

Japanese Scientists in Science Translational Medicine 2019



この Japanese Scientists in Science Translational Medicine (STM) 2019では、2019年の1年間にトランスレーショナルメディシンに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、トランスレーショナルメディシンに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2020年1月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を 負うものではありません。正確な情報は、必ず原文にてご確認ください。

#### 発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS) 1200 New York Avenue, NW Washington, DC 20005 USA

#### 協賛

コスモ・バイオ株式会社 〒 135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619 http://www.cosmobio.co.jp

#### 企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション (Science Japan Customer Service Office) 〒 541-0046 大阪市中央区平野町 1 丁目 8-13 平野町八千代ビル TEL:06-6202-6272 FAX:06-6202-6271 http://www.asca-co.com

#### 表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン 〒 151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2丁目 9-9 TEL:03-3405-0603 FAX:03-3405-0653 https://www.daishinsha-cd.jp/

#### 発行日

2020年3月

© 2020 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

# Science Translational Medicine

Japanese Scientists in Science Translational Medicine 2019

#### トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者

#### ご挨拶

米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物であるScience Translational Medicine(STM)は、世界的な科学学術誌Scienceの姉妹誌として、トランスレーショナル医療に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。Translational research(トランスレーショナル・リサーチ)は日本では「橋渡し研究」とよばれ、基礎研究と応用研究とをつなぐための、実用化を見据えたメカニズム・現象解明の研究を指します。同誌では、疾患に関する研究室ベースの生物学的知見から医薬品などの開発による医療応用を目的とした研究を2009年の創刊以来取り上げています。

「トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として2016年に刊行され、本年の冊子は第5号にあたります。今回は、2019年にScience Translational Medicineで発表された6件の研究を紹介。本誌では翻訳したアブストラクトと、さらに各論文の著者の方々より寄稿いただいた、研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。肥大型心筋症、腎臓・肝臓の線維化、がん免疫、糖尿病、HIVワクチンとトピックは多様ですが、基礎研究からアンメットニーズを抱えた疾患の治療になるべく早く繋げようとするアプローチは、Science Translational Medicine の目指すゴールでもあります。

今後もトランスレーショナル・リサーチ、そしてScience Translational Medicineにぜひご注目いただければ幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様に心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝を申し上げます。

2020年3月編集チーム一同

# Japanese Scientists in Science Translational Medicine 2019 トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者

Science Tran	slational Medicine 投稿について4
1月23日号 Research Article	肥大型心筋症における MYBPC3の変異がミオシンの調節不全を引き起こす 6 Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin Instructor in Genetics, Department of Genetics, Harvard Medical School
	Department of Cardiology, Children's Hospital Boston 脇本 博子
1月23日号 Research Article	サイクリン G1 および mTOR-オートファジー共存コンパートメント (TASCC) は 腎上皮細胞の G <sub>2</sub> -M 期停止および線維化促進型の細胞修復不全に関連する
	德島大学大学院 医歯薬学研究部 病態情報医学講座 腎臟內科学分野(現 川崎医科大学 総合臨床医学 准教授) 岸 誠 司
4月10日号 Research Article	コラーゲン親和性を介した標的化抗体およびサイトカインがん免疫治療
	Postdoctoral Fellow, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago 石原 亜香
	Visiting student, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago (現 丸州大学大学院 工学研究院 応用化学部門) 佐々木 光一
	Visiting Scientist, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago (現 アステラス製薬株式会社 研究本部) <b>勝俣 清光</b>

6月12日号 Research Article	ヒアルロン酸合成酵素2によるヒアルロン酸産生は、	
Research Article	Notch1を介して、肝線維症に関与する	12
	Hyaluronan synthase 2-mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis	
	Professor, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center Professor, Department of Biomedical Sciences, Cedars-Sinai Medical Center 石亦宏	
7月3日号 Research Article	糖尿病網膜症が進行しにくい糖尿病患者の網膜では レチノール結合タンパク質3が増加している	14
	Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy	
	Postdoctoral Research Fellow, Section of Vascular Cell Biology, Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School (現 九州大学大学院 医学研究院 病態制御內科学分野(第三內科)特任助教) 横溝 久	
	Postdoctoral Research Fellow, Section of Vascular Cell Biology, Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School (現 医療法人 南昌江内科クリニック/一般社団法人 南糖尿病臨床研究センター センター長) 前田 泰孝	
	Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School/Professor, Department of Ophthalmology, Harvard Medical School Chief Scientific Officer, Research Division, Joslin Diabetes Center George L. King	
8月28日号 Research Article	複数の前臨床および臨床試験におけるSIVおよびHIV感染防御に関連している ワクチン誘発性遺伝子発現パターン特性の同定	16
	A vaccine-induced gene expression signature correlates with protection against SIV and HIV in multiple trials	
	U.S. Military HIV Research Program (MHRP), Walter Reed Army Institute of Research Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine 泉泰輔	

#### Science Translational Medicine 投稿について

Science Translational Medicine は、トランスレーショナル医療 (Translational Medicine)を対象とした 最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。

以下に、Science Translational MedicineのInformation for Authors(投稿規定)の簡易日本語版を掲載します。あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

#### ポリシー

Science Translational Medicine に論文を投稿する著者は、著者資格、事前出版、研究デザインなどについて定めた論文の要件を満たすと同時に、資金提供を含む利益相反、著作権の所在、アクセスポリシー、報道解禁など著者の権利と責任に関するポリシーに合意する必要があります。詳細を投稿前にご確認ください。

https://stm.sciencemag.org/content/science-translational-medicine-general-policies

#### 掲載される論文・記事の種類

**Research Article**:トランスレーショナル・リサーチに関する画期的な研究成果を発表する原著論文。構成はタイトル、アプストラクト、本文(Introduction、Results、Discussion、Materials and Methods、References、Figures and Figure Legends、Tables and Table Legends、Supplementary Materials)。

10,000 語以内、図表は8点まで。論文の理解、評価に不可欠ではない場合のみSupplementary Material として別途添付可。

Editorの采配により図表の数を減らした短いResearch ArticleをReportsとして投稿可能。

Research Resources:新しい評価手法や技術、データベース、またはトランスレーショナル医療に直接関連するデータセット等を提示する仮説駆動型ではない研究。Research ResourcesのフォーマットはResearch Articlesのものと同じです。

**Technical Comments**: *Science Translational Medicine*に掲載された記事に関する新しい情報や洞察を提供するもの。1,500 語未満、References 10 点以内、図表2点以内。

Reviews:トランスレーショナル・リサーチの仮説や知見についての総説。8,000語以内で、アブストラクト100語以内、本文、References 100点以内、図表4点以内、および図表の説明文を含めること。

Editorials: トランスレーショナル・リサーチに関する依頼原稿。1,500 語未満。アブストラクトはなしで、References 5 点以内、図表は掲載不可。

**Focus**: Science Translational Medicine やその他のジャーナルで発表された最近の論文に関連した短報。2,000 語以内で、簡潔なタイトル、1 文のアブストラクト、本文、References 10 点以内、図表(1点のみ)および図表の説明文を含めること。

Perspectives:最新のトランスレーショナル・リサーチの進展について第三者の視点から分析する記事。基礎研究、臨床研究の両者からの視点を含める。3,500語以内で、簡潔なタイトル、アブストラクト50語以内、本文、References 30点以内、図表2点以内、および図表の説明文を含めること。

#### Science Translational Medicine 投稿規定

執筆に関する規程は原稿の種類によって異なります。個別のInformation for Authorsのページを必ずご覧ください。

Information for Authors

http://stm.sciencemag.org/content/information-authors

Research Article(初回投稿): http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-new-research-articles

Research Article (查読後修正原稿): http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-revised-research-articles

#### オンライン投稿システム

https://cts.sciencemag.org

#### 論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: scitranslmededitors@aaas.org https://stm.sciencemag.org/feedback

