

2024 Issue

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2023

トランスレーショナルメデイシンに載った
日本人研究者

COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science
Translational
Medicine
ATAAS

このJapanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2023では、2023年の1年間に*Science Translational Medicine*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、*Science Translational Medicine*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、2024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
<https://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 Office
〒541-0046 大阪市中央区平野町 1-8-13 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
〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 2-4-11 Daiwa 神宮前ビル 1F・2F
TEL: 03-6863-3500 FAX: 03-6682-4375
<https://www.daishinsha-cd.jp/>



発行日

2024年3月

©2024 American Association for the Advancement of Science. All rights reserved.
AAAS is a partner of HINARI, AGORA, OARE, CHORUS, CLOCKSS, CrossRef and COUNTER.

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2023

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

*Science Translational Medicine*は、患者の生活を改善するという目標に向けた進歩に関する研究を報告するピアレビュー誌であり、2009年、米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物、週刊のオンラインジャーナルとして創刊されました。

*Science Translational Medicine*の目標は、医学に関連するすべての確立された分野および新興分野における生物医学、トランスレーショナル、および臨床研究者からの最新の研究の進歩を伝える場所を提供し、人間の健康を促進することです。

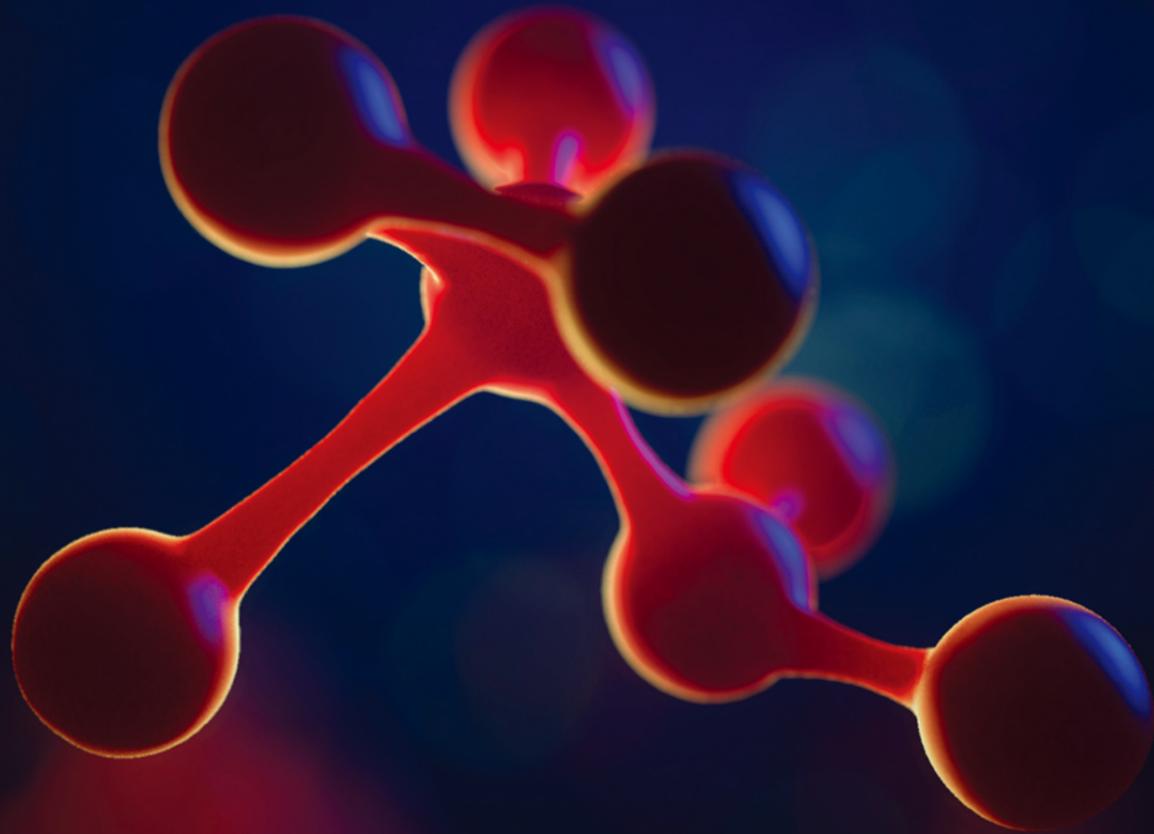
扱う領域は、心血管疾患、免疫学/ワクチン、代謝/糖尿病/肥満、神経科学/神経学/精神医学、がん、感染症、政策、行動、生物工学、化学ゲノミクス/創薬、イメージング、応用物理学、医療ナノテクノロジー、薬物送達、バイオマーカー、遺伝子治療/再生医療、毒物学および薬物動態学、データマイニング、細胞培養、動物およびヒト研究、医療情報学などにわたります。

この冊子には、2023年に*Science Translational Medicine*で発表された13件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトに加えて、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。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。また、投稿規定も紹介していますので*Science Translational Medicine*への積極的な投稿をお待ちしています。本誌が、日本と世界の臨床研究につながるトランスレーショナル研究の進化に貢献できれば幸いです。

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ご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。

2024年3月
編集チーム一同



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 [Science.org/journals](https://www.science.org/journals)

Science
JOURNALS AAAS

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2023

トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者

- 1月18日号** RESEARCH ARTICLE SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ阻害剤エンシトレビル (S-217622) の投与は、ハムスターの上気道および肺でのウイルス量を減少させ、COVID-19 の症状を改善する 6
S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters
- 北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 講師 佐々木 道仁
塩野義製薬株式会社 創薬疾患研究所 主席研究員
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 客員教授
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 客員教授 佐藤 彰彦
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授 大場 靖子
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 卓越教授
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授 澤 洋文
- 2月22日号** RESEARCH ARTICLE 抗IL-8リサイクリング抗体による子宮内膜症の炎症と線維化の改善 8
A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis
- 中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部 プロジェクト推進部 Global Project Leader 西本(垣内) 綾子
自治医科大学附属さいたま医療センター 産婦人科 教授 今野 良
医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医学研究センター 研究員 山海 直
- 3月15日号** RESEARCH ARTICLE システムアプローチから急性リンパ性白血病患者のアスパラギナーゼ関連膵炎におけるビタミンAの治療効果が示唆される 10
A systems approach points to a therapeutic role for retinoids in asparaginase-associated pancreatitis
- Scientist, Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Stanford University
(現 Scientist, The Center for Excellence in Pulmonary Biology, Stanford University School of Medicine)
齊藤 俊恵
Professor, Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Stanford University
Sohail Husain
- 4月5日号** RESEARCH ARTICLE 選択的Bcl-2阻害は、非ヒト霊長類において骨髄抑制のない血液キメリズムおよび移植臓器の免疫寛容を促進する 12
Selective Bcl-2 inhibition promotes hematopoietic chimerism and allograft tolerance without myelosuppression in nonhuman primates
- Postdoctoral fellow, Massachusetts General Hospital, Department of Surgery, Harvard Medical School
(現 市立札幌病院 腎臓移植外科 医長) 佐々木 元
Postdoctoral fellow, Massachusetts General Hospital, Department of Surgery, Harvard Medical School
(現 北海道大学病院 泌尿器科 助教) 広瀬 貴行
Director, Legorreta Center for Clinical Transplant Tolerance
A. Benedict Cosimi Chair in Transplant Surgery, Professor of Surgery, Massachusetts General Hospital,
Department of Surgery, Harvard Medical School 河合 達郎

5月10日号
RESEARCH ARTICLE

レビー小体型認知症/パーキンソン病マウスモデルにおいて
p38 α 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK) 阻害は、
ニューロンの p38 γ MAPK を回復させ、シナプス変性を改善する 14

Inhibition of p38 α MAPK restores neuronal p38 γ MAPK and ameliorates synaptic degeneration in a mouse model of DLB/PD

Biologist, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit,
National Institute on Aging, National Institutes of Health 射場 美智代

Staff Scientist, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit,
National Institute on Aging, National Institutes of Health Changyoun Kim

Director, Division of Neuroscience, National Institute on Aging, National Institutes of Health
Unit Head, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit,
National Institute on Aging, National Institutes of Health Eliezer Masliah

5月31日号
RESEARCH ARTICLE

悪性黒色腫脳転移に対する遺伝子編集・改変幹細胞を用いた
新規免疫療法の開発 16

Gene-edited and -engineered stem cell platform drives immunotherapy for brain metastatic melanomas

Postdoctoral Fellow, Center for Stem Cell and Translational Immunotherapy,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
(現 岡山大学病院 消化管外科 医員) 金谷 信彦

岡山大学病院 低侵襲治療センター 講師 黒田 新士

Professor, Center for Stem Cell and Translational Immunotherapy, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School Khalid Shah

6月14日号
RESEARCH ARTICLE

頭蓋内動脈瘤血管組織で高頻度にみられる体細胞変異に起因する
PDGFRB および NF- κ B シグナル伝達の亢進 18

Increased PDGFRB and NF- κ B signaling caused by highly prevalent somatic mutations in intracranial aneurysms

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経動態医科学連携研究チーム チームリーダー 中富 浩文

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経変性疾患連携研究チーム 上級研究員 島 康之

理化学研究所 生命医科学研究センター がんゲノム研究チーム 研究員 笹川 翔太

札幌医科大学 脳卒中センター 副部長 太田 仲郎

6月14日号
RESEARCH ARTICLE

フソバクテリウム感染は子宮内膜線維芽細胞の表現型転換を介して
子宮内膜症の発生を促進する 20

Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学 教授 近藤 豊

8月2日号
RESEARCH ARTICLE

低酸素誘導因子(HIF)-1 α を介した
癌胎児性抗原関連細胞接着分子1(CEACAM1)の
選択的スプライシングはヒトおよびマウスにおいて肝虚血への耐性を向上させる 22

Alternative splicing of CEACAM1 by hypoxia-inducible factor-1 α enhances tolerance to hepatic ischemia in mice and humans

京都大学附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科 特定病院助教 門野 賢太郎

京都大学附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科 特定病院助教 影山 詔一

8月30日号
RESEARCH ARTICLE

ACE2デコイの吸入投与は、前臨床モデルにおいて
SARS-CoV-2 感染症に対する治療効果を示す 24

An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models

順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 教授 岡本 徹

順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 助教 鈴木 達也

順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 助教 伊東 祐美

9月6日号
RESEARCH ARTICLE

血管周囲三次リンパ組織に存在する幹細胞様CD4陽性T細胞が
自己免疫性血管炎を持続させる 26

Stem-like CD4⁺ T cells in perivascular tertiary lymphoid structures sustain autoimmune vasculitis

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine,
Mayo Clinic College of Medicine and Science 佐藤 有紀

9月20日号
RESEARCH ARTICLE

TP63融合遺伝子は、複数のエンハンサー領域を変化させ、
リンパ腫の発症、およびEZH2依存を引き起こす 28

TP63 fusions drive multicomplex enhancer rewiring, lymphomagenesis, and EZH2 dependence

Postdoctoral Fellow, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
(現 放射線影響研究所 臨床研究部 臨床検査科 科長) 吉田 稚明

11月15日号
RESEARCH ARTICLE

DNAメチル化とB7-H3を標的としたRB1欠失前立腺癌および
神経内分泌前立腺癌に対する治療戦略 30

Targeting DNA methylation and B7-H3 in RB1-deficient and neuroendocrine prostate cancer

Research Fellow, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
(現 千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学 助教) 山田 康隆



SARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害剤エンシトレルビル (S-217622)の投与は、ハムスターの上気道および肺でのウイルス量を減少させ、COVID-19の症状を改善する

S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters



左から佐々木 道仁、佐藤 彰彦、大場 靖子、澤 洋文

佐々木 道仁 Michihito Sasaki
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 講師

佐藤 彰彦 Akihiko Sato
塩野義製薬株式会社 創薬疾患研究所 主席研究員
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 客員教授
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 客員教授

大場 靖子 Yasuko Orba
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授

澤 洋文 Hirofumi Sawa
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 卓越教授
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact
佐々木 道仁 E-mail: m-sasaki@czc.hokudai.ac.jp
佐藤 彰彦 E-mail: akihiko.sato@shionogi.co.jp
大場 靖子 E-mail: orbay@czc.hokudai.ac.jp
所在地: 001-0020 北海道札幌市北区北20条西10丁目
U R L: <https://www.czc.hokudai.ac.jp/pathobiol/>

澤 洋文 E-mail: h-sawa@ivred.hokudai.ac.jp
所在地: 001-0021 北海道札幌市北区北21条西11丁目
U R L: <https://www.ivred.hokudai.ac.jp>

Abstract

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対する経口抗ウイルス薬は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療において重要な役割を担うことが期待される。経口抗ウイルス薬には、抗ウイルス作用に加えて、標的特異性、経口吸収性、代謝安定性が良好であることが求められる。培養細胞を用いた実験では、SARS-CoV-2の感染増殖を阻害する化合物が多数同定されているが、感染動物を用いた実験で有効性が確認された化合物は少ない。本研究では、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼ(Mpro; 別名3CLプロテアーゼ)の阻害薬であるエンシトレルビル(開発コード: S-217622)の薬効を、実験動物モデルを用いて解析した。エンシトレルビルは、経口投与によりハムスターにおいて良好な体内薬物動態特性を示した。また、SARS-CoV-2を感染させたハムスターにエンシトレルビルを経口投与すると、非投与群と比較して、上気道および肺でのウイルス量が減少し、COVID-19の病態が改善した。さらに、エンシトレルビルは病原性の高いデルタ株や流行の主流であるオミクロン株を含む、複数の変異株に対して抗ウイルス活性を示した。今回の研究において、エンシトレルビルがSARS-CoV-2感染動物において抗ウイルス作用を有し、病態改善効果を示した事実から、本薬剤がCOVID-19の有望な経口治療薬となることが示唆された。



ウイルス性人獣共通感染症の病態解明

人獣共通感染症国際共同研究所 分子病態・診断部門では、ウイルス感染症の病態解明に焦点を当て、節足動物媒介性ウイルス、狂犬病ウイルス、野生動物から見つかった新規ウイルスなど幅広いウイルスを対象とし、ウイルスの細胞感染機構や病原性発現機構の解明に焦点を当てた研究を推進しています。さらに、本研究の様に、研究所内に常駐している塩野義製薬の社員の方たちと一緒に、様々なウイルスを対象とした抗ウイルス薬の共同研究も進めています。ウイルス感染症に興味がある学生の方は、ぜひ当部門のHPをご覧ください。

COVID-19に対する経口治療薬エンシトレルビルの治療効果

抗ウイルス薬は、ウイルスの増殖を阻害し、体内のウイルス量を減少させることから、様々なウイルス感染症の治療薬として使用されます。COVID-19の流行が起こり、経口抗ウイルス薬の開発が求められてきました。私たちが所属する北海道大学と塩野義製薬株式会社は、COVID-19の流行初期から、その原因ウイルスであるSARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬の共同研究を開始し、強い抗ウイルス作用を有する化合物としてエンシトレルビル(開発コード: S-217622)を見出しました(Unoh et al., J Med Chem. 2022;65:6499-6512.)。エンシトレルビルは、SARS-CoV-2がウイルスの増殖過程で利用するウイルスプロテアーゼMproを阻害します(図1)。本研究は、エンシトレルビルの抗ウイルス効果について解析しました。

培養細胞を用いた実験において、エンシトレルビルはSARS-CoV-2に対して、既存の経口抗ウイルス薬およびその類縁化合物と同等以上の抗ウイルス効果を示しました。次に、ヒトのCOVID-19とよく似た病態を示しモデル動物として使用されるハムスターを用いて、エンシトレルビルの抗ウイルス作用を解析しました。エンシトレルビルの経口投与により、SARS-CoV-2感染後のハムスター肺内のウイルス量が減少し(図2A)、ウイルス感染に起因する体重の減少が緩和されました。また、投与したエンシトレルビルが肺内におけるウイルス感染の広がりを抑制することで(図2B)、感染動物における肺炎の発症および同居動物へのウイルス伝播が抑制されることが判明しました。SARS-CoV-2のスパイクタンパク質と異なり、ウイルスプロテアーゼMproは変異株間で高度に保存されています。このMproを標的とするエンシトレルビルは、高病原性のデルタ株や流行の主体であるオミクロン株を含めた既存の変異株に対して抗ウイルス効果を示すことを確認しました。

本論文を投稿した後に、エンシトレルビルは新型コロナウイルス感染症に対する経口治療薬ゾコーバとして、2022年11月22日に厚生労働省の緊急承認制度に基づき製造販売承認され、最初の国産治療薬として臨床で使用されています。エンシトレルビルの創製は、大学と企業が二人三脚で創薬研究に取り組むことで、これまでにないスピードでウイルス感染症の治療薬を開発した成功例であり、今後も発生することが予想される新たなウイルス感染症にも有効なアプローチとして期待されます。

