

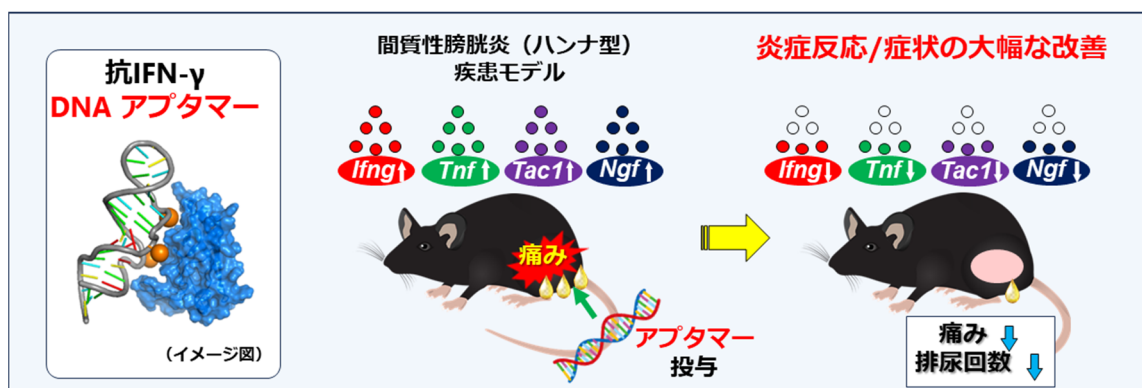
PRESS RELEASE

東京大学
The University of Iowa
タグシクス・バイオ株式会社
杏林大学
金沢大学

指定難病 間質性膀胱炎（ハンナ型）に対する
核酸アプタマーを用いた新規治療法を開発
——インターフェロン- γ 抑制による治療効果を疾患モデルで証明——

発表のポイント

- ◆原因不明の膀胱の慢性炎症性疾患である間質性膀胱炎（ハンナ型）に対する包括的ゲノム病理解析を実施し、Th1/17 型免疫反応の亢進が炎症特性であることを明らかにしました。
- ◆間質性膀胱炎（ハンナ型）の治療標的として IFN- γ を同定し、独自の人工核酸技術により、IFN- γ に高親和性・特異性を有する核酸（DNA）アプタマーを創製し、間質性膀胱炎（ハンナ型）モデル動物において高い治療効果が認められることを実証しました。
- ◆本研究成果は、根治治療の無い指定難病である間質性膀胱炎（ハンナ型）に対する、核酸医薬を用いた新規治療法開発に大きく貢献することが期待されます。



抗 IFN- γ DNA アプタマーの間質性膀胱炎（ハンナ型）モデル動物に対する治療効果

発表概要

東京大学医学部附属病院泌尿器科・男性科の秋山佳之講師、久米春喜教授と杏林大学医学部間質性膀胱炎医学講座の本間之夫特任教授、アイオワ大学泌尿器科の Luo Yi 教授、タグシクス・バイオ株式会社の堀美幸創薬研究開発部長らによる研究グループは、膀胱の粘膜に慢性炎症・びらんが生じ、膀胱痛や頻尿・尿意切迫といった症状を来す、原因不明の難病である間質

性膀胱炎（ハンナ型）（注 1）において、患者臨床サンプルを用いた包括的なゲノム病理解析を実施しました。その結果、同疾患の炎症特性として Th1/17 型免疫応答（注 2）の亢進を突き止めるとともに、治療標的としてインターフェロン- γ （IFN- γ ）（注 3）を同定しました。さらに、タグシクス・バイオ株式会社が有する独自の人工核酸技術を用いて IFN- γ に高親和性・特異性を有する核酸アプタマー（注 4）（抗マウス IFN- γ アプタマー）を創製し、間質性膀胱炎（ハンナ型）疾患モデルマウスにおいて、膀胱内投与による高い治療効果を実証しました。本研究成果は抗 IFN- γ アプタマーによる間質性膀胱炎（ハンナ型）の新規治療法開発につながる事が期待されます。

