

解禁日時:平成30年 2月10日(土)午後1時30分(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年2月8日

国立大学法人 東京医科歯科大学

**「軽度甲状腺機能低下マウス母獣の産仔では記憶・学習機能の一部が低下する」  
—脳由来神経栄養因子遺伝子のDNAメチル化がエピゲノム記憶となって関与—**

### 【ポイント】

- 妊娠中に甲状腺機能が軽度低下したマウス母獣の産仔の記憶・学習機能の一部に低下傾向があることが分かりました。
- その原因の一つとして、産仔の海馬における脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor :BDNF) 遺伝子の DNA メチル化が亢進し、エピゲノム記憶となって長期に維持されることが考えられました。
- 妊娠期母体の軽度な甲状腺機能低下に対する適切な治療が、児の記憶・学習障害の予防に重要であるかどうかの臨床的研究に発展できる可能性があります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科メタボ先制医療講座の橋本貢士准教授と分子細胞代謝学分野・九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野の小川佳宏教授の研究グループは、東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野・脳統合機能研究センターの岡澤均教授の研究グループおよび群馬大学との共同研究で、妊娠期マウス母獣の軽度な甲状腺機能低下状態が、産仔の記憶・学習機能の一部を低下させることを明らかにし、またその原因の一つをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、米国甲状腺学会雑誌 Thyroid (サイロイド)に、2018年2月9日午後11時30分(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

### 【研究の背景】

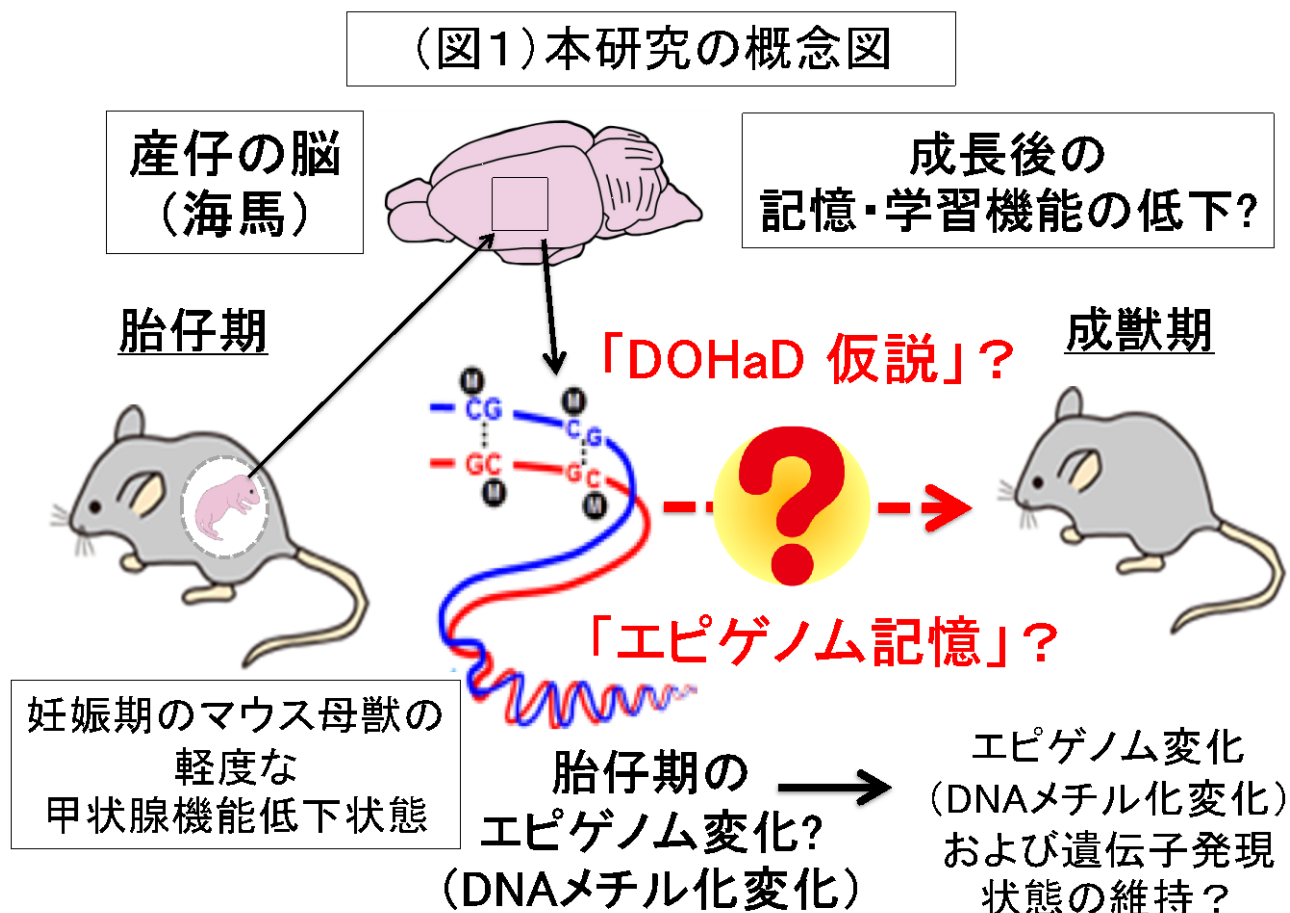
甲状腺は「のどぼとけ」(喉頭隆起)の下にある臓器で、エネルギー代謝や脳などの中枢神経系の発達に重要な役割を果たしている甲状腺ホルモンをつくります。妊娠初期では、胎児の甲状腺はまだ作られていないため、母体の甲状腺ホルモンが胎盤を通過し、胎児の成長・発達に関与します。このため、母体の明らかな(顕性)甲状腺機能低下症(甲状腺ホルモンが不足する病気)では、児の記憶・学習機能低下を引き起こす可能性が報告されています。しかし母体の軽度な甲状腺機能低下状態が、児の中枢神経系の発達およびその機能に及ぼす影響はいまだに明らかになっていません。

