免疫ゲノムプロファイリングによる ハンナ型間質性膀胱炎の病態解明研究



東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教 秋山 佳之

【研究概要】

間質性膀胱炎/膀胱痛症候群(Interstitial cystitis/bladder pain syndrome:IC/BPS)は原因不明の過知覚膀胱症状(頻尿、尿意切迫感、膀胱痛など)を特徴とする膀胱の慢性疾患です。我が国が中心となって作成した東アジア地域における同疾患の診療ガイドラインでは、IC/BPSは膀胱内にハンナ病変を有するハンナ型(Hunner-type IC/BPS:HIC)、ハンナ病変を有しないが拡張後粘膜出血(Mucosal bleeding after distension:MBAD)を認める非ハンナ型IC(non-Hunner-type IC/BPS:NHIC)、及びそのどちらも有しない過知覚膀胱(Hypersensitive bladder:HSB)の3病型に細分されます。HICは特に症状が強く、著しく患者さんの生活の質を損なうため、厚生労働省指定難病となっています。しかしながら、これら病型間の詳細な違いについては不明な点が多く、それぞれが全く別個の疾患であるという説から、単一疾患内の3亜型に過ぎないという説まで様々な仮説が唱えられてきましたが、いずれも決定的なものではありません。

私たちは近年、この3病型は病理組織学的に全く異なる所見を呈することを発見しました。HICでは膀胱上皮の剥離やリンパ球浸潤・粘膜固有層の浮腫や線維化などの慢性炎症所見が強く認められる一方で、NHIC及びHSBでは組織学的変化に乏しく、炎症所見も殆ど認められません。さらに、HIC膀胱組織では浸潤するリンパ球のうち、B細胞系にオリゴクローナルな増殖が認められることを同定しました。これは、免疫レパトワ解析により遺伝子レベルで裏付けられ、一部のHICでは極めてクローナリティの高いB細胞集団が膀胱に浸潤していることを明らかにしました。これらの研究成果からはHICの病態の背景には特定の免疫学的機序の存在が示唆されます。すなわち、永らく原因不明とされてきたHICの病態が免疫性炎症性疾患である可能性を見出しました。

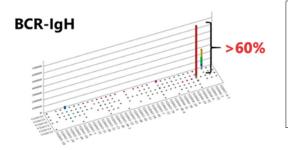
平成29年度に本研究助成を賜り、ゲノミクス解析を駆使したHICの病態解明研究及びIC/BPSの疾患概念確立に向けた分子生物学的エビデンスの創出を目的とした研究を行わせていただきました。浸潤B細胞抗原受容体遺伝子の網羅的シーケンスによる免疫レパトワ解析によって、浸潤B細胞ドミナントクローンのアミノ酸配列の同定に成功し、現在自作抗体を用いた推定抗原の局在やドミナントクローンの分布極性を探索しています(図A参照)。ターゲットとなる抗原の特定に成功すれば、HICの病態解明は飛躍的に前進し、新規治療法の開発も大きく発展することができます。

また、網羅的遺伝子発現解析(トランスクリプトーム解析)によって、HICが組織学的所見のみならず、遺伝学的にもNHICやHSBとまったく異なる病態であることを示しました(図B)。加えて、HICでは特異的にVEGF及びBAFFシグナル伝達系遺伝子群及びその転写産物の発現が上昇していることを同

定しており、先の免疫レパトワ解析及び一連の研究結果とも照らし合わせて、HICにおける新規バイオマーカー/治療標的候補としてのこれらの可能性について今後臨床的検証を行いたいと思っています。

本研究では、IC/BPSは大きく2群に区別される症状症候群であることを明らかにし、疾患概念・病型分類に関する分子生物学的エビデンスを創出しました。また、ハンナ型IC/BPSでは、浸潤リンパ球抗原受容体の遺伝子解読により免疫性炎症の発症機序の解明に取り組んでおり、病態解明/新規治療戦略の開発に向けて今後も研究を継続・発展させたいと思っています。

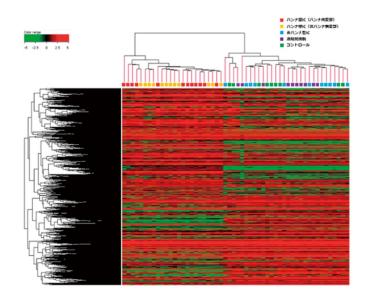
(A) 次世代シーケンサーを用いたハンナ型IC/BPS浸潤B細胞抗原受容体遺伝子の網羅的解読によるレパートリー解析



(A) B細胞重鎖CDR3領域遺伝子配列に基づくレパートリー解析結果の模式図。

この症例では、特定の単一クローンが全クローン中の60%以上を占めており、圧倒的なB細胞のクローナル増殖が起きている。

(B) 次世代シーケンサーによるIC/BPSの網羅的遺伝子発現解析



(B) 階層クラスタリング:ハンナ型ICはその類縁疾患(非ハンナ型ICと過知覚膀胱)やコントロールとは独立したクラスターを形成しており、特異的な遺伝子発現プロファイルを有することが示唆される。