



## 甲状腺ホルモン輸送担体

信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系専攻  
 個体機能学部門加齢病態制御学分野

鈴木 悟

### I はじめに

血液中の甲状腺ホルモンは主にトリヨードサイロニン (T3) とサイロキシン (T4) である。このホルモンは、組織内で脱ヨード酵素の働きで、T4がT3に変化することにより、そのホルモン作用を発揮する。T3は下垂体にネガティブフィードバックをかけ、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌を抑制することにより、血液中ホルモン濃度の恒常性を保っている。T3とT4は脂溶性ホルモンであり、ペプチドホルモンに比べ、細胞膜を貫通しやすく、かつて、このホルモンの細胞へのとりこみは受動的なメカニズムによることが提唱されてきた。最近、T3を特異的に取り込む蛋白質が同定され (Monocarboxylate transporter 8)、能動的な輸送が存在することが明らかとされた。また、神経疾患と密接な繋がりのあることが報告された。この蛋白質について紹介し、日常の臨床診療での問題点につきまとめた。

### II Monocarboxylate transporter 8 (MCT8)

#### A 同定までの経緯

MCTファミリーの蛋白質は乳酸、ピルビン酸、ケトン体といった monocarboxylate を輸送する蛋白質としてクローニングされた。現在14種のアイソフォームが報告されているが、その半数以上はリガンドが判明していない。MCT8は当初、X染色体の不活化の機構を探索する研究においてポジショナルクローニングにより単離された蛋白質でその詳細な機能は不明であった。この蛋白質を細胞で発現し、甲状腺ホルモンの取り込みを検討したところ高い選択性でT3, T4, リバースT3 (rT3) が取り込まれた<sup>1)</sup>。この蛋白質は、もちろん、アミノ酸や monocarboxylate, 他のリガンドをより選択的に輸送する可能性もある。しかし、近年、X染色体にリンクした重症の精神発達遅滞の家系でこの遺

伝子の異常が発見された<sup>2)</sup>。しかも、この症例の血清T3濃度は正常の2-3倍、T4は低下しているにも関わらず、TSHは正常か正常の約2倍程度に上昇している。血液中のT3とTSHが上昇している状態は、この症例が、甲状腺ホルモン作用不応症の表現型であることを示唆する。生後1週間でジストニー、哺乳不良、2歳で座位、立位とれないといった重症の精神運動発達遅滞に加え、躯幹の近位優位の筋緊張低下、頭位の保持、姿勢の保持不良、痙性の四肢麻痺、言語習得、会話、コミュニケーションの障害等の神経症状を呈する。クレチン症や明らかな甲状腺機能低下症と違い、明らかな黄疸の遷延化、粘液水腫、便秘、臍ヘルニア、巨舌、嚔声、脱毛、低身長や難聴は存在しない。このことから、組織、臓器特異的な調節作用がこの蛋白質に存在すると推定される。189番目にイソロイシンが挿入された変異を持つ家系では、満期産で、分娩時も問題なく生後2日で退院したが、3カ月までに首のすわりが悪く、やはり精神運動発達障害が緩徐に進行する経過をたどった。脳MRIでも脳梁の前部で顕著にミエリン化が遅れる所見を認めた。Q261Xの変異をもつ症例では、脳以外の骨、肝臓を含めた末梢では甲状腺ホルモンが過剰であることが、報告されている。

#### B Allan-Herndon-Dudley 症候群

X染色体にリンクした精神発達遅滞の症候群は現在のところ160例以上の報告がある。その中に、1944年ころからAllan-Herndon-Dudley症候群が報告されていた。この症例は重度精神発達遅滞に加え、構音障害、アテトーゼ様の遠位四肢優位の不随意運動、筋緊張の低下、筋量の減少、といった神経症状を呈する。この症例の6例にMCT8の遺伝子異常が報告された<sup>3)</sup>。その後、同様の症候群の別の家系にMCT8 exon6の1834番目のCが欠損していることが報告された。この家系では血清T3は正常上限であったが、前述の家系同様、ほとんどの症例で痙性の四肢麻痺、筋量の減少、重度の精神発達障害を認めた。また*in vitro*での細胞へのT3 uptakeは正常に比し、低下していた。Allan-Herndon-Dudley症候群におけるMCT8異常の頻度については今後の検索が必要である。

#### C MCT8 ノックアウトマウス

この蛋白質の欠損マウスの実験では、脳で特異的に甲状腺ホルモンの取り込みが抑えられる報告がされている。最近、同様のノックアウトマウスのより詳細な検討結果が報告された。それによると、ノックアウトマウスの脳では前述の論文同様T3の取り込みが抑えら

れ、それに伴い、TRHの上昇を来す。一方、TSH、成長ホルモン産生は、ノックアウトによってなんら影響を受けない。それに対し、末梢の肝でのホルモン感受性遺伝子の発現からは、甲状腺ホルモン中毒症の状態である。しかしながら、成長は野生型と比べ変化がない。このように実験結果の一貫した説明が難しく、組織特異的なホルモン作用にこのMCT8が関与していることは明らかであるが、もう少し詳細なメカニズムの解明が必要なようである。その他の詳細な臨床症状は文献4)に詳しい。

### III おわりに

甲状腺ホルモン輸送担体とその異常について紹介した。これら紹介した輸送蛋白は、甲状腺ホルモンの輸送のみならず、アミノ酸を含めた他の物質を輸送している可能性や全く甲状腺ホルモン作用とはかけ離れた役割を担っている可能性がある。そのため、これら蛋白の異常と臨床所見の異常が甲状腺ホルモン作用とどこまで関係しているか、今後の研究課題である。

血清中の甲状腺ホルモン測定が正確になり、かつ迅

速にその値が評価できるようになることにより、甲状腺疾患の治療面では以前に比し、格段の進歩がみられた。そして、甲状腺機能の亢進症と低下症は、血液中の甲状腺ホルモンとTSHの値により診断がつくと考えられるようになった。しかしながら、この蛋白や、細胞内での甲状腺ホルモン結合蛋白が組織特異的、細胞特異的に発現していることは、血清中のホルモン値からは想像のつかない細胞内でのホルモン動態が存在することを示唆する<sup>5)</sup>。下垂体からのTSHは細胞内でのホルモン作用を反映しているが、下垂体以外の細胞での作用については現在のところ臨床的に評価することが難しい。細胞内でのホルモンの濃度、特にフリーのホルモン濃度に至っては、全く不明である。血液中で判る病態から、そのまま実際の細胞内でおこるホルモン作用を想定することは、様々な病態を見落とす危険がある。患者さんから得られる情報、特に身体所見は、血液のホルモン値よりもあやふやな点が多く、主観に頼りやすくなるが、反面、貴重な所見を表現している場合もあるので、日頃の診療では心にとめて診察に臨むべきだと考える。

### 文 献

- 1) Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ: Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 278: 40128-40135, 2003
- 2) Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S: A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 74: 168-175, 2004
- 3) Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, Ward J, Sanabria J, Marsa S, Lewis JA, Echeverri R, Lubs HA, Voeller K, Simensen RJ, Stevenson RE: Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 77: 41-53, 2005
- 4) Friesema EC, Jansen J, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ: Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nat Clin Pract Endo Metab* 2: 512-523, 2006
- 5) Suzuki S, Mori J, Hashizume K: mu-crystallin, a NADPH-dependent T3-binding protein in cytosol. *Trends Endocrinol Metab* 18: 286-289, 2007