# 肥大型心筋症におけるMYBPC3の変異が ミオシンの調節不全を引き起こす

Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin

Christopher N. Toepfer<sup>1,2,3</sup> Amanda C. Garfinkel<sup>1</sup> Barbara McDonough<sup>4</sup> Dan Liao<sup>5</sup> Jianming Jiang<sup>5</sup> Angela C. Tai<sup>1</sup> Joshua M. Gorham<sup>1</sup> Ida G. Lunde<sup>1,6</sup> Mingyue Lun<sup>7</sup> Thomas L. Lynch IV<sup>8</sup> James W. McNamara<sup>9</sup> Sakthivel Sadayappan<sup>9</sup> Charles S. Redwood<sup>2</sup> Hugh C. Watkins<sup>2,3</sup> Jonathan G. Seidman<sup>1</sup> Christine E. Seidman<sup>1,4,10</sup>

- <sup>1</sup> Department of Genetics, Harvard Medical School
- <sup>2</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford
- 3 Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford
- <sup>4</sup> Howard Hughes Medical Institute
- <sup>5</sup> Department of Biochemistry and Cardiovascular Research Institute (CVRI), Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore <sup>6</sup> Institute for Experimental Medical Research, Oslo University Hospital and University of Oslo
- Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital
- <sup>8</sup> Department of Molecular Pharmacology and Therapeutics, Health Sciences Division, Loyola University Chicago
- 9 Heart, Lung and Vascular Institute, University of Cincinnati
- <sup>10</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital



#### 脇本 博子 Hiroko Wakimoto

Instructor in Genetics, Department of Genetics, Harvard Medical School Department of Cardiology, Children's Hospital Boston

Contact

E-mail: hwakimoto@genetics.med.harvard.edu

所在地: 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115, USA

#### **Abstract**

肥大型心筋症(HCM)における過剰収縮および弛緩不全 が、ミオシン結合タンパク質 C[cMvBPC]をコードする遺伝 子MYBPC3の短縮型変異、あるいはミオシンミスセンス変 異によってどのように引き起こされるのかは、十分に解明さ れていない。われわれは遺伝学的および生化学的手法を 用いて、cMyBPC欠失がサルコメア機能にどのような影響 を及ぼすかを検討した。cMyBPCを段階的に欠失させた ところ、それに応じてミオシン収縮性の増大が認められた。 拡張型心筋症(DCM)の原因となるミスセンスバリアント F764Lを介してミオシン機能を直接減弱させると、cMvBPC 欠失による収縮性増大が正常化された。cMyBPC欠失は 弛緩時におけるミオシンの構造も変化させ、ATP加水分 解と細いフィラメントとの相互作用の増強をもたらす一方、 エネルギー保存に関連するミオシン頭部の超弛緩型構造へ の変化が抑制された。ミオシンATPaseの薬理学的阻害物 質であるMYK-461は、Mybpc3変異を有するマウスおよび ヒト心筋細胞における弛緩障害および過剰収縮を正常化し た。これらのデータは、cMyBPCが心周期を通じてミオシン に及ぼす用量依存性の作用が、MYBPC3短縮型変異に 起因するHCMの病態生理機序であることを示唆している。 cMyBPC活性を減弱させる薬物治療戦略は、DCM患者 に対する心収縮不全を救済する可能性がある一方、MYK-461によるミオシンの阻害は、MYBPC3変異を有するHCM 患者の多くにとって利益をもたらすはずである。

#### Figure and Note

# 正常サルコメア DRX(~70%) SRX(~30%)



DRX(~80-90%) SRX(~10-20%)

図: MYBPC3変異によるHCM発症機序モデル

cMvBPCの減少はSRX構造を不安定化させ、その結果DRX構造が増 加する。DRX/SRX比の異常の結果、心筋の過剰収縮および弛緩不全 が起こり、HCMを発症する。

### cMyBPC変異による肥大型心筋症発症機序

肥大型心筋症(HCM)は比較的高頻度に認められる遺伝性疾患です。8つのサルコメアタンパク質をコードする遺伝子の変異によりHCMを発症しますが、そのうちの大半はミオシン重鎖およびミオシン結合タンパク質(cMyBPC)の変異によるものです。ミオシン頭部はサルコメアの収縮に要するエネルギー産生に関与し、アクチンフィラメントとクロスブリッジを形成します。cMyBPCはミオシンとアクチンのクロスブリッジを制御することにより、サルコメアのブレーキ役として機能すると考えられています。リン酸化によりcMyBPCのブレーキ機能は弱まり、その結果ミオシン頭部のATP分解酵素が活性化しアクチンとのクロスブリッジが起こります。近年、cMyBPCの欠如によりミオシン頭部の無秩序弛緩型(disordered relaxed, DRX)から超弛緩型(super relaxed, SRX)への構造変動が減少し、ATP消費が増加することが報告されましたが、これが実際にサルコメアの収縮異常を起こすかどうかは不明でした。

今回、われわれはMybpc3短縮型変異モデルマウスを用いてミオシン頭部によるエネルギー産生および消費の調整とサルコメアの収縮異常との関係を明らかにし、HCMの発症機序を解明しました。このマウスは10年以上前に作成されたものですが、ヒトに見られるヘテロ接合体変異は極軽度なHCM所見を呈するのみであり、またホモ接合体は生後1週間以内の心筋の細胞周期に異常があり拡張型心筋症(DCM)とHCMを同時に呈するため、ヒトの疾患モデルとして最適とは言えません。そこで、ヘテロ接合体、ホモ接合体のほか、生後1週間を過ぎた後にMybpc3に対するRNA干渉を施行したマウスの心筋細胞の収縮およびDRX/SRXの変動を検討しました。その結果、cMyBPC欠損は心筋の過剰収縮を引き起こすこと、およびDRXの増加とSRXの減少による心筋弛緩不全を起こすことがわかりました。また、ミオシン頭部のATP分解酵素を抑制するMYK-461を投与すると、この心筋過剰収縮および弛緩不全が改善されました。さらに興味深いことに、DCMを発症するミオシンの変異モデルマウスにMybpc3に対するRNA干渉を行ったところ、心収縮不全が改善されました。これらにより、変異型cMyBPCはミオシンのSRX構造を不安定化させることによりミオシンの異常DRX/SRX比が生じ、これが心筋細胞の過剰収縮・拡張不全そしてエネルギー消費亢進を招き、その結果としてHCMが発症するという機序を明らかにしました。

MYBPC3短縮型変異の病態としてミオシンが中心的な役割を果たしていることは、MYK-461がMYBPC3変異によるHCMの治療にも使用できる可能性を示します。先述のようにミオシン変異およびMYBPC3変異はHCM患者の大半を占めるので、MYK-461のようなATPase 阻害剤がHCMの治療に大きく貢献しうる可能性が示されました。逆に、cMyBPC活性を減弱させる薬物の開発は、ミオシン変異によるDCMの新しい治療戦略として期待されます。

#### Seidman Laboratory, Dept. Genetics, Harvard Medical School

われわれの研究室はボストンのロングウッドメディカルエリアと呼ばれる地域にあります。ここは ハーバードメディカルスクールを中心に5つの世界的に有名な病院が集まり、臨床および研究 における相互協力が大変活発に行われています。Jon & Kricket Seidman 教授夫妻の指導 のもと、遺伝性心筋症などを対象に、大規模な患者検体、マウスモデル、ヒト由来のiPS細胞などを用いて、最先端の技術を取り入れ、20名以上の研究者が家族的な雰囲気で研究に 従事しています。日々学ぶことの尽きない素晴らしい研究環境です。

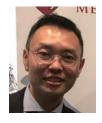


# サイクリンG1 および mTOR-オートファジー共存コンパー トメント(TASCC)は腎上皮細胞のG2-M期停止および 線維化促進型の細胞修復不全に関連する

Cyclin G1 and TASCC regulate kidney epithelial cell G<sub>2</sub>-M arrest and fibrotic maladaptive repair

