



Wakayama Medical University

2025年12月4日
プレスリリース
和歌山県立医科大学
図書館棟3階研修室

バセドウ病を防ぐ新たな免疫の仕組みを発見 —TSH受容体ペプチドが制御性T細胞を誘導—

和歌山県立医科大学
生理学第2講座
稻葉秀文 中田正範

今回の発表の概要

バセドウ病は、甲状腺ホルモンが過剰に作られる自己免疫性疾患である。

我々は、マウスを用いた研究で、TSH受容体ペプチド(p37)が制御性T細胞を誘導し、バセドウ病の発症を防ぐことを発見した。

この成果は、自己免疫疾患を根本から治療する新たな免疫療法につながる可能性を示す。

バセドウ病の症状

診断ガイドライン
日本甲状腺学会 2024年11月21日 改定

甲状腺ホルモン過剰による症状

眼症状: 眼球突出

甲状腺: びまん性甲状腺腫大

循環器: 動悸、頻脈

消化器: 食欲亢進、下痢、体重減少

神経筋: 手指振戦

その他: 発汗过多、月経異常、倦怠感、不眠

発症頻度は 200-1000 人に1人

男女比は1:5

バセドウ病の治療

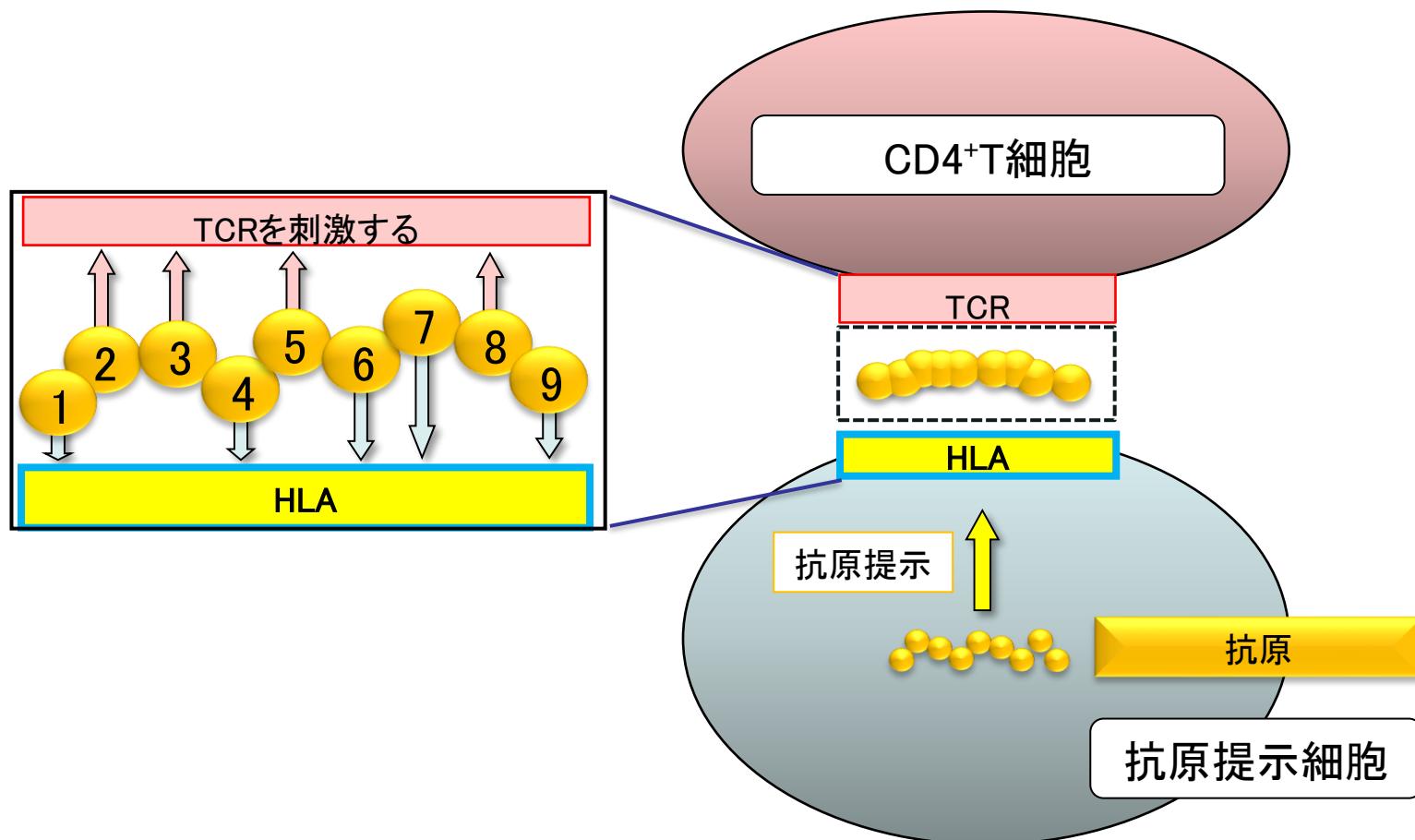
	抗甲状腺薬(ATD)	^{131}I 内用療法	甲状腺手術療法
方法	抗甲状腺薬の内服	^{131}I カプセル内服	甲状腺全摘術
利点	全ての年齢で可能 外来治療が可能	治療法が簡潔 外来治療が可能	治療効果が早く確実 再発率が最も低い
欠点	重篤副作用可能性 再発率高く長期内服	効果発現までに時間 妊婦・授乳婦では禁忌	入院で全身麻酔 手術瘢痕が残存