近年、胎児期の環境が成人期の疾患発症に関連するという Developmental Origins of Health and Disease

(DOHaD)仮説が注目されており、DOHaD 仮説の分子機構として遺伝子の DNA メチル化の関与が想定されています。DNA メチル化は、一般的に遺伝子の発現量(働き)を抑制することが知られています (図1)(注)。

脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor : BDNF)は、中枢神経系の発達や記憶・学習などの高次脳機能に関与する重要な分子であり、動物実験では甲状腺機能が明らかに低下した母獣の産仔において、発現量(働き)が低下することが知られています。私たちは妊娠期母体の軽度な甲状腺機能低下状態(低チロキシン血症)が児の BDNF 遺伝子の DNA メチル化を促進することで、その発現を低下させ、記憶・学習機能に影響を及ぼすのではないかと考え、マウスを用いて検証しました。

(図1)本研究の概念図



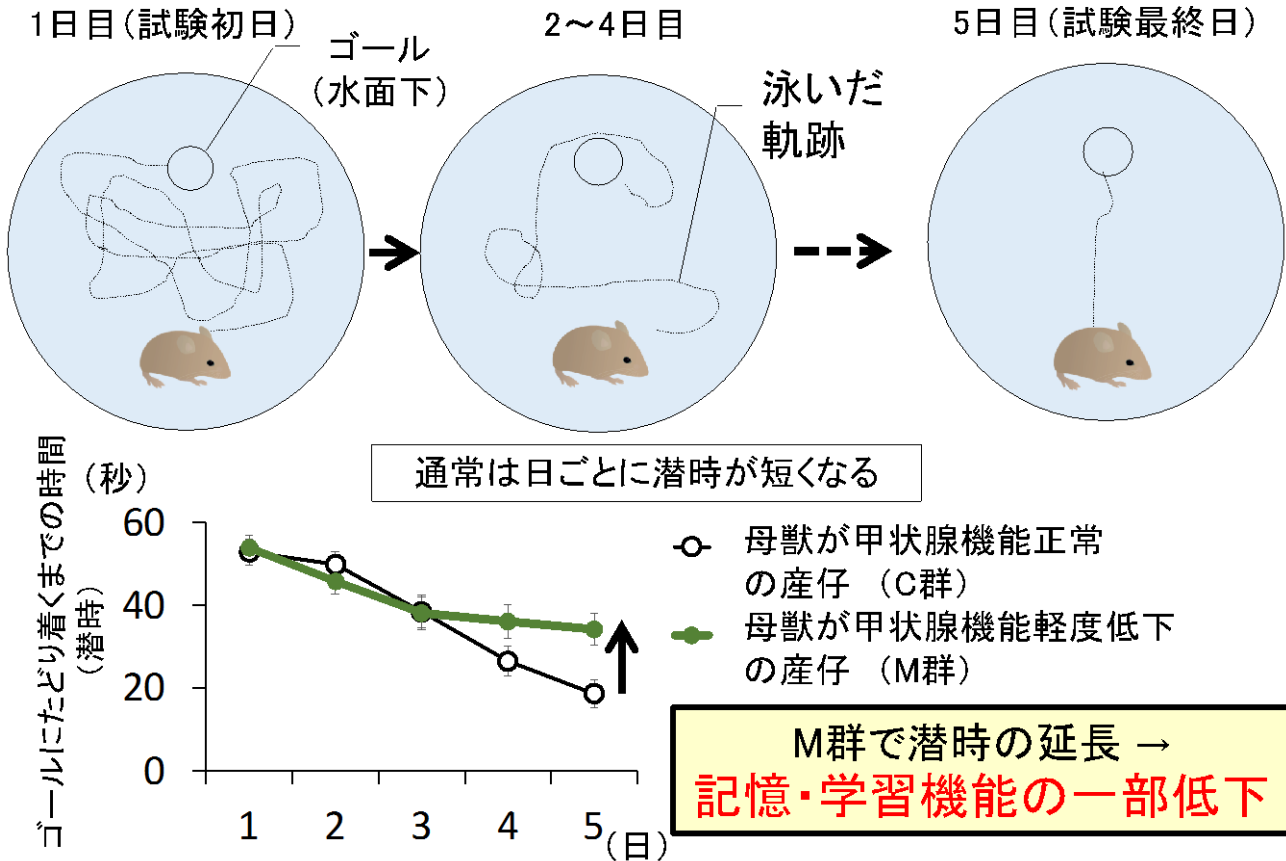
### 【研究成果の概要】

私たちはマウス母獣に交配の2週間前から出産までの間に、抗甲状腺薬であるチアマゾール(MMI) (0.025%) を経口投与し、母獣の血中甲状腺ホルモン(チロキシン)レベルが、対照群の母獣と比較して低下している状態(低チロキシン血症)にしました。甲状腺機能が低下すると、下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)は上昇しますが、今回の実験では母獣の血中 TSH レベルは対照群と同等で、母獣の低チロキシン血症が軽度であることを示しました。この母獣マウスの産仔を M 群、対照群の母獣マウスの産仔を C 群と呼びます。私たちは、生後 28 日と 70 日において、血中甲状腺ホルモンおよび TSH レベルを測定しましたが、いずれにおいても両群で違いは認めませんでした。

さらに私たちは、生後 70 日で、記憶・学習に関わる脳内の器官である海馬の機能を評価するために、水迷路試験を行いました(図2)。この試験は円形のプール内で水面下のゴールをマウスに探索させることにより、

海馬における空間学習能力を評価します。M 群では実験を繰り返しても、C 群と比較してゴールにたどり着くまでの時間が短縮せず、記憶・学習機能が一部低下していることが分かりました。