Guillaume Canaud<sup>1,2,3</sup> Craig R. Brooks<sup>1,4</sup> 田口 顕正<sup>4</sup> 西村 賢二<sup>5</sup> Sato Magassa<sup>2</sup> Adam Scott<sup>1,6</sup> Li-Li Hsiao<sup>1</sup> 市村 隆治 1 Fabiola Terzi 2 Li Yang 7 Joseph V. Bonventre 1,8,9

- <sup>1</sup> Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Harvard Medical School
- INSERM U1151, Institut Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes
- <sup>3</sup> Service de Néphrologie et Transplantation Adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades
- <sup>4</sup> Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center
- 5 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 病態情報医学講座 腎臓内科学分野
- <sup>6</sup> Division of Nephrology, Department of Medicine, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School
- <sup>7</sup> Renal Division, Peking University First Hospital
- 8 Division of Health Sciences and Technology, Harvard-Massachusetts Institute of Technology
- 9 Harvard Stem Cell Institute



#### 岸誠司 Seiji Kishi

Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Department of Medicine, Harvard Medical School 德島大学大学院 医歯薬学研究部 病態情報医学講座 腎臓内科学分野 (現 川崎医科大学 総合臨床医学 准教授)

#### Contact

E-mail: seiji.kishi@med.kawasaki-m.ac.jp **所在地:**701-0192 岡山県倉敷市松島577

#### **Abstract**

線維化は慢性腎臓病(CKD)進行に関与す る。重症急性腎障害は、近位尿細管(PTC) における細胞周期のG<sub>2</sub>-M期の停止とそれに 伴う線維化促進因子の分泌によってCKDに 移行する可能性がある。本稿では、G2-M期 にあるPTCがTASCCを形成し、老化関連の 分泌表現型同様の線維化因子の分泌を促進 することを示す。非定型のサイクリンである Cyclin G1(CG1)が、G<sub>2</sub>-M期の停止をもたらし、 TASCC形成を活性化する。PTC TASCCの 形成はCKD患者でも認められた。培養PTC でのTASCC形成の阻害は、線維化促進因 子の分泌を抑制した。TASCCの主要要素に 対するPTC特異的なノックアウトにより、CKD マウスモデルにおいて腎線維化が抑制され た。CG1の誘導およびTASCCの形成は、肝 線維化においても認められる。CG1を欠失さ せるとG<sub>2</sub>-M期停止にある細胞とTASCCの 形成がin vivoで減少した。本研究は、腎障 害において線維化を促進するPTCのG<sub>2</sub>-M期 停止がいかに誘導されるか、またG<sub>2</sub>-M期停止 にあるPTCがいかに線維化を促進するかの 機序を示すともに、腎線維化を低減するため の新たな治療標的を示唆している。

#### Figure and Note

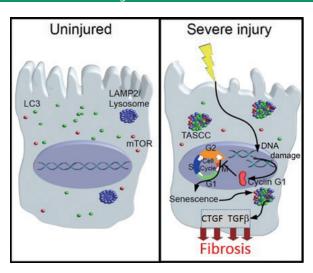


図1:線維化の進展におけるサイクリンG1、TASCC、細胞周期および老化の関与 重度腎障害に起因するPTCの重篤なDNA損傷はCG1を活性化し、G。-M期の細胞周期 停止を引き起こす。PTC は細胞老化に似たフェノタイプを呈し、TASCCが形成され、TGF-β やCTGFを分泌して腎の線維化を促進する。

アリストロキア酸腎症 シャム手術 虚血再灌流障害

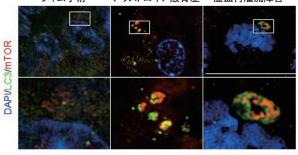


図2:マウス腎臓サンプルの Super-resolution imaging

構造化照明顕微鏡によるTASCCのイメージング写真、下段は拡大像。左からシャム手 術、アリストロキア酸腎症、虚血再灌流障害。核染色(青)、LC-3(緑)、mTOR(赤)、ス ケールバー 10μm。

#### 腎臓病治療標的となる線維化の新たなメカニズム解明

医療技術の進歩、画期的新薬の登場および高齢化等を背景に急性腎障害 (AKI) はますます重要な病態となっています。 AKI は多臓器不全を合併することが多く、生命予後不良であることに加えて、完全回復すると考えられていた腎機能が改善せずに、多くの症例が慢性腎臓病 (CKD) や末期腎不全に移行することのみならず、AKI が CKD 以上の末期腎不全リスクであることが観察研究から明らかになっています (JAmSocNephrol.2012;23(6):967-9.KidneyInt.2012;81(5):442-8.)

AKIで主たる標的となるのは近位尿細管上皮細胞であり、完全な腎機能回復には、障害を受けた近位尿細管上皮細胞の脱分化、増殖、移動遊走、および再分化という多段階のステップが重要です。障害の程度が大きくて完全な修復に至らない場合(不全修復)、間質の線維化に至り不可逆的な腎機能低下につながります。この不全修復の過程でわれわれはこれまでに近位尿細管上皮細胞が細胞周期  $G_2$ -M 期で停止し続け、TGF- $\beta$ やCTGF (connective tissue growth factor)を多量に産生することが線維芽細胞を増殖・活性化させることを報告しました (Nat Med. 2010;16(5):535-43)。今回、われわれはこのような細胞の表現型の変化の過程において、細胞が既存のタンパク質を分解し、一方で新しい表現型に適した種々のタンパク質を発現するために表現型の移行中に分解経路を合成経路と結び付けるための調節機構が存在するのではないかと考えました。ここで、われわれはmTOR-オートファジー共存コンパートメント (TASCC)という、タンパク質合成と分解が同時に活性化しているmTORおよびオートリソソームの集積する境界の明瞭な細胞内領域に注目しました (Science 2011;332 (6032):966-70)。

種々のマウスモデルでの検討の結果、AKIが不全修復からCKDに移行するモデルでは、 $G_2$ -M期で細胞周期が停止した近位尿細管上皮細胞でのTASCC形成が起こっていました。アリストロキア酸腎症 (AKI-to-CKDモデル)の腎臓トランスクリプトーム解析の結果、 $G_2$ -M期停止近位尿細管上皮細胞ではp53依存的非定型サイクリンであるサイクリンG1(CG1)の発現が亢進していることを見出しました。

次にCG1とTASCCの関係をin vitroで評価しました。近位尿細管上皮細胞でCG1を過剰発現させたところ、 $G_2$ M期停止とTASCC形成が誘導され、CTGF発現も増加しました。さらに周囲の組織の微小環境を含むパラクラインメカニズムを介した、隣接するTECの脱分化と間葉系マーカー産生亢進が認められました。CG1ノックアウトマウスにアリストロキア酸を投与するとワイルドタイプと比較して同様の強度のAKIの後のCKD移行の際の $G_2$ M期停止、TASCC形成、線維化進展がそれぞれ軽減しており、in vivoでもCG1の重要な役割を示しました。CG1の下流でTASCC形成を阻害するため、mTORC1のTASCCへのリクルートメントをドミナントネガティブ型RagB(アミノ酸に特異的なmTORの制御タンパク質)のトランスフェクションによって阻害したところ、 $G_2$ M期停止の解除なく線維化因子の分泌が抑制されました。in vivoでも、mTORC1の主要構成因子であるRaptorの近位尿細管上皮細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いて、腎障害後にTASCC形成を阻害したところ、アリストロキア酸投与および重症虚血再灌流モデルの2つのAKI-to-CKDモデルにおいて尿細管間質の線維化が近位尿細管上皮細胞の $G_2$ M期停止とは関係なく抑制されることを示しました。

さらに、これらの現象がヒトでも認められるかどうかを複数の病態でのヒト腎生検検体を用いて評価したところ、 TECのG<sub>2</sub>-M期停止とTASCC形成が確認されました。

