

# バセドウ病の新たな治療法開発を目指して — 独自モデルマウスによる甲状腺機能亢進症研究 —

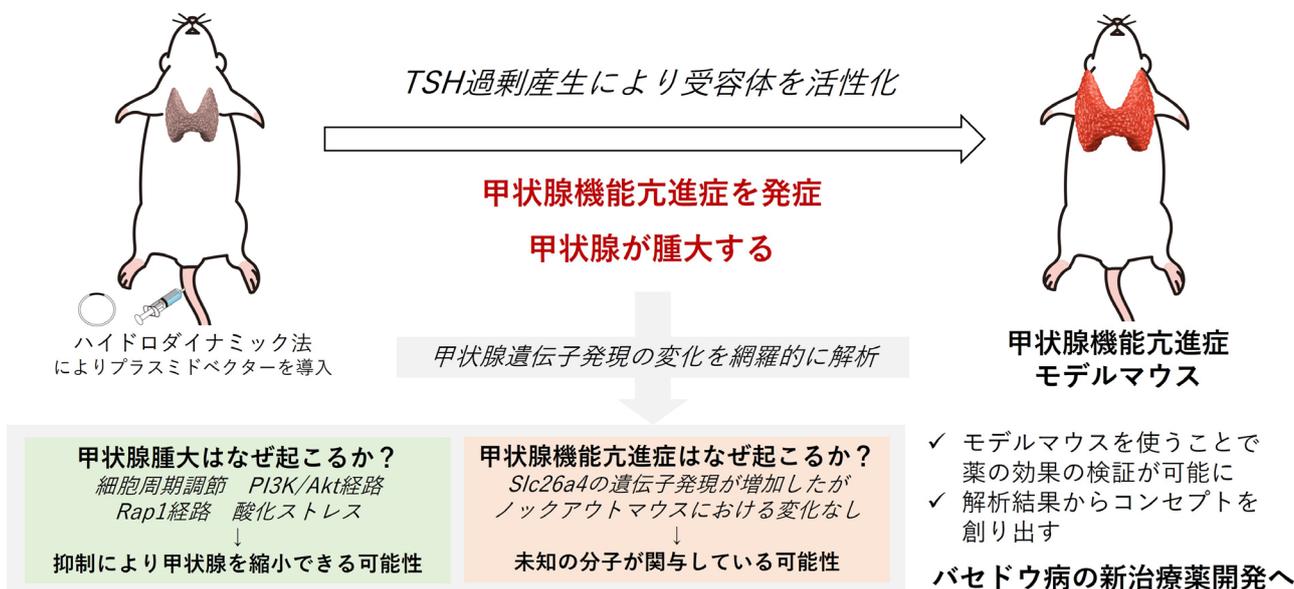
## 概要

山内一郎 京都大学大学院医学研究科助教、岸本曜 同准教授、稲垣暢也 同教授（研究当時、現：田附興風会理事長）らの研究グループは、バセドウ病（※1）をはじめとする甲状腺機能亢進症の病態解明に向けた重要な成果を報告しました。

バセドウ病は数十年にわたり新たな治療法が開発されていませんが、研究グループは甲状腺機能亢進症の発症メカニズムの解明を通じて、新規治療薬の開発を目指しています。本研究では、体内で甲状腺刺激ホルモン（TSH、※2）を過剰に産生させる手法を用いて、独自の甲状腺機能亢進症モデルマウスを作製しました。このマウスの甲状腺を詳細に解析した結果、甲状腺機能亢進症において生じる様々な変化を捉えることに成功し、さらには未知の分子がその発症に関与している可能性を見出しました。

本研究は、治療薬開発に向けた新たなアプローチを提供するとともに、作製したモデルマウスを用いる治療効果の検証も可能にしました。これらの成果により、甲状腺機能亢進症の新たな治療法開発の推進が期待されます。

