

【第116回生涯教育講座】

甲状腺ホルモン作用不全

おに がた かず みち
鬼 形 和 道

キーワード：甲状腺ホルモン，TSH 不適切分泌，脱ヨード酵素，甲状腺ホルモン不応症

要 旨

甲状腺ホルモンは、正常な脳の発達に不可欠である。特に、乳幼児期における甲状腺ホルモンの不足は、児の中樞神経系に不可逆的な障害をきたす。一方、高 T4 (T3) 血症にもかかわらず TSH 値が基準値内～軽度高値 (TSH 不適切分泌) を呈する疾患は、甲状腺ホルモン活性化障害 (Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP 2 異常症)、トランスポーター異常 (Monocarboxylate transporter 8; MCT 8)、および甲状腺ホルモン受容体異常 (甲状腺ホルモン不応症, resistance to thyroid hormone; RTH α , RTH β) である。SBP 2 異常症および MCT 8 異常症は、中樞神経系特異的に甲状腺機能低下症となり発達障害、成長障害あるいは両者をきたす。

SBP 2 異常症 (常染色体劣性遺伝) は、精神発達遅滞、成長障害、および血中 Se 低値を示す。MCT 8 異常症 (X連鎖性劣性遺伝) は、重度の中樞神経障害 (精神発達遅滞、痙性四肢麻痺、眼振、注視・聴覚障害など) を呈す。RTH β 異常症 (常染色体優性遺伝) は機能亢進～低下を、RTH α 異常症は成長障害、精神発達遅滞、重症便秘、徐脈、低血圧を呈す。

はじめに

生体のあらゆる代謝に関与する甲状腺ホルモンの産生・分泌は、視床下部-下垂体-甲状腺系において厳密に制御されている。視床下部室傍核で合成された thyrotropin-releasing hormone (TRH) は下垂体門脈を介して下垂体前葉の甲状

腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) 産生細胞を刺激して TSH 産生・分泌を刺激する。分泌された TSH が甲状腺濾胞細胞を刺激して甲状腺ホルモンの合成・分泌を促進する。分泌された甲状腺ホルモンはフィードバック機構を介して視床下部の TRH および下垂体の TSH 合成・分泌を抑制する。

甲状腺ホルモン合成過程は、TSH シグナル伝達・無機ヨード輸送・ヨード有機化・ヨード再利用など多くの輸送体・酵素により担われている。

Kazumichi ONIGATA

島根大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

どの合成過程の障害においても甲状腺機能低下症が生じる。血中に分泌された甲状腺ホルモンは結合蛋白と結合して輸送される。肝臓などの末梢組織で生理作用を持つ活性型の甲状腺ホルモンに変換され、標的組織の核内受容体を介して転写調節を発揮する。

甲状腺ホルモンは正常な脳の発達に不可欠である。特に、乳幼児期における甲状腺ホルモンの不足は、児の中枢神経系に不可逆的な障害をきたす。通常、末梢甲状腺ホルモンの低下により機能低下症となる。

甲状腺ホルモンの輸送

甲状腺濾胞細胞で産生された triiodothyronine (T3) と thyroxine (T4) は、甲状腺ホルモン結合蛋白と結合され血中を輸送される。主な結合蛋白は、全体の約75%を占めるサイロキシン結合グロブリン (TBG)、サイロキシン結合プレアルブミン (トランスサイレチン: TTR)、およびアルブミンである。末梢組織で甲状腺ホルモン作用を発揮する遊離 T4, T3 は、それぞれ血清総 T₄ の約0.03%、血清総 T₃ の0.3%を占める。血中

総 T4 高値にもかかわらず TSH が基準値内の場合には、異常アルブミン血症あるいは TTR 異常症を疑う。

甲状腺ホルモンの活性化・不活性化

甲状腺から主に分泌される甲状腺ホルモンは T4 であり、5'-脱ヨード酵素 (iodothyronine deiodinase: DIO) により標的組織で生理活性を有する T3 へ変換される (図1)。活性化に関与する酵素は1型 (DIO1) と2型 (DIO2) であり、それぞれ肝・腎と下垂体・中枢神経系に発現している¹⁾。DIO1 の主な役割は血中の T3 濃度の維持であり、甲状腺機能低下状態では活性が低下する。T4 から T3 への変換とともに 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3, rT3) から 3,3'-diiodothyronine (T2) へ変換するが、5'-脱ヨード反応により T4 から rT3 および T3 から T2 への不活化反応も担う。DIO2 は5'-脱ヨード反応のみをおこない、甲状腺機能低下状態では活性が上昇する。Propylthiouracil (PTU) により DIO1 活性は阻害されるが、DIO2 は影響を受けない。