集学的治療によりCKDの進展抑制は可能になりつつありますが、分子を標的にした画期的治療の進歩は見られていません。今回の研究によりAKIによって近位尿細管上皮細胞に生じるDNA損傷に応答する、p53シグナル伝達の下流にあるCG1発現亢進がG<sub>2</sub>-M期停止をもたらし、TASCC形成を誘導して、細胞老化様のフェノタイプを獲得した近位尿細管上皮細胞が線維芽細胞活性化をもたらして、尿細管間質の線維化を増悪させる(CKDへの移行およびその進展を来す)という機序を明らかにしました。併せて、これらの制御が線維化制御による腎臓病治療の新規標的となりうる可能性も示しています。この治療はp53の下流の分子を治療標的としているため、発がん効果を回避したより効果的な治療法となる可能性も期待できます。

#### Physician Scientistとしてのキャリア継続を求めて

今回、私はHarvard Medical Schoolへの留学を通じて慢性腎臓病進展の新しいメカニズム解明と治療標的の創出に取り組みました。帰国後出身大学である徳島大学を経て、現在は川崎医科大学にてPhysician Scientistとして日本腎臓学会理事長である柏原直樹先生のもとで腎臓内科スタッフと共に基礎研究を継続しています。研究を発展させることはもちろんですが、基礎研究の大切さ、面白さのわかる、さらには世界に挑戦する腎臓内科医を一人でも多く育成できればと思っています。



# コラーゲン親和性を介した標的化抗体および サイトカインがん免疫治療

Targeted antibody and cytokine cancer immunotherapies through collagen affinity

Contact



左から佐々木 光一、石原 亜香、石原 純、 勝俣 清光

#### 石原 純 Jun Ishihara

Postdoctoral Scientist, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago

#### 石原 亜香 Ako Ishihara

Postdoctoral Fellow, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago

#### 佐々木 光一 Koichi Sasaki

Visiting student, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago (現 九州大学大学院 工学研究院 応用化学部門)

#### 勝俣 清光 Kiyomitsu Katsumata

Visiting Scientist, Pritzker School of Molecular Engineering, University of Chicago (現 アステラス製薬株式会社 研究本部)

全著者リスト: https://stm.sciencemag.org/content/11/487/eaau3259.full

石原 純 E-mail: juni@uchicago.edu

所在地: 5640 South Ellis Avenue, Chicago, IL 60637, USA

E-mail: ako@uchicago.edu

E-mail: sasaki.kouichi.101@s.kvushu-u.ac.ip 佐々木 光一

**所在地**:819-0395 福岡県福岡市西区元岡744 勝俣 清光 E-mail: kiyomitsu.katsumata@astellas.com **所在地:**305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21

#### **Abstract**

免疫チェックポイント阻害薬(CPI)およびインターロイキン-2(IL-2)を用いたがん免疫療法は、臨床的に効果があることが示さ れているが、過剰な全身免疫活性化による重度の有害作用を伴うことが多い。本研究では、このようなニーズに応えるため、 腫瘍を標的として、CPI抗体であるanti-cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody (αCTLA4) + anti-programmed death ligand 1 antibody (αPD-L1) および cytokine IL-2の両方を、血液タンパク質であるvon Willebrand Factor (VWF)のA3ドメインに由来するcollagen binding domain(CBD)への共役(抗体に対して)または組み換え融合(サイト カインに対して)によって、腫瘍血管の易漏出性による腫瘍間質コラーゲンの血液への曝露を利用して送達した。われわれ は、静脈内投与したCBDタンパク質が、主に腫瘍内に蓄積されることを示した。CBDの修飾または融合により、αCTLA4 +αPD-L1併用投与およびIL-2投与はいずれも全身毒性を低減し、例えばCPI分子による肝毒性を消失させ、IL-2による 肺浮腫を改善した。CBD-CPIとCBD-IL-2はいずれも、それらの未変化体と比較して、複数のマウスがんモデルで有効に 腫瘍増殖を抑制し、またCBD-CPIとCBD-IL-2はいずれもCD8陽性T細胞の腫瘍浸潤を促進した。同所乳がんモデル において、CBD修飾薬を用いるとCPIとIL-2の併用投与により動物モデル13匹中9匹で腫瘍が消失したのに対し、非修 飾薬を用いた場合は腫瘍が消失したのは13匹中1匹のみであった。したがって、VWFのA3ドメインは、抗腫瘍薬の全 身療法における安全性と有効性を改善し、臨床利用ができる高い有望性がある。

#### Figure and Note

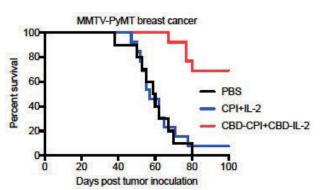


図: CBD-CPIとCBD-IL-2の共投与によるがんの縮退

乳がん(MMTV-PyMT)をもつマウスにCBD-CPIとCBD-IL-2の共投与を 静脈注射で行ったところ、がんの消失が13匹中9匹にみられた。一方で、 非改変、同量のCPIとIL-2の静脈投与は、がんの消失が13匹中1匹に みられた。

## 免疫チェックポイント阻害薬とサイトカインは コラーゲン結合性に改変すると抗がん活性と副作用が改善される

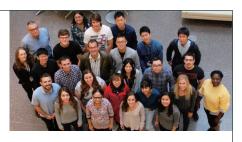
免疫チェックポイント阻害抗体(CPI)やサイトカインなどのがん免疫療法薬は、多くのがん種に対し高い治療効果を 示しますが、正常な細胞への免疫反応も引き起こし、副作用が起きることが大きな問題です。今回われわれは、が ん組織中の血管でコラーゲンが異常に露出している現象に着目しました。免疫療法薬にコラーゲン親和性を持たせ れば、薬剤の濃度をがん組織で局所的に高め、一方で正常組織への薬剤分布を減らすことで、副作用を抑えると ともに薬効を向上できると仮説を立て、研究を行いました。具体的には止血因子von Willebrand Factor中の collagen binding domain(CBD)をがんへの薬物送達システムに用い、CPIにCBDを化学的に修飾したCPI (CBD-CPI)と、CBDとIL-2の融合タンパク質CBD-IL-2の抗がん活性と副作用の評価を行いました。

まず、CBDタンパク質の結合がCPIのがん組織への集積を高めることを明らかにしました。次に、非改変薬が多く の副作用(血中の炎症性サイトカインや肝障害マーカーの濃度、肺・肝臓へのリンパ球の浸潤など)を惹起したのに 対し、CBD-CPIとCBD-IL-2を投与されたマウスは、正常値に近い、低い値を示しました。さらに皮膚がん、乳が ん、大腸がんモデルの3種で、CBD-CPIとCBD-IL-2が非改変薬より高い抗がん活性を示すことも確認しました。 特に乳がんモデルマウスでは、非改変薬の併用療法(CPI+IL-2)が13匹中1匹のみのマウスでがんを消失させた のに対し、CBD改変薬の併用は13匹中9匹のマウスでがんを消失させ、100日以上の観察後も再発しませんでし た。がん組織中ではCD8陽性T細胞などの抗がん活性を持つリンパ球の数がCBD-CPIとCBD-IL-2注射後に増 加していました。つまり、正常組織中と対照的にがん組織中で、強い免疫応答が起きたことが考えられました。

3割強の患者が、深刻な副作用によってCPIによる治療を中止したという報告からも、がん免疫療法薬の副作用を 抑えることが、同分野における最重要課題のひとつであるとわかります。以前にわれわれは、がん組織中の細胞外 マトリクスに親和性を持つようCPIを改変することで、がん局所治療ができ、治療効果の向上と副作用の低減がで きることを報告しました。しかしこの方法は、がん局所に薬剤を注射する必要があったため、適用範囲が表層にある がんに限られていました。今回の研究は、①全身投与からがんに薬物送達ができるように改変した点と、②コラーゲ ンの露出という、固形がんで普遍的に観察される現象を利用し、適用範囲を広くした点で意義深いと考えています。 現在は、今回の方法論を他のがん免疫療法薬にも適用できるか検討しています。また、本技術とその発展系を開 発する会社を設立し、臨床応用を目指しています。これからも、より安全でかつ治療効果の高い理想的な薬剤の開 発を目指し、研究を続けていきたいと考えています。

