

糖鎖修飾酵素を用いた樹状細胞 免疫受容体関連疾患の治療

東京理科大学生命医科学研究所
教授 岩倉洋一郎

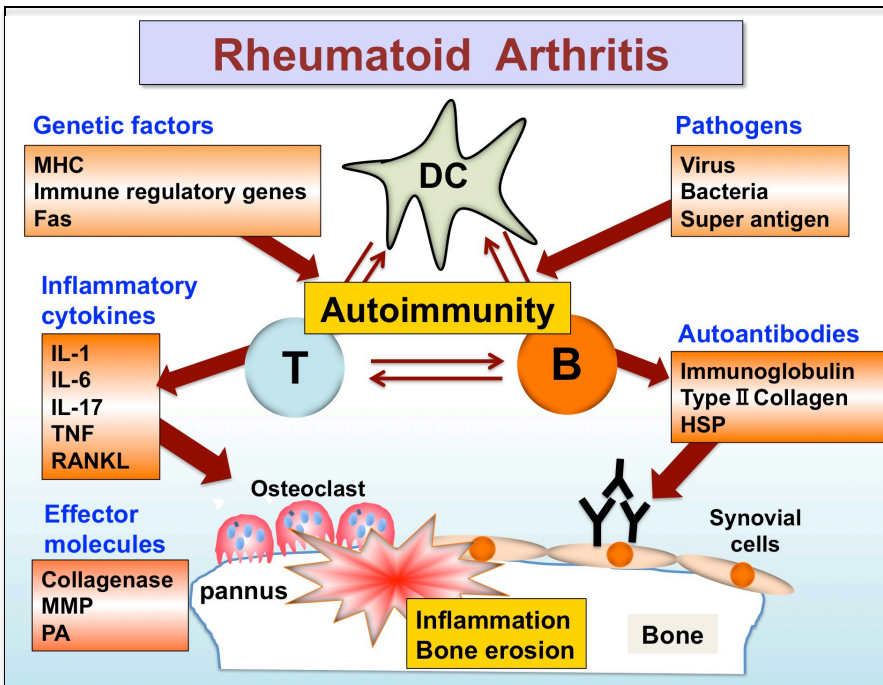
2021年10月7日

関節リウマチ



<http://www.faqs.org/health/index.html>より転載

関節炎症を主徴とする自己免疫疾患。関節炎や骨破壊だけでなく、痛み、発熱、食欲不振など、全身症状を伴う。世界で2千万人、我国には約70万人の患者が存在。



発症には遺伝的背景の他、何らかの病原体の関与が示唆されている。病態形成には自己抗体やサイトカインが関与することが解ってきた。

関節リウマチモデルマウス

HTLV-I transgenic mouse



Iwakura et al., *Science*, 1991

IL-1 Ra knockout mouse



Horai et al., *J. Exp. Med.*, 2000

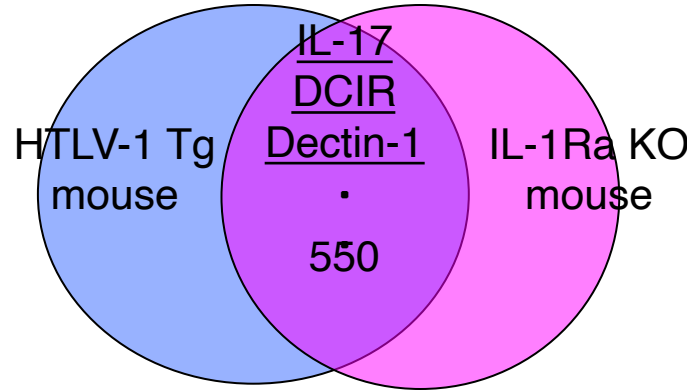
- 両モデルともヒト関節リウマチに似た自己免疫性関節炎を発症。
- 関節炎の発症はIL-1の過剰シグナルが原因。
- 関節炎発症にIL-17A、IL-6、TNFなどのサイトカインが重要な役割。

