

綜 説

甲状腺ホルモンと肝脂質代謝

大久保 洋 輔

信州大学医学部内科学第四教室

Thyroid and Hepatic Lipid Metabolism

Yohsuke OHKUBO

*Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Shinshu University School of Medicine***Key words:** thyroid hormone, non-alcoholic fatty liver disease, fatty acid, cholesterol

甲状腺ホルモン, 非アルコール性脂肪肝, 脂肪酸, コレステロール

I はじめに

甲状腺ホルモンが脂質代謝に影響を与えることは古くから知られており, これには脂肪組織や筋肉でのアドレナリン作動性シグナル伝達関わっている。ホルモン産生が過剰になる甲状腺機能亢進症では, このシグナル伝達が活性化され熱産生や異化亢進によるやせが生じる。逆にホルモン産生が低下する甲状腺機能低下症では, このシグナル伝達の低下が肥満の原因となり得る。最近では, 世界的に増加している糖尿病患者に合併しやすい肥満や非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) の発病・進展にも甲状腺ホルモンが関連するとの指摘がある¹⁾⁻⁴⁾。

本綜説では, 肝脂質代謝に対する甲状腺ホルモンの役割に焦点を当てて解説するとともに, 当教室で取り組んでいる甲状腺関連蛋白に関する研究についても紹介したい。

II 甲状腺ホルモンと NAFLD

44,140名を対象としたメタ解析によると, 原発性甲状腺機能低下症が NAFLD の発症や重症度と関連していた⁵⁾。さらに, 61,548名を対象としたメタ解析でも NAFLD を有する患者で甲状腺刺激ホルモン

(thyroid stimulating hormone, TSH) が有意に高く, 甲状腺機能低下との関連が考えられた⁶⁾。NAFLD 患者の一部では, 非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) を経て肝硬変や肝細胞癌に至ることが知られているが, 甲状腺機能低下症は NASH や高度線維化の独立したリスク因子となり得る⁷⁾⁸⁾。また, 甲状腺機能低下状態では, ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化機能異常による活性酸素増加を介して肝細胞癌発生を促進することが想定されており, 甲状腺ホルモンやそのホルモン受容体は癌抑制因子として作用し得る⁹⁾。しかし, このように甲状腺機能低下と NAFLD との関連性が示唆される一方で, 関連が明らかでないとする報告¹⁰⁾¹¹⁾もあり, 今後さらに検討を重ねる必要がある。

III 肝での遊離脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 取り込み

甲状腺ホルモンは FFA の流動性に影響を与えることが知られている。甲状腺ホルモン濃度上昇により脂肪組織における FFA の放出が亢進するため, FFA の血中濃度は上昇し, 末梢組織 (心臓や筋肉) における FFA 取り込み・消費も亢進する¹²⁾。肝において, 甲状腺機能低下状態では脂肪酸結合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP) の発現は低下し FFA 取り込みも減少する¹²⁾¹³⁾ (図 1)。この FFA 取り込み低下はホルモンの補充で改善するが, 一方で甲状腺機能亢進状態では肝の FFA 取り込みがさらに亢進するわけではない¹²⁾。

別刷請求先: 大久保洋輔 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部附属病院
糖尿病内分泌代謝内科
E-mail: oyokubo@shinshu-u.ac.jp