#### 免疫療法と工学の融合で創薬を目指す

University of Chicago、Hubbell 研究室は、Bioengineering 分野で世界のtop クラス の有名研究室です。世界中から才能ある人材がやってきて日々研究に邁進しています。 モットーはTranslational なBioengineeringで、研究室内で多くの技術を開発し、製薬 会社を何社も立ち上げてきました。私、石原純はここで6年間博士研究員をして、今は 研究室の半分近くを束ねてチームリーダーをしています。本論文では日本人著者が留学 中に中心的な仕事をしました。公私ともに濃密な時間を共に過ごし、成果が論文となって



嬉しく思っています。今回の技術は、現在がん免疫療法において問題になっている副作用の改善をすることができ、臨床応用に向けて着々と仕 事を進めています。免疫療法に工学の視点を用いる研究はとても面白く実用的で、欧米では多くの大学が力を入れています。日本においても早 急にこの分野で活躍する人材を生み出せるように、大学が力を入れるべきだと思います。

# ヒアルロン酸合成酵素2によるヒアルロン酸産生は、 Notch1を介して、肝線維症に関与する

Hyaluronan synthase 2-mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis

Yoon Mee Yang<sup>1,2</sup> Mazen Noureddin<sup>1,3</sup> Cheng Liu<sup>4</sup> 大橋 浩一郎<sup>1</sup> So Yeon Kim<sup>1</sup> Divya Ramnath<sup>5</sup> Elizabeth E. Powell<sup>6,7</sup> Matthew J. Sweet<sup>5</sup> Yoon Seok Roh<sup>1,8</sup> I-Fang Hsin<sup>1</sup> Nan Deng<sup>9</sup> Zhenqiu Liu<sup>9</sup> Jiurong Liang<sup>1,10,11</sup> Edward Mena<sup>12</sup> Daniel Shouhed<sup>13</sup> Robert F. Schwabe<sup>14</sup> Dianhua Jiang<sup>1,10,11</sup> Shelly C. Lu<sup>1</sup> Paul W. Noble<sup>1,10</sup>

- <sup>1</sup> Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center
- <sup>2</sup> College of Pharmacy, Kangwon National University
- <sup>3</sup> Comprehensive Transplant Center, Cedars-Sinai Medical Center
- <sup>4</sup> Department of Infectious Disease, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine
- <sup>5</sup> Institute for Molecular Bioscience (IMB) and IMB Centre for Inflammation and Disease Research, University of Queensland
- <sup>6</sup> Centre for Liver Disease Research, University of Queensland
- <sup>7</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Princess Alexandra Hospital
- <sup>8</sup> Department of Pharmacy, Chungbuk National University College of Pharmacy
- <sup>9</sup> Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Cedars-Sinai Medical Center Women's Guild Lung Institute, Cedars-Sinai Medical Center
- Department of Biomedical Sciences, Cedars-Sinai Medical Center
- <sup>12</sup> California Liver Research Institute
- <sup>13</sup> Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center
- <sup>14</sup> Department of Medicine, Columbia University



石亦宏 Ekihiro Seki

Professor, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center Professor, Department of Biomedical Sciences, Cedars-Sinai Medical Center

Contact

E-mail: ekihiro.seki@cshs.org

所在地: 8700 Beverly Blvd, Los Angeles, CA 90048, USA U R L: https://bio.csmc.edu/view/17453/Ekihiro-Seki.aspx

#### Abstract

主要な細胞外マトリックスであるグリコサミノグリカンのひとつであるヒアルロン酸(HA)は、肝硬変症のバイオマーカーとして 認識されているにもかかわらず、肝線維症におけるHAの過剰産生および下流のメカニズムについては、ほとんど知られて いない。肝臓におけるHAおよびHA合成酵素HAS2の発現は、ヒトおよびマウス肝線維症で上昇しており、HA産生と HAS2を過剰発現するマウスでは、肝線維症が増悪し、肝星細胞特異的HAS2欠損マウスでは、肝線維症が抑制され た。HAS2は、TGFβによってウィルムス腫瘍1(WT1)を介して転写的に制御されており、CD44、TLR4や新たに特定され た下流標的 Notchl を介して、肝星細胞の活性化に関与している。さらに、4メチルウンベリフェロンによるHA 合成阻害の 結果、肝星細胞活性化とマウス肝線維症の抑制を認めた。われわれの研究成果は、肝線維症において、HAS2がHAの 過剰産生に関与し、Notch1による肝星細胞活性化を介して、肝線維症を増悪させることを明らかにした。これは、HA阻 害が、肝線維症に対する有効な治療戦略になる可能性を示唆している。

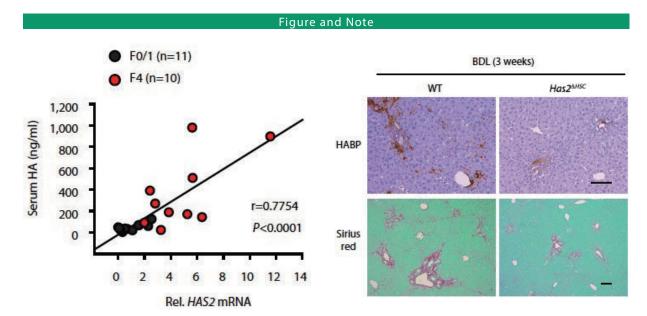


図1: 肝線維症患者におけるヒアルロン酸(HA)とHAS2の発現 肝線維症患者の肝組織 HAS2 mRNA 発現と血清 HA 濃度のピアソン相関 係数分析。

図2: 肝星細胞由来 HAS2とヒアルロン酸 (HA) による肝線維症進展 WTと肝星細胞HAS2欠損マウスにて、胆管結紮術を用いて肝線維症を誘 導。HAS2欠損マウスにて、HA産生と線維化の抑制を認めた。

## 肝線維症バイオマーカーを 肝線維症の新たな成因として同定

肝線維症は、慢性B型およびC型肝炎ウイルス感染、アルコールおよび非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の結 果引き起こされ、肝線維症の末期状態である肝硬変は致死的です。現在のところ、基礎疾患の治療および肝移 植術を除いて、肝線維症に対する有効な治療法は開発されていません。肝線維症は、コラーゲンをはじめとした細 胞外マトリックスの過剰産生と蓄積を病理学的特徴とします。グリコサミノグリカンであるヒアルロン酸(HA)も主要な 細胞外マトリックスです。健常者では、肝血管内皮細胞による迅速な除去により、血清HA濃度は低値に維持され ていますが、硬変肝では、肝血管内皮細胞の機能不全により、HA除去能が低下し、血中にHAが蓄積して高値 となります。このことから、HAは、肝線維症に対する非侵襲的バイオマーカーとして知られていますが、肝線維症に おけるHAの過剰産生やその分子機序の解析、治療標的としての詳細な研究はされていません。本研究は、肝線 維症患者サンプルおよびHAS2遺伝子改変マウスを用いて、肝臓におけるHA合成酵素HAS2の過剰発現に伴 うHAの過剰産生が肝線維症の進展に関わることを発見し、HA合成阻害を標的とした新規肝線維症治療戦略を 提唱するものです。

本研究により、慢性B型、C型肝炎およびNASH関連肝線維症患者において、HA合成酵素HAS1-3のうち、 HAS2の過剰発現が確認され、HAの過剰産生と相関していることが明らかとなりました(図1)。また、ヒトサンプル およびHAS2遺伝子改変マウスの解析により、肝星細胞が、HAS2およびHA発現の責任細胞であることを突き止 めました。HAS2およびHAの過剰発現は、肝星細胞の活性化と肝線維化を引き起こし(図2)、その際に、高分子 型HAから低分子型HAへの転換が認められました。低分子型HAは、受容体CD44とTLR4を介して肝星細胞 活性化と遊走機能に関与していること、さらに、その下流標的分子として膜結合受容体Notch1を特定し、肝星細 胞活性化と線維症進展においてNotch1が関与していることを見出しました。以上の結果から、肝線維症における HA過剰産生の重要性を考慮し、4メチルウンベリフェロンによるHA 合成阻害の肝線維症に対する影響を評価し たところ、HA合成阻害によりマウス肝線維症の抑制が認められました。