マウス6番染色体上の C型レクチン遺伝子クラスターは関節リウマチなどの自己免疫疾患にリンクしている

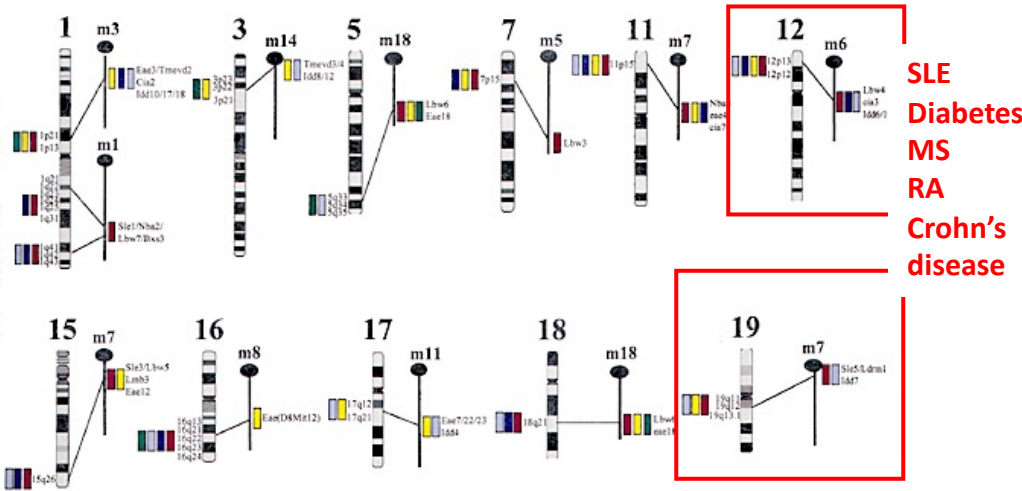
DNA
マイクロアレイ



発現亢進の見られる
遺伝子の抽出

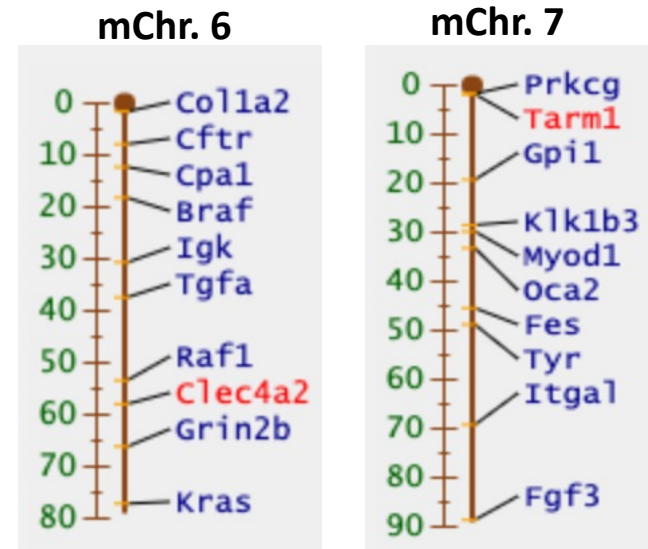


Human



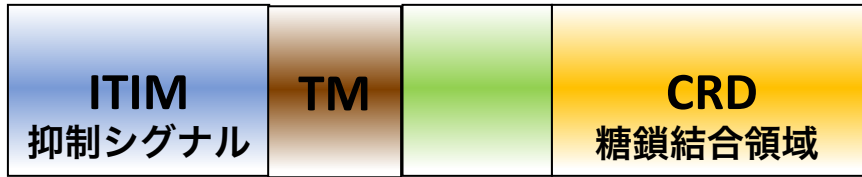
Wanstrat, A et al., Nature Immunology 2, 802 (2001)

