

# 福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	4. 同種免疫反応を応用した新規がんワクチン療法 (AAA-CD4+T細胞療法) の開発 (令和4年度福島医学会受賞記念講演抄録)
Author(s)	望月, 一弘
Citation	福島医学雑誌. 73(1): 21-22
Issue Date	2023
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1969">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1969</a>
Rights	© 2023 福島医学会
DOI	
Text Version	publisher

This document is downloaded at: 2024-05-05T05:29:22Z

### 3. 関節リウマチの多様性—個別化医療を目指して—

福島県立医科大学医学部 リウマチ膠原病内科学講座

藤田 雄也

関節リウマチ (RA) は、遺伝的要因/環境因子の双方が関与し発症する自己免疫疾患である。リウマチ性疾患の中で最も患者数が多い疾患であるが、その病態は非常に複雑で、患者ごとに異なる病態を示す。生物学的製剤・Jannus Kinase (JAK) 阻害薬の革新的な治療が臨床応用され、非常に多くの患者がその恩恵を受け一方で、その病態の複雑さ故に治療抵抗性 RA (Difficult to treat RA; D2TRA) の患者が一定数存在する。獲得免疫と自然免疫, RA による炎症病態と骨変形等に由来する非炎症病態, それぞれのバランスが患者ごとに異なることから、薬剤に対する治療反応性も患者ごとに大きく異なるためである。作用機序の異なる複数の薬剤の中で、薬剤選択の最適化が喫緊の課題となっている。

我々はこういった課題に挑戦するべく、検討を重ねてきた。

我々は負の免疫チェックポイント分子である Galectin-9 と、その受容体である T cell immunoglobulin and mucin domain containing molecule 3 (TIM-3) に着目して研究を行ってきた。抗 cyclic citrullinated peptide 抗体 (抗 CCP 抗体) 価  $\geq 200$  U/mL の RA 患者では、Galectin-9 と抗 CCP 抗体価が有意な相関を示す一方で、抗 CCP 抗体価  $< 200$  U/mL の RA 患者では炎症マーカー等の活動性指標と有意な正の相関を示した。Galectin-9 は抗 CCP 抗体の高低で、獲得免疫と炎症病態を緻密に反映するバイオマーカーである可能性が示唆された。

さらに Galectin-9 の受容体である TIM-3 のシグナル伝達の際に共発現する Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) の発現を Flow cytometry 法で検討した。活動性の高い RA 患者の好中球で有意に発現が亢進しているが、一方で TIM-3 の発現亢進はみられなかった。また、血清中の可溶性 TIM-3 は RA 患者で高値であった。これらの結果は Galectin-9/TIM-3 pathway の機能不全が RA の病態に関与している可能性を示唆している。さらに、Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) で好中球を刺激すると、CEACAM-1 の発現が誘導されることから、TNF- $\alpha$  を反映するバイオマーカーとなる可能性がある。

JAK/STAT pathway に関する研究も行ってきた。JAK/STAT pathway を介して、多くのサイトカインのシグナルが伝達される。JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 の4つの Isoform の組み合わせで伝達されるサイトカインが決まる。JAK 阻害薬は、阻害する JAK isoform が薬剤ごとに異なることが知られている。この点に我々は着目した。RA の病態形成に重要なサイトカインとして、GM-CSF が挙げられる。GM-CSF は JAK2/JAK2 受容体を介してシグナル伝達が行われ、炎症の増幅に関与し、さらに炎症性疼痛を誘導するサイトカインとしても知られている。我々は、ヒト好中球を GM-CSF で刺激すると、NLRP3 インフラマソームの活性化を介して、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  が産生し、この IL-1 $\beta$  産生は JAK 阻害薬の Tofacitinib で抑制されることを明らかにした。この結果を基に、複数の JAK 阻害薬 (Tofacitinib; JAK1/JAK3 阻害, Baricitinib; JAK1/JAK2 阻害, Upadacitinib; JAK1 阻害) による違いを検討した。高濃度においてはすべての JAK 阻害薬において、GM-CSF 刺激による IL-1 $\beta$  産生を抑制したが、低濃度においては Baricitinib が強く IL-1 $\beta$  産生を抑制した。このように JAK 阻害薬の JAK 選択性の違いが、炎症性サイトカインの産生に与える影響を明らかにした。これらの結果は、炎症の強い RA 患者や疼痛が強い RA 患者において、JAK2 を選択的に阻害する JAK 阻害薬が、薬剤選択として最適である可能性を示唆している。