本研究成果は科学誌「iScience」（2023 年 11 月 17 日付）の本掲載に先立ち、11 月 9 日にオンラインにて公開されました。

発表内容

〈研究の背景〉

間質性膀胱炎（ハンナ型）は、膀胱の粘膜に慢性炎症とびらんが生じ、強い膀胱・尿道痛と頻尿や尿意切迫といった排尿症状により、患者さんの生活の質を著しく低下させる原因不明の疾患で、特に症状の強い重症型は、国の指定難病となっています。その病態機序はほとんど解明されておらず、標準的な診断基準や根治治療も未だ確立されていません。国内患者数は約 2,000 人程度と報告されていますが、正確な診断の難しさから、未診断・未治療で困窮している患者さんが潜在的に多数存在している可能性も指摘されています。間質性膀胱炎（ハンナ型）の病態機序を解明し、有効な治療法を開発することは臨床泌尿器科学において喫緊の課題の一つでした。

〈研究の内容〉

今回、研究グループは、東京大学医学部附属病院に通院する間質性膀胱炎（ハンナ型）患者 25 人および BCG 誘発性膀胱炎（BCG 膀胱内注入によって引き起こされる慢性膀胱炎で、間質性膀胱炎（ハンナ型）と臨床病理学的に類似した病態を呈する）患者 13 人から得られた膀胱組織検体を用いて、包括的なゲノム病理比較解析を行い、間質性膀胱炎（ハンナ型）で特徴的に変化している遺伝子を突き止め、それらが主に Th1/17 型免疫応答に関連するものであることを明らかにしました（図 1、図 2）。

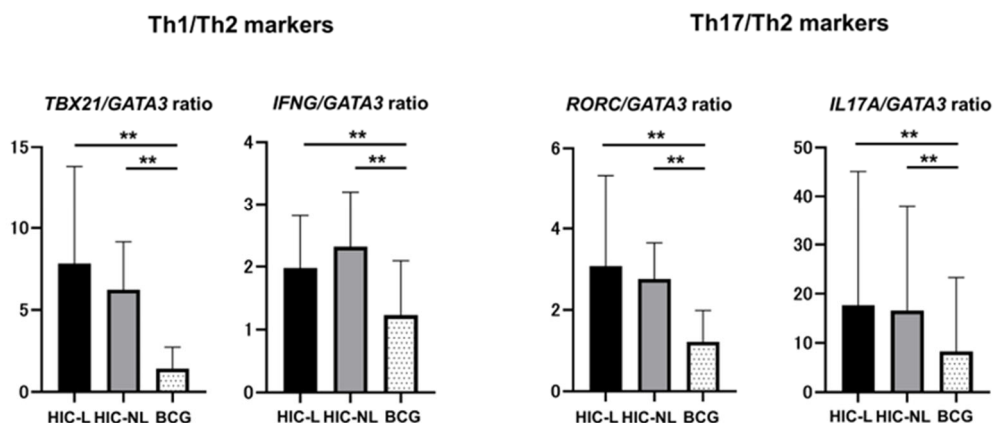


図 1: 間質性膀胱炎（ハンナ型）では BCG 誘発性膀胱炎と比べて、Th1/17 免疫応答が亢進している
（HIC-L, HIC-NL: 間質性膀胱炎（ハンナ型）、BCG: BCG 誘発性膀胱炎）