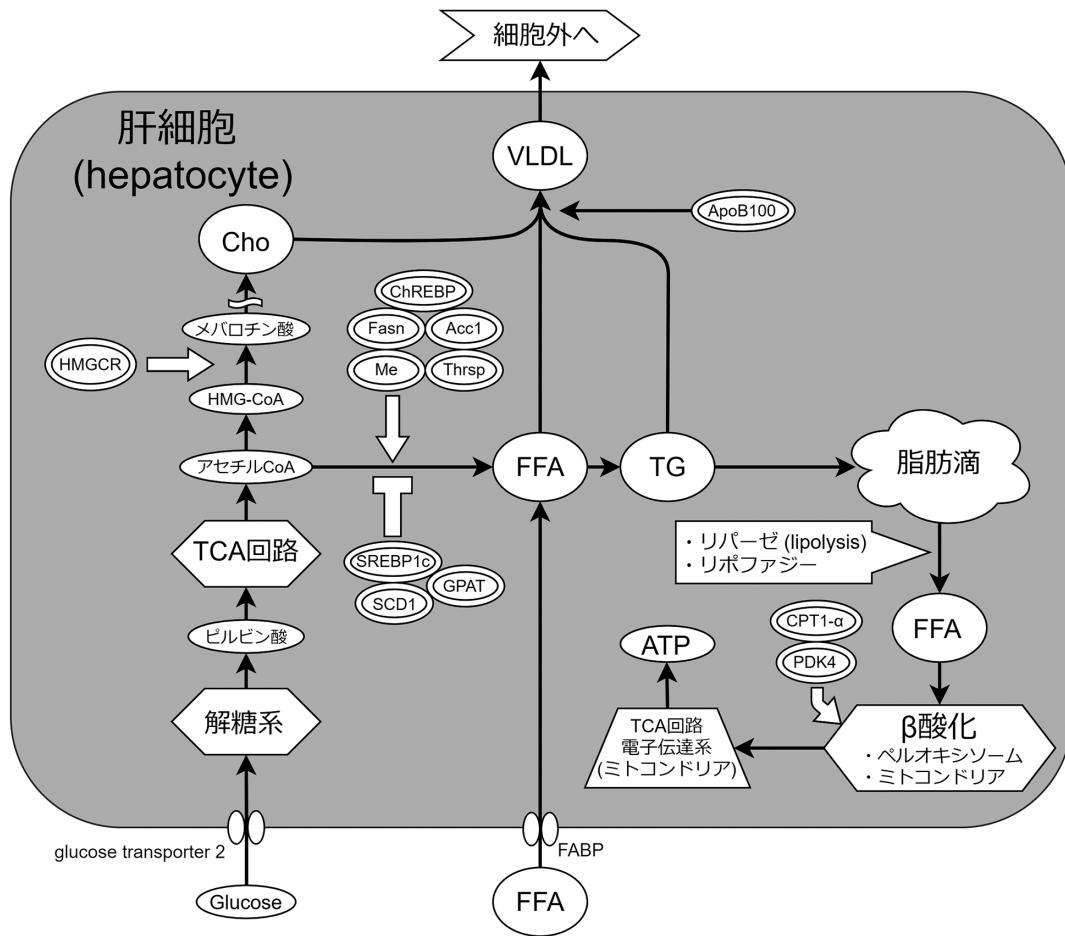


図1 肝臓での脂肪酸代謝

甲状腺ホルモンはFABPによる遊離脂肪酸(FFA)の取り込みに関連する。また、グルコースがアセチルCoAを経てコレステロール(Cho)、FFAを合成(de novo lipogenesis)する中で、甲状腺ホルモンはFasn, Acc1, Me, Thrsp, ChREBPを介して脂肪酸合成を促進し、SREBP1c, GPAT, SCD1を介して脂肪酸合成を低下させる作用を有する。そして、甲状腺ホルモンはトリグリセリド(TG)を加水分解するリパーゼやリポファジーを活性化し、ペルオキシソームのβ酸化およびCPT1-αやPDK4を介してミトコンドリアのβ酸化を増加させて脂肪酸の消費を促す。

IV 肝での脂肪酸代謝

甲状腺ホルモンは肝での脂肪酸合成を促進する。動物実験では、甲状腺ホルモンにより肝の脂肪酸合成酵素であるfatty acid synthase (*Fasn*)¹⁴やacetyl-CoA carboxylase alpha (*Acc1*)¹⁵, malic enzyme (*Me*)¹⁶, thyroid hormone-responsive SPOT 14 homologue (*Thrsp*)¹⁷の遺伝子発現が高まり、グルコースを脂肪酸に変換するde novo lipogenesisを誘導し脂肪酸合成を促進することが報告されている²⁾。また、甲状腺ホルモン受容体とクロストークする核内転写因子liver X receptor (LXR)が調節するcarbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)といった脂肪酸合成酵素も甲状腺ホルモンにより活性

化される¹⁸⁾。一方で、脂肪酸産生に参与するglycerol 3-phosphate acyltransferase (GPAT)やsterol response element binding protein 1C (SREBP1C), stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1)の発現は甲状腺ホルモンによって負に制御されており、甲状腺ホルモン増加でこれらの因子は脂肪酸の合成を低下させる。さらに、甲状腺ホルモン低下状態では、GPATの遺伝子発現による脂肪酸合成の増加、つまりNAFLDの病態を形成する²⁾(図1)。