3型脱ヨード酵素 (DIO3) は甲状腺ホルモン

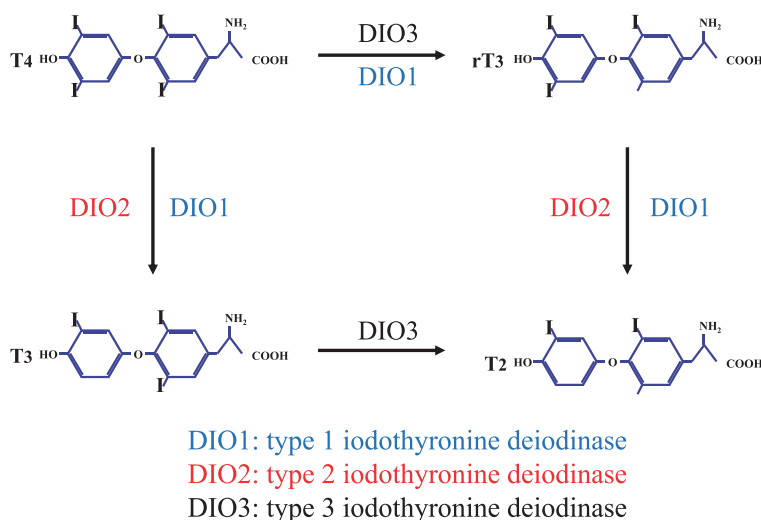


図1. 脱ヨード酵素による甲状腺ホルモン活性化・不活性化

の不活性化に関わり、中枢神経・皮膚・胎盤等に存在して5-脱ヨード反応によりT4をrT3に、T3をT2に変換する。甲状腺機能亢進状態では活性が低下、機能低下状態では活性が上昇し、中枢神経を過剰なT3から防御している。以上の3種類のDIOは稀なアミノ酸であるselenocysteineを活性中心に有する。

甲状腺ホルモンの作用機序

1. 作用機構

核内受容体ファミリーに属する甲状腺ホルモン受容体 (Thyroid hormone receptor: TR) にはTRには2種類のアイソフォームが知られており、それぞれ3p24.3に座位する β 遺伝子 (THRB) と17q11.2に座位する α 遺伝子 (THRA) にコードされている。それぞれスプライシングや転写開始点の違いにより複数のアイソフォーム (TR α 1, TR α 2, TR α 3, TR β 1, TR β 2, TR β 3) が報告されている。その構造から、受容体としての機能はTR α 1およびTR β 1, TR β 2, TR β 3が主に担っている。TR β はT3の標的臓器である肝・脳などに分布するが、心臓ではTR α が優位である。その構造はA/B, C, D, E/Fの4ドメインからなり、CドメインはDNA結合領域を、Dドメインは核移行シグナルを、E/Fドメインはホルモン結合をそれぞれ担う。

核内に移行したTRは核内受容体であるレチノイドX受容体 (retinoid X receptor: RXR) とヘテロ二量体を形成して標的遺伝子のプロモーター上のT3応答配列 (T3 response element: TRE) と呼ばれる特異的塩基配列に結合する (図2)。T3がTRに結合していない時には、TRはT3によって正に調節される標的遺伝子を抑制しているが (サイレンシング作用)、これにはコサプレッ