Mouse



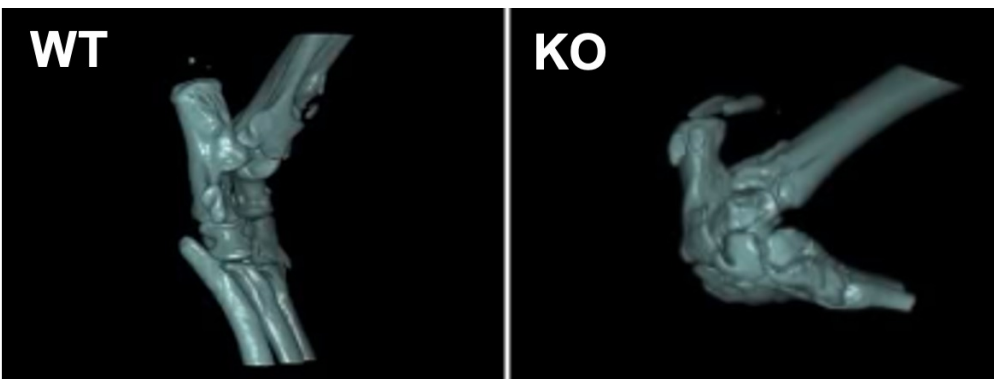
Dcir欠損(KO)マウスは自己免疫、骨代謝異常を発症

Dendritic Cell Immuno-Receptor (DCIR)



- C型レクチン受容体
- シグナル伝達抑制モチーフ (ITIM) を持つ
- 樹状細胞および破骨細胞で発現
- リウマチモデルの関節で高発現
- SNPsが関節リウマチと相関

