

解禁日時:2021年12月22日(水)午後7時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2021年12月17日
東京医科歯科大学
日本医療研究開発機構

「リンパ球制御を可能としたヘテロ核酸の開発」 — 多発性硬化症など自己免疫疾患の治療に大きな進歩 —

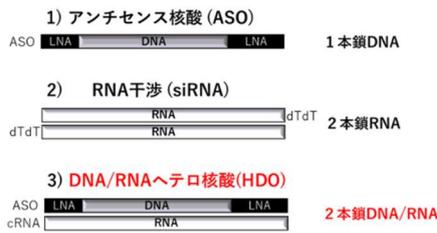
【研究成果のポイント】

- 研究グループがこれまでに独自に開発した核酸医薬である「DNA/RNA ヘテロ2本鎖核酸 (HDO)」により、従来の核酸医薬では効率的な遺伝子制御が困難であったリンパ球の内在性遺伝子の制御を、ビタミンEを結合したヘテロ核酸(Toc(VE)-HDO)を用いることにより可能としました。
- 多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウス^{*1} やマウス移植片対宿主病(GVHD)モデルにおいて、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン(VLA-4)^{*2}を標的としたヘテロ核酸(Toc(VE)-HDO)の投与により表現型の改善を認めました。また、従来のアンチセンス核酸^{*3}と比較して、ヘテロ核酸はリンパ球への多様な送達メカニズムを有する特徴がわかりました。
- 本研究成果はリンパ球が病態に関与する非常に広範な疾患への応用が期待できます。自己免疫疾患に加えて、リンパ球性白血病や悪性リンパ腫といった血液がん、難治性ウイルス性疾患、悪性腫瘍に対する免疫治療にも応用の可能性が期待できます。

【概要】

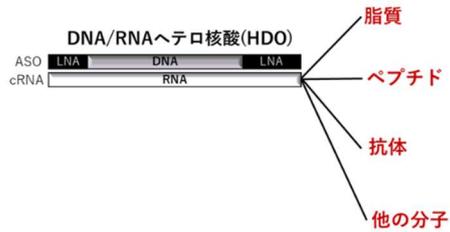
東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野 (脳神経内科)の横田隆徳教授、永田哲也プロジェクト准教授、大谷木正貴大学院生は、従来のアンチセンス核酸では導入効率が低かったリンパ球に対して、ヘテロ核酸を用いることにより、全身投与で高効率な細胞内取り込みと内在性遺伝子発現の抑制に成功しました。この研究は日本医療研究開発機構(AMED)の革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業における研究課題「第3世代ヘテロ核酸の開発」、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業における研究課題「次世代血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発による脳神経細胞種特異的分子標的治療とブレインイメージング」(いずれも研究代表者:横田 隆徳)などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Nature Communications (ネイチャー コミュニケーションズ)に、2021年12月22日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

図A DNA/RNAヘテロ核酸の構造



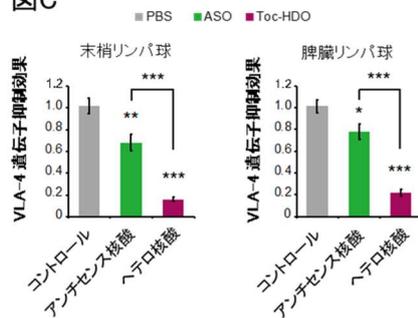
各国で特許が成立
特許番号 日本国6112569, 米国981689, 豪州2012353330, 欧州21815856
中国 ZL201280062110.X, インド 351308

図B ヘテロ核酸のリガンドの多様性

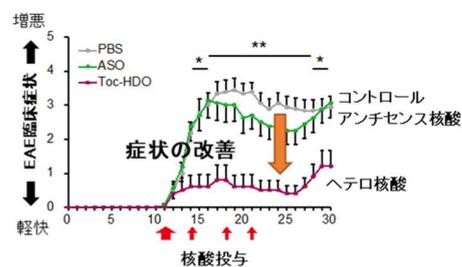


図A: ヘテロ核酸の構造を示す。1本鎖アンチセンス核酸や2本鎖RNAであるsiRNAとは全く異なる分子構造である。図B: ヘテロ核酸はペプチドや抗体を含む任意のドラッグデリバリーシステム分子と結合可能である。