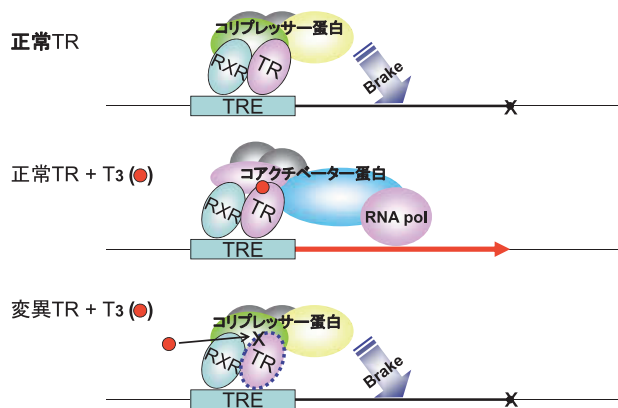


図2. 甲状腺ホルモン受容体 (TR) による標的遺伝子の発現調節

サーと呼ばれるコファクター蛋白が関与している²⁾。TRがT3と結合するとコサプレッサーが解離し、転写活性を促進するコアクチベーター蛋白が呼び込まれてTRと会合する。コリプレッサーはヒストンの脱アセチル化酵素を、コアクチベーターはヒストンのアセチル化酵素を有している。このように、T3はTRを介して標的遺伝子の転写を制御している。

2. 中枢神経系の分化・維持作用

T4は主に血液-脳関門 (BBB) に存在する有機陰イオントランスポーター群 (organic anion transporting polypeptide: Oatp) を介してアストログリアに取り込まれる³⁾。ここでDIO2によりT3に変換され monocarboxylate transporter 8 (MCT8) によりニューロンに移行、TRに結合して中枢神経におけるT3作用が発揮される (図3)。このトランスポーター異常は重度の中枢神経障害をきたす。

3. 成長促進作用

甲状腺ホルモンの不足は軟骨内骨化・膜内骨化の遅延および骨端軟骨板 (成長版) の形成不全により成長障害・骨年齢遅延をきたす。骨成熟の遅

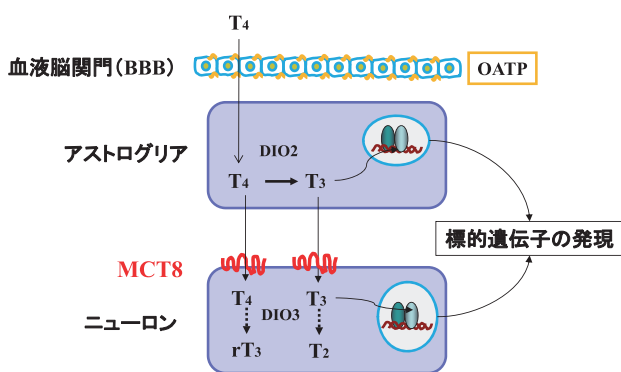


図3. 神経細胞における甲状腺ホルモンの輸送

延は、甲状腺ホルモンの直接作用とともに成長ホルモンーIGF-1系の不活化を介する。一方、甲状腺ホルモン過剰は骨端線の早期閉鎖、頭蓋骨早期癒合症をきたす。

甲状腺ホルモン作用不全

この概念には、甲状腺ホルモン活性化異常 (Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP 2 異常症), トランスポーター異常 (Monocarboxylate transporter 8; MCT 8), そ

して甲状腺ホルモン受容体異常 (甲状腺ホルモン不応症, resistance to thyroid hormone; RTH) である⁴⁾。高 T₄ (T₃) 血症にもかかわらず TSH 値が基準値内～軽度高値 (TSH 不適切分泌) を呈する疾患を鑑別する必要がある (表1)。

1. 甲状腺ホルモンの活性化障害

Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP 2) 遺伝子異常症 (常染色体劣性遺伝形式)

Se を構造に持つアミノ酸をセレノシステイン (Sec) と呼び、Sec は翻訳されうる21番目のアミノ酸であり終止コドン UGA でコードされる。Sec を含む蛋白 (セレノプロテイン; SeP) は酸化・還元に関わり、ヒトでは25種類のSeP 遺伝子が存在するとされる。DIO は、ヒトの酸化還元に関わる25種類のSeP に属する (表2)。したがって、SBP2 遺伝子異常症では、T₄ から T₃ への変換に障害を生ずる。

Dumitrescu らは、初めて SBP2 遺伝子異常症を報告した⁵⁾。表現型は甲状腺検査の異常 (T₄高

表1. 高 T₄ (T₃) 血症にもかかわらず TSH 値が基準値内～軽度高値を示す疾患の比較

	TSH	FT ₄	TT ₄	TT ₃	rT ₃
TBG ↑	→	→	↑	↑	↑
TTR ↑	→	→	↑	→	↑
FDH	→	→	↑	→/↑	↑
SBP2遺伝子異常症	→/↑	↑	↑	↓	↑
MCT8遺伝子異常症	→/↑	↓	↓	↑	↓
RTH β	→/↑	↑	↑	→/↑	↑
RTH α	→/↑	→/↓	→/↓	→/↑	↓
急性全身性疾患	→	→/↑	↑	↓	↑