このように甲状腺ホルモンの増加は肝での脂肪酸やトリグリセリド(triglyceride, TG)の合成を活性化するが、並行して脂肪酸消費の亢進や脂肪酸合成酵素の発現低下がおこることで肝内TG含量はむしろ減少する²⁾。これらの代謝には、リパーゼの活性化、リポ

ファジーの促進, ペルオキシソームやミトコンドリアにおける β 酸化の亢進が大きく関与する(図1)。

A リパーゼの活性化(脂肪分解, lipolysis)

リパーゼは細胞内で油滴となるTGやコレステロールエステル(CE)といった極性のない親油性脂質を加水分解する酵素である。活性上昇は脂肪滴を減少させ、活性低下はTGやCEの蓄積を促す。甲状腺ホルモンは肝性リパーゼ(Hepatic lipase, Hepatic triglyceride lipase, HTGL)を活性化させて脂肪滴を減少させる¹⁹⁾。

B リポファジー(lipophagy)の促進

オートファジー(autophagy)は細胞内の自己成分を分解する作用である。隔離膜が細胞質やオルガネラ(ミトコンドリアなど)の細胞内の一部を取り込むことでオートファゴゾームを形成し、さらにライソゾームと融合して取り込んだものを分解する。特に脂質を選択的に分解するオートファジーをリポファジーと呼んでいる²⁰⁾。甲状腺ホルモンは、その受容体を介してオートファゴゾームとライソゾームを増加させ、脂肪滴を含有したオートファゴゾームの形成を促進する。また、リポファジーを含むオートファジーの阻害で甲状腺ホルモンによる脂肪酸 β 酸化が減少することから、オートファジーが甲状腺ホルモンの脂肪代謝に大きく影響を与えると考えられる²¹⁾。マイクロアレイを用いた解析により、甲状腺ホルモンとリポファジーの関係には19番染色体上のchromosome 19 open reading frame 80(C19orf80)の遺伝子および蛋白の発現増加の関与が示唆されている²²⁾が、現時点で詳細なメカニズムは明らかになっていない。

C ペルオキシソームにおける脂肪酸 β 酸化

ペルオキシソームは真核生物の細胞に存在する脂肪酸を β 酸化する細胞小器官である。甲状腺ホルモンがペルオキシソームにおける脂肪酸の β 酸化を調節することが報告されているが、甲状腺ホルモンによる直接的な作用なのか否かは不明である²³⁾。

D ミトコンドリアにおける脂肪酸 β 酸化

ミトコンドリアは脂肪酸の酸化に加え、ATP合成やフリーラジカルの生成、ヘムの合成、アミノ酸の代謝、Fe/Sクラスターの形成と輸出、鉄代謝といった多くの機能を有している²⁴⁾。このミトコンドリアを構成する約1500の蛋白のうち、そのほとんどが核内遺伝子によってコードされており、ミトコンドリアゲノムに含まれる遺伝子はたった13個である。そのため、ミトコンドリアの生合成や存在量、形態、生理学的特性

は核内ゲノムの影響を受けやすいと考えられる²⁴⁾。現状では核内ゲノム、ミトコンドリアゲノムの2つの作用点において甲状腺ホルモン研究が進められている。まず、甲状腺ホルモンの核内遺伝子への作用は、ミトコンドリア新陳代謝の増加とミトコンドリアでの脂肪酸 β 酸化の活性化である。前者に関して、甲状腺ホルモンは転写因子 nuclear respiratory factor 1 (NRF-1), peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator -1 α (PGC-1 α)の発現を高めミトコンドリア合成を促進する²⁵⁾。また、ミトコンドリアのオートファジーであるマイトファジー(mitophagy)を促進しミトコンドリアの処理を促進する²⁶⁾。後者の脂肪酸 β 酸化の活性化に関して、甲状腺ホルモンがPGC-1 α 増加を介して、ミトコンドリア内への脂肪酸流入を担う外膜の膜蛋白 carnitine O-palmitoyl-transferase 1 α (CPT1- α)や解糖系から脂肪酸 β 酸化へシフトさせる蛋白 pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4)を強く誘導することが関係する²⁷⁾²⁸⁾。また、同様の脂肪酸 β 酸化の機序を有するSirtuin 1 (SIRT1)もこの作用に必要であることが報告されている²⁹⁾。甲状腺ホルモンのミトコンドリアゲノムへの作用は、甲状腺ホルモン受容体 α のN末端が切断され形成される分子量43kDaのmitochondrial matrix T3-binding protein (p43)と分子量28kDaのmitochondrial membrane T3-binding protein (p28)の両蛋白が、甲状腺ホルモンに結合しミトコンドリアゲノムの転写因子として働くことが挙げられる³⁰⁾。しかし現在のところ、これらの蛋白を介する甲状腺ホルモンの肝脂質代謝への知見は得られていない。