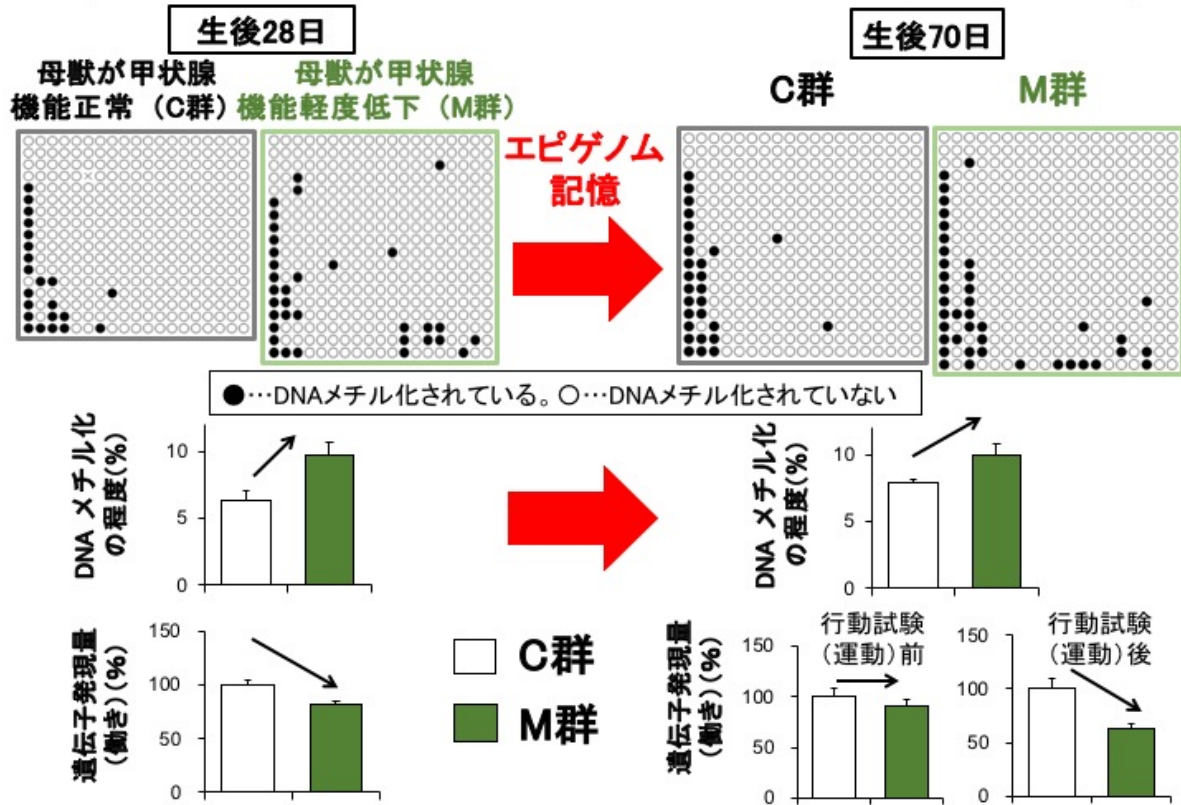
## (図2) 水迷路試験：海馬における記憶・学習機能の評価



また私たちは、BDNF 遺伝子発現量(働き)とDNAメチル化状態を生後28日と70日の産仔の海馬において検討しました。BDNF 遺伝子発現量(働き)は運動などの刺激で増えることが知られています。運動量の多い生後28日における海馬でのBDNFの遺伝子発現量(働き)は、C群と比較してM群で低下していました。運動量の比較的少ない生後70日における海馬でのBDNF遺伝子発現量(働き)は普通の状態では両群で違いを認めませんでしたが、運動をさせた後ではC群と比較してM群で低下していました。またBDNF遺伝子のDNAメチル化はC群と比較してM群で亢進(増加)しており、その状態は長期に維持されていました(図3)。

DNAメチル化は遺伝子発現量(働き)を抑える作用があり、M群におけるBDNF遺伝子発現量(働き)の低下の原因と考えられました。またDNAメチル化の違いによるBDNF遺伝子発現量(働き)の違いは成獣期では、運動などの刺激があった時に、明らかになることも分かりました。今回の研究により、妊娠期母体の軽度な甲状腺機能低下状態が、児の海馬において、BDNF遺伝子のDNAメチル化を亢進させ、そのDNAメチル化状態が「エピゲノム記憶」(注)として長期に維持されることで、成長後の機能の一部が低下する可能性が示唆されました。

(図3)産仔の海馬におけるBDNF遺伝子のDNAメチル化のエピゲノム記憶



### 【研究成果の意義】

現在、臨床現場では、妊娠前および妊娠中の甲状腺機能が正常範囲内であっても低めであると、母体の流産や早産の原因になるとして、甲状腺ホルモンを補充して、血中 TSH 値を低めに抑えることが推奨されています。しかしそのような軽度な母体の甲状腺機能低下状態が児へどのような影響を及ぼすかは不明でした。