TBG:Thyroxine binding globulin TTR:Transthyretin
 FDH:Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, 家族性異常アルブミン血症
 RTH: Resistance to thyroid hormone, 甲状腺ホルモン不応症
 SBP2:Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 MCT8:Monocarboxylate transporter 8

表2. セレノプロテイン遺伝子異常で予測されるヒトの表現型

セレノプロテイン	予測されるヒトの表現型
GPX1	外傷・感染症・癌リスク上昇
GPX2	消化器系の異常
GPX3	心血管・腎の老化
GPX4	致死, 多臓器の低形成
GPX6	先天性欠損, 嗅覚障害
TXNRD1	致死～成長障害
TXNRD2	致死～酸化ストレス疾患リスク上昇
TGR	不妊, 精巣の成長障害
DIO1	甲状腺機能異常, ヨード排出障害
DIO2	聴力障害, 精神発達遅滞, 甲状腺機能異常
DIO3	甲状腺中毒症, 聴力障害, 代謝異常
SEPN	筋障害, 神経筋障害
SEPP	中枢神経障害, セレン欠乏, 男性不妊
SEPS	免疫・内分泌・代謝・生殖異常
SEPX	早老, 酸化ストレス疾患の重症化
SPS2	致死～セレン・セレノプロテイン欠乏

GPX; Glutathione peroxidase, TXNRD; Thioredoxin reductase
 TGR; Thioredoxin-glutathione reductase, DIO; Iodothyronine deiodinase
 SEPN; Selenoprotein N, SEPP; Selenoprotein P, SEPS; Selenoprotein S
 SEPX; Selenoprotein X, SPS2; Selenophosphatase synthetase

値・ T_3 低値・TSH基準値～軽度高値), 精神発達遅滞, 骨年齢遅延を伴う成長障害, および血中Se低値であった(表1)。

Hamajimaらは, 本日本人小児例を報告したが, 骨年齢遅延を伴う低身長と甲状腺機能検査異常: FT_4 2.63 (0.90-1.70)ng/dL, T_4 18.3 (6.10-12.4) μ g/dL, FT_3 2.47 (2.30-4.30)pg/mL, TSH 6.91 (0.500-5.00) μ U/mL, そして軽度の精神発達遅滞および聴力障害を合併していた⁶⁾。患児のSeおよびSePは, それぞれ41 μ g/L, <0.05 μ g/mLと低値であり, GPx3活性は<0.05 U/mlであった。遺伝子解析で, 母親由来のQ79X変異とexon 11にframe shiftによりstop codonを生じる13塩基のduplication (de novo)を併せ持つ複合型ヘテロ接合(Q79X/M515QfsX8)を同定した。確定診断後にL-T3治療をおこなった。成長に関して興味深い点は, 成長ホルモン補充療法では骨年齢の促進を伴う身長増加を, L-T3治

療では骨年齢の促進を伴わない身長増加がそれぞれ見られた。

複数の人種から計7例の報告があり, 遺伝子変異は様々である。血中Seは全例で低値であり, 特徴的な甲状腺ホルモン検査(TSH正常～軽度高値, FT_3 基準値下限～低値, FT_4 高値)を示した。全例で精神発達遅滞を認め, 多くの例で骨年齢の遅延を伴う成長障害を呈していた。一部の症例では複数のSeP欠乏によると考えられる症状(筋力低下, 難聴, 光線過敏症, 無精子症など)を合併していた。

2. 甲状腺ホルモン取り込み障害

Monocarboxylate transporter 8 (MCT8) 遺伝子異常症

(X連鎖性劣性遺伝形式)(図3)

Dumitrescuらは本遺伝子変異を報告した⁷⁾。末梢の T_3 の高値と T_4 軽度低値を示したがTSHの著名な上昇はなかった(表1)。甲状腺ホルモ

ンは胎生期から周産期の脳発達・機能維持に不可欠であるが、中枢神経局所で重度の甲状腺機能低下となり重度の中枢神経障害（精神発達遅滞，痙性四肢麻痺，中枢性筋緊張低下，眼振，注視・聴覚障害など）を呈する。残念ながら，適切な治療法はない。

