

## 研究室紹介

昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍免疫学部門 准教授 倉増 敦朗

2020年7月より昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍免疫学部門に異動してから早1年と9カ月が過ぎました。コロナ禍中の異動で、大きな環境変化や研究内容の違いに当初は戸惑いもありましたが、少しずつ慣れてきました。今では多くの若い仲間にもまれて、楽しく研究をしています。

昭和大学臨床薬理研究所は世田谷区北烏山にあります。2011年に昭和大学附属烏山病院内に設立された研究専用ベッド44床を有する研究施設で、ヒトに初めて医薬品候補薬を投与する第I相試験などの早期探索的試験を実施しています。第I相から第III相試験までシームレスに行える附属病院間の支援ネットワーク体制も構築し、医師や薬剤師や看護師などが各施設を行き

交い連携をとりながら、新薬の開発および試験を行っています。筆者が所属する臨床免疫腫瘍学部門は、2020年5月に臨床薬理研究所に新たに設立された部門で、吉村清教授の下、より良いがん免疫治療を目指して研究を行っています。設立当初は数名であったメンバーも、現在は教授・吉村清、准教授・倉増敦朗（筆者）、助教・細沼雅弘、助教・馬場勇太、研究員・志田みどりの他、大学院生や、学業の傍ら研究に参加している学部学生も含めると、14名になりました（写真1）。本稿では、当部門の研究内容を紹介します。

### （1）分子Nを標的としたCold腫瘍変換療法の開発

これまでの多くの研究から、免疫療法が効きやすい腫瘍組織の特徴がわかっています。それは、腫瘍を攻撃する免疫細胞の主体であるT細胞が腫瘍組織の中に多く浸潤しているということです。このような腫瘍をHot腫瘍と呼びます。これに対して、免疫細胞が周囲には存在しているけれども中までは入り込んでいない腫瘍や、免疫細胞が周囲にもまったく存在しないような腫瘍をCold腫瘍といい、このような腫瘍に対しては免疫療法が効きにくいといわれて



写真1 ラボメンバー

います。我々は、免疫療法が効きにくい Cold 腫瘍を効きやすい Hot 腫瘍に変えることができれば、今より多くのがん患者さんを免疫療法により救えるのではないかと考え、治療法の開発を目指しています。我々が注目しているのは「N」という分子です。これまでの我々の研究から、この分子 N の発現を低下させると、癌細胞の形が変わり、癌細胞同士の間隙間ができて、Tリンパ球が浸潤しやすくなることがわかっています。また、マウスの皮下に分子 N の発現を低下させた癌細胞を移植すると、発現を低下させていない癌細胞に比べて、皮下での腫瘍の増殖が遅くなることもわかりました。このような結果から、分子 N の発現量を低下させることができれば、Cold 腫瘍が Hot 腫瘍に変わり、免疫細胞が腫瘍組織の中に浸潤できるようになると考えています。近年、siRNA などの核酸医薬品の臨床開発が進んでいて、これらの技術を用いて分子 N の発現を低下させることは十分可能です。この方法を免疫チェックポイント阻害療法と組み合わせることにより、治療成績の向上を目指しています。

## (2) 免疫療法が効きやすい腸内細菌叢を移植するための経口便カプセルの開発

ヒトの腸内には、約1000種類、数百兆個の腸内細菌が生息しています。腸内細菌は、健康の維持にとっても重要で、腸内細菌叢の乱れはさまざまな病気と関連があることが明らかになっています。また、がん免疫療法の効果との関連もわかっています。ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬はその効果に個人差があることがわかっていますが、治療効果を左右する因子の一つが腸内細菌叢です。免疫チェックポイント阻害薬が効かなかったメラノーマ患者に、免疫チェックポイント阻害薬が奏効した患者の便を移植すると、免疫チェックポイント阻害薬が効くようになったという報告もあります。腸

