

研究課題：甲状腺疾患の病因解明に向けた濾胞内 Tg による濾胞機能調節シグナル伝達経路の同定

研究代表者：医療技術学部臨床検査学科 鈴木幸一教授

研究の目的：

本研究は、原因不明である多くの甲状腺機能異常症や甲状腺腫などの病態解明を目指して、甲状腺特異的に発現するサイログロブリンを介したシグナル経路の解析を行なっている。サイログロブリンは、甲状腺ホルモンの基質となるタンパク質で甲状腺濾胞に貯められ、後に甲状腺ホルモンとして分泌される。甲状腺は、下垂体から分泌された甲状腺刺激ホルモンが血液を介して機能調節を行なっていることが一般的に知られている。それに対し、甲状腺濾胞腔内に分泌されたサイログロブリンは、濾胞単位で甲状腺機能の調節を行なっていることを明らかにしている。

サイログロブリンの機能として、① ホルモン合成経路の抑制増殖能、② ホルモン分泌経路の促進、③ 甲状腺細胞増殖の誘導、の3つである。抑制作用は、甲状腺機能の主要な調節因子である甲状腺刺激ホルモンの作用を完全に打ち消すほど強力である。このような強い効果があるにも関わらず、サイログロブリンの持つ機能に関して未だ不明な点が多い。サイログロブリンの受容体の同定、巨大分子であるサイログロブリンの機能部位の特定などはされていない。シグナル誘導に関しても、ホルモン合成系の遺伝子群を強く抑制することは明らかにしているが、どのような経路を介するかは全く不明である。サイログロブリンの持つ機能調節が明らかになれば、これまで原因不明である多くの甲状腺疾患の発症機序解明につながる事が期待される。

研究の概要：

今年度は、本研究課題に関して研究目標を3点：①ヨードトランスポーターSLC26A7のサイログロブリンを介した発現解析、②甲状腺のサイログロブリンのシグナル解析、③甲状腺における硫酸転移酵素の発現解析を行った。

①ヨードトランスポーターSLC26A7は、甲状腺ホルモンの合成に必要なヨードを濾胞腔内に輸送するトランスポーターとして、甲状腺機能低下症患者のゲノム解析によって近年新しく見つかった。我々は、SLC26A7の甲状腺における発現に関して、ラット甲状腺FRTL-5を用いて解析した。その結果、SLC26A7は甲状腺刺激ホルモンのアデニル酸シクラーゼ-cyclic AMP経路を介して、抑制していることを明らかにした。また、その経路によって細胞質中に局在するSLC26A7が、刺激後、細胞膜に移動することを明らかにした。以上の結果は、*Endocrine Journal* 2021に報告した。次に、甲状腺ホ

ルモンの前駆物質であるサイログロブリン は、SLC26A7 の発現を強く抑制し、TSH によって誘導された Slc26a7 の細胞膜辺縁部への移動を阻害することを明らかにした。本研究内容は、43rd Annual Meeting of the European Thyroid Association、第 25 回日本臨床内分泌病理学会で報告した。

②これまでの解析により、甲状腺細胞において TSH に拮抗した強力な作用を有するサイログロブリン (Tg) は、protein kinase A (PKA), PI3K-Akt および MAPK に関わるタンパク質のリン酸化を誘導することを明らかにしてきた。これらのシグナル経路に特異的な阻害剤を用いて Tg が持つ甲状腺特異的遺伝子の発現抑制作用が解除されるか解析を行ったが、Tg の作用は解除されなかった。したがって、Tg の細胞内シグナル伝達経路の全体像を明らかにするため、通常培地に Tg を添加したラット甲状腺 FRTL-5 細胞からタンパク質を精製し、質量分析によって Tg でリン酸化されるタンパク質を網羅的に解析した。その結果、全体で 2,448 タンパク質、8,180 リン酸化ペプチドが同定され、同定されたリン酸化部位は 7,602 箇所であった。また、得られたリン酸化タンパク質をエンリッチメント解析し、Tg シグナルの候補を推測した。その結果 Tg はインスリンや神経栄養因子の受容体シグナル因子のリン酸化を誘導することが明らかとなった。