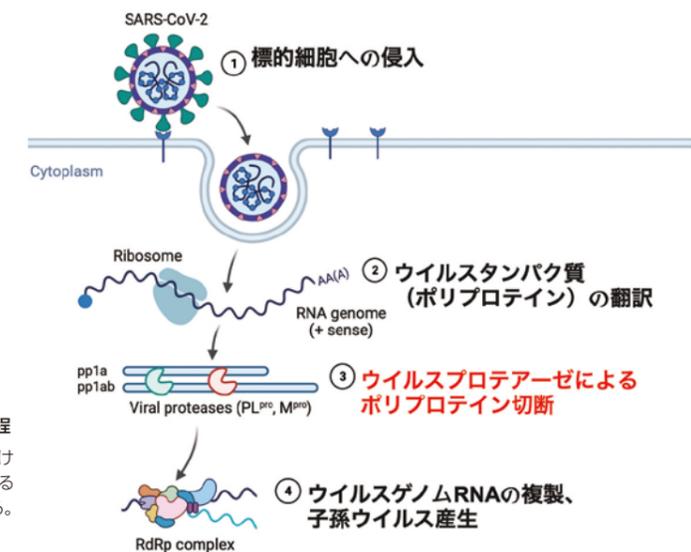


図1: 標的細胞へのSARS-CoV-2感染過程

エンシトレルビルは図中③のステップにおけるウイルスプロテアーゼの機能を阻害することで、ウイルスの細胞内増殖を抑制する。図の作成はBioRenderを使用した。

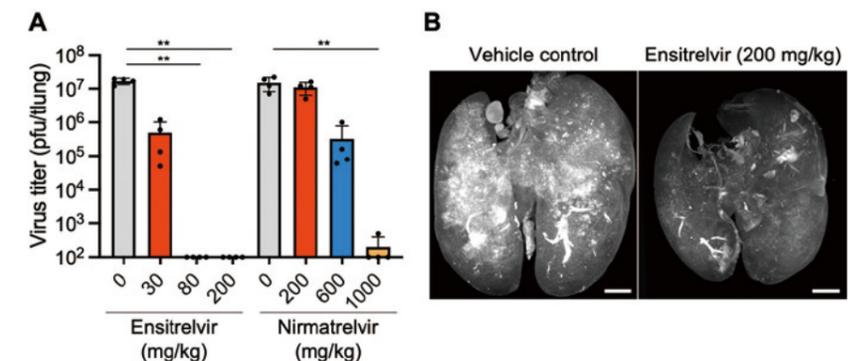


図2: 肺におけるエンシトレルビルの感染阻害効果

(A) エンシトレルビル投与により肺内ウイルス量が減少した。ニルマトレルビルは対照薬として使用。

(B) 肺組織におけるウイルス抗原(白色)の3Dイメージング解析。エンシトレルビル投与により感染が抑制されている。



抗IL-8リサイクリング抗体による 子宮内膜症の炎症と線維化の改善

A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis



左から西本(垣内) 綾子、今野 良、山海 直

西本(垣内) 綾子 Ayako Nishimoto-Kakiuchi
中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部 プロジェクト推進部
Global Project Leader

今野 良 Ryo Konno
自治医科大学附属さいたま医療センター 産婦人科 教授

山海 直 Tadashi Sankai
医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医学研究センター 研究員

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

西本(垣内) 綾子 E-mail : nishimotoayk@chugai-pharm.co.jp
所在地 : 103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
U R L : <https://www.chugai-pharm.co.jp/>
山海 直 E-mail : t-sankai@nibiohn.go.jp
所在地 : 305-0843 茨城県つくば市八幡台 1-1
U R L : <https://www.nibiohn.go.jp/>

今野 良 E-mail : kryo772007@yahoo.co.jp
所在地 : 330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-8-47
U R L : <https://www.jichi.ac.jp/news/research/2023031503/>

Abstract

子宮内膜症に対する現在の薬物治療は、ホルモン剤など疼痛を軽減するが対症療法的な治療に限られている。子宮内膜症は病態そのものを改善する薬がなく、アンメットメディカルニーズ(満たされていない医療ニーズ)が高い。われわれはヒト子宮内膜症組織を研究し、子宮内膜症の進行は炎症および線維化の進展と関連していることを明らかにした。さらに、IL-8は子宮内膜症組織で高発現し、病態進行と密接に関連していた。そこで、われわれはIL-8に対して長時間作用するリサイクリング抗体(AMY109)を作製し、その薬効を評価した。げっ歯類はIL-8を産生せず月経もないことから、子宮内膜症を自然発症したカニクイザルと外科的に誘引したサルモデルを用いて病変を解析した。自然発症および外科的に誘引された子宮内膜症病変は、ヒト子宮内膜症と非常に類似した病態を示した。外科的に誘引した子宮内膜症サルにAMY109を月1回皮下投与すると、結節性病変の体積が減少し、サル用に改変したr-ASRM(改訂米国生殖医学会)スコアが低下し、線維化と癒着が改善した。さらに、ヒト子宮内膜症由来細胞を用いた実験から、AMY109は、子宮内膜症病変への好中球の遊走、ならびに好中球からのMCP-1(単球走化性タンパク質-1)の産生を阻害することが明らかになった。したがって、AMY109は子宮内膜症患者に対して病態を改善する治療法となる可能性がある。



中外ライフサイエンスパーク横浜にて

新薬創出に向けた共同研究と トランスレーショナルリサーチ

中外製薬、医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医学研究センターの山海直先生、自治医科大学さいたま医療センターの今野良先生との三者の共同研究は2008年に始まりました。つくばに通いながら、子宮内膜症サルに抗IL-8抗体の1年間投与と3か月ごとの腹腔鏡観察を行い、最初に病態改善の所見が見られたときの衝撃と喜びをいまでもよく覚えています。本研究は、異なる強みを持つ産官学の組み合わせでお互いを尊重できたことが、うまくいった秘訣だと考えています。また先生方の熱心なご指導と、その期待に応えて患者さんに届けるべく邁進する仲間に恵まれたことに大変感謝しています。私たちは創薬研究から臨床研究へトランスレーショナルリサーチを進めていますが、さらに臨床で得られた知見を研究に戻すパケットトランスレーショナル研究にも取り組んでいきます。(西本)

炎症と線維化を反映した子宮内膜症モデルでの抗IL-8抗体の薬効評価

子宮内膜症は、20~40歳代の女性の10人に1人が罹患している身近な婦人科疾患です。強い月経痛だけでなく、慢性的な下部痛や不妊症の原因にもなるため、患者さんの生活や人生を変えてしまうこともある疾患です。標準治療薬はホルモン剤で、月経を止めて症状を緩和しますが、私たちは月経や排卵を止めないホルモン非依存性の薬剤を目指し、子宮内膜症を炎症性疾患と捉えて、病変部で高発現しているIL-8に注目しました。

子宮内膜症研究には動物モデル、利便性の高い抗体開発、薬効評価に課題があり、産官学の共同研究によりこれらの課題の壁を乗り越えることができました。

動物モデル：炎症を引き起こす月経のあるカニクイザルを用いて子宮内膜症を外科的に誘引し、肉眼的に病変の形成を、病理学的に子宮内膜症で近年重要視されている線維化エリアを含む3つの構成成分を確認しました(図1)。薬効評価に適した病態進行度のばらつきが少ない子宮内膜症モデルを構築できました。

利便性の高い抗体：自己注射可能な製剤を目指し、中和能が高いリサイクリング機能を付与した抗体を作製・選抜し、皮下投与可能な抗体を選定しました。

薬効評価：子宮内膜症誘引モデルを作成し、腹腔鏡で病変を確認後、対照群(溶媒投与)、AMY109低用量群(2mg/kg、皮下注射)・高用量群(10mg/kg、静脈注射)の3群に割り付けし、4週ごとに6回投与した後に病態を評価しました。結節性病変の相対体積は、対照群と比較して、AMY109低用量群・高用量群ともに有意に小さくなることを見出しました(図2A)。さらに病理学的解析から、AMY109投与群で病変の所見として、萎縮性変化の誘導、出血痕の減少、線維化の減少を見出しました。

加えて、AMY109の26週間反復投与(皮下投与)試験では、カニクイザルに200mg/kgまでの用量を2週間ごとに投与しても生殖器系に対する影響は認められませんでした。IL-8が線維化に寄与するメカニズムの一端を解明するため、ヒト子宮内膜症由来細胞を用いた実験を行い、AMY109が好中球を阻害し、MCP-1を介してマクロファージに作用して線維化を改善することを明らかにしました(図2B)。本研究により、炎症性サイトカインであるIL-8が子宮内膜症の炎症と線維化の進展に関与し、AMY109の投与が子宮内膜症の病態改善につながる可能性が示されました。

AMY109は現在、第I相試験を完了し、有効性および安全性を評価するために、子宮内膜症患者さんを対象とした第II相試験を準備中です。AMY109は抗IL-8抗体であり、私たちはこれがホルモン非依存性の新しい子宮内膜症治療法となることを期待しています。この研究開発を通じて、子宮内膜症で苦しむ多くの女性のQOL向上に貢献できることを目指しています。

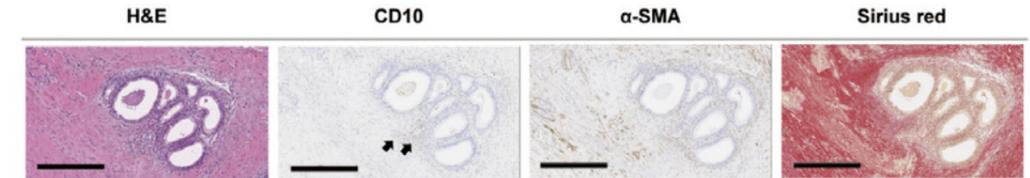


図1：外科的誘引子宮内膜症サルモデルの構築

子宮内膜症外科的誘引モデルに形成された結節性病変を病理学的に解析し、子宮内膜症の特徴である3つの構成成分の形成(上皮、CD10陽性間質、α-SMAおよびシリウスレッド陽性線維化エリア)を確認した。

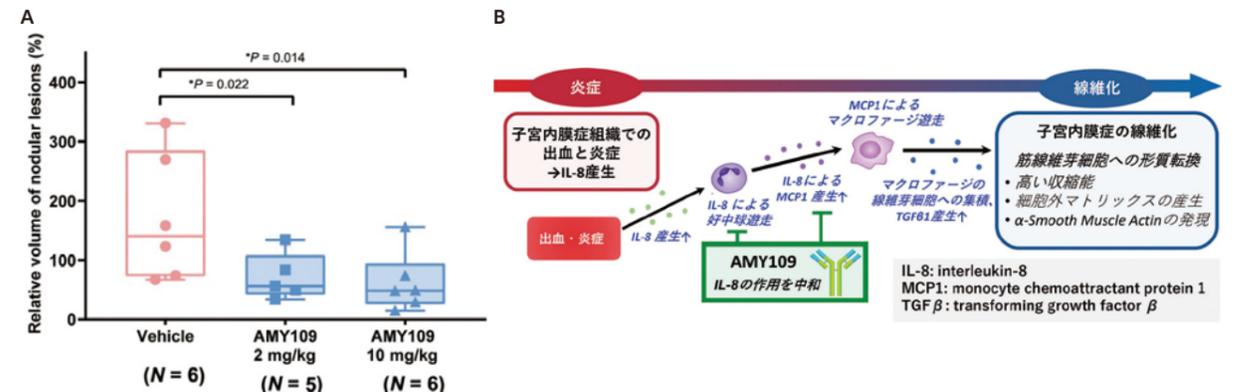


図2：抗IL-8リサイクリング抗体投与による病変縮小と線維化改善メカニズムの仮説

(A) 子宮内膜症結節性病変の体積は、抗IL-8抗体投与によって有意に低下した(*P<0.025)。

(B) ヒト子宮内膜症由来細胞を用いた実験から、AMY109が好中球を阻害し、マクロファージを介して線維化を改善する仮説を示した。



システムアプローチから急性リンパ性白血病患者のアスパラギナーゼ関連膵炎におけるビタミンAの治療効果が示唆される

A systems approach points to a therapeutic role for retinoids in asparaginase-associated pancreatitis



齊藤 俊恵 Toshie Saito
Scientist, Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Stanford University
(現 Scientist, The Center for Excellence in Pulmonary Biology, Stanford University School of Medicine)

Sohail Husain
Professor, Division of Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Stanford University

左から齊藤 俊恵、Sohail Husain

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 齊藤 俊恵 E-mail: toshies@stanford.edu
所在地: Biomedical Innovation (BMI), 240 Pasteur Dr, Palo Alto, CA94304, USA
Sohail Husain E-mail: sohail.husain@stanford.edu
所在地: Stanford Research Park, 1701 Page Mill Rd, Palo Alto, CA 94304, USA
U R L : <https://www.husainlab.org/>

Abstract

薬剤に起因する有害事象のうち、膵炎は生命を脅かし、重大な合併症を引き起こす。例えば、急性リンパ性白血病(ALL)の治療に用いられる極めて重要な薬剤であるアスパラギナーゼによる膵炎があげられる。本研究では、システムアプローチを用いて、アスパラギナーゼ関連膵炎(AAP)に影響を及ぼす因子を同定した。トランスクリプトームデータのConnectivity Map解析により、アスパラギナーゼ誘導性の遺伝子シグネチャーは、レチノイド(ビタミンAおよびその類似体)によって正常化される可能性があることが示された。大規模な電子カルテデータベース(TriNetX)と米国食品医薬品局(FDA)の有害事象報告システムのデータ解析により、ビタミンAへの曝露とともにAAPリスクが低下することが示された。さらに、膵炎を発症したALL患者24例(症例)と膵炎を発症しなかったALL患者26例(対照)の血漿検体を用いて、アスパラギナーゼへの単回曝露前後に包括的なメタボロームスクリーニングを実施した。このdiscovery cohortからスクリーニングした結果、血漿カロテノイドが症例では対照より低いことが明らかになった。この知見は、より大規模な外部コホートで検証された。30日間の食事想起データにより、症例は対照よりも少ない量のビタミンAを摂取していたことが示された。マウスでは、アスパラギナーゼ投与のみで血中および肝臓のレチノールを減少させるのに十分であった。これらのデータに基づいて、われわれは、血中のレチノイドが膵臓の炎症を予防し、アスパラギナーゼが血中のレチノイドを減少させることを提唱する。さらに、AAPは食事からのビタミンA摂取量の減少に伴って発現する可能性が高いことが示された。AAPに対する、このシステムアプローチによって、AAPの予防または治療におけるビタミンAの栄養補助食品の役割を検討する有力な根拠が示された。

シリコンバレーに位置する自由な校風のスタンフォード大学で、他分野との連携により最先端の技術を用いて小児膵臓疾患を攻略する

スタンフォード大学はカリフォルニア州のシリコンバレーに位置します。常に革新的な技術の中心となる自由な校風の大学です。他大学、他分野との連携も盛んで、学会や勉強会などで直接関係のないテーマも身近に学べる機会が多々あり、非常にエキサイティングな環境です。



臨床家、基礎研究者、コンピューターサイエンティストなど様々な分野の専門家と協力して、より高度な研究を行う環境が整っています。Husain labではカリスマ性のある教授のもと、それぞれが小児膵臓疾患に関係する研究をしています。私はもともとベンチワークが中心でしたが、コロナ禍の中でドライ解析を基礎から学ばせていただき、この研究ではメタボローム解析を中心とした解析を行い、コンピューターサイエンティストと連携してより質の高い研究が可能になりました。渡米してから臨床には直接携わっていませんが、患者さんの治療に貢献できる研究をしたいと思っており、このようなプロジェクトに関わることができて光栄に思っております。

アスパラギナーゼ関連膵炎におけるビタミンAの治療効果の可能性

小児において薬剤関連膵炎は急性膵炎の主な原因です。特に、急性リンパ性白血病(ALL)の治療におけるアスパラギナーゼ関連膵炎(AAP)は生命を脅かし、重大な合併症を引き起こします。AAPによりアスパラギナーゼによる治療を中断せざるを得ないケースもあり重大な問題となっています。いくつかのAAPのリスクファクターは指摘されていますが、疾病発症のメカニズムに関与する有効な予測因子は同定されていません。

今回われわれは、システムアプローチによりビタミンAがAAPの保護因子であることを発見しました。公開されたトランスクリプトームデータを用いたConnectivity Map解析、大規模な電子カルテデータベース(TriNetX)と米国食品医薬品局(FDA)の有害事象報告システムのデータ解析、さらに、膵炎を発症したALL患者24例(症例)と膵炎を発症しなかったALL患者26例(対照)の血漿検体を用いて、アスパラギナーゼへの単回曝露前後に包括的なメタボロームスクリーニングを実施し、レチノイド(ビタミンAおよびその類似体)が急性膵炎発症の重要な鍵であるとの仮説を立てました。この仮説は、患者の30日間の食事想起データや、マウスモデルで、アスパラギナーゼ投与のみで血中および肝臓のレチノールが減少すること、またレチノイン酸投与により、急性膵炎モデルでの膵腺房細胞からの炎症性サイトカインの上昇を抑制することにより支持されました。

この研究で、われわれは患者検体や、マウスモデル、細胞実験に加え、公開データ(トランスクリプトームデータを用いたConnectivity Map解析、大規模な電子カルテデータベース(TriNetX)と米国食品医薬品局(FDA)の有害事象報告システムのデータ解析)を有効に利用するシステムアプローチの有用性を示しました。

AAPの予測因子としては年長者(>5歳)、ALL自体の高リスク群、肥満、人種、高用量のアスパラギナーゼ使用があげられますが正確性に欠けていました。今回これらの予測因子に加え、リスクメタボローム解析の結果を加えることでより精度の高い予測が可能になりました。