3. 甲状腺ホルモン受容体異常

甲状腺ホルモン不応症 (resistance to thyroid hormone, RTH) は，甲状腺ホルモン受容体 (TR) あるいはそのシグナル伝達の異常により T3, T4 の作用が障害されて T3 に対する標的臓器の反応性が低下する病態である⁸⁾。末梢甲状腺ホルモン (T3, T4) が高値にもかかわらず TSH が抑制されず基準値～高値を示す不適切 TSH 分泌症候群を呈する。最初の症例は，1967年に Refetoff らにより報告された⁹⁾。

1) 甲状腺ホルモン受容体 β (Thyroid Hormone Receptor beta: THRB) 遺伝子異常症 (常染色体優性・劣性遺伝形式)

1989年に Sakurai らは，THRB 遺伝子変異が RTH の原因であることを明らかにした¹⁰⁾。本症は遺伝性疾患であり，ほとんどの症例が常染色体優性遺伝形式をとる。変異 THRB は T₃ 結合能の低下あるいは消失するだけでなく，正常 THRB および THRA の機能も阻害するドミナントネガティブ (優性阻害) 作用を呈する。300家系以上が報告され，その頻度は40,000人に1人とされる。

THRB 遺伝子異常症の代謝状態は基本的に正常であり，慢性的な TSH の刺激によるびまん性甲状腺腫の他に，臓器特異的な機能亢進症状として頻脈，小児期では注意欠陥障害・多動・学習障害など発達障害に似た症状を認めることがある。標的臓器・組織のホルモン不応性が強い場合には，甲状腺機能低下症状として成長障害，聴覚障害，

表 3. RTH β (TR β 遺伝子異常) の症状・所見の頻度

症状・所見	頻度 (%)
甲状腺腫	65~95
頻脈	50~80
注意欠陥障害	40~46
多動性・学習障害	19~42
IQ 低値	46
低身長	18~26
骨年齢遅延	29~47
聴力障害	21
TSH不適切分泌	100

および骨年齢遅延を呈する (表 3)。通常，特別な治療は必要としない。

Anselmo らは，Azores 諸島の RTH 大家系 (TR β 遺伝子変異 R243Q) において RTH を有する母体の胎児への影響を報告した¹¹⁾。RTH を有する母体の流産率 (22.9%) は高く，RTH を有する母体から出生した RTH 非罹患の新生児では出生体重が低く TSH が測定感度以下に抑制されていた。すなわち，RTH を有する母体の場合には胎児は母体からの過剰な甲状腺ホルモンに暴露され，流産あるいは低体重に至ると考えられる。

2) 甲状腺ホルモン受容体 α (Thyroid Hormone Receptor beta: THRA) 遺伝子 (散発例)

2012年に Bochukova らは，骨成熟遅滞を伴う成長障害，精神発達遅滞，がんこな便秘，徐脈，および低血圧を呈する例におけるエキソーム解析により THRA 遺伝子変異 (E403X, ヘテロ接合) を同定した¹²⁾。6歳のヨーロッパの白人女児で，1歳時に萌歯が見られず，2歳2か月時に8本の乳歯を認めたが，6歳時に永久歯はなかった。生後7か月から重症の便秘症を認めた。足関節および膝関節の過可動性があり，緊張低下と協調運動障害により，歩隔の広い不器用でゆっくりした歩行を呈した。微細運動障害もあり，絵を描いたり

表4. RTH α (TR α 遺伝子異常) の遺伝子型と表現型

	E403X	E397fs406X	A382PfsX7
遺伝子型			
変異	ナンセンス	フレームシフト	フレームシフト
表現型			
成長障害	+	+	+
骨年齢遅延	+	+	+
発達遅滞	+	+	++
認知障害	+	+	+
運動障害	+	+	+
便秘	+	++	+
大頭	+	+	-
FT4/FT3	↓	↓	↓
TSH	→	→	→
IGF-1	↓	↓~→	↓

表5. 甲状腺ホルモンの標的臓器と主要 TR

標的臓器	TR	RTH α の表現型
視床下部-下垂体-甲状腺系	$\beta 2 + \beta 1 \gg \alpha$	正常
肝臓	$\beta > \alpha$	SHBG高値
中枢神経系	$\alpha \gg \beta$	認知・運動障害
心臓	$\alpha \gg \beta$	徐脈
骨	$\alpha \gg \beta$	成熟障害・異形成
筋肉	$\alpha \gg \beta$	基礎代謝低下
腸管	$\alpha \gg \beta$	便秘