③硫酸転移酵素によるタンパク質のスルホン化反応は、ホルモンの成熟化などの機能調節に関与している。しかしながら、甲状腺における働きは不明な点が多い。我々は、甲状腺刺激ホルモンを処理したラット甲状腺細胞株 FRTL-5 のマイクロアレイ解析により、48 種類の硫酸転移酵素のうち SULT1A1 が甲状腺刺激ホルモンによって強く抑制されることを明らかにした。解析の結果、甲状腺刺激ホルモンの処理は SULT1A1 の発現を低下させ、甲状腺のスルホン化能を低下させることを明らかにした。本研究成果は、第 4 回帝京大学研究交流シンポジウムで報告した。

| 研究目標 | 達成度 |
|---------------------------------------|-------|
| ①ヨードトランスポーターSLC26A7 のサイログロブリンを介した発現解析 | ①100% |
| ②甲状腺におけるサイログロブリン誘導性のシグナル解析 | ②60% |
| ③甲状腺における硫酸転移酵素の発現解析 | ③100% |

論文等

1) Regulation of solute carrier family 26 member 7 (Slc26a7) by thyroid stimulating hormone in thyrocytes.

Tanimura Y, Kiriya M, Kawashima A, Mori H, Luo Y, Kondo T and Suzuki K.
Endocrine J 68(6): 691-699, 2021 Feb 14.

2) *Mycobacterium leprae* promotes triacylglycerol de novo synthesis through induction of GPAT3 expression in human premonocytic THP-1 cell.

Tanigawa K, Hayashi Y, Hama K, Yamashita A, Yokoyama K, Luo Y, Kawashima A, Maeda Y, Nakamura Y, Harada A, Kiriya M, Karasawa K and Suzuki K.
PLoS One 16(3):e0249184, 2021 Mar 26.

3) Essential roles of PPARs in lipid metabolism during mycobacterial infection.

Tanigawa K, Luo Y, Kawashima A, Kiriya M, Nakamura Y, Karasawa K, Suzuki K.
Int J Mol Sci 22, 7597, 2021.

4) Host-related laboratory parameters for leprosy reactions.

Luo Y, Kiriya M, Tanigawa K, Kawashima A, Nakamura Y, Ishii N, Suzuki K.
Front Med Article 694376, 22 October 2021.

学会発表

- 1) らい菌が宿主マクロファージに蓄積される triacylglycerol を利用している可能性。
谷川和也、林康広、濱弘太郎、山下純、横山和明、Yuqian Luo、川島晃、中村康宏、原田史子、桐谷光夫、唐澤健、鈴木幸一。日本薬学会 141 年会。2021 年 3 月 26-29 日。広島。
- 2) 偏性細胞内寄生細菌であるらい菌は宿主由来脂質を利用して寄生を維持する。谷川和也、林康広、濱弘太郎、桐谷光夫、川島晃、Yuqian Luo、中村康宏、山下純、横山和明、原田史子、唐澤健、鈴木幸一。第 21 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム。2021 年 5 月 22 日。東京。
- 3) カメルーン東南部の熱帯雨林における類人猿の皮膚感染症：自動撮影カメラによる発見。本郷峻、ゼファック・ゼウンス、南倉輔、カムゲン・トワ、ヴァーナウィ・ラター、マスシ・ジャック、水野佳緒里、宮部貴子、岡本宗裕、鵜殿俊史、四津里