AAPを発症した患者で、早期、特に導入療法中の食事からのビタミンA摂取量が少ないことは特筆すべき結果でした。

小児ALL患者における食事摂取と治療関連毒性に関する、前向きコホート研究で、食事性抗酸化作用ビタミンは副作用を減らすという報告もあり、今回の研究を踏まえて、ALL患者におけるアスパラギナーゼ関連膵炎予防のためにハイリスク群に対するビタミンAの予防的投与も検討されます。

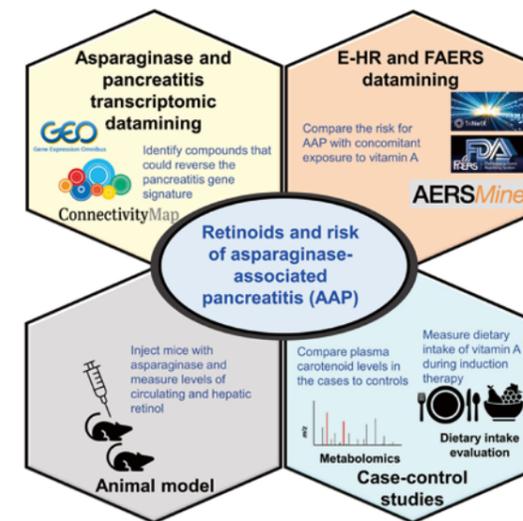


図1: アスパラギナーゼ関連膵炎に関する因子同定のためのシステムアプローチ

1. トランスクリプトームデータ: 公共データ解析
2. 電子カルテデータおよび有害事象報告システムのデータ解析
3. メタボローム解析と食事データ利用: 症例対照研究
4. マウスモデル

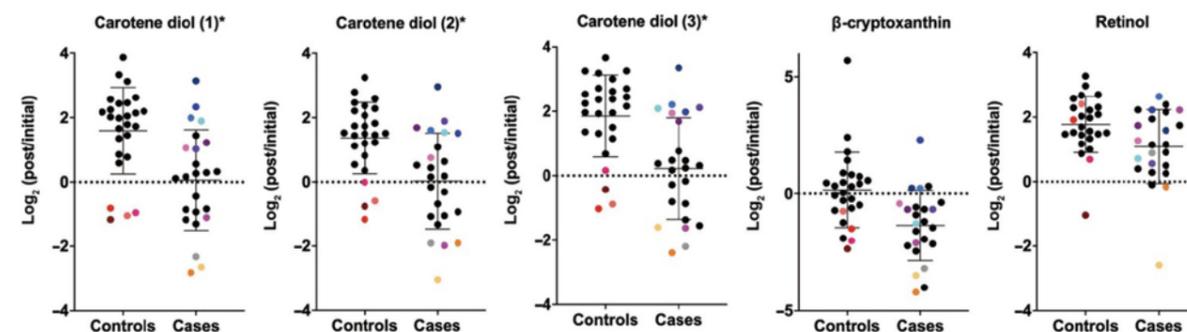


図2: 膵炎を発症したALL患者24例(症例)と膵炎を発症しなかったALL患者26例(対照)の血漿検体メタボローム解析

同一色の点は同一患者を示す。カロテノイドがアスパラギナーゼ関連膵炎患者において症例では対照より低いことが示された。導入療法中に発症した、早期膵炎症例を除いた19例を使用して、膵炎の将来の発症の予測モデルを作成し、5-fold cross-validationを実行したところ、average area under the curve(AUC)≥0.75であった。



選択的 Bcl-2 阻害は、非ヒト霊長類において骨髓抑制のない血液キメリズムおよび移植臓器の免疫寛容を促進する

Selective Bcl-2 inhibition promotes hematopoietic chimerism and allograft tolerance without myelosuppression in nonhuman primates



左から佐々木 元、広瀬 貴行、河合 達郎

佐々木 元 Hajime Sasaki
Postdoctoral fellow, Massachusetts General Hospital,
Department of Surgery, Harvard Medical School
(現 市立札幌病院 腎臓移植外科 医長)

広瀬 貴行 Takayuki Hirose
Postdoctoral fellow, Massachusetts General Hospital,
Department of Surgery, Harvard Medical School
(現 北海道大学病院 泌尿器科 助教)

河合 達郎 Tatsuo Kawai
Director, Legorreta Center for Clinical Transplant Tolerance
A. Benedict Cosimi Chair in Transplant Surgery, Professor of Surgery,
Massachusetts General Hospital, Department of Surgery,
Harvard Medical School

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact
佐々木 元 E-mail : hajimes1207@hotmail.com 所在地 : 060-0011 北海道札幌市中央区北 11 条西 13-1-1
U R L : https://www.city.sapporo.jp/hospital/clinic/service/kidney_transplant.html#doctor
広瀬 貴行 E-mail : hiroset.aka.yuki@me.com 所在地 : 060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目
U R L : <https://toms.med.hokudai.ac.jp/dept/staff/hirose/>
河合 達郎 E-mail : tkawai@mgm.harvard.edu 所在地 : White 521, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA
U R L : <https://www.massgeneral.org/doctors/16908/tatsuo-kawai>

Abstract

造血幹細胞移植 (HSCT) は、自己免疫疾患の治療、遺伝子治療、移植片の免疫寛容誘導など、現在の標準的な適応以外にも多くの応用の可能性がある。しかし、骨髄破壊的な前処置による重度の骨髄抑制およびその他の毒性により、より広範な臨床応用が妨げられている。ドナー造血幹細胞 (HSC) の生着を達成するためには、宿主 HSC を枯渇させることによってドナー HSC が生着するスペースを確立することが不可欠であると考えられる。これまでのところ、これは放射線照射や化学療法剤などの HSC の非選択的除去によってのみ達成されている。HSCT の臨床応用を拡大するためには、宿主の HSC をより選択的に除去できるアプローチが必要である。今回われわれは、臨床的に重要な非ヒト霊長類モデルにおいて、B 細胞リンパ腫 2 (Bcl-2) を選択的に阻害することで、骨髄細胞および制御性 T 細胞を維持しながら、HSC の部分的な除去と末梢リンパ球除去を達成した結果、血液キメリズムおよび移植腎の免疫寛容誘導に成功した。Bcl-2 阻害だけでは血液キメリズムを誘導するには不十分であったが、Bcl-2 阻害薬の追加により、従来必要とされていた全身照射の半分の線量にもかかわらず、血液キメリズムと移植腎の免疫寛容誘導が促進された。したがって、Bcl-2 の選択的阻害は、骨髄抑制を伴わずに血液キメリズムを誘導する有望なアプローチであり、様々な臨床的課題に対して HSCT をより実現可能にする可能性がある。



臓器移植の究極のゴールを目指して

私は、泌尿器科と腎臓移植を専門にしている臨床医です。大学院時代に免疫寛容について興味を抱き、大学院修了後に念願であったマサチューセッツ総合病院 (MGH) でのリサーチフェローとなり、Kawai/Cosimi Lab にてサル腎移植モデルにおける「免疫寛容誘導」の研究に 2 年間、従事しました。MGH での免疫寛容誘導の研究の歴史は古く、1980 年代にマウスをモデルにした血液 chimerism 誘導による免疫寛容誘導が報告され、1990 年代にマウスからサルへの応用が成功し、2000 年代にはヒトでの免疫寛容誘導も達成されています。しかしながら、プロトコルの副作用のためにまだ一般的な治療とはなっておらず、プロトコルをさらに改善する必要があります。実際の腎移植の現場では慢性拒絶反応は制御が困難で、免疫抑制剤の副作用も大きいものがあり、免疫寛容を誘導することがベストと実感する次第です。免疫寛容の研究をさらに発展させ世界に広げたいものです。(佐々木)

BCL-2 の選択的阻害は、移植腎の免疫寛容を誘導する新規戦略である

免疫抑制剤の進歩により、臓器移植における短期成績は飛躍的に改善しました。しかしながら、長期的な免疫抑制剤の内服は、腎毒性、日和見感染症、発がん、心血管系合併症などを引き起こし、移植臓器は機能しているものの患者が死亡するといった death with functioning graft が大きな問題となっています。また、現在の免疫抑制療法は、このような合併症を引き起こしながらも、慢性拒絶反応の発生を抑えることができず、移植臓器が機能を喪失することも多くあります。このため、免疫抑制療法に頼らずに移植臓器の生着を可能とする免疫寛容の誘導が、臓器移植医療における究極の目標と考えられています。免疫寛容を誘導する方法は、古くからマウスを中心に様々な方法で成功していますが、ヒトを含めた霊長類では血液キメラを誘導するアプローチにおいてのみ免疫寛容の成功が報告されています。免疫寛容誘導のための臨床試験は米国を中心に進められていますが、マサチューセッツ総合病院 (MGH) では最長 17 年以上も免疫抑制剤なしで正常な移植腎機能を維持している症例もあります。一方で血液キメラを誘導する前処置には、全身放射線照射や化学療法剤を使用することが必要で、一過性ですが顕著な骨髄抑制を伴います。免疫寛容を広く臨床応用するためには、全身照射や化学療法剤を使わずに骨髄抑制することなく、血液キメラを誘導できるプロトコルの開発が必要です。そこでわれわれは、BCL-2 阻害薬を用いることで骨髄抑制なく血液キメラを誘導したマウスにおける研究に注目しました。選択的 BCL-2 阻害薬であるベネトクラクスは、BCL-2 発現細胞にアポトーシスを誘導する慢性リンパ性白血病の治療薬ですが、われわれはこの薬剤により血液キメラと免疫寛容が骨髄抑制なしで誘導できるのではないかと考えました。それまでサルで成功している免疫寛容誘導法は、3Gy の全身照射と胸腺照射、抗胸腺細胞グロブリン、副刺激分子阻害薬、シクロスポリンを使うプロトコルでしたが、一時的に顕著な汎血球減少を伴うことが問題でした。そこで BCL-2 阻害薬を加えることで、全身照射の線量を半減 (1.5Gy) したプロトコルで血液キメラの誘導を試みました。血液キメラは、全身照射線量を半減したにもかかわらず従来よりも大きく改善し、移植腎の免疫寛容も 6 例中 5 例に誘導されました。血液キメラは、顆粒球、血小板、赤血球などの減少を伴うことなく誘導できており、このアプローチは骨髄移植一般にも広く応用できるものと思われます。BCL-2 阻害が血液キメラを骨髄抑制なしで促進する機序としては、ベネトクラクスが成熟顆粒球を温存したまま選択的にレシピエントの造血幹細胞を除去することによって、ドナーの造血幹細胞が定着するスペースを骨髄中に作るためであることを示しました。

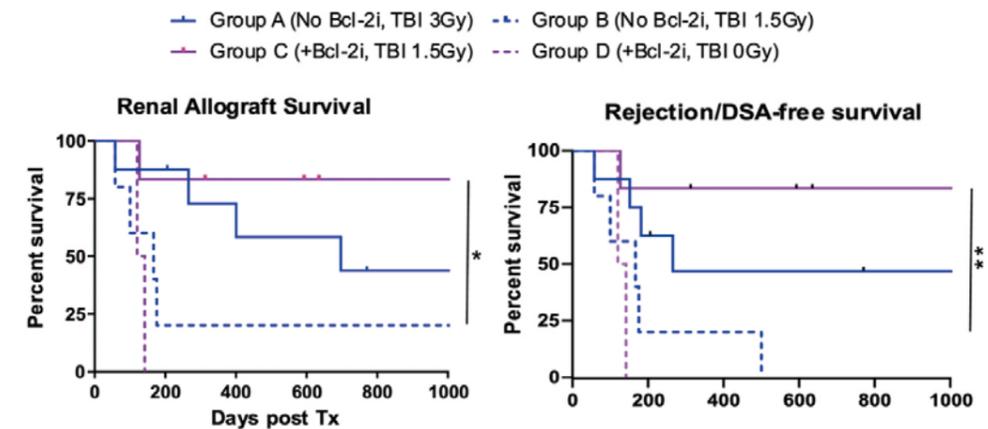


図 1 : 移植腎生着率 (左図) と拒絶反応および抗ドナー抗体の無発生率 (右図)

Group C (BCL-2 阻害薬 + 全身照射 1.5Gy) は、他の Group と比較して移植腎生着率の改善と、拒絶反応および抗ドナー抗体の発生の抑制が示された。

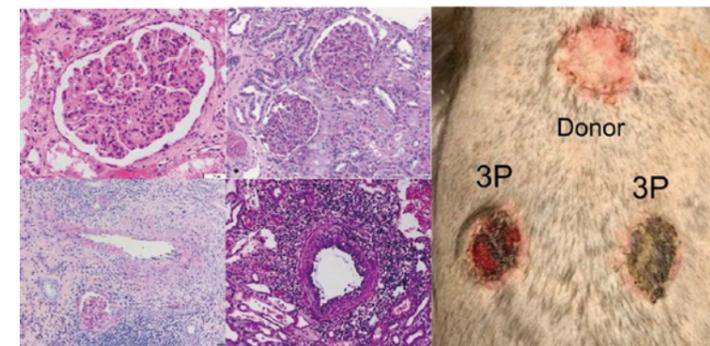


図 2 : 病理学的所見 (左図、中図) と皮膚移植所見 (右図)

(左上図) 慢性抗体関連型拒絶反応 (移植後 837 日目、Group A)
(左下図) 細胞性拒絶反応 (移植後 112 日目、Group B)
(中上図) 拒絶反応なし (移植後 804 日目、Group C)
(中下図) 細胞性拒絶反応 (移植後 120 日目、Group D)
(右図) Group C におけるドナー特異的な免疫寛容の誘導を証明するため、腎移植 1 年後にドナーと第三者 (3P) からの皮膚移植を行った。ドナー皮膚片の生着を認める一方で第三者の皮膚片は拒絶され、ドナー特異的な免疫寛容が示された。



レビー小体型認知症 / パーキンソン病マウスモデルにおいて p38 α 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 阻害は、ニューロンの p38 γ MAPK を回復させ、シナプス変性を改善する

Inhibition of p38 α MAPK restores neuronal p38 γ MAPK and ameliorates synaptic degeneration in a mouse model of DLB/PD



左から射場 美智代, Changyoun Kim, Eliezer Masliah

射場 美智代 Michiyo Iba

Biologist, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit, National Institute on Aging, National Institutes of Health

Changyoun Kim

Staff Scientist, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit, National Institute on Aging, National Institutes of Health

Eliezer Masliah

Director, Division of Neuroscience, National Institute on Aging, National Institutes of Health
Unit Head, Laboratory of Neurogenetics, Molecular Neuropathology Unit, National Institute on Aging, National Institutes of Health

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact
射場 美智代 E-mail: michiyo.iba@nih.gov 所在地: 35 Convent Drive, Building 35, Rm 1A1006, Bethesda, MD 20892, USA
U R L : <https://www.nia.nih.gov/research/labs/lng/molecular-neuropathology-unit>
Changyoun Kim E-mail: changyoun.kim@nih.gov 所在地: 35 Convent Drive, Building 35, Rm 1A1002, Bethesda, MD 20892, USA
U R L : <https://www.nia.nih.gov/research/labs/lng/molecular-neuropathology-unit>
Eliezer Masliah E-mail: eliezer.masliah@nih.gov 所在地: 7201 Wisconsin Avenue, Bethesda, MD 20814, USA
U R L : <https://www.nia.nih.gov/about/staff/masliah-eliezer>

Abstract

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) が細胞内で変化することは、レビー小体型認知症 (DLB) およびパーキンソン病 (PD) の病因に重要な役割を果たしている。MAPK のうち p38 α が活性化することと p38 γ が神経細胞内で異なる位置に分布することは、DLB と PD において神経炎症とシナプス変性に関連していることがわかってきた。今回われわれは、p38 α がこれらの疾患において、神経細胞内での p38 γ の分布様式とシナプスの機能障害に関連している可能性があるという仮説を立てた。この仮説を検証するために、in vitro および in vivo の DLB/PD モデルに、SKF-86002 という、p38 α/β を阻害することによって炎症を減弱することができる化合物を投与し、この化合物が p38 γ および神経変性病理に及ぼす影響を検討した。われわれは、ヒト野生型 α -サイヌクリンを過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて、SKF-86002 を投与すると神経炎症が減少し、シナプス、神経変性、運動行動の障害が改善されることを発見した。さらに、SKF-86002 の投与は、このマウスにおいて、p38 γ が細胞体からシナプスへ再分布することを促進し、 α -サイヌクリンの蓄積を減少させた。また、家族性 PD 患者 (α -サイヌクリン A53T 変異の保因者) および健常対照者由来の iPS 細胞から分化したニューロンを SKF-86002 で処理することによって、この化合物が p38 γ の再分布を促進することを見つけた。また、マイクログリアが SKF-86002 で前処理されたときにのみ、 α -サイヌクリンによって誘発された神経変性がこれらのニューロンで改善された。しかし、ニューロンを SKF-86002 で直接処理するのみでは、 α -サイヌクリン誘発性神経毒性に影響はみられなかったことから、SKF-86002 はマイクログリアを介して α -サイヌクリンによって誘発された神経毒性を阻害することが示唆される。これらの結果は、p38 α と p38 γ の間に機序的な関連があること、ならびに DLB/PD においてこの経路が治療標的となる可能性を示唆している。

