

PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、
名古屋市政記者クラブと同時発表

令和元年 8 月 21 日
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

先天性甲状腺機能低下症の新規原因遺伝子 *SLC26A7* の機能を解明

(一甲状腺ホルモンの合成に必須なヨウ素 (ヨード) の輸送に関わる新知見一)

研究成果は、国際科学誌「Communications Biology
(コミュニケーションズ・バイオロジー)」に 2019 年 7 月 24 日掲載

先天性甲状腺機能低下症とは生まれつき何らかの理由で、原料であるヨウ素から甲状腺ホルモンをつくる能力が低下している病気です。治療が遅れると成長障害や知的障害のリスクがあります。これまでに原因遺伝子は複数報告されていますが、全体の 30%程度しか原因遺伝子を特定できていませんでした。

この度、杏林大学の菅間博教授 (病理学)、国際医療福祉大学の水野晴夫教授 (小児科学)、名古屋市立大学の齋藤伸治教授 (小児科学) らは、獨協医科大学、生理学研究所との共同研究によって、*SLC26A7* 遺伝子が先天性甲状腺機能低下症の新たな原因遺伝子であることを発見しました。

甲状腺ホルモンの原料であるヨウ素は甲状腺濾胞内に特異的に貯蔵されますが、ヨウ素を濾胞内へ輸送する分子としては Pendrin/ *SLC26A4* が知られていました。Pendrin の機能異常は、Pendred 症候群と呼ばれ、半世紀以上前に発見された甲状腺腫大 (Goiter) と難聴を示す遺伝性の病気です。しかし、Pendred 症候群では、甲状腺機能が正常であることが多いことから、Pendrin に代わるヨウ素輸送分子の存在が予測されました。そこで Pendrin と同類の陰イオン輸送分子の遺伝子である *SLC26A7* に着目し研究しました。ヒトの甲状腺の組織や、哺乳類の細胞を使って、*SLC26A7* 遺伝子が甲状腺濾胞細胞で強く発現し、ヨウ素を運ぶ新規輸送分子 (ヨードトランスポーター) である事を特定しました。また、甲状腺腫を伴い特徴的な経過を示す先天性甲状腺機能低下症の兄妹例において、*SLC26A7* 遺伝子の機能を失う変異を同定し、その変異によってヨウ素を輸送する能力が障害されることを確認しました。これによって甲状腺ホルモンの合成に必要な不可欠なヨウ素を甲状腺濾胞内へ輸送、貯蔵するメカニズムが解明されました。甲状腺機能低下や甲状腺腫大の治療へ応用されることが期待されます。本研究成果は 2019 年 7 月 24 日に「Communications Biology」に公開されました。

ポイント

- 先天性甲状腺機能低下症は生まれつき甲状腺ホルモンの合成が低下している病気です。
- *SLC26A7* 遺伝子が先天性甲状腺機能低下症の新たな原因遺伝子である事を発見しました。
- *SLC26A7* 遺伝子の役割は分かっていませんでしたが、甲状腺濾胞内へヨウ素輸送するヨードトランスポーターであることを明らかにしました。
- 今後、ヨウ素を甲状腺濾胞内へ輸送、貯蔵するメカニズムが解明される事で治療へ応用されることが期待されます。

【研究成果の概要】

杏林大学の菅間博教授（病理学）、国際医療福祉大学の水野晴夫教授（小児科学）、名古屋市立大学の齋藤伸治教授（小児科学）らは、獨協医科大学と生理学研究所との共同研究によって、*SLC26A7* 遺伝子が新規ヨードトランスポーターであり、先天性甲状腺機能低下症の新たな原因遺伝子であることを発見しました。

先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子はいくつか報告されており、それぞれが甲状腺ホルモンの合成において、重要な役割を果たしています。ヨウ素は甲状腺ホルモンを合成するために必要不可欠な元素であり、食事から摂取してそのほとんどが甲状腺に貯蔵されます。

（図 1）その時に必要となるのが甲状腺の中にヨウ素を取り込むヨードトランスポーターの存在です。これまでに甲状腺で働くヨードトランスポーターとして、血管側に存在し、血液の中から細胞の中にヨウ素を取り込む *SLC5A5*、管腔側に存在し細胞に取り込んだヨウ素を濾胞（甲状腺ホルモンを合成する領域）に運ぶ *SLC26A4* が知られていました。

SLC26A4 遺伝子は、半世紀以上に発見された甲状腺腫大（Goiter）と難聴を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子ですが、この症候群では半数以上が甲状腺機能正常であり、甲状腺濾胞細胞の管腔側には、*SLC26A4* とは別にヨードトランスポーターが存在することが示唆されていました。特徴的な経過のみられた、甲状腺腫を伴う先天性甲状腺機能低下症の兄妹とその家族に対して、全エクソーム解析を行い、患者のみにおいて *SLC26A7* 遺伝子の機能が失われる変異を同定しました。（図 2）この遺伝子は陰イオンを運ぶトランスポーターであり腎臓で重炭酸イオンや塩素イオンを運んでいることが想定されていましたが、甲状腺での発現やその機能、そして病気との関連性は全く知られていませんでした。研究チームは、この *SLC26A7* が、*SLC26A4* と同様に甲状腺でヨウ素を輸送していると仮説をたて、実験を進めました。