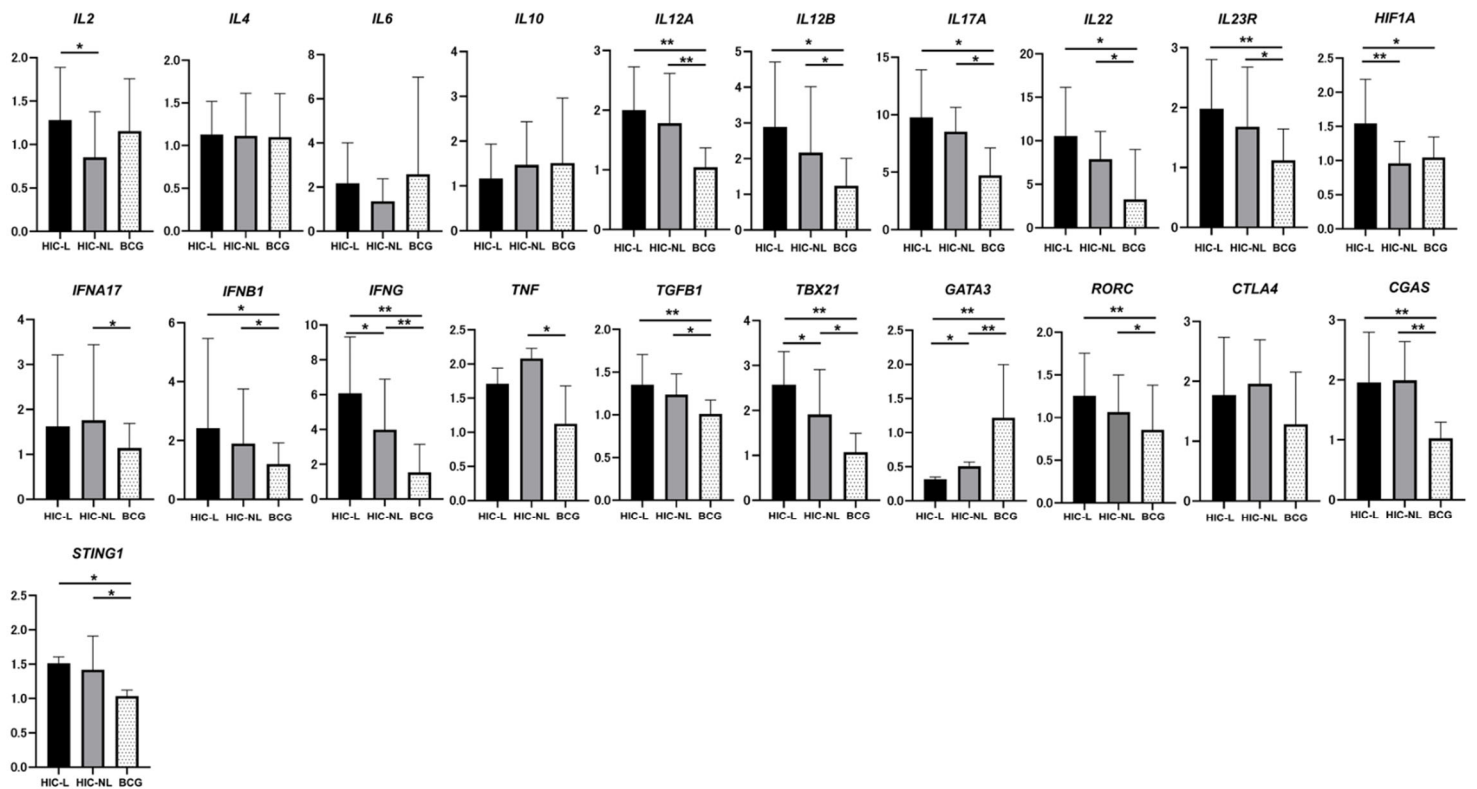


図 2: 間質性膀胱炎（ハンナ型）で発現が亢進している免疫シグナル遺伝子

間質性膀胱炎（ハンナ型）で亢進している免疫応答シグナル遺伝子の多くは、Th1/17 免疫応答の主要な遺伝子群（*IL2*、*IL12A/B*、*IL17A*、*IL22*、*IL23R*、*IFNG*、*TNF*、*TBX21*、*RORC*）であることが分かる

中でも、*IFN-γ* の発現上昇が顕著であったため、研究グループは *IFN-γ* を標的とした薬剤が、間質性膀胱炎（ハンナ型）の有望な治療薬となる可能性があると考えました（図 3）。