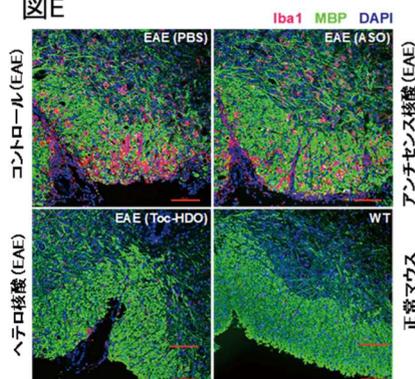
図C



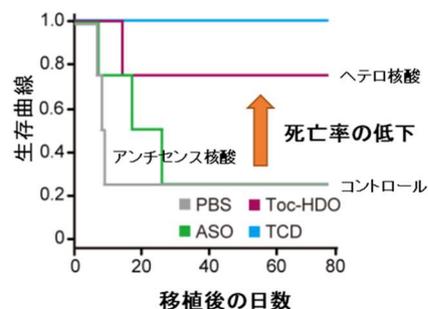
図D



図E



図F



図C: 正常マウスにおいて、ヘテロ核酸(赤)を投与したところ、アンチセンス核酸(緑)と比較して、末梢及び脾臓のリンパ球に発現する $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン遺伝子発現をより顕著に抑制している。図D: 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスにおいて、発症後に $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンを標的とした核酸を投与したところ、ヘテロ核酸で臨床症状の改善を認めている。図E: EAEマウス発症前にVLA-4標的とした核酸を投与したところ、Iba1陽性炎症細胞浸潤(赤)の減少と髄鞘成分の脱落(緑)が改善している。図F: 移植片対宿主病(GVHD)モデルにおいて、脾臓由来T細胞をヘテロ核酸で処理後に骨髄細胞とともに移植したところ生存曲線の改善を認める。TCD: 脾臓由来T細胞を除いて骨髄細胞のみを移植した群

【研究背景】

核酸医薬は、従来の低分子化合物や抗体医薬では困難な標的RNAの選択的制御を可能とする先端的なバイオ医薬技術です。この3年ほどで脊髄性筋萎縮症、家族性アミロイドポリニューロパチーやデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの神経・筋疾患で既に核酸医薬が承認されています。これ以外にも、筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン病・アルツハイマー病等、多くの中枢神経疾患で臨床試験が進行しています。

一方で、リンパ球を標的とした疾患、特に自己免疫疾患に対しては開発が進んでいません。リンパ球は、体内での核酸(アンチセンス核酸や siRNA)の取り込みが悪いため、血中に循環しているリンパ球内の遺伝子制御は非常に非効率的でした。そこで本研究グループは、ヘテロ核酸を用いてリンパ球の内因性遺伝子の発現抑制研究に着手しました。