まず、ヒトの甲状腺組織を使って、免疫染色という方法で、*SLC26A7* が *SLC26A4* と同様に甲状腺の濾胞細胞の管腔側に存在していることを特定しました。次に、哺乳類の培養細胞を用いて、いくつかの方法でヨウ素の輸送がみられるかどうかを評価しました。その結果、*SLC26A7* は細胞の膜に発現し、ヨウ素の濃度に応じて、その輸送を行なっている様子が観察されました。

さらに、患者にみられた遺伝子変異を導入すると、そのタンパクは細胞膜に発現することができなくなり、その結果としてヨウ素を輸送する能力が消失しました。短時間での観察では、*SLC26A4*と比較すると、ヨウ素を輸送する能力は弱いことがわかりましたが、甲状腺で強く発現していることから、*SLC26A4*と同様に甲状腺でヨウ素の輸送に関わる重要なタンパクであると考えられました。(図 3)

本研究でヨウ素輸送に関わる新たな分子が解明されたことで、今後、同じような特徴を持つ先天性甲状腺機能低下症患者や、頻度の高い甲状腺腫大 (Goiter) のより詳細な病態解明に結びつくとともに、病気の原因に対して特異的な治療の開発が期待されます。

(※本研究の基礎的研究は杏林大学の菅間博教授、臨床的研究は国際医療福祉大学の水野晴夫教授、名古屋市立大学の齋藤伸治教授の指導の下で主として行われました。)

ヨウ素は甲状腺ホルモンの合成に必須な栄養素

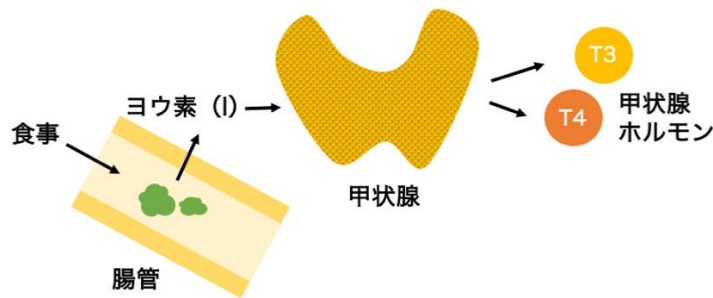


図 1 ヨウ素の吸収と甲状腺ホルモンの合成

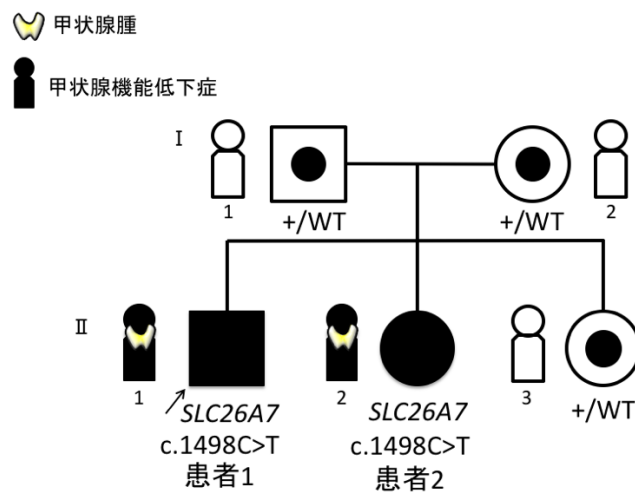


図 2 *SLC26A7* 遺伝子変異を同定した家系図

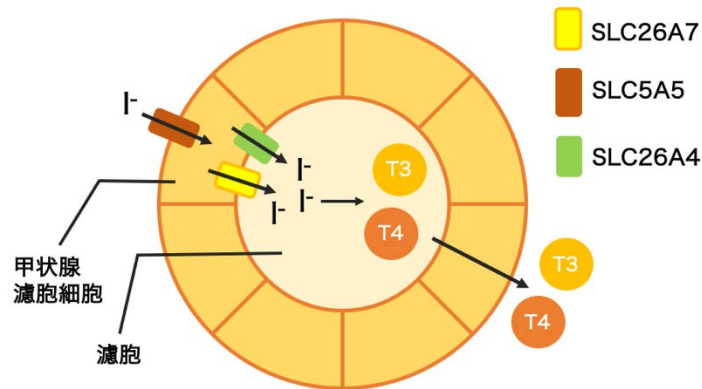


図3 甲状腺濾胞細胞におけるヨウ素輸送機構と甲状腺ホルモンの合成

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金などによる助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

【論文タイトル】

Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7

「ヨードトランスポーターSLC26A7の機能喪失は先天性甲状腺機能低下症を引き起こす」

【著者】

石井 順^{1,2}、鈴木 敦詞³、木村 徹⁴、立山 充博⁵、田中 達之³、矢澤 卓也²、有益 優¹、陳 以珊⁵、青山 幸平³、久保 義弘⁵、齋藤 伸治³、水野 晴夫^{3,6*}、菅間 博^{1*}
(*Corresponding author)

1 杏林大学医学部 病理学、2 獨協大学医学部 病理学、3 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野、4 杏林大学医学部 薬理学、5 大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所 神経機能素子研究部門、6 国際医療福祉大学医学部 小児科学

【掲載学術誌】

「Communications Biology (コミュニケーションズ・バイオロジー)」

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

齋藤 伸治（さいとう しんじ）

名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

新生児・小児医学分野

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail: ss11@med.nagoya-cu.ac.jp