バセドウ病の3大療法は80年以上大きな変化がなく、
病気の原因そのものを治すことはできない。
我々は、病気の根本にある「免疫の異常」を治す方法を探した。

バセドウ病の成因

- A. 遺伝因子 (HLA:特にDR3、TSHR、CTLA-4)
- B. 環境因子
(感染、ストレス、喫煙等)
- C. 他の原因 (薬剤性、甲状腺損傷等)

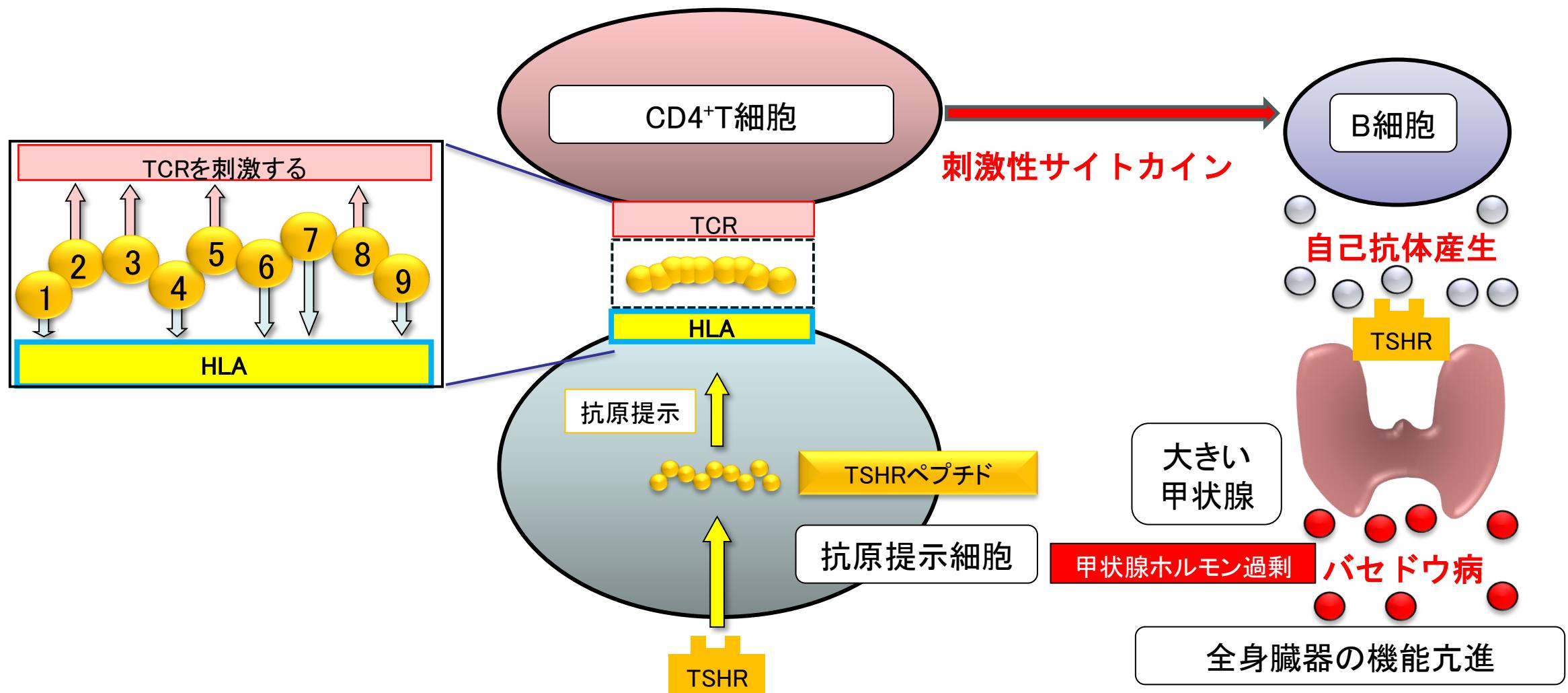
HLA(ヒト白血球抗原)とは



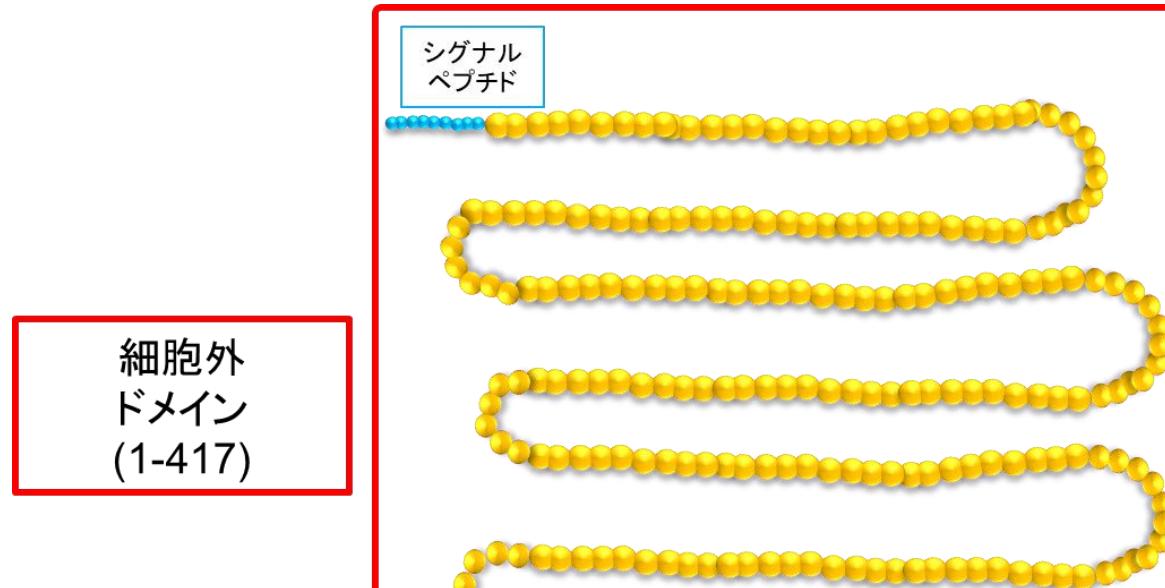
1. “免疫の名札”の分子。
2. 「タンパクの断片(ペプチド)」をT細胞に見せる役割(=抗原提示)。
3. HLAの種類(型)によって、どのペプチドを強く提示するかが決まる。
4. 「HLAの型」で自己免疫疾患のなりやすさ(疾患感受性)が変わる。
5. HLA-DR3を持つ人は、バセドウ病になりやすい。

TSH受容体に対する自己抗体産生
(TRAb : thyrotropin receptor antibody)

バセドウ病

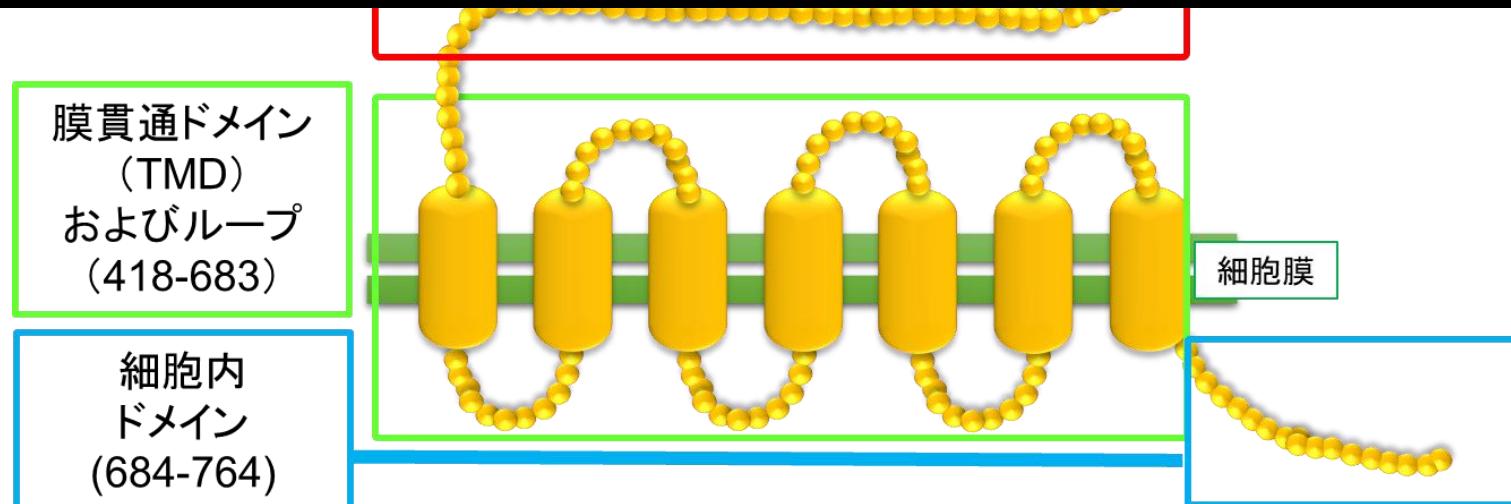


甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体の構造



バセドウ病では、この中の
どこかの部位を認識する
自己抗体が產生される

抗体の認識部位(エピトープ)をこれまでに探索してきた



TSH受容体ペプチドp37(78-94)の決定過程

- ① HLA-DRに対するTSHRペプチドの結合親和性のコンピューター予測
Inaba H, et al. JCEM. 91: 2286. 2006, Inaba H, et al. JCEM. 95: 2909. 2010
- ② *In vitro* TSHRペプチドとHLAの結合アッセイ
- ③ HLA-DR3トランスジェニックマウス脾細胞刺激試験
Inaba H, et al. Thyroid. 19: 1271. 2009
- ④ バセドウ病患者リンパ球増殖能試験
Inaba H, et al. JCEM. 95: 2909. 2010

変異TSH受容体ペプチド37mの開発

p37 ISRIYVSIDVTLQQLES

4番目Dが高結合

37m ISRIYVSIDATLSQLES

5番目V→A(疎水性)