レビー小体型認知症 / パーキンソン病で p38 γ は重要な役割を担っている

レビー小体型病 (Lewy body disease : LBD) は、 α -サイヌクリンの異常蓄積や拡散を特徴とする老化に関する神経変性疾患で、アメリカだけで 140 万人以上の方が罹患しています。LBD はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) に次ぐ認知症の原因であり、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB)、突発性パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD)、パーキンソン型認知症 (PD dementia : PDD) を含みます。p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼは、AD と関連する認知症の神経変性のプロセスに関与することがわかっています。われわれは最近、p38 γ が健常者やコントロールマウスでは神経細胞のシナプスに存在するのにに対し、DLB/PD 患者やモデルマウスで細胞体に凝集していることを見つめました。そこで、p38 α 阻害剤を投与することで p38 γ の局在をもとに戻せるのではないかと仮説を立て、これを検証しました。

ヒトの野生型 α -サイヌクリンを過剰発現させたマウス (α -syn tg) とその対照マウス (non-tg) に p38 α 阻害剤である SKF-86002 (SKF) を投与したところ、 α -syn tg で増加していた p38 α と、脳内での免疫を担っているアストロサイトやマイクログリアといった細胞が、対照の Vehicle を投与したマウスと比べて有意に減少しました。また、 α -syn tg では p38 γ がニューロンの細胞体内に α -syn の凝集とともに局在し、non-tg ではニューロンのシナプスに存在していたのが、SKF の投与によって、 α -syn tg でも non-tg と同様に細胞体での凝集からシナプスへと移動し、また α -syn の凝集も有意に減少しました。さらに、健常者と PD 患者由来の iPS 細胞から分化したニューロンを SKF で処理したところ、マウスの実験と同様に、p38 γ が細胞体からシナプスへと移動することがわかりました。SKF の処理がニューロンに直接効果があるのか、それとも免疫系を介しているのかを調べるために、マイクログリアを SKF で前処理した培養液と、対照の培養液でニューロンを処理したところ、マイクログリアで前処理したものを使ったときにのみ、 α -syn によって誘発された神経変性が改善されました。このことから、SKF はマイクログリアを介して、 α -syn によって誘発された神経毒性を阻害することが示唆されました。

今回の研究で、DLB/PD を含む α -サイヌクレイノパシーにおいて、p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼの阻害剤が、マイクログリアを介してニューロンの細胞体に凝集する p38 γ をシナプスへと戻し、さらに α -syn の凝集が抑えられることが示されました。今回見つかった p38 α のシグナル伝達系が今後、 α -サイヌクレイノパシーの治療ターゲットになる可能性が示唆されます。ただし、 α -サイヌクレイノパシーでは、他にも多くのシグナル伝達系が関与することがわかっていますので、他の系との関係もより詳しく検証していくことが必要です。

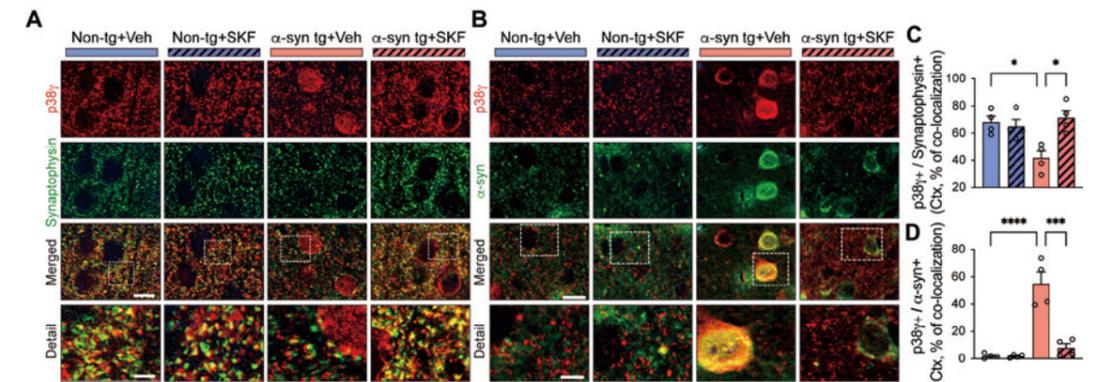


図1: SKF は α -syn tg で α -syn の凝集を減少させ、p38 γ を細胞体からシナプスへと移動させる
A, C: p38 γ (赤色) と Synaptophysin (シナプスマーカー、緑色) の Double staining.
B, D: p38 γ (赤色) と α -syn (緑色) の Double staining。SKF の投与で p38 γ の凝集がなくなり、シナプスへ移動、 α -syn も減少した。



神経変性疾患の機序の解明を目指して

私の所属するアメリカ国立衛生研究所は米国の首都ワシントン DC の郊外に位置し、自然の多く残る広大なキャンパスの中で、基礎から臨床にわたる様々な研究が行われています。われわれのラボでは、遺伝学、分子生物学、病理学、統計学、コンピュータサイエンス、AI、マシンラーニングなどの多岐にわたった様々な分野のスペシャリストが、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の解明と治療の開発に向けて日々研究しています。この冊子が、母校も指定校になっているスーパーサイエンスハイスクール指定校に配布されると伺いました。ぜひ母校の皆さんの目に留まると嬉しいです。

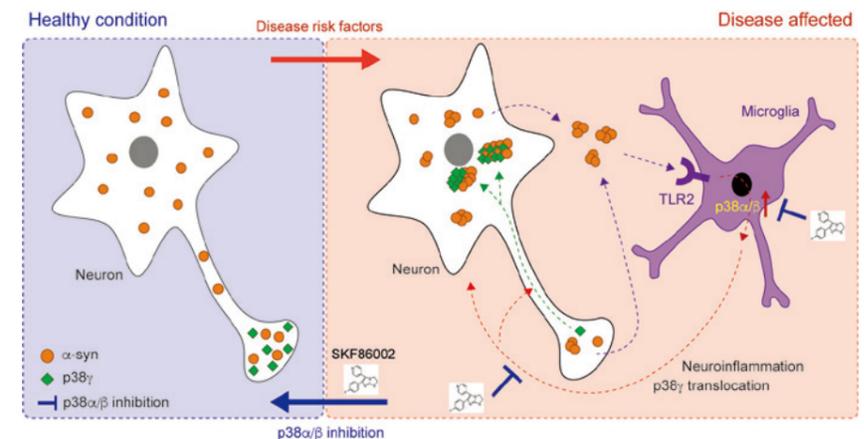
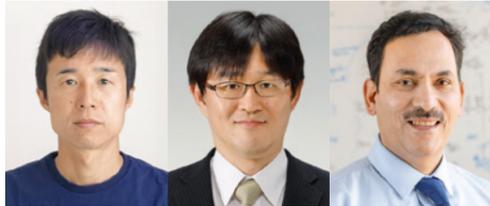


図2: α -サイヌクレイノパシーで p38 を阻害することで起こる分子のモデル
p38 阻害剤がマイクログリアに働きかけ、抗炎症効果が生じることによって、ニューロンのシナプスで起こっていた変性を改善する。



悪性黒色腫脳転移に対する遺伝子編集・ 改変幹細胞を用いた新規免疫療法の開発

Gene-edited and -engineered stem cell platform drives immunotherapy for brain metastatic melanomas



左から金谷 信彦、黒田 新士、Khalid Shah

金谷 信彦 Nobuhiko Kanaya
Postdoctoral Fellow, Center for Stem Cell and Translational Immunotherapy,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
(現 岡山大学病院 消化管外科 医員)

黒田 新士 Shinji Kuroda
岡山大学病院 低侵襲治療センター 講師

Khalid Shah
Professor, Center for Stem Cell and Translational Immunotherapy,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact 金谷 信彦 E-mail: nov19841026@okayama-u.ac.jp
所在地: 700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
U R L: <http://www.ges-okayama-u.com/>

黒田 新士 E-mail: shinkuro@okayama-u.ac.jp
所在地: 700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
U R L: <http://www.ges-okayama-u.com/>

Abstract

腫瘍溶解性ウイルス療法は、悪性黒色腫に対して治療効果が示されている一方、脳転移に対する効果には脳内運搬の問題があります。われわれはまず PTEN 欠損悪性黒色腫脳転移マウスモデルを作製し、原発性悪性黒色腫と比較して抗腫瘍免疫が抑制されていることを突き止め、臨床状況を模倣した脳転移モデル樹立に成功した。次に、2種類の腫瘍治療用幹細胞(SC)で構成される同種異系双子幹細胞(TSC)システムを開発した。1つのSCには腫瘍溶解性ヘルペスウイルス(oHSV)を搭載し、もう一方はCRISPR/Cas9技術を用いてネクチン1(N1)受容体をノックアウト(N1^{KO})させ、oHSVに対する耐性を獲得した上で顆粒球マクロファージ培地刺激因子(GM-CSF)などの免疫活性薬を産生するSCを作製した。まず悪性黒色腫マウスモデルを用いて、oHSVおよびGM-CSFを放出するTSCが樹状細胞およびT細胞を介する免疫応答を活性化することを示した。さらにわれわれは、GM-CSFと一本鎖可変フラグメント抗PD-1(TSC-G/P)を放出するSC^{N1KO}とSC-oHSVで構成されるTSCが、同系マウスおよび患者由来の軟膜播種ヒト化マウスモデルの両方において抗腫瘍免疫を活性化させることによって有意な治療効果をもたらすことを示した。本研究の結果は、悪性黒色腫脳転移に対する有望な免疫療法戦略となり、臨床試験への移行が期待される。



ボストン留学で得た生きる力・闘う力

私は、外科研修後大学院に進学し、基礎研究、特にトランスレーショナル研究に魅了されました。2019年2月より約4年間米国ハーバード医科大学大学院ブリガム・アンド・ウィメンズ病院で博士研究員として研究従事しました。CRISPR/Cas9などクロニング技術・知識を新たに学びつつ、その技術をいかにかん患者にトランスレーションできるかと考えました。もともと消化器外科医でありながら留学先は脳神経外科という少し異色ではありましたが、その分、幅広く人間関係や研究発想を構築することができました。COVID-19を含め様々な困難もありましたが、家族・同僚・友人に支えられ、非常に濃い研究生活を送ることによって、自身とても強くなったと思います。世界有数のアカデミック都市ボストンでもまれた経験のもと、日本でも世界に負けない研究をしていこうと思います！共同研究大歓迎です！いつでもご連絡下さい!! (金谷)

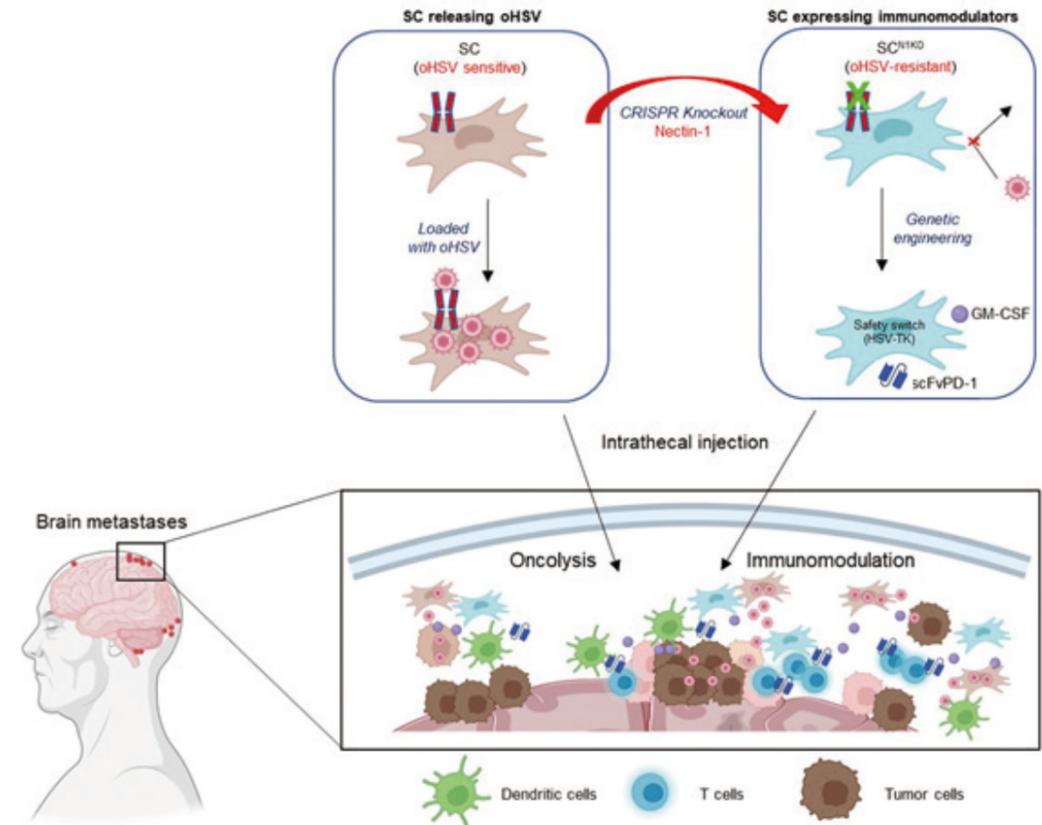
遺伝子改変幹細胞を用いた髄腔内運搬治療システムの構築

悪性黒色腫は欧米では頻度の高い悪性腫瘍の一つであり、進行がんの約50%で脳転移が出現します。免疫チェックポイント阻害剤が悪性黒色腫の標準治療となりましたが、脳内への薬剤運搬が課題となっています。一方、腫瘍溶解性ウイルスは、がんの中で増殖するよう遺伝子改変されたウイルスで、米国では悪性黒色腫に対してGM-CSFを産生する腫瘍溶解性ヘルペスウイルス(T-VEC)が薬事承認されています。しかし脳転移に対して治療エビデンスはなく、ウイルスの脳内運搬法の開発が望まれています。われわれは、間葉系幹細胞の持つ腫瘍移行性という特性に注目し、脳転移マウスモデルに対して腫瘍溶解性ヘルペスウイルス(oHSV)を搭載した幹細胞治療の有用性を報告してきました。今回、遺伝子工学を駆使して、oHSVと免疫活性薬を同時に脳内・髄腔内に運搬・治療する理想的なプラットフォーム開発を目指しました。

まず、脳転移の中でもより悪性度の高い軟膜播種マウスモデルの樹立に成功しました。その軟膜播種マウスモデルでは免疫抑制状態になっており、免疫原性を高めるoHSVの有用性が示唆されました。まずoHSV搭載幹細胞(SC-oHSV)を髄腔内投与すると、oHSVが効率よく腫瘍内に運搬されていることが示されました。次にわれわれは、oHSVと免疫活性薬の同時投与を可能にするために、Nectin-1というoHSV受容体を、CRISPR/Cas9技術を用いてノックアウトさせたoHSV抵抗性幹細胞(SC^{N1KO})を作製し、その細胞に免疫活性薬(GM-CSFや抗PD-1抗体)を遺伝子導入(SC^{N1KO}-GM-CSF/scFvPD-1)させました。この2つの幹細胞(TSC-G/P: SC-oHSV+SC^{N1KO}-GM-CSF/scFvPD-1)を髄腔内投与すると、樹状細胞とCD4⁺Tリンパ球、CD8⁺Tリンパ球をより誘導させることで有意な抗腫瘍効果を示し、oHSVと免疫活性薬(GM-CSF/抗PD-1抗体)を同時に運搬できるツイン幹細胞治療の開発に成功しました。

今後の臨床試験に向けて、自殺遺伝子であるHSV-TKをさらに遺伝子導入させたヒトTSC-G/P樹立にも成功しました。患者由来の軟膜播種ヒト化マウスモデルを用いて、ヒトTSC-G/P-TKの髄腔内投与を行ったところ、ヒト1型樹状細胞やCD4⁺Tリンパ球、CD8⁺Tリンパ球を活性化させ、腫瘍抑制効果ならびに延命効果が示されました。

腫瘍溶解性ウイルスは魅力的な治療薬ですが、局所投与可能な腫瘍に限定されていました。今回、開発したSC-oHSVは、原発巣だけでなく脳転移巣へも移行してくれるため、局所投与が困難な遠隔転移に対しても治療効果が期待できる治療法であり、ウイルス製剤の適応拡大につながる可能性があります。さらに、CRISPR/Cas9編集したoHSV抵抗性幹細胞に免疫活性薬を遺伝子導入させることによって、今まで不可能であったSCを用いたoHSVと免疫活性薬の同時運搬を可能にさせました。この新規遺伝子細胞治療法は、脳転移以外の遠隔転移に対しても応用が可能で、現在その有用性を研究しています。



図：腫瘍溶解性ウイルスと免疫活性薬を脳転移巣に運搬する間葉系幹細胞治療システム

1つの幹細胞にはoHSVを搭載し、もう1つの幹細胞にはCRISPR/Cas9技術でoHSV抵抗性の獲得後に免疫活性薬を搭載し、この2つの幹細胞を用いてoHSVと免疫活性薬の同時投与を可能にした。



頭蓋内動脈瘤血管組織で高頻度にみられる体細胞変異に起因するPDGFRBおよびNF-κBシグナル伝達の亢進

Increased PDGFRB and NF-κB signaling caused by highly prevalent somatic mutations in intracranial aneurysms