本研究により、HAは単なる肝線維症の非侵襲的バイオマーカーとしてだけでなく、その過剰産生が肝線維症の成 因になることを見出しました。さらに、HAS2およびHAの産生制御は、肝線維症に対する新たな治療戦略となりう ることを示しました。4メチルウンベリフェロンのリポジショニングまたは、新たな誘導体や薬剤の開発は、肝線維症に 対する有効な治療法になる可能性があります。また、NASH患者で線維症を認める患者でのみ、低分子型HAの 上昇が認められたため、低分子型HAの測定は、さらに鋭敏な肝線維症に対するバイオマーカーとなる可能性が あります。

#### ベーシックサイエンスからトランスレーショナルリサーチへ

今日の医学研究を進めていく上で、臨床意義に基づく研究アプローチは、ますます重要に なってきており、シダーズサイナイのように、病院を母体とした研究機関は、大学中心の研 究機関とともに、その特性を活かした有利な研究ができます。多様な共同研究者(臨床医、 臨床病理学者、臨床疫学者、微生物学者、免疫学者、バイオインフォマティシャン) やラボ メンバーに支えられ、基礎研究およびトランスレーショナルリサーチを行っております。



# 糖尿病網膜症が進行しにくい糖尿病患者の網膜では レチノール結合タンパク質3が増加している

Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy

Kyoungmin Park<sup>1</sup> Allen C. Clermont<sup>1,2</sup> Sonia L. Hernandez<sup>1</sup> Ward Fickweiler<sup>1,2</sup> Qian Li<sup>1</sup> Chih-Hao Wang<sup>1</sup> Samantha M. Paniagua<sup>1</sup> Fabricio Simao<sup>1</sup> 石角 篤<sup>1</sup> Bei Sun<sup>1</sup> I-Hsien Wu<sup>1</sup> 片桐 さやか<sup>1</sup> David M. Pober<sup>1</sup> Liane J. Tinsley<sup>1</sup> Timothy S. Kern<sup>5</sup> Hillary A. Keenan<sup>1,4</sup> Lloyd Paul. Aiello<sup>12,6</sup> Jennifer K. Sun<sup>1,2,6</sup> Robert L. Avery<sup>3</sup> Edward P. Feener<sup>1,4</sup>

- <sup>1</sup> Research Division, Joslin Diabetes Center
- <sup>2</sup> Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center
- <sup>3</sup> California Retina Consultants
- <sup>4</sup> Department of Medicine, Harvard Medical School
- <sup>5</sup> Center for Translational Vision Research, Gavin Herbert Eye Institute
- <sup>6</sup> Department of Ophthalmology, Harvard Medical School







左から横溝 久、前田 泰孝、George L. King

#### 横溝 久 Hisashi Yokomizo

Postdoctoral Research Fellow, Section of Vascular Cell Biology, Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School (現 九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野(第三内科)特任助教)

#### 前田 泰孝 Yasutaka Maeda

Postdoctoral Research Fellow, Section of Vascular Cell Biology. Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School (現 医療法人 南昌江内科クリニック/一般社団法人 南糖尿病臨床研究センター センター長)

#### George L. King

Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School Professor, Department of Ophthalmology, Harvard Medical School Chief Scientific Officer, Research Division, Joslin Diabetes Center

#### Contact

E-mail: hyoko@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

**所在地**:812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 URL: http://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/

前田 泰孝 E-mail: myas555@minami-cl.jp

**所在地**:815-0071 福岡県福岡市南区平和1-4-6

**Abstract** 

Joslin Medalist Studyにおいて50年以上の罹病期間 を有する1型糖尿病患者の特性を検討した。35%以上

URL: www.minami-cl.jp

#### Figure and Note

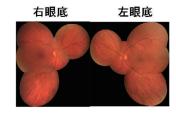
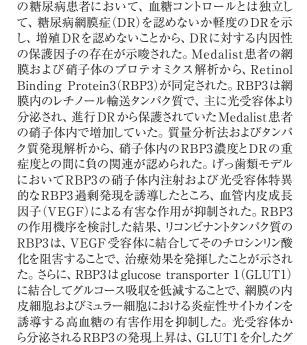


図1:長期生存1型糖尿病患者(Medalist)の眼底写真

74年という長期間の1型糖尿病歴があるにもかかわらず糖尿病網膜症(DR)は 認めないことから、DR保護因子の存在が示唆される。



ルコース吸収を阻害して炎症性サイトカインとVEGF発

現を低減することで、高血糖に起因するDR進行に対

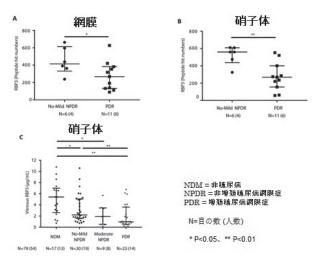


図2:プロテオミクス解析(網膜と硝子体)によるRBP3の同定および硝子体内 RRP3 濃度

DR軽症群とDR重症群の網膜(A)と硝子体(B)を用いてプロテオミクス解析で 比較した結果、DR保護因子の候補としてRBP3を同定した。Medalistだけで なく非糖尿病や2型糖尿病も含めたヒト硝子体内RBP3濃度もDR進行ととも に減少することを確認した(C)。

して保護作用を有すると考えられる。

# 糖尿病網膜症保護因子の同定と作用機序の解明、治療法の開発

筆者が所属した血管細胞生物学研究室では、糖尿病血管合併症、特に糖尿病に伴う動脈硬化や慢性炎症、網膜症、腎症の機序解明と治療薬の開発について報告してきました。近年の疫学研究から糖尿病血管合併症に寄与する因子としてリスク因子だけでなく保護因子の重要性が提唱されています。50年以上の罹病期間を有する1型糖尿病患者1,000人以上を含むJoslin 50-Year Medalist Studyにおいて、35%超の糖尿病患者がDRを認めないか軽度のDRを示すに留まり、血糖コントロールとは独立して増殖DRを認めないことから、DRに対する内因性の保護因子の存在が示唆されました。例えば図1は74年間の1型糖尿病歴のある患者の眼底写真ですが、74年という長期間の糖尿病歴がありますが網膜症は出現していません。そこで筆者らは糖尿病網膜症保護因子を探索するために、長期生存1型糖尿病患者(Medalist)の軽症DR群と重症DR群の網膜と硝子体を用いてプロテオミクス解析により比較検討しました。本解析において重要な点は、両群において血糖コントロールは同程度であり、網膜症が進行した主要因と説明できないことです。

プロテオミクス解析により、DR保護因子の候補タンパクとして光受容体から分泌されるRetinol Binding Protein 3 (RBP3)を同定しました(図2. A、B)。もともとRBP3は網膜の光受容体で産生されて光を検出して視覚を形成する際に重要とされていましたが、糖尿病網膜症における役割は知られていませんでした。

Medalistに加えて非糖尿病や2型糖尿病も含めたヒト硝子体内RBP3濃度を測定したところ、DR進行とともにRBP3濃度が減少することを確認しました(図2. C)。そこでRBP3のDR保護作用について、動物実験や細胞実験を用いて保護作用の解明と治療法への応用について検討しました。ラットやマウスを用いたDRモデル動物実験では光受容体特異的なRBP3過剰発現や硝子体内へのRBP3注入によりDRの進行が抑制されることを確認しました。細胞実験では網膜血管内皮細胞やVEGF産生に重要な網膜内グリア細胞(ミュラー細胞)、DRモデル動物の網膜を用いたところ、RBP3のDR保護作用機序は、RBP3が網膜の細胞膜に存在するglucose transporter 1 (GLUT1)に結合することで、網膜への糖取り込みが遅れて高血糖作用を抑制する可能性を見出しました。