文字を書くことが難しかった。1歳6か月時の身長が79 cm (10パーセントイル) と低身長であり、下肢短縮と正常座高を呈し下節の成長障害が特徴的である。

甲状腺機能検査では、FT4 0.5 ng/dl (0.8-1.7), FT3 4.0 pg/ml (3.0-5.0), TSH 1.04 mU/L (0.8-6.2) と FT4 は低値, FT3 および TSH は基準値内であり, FT4/FT3 は対照に比して有意に低値であった。X線所見では大泉門の閉鎖はなく頭蓋縫合が遅れていた。さらに, 大腿骨頭の変形と骨年齢の遅延 (暦年齢6.3歳時の骨年齢2.9歳) を認めた。児の脈拍は71/分, 血圧 82/51 mmHg と低値であり, 肝臓における甲状腺ホルモン依存性マーカーである SHBG は著明に上昇していた。

L-thyroxine (LT4 50 μ g/日, 9か月) 投与により, FT4 1.5 ng/dl, FT3 7.0 pg/ml, TSH<0.03 mU/L (0.8-6.2) となったが, SHBG 値の低下なく, 脈拍および血圧は低値が持続した (表4)。

本例の表現型から, TR β は肝臓と下垂体, TR α は骨格, 消化器, 心筋, 中枢神経で, それぞれ主役を演じていることが判明した (表5)。

新たに同定された RTH α は, THRB 遺伝子異常による RTH β とは表現型が全く異なる。前者の FT4 が低値~基準値下限となるのに対して後者では高値となる (表1)。また, RTH β がネガティブ・フィードバック機構に破綻を来すが, RTH α では障害を受けない。RTH β に見られる過剰の FT4 による頻脈などの症状は, TR α が優

位な組織・臓器に見られる。RTH α の表現型は、低身長、骨成熟不全、発達遅滞、徐脈、そして重症便秘症である。甲状腺機能検査では、低値～基準値下限の T4 と高値～基準値上限の T3、および TSH は基準値障害がないことから、こうした甲状腺ホルモン値 (T3/T4 比の高値) は末梢におけるホルモン代謝によると考えられる。

おわりに

甲状腺ホルモンの活性化障害 (Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2; SBP 2 異

常症), トランスポーター (Monocarboxylate transporter 8; MCT 8) 異常, そして甲状腺ホルモン受容体 (甲状腺ホルモン不応症, resistance to thyroid hormone; RTH α , RTH β) 異常は, いずれも高 T4 (T3) 血症にもかかわらず TSH 値が基準値内～軽度高値と不適切 TSH 分泌を呈する。末梢の甲状腺ホルモン濃度が基準値内であっても, 中枢神経系特異的に甲状腺機能低下状態となり重度の神経障害をきたす疾患も存在する。

文 献

- 1) Germain DL, et al.: Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinase: Current concepts and challenge. *Endocrinology* 150: 1097-1107, 2009.
- 2) Mahajan MA, et al.: Nuclear hormone receptor coregulator: role in hormone action, metabolism, growth, and development. *Endocr Rev* 26: 583-97, 2005.
- 3) Heuer H, et al.: Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 150: 1078-1083, 2009.
- 4) Refetoff S et al: Syndrome of reduced sensitivity to thyroid hormone. Genetic defects in hormone receptors, cell transport and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 277-305, 2007.
- 5) Dumitrescu AM et al: Mutations in SECISBP 2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature Genet* 37: 1247-1252, 2005.
- 6) Hamajima T et al: Novel compound heterozygous mutations in the SBP 2 gene: characteristic clinical manifestations and the implications of GH and triiodothyronine in longitudinal bone growth and maturation. *Eur J Endocrinol* 166: 757-66, 2012.
- 7) Dumitrescu AM et al: 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.
- 8) Refetoff S, et al.: Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Endocrinol Metab* 21: 277-305, 2007.
- 9) Refetoff S, et al.: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 279-294, 1967.
- 10) Sakurai A et al: Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci* 86: 8977-8981, 1989.
- 11) Anselmo J, et al.: Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292: 691-695, 2004.
- 12) Bochukova E et al: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 366: 243-9, 2012.