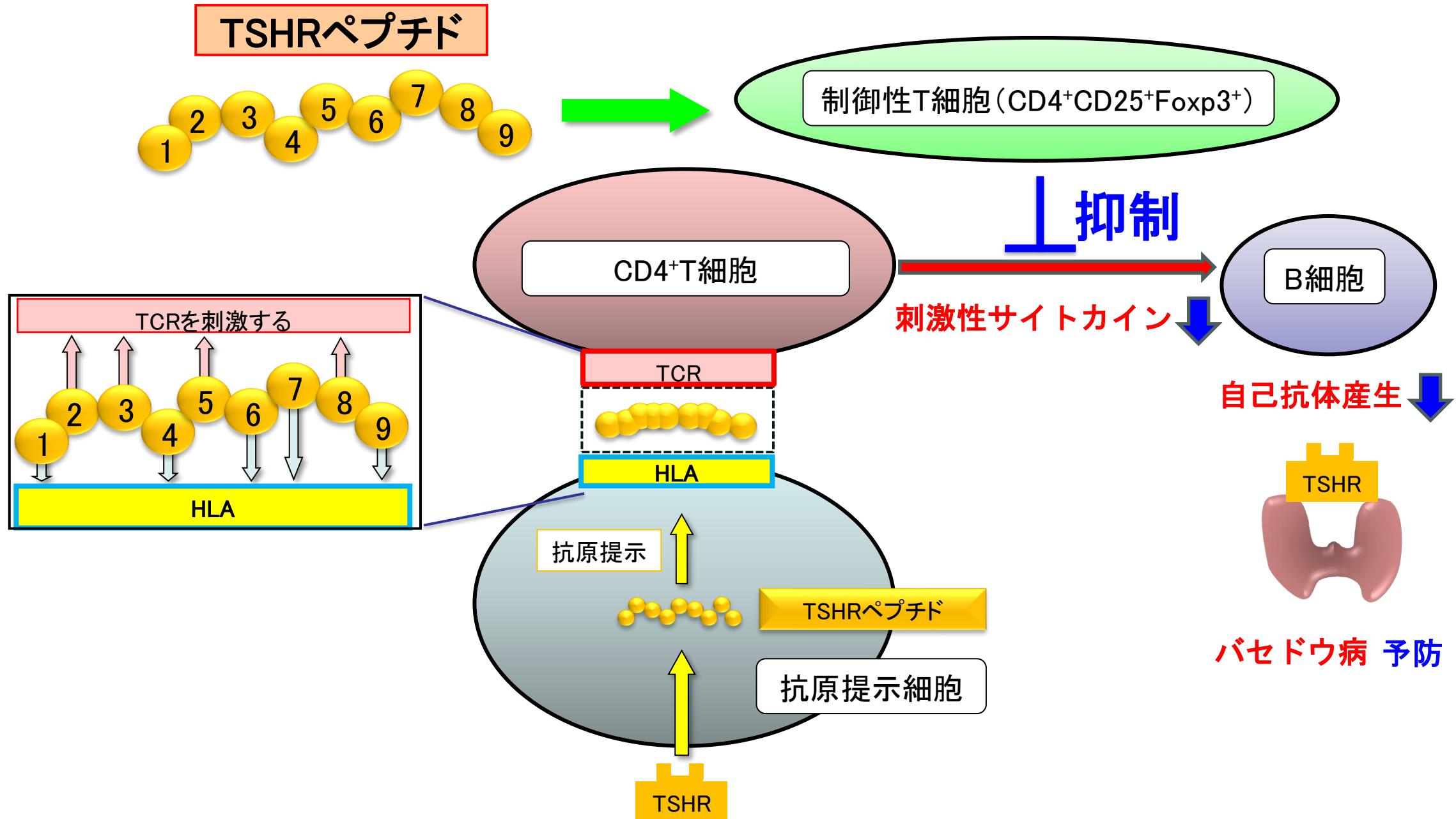
8番目Q→S(親水性・荷電無)

