

## ホルモンが一人二役を演じる仕組みを解明

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)の吉村崇教授と池上啓介博士(現 近畿大学医学部助教)らの研究グループは、シカゴ大学医学部のSamuel Refetoff教授らと共同で、一人二役を演じるホルモンが血液中で情報の混線を防ぐ仕組みを解明しました。この成果は2014年10月30日発行の米科学誌セル・リポーツ電子版に掲載されます。

### 【背景】

熱帯以外の地域に生息する動物は日照時間の変化をカレンダーとして利用し、四季の環境の変化に適応しています。例えば、多くの動物は、仔が温暖で食料が豊富な時期に生育できるように、特定の季節にだけ繁殖活動を行う「季節繁殖」と呼ばれる生存戦略をとっています。また、渡り鳥の渡りや、クマの冬眠、ヒツジの換毛なども日照時間の変化によって制御されています。人類は有史以来、動物たちの持つ、これらの不思議な能力に魅了されてきましたが、動物が季節を感じる仕組みは謎に包まれていました。

研究グループでは従来の研究において、春になると下垂体の付け根に位置する下垂体隆起葉(pars tuberalis: PT)(図1)から甲状腺刺激ホルモン(Thyroid-stimulating hormone: TSH)が分泌され、これが脳の視床下部(図1)に作用することで、動物が春を感じることを明らかにしました(Nature 2008, PNAS 2008)(図2)。甲状腺刺激ホルモン TSH は下垂体前葉(pars distalis: PD)(図1)から分泌されるホルモンとして古くから知られていますが、その名が示す通り、甲状腺を刺激して甲状腺ホルモンの合成・分泌を促すホルモンです。本研究グループのこれまでの研究によって、TSH が脳に作用する場合には「春告げホルモン」という全く新しい働きがあることが明らかになりました。また、それまで働きがわかっていなかった下垂体隆起葉という組織が季節の情報を脳に伝える中枢として働いていることも明らかになりました。ホルモンは血液を通して全身を循環することで標的組織で作用をもたらしますが、下垂体隆起葉と前葉から分泌された二つの全く異なる働きを持つ TSH が身体の中で情報の混線をおこさない(一人二役を演じる)仕組みは謎に包まれていました。

### 【成果の内容】

下垂体前葉と隆起葉で合成・分泌される TSH はそれぞれの組織で、異なる制御を受けていることが示唆されてきました。そこでまず、前葉と隆起葉で合成・分泌される TSH の制御機構についてノックアウトマウスを用いて検討しました。その結果、前葉

の TSH は視床下部から分泌される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin-releasing hormone: TRH)に制御されていましたが、隆起葉の TSH は TRH の制御を受けず、夜間に松果体から分泌されるメラトニンというホルモンによって制御されていることが確認されました(図2)。次に血液中に分泌されている TSH を測定したところ、前葉の TSH (PD-TSH)だけでなく、春告げホルモンである隆起葉の TSH (PT-TSH)も血液中に分泌されていることがわかりました。しかし不思議なことに隆起葉の TSH は血液中に分泌されても生理活性を持たず、甲状腺を刺激できないことがわかりました。

そこでその原因を探るために、前葉と隆起葉に由来する TSH の構造について調べたところ、蛋白質そのものには違いはなかったものの、TSH に結合している糖鎖構造(翻訳後修飾)が異なっていることを見出しました。すなわち、前葉の TSH には主に硫酸基が付加した二本鎖の N 結合型糖鎖が結合していたのに対して、隆起葉の TSH にはシアル酸が付加した三本鎖あるいは四本鎖の糖鎖が結合していることが明らかになりました(図2)。糖鎖修飾は糖蛋白質ホルモンの半減期や生理活性に影響を及ぼすことが知られていたため、それらについても検討したところ、隆起葉の TSH は前葉の TSH に比べ、長い半減期を持っており、蛋白質としての安定性も高いことがわかりました。しかし意外なことに、ホルモンそのものが持つ生理活性は前葉の TSH と隆起葉の TSH の間で違いはありませんでした。そこで血液中で二つの TSH が異なる生理活性を示す原因についてさらに検討したところ、隆起葉の TSH は血液中に分泌されると、その糖鎖構造を認識する免疫グロブリンやアルブミンにトラップされる(捕まえられる)ことで「マクロ TSH」と呼ばれる複合体を形成して活性を失い、体内で情報の混線を防いでいることが明らかになりました。

#### 【成果の意義】

ゲノム情報は有限であるため、生物は一つのホルモンに二つの役割を授けました。しかし、身体の中で一つの分子が二つの全く異なる役割を演じるには情報の混線を防ぐ必要があります。本研究では組織特異的な糖鎖修飾と免疫グロブリンが、この仕組みに一役買っているという新しい概念を提供し、生物の巧みな生存戦略の一端を明らかにしました。

また、異常に高い血中 TSH 濃度を示すものの、(TSH の支配下にある)甲状腺ホルモンの血中濃度は正常な「マクロ TSH 血症」というヒトの症例が知られていますが、その原因や仕組みはわかっていません。また、中枢性甲状腺機能低下症のヒトにおいて、血中に分泌されている TSH の糖鎖修飾が異常であることが知られています。今回の研究によってこれらのヒトの症例について、理解が進むことが期待されます。