異所性骨化

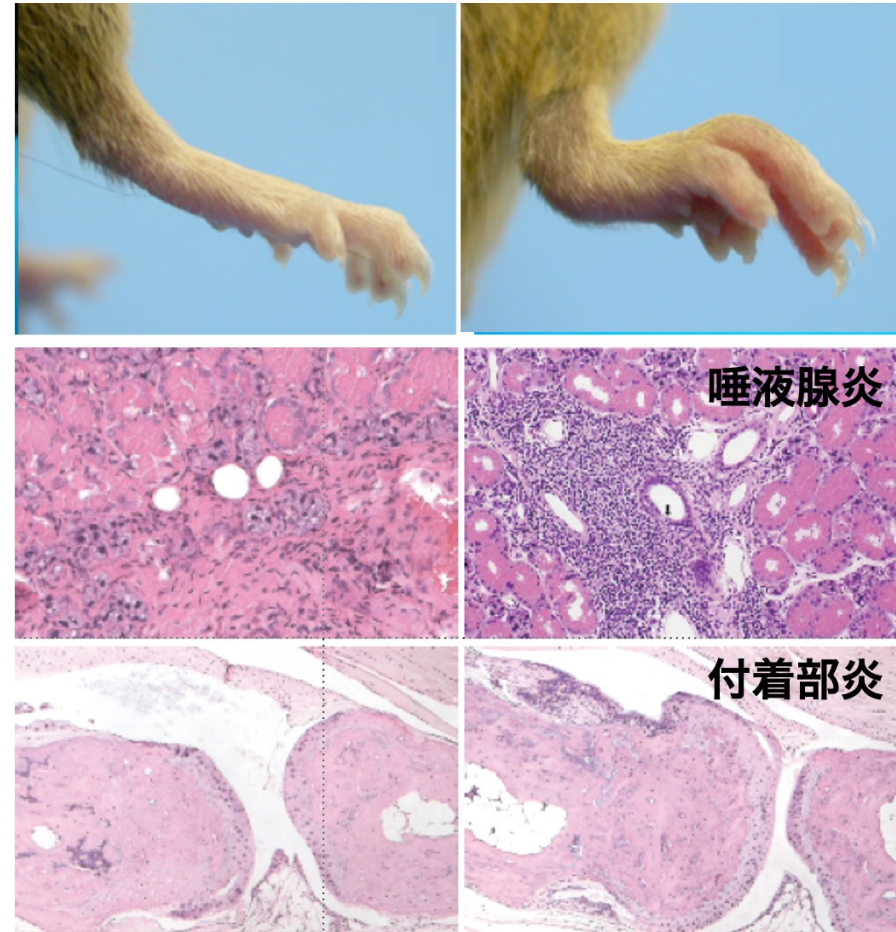


Maruhashi et al., *J. Immunol.*, 2015

唾液腺炎、付着部炎の発症

WT

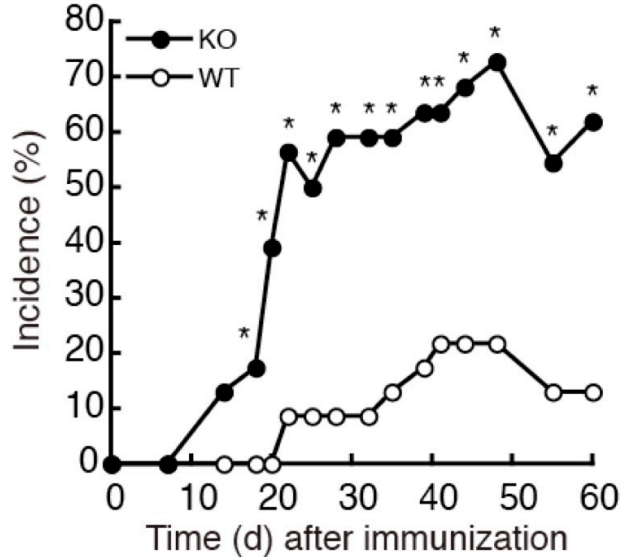
KO