IFN-γの発現

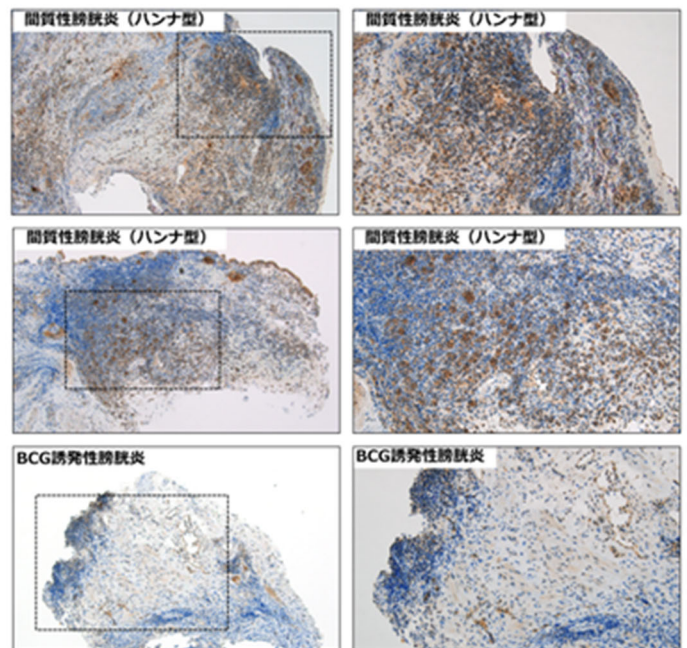
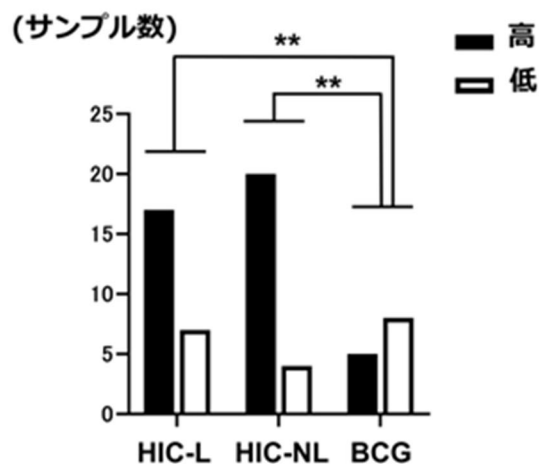
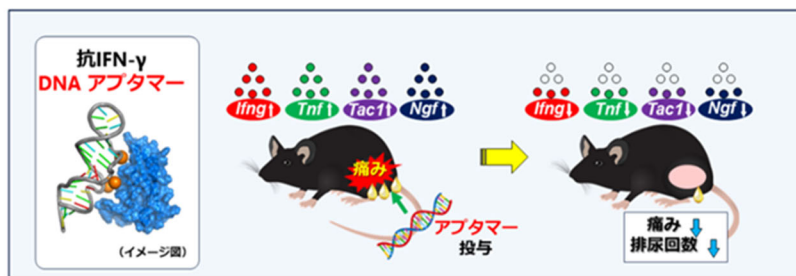


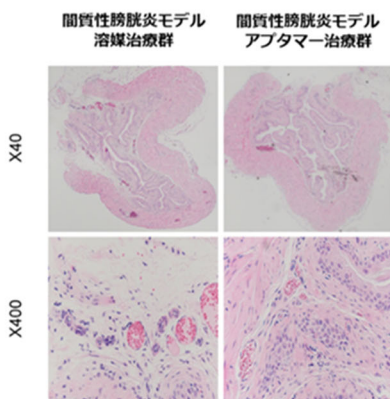
図 3: 間質性膀胱炎（ハンナ型）膀胱組織における *IFN-γ* の発現亢進

そこで、タグシクス・バイオ株式会社の保有する独自の人工核酸技術を用いて、IFN- γ に高親和性・特異性を有する核酸アプタマー（抗マウス IFN- γ アプタマー）を創製し、間質性膀胱炎（ハンナ型）疾患モデルマウスに膀胱内投与した結果、膀胱組織の炎症が著明に改善し、炎症反応に関与する遺伝子の発現も低下しました。さらに、骨盤部の疼痛や頻尿も大きく改善し、本治療の有効性が示されました（図 4）。