これまでの研究のまとめ

TSHRはバセドウ病の自己抗原であり、
我々はTSHRペプチド78-94(p37)エピトープを同定した。

さらに、変異TSHRペプチド(37m)が
p37によるT細胞性免疫およびB細胞性免疫を抑制する
ことを明らかにした。

制御性T細胞によるバセドウ病の予防の可能性

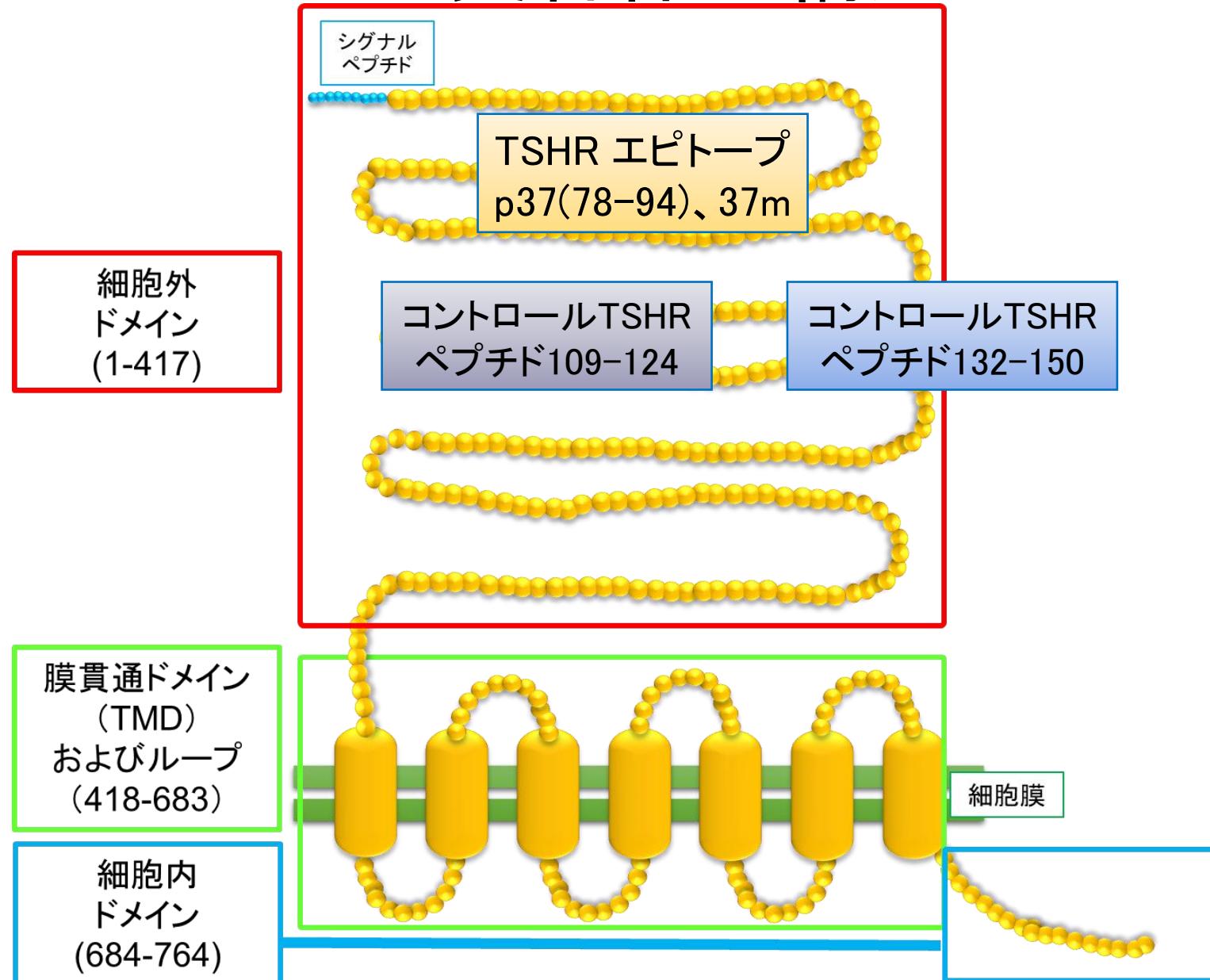


今回の研究目的

制御性T細胞:Tregによって
TSHR抗原特異的免疫寛容を誘導し、
バセドウ病発症を予防する

Inaba H, et al.
Frontiers in immunology 2025 Nov

TSH受容体の構造



研究方法

TSHRペプチドによる 免疫寛容誘導



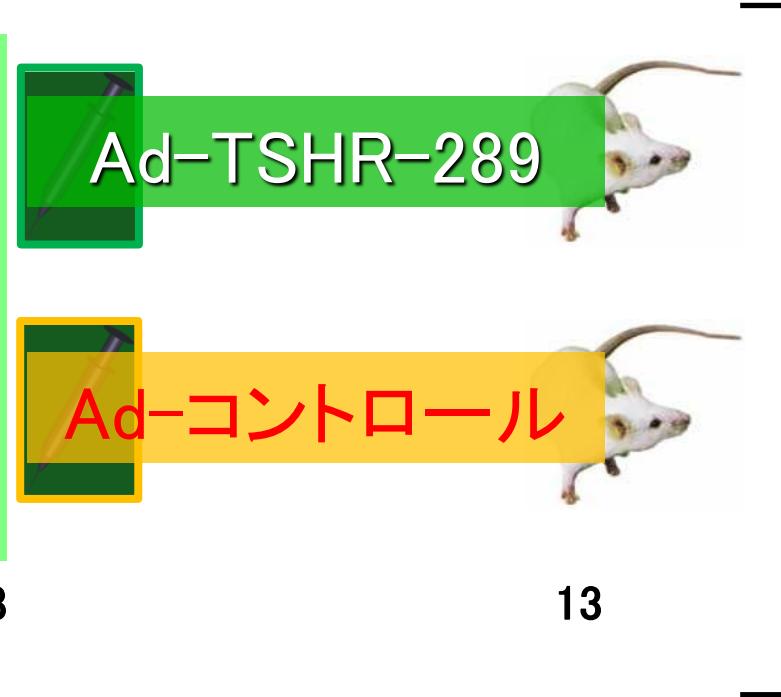
- A: 単回 50 μ g
- B: 段階增量 0.05–5 μ g
- C: 段階增量 0.05–50 μ g
- D: なし

