

令和3年3月24日

報道機関 各位

東北大学 大学院情報科学研究科

## 脳の発達に甲状腺ホルモンが関わる分子メカニズム - 周産期の甲状腺ホルモン低下が精神疾患関連分子の発現に影響 -

### 【発表のポイント】

- 甲状腺ホルモンが抑制性神経細胞のアルブミン<sup>注1</sup>の発現を制御
- 甲状腺ホルモンの低下がレット症候群責任分子の MeCP2<sup>注2</sup>発現を低下
- 甲状腺ホルモンの低下が神経細胞の形作りに関与する CUX1<sup>注3</sup>発現を低下

### 【研究概要】

周産期の甲状腺ホルモン低下は、適切な治療が施されないと重篤な知能障害を引き起こすことが昔から知られていました。現在では治療法が確立され、薬によるコントロールが可能になっていますが、甲状腺ホルモン不足によって生じる知能障害のメカニズムについては十分に解明されていません。

東北大学大学院情報科学研究科の内田克哉助教を中心とする研究グループは、数年前からこの問題の掘り起こしを行い、甲状腺ホルモン不足が脳の発達にどのような変化をもたらすかを調べるために、マウスを用いて先天性甲状腺機能低下症を実験的に再現しました。その結果、周産期の甲状腺ホルモン低下により、自閉症や統合失調症の発症に関与するとされるいくつかの分子が変化することを見出しました。今後の本研究の発展により、精神疾患発現に関与する共通の分子基盤の解明が期待されます。

研究成果は、2021年3月24日、英国学術誌 Scientific Reports に掲載されます。

### 【詳細な説明】

生まれながらにして甲状腺ホルモンを合成する力が弱いと、先天性甲状腺機能低下症となり、脳や体の発達が極度に遅れてしまいます。そのため、現在では生後すぐに全ての赤ちゃんに対してスクリーニング検査をし、重篤な影響が出る前に治療を開始しています。東北大学大学院情報科学研究科の内田克哉（うちだ かつや）助教を中心とする研究グループは、甲状腺ホルモン不足が脳の発達にどのような変化をもたらすかを調べるために、マウスを用いて先天性甲状腺機能低下症を実験的に再現しました。その結果、自閉症や統合失調症患者の死後脳で観察されるパルブアルブミンニューロンの減少が、このマウスの脳にも生じていることが明らかになりました。また、レット症候群の責任分子である MeCP2 や、神経細胞の突起などの形態を制御する CUX1 の転写物が脳皮質で減少していることも明らかになりました。変化が観察されたパルブアルブミン、MeCP2、CUX1 はいずれも正常な脳機能維持には重要な分子であることから、先天性甲状腺機能低下症に診られる知能障害は、我々が想像する以上に、複数の分子の機能不全によって生じる可能性が示唆されました。甲状腺機能低下症モデルマウスと他の自閉症や統合失調症モデルマウスにおける共通・特長的な分子変化を探ることで、精神疾患発現の分子基盤解明に近づける可能性があり、本研究の発展が期待されます。

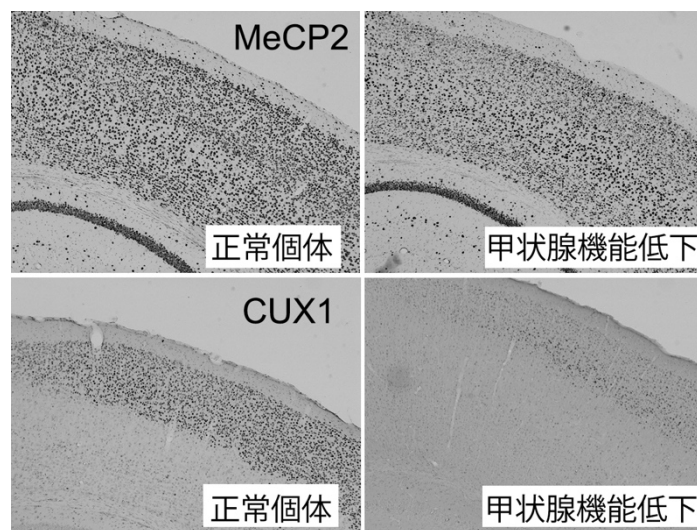


図1 甲状腺機能低下症個体にみられる MeCP2 ならびに CUX1 発現の低下

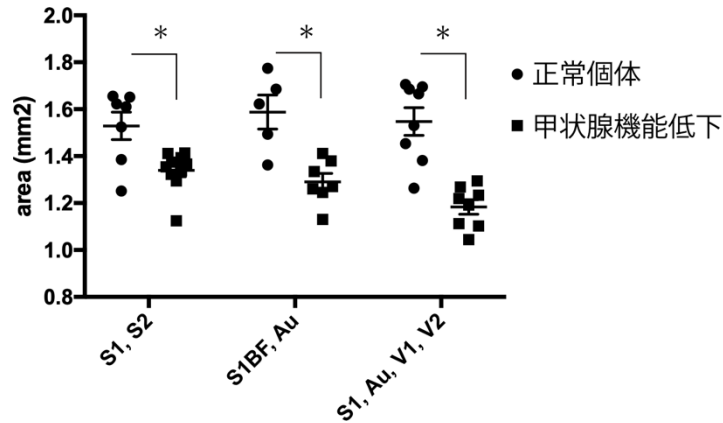


図2 大脳皮質体性感覚野の厚みの比較

甲状腺機能低下症個体では、領域非依存的に大脳皮質の層形成が貧しい。

【用語解説】

注1 パルブアルブミン (PV) : カルシウムを結合する低分子のアルブミンを PV と称する。脳内では一部の抑制性神経細胞内に存在し、興奮性神経細胞の活動を調節している。このため PV を含有する神経細胞の機能が変化すると神経活動の律動的な動機に異常が生じることが知られている。また統合失調症や自閉症患者の死後脳標本を観察すると PV 神経細胞の減少が認められる。

注2 MeCP2 : MeCP2 は methyl-CpG binding protein 2 の略称で、遺伝子の発現をコントロールする因子の一つである。この MeCP2 遺伝子の異常は、神経発達障害を示すレット症候群を誘発する。

注3 CUX1 : CUX1 は Cut Like Homeobox 1 の略称で遺伝子発現を調節する転写因子の一つである。脳では神経細胞の分化に関与し、かつ神経細胞の突起（樹状突起）の成長や神経伝達に関与する樹状突起上の棘突起（スパイン）形成にも寄与する重要な因子として知られている。

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学 大学院情報科学研究科 情報生物学分野

助教 内田 克哉 (うちだ かつや)

022-795-47654

E-mail: uchida@m.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学 大学院情報科学研究科 広報室

佐藤 みどり (さとう みどり)

022-795-4529

E-mail koho@is.tohoku.ac.jp