写真は中富 浩文

中富 浩文 Hirofumi Nakatomi
理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経動態医学連携研究チーム チームリーダー

島 康之 Yasuyuki Shima
理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経変性疾患連携研究チーム 上級研究員

笹川 翔太 Shota Sasagawa
理化学研究所 生命医科学研究センター がんゲノム研究チーム 研究員

太田 仲郎 Nakao Ota
札幌医科大学 脳卒中センター 副部長

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 中富 浩文 E-mail: hirofumi.nakatomi@riken.jp 所在地: 351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
U R L : <https://cbs.riken.jp/jp/faculty/bnd/>

Abstract

高致死性疾患であるくも膜下出血の主要因は頭蓋内動脈瘤(IA)の破裂であるが、IAの形成メカニズムは現在ほとんど不明である。われわれは66症例のIA組織(55症例の囊状動脈瘤および11症例の紡錘状動脈瘤)とペア血液検体を用いて全エクソームシーケンシング(WES)による体細胞変異のスクリーニングを実施した。WESで体細胞変異が同定された16個の遺伝子を標的ディープシーケンスで詳細に解析したところ、全サンプルに高頻度(92%:65例中60例)でこれらの遺伝子の変異を同定した。特に、6つの遺伝子(PDGFRB, AHNAK, OBSCN, RBM10, CACNA1E, OR5P3)の変異は、その多くがNF-κBシグナル伝達に関連しており、紡錘状IAと囊状IAの両方で高い割合(43%)で変異が認められた。われわれは、変異PDGFRBが恒常的に活性化されたERKおよびNF-κBシグナル伝達が細胞運動を増強し、in vitroで炎症関連遺伝子の発現を誘導することを見出した。空間トランスクリプトーム解析でも、IA患者の血管に同様の変化が検出された。さらに、ウイルスを用いて変異PDGFRBをマウス脳底動脈に過剰発現させたところ、動脈の紡錘状様拡張を誘発し、チロシナーゼ阻害剤スニチニブの全身投与によって血管拡張は遮断された。本研究は、紡錘状IAと囊状IAの両方において、高頻度でNF-κBシグナル伝達経路に関連する遺伝子が体細胞変異を起こしていることを示した。また、IAの薬理的介入を開発するための新たな研究の道を開いた。

脳動脈瘤の体細胞変異同定と薬剤治療開発の可能性

東大鉄門アメフト部の同窓生である松田浩一先生がバイオバンク・ジャパンの代表に就任された後の2017年に研究室を訪問し、脳動脈瘤変異同定についてご相談させていただいたのが、30人以上の共著者からなる本研究の発端でした。また同時期、20年来ご指導いただいている札幌医科大学の上山博康先生と同病院の谷川緑野先生に、脳動脈瘤のサンプル採取へのご協力をご快諾いただきました。2018年12月に松田先生からGWASの権威であられる鎌谷洋一郎先生をご紹介いただき、その際偶然にも理研横浜に移動される直前だった中川英刀先生が通りがかり、サンプル解析を引き受けていただくことになりました。その数か月後、初めてのサンプルからPDGFRβ遺伝子の変異が複数同定され研究が大きく展開しました。一方、2018年5月に私が理研CBSで研究室を開くことになり、当時CBSに在籍しておられた加藤忠史先生に研究をご紹介したところ、全面協力をいただくことになり、分子・モデル動物の研究を開始することができました。また、私の大学院生をご指導いただいた岡部繁男先生からご紹介いただいた大塚稔久先生には細胞・生化学でご協力をいただき、和田洋一郎・栗原裕基両先生からご紹介いただいた仲木竜先生には網羅的発現解析にご尽力いただくなど、数多くの分担研究者との関係性が自然に紡がれることで実りある共同研究を行うことができました。

本研究の重要な発見は、脳動脈瘤の発生に体細胞変異が関与する強力な証拠を提示したこと、変異遺伝子間に共通したパスウェイを同定したこと、さらに脳動脈瘤の薬剤治療の可能性を切り拓いたことの3点です。脳動脈瘤の病因に関しては、血管壁へのストレスや喫煙・飲酒などの環境要因、遺伝的要因などが提唱されてきましたが、本研究は採取したほとんどの脳動脈瘤に体細胞変異があることを示しました。また、それらの変異はNF-κBパスウェイに関与しており、脳動脈瘤の発生・成長に共通のシグナル経路に関与していることが示唆されました。さらに、PDGFRBの変異体をマウス脳底動脈にウイルスで導入することにより血管拡張を誘導し、受容体チロシナーゼ阻害剤スニチニブの投与で抑制することに成功しました。これにより、新たな脳動脈瘤動物モデルと薬剤試験の系を樹立できました。

現在、外科的介入以外の脳動脈瘤の治療法は確立しておりませんが、本研究は脳動脈瘤を薬剤投与で進行抑制・治療できる可能性を示しました。論文の作成に至るまで、多くの方々のご協力を得ることができ、その結果、変異同定からインフォマティクス・生化学解析・動物モデル作製に至るまで、強力な研究体制を整えることができました。今後はこのネットワークを活かし、脳動脈瘤と脳動脈瘤奇形に対する新しい創薬開発に関する新発見を続々発表していく所存です。

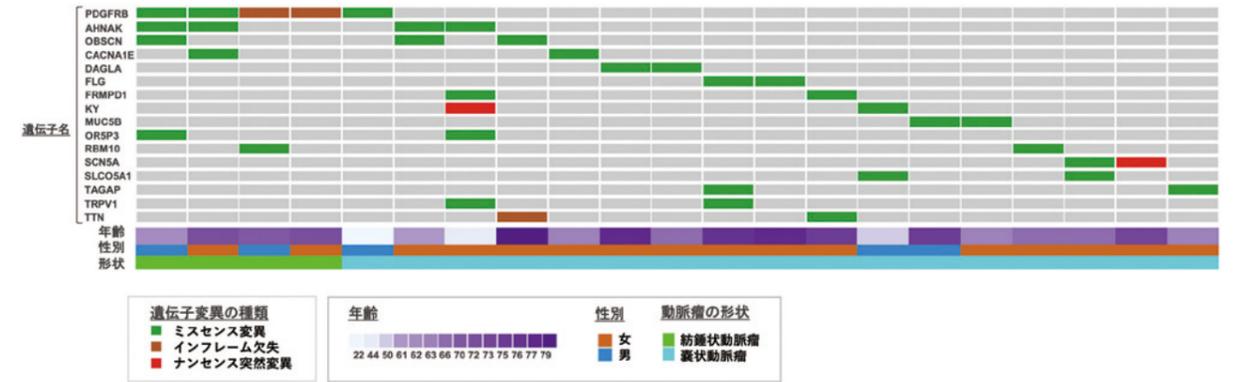


図1: 脳動脈瘤に特異的な体細胞遺伝子変異が高頻度で見られた16個の遺伝子とその症例。脳動脈瘤に特異的な体細胞遺伝子変異のうち、16個の遺伝子に関わる動脈瘤症例を示す。16遺伝子は炎症反応や腫瘍形成に関わるNF-κBシグナル伝達経路に関連していた。



本研究のチーム体制

大学院生・研究員、共同研究の募集を随時行っております。興味のある先生はぜひ中富(hirofumi.nakatomi@riken.jp)にお声がけください。

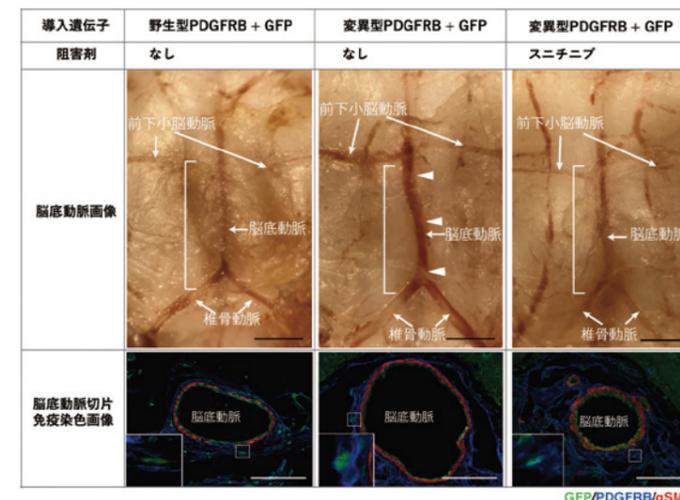


図2: マウス紡錘状動脈瘤モデルでの血管径拡張とスニチニブ投与による動脈瘤化の抑制。PDGFRB変異型を導入したマウス(中)では、野生型を導入したマウス(左)と比べ血管径拡張と形態変化が見られた。チロシナーゼ阻害剤であるスニチニブで拡張と変化が抑制された(右)。



フソバクテリウム感染は子宮内膜線維芽細胞の表現型転換を介して子宮内膜症の発症を促進する

Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts



近藤 豊 Yutaka Kondo
名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学 教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact E-mail: ykondo@med.nagoya-u.ac.jp
所在地: 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
URL: https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_l/laboratory/basic-med/oncology/cancer-bio/
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/cancerbio/>

Abstract

逆行性月経は子宮内膜症の原因として広く受け入れられている。しかし、逆行性月経を経験したすべての女性が子宮内膜症を発症するわけではなく、これらの観察の根底にある機構はまだ理解されていない。本研究では、卵巣子宮内膜症の形成におけるフソバクテリウム (*Fusobacterium*) の病原性の役割を証明した。対象とした女性コホートでは、子宮内膜症患者の64%で子宮内膜にフソバクテリウム浸潤が認められたのに対し、対照者では10%未満であった。免疫組織化学的および生化学的分析により、子宮内膜細胞のフソバクテリウム感染に起因する活性化トランスフォーミング増殖因子β (TGF-β) シグナル伝達が、静止線維芽細胞からトランスジェリン [transgelin (TAGLN)] 陽性筋線維芽細胞への移行を引き起こしたことが明らかになった。トランスジェリンは、*in vitro* で増殖、接着および遊走する能力を付与した。子宮内膜症の同系マウスモデルにフソバクテリウムを接種すると、TAGLN陽性筋線維芽細胞が顕著に増加し、子宮内膜症病変の数と重量が増加した。さらに、抗生剤治療は、子宮内膜症病変の形成を大きく妨げ、マウスモデルにおいて病変の数と重量を減少させた。われわれのデータは、フソバクテリウム細菌感染を介した子宮内膜症の病因の機構を支持し、この細菌の根絶は子宮内膜症を治療する一つの方法であることを示唆している。



「がんの弱点を見つけて新しい治療法の開発を目指す!」が研究室のテーマだったので…。

私たちの研究室では、遺伝子の制御に関わるエピゲノムを中心としたがんの研究を行っています。今回の研究は本学産婦人科学との共同研究によるものです。これまでのがん関連線維芽細胞の可塑性の研究や、フソバクテリウム感染と大腸がんのエピゲノム変化についての研究から得られた知見を背景としています。筆頭著者の村岡彩子さん(産婦人科)が大学院生として加わり、子宮内膜症を構成する線維芽細胞の遺伝子発現様式を同定することから始まりました。研究を進めていく過程で、当初まったく予想していなかったフソバクテリウム感染による子宮内膜症の発症機序を発見しました。本研究の発見が、子宮内膜症の新たな治療の選択肢につながることを期待しています。

子宮内膜のフソバクテリウム感染は子宮内膜症の発症を促進する

子宮内膜症は、生殖年齢女性の約10%が罹患し、骨盤痛、不妊症、がん化など様々な問題を引き起こす疾患で、その疾患発症メカニズムは卵管を介した月経血の腹腔内への逆流が一要素として考えられています。現時点での子宮内膜症の治療法はホルモン剤内服による偽閉経療法や手術療法での病巣切除ですが、どちらの治療も薬剤の副作用や術後の高い再発率などが問題となっています。また、どちらの治療も妊娠に与える影響が大きく、妊娠希望の女性にとって安全に使用できる非ホルモン性の新規治療戦略が望まれています。本研究では、子宮内膜症の発症メカニズムを解明し、妊娠希望の女性も使用可能な新規治療標的を見つけることを目的としました。

正常な子宮内膜線維芽細胞と子宮内膜症病変部の線維芽細胞の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、子宮内膜症病変部の線維芽細胞でTransgelin (TAGLN) の発現が顕著に上昇していることがわかりました。TAGLN陽性の線維芽細胞は、子宮内膜症の発症に関わる増殖、遊走、腹膜中皮細胞への接着を亢進させる筋線維芽細胞の性質を示しました。線維芽細胞のTAGLNの発現誘導因子として、子宮内膜に浸潤するマクロファージが増加しTGF-βを産生していることに注目し、子宮内膜微小環境内の細菌叢を解析した結果、子宮内膜症患者の子宮内でフソバクテリウム (以下Fuso) 感染が有意に増加していることを見つけました。細胞実験でも、Fusoとの共培養でマクロファージの形質転換が生じ、TGF-βを分泌するM2マクロファージへの変化が確認されました。さらに、分泌されたTGF-βを含有する細胞上清を正常子宮内膜線維芽細胞に添加することで、TAGLN陽性の筋線維芽細胞への変化が確認できました。Fusoは口腔内や腸管内にも存在し、大腸がんの発症に関与する菌体として知られています。Fusoが子宮内膜症病変形成に関与するかを調べるため、内膜症モデルマウスを用いて検証しました。マウスの子宮内にFusoを感染させると、病変形成の個数および重量が増悪し、さらに、感受性のある抗生剤で除菌を行うと病変形成が改善することがわかりました。

本研究から、抗生剤治療は子宮内膜症患者にとって、病態発症メカニズムに即した非ホルモン性治療としての新規治療戦略となる可能性があります。さらに、子宮内膜症は卵巣がんの前がん病態であることや、TAGLN陽性筋線維芽細胞はがん促進タイプの線維芽細胞として知られることから、今後Fusoの感染と発がんの関係を明らかにする必要があります。本研究成果を受け、子宮内膜症患者への抗生剤治療の有効性を検討するため臨床研究を計画しています。

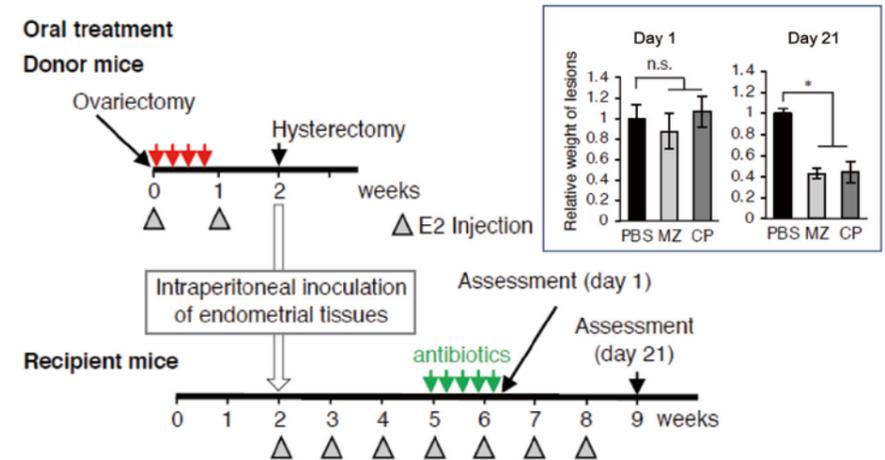


図1: 子宮内膜症モデルマウスを用いた抗生剤治療の有効性の検討

子宮内膜症モデルマウス (赤色矢印、Fuso感染) で内膜症病変を樹立後に、抗生剤 (MZ: メトロニダゾール、CP: クロラムフェニコール) を経口投与すると、Fusoの除菌とともに内膜症病変が縮小した。

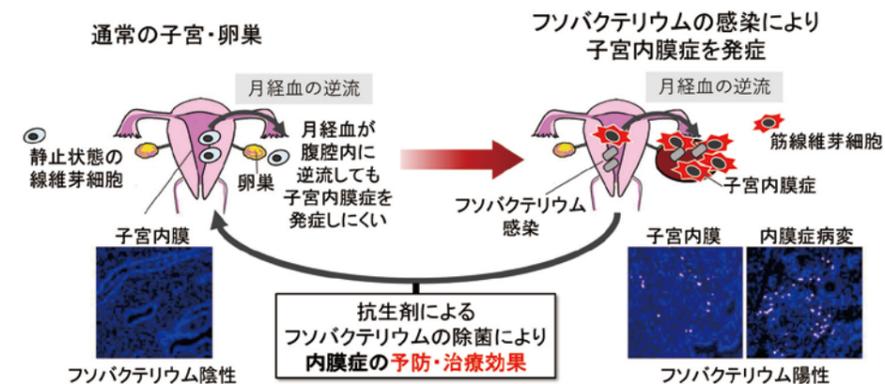


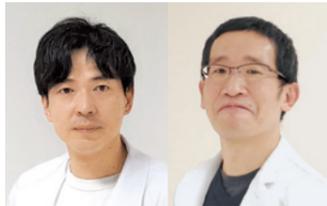
図2: 子宮内膜症の発症のメカニズムと新規治療法の開発

フソバクテリウム感染が子宮内膜の微小環境を変化させることで、線維芽細胞がTAGLN陽性の筋線維芽細胞に転換し、子宮内膜症の発症を促進する。抗生剤治療は子宮内膜症の新規治療法となる可能性が期待できる。