V 肝でのリポ蛋白代謝

甲状腺ホルモンは低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL), 超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein, VLDL), 高比重リポ蛋白(high density lipoprotein, HDL)といったリポ蛋白の産生や放出、末梢からの再輸送、受容体を介した取り込み、そしてコレステロールの胆汁酸への変化を調節する³¹⁾(図2)。これらの影響により、甲状腺ホルモンは血中のLDL, VLDLを低下させるが、一方で血中のHDLをあまり変化させない。

A リポ蛋白の合成とコレステロール産生

甲状腺ホルモンはリポ蛋白を構成するアポリポ蛋白(apolipoprotein, Apo)の生成とコレステロール(cholesterol, Cho)合成酵素の活性に関係している。

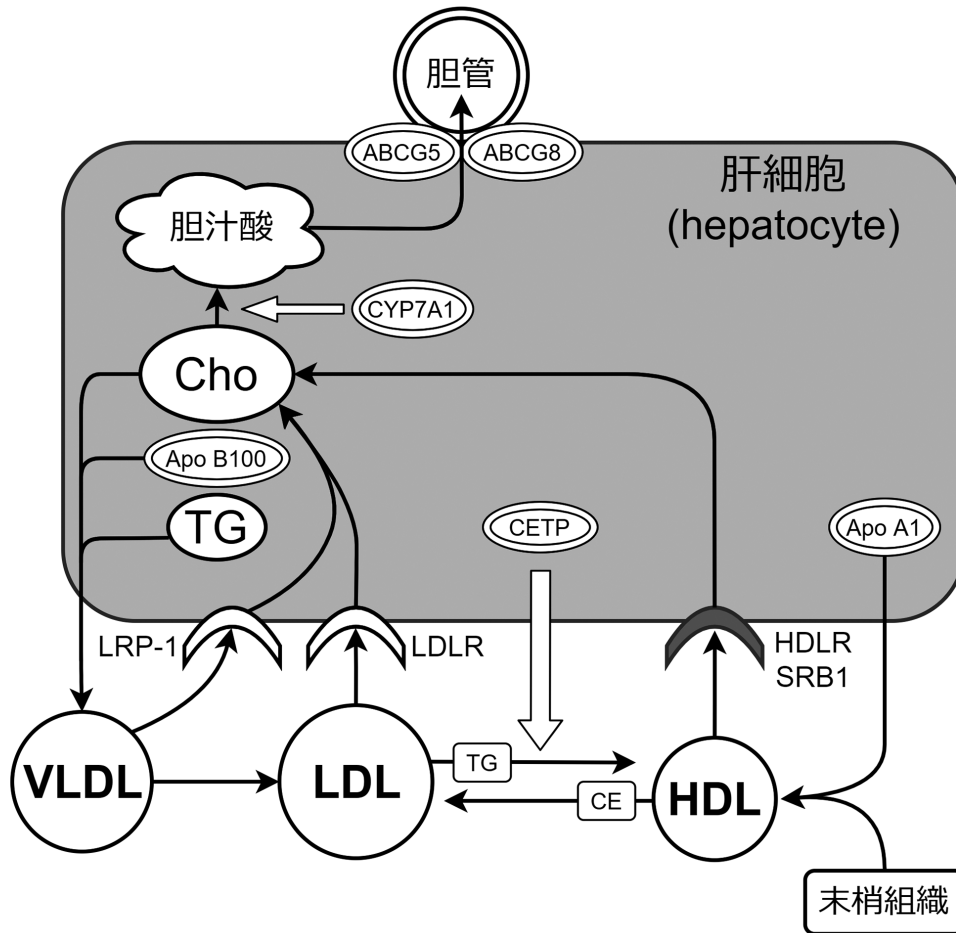


図2 肝臓でのリポ蛋白代謝

甲状腺ホルモンは LDL に対して VLDL, LDL のアポリポ蛋白 Apo A100の合成低下と, LDL 受容体及び VLDL に対する受容体 LRP1を増加させて血中の LDL を低下させる。HDL に対しては HDL のアポリポ蛋白 ApoA1の合成増加させる一方で, CETP 増加や HDL 受容体, SRB1といった受容体の増加を介して HDL の取り込みも増加させることで, HDL の代謝を亢進させる。また, コレステロール (Cho) に対してはコレステロールを胆汁酸へ異化させる律速酵素 CYP7A1の増加と, 胆管へ胆汁酸を排泄させる膜蛋白 ABCG5 および ABCG8を増加させることで排泄を促す。

