

甲状腺転写因子 TTF-1 による 甲状腺濾胞上皮内腔側ヨード輸送体 SLC26A7 の 転写調節機構の解明

加藤 きらり^{*1§} 川島 晃^{*1} 中村 康宏^{*1,2} 桐谷 光夫^{*1}
藤原 葉子^{*1} 森 仁美^{*1} 岩岡 あやめ^{*1} 鈴木 幸一^{*1}

I. 研究の概要

【目 的】

甲状腺濾胞上皮細胞内腔側に発現するヨード輸送体 SLC26A7 は、先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子として 2018 年にクローニングされた。我々は、甲状腺刺激ホルモン (TSH) は SLC26A7 の発現を抑制するが、輸送体として機能する細胞膜に局在誘導すること、および濾胞内に蓄積するサイログロブリン (Tg) も SLC26A7 の発現を抑制することを示した。さらに、SLC26A7 遺伝子上流に強いプロモーター活性を持つ領域を見出し、その活性は TSH または Tg によって有意に抑制されることを明らかにした。この領域に結合する可能性のある転写因子を予測プログラムを用いて *in silico* 解析したところ、甲状腺転写因子 TTF-1 の結合配列が 3 ヶ所予測された。そこで今回、これらの配列に実際に TTF-1 が結合するかを検証し、その結合が SLC26A7 の転写に関与するかを明らかにする目的で検討を行った。

【方法および結果】

SLC26A7 遺伝子上流の 3 ヶ所の TTF-1 結合配列を含む 2 本鎖 DNA プローブを作製してゲルシ

フトアッセイを行った。ジゴキシゲニン (DIG) 標識プローブとラット甲状腺細胞から抽出した核タンパク質を反応後、ポリアクリルアミド電気泳動によって分離し、ナイロンメンブレンに転写後に抗 DIG 抗体を用いた化学発光によりプローブを検出した。その結果、3 種のプローブともに、コントロールとして用いた Tg 遺伝子の TTF-1 結合プローブと同じ位置にバンドが形成され、それが抗 TTF-1 抗体または過剰量の非標識プローブの添加により消失したことから、実際に TTF-1 が結合することが明らかになった。TSH または Tg 処理した細胞の核タンパク質では結合が減弱した。また、3 ヶ所の結合配列それぞれに変異を入れ TTF-1 が結合できない状態にしたルシフェラーゼレポーター遺伝子を作製して細胞に導入したところ、いずれの変異でもプロモーター活性が有意に低下した。

【考 察】

本研究により、TTF-1 の新しい標的遺伝子として SLC26A7 が同定され、TTF-1 はその転写を正に調節することが明らかされた。TTF-1 は多くの甲状腺機能遺伝子の発現調節に重要であることから、今後、TTF-1 が SLC5A5 と SLC26A4 を含む

*1 帝京大学医療技術学部臨床検査学科 § 23g400032j2@stu.teikyo-u.ac.jp

*2 帝京大学薬学部薬学教育推進センター

甲状腺に発現する3種のヨード輸送体の発現をどのように転写調節して、最終的に甲状腺全体としてのヨード輸送のバランスを調整しているかを明らかにしていく計画である。

II. 受賞の感想

この度は第19回日本臨床検査学教育学会学術大会において優秀発表賞をいただき、大変光栄に存じます。大会長の廣畑聡先生を始め選考委員の先生方に感謝申し上げます。今回の学会発表を通して、研究内容を整理し、限られた時間で伝えることの難しさを改めて実感いたしました。発表の準備やご質問いただいた先生への質疑応答を経験したことは、今後の研究において貴重な糧になる

と感じております。発表の機会を与えてくださった先生方をはじめ、研究の過程で多くのご助言をいただいた共同研究者の皆様にも心より感謝申し上げます。

III. 将来への抱負

今回の発表では、多様な研究発表を拝聴し、幅広い視点や新たな研究のアプローチに触れることができ、大変刺激を受けました。また、発表の機会をいただき、研究成果を発信し討論する貴重な経験を得ることができました。今回の経験を励みに、今後は本研究をさらに発展させ、甲状腺におけるヨード輸送体の機能調節機構の解明に努めてまいります。