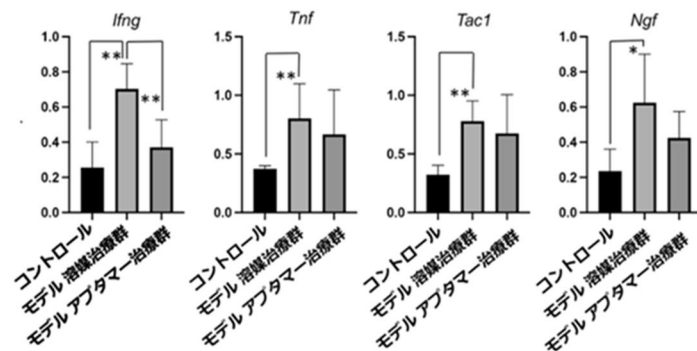
間質性膀胱炎膀胱炎（ハンナ型）モデルマウス に対する抗IFN- γ アプタマーの膀胱内投与



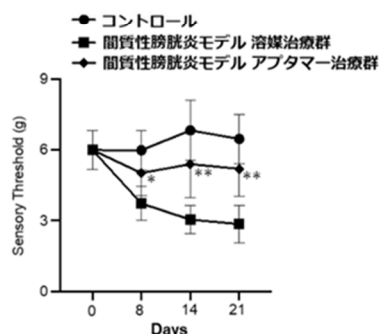
膀胱組織の炎症を改善



炎症性サイトカインの遺伝子発現を低下



疼痛を緩和



頻尿を改善

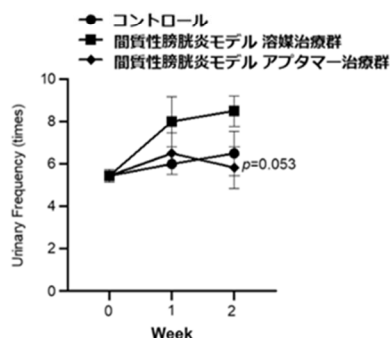


図 4: HIC モデルマウスにおける抗マウス IFN- γ アプタマー膀胱内投与による症状の改善
抗 IFN- γ アプタマーの膀胱内投与により、膀胱組織の炎症、骨盤部の疼痛、頻尿が改善し、その有効性が示された。

〈今後の展望〉

上述のように間質性膀胱炎（ハンナ型）は根治治療がなく治療も限られているため、患者さんのみならず医療者をも困窮させる極めて難しい疾患です。世界中で新規治療薬の開発競争が繰り広げられていますが、いまだ大きな成果は上がっていません。

本研究では、間質性膀胱炎（ハンナ型）の病態に、IFN- γ が中心的な役割を果たしていることを突き止め、抗 IFN- γ アプタマーの膀胱内治療が疾患モデル動物において高い有効性を示しました。研究チームは現在、抗ヒト IFN- γ アプタマー（コード番号：TAGX-0003）の臨床応用へ向けた開発を推進しており、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援のもと、各種 GLP 安全性試験の実施を予定しています。