LDL に関して甲状腺ホルモンの増加は Apo B100を減少させ, VLDL および LDL の産生が低下する³²⁾³³⁾。一方で, HDL に関して甲状腺ホルモンの増加は Apo A1を増加させ HDL 産生を促す³⁴⁾。コレステロール合成に関しては hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) を TSH が直接活性化させてコレステロール合成を促すことで甲状腺機能低下症でのコレステロール合成が促進されること³⁵⁾や, 下垂体切除マウスへの甲状腺ホルモン補充が *Hmgcr* の遺伝子発現を高めること³⁶⁾から, 甲状腺ホルモンが HMGCR を介してコレステロール合成に関連する。

B リポ蛋白の取り込み

血中リポ蛋白は主に肝細胞に発現するそれぞれの受容体を介してコントロールされており, 甲状腺ホル

モンはこの受容体の発現調節を担っている。甲状腺ホルモンは LDL 受容体の発現を増加させる。これには甲状腺ホルモンが LDL 受容体を増加させる転写因子 sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP2) の発現を調整する作用³⁷⁾と, LDL 受容体遺伝子プロモーター上での甲状腺ホルモンレスポンスエレメントとの直接的な相互作用³⁸⁾が関与している。また, 甲状腺ホルモンはカイロミクロンレムナントと VLDL の排除に関わる LDL receptor-related protein 1 (LRP1) の発現も増加させる³⁹⁾。さらに, 甲状腺ホルモンが制御する TSH は LDL 受容体の分解に関わる proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) の発現を増加させ, PCSK9を介する LDL 受容体の分解を促進することで LDL 取り込みを低下

させる⁴⁰⁾。HDL 受容体に関して甲状腺ホルモンによる直接的な受容体の発現調節は不明であるが、甲状腺ホルモン受容体 β 選択的的刺激アゴニストである CG-1 が、HDL を取り込む scavenging receptor-B1 の発現を増加させる⁴¹⁾。また、甲状腺ホルモンは HDL と LDL および VLDL の間でのコレステロールエステル (CE) と TG の交換を促して HDL の受容体への取り込みを促す血中 cholesteryl ester transfer protein (CETP) の活性を増加させる⁴²⁾。HDL は合成と取り込みがともに増加するため、甲状腺ホルモンによる末梢血での HDL の変化は小さい。

C 胆汁酸の合成と排泄

甲状腺ホルモンは胆汁酸の合成と排泄の調節を介してコレステロール代謝を調整する。cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) はコレステロールから胆汁酸への変換における重要な律速酵素であるが、甲状腺ホルモンはこの酵素の発現を促進する⁴³⁾。肝毛細胆管膜に局在して胆汁酸を排泄させる蛋白 adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily G member (ABCG) 5 および ABCG8 も甲状腺ホルモンにより発現が誘導され、胆管内への胆汁酸の排泄が増加する⁴⁴⁾。また甲状腺ホルモンとは無関係に、TSH は SREBP-2 や hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α) を介して CYP7A1 発現を負に制御することで胆汁酸の合成を低下させて、コレステロール代謝を抑制する⁴⁵⁾。

VI 当教室の研究：甲状腺ホルモン結合蛋白 μ クリスタリン (CRYM) の関わり

上述のように甲状腺ホルモンは肝脂質代謝と深く関

わっており、当教室でも甲状腺ホルモンが結合する蛋白の一つである CRYM を key molecule とした研究を進めている。これまでわれわれは、高脂肪食を負荷した CRYM 欠損マウスにおいて、野生型マウスに比べ脂質代謝に関与する peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) の遺伝子発現が増加し、脂肪肝や内臓脂肪蓄積を特徴とした肥満が誘導されることを報告した⁴⁶⁾。甲状腺ホルモン受容体 β 機能低下マウス THrb (pv/pv) における PPAR γ 発現上昇と脂肪肝形成の報告⁴⁷⁾や肥満 2 型糖尿病患者の内臓脂肪における CRYM 発現低下の報告⁴⁸⁾は、肥満合併糖尿病に甲状腺ホルモンと CRYM が関係する可能性を示唆するものであり、CRYM 関連研究をさらに推し進めたいと考えている。