低酸素誘導因子(HIF)-1 α を介した癌胎児性抗原関連細胞接着分子1(CEACAM1)の選択的スプライシングはヒトおよびマウスにおいて肝虚血への耐性を向上させる

Alternative splicing of CEACAM1 by hypoxia-inducible factor-1 α enhances tolerance to hepatic ischemia in mice and humans



門野 賢太郎 Kentaro Kadono
京都大学附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科 特定病院助教
影山 詔一 Shoichi Kageyama
京都大学附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科 特定病院助教

左から門野 賢太郎、影山 詔一

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 門野 賢太郎
E-mail: kentaro.kadono1009@gmail.com
所在地: 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
U R L: <https://hbptsurgery.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

影山 詔一
E-mail: jinbay@kuhp.kyoto-u.ac.jp
所在地: 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
U R L: <https://hbptsurgery.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

Abstract

選択的スプライシング(AS)は転写応答と環境ストレスへの細胞適応を促進するが、臓器移植におけるその貢献は評価されていない。上皮、内皮、免疫細胞に発現する膜貫通型胆汁性糖蛋白である癌胎児性抗原関連細胞接着分子(Ceacam1; CD66a)が、ドナー肝移植の質を決定することを示した。ここでは、Ceacam1のASがマウスおよびヒトの肝臓における虚血再灌流傷害(IRI)にどのように影響するかを検討した。われわれは、短い細胞質アイソフォームであるCeacam1-Sが、マウスにおける温虚血再灌流傷害の初期急性期および後期回復期に増加することを見出した。Ceacam1欠損マウス肝臓にアデノウイルスCeacam1-Sをトランスフェクションすると、Ask1/p-p38細胞死経路が抑制され、低酸素誘導性の細胞接着の喪失が軽減された。Ceacam1-Sを選択的に誘導するようにデザインされた核酸抑制作用のあるモルフォリノは、in vitroで肝細胞培養を温度誘導性ストレスから保護した。ルシフェラーゼアッセイおよびフロマチン免疫沈降アッセイにより、低酸素誘導因子-1 α (Hif-1 α)のマウスポリピリミジン経路結合タンパク質1(Ptbp1)プロモーター領域への直接的結合が同定された。ジメチルオキサリルグリシンは、プロリルヒドロキシラーゼドメイン含有タンパク質1を阻害し、Ceacam1-SのASを促進することにより、マウスの肝臓を温IRIストレスおよび肝細胞損傷から保護した。最後に、46人のヒトドナー肝移植片の解析により、CEACAM1-Sは移植前のHIF1Aの発現と正の相関を示すことが明らかになった。このことは、TIMP1、総ビリルビン、炎症促進性MCP1、CXCL10 cytokines、免疫活性化マーカー IL17Aの低下、胆管吻合による遅発性合併症の発生率の低下など、良好な移植転帰とも相関していた。このトランスレーショナルスタディにより、マウスHif-1 α が制御するCeacam1のASが、Ptbp1プロモーター領域の転写調節を介して、肝臓移植におけるIRIストレスおよび組織損傷に対する肝保護の機能的基盤となることが示された。



京都大学肝胆膵・移植外科と UCLA 肝移植研究室

京都大学肝胆膵・移植外科は国内最大規模の肝移植センターであるとともに、肝臓癌・膵臓癌などの腫瘍の治療も多数行うなど、非常に臨床のアクティビティが高い教室です(写真上段)。波多野悦朗教授(写真上段中央)の指導のもと、大学院4年間は3ヵ月を除いて病棟フリーで研究し、卒業後も積極的に海外留学するなど、臨床だけでなく、移植、癌、線維化、再生医学またはiPSなどの研究にも打ち込める環境が実現しています。UCLA肝移植研究室には当教室から継続的に複数名が留学し、Kupiec博士(写真下段中央)の指導のもと、肝臓のIRIの研究を行っています。研究に没頭しながらも、ラボでは本論文の筆頭著者である米国人基礎研究者ケン(Kennethの愛称: 左から5番目)や中国からの留学生たちとも気楽な会話が飛び交いました。西海岸らしいラフな雰囲気は、自由・多様性を重んじる京都大学の雰囲気と通じるところがあるように感じました。また留学後も、基礎研究の経験を、臨床肝移植を通して振り返りつつ、新たな疑問点に向き合うことができます。

肝移植におけるCeacam1 選択的スプライシングの役割

カリフォルニアのロサンゼルスにあるUCLAの肝移植研究所では、京都大学肝胆膵・移植外科教室から継続的に複数名が留学し、肝移植に伴う虚血再灌流障害(IRI)の研究を進めてきました。特筆すべきこととして、従来のマウス虚血再灌流障害モデルに加え、数年前から極めて技術的に困難であるマウス肝移植モデルに長時間のグラフト冷保存を導入したモデルを影山が完成したこと、また小島らがその技術を引き継いで継続的に使用し、臨床肝移植を忠実に再現しているのみならず、ドナーもしくはレシピエントにトランスジェニックマウスを使うことで分子的なメカニズム解析を行う利点が得られました(図)。ラボの一つのテーマとして、免疫チェックポイント分子の一つであるTIM3のIRIへの影響に関して内田が報告しましたが(Gastroenterology, 2010;139:2195-2206.)、近年はそのリガンドの一つとして知られるCeacam1という分子に着目し、影山・中村らは肝臓におけるCeacam1のASK1-p38経路の抑制を介した冷刺激に対する保護作用を(J Clin Invest. 2020;130:2689-2704.)、平尾らは好中球のCeacam1がNetosisを抑制することを(J Clin Invest. 2023;133:e162940.)、また小島と門野らは移植免疫におけるCeacam1-TIM3の相互作用について(Gastroenterology. 2023;165:1233-1248.e9.)報告してきました。

われわれの同僚であった、米国人基礎研究者のKenneth Deryは、別のラボで癌の領域を中心に、Ceacam1の選択的スプライシングについて研究していましたが、当ラボに移って、肝移植における意義について研究を開始しました(Hepatology. 2020;72:1056-1072.)。Science Translational Medicineに掲載された本論文では、初代肝細胞を用いた培養実験により、虚血により誘導されるHif-1 α が転写因子Ptbp1を介してCeacam1の選択的スプライシングを制御した結果、短い細胞質アイソフォームタイプのCeacam1-Sが増加し、ASK1-p38経路を抑制することが証明されました。一方、マウス肝移植モデルのドナーにトランスジェニックマウスを適用して、肝臓の長い細胞質アイソフォームタイプのCeacam1-Lは肝移植後の肝障害およびグラフト生存率を悪化させることが証明されました(図)。

本研究は、今まで知られることがなかった、転写後修飾が肝移植の成績に影響しうることを報告し、さらに短い細胞質アイソフォームタイプのCeacam1の肝移植の治療標的としての可能性を示しています。

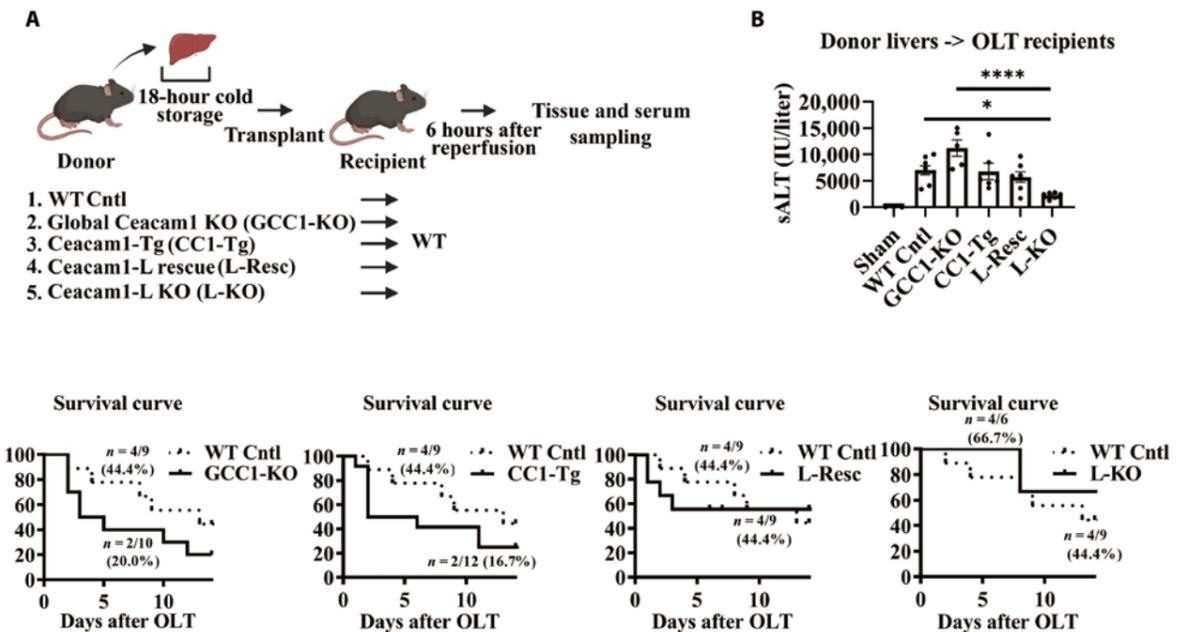


図: ドナーにCeacam1トランスジェニックマウスを適応したマウス肝移植

18時間冷保存を伴う肝移植モデルのドナーに、野生型マウスをコントロール(1)として、各種Ceacam1のトランスジェニックマウス(2~5)を適応し、再灌流6時間後の肝臓・血清を採取した(図A)。血清中ALT値の比較(図B)。カプランマイヤー法による生存率の結果(図C)。



ACE2デコイの吸入投与は、前臨床モデルにおいて SARS-CoV-2 感染症に対する治療効果を示す

An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models



左から岡本 徹、鈴木 達也、伊東 祐美

岡本 徹 Toru Okamoto
順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 教授
鈴木 達也 Tatsuya Suzuki
順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 助教
伊東 祐美 Yumi Itoh
順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学 助教

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact 岡本 徹 E-mail : virology-lab@juntendo.ac.jp
所在地 : 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1
U R L : <https://virology-lab.juntendo.ac.jp/>

Abstract

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のオミクロン株は、ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染によって引き起こされる液性免疫によるプレッシャーの下で継続的に進化し、その結果生じたオミクロンサブバリエントは、さらなる免疫回避と抗体逃避を示す。これまでに SARS-CoV-2 のレセプターであるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) に着目し、ウイルスとの相互作用を亢進させた高親和性 ACE2 組換え体を IgG1 Fc ドメインと融合させ、ACE2 デコイ (囃: おとり) として SARS-CoV-2 感染を中和するための代替モダリティとなる可能性を検討してきた。本報告では、改変された ACE2 デコイが、現在臨床で使用されている中和抗体を完全に回避する、現在出現中の XBB 株や BQ.1 株などのオミクロンサブバリエントに対する中和活性を保持していることを示した。SARS-CoV-2 は、中和剤の最適濃度以下で、野生型 ACE2 デコイおよびモノクローナル抗体を逃避する SARS-CoV-2 変異体を生成したが、高親和性 ACE2 デコイに対して逃避変異体は出現しなかった。さらに、エアロゾル化した ACE2 デコイの吸入は、SARS-CoV-2 に感染したげっ歯類において、静脈内投与と比較して 20 分の 1 の用量で同程度の治療効果が認められることを確認した。さらに、高親和性 ACE2 デコイは、SARS-CoV-2 に感染したカニクイザルに対して治療効果を示した。これらの結果は、この高親和性 ACE2 デコイが免疫回避 SARS-CoV-2 変異体を克服するための有望な治療戦略であり、吸入投与により COVID-19 治療の有効性を高めるための非侵襲的アプローチと考えられる。



感染症を科学する

私たちの研究室は、ウイルスという小さな病原体がどのように細胞に侵入し増殖して病気が引き起こされるのかを研究し、新しい治療方法を提案するため日々研究をしています。ジカウイルスやエボラウイルス、新型コロナウイルスの流行は、新興・再興感染症と言われ、人類の脅威となる多くのウイルス感染症が今なお存在しており、これらの感染症の治療薬やワクチンの開発につながる基礎研究は、社会的要請度の高い研究分野だと考えられます。中でも、ヒトの肝臓で持続感染する C 型肝炎ウイルスや B 型肝炎ウイルスは、肝疾患を発症する分子機序は不明なままです。また、C 型肝炎ウイルスと類縁のジカウイルスや日本脳炎ウイルス、デングウイルスの病原性発症機構はわかっていません。新型コロナウイルスは、ウイルス学を志すものとして避けられない研究です。これらウイルスを用いて、どのようにヒトに病気を引き起こすかを培養細胞や動物モデルを使って科学的に検討しています。



順天堂大学大学院 医学研究科 微生物学
<https://virology-lab.juntendo.ac.jp/>

新型コロナウイルス治療薬としての高親和性 ACE2 デコイの有用性

本研究は、京都府立医科大学循環器内科の星野温先生、大阪大学蛋白質研究所の高木淳一先生との共同研究で開発した高親和性 ACE2 デコイを用いた SARS-CoV-2 の治療薬としての有用性を検討しました。高親和性 ACE2 は、蛋白質工学の手法によりウイルスとの結合力が約 100 倍高まっています。この高親和性 ACE2 をデコイ (おとり) として用いることで、COVID-19 の治療薬としての有用性を長く検討しています。これまでに、げっ歯類を用いた感染モデルでの治療効果や、耐性ウイルスが出現しにくいこと、それまでに出現したウイルスの変異株に対して同程度の治療効果が得られることを確認してきました。

本研究報告では、野生型 ACE2 と高親和性 ACE2 に対して逃避する SARS-CoV-2 変異体の出現を検討した結果、野生型 ACE2 を逃避する SARS-CoV-2 変異体が出現しましたが、高親和性 ACE2 デコイに対して逃避変異体は出現しませんでした。野生型 ACE2 を逃避できる SARS-CoV-2 は高親和性 ACE2 に対しても逃避能を有することから、高親和性として逃避変異の出現を抑えられることがわかりました。また、薬剤の投与方法を検討した結果、従来の抗体医薬で主に使用されている静脈投与に比べ、エアロゾルを用いた吸入投与では薬剤を 20 分の 1 に減らすことができるとわかりました。また、SARS-CoV-2 に感染したカニクイザルに高親和性 ACE2 を投与することによって、肺でのウイルス量、肺炎症状に改善が認められ、顕著な治療効果が観察されました。

本研究により、高親和性 ACE2 デコイが COVID-19 治療薬として有用であることがわかりました。今後は、高親和性 ACE2 の、医薬品として製剤化を目指すためのマスターセルバンク (MCB) の作製や、吸入投与を目指した高親和性 ACE2 デコイの粉末化などの課題に取り組んでいきたいと考えています。SARS-CoV-2 に対する治療薬としての高親和性 ACE2 デコイの実現の可能性は低いかと思いますが、新たな新型コロナウイルスの出現に対する準備薬として有用だと考えられます。さらには、逃避ウイルスの出現の検討や、吸入薬の有用性を明らかにした成果から、呼吸器感染症に対する治療薬モダリティとしてのレセプターデコイの開発が期待されると考えられます。

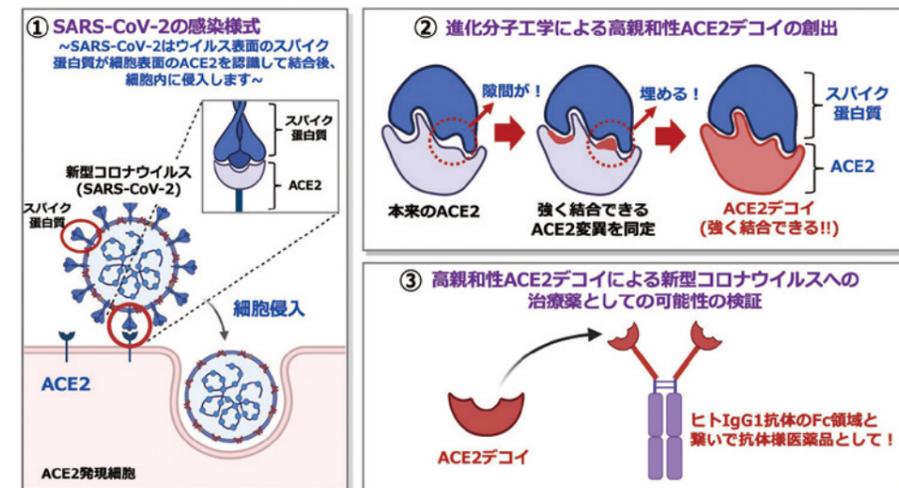


図 1: 研究背景

①新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染様式。SARS-CoV-2 は細胞表面の ACE2 と結合して細胞内に侵入する。
②研究グループでは、高親和性 ACE2 デコイを創出し、③ COVID-19 治療薬としての検討を重ねている。



図 2: 研究成果のまとめ

①高親和性として、耐性ウイルスの出現を抑えることができた。②薬剤の動態を確認し、吸入投与により薬剤量を 20 分の 1 に減らすことができた。③ SARS-CoV-2 感染カニクイザルを治療することができた。