本成果は、2024年12月10日に、米国の国際学術誌「*iScience*」にオンライン掲載されました。



## 図 本研究の概要

ハイドロダイナミック法による TSH 過剰産生という手法を用いて、新たな甲状腺機能亢進症モデルマウスを作製。その甲状腺を詳細に解析し、病態解明を行いました。

## 1. 背景

甲状腺機能亢進症は、甲状腺ホルモンが過剰に分泌され、さまざまな症状と身体機能の異常を引き起こす病気です。バセドウ病はその主要な原因ですが、ホルモンの分泌を抑えるために抗甲状腺薬（※3）の内服による治療がまず行われます。しかし、副作用が多く、効果が不十分となることもあり、しばしば治療が困難となります。現在使用されている薬は1940～50年代に開発されましたが、以後新たな薬は登場していません。

甲状腺刺激ホルモン（TSH）受容体の活性化は、甲状腺機能亢進症を引き起こす主なメカニズムの1つであり、バセドウ病ではTSH受容体を刺激する自己抗体が産生されます。これまで自己抗体の産生を抑える免疫抑制薬の開発に関する研究は行われてきましたが、研究グループは、甲状腺内での変化を明らかにすることで、新たな薬のターゲットとなる分子の解明を目指しました。

これまでこの分野の研究が進まなかった理由の一つは、適切な実験モデルがなかったことです。甲状腺ホルモンの産生には濾胞構造が必要ですが、これを再現できる培養細胞を使った実験手法がなく、また動物モデルも甲状腺機能亢進症の発症が不安定であるなどの欠点がありました。

## 2. 研究手法・成果

研究グループは、まず新たな動物モデルを作製することから始めました。これまでの研究経験を生かし、TSHを産生させるプラスミドベクターをハイドロダイナミック法を用いてマウスに導入しました。これにより、マウス体内でTSHが過剰に産生され、甲状腺のTSH受容体が活性化された結果、甲状腺機能亢進症とバセドウ病で見られるような甲状腺の腫大を誘導することができました。導入処置翌日から少なくとも4週間にわたって甲状腺機能亢進症を安定して誘導できることも確認し、甲状腺機能亢進症モデルマウスとして確立しました。

このモデルを用いて、甲状腺における遺伝子発現の変化を、トランスクリプトーム解析により網羅的に調べました。まず現在使われている抗甲状腺薬の影響を調べた結果、遺伝子発現への影響はわずかであり、ホルモン産生に関わる酵素活性の阻害が主なメカニズムであるとする従来の学説を支持する結果でした。次に、TSH受容体活性化による影響の解析を進めました。甲状腺腫大のメカニズムとしては、細胞周期、PI3K/Akt経路、Rap1経路、酸化ストレスなどが関与していることが明らかになりました。甲状腺機能亢進症について、既に知られている甲状腺ホルモン分泌に重要な分子を検討したところ、Slc26a4遺伝子の発現増加が見られました。しかし、Slc26a4遺伝子をノックアウトしたマウスでもTSH過剰産生により甲状腺機能亢進症が引き起こされたため、Slc26a4は甲状腺機能亢進症の発症に直接的には関与していないことが分かりました。このように、甲状腺機能亢進症に関与する未知の分子が存在する可能性が示され、今後の研究に向けた興味深い結果と考えています。

## 3. 波及効果、今後の予定

トランスクリプトーム解析のデータは、他の研究の参考になると考え、既に公開しています。本モデルから得られた情報を共有することで、この分野全体の研究が発展することを期待しています。また新たに確立したモデルは、安定して任意の時期に甲状腺機能亢進症を引き起こすことができるため、様々なマウスに適用できる応用性も強みです。これまで困難であった甲状腺機能亢進症に対する治療効果の検証を可能にした点で、新たな治療薬の開発に大きく貢献できると考えています。

