

甲状腺の新たな機能の探索：
 甲状腺の起源におけるヨウ素の動態と微量元素の存在
**Study on the function of thyroid gland by surveying iodine and various
 trace elements in the primitive thyroid gland**

^a窪川かおる、^a稲葉真由美、^b大東琢治、^a岩田尚之、^a丹藤由希子

^aKaoru Kubokawa, ^aMayumi Inaba, ^bTakuji Ohigashi, ^aHisayuki Iwata, ^aYukiko Tando

^a東京大学海洋研究所, ^b立命館大学

^aOcean Research Institute, University of Tokyo, ^bRitsumeikan University

甲状腺の祖先型と考えられているナメクジウオの内柱におけるヨウ素の取り込みと内柱組織内の局在を明らかにした。他の微量元素も同様に調べ、内柱の役割について調べた。その結果、内柱の区画5と6にヨウ素の取り込みが確認された。また、区画4には鉄の集積がみられ、区画1-3には今回の3.5 Kevのマッピングでは微量元素の顕著なスペクトルは得られなかった。これらの結果から、内柱は複数の内分泌器官の作用を合わせ持つ器官であると考えられ、脊椎動物になってから甲状腺が独立した器官になった可能性と鉄の甲状腺機能への関与の可能性が示唆された。

The uptake and distribution of iodine in the lancelet endostyle which is considered as the ancient type organ of thyroid gland in vertebrates were demonstrated by using X-ray microscopic scanning. In results, the iodine uptake was found in the zone 5 and zone 6. Iron and bromine were accumulated in zone 4 of endostyle and skeletal endostyle, respectively. In zone 1 to zone 3, tracer elements were not detected under 35Kev. It is suggested that the endostyle of lancelets might contain the several functions depended in an endostyle zone. In addition, thyroid gland might be derived from endostyle and become the independent organ using iodine.

背景と目的:

甲状腺は生体の恒常性維持に不可欠な甲状腺ホルモンを合成・分泌する内分泌器官である。甲状腺で合成される甲状腺ホルモンは、ヨウ素が付加したアミノ酸誘導体で、濾胞上皮細胞で合成された後に、濾胞腔に貯蔵される。甲状腺ホルモンの作用は細胞の核受容体を介して遺伝子の転写調節を制御して発現され、生体機能を調節する役割をもつ。多様な調節にかかわる点で生命に必須な物質といえる。

甲状腺ホルモンは微量で働き、甲状腺ホルモンの濃度の測定にはその抗体で検出する方法がある。その他に間接的ではあるがヨウ素を測定したりすることも有効な方法である。甲状腺ホルモンの合成・分泌はヨウ素と密接に関係し、ホルモンの合成・分泌を調べるに

は、甲状腺ホルモンにヨウ素が付加されたり除去されたりするメカニズムを知ることが必要である。甲状腺特異的脱ヨウ素酵素などの存在は知られているが、ヨウ素と甲状腺ホルモンとの関係を完全に解明するには至っていない。なぜ甲状腺にはヨウ素が必要なのか。その答えがわかれば、ヨウ素との関係が理解できる可能性があると考えられる。微量元素を利用するしくみは、生物が海水中で進化する間に外部から微量元素を取り込むしくみとして発達し、生体内でこれらを利用するしくみができてきたと考えられる。海水中に高い濃度で存在しているヨウ素の利用もこういった進化の過程で出来たと想像される。

一方、生体の調節にかかわる物質が多く発見されてきており、それらが相互に絡み合う

複雑な仕組みで生体现象が成り立っていることが近年次々と明らかになっている。これらの複雑な現象を解析するには進化をさかのぼり、根本的な現象が何かを問う視点が重要であることが、最近注目されている。たとえば甲状腺ではその祖先型の器官を調べることである。本研究では、甲状腺の機能をヨウ素の動態から調べるために、進化の視点を取り入れ、海産動物がもっている甲状腺の祖先型の器官に着目し、ヨウ素の取り込みと局在を明らかにし、そこから甲状腺の根本的な役割とは何かを考えることを目的とした。これにより複雑な甲状腺機能の理解が進むと期待される。甲状腺の祖先型の器官は、現存する動物では脊索動物門頭索動物亜門(ナメクジウオ)の内柱が相当する。この海産無脊椎動物は脊椎動物と同じ門に分類され、2008年のゲノム解析の結果から脊椎動物との共通祖先から進化したと考えられている。

実験では、ナメクジウオの内柱でのヨウ素の分布を走査型蛍光X線顕微鏡で詳細に調べ、さらに他の微量元素の検出も試み、合わせてマッピングをした。そして、内柱が恒常性維持に重要な役割をもっているかどうかを推測するために、極限環境に生息するナメクジウオの内柱の微量元素の分布を調べ、このナメクジウオでは、恒常性を維持するために普通の状態よりも内柱の働きが活発になっているかどうかを検討した。

方法:

ナメクジウオを輪切りにしたパラフィン包埋切片(1mmx2mm、6-8 μ m)を東レのカプテン膜にパラフィンを融解して密着させた。内柱は50 μ m x 100 μ mほどで、試料をホルダーに固定

した後、照射観察部位を連続切片のヘマトキシリン染色標本と比較しながら、顕微鏡下で座標を設定した。検出感度を得るためのX線ビームのエネルギー、照射時間、スキャンステップなどの調整がなされた後、対象核種の2次元元素マッピングを走査型蛍光X線顕微鏡で行った。2008Aの実験の結果から、核種はI, Fe, Brに絞った。励起エネルギーはヨウ素吸収端の35keVで、1スポットあたりの露光時間は0.125秒から4秒で測定した。