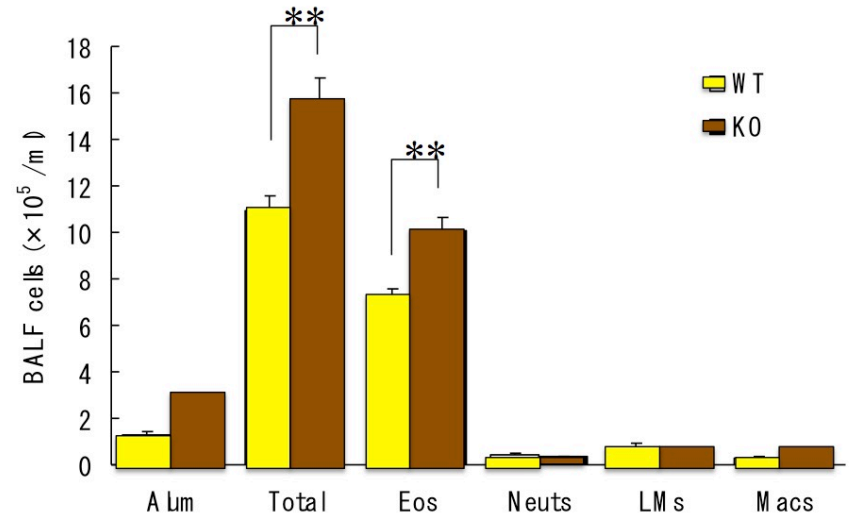
Fujikado et al., *Nat. Med.*, 2008

Dcir欠損マウスでは炎症応答が亢進する

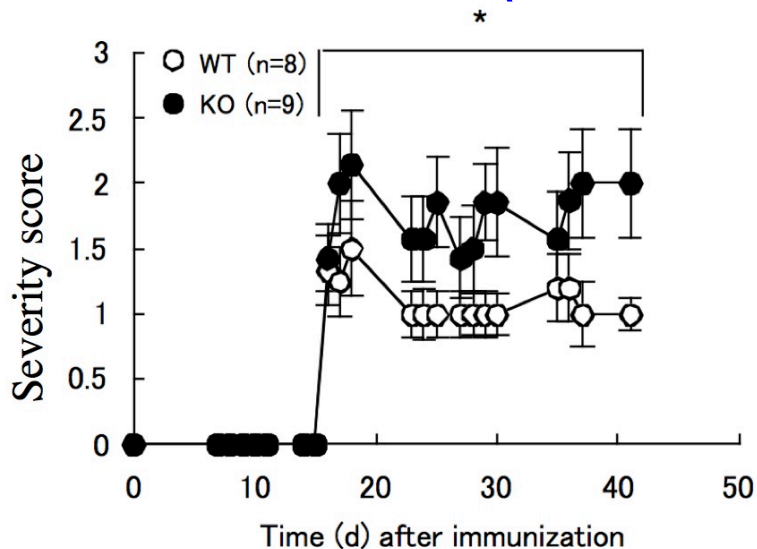
コラーゲン誘導関節リウマチモデル



OVA誘導喘息モデル



