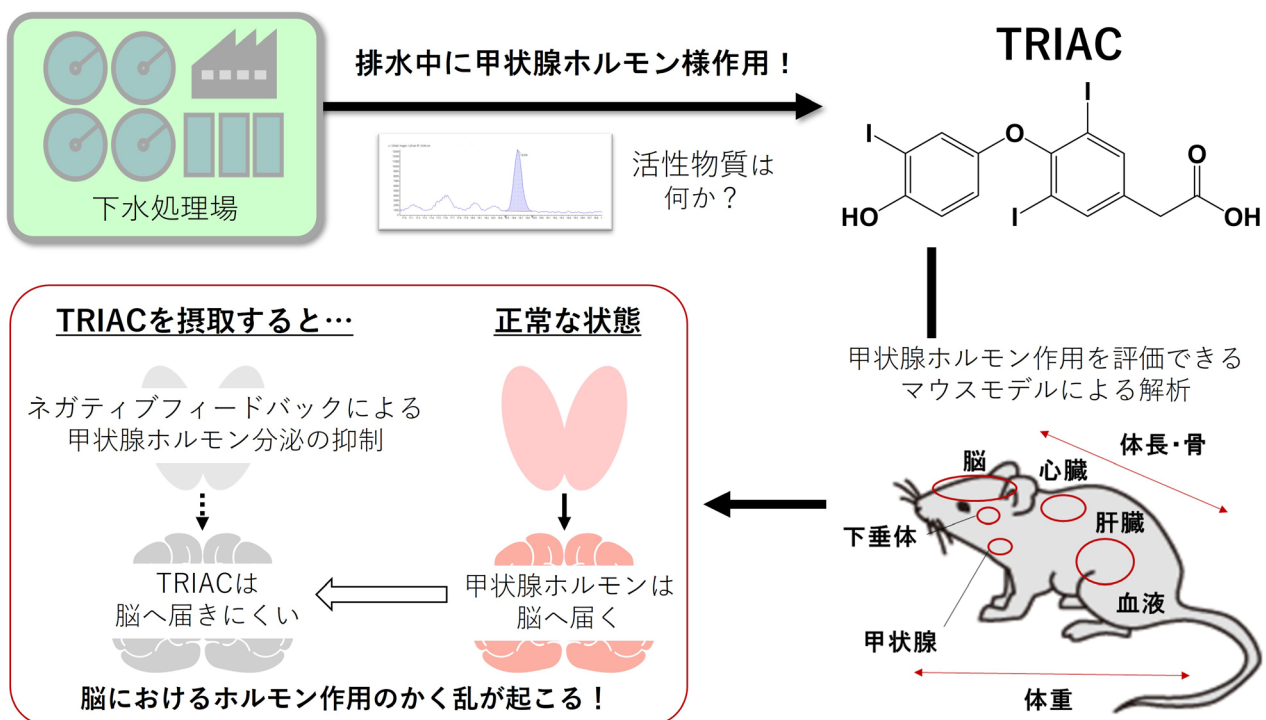
概要

山内一郎 京都大学大学院医学研究科助教、稲垣暢也 京都大学大学院医学研究科教授（研究当時、現田附興風会理事長）久保拓也 京都大学大学院工学研究科准教授、中島大介 国立環境研究所環境リスク・健康研究領域室長、中山祥嗣 国立環境研究所エコチル調査コアセンター次長らの研究グループは、甲状腺ホルモンアナログである TRIAC(※1)が内分泌かく乱作用を有することを解明しました。

先立って研究グループは、一部の下水処理場排水中に TRIAC が含まれることを発見しました。TRIAC は試験管内では主要な甲状腺ホルモンである T3 と同等に作用を発揮しますが、体内に摂取した際の影響は分かっていませんでした。今回、甲状腺ホルモン作用を評価できる新たなマウスモデルを開発し、TRIAC は脳に移行し難い点で T3 と異なることを突き止めました。さらに、TRIAC を多く摂取すると、ネガティブフィードバック(※2)により甲状腺からのホルモン分泌が抑制されることも相まって、脳におけるホルモン作用が低下することを明らかにしました。

今回の発見により、TRIAC に着目した環境研究の推進が期待されるだけでなく、甲状腺疾患の治療へ TRIAC を用いることへの警鐘となると考えられます。

本成果は、2023年6月15日米国の国際学術誌「*iScience*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

内分泌かく乱とは、化学物質などがホルモンの働きを乱し、生物に有害な影響を与えることを指します。数あるホルモンの中であって、T4 や T3 に代表される甲状腺ホルモンは代謝を調節するだけでなく、成長や発達、脳の働きにも欠かせない重要な役割を担っています。研究グループでは、環境中に存在して甲状腺ホルモンの働きを乱す新たなかく乱物質を探すプロジェクトを進めてきました。甲状腺ホルモンの働きをする物質が下水処理場の排水に含まれることは分かっていたのですが、物質自体は不明であったため同定を行ったところ、TRIAC が働きのほぼすべてを占めることがわかりました。TRIAC は甲状腺ホルモンアナログとして知られていますが(※1)、体内に摂取された際に健康にどのような影響が生じるかはよく分かっていませんでした。