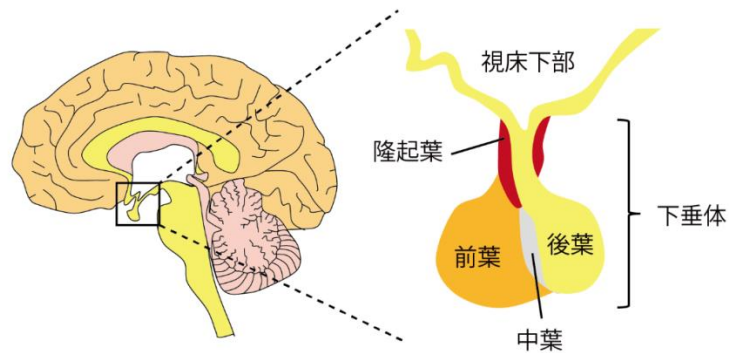


図1. ヒトの視床下部と下垂体の構造

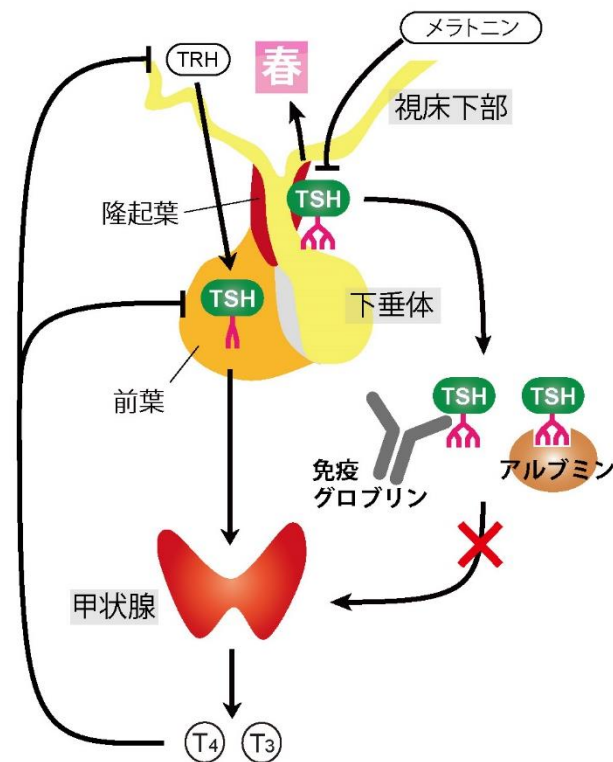


図2. 甲状腺刺激ホルモン TSH が一人二役を演じる仕組み

下垂体前葉の TSH は視床下部—下垂体—甲状腺(HPT)軸の制御を受けている。前葉の TSH (PD-TSH)は視床下部から分泌される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)によって合成・分泌された後、甲状腺に働き、甲状腺ホルモン( $T_4$ ,  $T_3$ )の分泌を促し、負のフィードバック制御で自身の発現を抑制する。一方、隆起葉の TSH (PT-TSH)は HPT 軸の制御を受けないかわりに、松果体から夜間分泌されるメラトニンの制御を受け、脳に春を告げる。前葉の TSH も隆起葉の TSH も両方血液中に分泌されるが、隆起葉の TSH の糖鎖が免疫グロブリンとアルブミンに認識されてトラップされることにより血液中で生理活性を失い、甲状腺を刺激することを防いでいる。

### 【用語説明】

- ・ ホルモン: 身体の特定の器官や組織で合成・分泌されると、血液などの体液を介して全身に運ばれ、極めて微量で標的細胞において効果を発揮する生理活性物質。
- ・ 下垂体: 視床下部の下にぶらさがるような形で位置する組織(図 1)。視床下部から指令を受けて様々なホルモンが分泌される。前葉、中葉、後葉が良く知られているが、近年の研究で隆起葉が季節の情報を中継する中枢であることが明らかにされた。前葉からは生殖腺刺激ホルモン、成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモンなどが分泌される。
- ・ 糖鎖: 各種の糖が連なった一群の化合物を糖鎖と呼び、脂質に結合する糖脂質糖鎖、蛋白質に結合する糖蛋白質糖鎖などがある。
- ・ 免疫グロブリン: 脊椎動物が産生する血清蛋白質の一つであり、本来は異物を認識して排除する役割を担う免疫の中で大きな役割を担っている。

### 【論文名、著者、掲載雑誌名】

“Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin”

(組織特異的な翻訳後修飾が甲状腺刺激ホルモンの役割分担を制御する)

Keisuke Ikegami, Xiao-Hui Liao, Yuta Hoshino, Hiroko Ono, Wataru Ota, Yuka Ito, Taeko Nishiwaki-Ohkawa, Chihiro Sato, Ken Kitajima, Masayuki Iigo, Yasufumi Shigeyoshi, Masanobu Yamada, Yoshiharu Murata, Samuel Refetoff and Takashi Yoshimura

(池上啓介、リャオ シャオフイ、星野佑太、小野ひろ子、太田航、伊藤有花、大川(西脇)妙子、佐藤ちひろ、北島健、飯郷雅之、重吉康史、山田正信、村田善晴、レフェーフ サミュエル、吉村崇)

*Cell Reports*