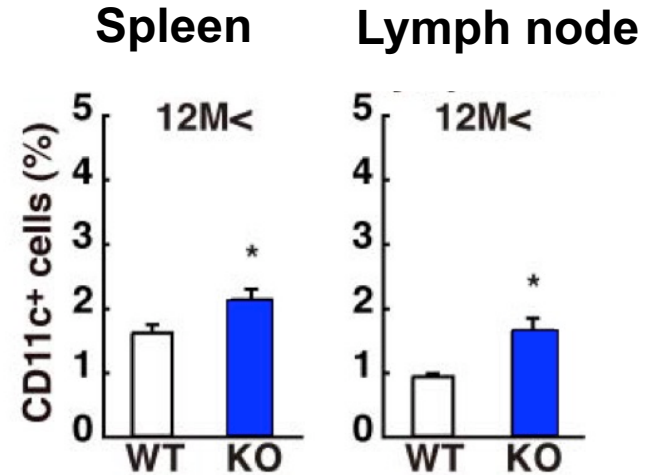
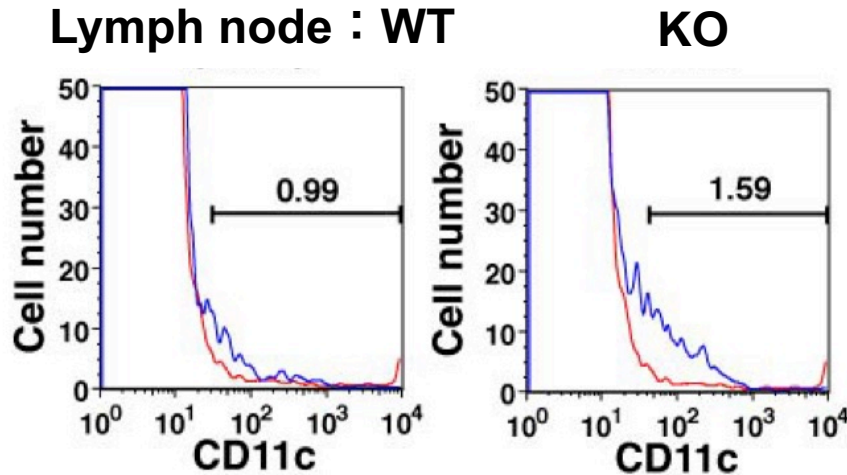
多発性硬化症モデル(実験的自己免疫性脳脊髄炎)



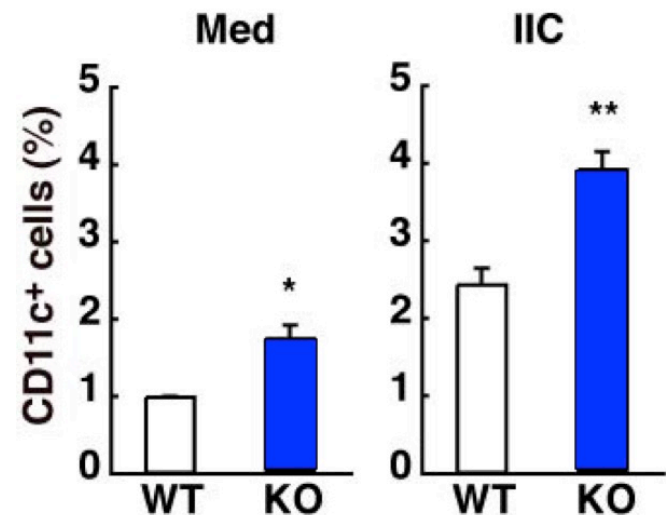
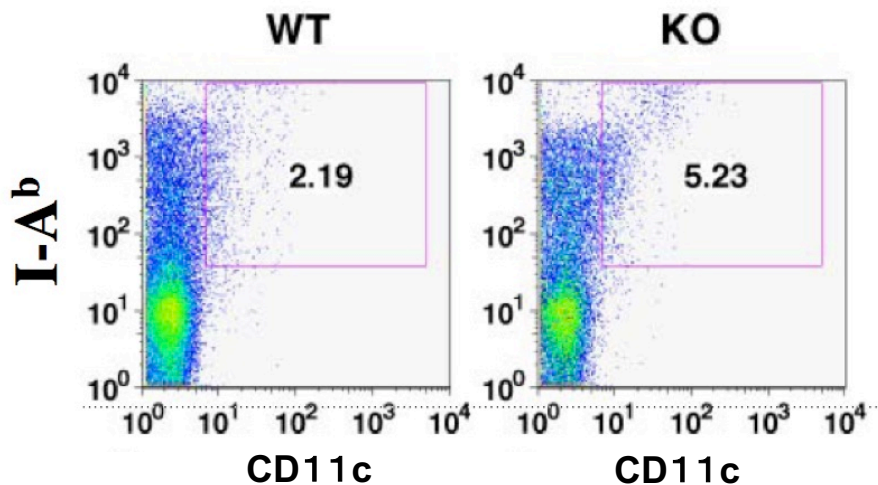
d