このように RA の病態は非常に多様である。個別化医療の確立を目指して、今後も研究を進めていきたいと考えている。

### 4. 同種免疫反応を応用した新規がんワクチン療法 (AAA-CD4<sup>+</sup>T 細胞療法) の開発

福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

望月 一弘

がん治療の最終目的はがんを制圧しつつ永続的にその再発を防ぐことにあり、その為には担癌患者自身による強力な抗腫瘍免疫の獲得が理想的です。しかし、従来から開発されてきたペプチドワクチン療法や樹状細胞療法などの自己の免疫システムを利用したがんワクチン療法において、十分な臨床効果が示されたものは限られていました。これに対して我々は、同種免疫反応を応用した新しいがんワクチン療法を開発しました。具体的には、担癌宿主の主要組織適合性抗原 (Major histocompatibility com-

plex: MHC) を発現する担癌宿主由来の樹状細胞と、担癌宿主とはMHCが異なる同種CD4<sup>+</sup>T細胞とを混合培養することにより、担癌宿主の同種抗原(主にMHCクラスII)反応性に同種CD4<sup>+</sup>T細胞を活性化した Alloantigen activated CD4<sup>+</sup> T cells (AAA-CD4<sup>+</sup>T細胞) を作成しました。作成したAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞をメラノーマ担癌マウスの腫瘍内に直接投与したところ、不適合MHCを標的とした同種免疫反応による腫瘍局所での強力なT helper-1 (Th1) 炎症を惹起し、それを起点として宿主の樹状細胞やマクロファージなどのプロフェッショナル抗原提示細胞及び、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞が腫瘍内に強く浸潤しました。腫瘍内に浸潤した宿主CD8<sup>+</sup>T細胞は強い細胞傷害活性及び腫瘍特異性を有するCytotoxic T-Lymphocytes (CTLs) であり、同CTLsにより腫瘍が退縮して被験マウスが長期生存することを報告しました<sup>1)</sup>。同宿主CTLsは全身性に誘導され且つ抗腫瘍メモリーとして体内に長期残存するため、本療法は直接治療していない遠隔腫瘍にも有効であり、腫瘍の再発も抑制しました。一方、有害反応に関しては同種CD4<sup>+</sup>T細胞を用いるものの移植片対宿主病を含め如何なる有害反応も認めませんでした。この理由として、AAA-CD4<sup>+</sup>T細胞が標的とするMHCクラスII分子の発現が、Th1炎症により腫瘍局所では誘導されるものの、その恒常的発現は抗原提示細胞やリンパ球など一部の細胞に限定されていること、強力なTh1活性を有するCD4<sup>+</sup>T細胞は炎症性サイトカインを放出した後にはアポトーシスにて自死することにより投与後の寿命が短いこと、及び、本療法では抗がん剤による前処置や同種造血幹細胞移植を行う訳ではないので、投与したAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞は宿主免疫により1週間以内に全て排除されることなどが考えられます。

同種CD4<sup>+</sup>T細胞を用いた細胞免疫療法は、我々の他に海外の3つのグループが個々に独自の方法を開発していますが、他の方法はいずれも非特異的に同種CD4<sup>+</sup>T細胞を活性化あるいは不活化したもので、生体内投与後に異物として宿主免疫を賦活化するアジュバントとしての作用を主に期待したものです。そのため十分な抗腫瘍効果を得るには抗がん剤を併用したり、腫瘍特異性を付与するための従来法によるがんワクチン療法の併用を必須としています。これに対してAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞療法は、強い抗原性を有するMHCを標的とした我々独自の方法であり、類似療法の中では唯一単独の治療で強力な抗腫瘍効果を発揮することができます。以上よりAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞療法は、同種免疫反応を担癌宿主の抗腫瘍免疫誘導に応用した次世代がんワクチン療法と位置付けることができます。

AAA-CD4<sup>+</sup>T細胞療法に於いて、宿主CTLs誘導の起点となる同種免疫反応は多くの動物種で保存されている免疫現象であることから、マウスモデルにおける抗腫瘍効果が臨床試験にて再現される可能性は高いと考えられます。現在、難治性悪性腫瘍を対象としたAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞療法の臨床応用に向け、ヒト細胞源を用いたヒトAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞の製造工程開発を進めています。今回我々が開発したAAA-CD4<sup>+</sup>T細胞療法は、様々な難治性固形がんへの応用も可能であり、また、既存療法との相乗効果も見込まれることから、悪性腫瘍全体の予後の改善に大きく貢献するものと期待されます。

#### 参考文献

1. Mochizuki K, et al. J Exp Clin Cancer Res. 2021 Oct 8; 40(1): 314. doi: 10.1186/s13046-021-02102-6.