週数

5

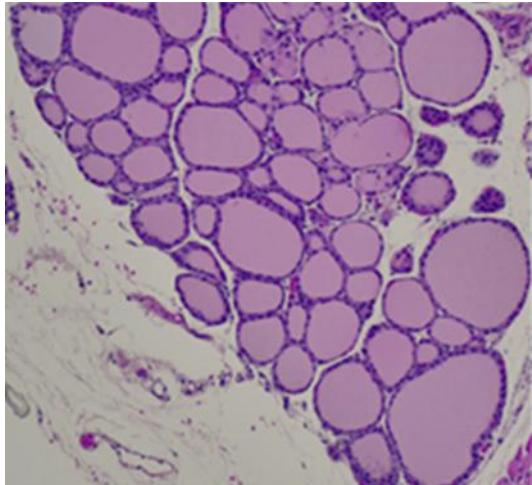
8

13



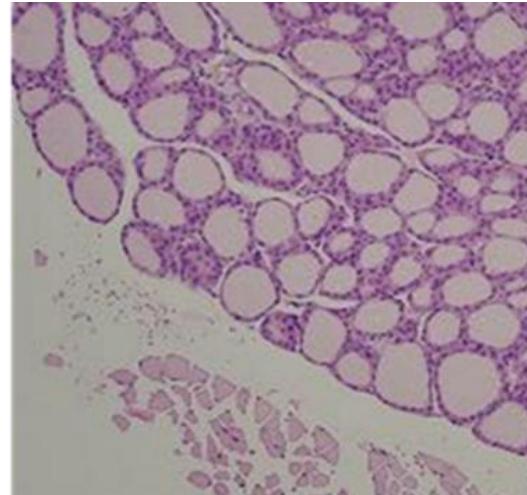
HLA-DR3トランスジェニックマウスに対し、4種類のTSHRペプチドを投与した。
その後、アデノウイルスベクターによってマウスバセドウ病を発症させた。