2. 研究手法・成果

甲状腺ホルモンの働きを様々な臓器で評価できるようにするため、診療にも用いられるプロピルチオウラシルを投与することにより、甲状腺機能低下症(※3)としたマウスを開発しました。このマウスでは、成長、甲状腺からのホルモン分泌、脳や肝臓など主要な臓器でのホルモン作用を調べることが可能です。TRIAC と主要な甲状腺ホルモンの1つである T3 をそれぞれ投与したマウスを比較したところ、先に述べた項目に軒並み違いはありませんでしたが、脳においてのみ TRIAC が効果を示さないことを見つけました。このメカニズムを調べるため、脳に含まれるホルモンの量を測定したところ、T3 とは異なり TRIAC は脳へ運ばれにくいことがわかりました。

次に TRIAC がかく乱物質となりうるか検証するために、甲状腺機能低下症を起こしていないマウスへも TRIAC を投与して解析を行いました。TRIAC を投与されたマウスでは、ネガティブフィードバック(※2)により甲状腺からのホルモン分泌が減少して、血液中の T4 と T3 が減少しました。脳には投与された TRIAC が運ばれないばかりか、血液中から運ばれる T4 と T3 も減少するために、脳での甲状腺ホルモンの働きが低下することを見つけました。なお、TRIAC は脳以外においては到達して甲状腺ホルモンとして作用していました。

このようにして TRIAC が体内に摂取されると、脳に限って甲状腺ホルモンの働きが低下することを突き止めました。メカニズムはユニークで、TRIAC が脳へ運ばれにくいという特徴を持つのに加え、甲状腺ホルモンの働きをもつためにネガティブフィードバック反応を起こすためであることがわかりました。これらの機序がおのおの単独で内分泌かく乱を起こすことは知られていましたが、複合した結果として内分泌かく乱を起こす現象は本研究が初めての報告になります。

3. 波及効果、今後の予定

環境中に存在する TRIAC が内分泌かく乱作用をもつことが明らかとなりましたので、住民の健康への影響を探るために、様々な環境で TRIAC を測定する必要性が出てきました。また海外では医療の現場で TRIAC が使われることもあり、脳への悪影響が出る可能性を考慮した方がよいという注意喚起にもなると考えられます。

現在研究グループは、今回の成果を足掛かりに、さらなるかく乱物質の探索を行う次のプロジェクトを開始しています。甲状腺ホルモンの働きを評価する手法についても、より高精度、高効率なものとするため、新たな甲状腺機能低下症マウスおよび解析方法を開発しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、独立行政法人環境再生保全機構「環境研究総合推進費」(JPMEERF20195053, JPMEERF20235003)の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

(※1)TRIAC

甲状腺ホルモンとしては、サイロキシン (T4)、トリヨードサイロニン (T3) が有名ですが、その他にも似た構造をしたもの (アナログ) が多く発見されています。TRIAC はその 1 つであり、T3 と同じくヨウ素が 3 つ結合した計 2 つのフェノール環を有しますが、アミノ酸残基側の構造が異なっています。TRIAC は試験管内では T3 と同程度に甲状腺ホルモンとしての作用を発揮します。しかし体内動態に違いがあり、例えば TRIAC は α 型より β 型甲状腺ホルモン受容体に強く作用します。そのため β 型甲状腺ホルモン受容体が異常を起こす甲状腺ホルモン不応症の診療に使われることがあります。また、細胞への入り口となるトランスポーターへの相性が T3 と異なることから、トランスポーターの 1 つである MCT8 異常症の診療へも使われています。

(※2)ネガティブフィードバック

ホルモンは体の状態を一定に保つ仕組みを担っています。ホルモン分泌が多くなり過ぎると当然体に負担がかかりますので、臓器から分泌されたホルモンの多くは、分泌するように指令を出しているホルモンが出ないようにします。この調節する仕組みをネガティブフィードバックと呼びます。例えば甲状腺ホルモンの場合には、(※1)で説明した T4 や T3、あるいは TRIAC が、甲状腺からのホルモン分泌を促進させる TSH が分泌されないように下垂体に働きかけます。

(※3)甲状腺機能低下症

体内にある甲状腺ホルモンが不足することを指します。原因となる病気としては日本人の名前がついている橋本病が有名です。この研究では、甲状腺に作用してホルモンを合成できなくするプロピルチオウラシルという薬剤を使って、体内の甲状腺ホルモンが非常に少ない状態にしたマウスを使いました。甲状腺機能低下症の状態では、少量の T3 や TRIAC を投与するだけでも実験における差が見えるようになります。

<研究者のコメント>

普段は甲状腺の病気についての診療と研究を行っていますが、まず研究グループに加わって環境中に TRIAC が存在するという事実に驚きました。実験を進める中では、TRIAC と T3 に違いがなかなか見つからず苦しい時期が続きましたが、脳に着目してからは仮説通りの実験結果を得て、成果を生むことができました。診療にも環境施策にも貢献できる重要な発見であり、今後さらなる研究に繋がりたいと考えています。(山内一郎)

<論文タイトルと著者>

タイトル：TRIAC disrupts cerebral thyroid hormone action via negative feedback and heterogenous distribution among organs (TRIAC はネガティブフィードバックと臓器間分布の不均一性を介して脳における甲状腺ホルモン作用をかく乱する)

著者：Ichiro Yamauchi, Takuro Hakata, Yohei Ueda, Taku Sugawa, Ryo Omagari, Yasuo Teramoto, Shoji F Nakayama, Daisuke Nakajima, Takuya Kubo, Nobuya Inagaki

掲載誌：iScience DOI：[10.1016/j.isci.2023.107135](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107135)