*Dcir*欠損マウスでは加齢、およびコラーゲン免疫に伴い樹状細胞の増加が見られる

1. 加齢マウス

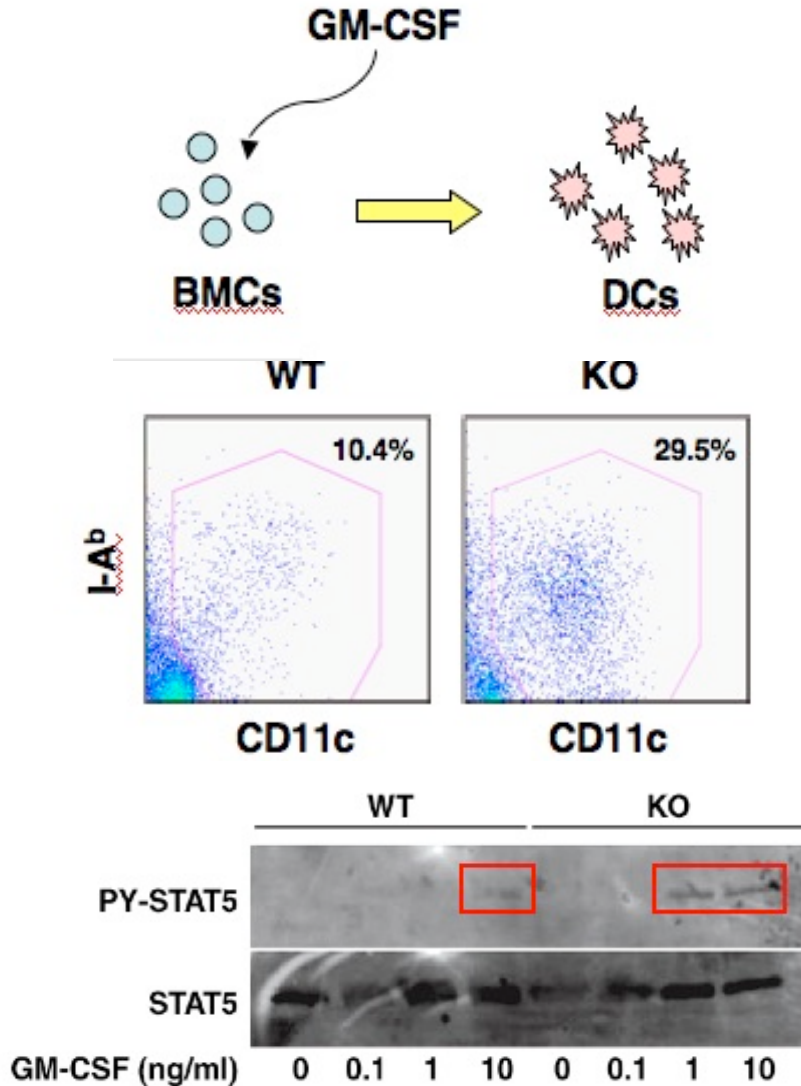


2. コラーゲン免疫マウス

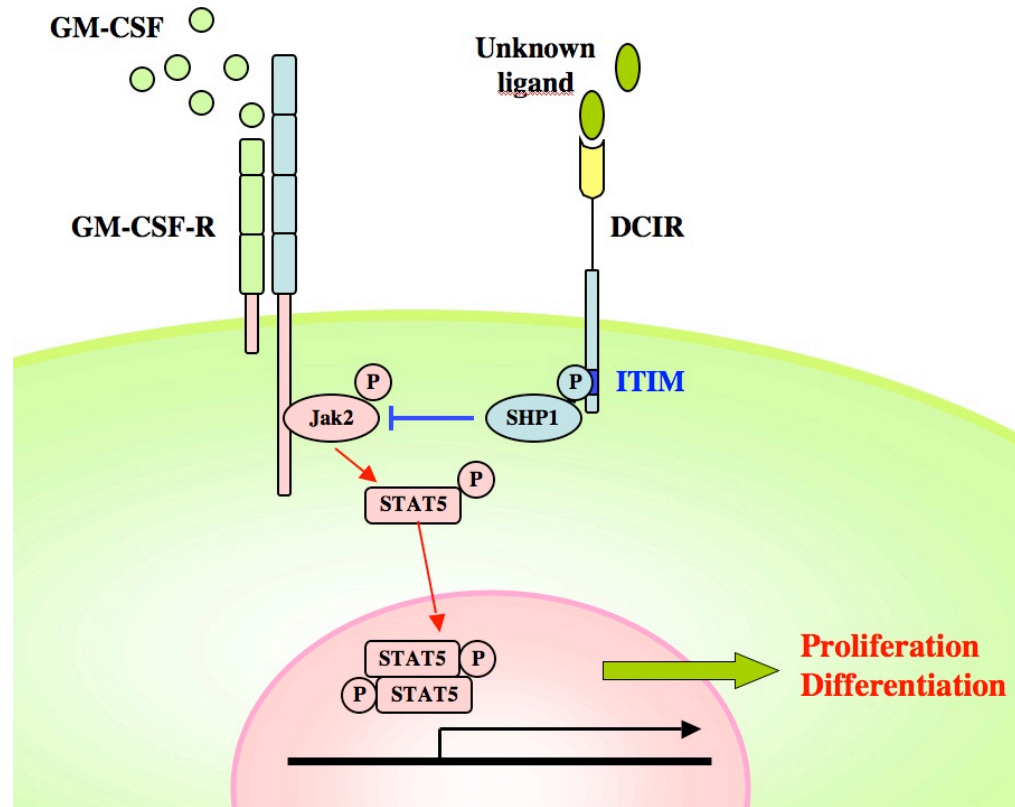


DCIRはGM-CSFシグナルを抑制することにより樹状細胞の分化・増殖を制御している

In vitroにおける樹状細胞の分化



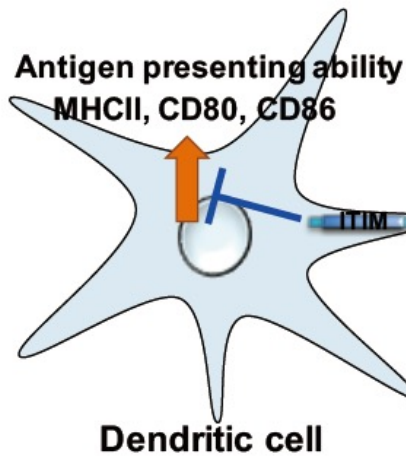
DCIRによるGM-CSFシグナルの制御



樹状細胞の過剰な分化増殖は異常に抗原提示能を高め、自己免疫を発症する。

Neuraminidase処理はDCIR のリガンドを 露出させ、樹状細胞や破骨細胞の分化・増殖を抑制する

Dendritic cell differentiation/function



Neuraminidase

DCIR

Asialo-
N-glycan(NA2)