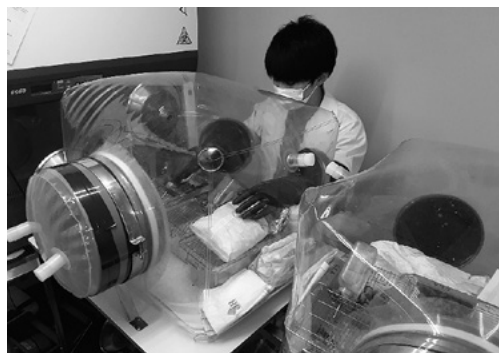


写真2 ビニルアイソレーター

内細菌叢の乱れを是正する最も強力な方法が糞便移植です。糞便移植の方法として、大腸内視鏡による糞便移植が広く用いられていますが、我々は患者の負担を考え、より簡便な糞便移植のために、本学薬学部薬剤学部門と共同で経口糞便カプセルの開発に取り組んでいます。糞便提供者の腸内細菌叢を維持したまま被移植患者へ経口カプセルによって糞便を移植するためには、カプセル内容物が、胃・十二指腸・小腸では放出されず、大腸で放出される必要があります。既にこのような条件を満たす便カプセルを開発することに成功しています。現在、我々が開発した便カプセルの安全性を確認するために、第一相試験に向けて準備しているところです。また、これに関連して、免疫チェックポイント阻害薬の効果を増強する健常人糞便の探索も行っています。無菌マウスに健常人の糞便を移植した後、マウス皮下に腫瘍を移植します。このマウスに抗PD-1抗体を投与し、治療効果を判定します。これらの実験は無菌環境下で行う必要があるため、ビニルアイソレーターを用いています(写真2)。

## (3) 選択的 NKG2D 陽性 NK/T 細胞誘導によるがん免疫療法の開発

胃癌患者から摘出した標本の解析から、腫瘍組織に浸潤している免疫細胞に NKG2D という分子が発現している方が、患者さんの予後

が良いということが我々の研究からわかっています。詳しく解析すると、このNKG2D陽性細胞は主にCD8陽性T細胞でした。これらの結果から、我々はNKG2Dという分子を発現しているCD8陽性T細胞は、抗腫瘍効果に優れた「エリート集団」であると考えています。このエリート集団を腫瘍組織に誘導することができれば、これらの細胞の抗腫瘍効果によって癌細胞を効率よく除去できるはずで、このためのツールとして、二重特異性抗体の開発を東京工業大学と共同で進めています。二重特異性抗体は、一分子で二種類の抗原を認識し結合する抗体です。一つは癌細胞の抗原、もう一つはNKG2Dを認識する二重特異性抗体を開発し、これを用いた新しい免疫療法の開発を目指しています。

#### (4) 腸内細菌代謝産物の免疫活性化機構の解明とその応用

先述のとおり、腸内細菌叢は我々の健康の維持に重要です。腸内細菌は我々が消化吸収できない食物繊維を消化して栄養に変えることができます。近年、腸内には食物繊維を細菌が消化することによって生じた短鎖脂肪酸が高濃度に存在しており、それらが吸収され我々の免疫システムを調節しているということがわかってきました。また、短鎖脂肪酸以外にもイノシンのように腸内細菌由来の物質が免疫を制御してい

ることもわかっています。我々は、免疫細胞と癌細胞の共培養システムを用いて、イノシンやいくつかの短鎖脂肪酸が、免疫細胞の活性を上げ、同時に癌細胞の増殖を抑制することを見いだしました。現在、マウスの実験系でこれらの効果を確認すべく、実験を進めています。イノシンや短鎖脂肪酸が単独で抗腫瘍免疫を活性化する可能性や、免疫チェックポイント阻害薬との併用によって治療効果を増強する可能性があり、これらを応用し新たな免疫療法の開発につなげたいと考えています。

部門設立からもうすぐ2年が経とうとしています。当初に比べると研究環境も整い、多くの若い仲間が増えました。吉村教授の人柄もあり、自由な雰囲気の中、皆楽しくやっています。ピペッターの使い方やマウスの掴み方から教えた大学院生が、1年後には研究内容を理解し、実験を任せられるほどになっていきます。成長を嬉しく思い、やりがいを感じます。筆者自身50歳を過ぎ、体力も知力も落ちていくのを自分自身が一番感じているこの頃。ベンチに座り、自分で手を動かして実験をするのはだんだんしんどくなってきました。しかし、やる気に満ちた若い仲間たちに助けられながら、なんとか続けられています。当研究室が開発した新しいがん免疫療法が世に出て、少しでもがん患者さんの役に立てるように願っています。