【研究の概要】

東京医科歯大学脳神経内科の研究グループは、従来の核酸医薬に比し、分子構造(図 A)、多様なデリバリー分子(図 B)、独自の細胞内作用メカニズムを持ち、高い有効性を示す DNA/RNA ヘテロ2本鎖核酸を独自に開発しました。そこでリンパ球に対して、その効果を検証しました。マウスの静脈内にヘテロ核酸を投与すると、より長く血中に滞留し、末梢血液中のリンパ球における標的 RNA をアンチセンス核酸(ASO)と比較して劇的に抑制しました(図 C)。さらに T 細胞が血液脳関門 (BBB)を通過する際に利用する接着分子リガンドである α β インテグリン(very late antigen (VLA)-4)^{*2}を標的として、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウス^{*1}に対して、その効果を検証しました。発症前投与では、有意な発症の遅延が観察され、組織学的にも炎症細胞浸潤や髄鞘の脱落(脱髄)の改善が見られています(図 D)。また、発症後投与においても、EAE 臨床症状の有意な改善を認めました(図 E)。また、同じく発症機序に VLA-4 の関与が報告されている移植片対宿主病(GVHD)モデルにおいても、脾臓由来 T 細胞をヘテロ核酸で処理した後に骨髄細胞とともに移植したところ、生存曲線の改善を認めました(図 F)。一方、各種阻害剤で核酸の細胞内取り込みを検討したところ、ASO と比較してヘテロ核酸に特有の取り込み機構があることが示唆されました(図 G)。加えて、採血で体内から取り出したリンパ球に対し、特に導入試薬を使わずにヘテロ核酸を作用させることで内在性遺伝子制御が可能となりました。今後、体内からリンパ球を体外に取り出して遺伝子制御を行った上で、体内に戻す治療方開発の可能性も出てきました。

図G ASOとヘテロ核酸は異なるメカニズムで取り込まれる

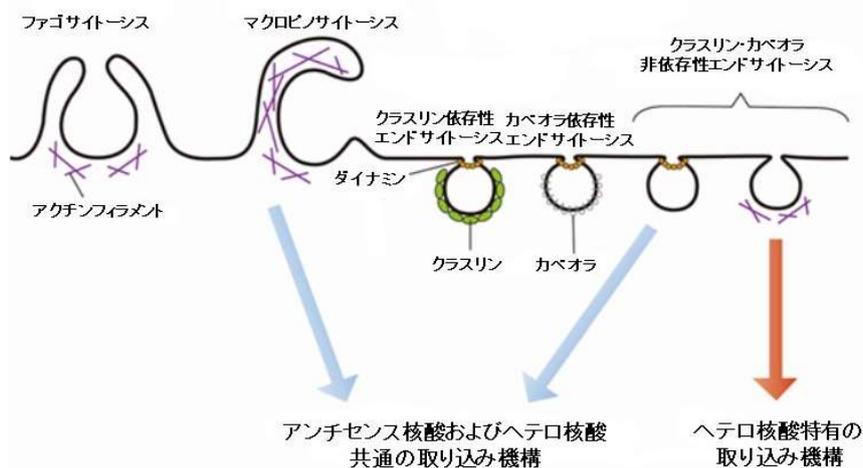


図 G: ヘテロ核酸とアンチセンス核酸(ASO)がリンパ球に取り込まれる共通する経路としては、マクロピノサイトーシスとダイナミン依存性クラスリン・カベオラ非依存性の経路が考えられるが、ダイナミンが関与しないクラスリン・カベオラ非依存性の経路は、ヘテロ核酸に特有の経路である可能性が示唆された。

【研究成果の意義】

これまで、核酸医薬は、抗体と違い細胞内 mRNA などを標的とすることが可能であることから、次世代の医薬品として期待されていました。実際、代謝性疾患や神経・筋疾患で上市や開発が進んでいましたが、前述したとおり、リンパ球の遺伝子制御を目的とした医薬品の開発は進んでいませんでした。リンパ球の遺伝子が制御可能となれば多くの疾患が治療可能となります。今回論文中で示した、多発性硬化症・臓器移植における拒絶反応や、他の自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患 (IBD)、関節リウマチ等に加えて、リンパ球性白血病、難治性ウイルス性疾患、悪性腫瘍に対する免疫治療など広範な疾患に対する適応が期待できます。