今回のマウスを用いた研究によって、妊娠期母獣の甲状腺機能が軽度の低下状態であっても、産仔の BDNF 遺伝子にエピゲノム変化を生じさせ、記憶・学習機能の低下を引き起こす可能性が初めて示されました。本研究成果は妊娠期母体の軽度な甲状腺機能低下状態に対する適切な治療が、児の記憶・学習機能の低下の予防に重要であるかどうかの臨床的研究に発展できる可能性があるという点で示唆に富むものであると考えられます。

注) DNA メチル化とエピゲノム記憶

遺伝子そのものを変化させずに遺伝子の発現量を調節する仕組みをエピゲノム修飾と呼びます。DNA メチル化は代表的なエピゲノム修飾の一つで、通常は遺伝子の発現量(働き)を抑制します。一般的に DNA メチル化状態は長年に維持され、エピゲノム記憶と呼ばれています。

### 【論文情報】

掲載誌: Thyroid

論文タイトル: Mild maternal hypothyroxinemia during pregnancy induces persistent DNA hypermethylation in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in mouse offspring

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

メタボ先制医療講座

橋本 貢士(ハシモト コウシ)

TEL:03-5803-5216 FAX:03-5803-0172

E-mail:[khashimoto.mem@tmd.ac.jp](mailto:khashimoto.mem@tmd.ac.jp)

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:[kouhou.adm@tmd.ac.jp](mailto:kouhou.adm@tmd.ac.jp)