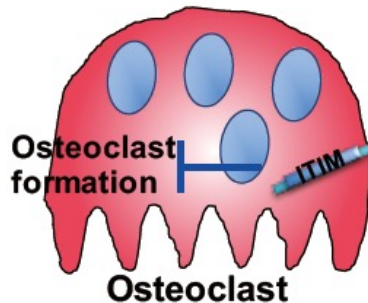
Sialyl-N-glycan

Glycoprotein

Glycoprotein

Dendritic cell
Macrophage
Osteoclast
Osteoblast

Osteoclastogenesis



従来技術とその問題点

- ・ 従来、自己免疫疾患の治療には免疫抑制剤や生物学的製剤が用いられているが、多発性硬化症などではまだ十分に有効な治療薬が開発されていない。また、関節リウマチなどに対しても、生物学的製剤を長期間投与すると、生物学的製剤そのものに対する抗体が産生され、有効性が減少する問題があった。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 本技術はDCIRリガンドの活性化によって樹状細胞に免疫抑制シグナルを入力し、自己免疫疾患の発症を抑制するもので、これまでにない全く新しい考えに基づくものである。
- ・ 従来、自己免疫疾患の治療には免疫抑制剤や生物学的製剤が用いられているが、本剤はこれらとは全く異なるメカニズムによる治療薬である。
- ・ 全く新しいメカニズムであることから、従来の治療薬に耐性の疾患や使用中に耐性になってしまった疾患に対しても有効性を発揮することが期待できる。

想定される用途

- ・ 本剤は自己免疫やアレルギー反応に重要な役割を果たす樹状細胞の過剰な活性化を抑制できることから、関節リウマチや多発性硬化症、炎症性腸疾患などの自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療薬として有効である。
- ・ 樹状細胞以外に、破骨細胞の活性化も抑制できることから、関節リウマチや、骨関節症、骨粗鬆症などにおける骨破壊を阻止する目的で使用することも可能である。

実用化に向けた課題

- ・本研究はマウスの疾患モデルを用いて、関節リウマチや多発性硬化症に対する有用性を証明している。今後、ヒトでの治験を行う必要がある。
- ・現在用いているNeruramidaseは細菌由来の分子であるので、より高い効率、安全性を得るためにはヒト由来の分子を用いた方が良い。
- ・免疫系に多様な影響を与える可能性があるため、安全性、副作用について詳細な検討が必要である。

企業への期待

- ・ 本技術を用いて臨床開発を共同で行ってくれる企業を期待している。
- ・ そのために、まずヒト由来Neruramidaseをクローン化し、大量に調製する技術を開発する必要がある。
- ・ ヒト由来Neuraminidaseを用い、安全性の検討を行うと共に、関節炎や多発性硬化症に対する有効性を検討する。

本技術に対する知的財産権

特許

1. 発明の名称：樹状細胞免疫受容体刺激剤
特許第5641508号、出願日：2011年2月23日、登録日：2014年11月7日
出願人：国立大学法人 東京大学
発明者：岩倉洋一郎、藤門範行、馬光宇
米国：審査中
2. 発明の名称：樹状細胞免疫受容体活性化剤、樹状細胞免疫受容体活性化方法、破骨細胞形成阻害剤、破骨細胞形成抑制法、樹状細胞分化・増殖阻害剤、樹状細胞分化・増殖阻害方法、サイトカイン産生抑制剤、サイトカイン産生抑制方法、治療方法及びスクリーニング方法
日本：特許第6674685号、出願日2015年07月10日
米国：特許10,792,300 登録日：2020年10月6日
出願人：東京理科大学
発明人：岩倉洋一郎、矢部力朗、海部知則
3. 糖鎖修飾酵素を含む医薬組成物及び医薬組成物を用いた樹状細胞免疫受容体関連疾患の治療方法
出願番号：PCT/JP2018/018610 出願日：2017年5月12日
発明人：岩倉洋一郎、海部知則
出願人：東京理科大学

お問い合わせ先

東京理科大学

研究戦略・産学連携センター

URA 黒田昭雄

TEL 03-5228-7431

FAX 03-5228-7442