甲状腺組織



甲状腺(濾胞)の腫大

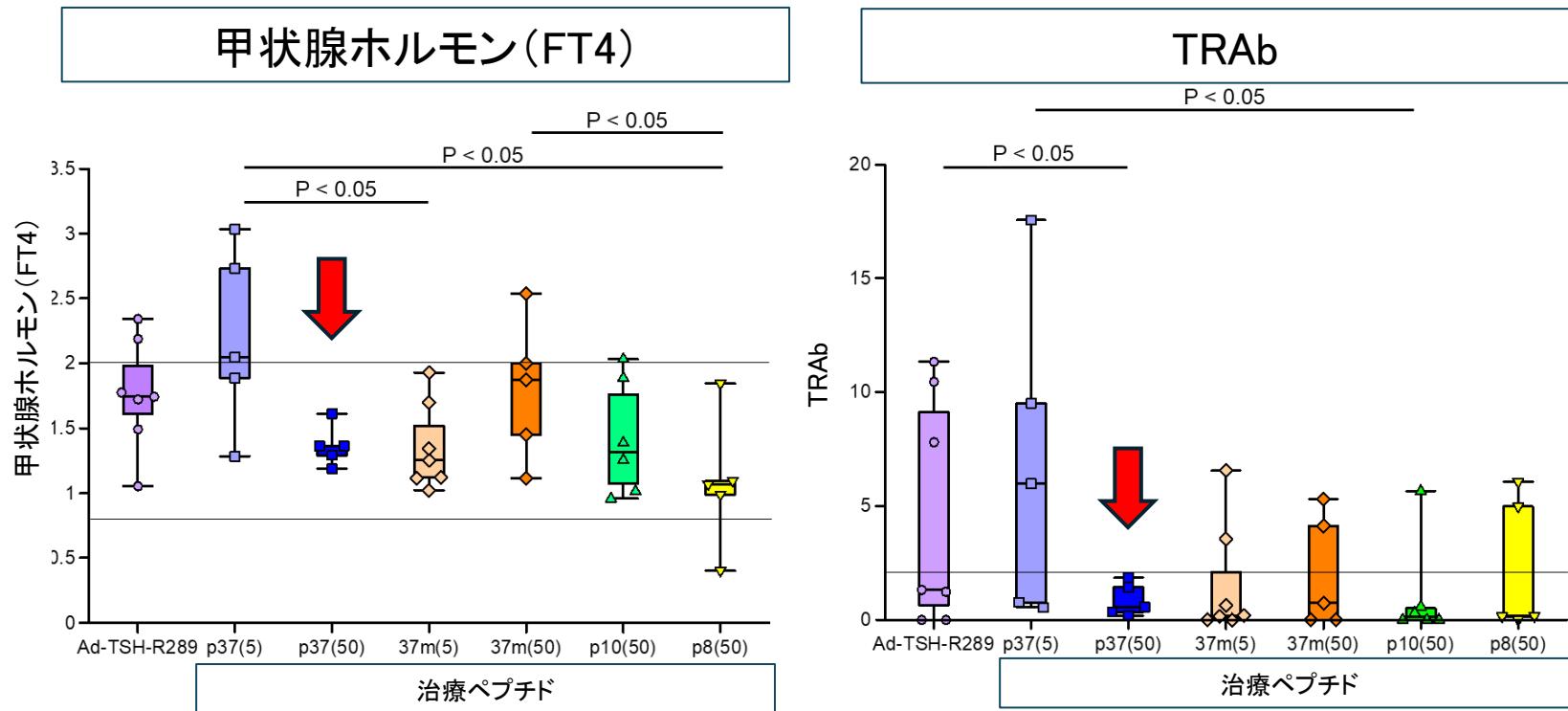
バセドウ病マウス



p37治療マウス

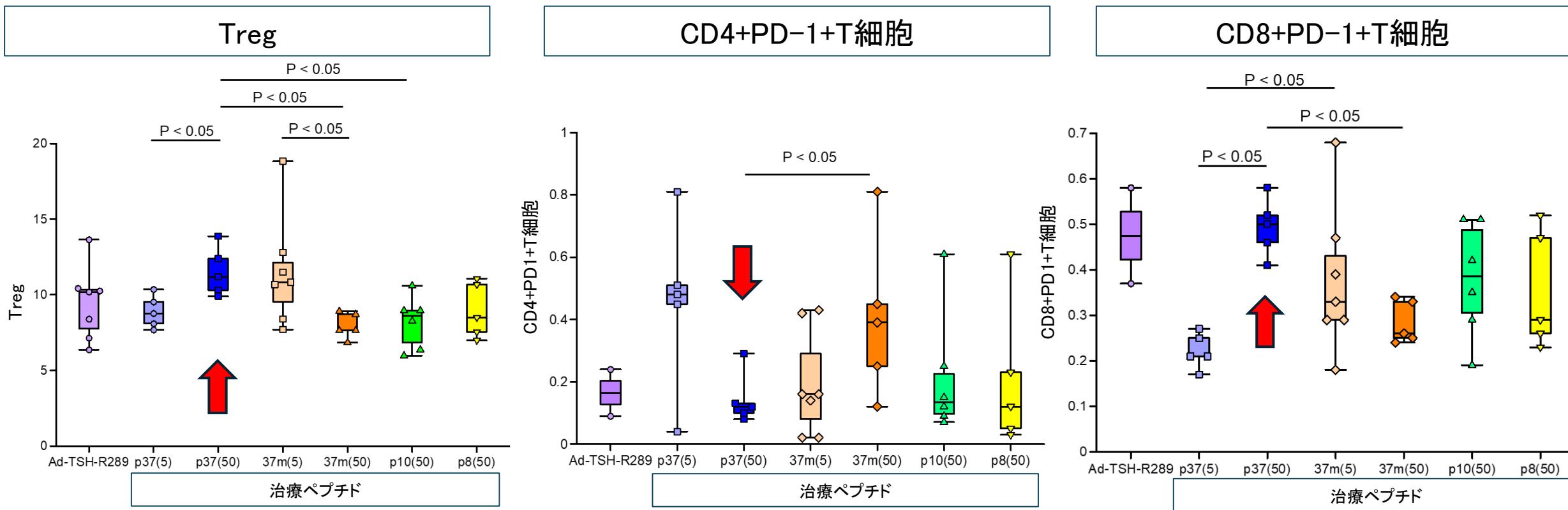
p37段階的增量投与後にバセドウ病予防と脾細胞Treg増加を認めた。

p37の段階的增量投与による甲状腺機能の変化



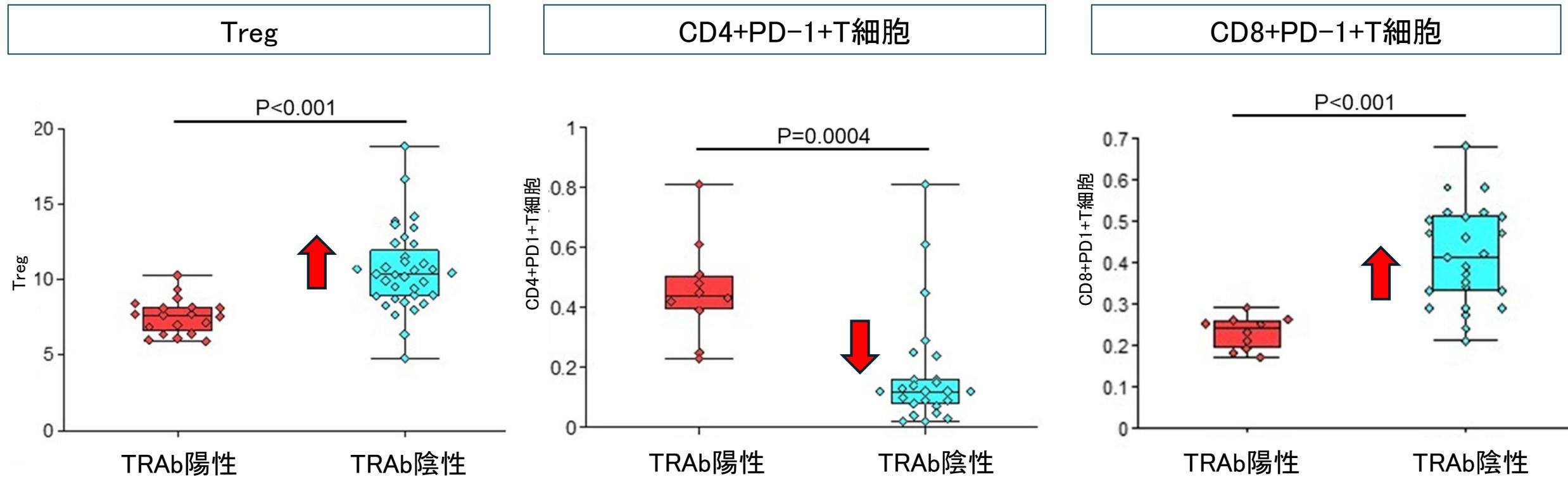
p37の段階的增量投与は、FT4・TRAb増加を抑制した。
TSHRペプチド37mは弱いバセドウ病予防効果を示した。