発表者

東京大学

大学院医学系研究科

泌尿器外科学

秋山 佳之（講師）〈兼：東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科〉

久米 春喜（教授）〈兼：東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科（科長）〉

衛生学

加藤 洋人（准教授）

石川 俊平（教授）

人体病理学・病理診断学

牛久 哲男（教授）〈兼：東京大学医学部附属病院 病理部（部長）〉

医学部附属病院

泌尿器科・男性科

宮川 仁平（助教）（研究当時）

アイオワ大学

泌尿器科

Yi Luo（教授）

Karl J Kreder（教授）

Michael A O' Donnell（教授）

タグシクス・バイオ株式会社

創薬研究開発部

原田 香織（研究員）

堀 美幸（部長）

尾張 健介（研究員）

二見 和伸（研究員）

杏林大学

医学部

間質性膀胱炎医学講座

本間 之夫（特任教授）

金沢大学

医薬保健研究域 医学系 分子細胞病理学

前田 大地（教授）

論文情報

〈雑誌〉 iScience

〈題名〉 Th1/17 polarization and potential treatment by an anti-interferon- γ DNA aptamer in Hunner-type interstitial cystitis

〈著者〉 秋山佳之*、原田香織、宮川仁平、Karl J Kreder、Michael A O' Donnell、加藤洋人、堀美幸*、尾張健介、二見和伸、石川俊平、牛久哲男、前田大地、久米春喜、本間之夫、Yi Luo*

*責任著者

〈DOI〉 10.1016/j.isci.2023.108262

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業「ハンナ型間質性膀胱炎の治療薬の開発（TAGX-0003）」（代表：堀美幸）、難治性疾患実用化研究事業「ゲノム病態解析を基軸としたハンナ型間質性膀胱炎の診断精度向上と新規治療法開発に関する研究」（代表：秋山佳之）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究」（代表：本間之夫）、科研費（22K16788）の支援を受けて実施されました。

用語解説

（注1）間質性膀胱炎（ハンナ型）

中年以降の女性に好発し、膀胱（下腹部）や尿道の強い痛みと、頻尿や尿意切迫などの排尿症状を来す、膀胱の慢性炎症性疾患。免疫の異常が発症に関連していると考えられているが、その詳細は明らかではなく、根治療法も確立されていない。特に、症状の強い重症型は国の指定難病となっており、進行すると膀胱が萎縮して尿が溜められなくなり、膀胱摘出に至ることもある。

（注2）Th1/17型免疫応答

T細胞は、Th1、Th2、Th9、Th17、Treg、Tfh細胞などに分類され、これらのサブセットのバランス異常が種々の病態に関与している。Th1細胞、Th2細胞はともにヘルパーT細胞であり、Th1は細胞性免疫、Th2は液性免疫を担う。Th1細胞はウイルスや一部の細菌などの細胞内病原体、あるいはがん細胞の排除に働く際にIFN- γ を産生するが、Th1細胞の働きが過剰になると自己免疫性疾患が引き起こされる。Th17細胞は、Th1およびTh2系統とは発生学的に異なるTヘルパー細胞のサブセットであり、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン-17（IL-17）を産生する。

(注3) インターフェロン- γ (IFN- γ)

主に T 細胞や NK 細胞から分泌されるサイトカインで、白血球による炎症を強化する作用を持つ。また MHC 分子の発現を増加させる働き、マクロファージや樹状細胞を刺激して細菌を貪食殺菌させる作用も持つ。自己免疫性疾患やがんに対する免疫応答に重要なサイトカインであると考えられている。

(注4) 核酸アプタマー

タンパク質など特定の分子に対して結合能を示す一本鎖核酸(一本鎖 DNA/RNA)。疾患関連の標的タンパク質などに結合し、その機能を阻害する一本鎖核酸をアプタマー医薬と呼ぶ。適応疾患次第では、抗体医薬より優れた機能を発揮する新規医薬品候補として近年注目されている。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学 ※医学部附属病院内
講師 秋山 佳之 (あきやま よしゆき)

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

担当：赤井田
Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

タグシクス・バイオ株式会社

E-mail : info@tagcyx.com

杏林学園 広報室

Tel : 0422-44-0611 E-mail : koho@ks.kyorin-u.ac.jp

金沢大学 医薬保健系事務部総務課総務係

担当：藤橋
Tel : 076-265-2109 E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp