

【目的】 甲状腺機能亢進症は、バセドウ病が原因の多くを占め、1,000 人に 1 人と頻度の高い疾患である。しかし、治療は抗甲状腺薬に代表される薬物療法を中心として数十年にわたり大きな変化がなく、無顆粒球症などの重篤な副作用や治療抵抗性といった多くの問題を抱える。本研究は、より安全かつ治療効果の高い新規治療薬というアンメットニーズに応えるべく開始した。甲状腺機能亢進症の病態生理として、甲状腺特異的に発現する甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSH 受容体) の活性化が古くから知られているが、下流の分子やホルモン合成系以外の変化については驚くほど未解明である。生体の甲状腺組織を網羅的に解析した報告が非常に少ないだけでなく、甲状腺機能亢進症に対する研究報告は調べる限り見当たらない。我々は研究の推進を可能とするため、TSH 過剰発現処置により甲状腺機能亢進症と甲状腺腫を惹起する独自のモデルマウスを開発した。本研究では、この新規モデルマウスを駆使して、TSH 受容体シグナルを分子レベルで理解することにより、甲状腺機能亢進症に対する新規治療薬を開発するための標的を見出すことを目的とした。

【方法】 甲状腺機能亢進症モデルマウスは、6 週齢雄の C57BL/6J マウスにハイドロダイナミック法を用いて TSH 発現ベクターを導入することにより作出した。このマウスの甲状腺を回収し、RNA シーケンスによるトランスクリプトーム解析を行った。甲状腺に特徴的な遺伝子群の中で、SLC26A4 の遺伝子発現が有意に増加していることを見出したことを受けて、SLC26A4 ノックアウトマウスに TSH 過剰発現処置を行い、その意義を検討した。最後に、濾胞上皮細胞レポーターマウスを、TPO-CreERT2 マウス (Jackson laboratory, No. 026512) と R26GRR マウス (理化学研究所, RBRC04874) を交配することにより作出した。

【結果】 甲状腺機能亢進症モデルマウスでは、血清 TSH 濃度はベクター量依存的に上昇し、血清 fT4、fT3 濃度の上昇に加えて、甲状腺の腫大が肉眼的、顕微鏡的に見られており、モデルとして妥当であることを確認した。TSH 過剰発現による甲状腺トランスクリプトームの変化について、パスウェイ解析や発現変動の大きかった上位遺伝子の観点から精査した。甲状腺に特徴的な遺伝子群の中で、有意な変化は SLC26A4 に限られており、その意義を検討するため、SLC26A4 ノックアウトマウスに TSH 過剰発現処置を行った。意外なことに、このノックアウトマウスは甲状腺機能亢進の誘導に対し、有意なフェノタイプの変化を示さなかった。これまでの検討においては、治療標的獲得に至らなかったが、採取した甲状腺には、濾胞上皮細胞以外に副甲状腺、C 細胞、血管、血球など種々のコンポーネントが含まれ、パスウェイ解析の解釈が困難であったという制限があった。そこで、濾胞上皮細胞特異的に解析を行うべく、濾胞上皮細胞レポーターマウスを作出した。このマウスの甲状腺を酵素処理によりシングルセル化した後、セルソーターにて濾胞上皮細胞を回収することに成功した。

甲状腺機能亢進症モデルマウス