血管周囲三次リンパ組織に存在する幹細胞様CD4陽性T細胞が自己免疫性血管炎を持続させる

Stem-like CD4⁺ T cells in perivascular tertiary lymphoid structures sustain autoimmune vasculitis



佐藤 有紀 Yuki Sato
Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact E-mail: sato.yuki@mayo.edu
所在地: 200 First St. SW, Rochester, MN 55905, USA

Abstract

中型・大型の弾性動脈を標的とする自己免疫性血管炎(巨細胞性動脈炎)は、失明・脳卒中・大動脈瘤など重篤な合併症を引き起こす。免疫抑制療法に抵抗性を示すことが多く、長い年月をかけて緩徐に進行するが、大血管特異的な炎症が長期間維持されるメカニズムは長年不明であった。本研究では、ヒト大動脈炎サンプルと血管炎ヒト化マウスモデルを用いて血管炎組織に常在する免疫細胞の解析を行い、自己免疫性血管炎の組織自律性をもたらす責任細胞としてstem-like CD4⁺ T cellsを同定し、それらが血管周囲に誘導される三次リンパ組織に存在することを見出した。stem-like CD4⁺ T cellsは転写因子TCF1を高発現し、TCR刺激に応じて自己複製するとともに、TCF1発現の低い2種類のエフェクターCD4⁺ T細胞であるEOMES⁺細胞障害性T細胞とBCL6⁺濾胞状T細胞へと分化する。stem-like CD4⁺ T cellsは、主に大動脈の外膜に存在する三次リンパ組織内に存在し、TCF1発現の低いT細胞は主にTLS外部に分布していた。TCF1を高発現するT細胞を含んだ血管炎患者末梢血を用いて誘導したヒト化マウス血管炎では、異なるホストマウスへ血管炎を継代できたのに対し、IL-7受容体をマーカーとしてTCF1を高発現するT細胞を除去した患者末梢血を用いて作成したマウスでは、血管炎が持続せず異なるホストマウスへの血管炎の継代が損なわれた。以上の結果から、三次リンパ組織に常在するTCF1^{hi} CD4⁺ T細胞が疾患幹細胞として機能し、持続的にエフェクターCD4⁺ T細胞を供給することで血管特異的な炎症を持続させることが明らかにされた。本結果は、自己免疫疾患の根治には現行治療で標的としているサイトカインやエフェクター細胞のみならず、stem-like CD4⁺ T cellsを標的とすることが必要であることを示している。



慢性炎症性疾患の根治を目指して

本研究は、Mayo ClinicのCornelia M. Weyand/Jorg Goronzy lab(ご夫妻のjoint lab)で行いました。当ラボでは、Mayo Clinicの豊富なヒトサンプルを用いて、臨床現場でのresearch questionをもとにtranslational researchを意識した基礎研究に取り組んでおります。当ラボには才能豊かな研究者が世界各国から集い、免疫老化と自己免疫疾患(主に関節リウマチと巨細胞性動脈炎)を対象に長年研究を展開しています。ヒト疾患を直接研究対象とすることは刺激的である一方、個体差の大きいヒトサンプルを扱う難しさも実感しております。清潔で治安がよく、自然豊かなRochesterは研究に最適な環境であり、ヒト疾患の本質的理解に迫るScienceを目指して日々研究に取り組んでおります。

ヒト自己免疫疾患を駆動する疾患幹細胞およびそのニッチの同定

自己免疫疾患は、医学が飛躍的に発展した現代においてもその診断や治療に困難を伴う難病であり、先進国を中心にその有病率は増加の一途を辿っています。生物学的製剤の開発により自己免疫疾患の治療は飛躍的な発展を遂げましたが、多くの自己免疫疾患において完全に炎症を抑えることは困難であり、長い年月をかけて標的臓器を破壊する慢性炎症の管理が課題となっています。自己免疫疾患はこの「慢性炎症」と「臓器特異性」という2つの性質で特徴づけられますが、特定の臓器における炎症がどのようなメカニズムで維持されるかは長年不明でした。

今回私たちは、巨細胞性動脈炎という自己免疫疾患を題材として本課題に取り組みました。まずヒト大動脈炎組織の解析を行い、解析した22症例全例で大動脈の外膜の血管周囲に異所性リンパ組織である三次リンパ組織(tertiary lymphoid structure: TLS)が誘導されていることを見出しました。同サンプルのbulk RNA-seq解析ではCD4⁺ T細胞が増加しているものの、活性型メモリーCD4⁺ T細胞は一部で多くはresting stateで大動脈に存在していることがわかりました。次に、ヒト患者検体を用いてマウス内でヒト疾患を再現するヒト化マウスを作成し、CD4⁺ T細胞を単離してシングルセル解析を行い、TCF1高発現で特徴付けられるstem-like CD4⁺ T cellsを同定、この細胞がclonal expansionしながら自己複製すると同時に、血管炎を誘導するcytotoxic CD4⁺ T cellsおよびTfh/Tphなどのエフェクター細胞に分化することを証明しました。さらに、本細胞がTLSをニッチとしてヒト大動脈炎組織にも存在すること、ヒト化マウスで同定したその他のエフェクター細胞がヒト大動脈炎でも存在することを見出しました。

以上の結果から、TLSに常在するstem-like CD4⁺ T cellsが自己免疫疾患の疾患幹細胞として機能し、持続的にエフェクターT細胞を供給することで臓器特異的な炎症を維持することがわかりました。本知見は、エフェクターT細胞およびその産産物であるサイトカインを標的とした現行の自己免疫疾患の治療は不十分であり、疾患の「種」となるstem-like CD4⁺ T cellsおよびそのニッチを標的とした治療の必要性を示すものです。TLSは自己免疫疾患のみならず、がんや感染症、老化など様々な慢性疾患で誘導され、組織抗原特異的な免疫応答の起点となり、疾患の予後に影響を及ぼすことから、近年幅広い分野で注目を集めています(Sato et al., Nat Rev Nephrol. 2023;19:525-537.)。自己免疫疾患の慢性期にはTLSが誘導されることから、本知見が幅広い自己免疫疾患に共通した病態基盤である可能性が示唆されます。今後のさらなる研究成果の蓄積により、従来の治療とは異なる自己免疫疾患の創薬標的の発見につながることを期待しています。

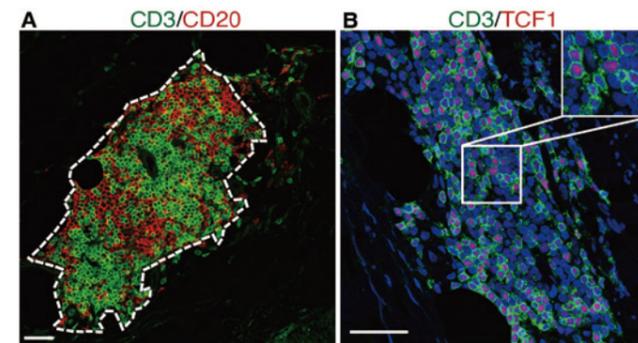


図1: ヒト大動脈炎で誘導される三次リンパ組織
ヒト大動脈炎組織の免疫染色。三次リンパ組織は主にT細胞とB細胞で構成されており(A)、T細胞の多くはTCF1を高発現している(B)。

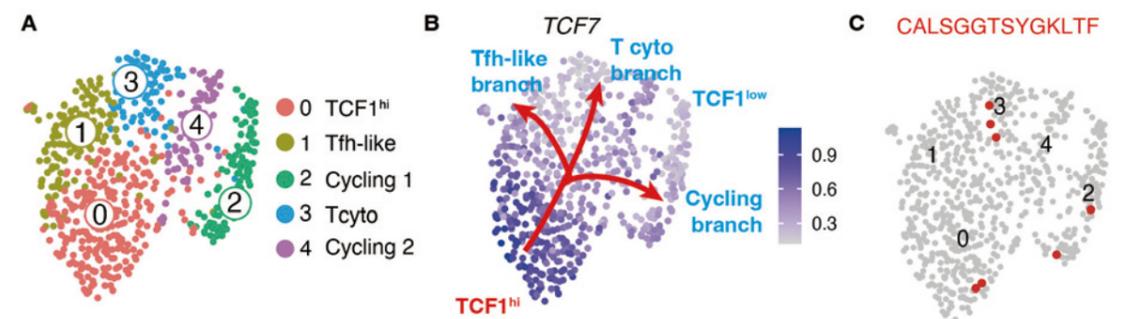
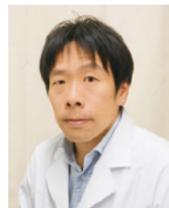


図2: TCF1^{hi} CD4⁺ T cellは疾患幹細胞として機能する
血管炎ヒト化マウスのCD4⁺ T細胞のシングルセル解析(A)。Monocle解析によりTCF1^{hi} CD4⁺ T細胞からTfh/Tph, cytotoxic CD4⁺ T cells, cycling cellsへと分化することが予測され(B)、シングルセルTCR解析により、異なるCD4⁺ T細胞分画でのclone sharingが証明された(cloneの1例、C)。



TP63 融合遺伝子は、複数のエンハンサー領域を変化させ、リンパ腫の発症、および EZH2 依存を引き起こす

TP63 fusions drive multicomplex enhancer rewiring, lymphomagenesis, and EZH2 dependence



吉田 稚明 Noriaki Yoshida
Postdoctoral Fellow, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
(現 放射線影響研究所 臨床研究部 臨床検査科 科長)

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact E-mail : noriaki3@ref.or.jp
所在地 : 732-0815 広島県広島市南区比治山公園 5-2
U R L : <https://www.ref.or.jp/about/organization/chart/staff/yoshida/>

Abstract

TP63 遺伝子が他の遺伝子と融合して生じる TP63 遺伝子融合は、一部の T 細胞性および B 細胞性リンパ腫でみられ、予後不良因子の一つとされている。これまで TP63 融合遺伝子の腫瘍形成における機能や役割は不明であり、TP63 融合遺伝子を有するリンパ腫患者に対する標準的治療は確立されていない。今回われわれは、TP63 融合遺伝子がリンパ腫を発症させる癌遺伝子として作用し、それらリンパ腫にとって TP63 融合遺伝子が不可欠であることを示した。最も高頻度に見られる TP63 融合遺伝子である TBL1XR1::TP63 を発現するトランスジェニックマウスでは、ヒトでの T 細胞性および B 細胞性リンパ腫と同様のリンパ腫が発症した。また、今回われわれは、TP63 融合遺伝子では、N 末端での TP63 融合遺伝子のパートナーにより核内受容体コリプレッサー (NCoR)-ヒストン脱アセチル化酵素 3 (HDAC3)、および C 末端での TP63 融合遺伝子の成分によりリジンメチルトランスフェラーゼ 2D (KMT2D) という、2 つのエピジェネティック修飾複合体が誘導されることを明らかにした。これらの遺伝子は、いずれも融合遺伝子を有する細胞の生存に必要であった。TBL1XR1::TP63 がエンハンサー領域に局在すると、MYC とポリコムリプレッサー複合体 2 (PRC2) の成分である EED と EZH2 が高発現することも明らかとなった。そして、トランスジェニックマウスモデルや、TP63 融合遺伝子を有する患者由来の腫瘍移植モデルにおいて、EZH2 を標的とする治療薬であるパレトスタットが非常に有効であることを見出した。実際、TP63 再構成リンパ腫患者 1 例は、パレトスタット治療の効果が迅速にみられた。これらの結果から、TP63 融合遺伝子では融合遺伝子パートナーのそれぞれの構成要素を結合させることにより、複数のエピジェネティック複合体が形成され、このことにより EZH2 阻害剤に治療反応性を示すことが明らかとなった。



放射線の人体への影響についての研究

私が現在所属している放射線影響研究所では、原爆放射線の人体への影響を調査しています。被爆者、被爆二世の方々をはじめ、多くの方々の長年にわたるご理解とご協力により得られた当研究所での研究成果は、被爆者への援護施策のもとになるとともに、世界の放射線防護基準作成の基礎資料として活用されています。私は臨床検査科に在籍しており、被爆者、被爆二世の方々への健康診断を行うとともに、放射線リスクに関する疫学研究や、健康診断を通じて得られたバイオサンプルを用いた分子研究を実施しています。被爆者、被爆二世の皆様の健康維持に貢献するとともに、放射線の健康影響を解明することを目指しています。現在私たちは、被爆者の造血器腫瘍に関する分子解析などを実施しています。私たちの研究にご興味のある方はいつでもご連絡下さい。

リンパ腫における TP63 融合遺伝子の機能と、その治療標的の同定

染色体異常により生成される融合遺伝子は様々ながん腫の原因となることが知られています。造血器細胞のがんであるリンパ腫においても、融合遺伝子が同定されています。TP63 融合遺伝子は、T 細胞性リンパ腫の中の 10%、B 細胞性リンパ腫の 1% でみられ、TP63 融合遺伝子を有する症例は予後が極めて不良であることが知られていました。TP63 融合遺伝子がどのようにしてリンパ腫の病態に関与しているのか不明だったので、この研究を始めました。

今回の研究では、TP63 融合遺伝子の中でも患者検体で最も高頻度に見られる TBL1XR1::TP63 に注目しました。細胞株を用いた解析では、TP63 融合遺伝子を有している細胞株ではその融合遺伝子が細胞の生存に重要であることをまず確認しました。そして、RNA シークエンス、クロマチン免疫沈降シークエンス、質量解析により、TBL1XR1::TP63 が NCoR-HDAC3 と KMT2D という 2 つのエピジェネティック修復複合体と結合することを確認しました。そして、TBL1XR1::TP63 が MYC のエンハンサー領域と、ポリコム複合体 2 (PRC2) の構成する EED 発現のエンハンサー領域に結合することを確認しました。また、TBL1XR1::TP63 を T 細胞、B 細胞の両方において発現するトランスジェニックマウスでは、その 60% でヒトの T 細胞性、B 細胞性リンパ腫と同様のリンパ腫が発症しました。MYC の発現は、EED と同じく PRC2 を構成する EZH2 の発現を増強することが知られています。私たちの、細胞株またはトランスジェニックマウスを用いた解析でも、TBL1XR1::TP63 融合遺伝子により MYC ならびに EZH2 が高発現となっていました。この EZH2 に対する阻害剤が TP63 融合遺伝子を有する細胞に有効ではないかと考え、トランスジェニックマウスモデルや TP63 融合遺伝子を有する患者腫瘍由来の移植モデルで評価したところ、EZH2 に対する阻害剤が著効することを確認しました。実際、TP63 融合遺伝子を有している T 細胞性リンパ腫の 1 例においても、同治療薬が著効していました。

これらのことから、TP63 融合遺伝子は複数のエピジェネティック修飾複合体を新たに形成する働きを有することが明らかとなり、またその結果として EZH2 が治療標的となりうるということが判明しました。

ゲノム検査の普及により、個々の患者さんにおいてもその方々のがんが持つ遺伝子異常が判明する時代となってきています。今回の私たちの研究は、予後不良が報告されている TP63 融合遺伝子がどのように病態に関与しているのかを評価するとともに、どのような治療薬が有効なのかを提案できました。今後も同様の手法で、少しでも多くの選択肢を患者さんに届けられるようにしたいと思います。

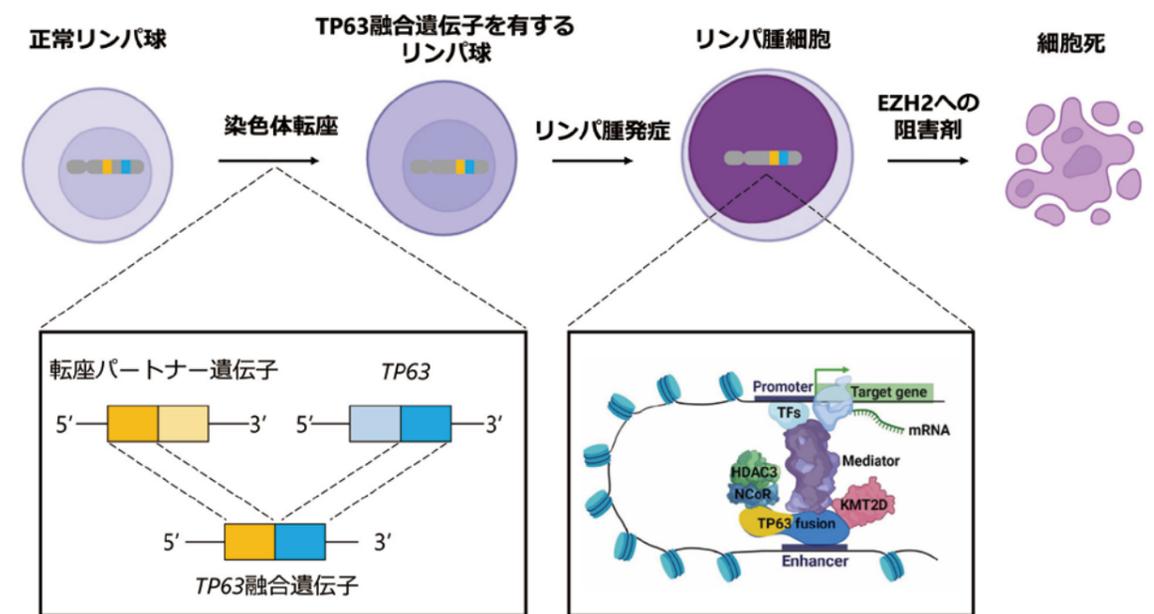


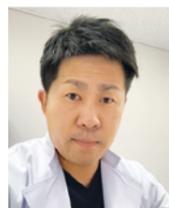
図 : TP63 融合遺伝子の機能

TP63 融合遺伝子が生じるとリンパ腫を発症する。TP63 融合遺伝子により複数のエピジェネティック修飾複合体が形成されるとともに、エンハンサー領域が変化し、TP63 融合遺伝子を持つ細胞は EZH2 への依存を示し、EZH2 に対する治療薬が有効な治療法の一つである。