リンパ球制御ヘテロ核酸の適応が期待される疾患	
<ul style="list-style-type: none">多発性硬化症 (MS)視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)	
全身性自己免疫疾患 <ul style="list-style-type: none">関節リウマチ (RA)全身性エリテマトーデス (SLE)抗リン脂質抗体症候群 (APS)全身性強皮症 (SSc)多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)混合性結合組織病 (MCTD)シェーグレン症候群 (SS)IgG4関連疾患血管炎症候群好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)抗糸球体基底膜腎炎急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)ベーチェット病成人スチル病強直性脊椎炎	臓器特異的自己免疫疾患 <ul style="list-style-type: none">自己免疫性肝炎 (AIH)原発性胆汁性胆管炎 (PBC)天疱瘡類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)慢性甲状腺炎 (橋本病)バセドウ病潰瘍性大腸炎 (UC)/クローン病 (CD)特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)自己免疫性肺胞蛋白症 (PAP)1型糖尿病
	移植後拒絶反応 <ul style="list-style-type: none">リンパ球性白血病悪性リンパ腫慢性活動性EBウイルス感染症

【用語解説】

※¹ 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウス

多発性硬化症 (MS) は、リンパ球などの白血球が中枢神経系へ移行して髄鞘が破壊される脱髄により、脳・脊髄といった中枢神経系が障害される炎症性疾患で、その症状は視覚障害、高次機能障害や四肢の麻痺など多彩である。EAE マウスは多発性硬化症の動物モデルで、神経由来のペプチドとフロイドアジュバンドを免疫することで神経炎症と脱髄が誘発される。

※² $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン (very late antigen (VLA)-4)

リンパ球などの白血球細胞が血液脳関門を通過して中枢神経系へ移行する際、この通過には白血球 (白血球炎症細胞) の表面に発現している $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン (VLA-4) 分子と血管内皮細胞表面に発現している VCAM-1 という接着分子との相互作用が関与している。多発性硬化症では、VLA-4 に対する抗体ナタリズマブ (タイサブリ®) が VLA-4 と VCAM-1 の相互作用を阻害し、白血球の中枢神経系への移行を抑制することで治療効果を示す。(別名 ITGA4/CD49d)

※³ アンチセンス核酸 (ASO)

細胞内に存在する RNA 等を標的とする核酸医薬で、1 本の DNA 鎖を基本構造として様々な化学修飾が施されている。既存の低分子医薬や抗体医薬では標的にできない細胞内の RNA を標的として結合することが可能

で、標的 RNA から翻訳される疾患に係わるタンパク質を一過性に低下、機能を抑制したり、発現上昇させたりと、これまで治療法がなかった疾患の治療薬の主流となりつつある。主な国内での承認薬としては、脊髄性筋萎縮症に対するヌシネルセン、家族性ポリアミロイドニューロパチーに対するイノテルセン、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するビルトラルセンなどがあり、現在も複数の臨床試験が進行中である。

【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

論文タイトル: DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide technology for regulating lymphocytes in vivo

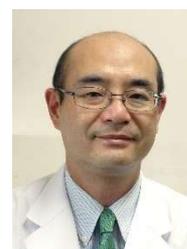
【研究者プロフィール】

横田 隆徳 (ヨコタ タカノリ) Takanori Yokota

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学分野(脳神経内科) 教授

・研究領域: 神経内科学、核酸医薬



永田 哲也 (ナガタ テツヤ) Tetsuya Nagata

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学分野(脳神経内科) プロジェクト准教授

・研究領域: 神経内科学、核酸医薬



大谷木 正貴 (オオヤギ マサキ) Masaki Ohyagi

慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室

特任助教

・研究領域: 神経内科学、神経免疫学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学分野

横田 隆徳 (ヨコタ タカノリ)

永田 哲也 (ナガタ テツヤ)

TEL: 03-5803-5234 FAX: 03-5803-0169

E-mail:

tak-yokota.nuro@tmd.ac.jp

t-naga.nuro@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

<AMED 事業に関すること>

日本医療研究開発機構(AMED)

創薬事業部 医薬品研究開発課 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業担当

Tel: 03-6870-2219

E-mail:sentan-bio@amed.go.jp