p37の段階的增量投与による免疫細胞の変化



p37の段階的增量投与により、Treg増加、CD4⁺PD-1⁺T細胞減少、
およびCD8⁺PD-1⁺T細胞増加を認めた。

TRAb陽性群と陰性群の比較



TRAb陰性群はTreg増加、CD4⁺PD-1⁺T細胞減少、
およびCD8⁺PD-1⁺T細胞増加を認めた。

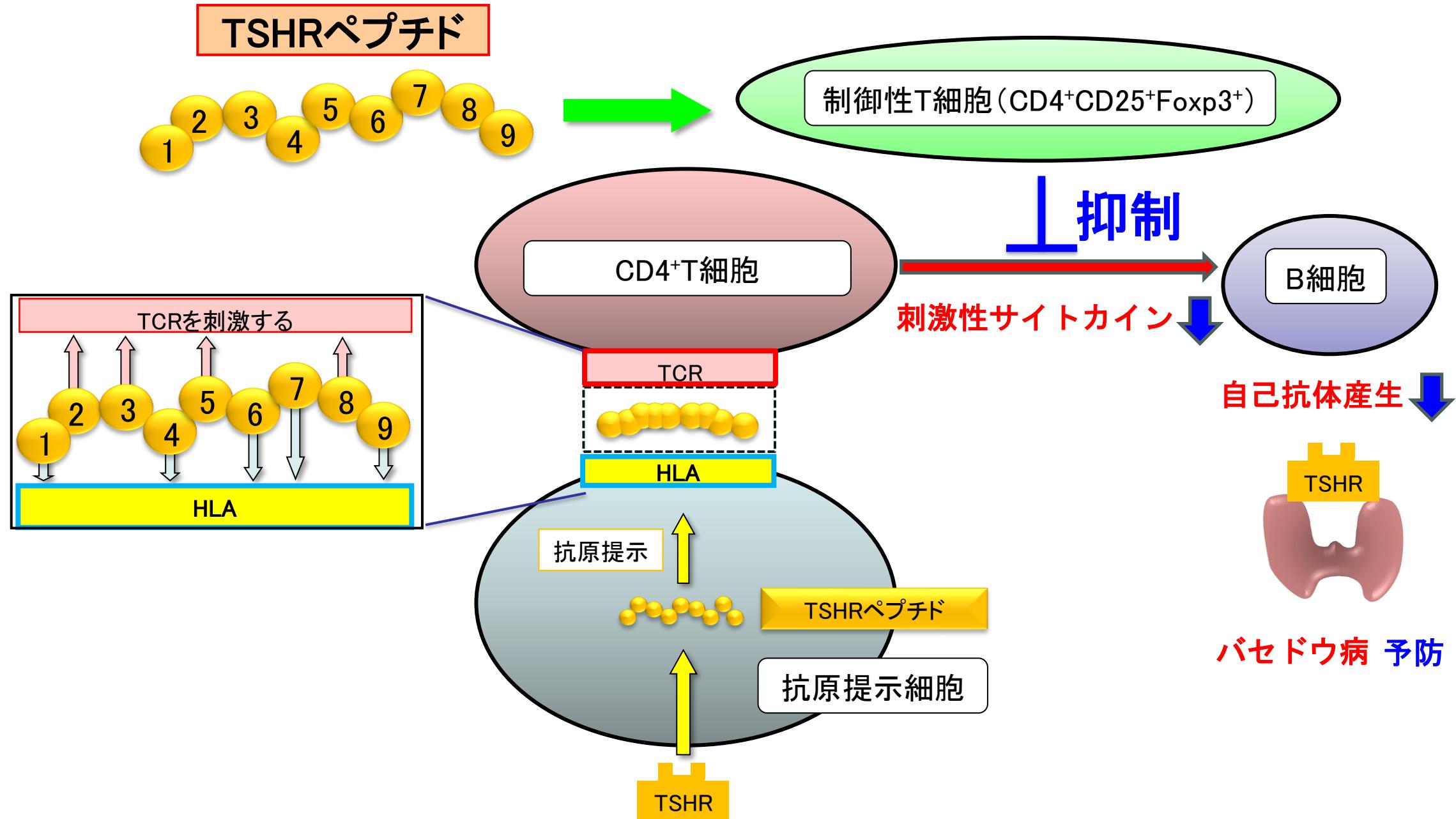
研究結果

TSHRペプチドp37 を少しづつ体に慣らすように投与すると、

- ・甲状腺ホルモン(FT4)と自己抗体(TRAb)の上昇が抑えられ、
- ・免疫を落ち着かせる“制御性T細胞(Treg)”が増え、

バセドウ病の発症を防ぐことが明らかになった。

制御性T細胞によるバセドウ病の予防



研究のまとめ

ペプチド療法を用いて、病気の原因となる免疫の異常そのものを“正しく整える”ことをHLA-DR3トランスジェニックマウスで実証した。

従来の抗甲状腺薬などによる治療は、病気の再発や副作用の問題がある。今回の結果は「Tregによる抗原特異的免疫療法」という考え方に基づき、病気のもとである自己免疫の異常を抑え発症を防ぐ新たな治療法である。

今回の結果は1型糖尿病・多発性硬化症・関節リウマチ等、他の自己免疫疾患の研究に応用できる可能性がある。

2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Dr. Shimon Sakaguchi for the discovery of Tregs and immune tolerance.