DNA メチル化と B7-H3 を標的とした RB1 欠失前立腺癌および神経内分泌前立腺癌に対する治療戦略

Targeting DNA methylation and B7-H3 in RB1-deficient and neuroendocrine prostate cancer



山田 康隆 Yasutaka Yamada
Research Fellow, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
(現 千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学 助教)

すべての論文著者についての情報は、右上 URL / QR コードから原文でご確認ください。

Contact E-mail: yasutaka_yamada@chiba-u.jp
所在地: 260-8670 千葉県千葉市中央区玄鼻 1-8-1
URL: <https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/urology/>

Abstract

DNAメチル化異常は、前立腺癌の系統的可塑性、ならびに神経内分泌前立腺癌 (NEPC) への組織学的形質転換の重要な因子の一つであると考えられている。DNAメチル化を触媒する酵素である、DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子 (DNMT) は NEPC において高度に発現しており、全体的な DNAメチル化レベルが亢進している。われわれは、DNMT 遺伝子をノックアウトさせることで、神経内分泌系マーカーの遺伝子発現が低下し、NEPC 腫瘍の形成能と転移能が *in vivo* において明らかに低下することを見出した。DNMT 阻害薬である decitabine は、NEPC モデルおよび RB1 欠損去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) モデルにおいて、RB1-proficient CRPC と比較して腫瘍増殖を有意に抑制した。さらに、DNMT 阻害剤投与により、新規治療標的分子である B7-H3 の発現を、脱メチル化を介して増加させることを明らかにした。進行前立腺癌前臨床モデルにおいて、B7-H3 を標的とする抗体-薬物結合体である DS-7300a (i-DXd) を単独投与、また decitabine と併用投与にて検討した。DS-7300a は、B7-H3 を高発現する CRPC および NEPC の両モデルにおいて、強力な抗腫瘍活性を示した。さらに、B7-H3 低発現モデルでは、decitabine と DS-7300a の併用療法により、synergistic な抗腫瘍効果が示された。したがって、DNMT 阻害は NEPC および RB1 欠失 CRPC の有望な治療標的であり、標的発現の増加を介して B7-H3 低発現の前立腺癌モデルにおいて DS-7300a に対する感受性を上昇させる可能性が示された。NEPC および RB1 欠失 CRPC は極めて予後不良なサブタイプであり、これらの疾患集団に対するバイオマーカーに基づく治療戦略の開発は、患者予後の改善につながる可能性があると言える。



進行前立腺癌における Translational Research の実現を目指して

本研究は筆者が米国留学中 (Dana-Farber Cancer Institute, Himisha Beltran Lab) に行っていた研究であり、2023年3月に帰国後より千葉大学大学院医学研究院・泌尿器科学 (主宰: 市川智彦教授) において研究を継続し、発展させております。進行前立腺癌における治療シークエンスは目まぐるしく進歩しておりますが、予後の改善は依然として十分ではありません。臨床医だからこそ生まれる臨床的な疑問や課題を、基礎研究を通して克服していければと思っています。

致死性前立腺癌における DNA メチル化機構の解明

アンドロゲン除去療法に対する抵抗性を示した病態である去勢抵抗前立腺癌 (CRPC) の約 20% の症例で、アンドロゲン受容体 (AR) シグナルへの依存性を失い、神経内分泌前立腺癌 (NEPC) へ進行するサブタイプが存在します。NEPC へ進展するメカニズムがいまだに解明されていないため、有効な診断マーカー・治療法が確立されておらず、極めて予後不良な病態です。CRPC から NEPC へ至る過程は神経内分泌分化と呼ばれ、その促進因子として癌抑制遺伝子の変異 (loss of *TP53/RB1/PTEN*) や転写因子の活性化 (*INSM1*, *NeuroD1*, *ASCL1* 等) がわかってきていますが、本研究ではエピゲノム変異である DNA メチル化に新たに注目しました。

われわれの研究グループは、NEPC においてメチル化触媒酵素である DNMT 遺伝子が過剰発現していることにまず注目しました。NEPC 細胞を用いて DNMT 遺伝子をノックアウトすることで腫瘍形成・転移能の低下をきたすことを示し、DNMT 阻害剤 (decitabine) が有用な治療薬となりうることを突き止めました。さらに、CRPC 細胞株を用いて RB1 遺伝子をノックアウトし RB1 欠失 CRPC モデルを作成しました。同モデルは DNMT 遺伝子の発現上昇をきたし、decitabine 治療への感受性を向上させました。また、併用治療の候補遺伝子として、メチル化阻害剤によりメチル化レベルが低下しかつ遺伝子発現が上昇する分子として B7-H3 を同定しました。B7-H3 は PD-L1 とともに B7-family に属する免疫関連分子で、腫瘍細胞で特異的に高発現しており、近年癌治療の標的として注目されているタンパクです。前立腺癌患者を対象とした臨床試験でも B7-H3 標的 ADC (抗体薬物複合体) がすでに使用されており、本研究で同薬剤を用いて抗腫瘍効果を検討しました。Decitabine との併用治療による非常に強い synergistic effect が認められ、NEPC における有用な治療戦略と考えられました。

本研究では、RB1 欠失 CRPC 細胞および NEPC において DNA メチル化異常が治療標的となりうることを提唱しましたが、さらにメチル化標的遺伝子の網羅的解析結果から、バイオマーカーの探索が今後可能であると考えています。特に、経時的なメチル化異常を、セルフリー DNA (cfDNA) を用いて同定することができれば、これまで有用なバイオマーカーの無かった NEPC におけるプレイクスルーとなる可能性があります。また、今回の検討では B7-H3 という新規治療標的を同定しましたが、メチル化阻害剤の特徴として、標的遺伝子の demethylation を介して遺伝子発現を上昇させる点があり、今後併用治療のさらなる候補の同定が期待されます。

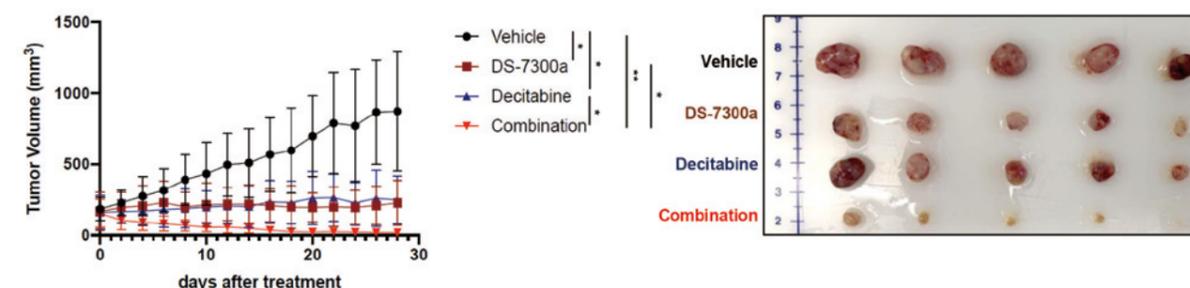


図1: NEPC に対する DNA メチル化阻害剤と B7-H3 標的 ADC との併用療法
NEPC 腫瘍に対して、DNA メチル化阻害剤 (decitabine) と B7-H3 標的 ADC (DS-7300a) の併用療法は、単剤治療との比較において有意な抗腫瘍効果が示された。

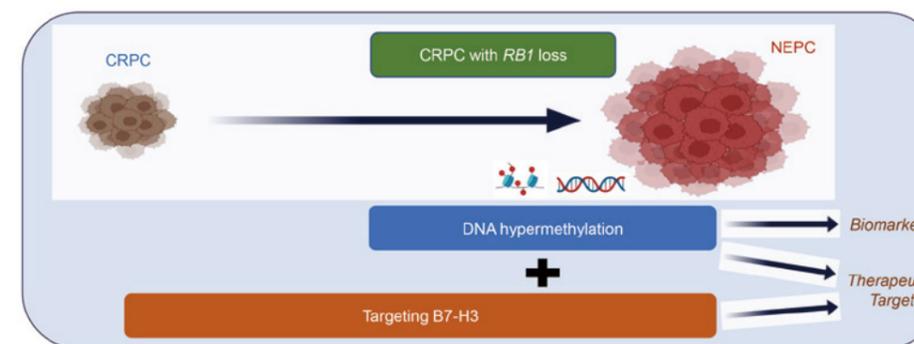


図2: 致死性前立腺癌における新規治療標的・バイオマーカーの開発
CRPC の中でも RB1 loss を有する腫瘍と NEPC は、特に予後不良の致死性前立腺癌と考えられており、両病態において DNA メチル化および B7-H3 が新規バイオマーカー・治療標的となることが示された。

Science および姉妹誌の投稿規定

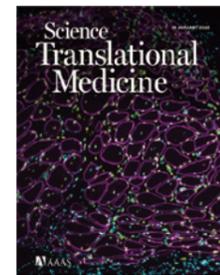
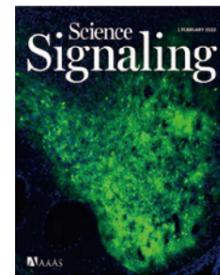
<https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals>



サイエンス誌(Science)および姉妹誌に投稿する前には必ず各誌のInformation for Authors(投稿規定)をご確認ください。投稿された著者は、われわれの使命の核となっている一連の編集/出版の方針に同意したものと見なされます。

Scienceの投稿規定は、ライセンス、利益相反、オーサーシップ、出版前の機密保持、データと資料の可用性、研究の完全性などのトピックをカバーしています。投稿規定のほとんどは全ジャーナルに共通のものですが、ジャーナルごとに独自の追加規定を設けている場合があります。

各誌に独自の方針と使命/範囲、ならびに投稿時の原稿の準備と提出および/またはレビューの指示に関する具体的な情報については、以下に掲げる各誌のQRコードでご確認ください。



AAASのオープンアクセス

米国科学振興協会(AAAS)とAAASが刊行するScience各誌は、著者に選択の権利を認めるべきだと考えています。科学界から情報(論文)を受け取り、公開する科学論文を正確に記録することに貢献し、その論文の全体的な公正性を保護するといったオープンアクセス(OA)に関する選択肢を提供すること(OAオプション)を、私たちは支持しています。

詳細は以下のURLまたはQRコードでご確認ください。

<https://www.science.org/content/page/open-access-aaas>



[Science.org/journal/scirobotics](https://www.science.org/journal/scirobotics)

DOESN'T YOUR RESEARCH DESERVE THE BEST READERS?

Submit your research:
[cts.ScienceMag.org](https://cts.science.org)

Science Robotics
AAAS

Twitter: @SciRobotics

Facebook: @ScienceRobotics

MEMO

MEMO

COSMO BIO

抗体作製 ペプチド合成

コスモ・バイオの受託サービス
コスモ・バイオ札幌事業部のラボで製造しています

エピトープコンサルテーション

- 抗原選択
- キャリアコンジュゲーション
- コスモ・バイオのエピトープデザイン

ポリクローナル抗体作製

- ファースト抗体
- ファースト抗体プラス
- カスタマイズ抗体
 - ▶ 異種動物免疫プラン
 - ▶ 翻訳後修飾抗体作製

モノクローナル抗体作製

- レギュラープラン
- ギャランティープラン
- マウス・ラット抗体 / 成果保証 & 成功報酬制
- アドバンスドプラン
- ウサギ・ヒト抗体 / 迅速クローニング
- アニマルフリー-VHH プラン

エピトープマッピング

ペプチド合成

- ペプチド合成
- 修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応
- AQUA グレードペプチド合成
- タンパク質絶対定量用途の
安定同位体標識ペプチド合成
- 糖鎖ペプチド合成

カタログ品

- ペプチド
- 抗体

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

コスモ・バイオの 創薬支援サービス

コスモ・バイオでは創薬研究に関連した
幅広い商品・サービスを提供しています。

詳しくは Web サイトをご覧ください。
TV 会議にて複数の商品の説明や
ご相談を個別に承ります。



🔍 コスモ・バイオ 創薬

ターゲットベース スクリーニング

- GPCR
- キナーゼ
- イオンチャネル
- 核内受容体

フェノタイプ スクリーニング

- iPS 細胞由来分化細胞
- ハイコンテンツスクリーニング

バイオマーカー 解析

- 次世代シーケンズ
/ マイクロアレイ
- RNA *in situ* Hybridization
/ マルチプレックス
免疫組織染色

アッセイ系構築

- タンパク質合成 / 抗体作製
- 安定発現細胞株
/ 不死化細胞株作製サービス
- ウイルス作製サービス

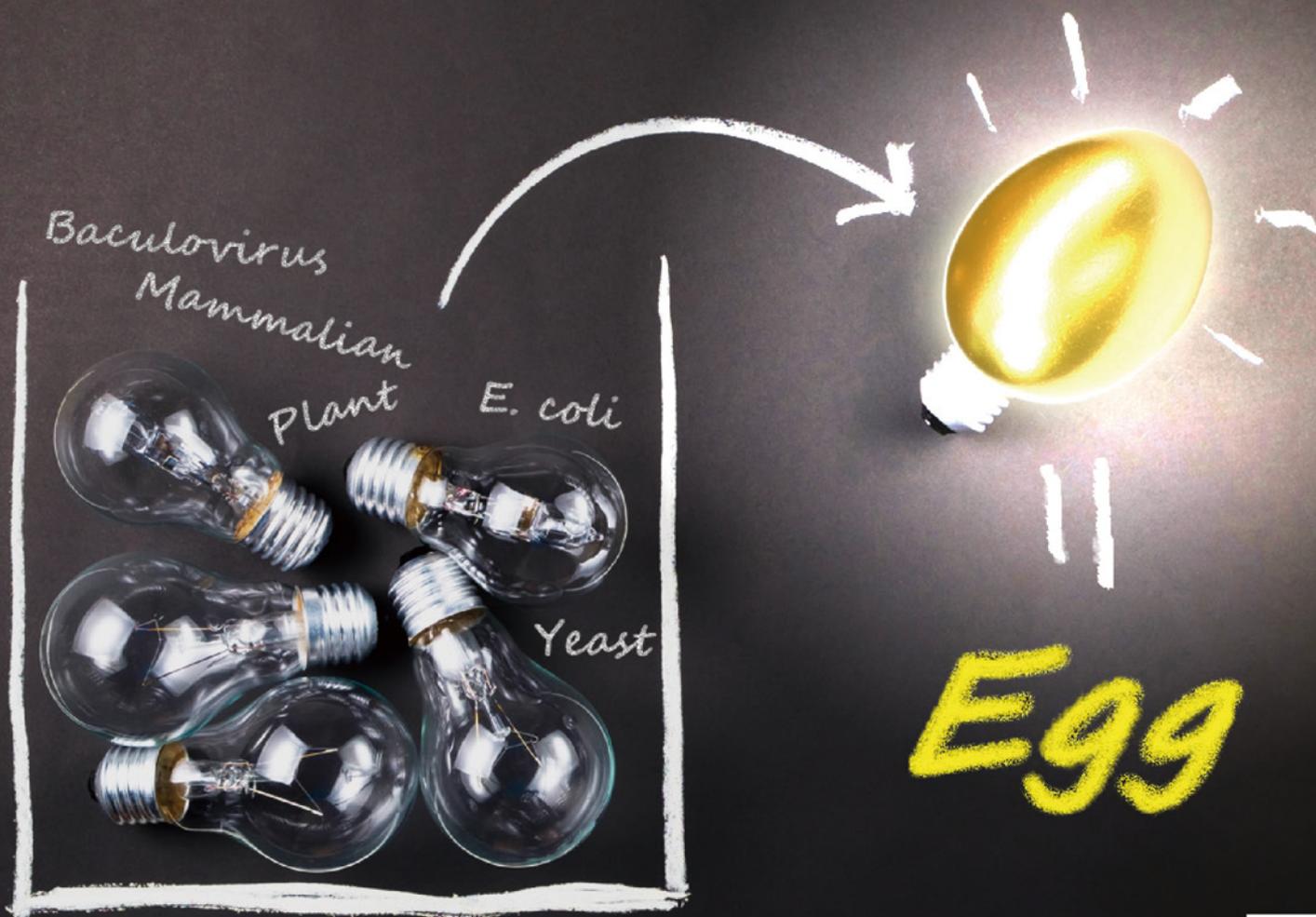
人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9616
E-MAIL: dds_info@cosmobio.co.jp

キログラム

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



※本事業は、国立研究開発法人産業技術総合研究所、ERS Genomics Limited からライセンスを受けて実施しております。



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ
事業開発部 E-mail: tamago@cosmobio.co.jp
URL : <https://www.cosmobio.co.jp/>