本論文におけるRBP3測定は主に網膜や硝子体という眼内での評価ですが、実は血液中にも1/1,000倍という硝子体内に比べて低濃度ですがRBP3を検出できることがわかりました。硝子体内RBP3測定は網膜症のスクリーニングとしては容易ではありません。そこで、今後の本研究の展望のひとつは、1型糖尿病患者や2型糖尿病患者のDR程度と血液中RBP3濃度が相関するかどうかを検証し、DRのバイオマーカーになり得るかどうかを検証することです。また、作用機序についてはRBP3の構造解析や機能解析を進めることで、RBP3(4つのドメイン、各30kDa程度で構成)のどのドメインが網膜細胞において高血糖に対して保護的に作用しているのか、レチノールと結合するドメインと区別することも重要です。本研究の今後の詳細な検討による臨床への実用化が期待されます。

#### 海外留学は知識・技術の向上に加え グローバルな視野を得られます

Kingラボを含むJoslin Diabetes Centerにはアメリカ、アジア、ヨーロッパなど世界各国から様々な分野の研究者が集まっています。糖尿病の最新の基礎研究に没頭するだけでなく、様々な国の文化・考え方の違いなど日常会話自体が広い視野を自然に身につける大きな収穫になりました。苦楽を共にしたラボメンバーや仲間に感謝するとともに、今後は留学で得た経験、知識を活かしながら糖尿病領域の研究を続けたいと思います。



# 複数の前臨床および臨床試験における SIVおよびHIV感染防御に関連している ワクチン誘発性遺伝子発現パターン特性の同定

A vaccine-induced gene expression signature correlates with protection against SIV and HIV in multiple trials

Philip K. Ehrenberg<sup>1</sup> Shida Shangguan<sup>1,2</sup> Rasmi Thomas<sup>1,2</sup> et al.

- <sup>1</sup> U.S. Military HIV Research Program (MHRP), Walter Reed Army Institute of Research
- <sup>2</sup> Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine

全著者リスト: https://stm.sciencemag.org/content/11/507/eaaw4236.full



#### 泉 泰輔 Taisuke Izumi

U.S. Military HIV Research Program (MHRP), Walter Reed Army Institute of Research Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine

Contact

E-mail: tizumi@hivresearch.org

所在地: 503 Robert Grant Avenue, Silver Spring, MD 20910, USA

#### **Abstract**

現在のヒト免疫不全ウイルス(HIV)ワクチンには部分的な効果しかないため、防御効果を示す相関因子を同定し、それに よってHIV 獲得を予防する機序に関する洞察を得ることが必要とされている。ワクチンによる感染防御効果の分子機序を 検討するため、われわれはこれまでに部分的有効性が示されたモザイクアデノウイルス26(Ad26)をベースとした2つの HIV ワクチン接種非ヒト霊長類実験モデル(NHP)から、末梢血サンプルをワクチン接種後ウイルス投与前の複数の時点で 採取した。NHP末梢血サンプルから分離した各リンパ球に対して、RNAシークエンシング(RNA-seq)を用いた網羅的遺 伝子解析を実施した。その結果、2つの研究両方において、サル免疫不全ウイルス(SIV)またはサル/ヒト免疫不全ウイル ス(SHIV)の感染防御と関連する、mRNA発現パターンをB細胞中で見出した。感染予防個体では強度の抗体反応が 誘発されており、B細胞中で発現亢進が示された遺伝子は主に機能的抗体反応と特に関連していることを見出した。同じ 遺伝子発現パターン特性は、これまでに効果が示された唯一のヒトHIVワクチン臨床試験、RV144プログラムでも防御効 果と関連することが認められ、さらに同様のカナリア痘ベースのワクチンレジメンを評価した2つの NHP 研究でも効果が示さ れた。この遺伝子発現パターンから得られた複合遺伝子発現スコアは、NHPワクチン研究における防御効果に対する最 高レベルの相関因子のひとつであった。本研究の目的は、前臨床データと臨床データの橋渡しをすることと併せて、SIVお よびHIV感染に対する防御効果と関連するB細胞における遺伝子発現パターンの同定により、今後開発されるワクチン候 補を評価するための新規手法を提供することであった。

#### Figure and Note

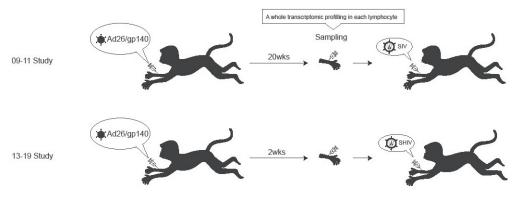


図: HIV ワクチン前臨床試験概要

前臨床試験09-11 および13-19において、gp140をエピトープとしたモザイクアデノウイルス26(Ad26)をベースとしたワクチン接種 後、それぞれ20週目もしくは2週目に末梢血を採取した。末梢血リンパ球をセルソータにて、各免疫細胞分画に分離後、網羅的遺 伝子発現解析を行った。遺伝子解析検体採取後にウイルスをNHPに接種し、ワクチンによる感染防御効果を検定した。

## 米国陸軍主導の 世界初 HIV ワクチン開発のこれまでとこれから

われわれの所属するU.S. Military HIV Research Program (MHRP)は1986年に米軍兵の感染症、主にヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染予防を主な任務として設立された組織であり、米国陸軍医学研究所のひとつであるWalter Reed Army Institute of Research (WRAIR)を主な研究拠点としてHIVワクチン開発に力を注いでいます。臨床試験プログラムRV144はMHRPおよび米国陸軍主導で行われた唯一無二、世界初のHIVワクチン臨床試験であり、2019年に10年目の節目を迎えました。本臨床試験は主にタイ王国で16,000人を超える被験者を集め、プライム・ブーストの2種類の異種ワクチンを投与することで、31.2%の予防効果がこれまでに確認されています。しかし、RV144ワクチン臨床試験プログラムの目標である70%以上の予防効果に到達するにはまだまだ改良の余地が残されています。また、使用されているワクチンは特にタイ王国で蔓延しているHIV株を標的として設計されており、今後はより予防効果の高くグローバルに蔓延しているウイルス株に対して効果を発揮するワクチンの開発が必要とされています。

本研究では、モザイクアデノウイルス26またはカナリア痘ベースで設計されたワクチンを接種した非ヒト霊長類モデル動物 (NHP) から採取した末梢血リンパ球の網羅的遺伝子解析を行ったところ、抗体産生を司るB細胞で特異的な遺伝子発現パターンが見受けられました。ウイルス感染に耐性を示したNHP個体中のB細胞で特定の遺伝子の発現亢進が確認され、同様の遺伝子発現パターンはワクチンの種類およびウイルス株にかかわらず観察されました。ウイルス耐性個体では特にウイルスエンベロープに結合する抗体が産生されることで抗体依存性細胞障害活性等のエフェクター細胞上のFc 受容体を介した免疫応答が強力に誘導されていました。また、この抗体反応はB細胞中で観察された遺伝子発現パターンとの相関性が最も高い免疫応答でした。NHPを用いた前臨床試験サンプル解析から得られたB細胞中での遺伝子発現パターン特性は、HIVワクチン臨床試験プログラムであるRV144被験者検体の解析からも確認されました。この結果、ワクチン接種により抗原特異的結合抗体が産生されFc 受容体を介した免疫応答が誘導される場合、そのワクチン種および抗原非依存的にB細胞中では同様の遺伝子発現パターンが見られることがわかりました。