現在研究グループは、甲状腺機能亢進症に関与する未知の分子を特定するため、より解像度の高い解析に取り組んでいます。興味深いことに、このモデルマウスを長期に飼育すると、甲状腺に腫瘍が発生することが分かったため、甲状腺腫瘍や甲状腺癌の治療法開発にも繋がるように研究を進めています。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会「科研費」(19K18006, 20K17508, 22K16394, 23K15410)、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団、日本応用酵素協会の支援を受けて実施しました。

##### <用語解説>

##### (※1)バセドウ病

甲状腺ホルモンを過剰に分泌する病気（甲状腺機能亢進症）の中で最も多く、人口 1000 人あたり 0.2～3.2 人と報告されています。20～30 代の若い女性に多く、男女比は 1：3～5 くらいと言われています。典型的には、動悸、体重減少、指の震え、汗をよくかくななどの症状が起きます。甲状腺が腫れてくるのに加えて、眼の突出やまぶたが閉じにくくなることもあります（甲状腺眼症）。免疫が自分の臓器を標的にしてしまうことで起きる自己免疫疾患のひとつで、甲状腺の TSH 受容体に対する抗体が体内で作られて TSH 受容体を刺激し続け、甲状腺ホルモンが過剰に分泌されるようになります。抗甲状腺薬による薬物療法、放射性ヨウ素内用療法、手術の 3 つの治療法がありますが、基本的にはまず薬物療法を行います。副作用により抗甲状腺薬が継続困難であったり、難治性で抗甲状腺薬を中止できる目途が立たなかったりする際には、放射性ヨウ素内用療法や手術を検討します。

##### (※2)TSH

甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone）と言い、下垂体から分泌されます。甲状腺では濾胞上皮細胞に囲まれた濾胞の中で甲状腺ホルモンが合成され分泌されますが、TSH はこの濾胞上皮細胞にある TSH 受容体を刺激し、甲状腺からのホルモン分泌を促します。人間の身体の中では、ホルモン量を検知して TSH の分泌量を制御するフィードバックが働いており、甲状腺ホルモン量が正常となるように精密に調節されています。甲状腺機能亢進症は、この TSH 受容体は何らかの原因で勝手に活性化してしまい、甲状腺ホルモンの分泌が過剰になってしまう病気です。

##### (※3)抗甲状腺薬

日本ではチアマゾールとプロピルチオウラシルが使われています。共通する副作用として肝障害や皮疹、重篤な感染症を引き起こす無顆粒球症などがあります。さらに、チアマゾールは胎児への悪影響のリスクが報告されており、プロピルチオウラシルによる肝障害は重篤となることがあります。これらの薬を副作用に気を付けながら使用する方法は確立してきましたが、副作用が起こってしまった場合、重症例などにおいて効果が不十分な場合には、治療に困ることが少なくありません。

##### <研究者のコメント>

「バセドウ病を含めた甲状腺疾患の診療に携わっていますが、現在の治療法ではうまくいかない局面に多々直面します。これは私に限ったことではなく、他の先生からも研究を進めてほしいとお声を頂いていました。モデルマウスの樹立には多くの苦労もありましたが、この論文の成果を足掛かりとして、新規治療の開発へ歩を進めていきたいと思います。」（山内一郎）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Transcriptomic Landscape of Hyperthyroidism in Mice Overexpressing Thyroid Stimulating Hormone (甲状腺刺激ホルモン過剰発現マウスを用いた甲状腺機能亢進症に特徴的なトランスクリプトーム変化の解析)

著者：Ichiro Yamauchi, Taku Sugawa, Takuro Hakata, Akira Yoshizawa, Tomoko Kita, Yo Kishimoto, Sadahito Kimura, Aya Sakurai, Daisuke Kosugi, Haruka Fujita, Kentaro Okamoto, Yohei Ueda, Toshihito Fujii, Daisuke Taura, Yoriko Sakane, Akihiro Yasoda, Nobuya Inagaki

掲載誌：iScience DOI：10.1016/j.isci.2024.111565