KI₃溶液を標準試料とし、海水中のヨウ素濃度の10倍と1000倍の濃度に90分間浸した個体の内柱をヨウ素検出のためのコントロールとして用意した。

極限環境に生息するナメクジウオ(ゲイコツナメクジウオ)は、硫化水素とアンモニア濃度の高い貧酸素海水中に生息しており、海洋研究開発機構の深海研究航海NT07-09において、無人探査機ハイパードルフィンを使用して採集した。脊椎動物のコントロールとしてメダカの甲状腺のヨウ素をマッピングした。

結果と考察:

内柱にI, Fe, Brが検出され、マッピングを行なった。内柱は左右対称で、複数の区画に分けられるが、ヨウ素はナメクジウオの6区画のうちの区画5の背側上部、海水に接する部分に集中し、区画5と区画6の内部に低濃度であるが存在していた。この局在様式はナメクジウオとゲイコツナメクジウオとで同様であったが、ゲイコツナメクジウオは区画5でのヨウ素の集中が比較的少なく、区画5と区画6の内部のヨウ素濃度がナメクジウオよりも高かった(Fig. 1)。これはヨウ素の利用が活発化しているためであると考えられる。

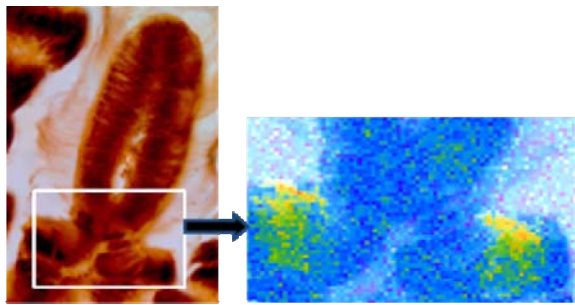


Fig.1 Iodine mapping on whale-fall lancelet endostyle. The part of microscopic section (Left) was scanned and detected iodine (Right). The mapping result was shown as the overlapping picture on the normal section.

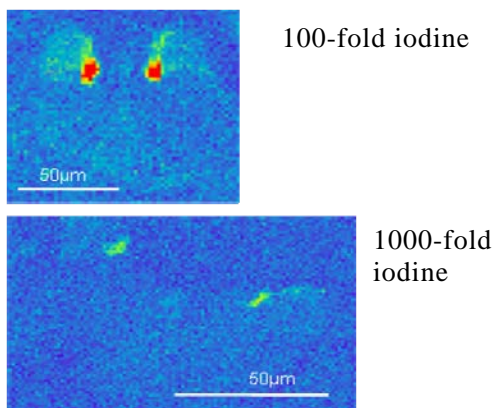


Fig.2 Iodine mapping on amphioxus endostyle. Animals were immersed in iodine solution for 90 min and then fixed.

一方、ヨウ素を与えたナメクジウオの内柱は、普通の個体よりもヨウ素の取り込みが濃度依存的に減っていた (Fig. 2)。これらの結果から、ヨウ素は海水から直接内柱の細胞に取り込まれ、濃縮され利用されるが、その取り込みと利用は外部環境に応じて調節されていることが示唆された。

Brは両ナメクジウオで内柱の腹側にある内柱骨板に検出されたが、鰓突起の骨格にもあり、コラーゲン含量の高い硬組織で利用されていることが示唆された。Feの分布はナメクジウオの区画4に強くみられ、区画5にも弱く広がっている。ゲイコツナメクジウオも区画4に検出されたが、さらにゲイコツナメクジウオは内柱の全体にFeが広がっており、鰓にもFeの存在がみられた (Fig. 3)。しかしヨ

ウ素に浸した個体ではFeの分布に違いはなく、内柱あるいは生体内に高濃度に広く存在するFeは、極限環境に対して何らかの働きをもつのではないかと考えられた。

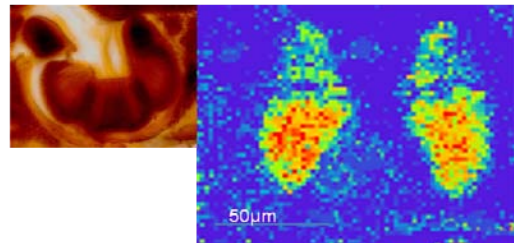


Fig.3 Iron mapping on amphioxus endostyle.

メダカの甲状腺では濾胞腔内にヨウ素の集積が検出され、FeとBrは甲状腺あるいはその周囲の結合組織からも検出されなかった。以上の今回の結果から、甲状腺の祖先型である内柱は、ヨウ素を海水中から取り込み、内柱の細胞内で利用に供し、生体調節に寄与していることが示唆された。さらに甲状腺様の機能だけでなく、少なくともFeを利用した生体調節機能ももつ可能性がある。

今後は、甲状腺以外の内分泌器官の祖先型器官での微量元素濃度の探索を行い、環境変化と微量元素動態との関係から脊椎動物への進化を多面的に検討していきたい。

参考文献：

- (1) Takeda, T., et al., (2000) *Cell Mol Biol.*, 46: 1077-1088.
- (2) Ericson, L.E., et al., (1986) *Cell Tissue Res.*, 241: 267-273.
- (3) Fujiwara, Y., et al., (2007) *Mar. Ecol.*, 28: 1-14.

発表状況：

平成20年度日本動物学会大会で口頭発表した。

キーワード：

甲状腺、ヨウ素、ナメクジウオ、蛍光X線