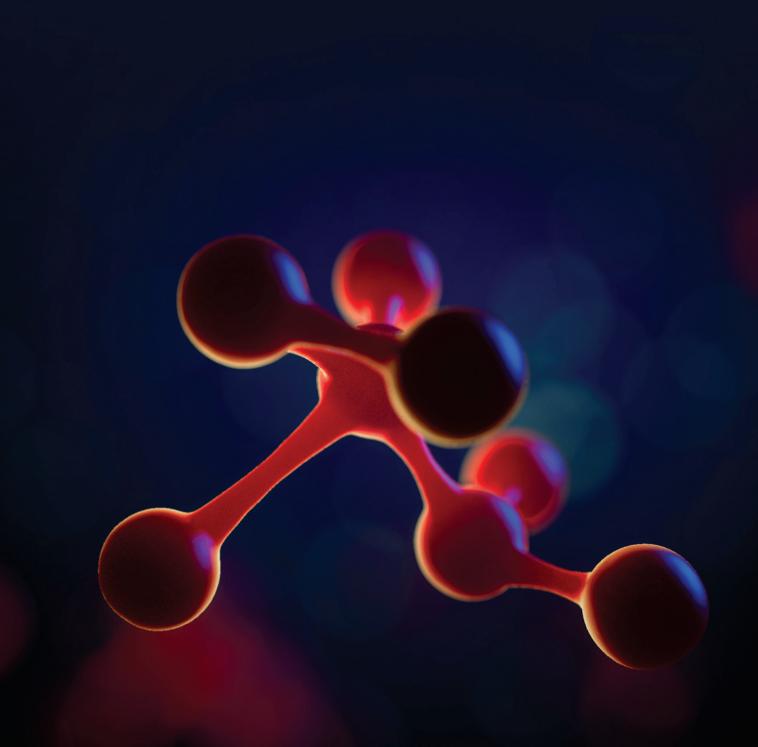
2009年、New England Journal of Medicineに世界初となるHIVワクチン臨床試験プログラムであるRV144の経過が報告され、ワクチンによるHIV感染予防の実現性に光明をもたらしてからちょうど10年になります。RV144を含む種々の臨床、前臨床HIVワクチン試験で同様の遺伝子発現パターン特性をB細胞中で見出せたことは、この10年のワクチン研究から得られた被験者検体および臨床データの賜物であります。RV144経過報告から遡ること2年前の2007年に世界最大手の製薬会社のひとつであるMerck主導で行われたHIVワクチン臨床試験(V520)は予防効果なしとの結論が下されています。その後、RV144では一定の成果を上げる結果になったとはいえ、31%の感染予防効果は本ワクチンがライセンスされるには十分な数値ではなく、タイ王国政府も最低50%の予防効果が必要だと述べています。2016年からはタイ王国だけではなくサハラ砂漠以南のアフリカ諸国での新しいワクチン臨床試験(HVTN-702)が始まっております。蔓延しているウイルス亜型が異なる地域でのワクチン開発に向けて新たな試みが始まっている中、ワクチン種および抗原にとらわれないユニバーサルな遺伝子発現パターン特性をB細胞中で発見した今回の論文は、今後のグローバルなワクチン開発における予防効果の向上に寄与する重要な免疫学的知見を提供し、またワクチンの予防評価になりうると信じております。

注)HVTN-702 HIV ワクチン臨床試験は期待した予防効果が観られなかった為、2020年2月3日に米国アレルギー、感染症研究所から本臨床試験を中止する旨が発表されました。

#### 米国陸軍医学研究所だからこそできる研究

われわれの研究室は米国陸軍医学研究所のひとつであるWalter Reed Army Institute of Research(WRAIR)を主要な研究拠点とし、米兵の感染症予防を主任務として設立された研究プログラムに属しています。WRAIRは1960年、タイ王国にArmed Forces Research Institute of Medical Sciencesを、1969年、ケニアにU.S. Army Medical Research Directorate-Africaを設立し、アメリカ国内のみならず、アジア、アフリカでの包括的なコホート研究を可能としてきました。われわれのエイズ研究もアジア、アフリカでのHIV 感染者を対象に行われており、WRAIRに属するプログラムだからこそできる包括的なコホート研究を行っております。これからもWRAIRの持つ大きな特徴を活かして、エイズ撲滅に向けての臨床研究の一端を担えたら幸いです。





## Publish your research in the Science family of journals

The Science family of journals (Science, Science Advances, Science Immunology, Science Robotics, Science Signaling, and Science Translational Medicine) are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

**Submit your research today!**Learn more at **ScienceMag.org/journals** 



# **SOMETIMES THE GRASS** REALLY IS GREENER SOMEPLACE NEW.

Find your next job at ScienceCareers.org

There's scientific proof that when you're happy with what you do, you're better at what you do. Access career opportunities, see who's hiring and take advantage of our proprietary career-search tools. Get tailored job alerts, post your resume and manage your applications all in one place. Start here: sciencecareers.org



FROM THE JOURNAL SCIENCE



# 受託革命! リーズナブル!



# マイクロアレイ受託解析サービス

## リーズナブルな価格設定で 最高水準のデータをお届けします!

マクロジェンは Agilent、illumina および Affymetrix の Chip を用いてマイクロアレイ解析サービスを提供しています。 マクロジェンは、illumina 公式サービス指定会社のため、illumina から認定された正確なデータをお伝えできます。 また、バイオインフォマティクスを基盤とした全般的な解析相談も承ります。







# 他社と比べてください!

	ブ	゚ラットフォーム	サンプル数 / スライド	参考価格 / スライド 【 解析含む 】
Agilent Gene	Human	SurePrint G3 Human Gene Expression 8 x 60k Microarray	8	<b>¥497,</b> 000
Expression	Mouse	SurePrint G3 Mouse GE 8 x 60k Microarray	8	<b>¥497,000</b>

#### 標準納期

サンプルが Macrogen 社に到着しサンプル QC 完了後の標準納期は下記になります。

±	標準納期			
メーカー	解析含む	解析含まない		
Agilent 社	2.5 週間	2 週間		
illumina 社	2.5 週間	2 週間		
Affymetrix 社	2.5 週間	2 週間		

- \* Affymetrix 社の Genome-wide Human SNP 6.0 Array と OncoScan™ FFPE Assay Kit Array and Reagent Kit Bundle の納期は、解析を行う場合は約 4 週間、解析を行わない場合は約 3.5 週間になります。
- \*繁忙期にチップの在庫がない場合は上記よりも長く納期がかかります。

サービスメニュー

- 遺伝子発現解析
- microRNA 発現解析
- SNP ジェノタイピング
- CGH 法による解析
- メチル化解析
- TaqMan アッセイ

株式会社マクロジェン・ジャパン メーカー略号:MAG

詳しい情報は、コスモ・バイオ Web サイト「記事 ID 検索」で。

(15696) クリック!



お問い合わせ

創薬・受託サービス部 TEL: (03)5632-9616 URL: https://www.cosmobio.co.jp/

# **Active Kinase**and Other Active Enzymes



Active Kinases 活性型キナーゼ

**Active Acetyltransferases** 

活性型アセチルトランスフェラーゼ

**Active Histone Deacetylases** 

活性型ヒストン脱アセチル化酵素

**Active Arginine Deiminases** 

活性型アルギニン分解酵素

**Active Kinase Mutants** 

活性型キナーゼ変異体

**Active Phosphatases** 

活性型脱リン酸化酵素

**Active Methyltransferases** 

活性型メチル基転移酵素

#### バルクサイズ

カタログ品のバルクサイズもご用意いたします。お気軽にお問い合わせください。

#### カスタム品

変異を入れたカスタム品も承っております。

#### キナーゼプロファイリングサービス

約500種類のキナーゼによる酵素活性ベースの阻害剤の探索・解析に最適なプロファイリングサービスです。 SignalChem社では、使用するキナーゼについて厳格なQCを実施しており、またキナーゼの基質パネルにより、 最適なリン酸化基質を選択しております。

### WWW.COSMObio.CO.jp シグナルケム社の情報は、コスモ・バイオ Web サイトから

コスモ・バイオ Web サイトトップページの「記事 ID 検索」に「11184」を入力し検索すれば、専用ページを直接で覧いただけます。シグナルケム社の各種酵素・基質・抗体の情報のほか、バルクサイズ、カスタム品、サービスへの問い合わせフォームもございます。





ングナルケム



お問い合わせ

創薬・受託サービス部 TEL: (03)5632-9616 URL: https://www.cosmobio.co.jp/

Kg スケールでも対応が可能です。

# 鶏卵バイオリアクターを用いた 組換えタンパク質大量生産受託サービス





お問い合わせ

事業開発部 E-mail: tamago@cosmobio.co.jp

URL: https://www.cosmobio.co.jp/