Ⅶ おわりに

肝脂質代謝における甲状腺ホルモンの役割について記述した。脂質代謝はさまざまな molecule による複雑な制御を受けており、甲状腺ホルモンの作用のみで単純に説明できるものではない。しかしながら、甲状腺ホルモンによる脂質代謝調節メカニズムのさらなる解明は、脂質代謝異常に関する新たな創薬研究の推進力となると考えられ、今後研究が進展することを期待したい。なお、本稿で示した知見のほとんどは甲状腺ホルモン低下モデルに甲状腺ホルモンを補充する実験系から得られたものであり、必ずしも甲状腺ホルモン過剰状態を反映したものでないことを付け加えておく。

文 献

- 1) Krotkiewski M: Thyroid hormones and treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: S116-S119, 2000
- 2) Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid* 29: 1173-1191, 2019
- 3) Kizivat T, Maric I, Mudri D, Curcic IB, Primorac D, Smolic M: Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiological Associations and Therapeutic Implications. *J Clin Transl Hepatol* 28: 347-353, 2020
- 4) He W, An X, Li L, et al: Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8 (335): 1-11, 2017
- 5) Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al: Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 28: 1270-1284, 2018
- 6) Guo Z, Li M, Han B, Qi X: Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 50: 1153-1162, 2018
- 7) Bano A, Chaker L, Plompen EP, et al: Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 3204-3211, 2016
- 8) Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A: Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function

- Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16 : 123-131, 2018
- 9) Lin YH, Lin KH, Yeh CT : Thyroid Hormone in Hepatocellular Carcinoma : Cancer Risk, Growth Regulation, and Anticancer Drug Resistance. *Front Med (Lausanne)* 7 (174) : 1-10, 2020
 - 10) Martínez Escudé A, Pera G, Arteaga I, et al : Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 154 : 1-6, 2020
 - 11) Lee KW, Bang KB, Rhee EJ, Kwon HJ, Lee MY, Cho YK : Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease : A 4-year retrospective cohort study. *Clin Mol Hepatol* 21 : 372-378, 2015
 - 12) Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, et al : Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology* 150 : 5639-5648, 2009
 - 13) Nakagawa S, Kawashima Y, Hirose A, Kozuka H : Regulation of hepatic levels of fatty-acid-binding protein by hormones and clofibric acid in the rat. *Biochem J* 297 : 581-584, 1994
 - 14) Radenne A, Akpa M, Martel C, Sawadogo S, Mauvoisin D, Mounier C : Hepatic regulation of fatty acid synthase by insulin and T3 : evidence for T3 genomic and nongenomic actions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295 : E884-894, 2008
 - 15) Zhang Y, Yin L, Hillgartner FB : Thyroid hormone stimulates acetyl-coA carboxylase- α transcription in hepatocytes by modulating the composition of nuclear receptor complexes bound to a thyroid hormone response element. *J Biol Chem* 276 : 974-983, 2001
 - 16) Desvergne B, Petty KJ, Nikodem VM : Functional characterization and receptor binding studies of the malic enzyme thyroid hormone response element. *J Biol Chem* 266 : 1008-1013, 1991
 - 17) Campbell MC, Anderson GW, Mariash CN : Human spot 14 glucose and thyroid hormone response : characterization and thyroid hormone response element identification. *Endocrinology* 144 : 5242-5248, 2003
 - 18) Gauthier K, Billon C, Bissler M, et al : Thyroid hormone receptor beta (TRbeta) and liver X receptor (LXR) regulate carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) expression in a tissue-selective manner. *J Biol Chem* 285 : 28156-28163, 2010
 - 19) Brenta G, Berg G, Miksztowicz V, et al : Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity : Response to Replacement Treatment with Levothyroxine. *Thyroid* 26 : 365-372, 2016
 - 20) Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al : Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 458 : 1131-1135, 2009
 - 21) Sinha RA, You SH, Zhou J, et al : Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest* 122 : 2428-2438, 2012
 - 22) Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al : Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism. *Autophagy* 10 : 20-31, 2014
 - 23) Just WW, Hartl FU : Rat liver peroxisomes, II. Stimulation of peroxisomal fatty-acid β -oxidation by thyroid hormones. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 364 : 1541-1547, 1983
 - 24) Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F : Thyroid hormones and mitochondria : with a brief look at derivatives and analogues. *Mol Cell Endocrinol* 379 : 51-61, 2013
 - 25) Weitzel JM, Iwen KA, Seitz HJ : Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Exp Physiol* 88 : 121-128, 2003
 - 26) Sinha RA, Singh BK, Zhou J, et al : Thyroid hormone induction of mitochondrial activity is coupled to mitophagy via ROS-AMPK-ULK1 signaling. *Autophagy* 11 : 1341-1357, 2015
 - 27) Sadana P, Zhang Y, Song S, Cook GA, Elam MB, Park EA : Regulation of carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT-1 α) gene expression by the peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator (PGC-1) isoforms. *Mol Cell Endocrinol* 267 : 6-16, 2007
 - 28) Attia RR, Connaughton S, Boone LR, et al : Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) by thyroid hormone : role of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC-1 α). *J Biol Chem* 285 :