- 英、石井則久、鈴木幸一、三上万理子、田村大也、服部志帆、戸田美佳子、四方篝、中島啓裕、ジェットーロルドン・シャンプラン、安岡宏和。第 37 回日本霊長類学会大会。2021 年 7 月 16~18 日。今治市 (Web 開催)。
- 4) PVL 産生型の皮膚ブドウ球菌感染症について。三上万理子、中南秀将、金子 寛、石井則久、鈴木幸一。第 5 回日本ワンヘルスサイエンス学会。2021 年 9 月 3~4 日。今治市。
 - 5) カメルーン東南部の熱帯雨林における類人猿の皮膚疾患：自動撮影カメラによる発見。本郷峻, DZEFACK Zeun's C.B., 南倉輔, KAMGAING Towa O.W., VERNYUY Latar N., MASSUSSI Anselme J., 水野佳緒 1, 宮部貴子, 岡本宗裕, 鶴殿俊史, 四津里英, 石井則久, 鈴木幸一, 三上万理子, 田村大也, 徳山奈帆子, 服部志帆, 戸田美佳子, 四方篝, 中島啓裕, DJIÉTO-LORDON Champlain, 安岡宏和。第 5 回日本ワンヘルスサイエンス学会。2021 年 9 月 3~4 日。今治市。
 - 6) Follicular thyroglobulin regulates expression and localization of Slc26a7, a novel iodide transporter at the apical membrane. Mitsuo Kiriya, Yuta Tanimura, Akira Kawashima, Yasuhiro Nakamura, Kazunari Tanigawa, Tetsuo Kondo, Koichi Suzuki. 43rd Annual Meeting of the European Thyroid Association. September 4-7, 2021 (Web).
 - 7) ブルーリ潰瘍におけるマイコラクトンの持つ細胞毒性に関する責任分子の探索。川島晃、桐谷光夫、谷川和也、中村康広、藤原葉子、圓純一郎、鈴木幸一。第 4 回帝京大学研究交流シンポジウム。2021 年 9 月 17~24 日。東京。
 - 8) DNA chromatography 法を用いたブルーリ潰瘍の簡易検査技術開発。桐谷光夫、藤原葉子、谷川和也、川島晃、中村康広、鈴木幸一。第 4 回帝京大学研究交流シンポジウム。2021 年 9 月 17~24 日。東京。
 - 9) 甲状腺細胞における硫酸転移酵素 Sult1a1 の発現は TSH によって抑制される。中村康宏、桐谷光夫、川島晃、吉原彩、谷川和也、丸山桂司、渡辺茂和、唐澤健、鈴木幸一。第 4 回帝京大学研究交流シンポジウム。2021 年 9 月 17~24 日。東京。
 - 10) 動物施設消毒薬としてのグレープフルーツ種子抽出物の有用性の検討。後藤一雄、桐谷光夫、鈴木幸一、堀越和弘、角間司朗。第 55 回日本実験動物技術者協会総会。2021 年 10 月 14~16 日。岐阜市。
 - 11) 濾胞内サイログロブリンは甲状腺濾胞上皮内腔側ヨード輸送体である SLC26A7 の発現を抑制する。桐谷光夫、川島晃、中村康宏、谷川和也、藤原葉子、近藤哲夫、鈴木幸一。第 25 回日本臨床内分泌病理学会。2021 年 10 月 8~9 日。仙台。

- 12) 偏性細胞内寄生細菌であるらい菌は宿主脂質を利用して細胞壁脂質に利用する。
谷川和也、林康広、桐谷光夫、川島晃、Yuqian Luo、中村康宏、山下純、唐澤健、鈴木幸一。第 94 回日本生化学会大会。2021 年 11 月 3～5 日。横浜。
- 13) ゲノムワイドスクリーニングを用いたブルーリ潰瘍におけるマイコラクトン依存性細胞死誘導経路の解析。川島晃、桐谷光夫、谷川和也、中村康宏、藤原葉子、圓純一郎、鈴木幸一。第 44 回日本分子生物学会年会。2021 年 12 月 1～3 日、横浜市。

【関連リンク】

鈴木幸一研究室 HP [帝京大学鈴木幸一教授の研究室 \(umin. ac. jp\)](http://www.umin.ac.jp/~suzuki)