2375-2385, 2010

- 29) Thakran S, Sharma P, Attia RR, et al: Role of Sirtuin 1 in the Regulation of Hepatic Gene Expression by Thyroid Hormone. *J Biol Chem* 288 : 807-818, 2013
- 30) Carazo A, Levin J, Casas F, et al: Protein sequences involved in the mitochondrial import of the 3,5,3'-l-triiodo-thyronine receptor p43. *J Cell Physiol* 227 : 3768-3777, 2012
- 31) Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN: Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J* : 76-84, 2011
- 32) de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW : Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 76 : 121-126, 1993
- 33) Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, et al: Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 153 : 5143-5149
- 34) Mooradian AD, Wong NC, Shah GN: Age-related changes in the responsiveness of apolipoprotein A1 to thyroid hormone. *Am J Physiol* 271 : R1602-R1607, 1996
- 35) Zhang X, Song Y, Feng M, et al: Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver. *J Lipid Res* 56 : 963-971, 2015
- 36) Simonet WS, Ness GC: Transcriptional and posttranscriptional regulation of rat hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase by thyroid hormones. *J Biol Chem* 263 : 12448-12453, 1988
- 37) Shin DJ, Osborne TF: Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem* 278 : 34114-34118, 2003
- 38) Lopez D, Abisambra Socarrás JF, Bedi M, Ness GC: Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 1771 : 1216-1225, 2007
- 39) Moon JH, Kim HJ, Kim HM, et al: Decreased expression of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in hypothyroidism: a novel mechanism of atherogenic dyslipidemia in hypothyroidism. *Thyroid* 23 : 1057-1065, 2013
- 40) Gong Y, Ma Y, Ye Z, et al: Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism* 76 : 32-41, 2017
- 41) Johansson L, Rudling M, Scanlan TS, et al: Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. *PNAS* 102 : 10297-10302, 2005
- 42) Berti JA, Amaral ME, Boschero AC, et al: Thyroid hormone increases plasma cholesteryl ester transfer protein activity and plasma high-density lipoprotein removal rate in transgenic mice. *Metabolism* 50 : 530-536, 2001
- 43) Ness GC, Lopez D: Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 323 : 404-408, 1995
- 44) Bonde Y, Plösch T, Kuipers F, Angelin B, Rudling M: Stimulation of murine biliary cholesterol secretion by thyroid hormone is dependent on a functional ABCG5/G8 complex. *Hepatology* 56 : 1828-1837, 2012
- 45) Song T, Xu C, Shao S, et al: Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 α /CYP7A1 axis. *J Hepatol* 62 : 1171-1179, 2015
- 46) Ohkubo Y, Sekido T, Nishio SI, et al: Loss of μ -crystallin causes PPAR γ activation and obesity in high-fat diet-fed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 508 : 914-920, 2019
- 47) Araki O, Ying H, Zhu XG, Willingham MC, Cheng SY: Distinct dysregulation of lipid metabolism by unliganded thyroid hormone receptor isoforms. *Mol Endocrinol* 23 : 308-315, 2009
- 48) Serrano M, Moreno M, Ortega FJ, et al: Adipose tissue μ -crystallin is a thyroid hormone-binding protein associated with systemic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : E2259-E2268, 2014

(R 3. 1. 4 受稿)