

がん免疫療法の新薬オプジーボ®新規作用メカニズムを発見

概要

京都大学大学院医学研究科の大塚篤司院内講師、野々村優美大学院生、椛島健治教授らは、がん免疫療法の新薬オプジーボ®の新規作用として、末梢血中に数%しか存在しない「9型ヘルパーT細胞（Th9細胞）」に作用して、悪性黒色腫（メラノーマ、いわゆる、ほくろのがん）の患者さんに効果を発揮することを発見しました。この成果が、国際科学誌 *Oncoimmunology* に掲載されました。

1. 背景

ヒトの体の中には、自分にとって「異物」である菌やウイルスを自力で排除するシステム＝免疫機構が存在し、健康な状態ではがん細胞も「異物」として取り除かれています。これを「がん免疫」と呼びます。進行したがん患者ではこの免疫細胞が働けなくなるスイッチが入ってしまい、がん免疫が弱っていることがわかっています。このスイッチ(PD-1 という分子)を解除して患者のがん免疫を回復させることでがん細胞を破壊する新薬が「抗 PD-1 抗体」（一般名ニボルマブ、商品名オプジーボ®）です。この新薬は一昨年、進行期の悪性黒色腫の患者について日本で世界に先がけて保険適用となり大きなニュースとなりました。

しかしながら、この新薬が効くのは患者さんの全体の3割程度で、残りの7割になぜ効果がないのかはまだわかっていません。薬が効くしくみ/効かないしくみを解明すれば、薬が効く患者さんを予め選別し患者さんの体の負担、経済的負担を軽減することができます。さらには、新たな治療法の開発へつながることが期待できます。

2. 研究手法・成果

われわれは、患者さんそれぞれがもつ免疫の状態の違いが新薬の効果の違いと関連があるのではないかと仮説をたてました。免疫には様々な種類の細胞、分子が関連します。そこでそれぞれの種類の細胞、分子ひとつひとつについて、治療効果があった患者群となかった患者群で差がないかを調べました。患者の末梢血中のリンパ球を、フローサイトメーターというさまざまな細胞の特徴を捉えられる機械で分析し、各々の細胞の数、性質を調べました。また、末梢血中の様々な分子の濃度を測定しました。その結果、リンパ球の一種である「9型ヘルパーT細胞（Th9細胞）」が、治療効果があった患者さんでオプジーボ投与後、増加していることを発見しました。さらに Th9細胞を試験管内で作り出す実験を行い、抗PD-1抗体を加えると、ない場合と比べて、より効率よく Th9細胞を作り出す事ができることを発見しました。また、悪性黒色腫のマウスモデルを用いた実験を行い、Th9細胞が作り出すインターロイキン9という分子がどのような作用をもつかを検討しました。インターロイキン9の作用を無効にする試薬を投与したマウスでは、そうでないマウスに比べ、悪性黒色腫が早く進行しました。このことから、インターロイキン9には悪性黒色腫の進展を抑える作用があることがわかりました。また、リンパ球ががん細胞を破壊する際にインターロイキン9が関わるかを調べるため、悪性黒色腫のがん細胞とリンパ球を試験管の中で共培養して、がん細胞を破壊する効率を測定する実験を行いました。そして、インターロイキン9がある場合、リンパ球がより効率よくがん細胞を破壊できることを発見しました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の発見より今後以下のような波及効果を期待できます。

- ①末梢血中 Th9 細胞をモニタリングし、オプジーボ®投与後早期に治療効果を判定するバイオマーカーとしての活用。
- ②Th9 細胞の機能を高めることで抗腫瘍効果を高める可能性。

今後は、オプジーボ®投与後により Th9 細胞が増加する患者さん、しない患者さんの更なる詳細な違いを解析し、オプジーボ®に効果のない患者さんの治療効果を高めることを目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会科学研究費助成、科学技術振興機構 PRESTO、日本医療研究開発機構の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : **Peripheral blood Th9 cells are a possible pharmacodynamic biomarker of nivolumab treatment efficacy in metastatic melanoma patients**

著者 : Yumi Nonomura, Atsushi Otsuka, Chisa Nakashima, Judith A Seidel, Akihiko Kitoh, Teruki Dainichi, Saeko Nakajima, Yu Sawada, Shigeto Matsushita, Megumi Aoki, Tatsuya Takenouchi, Taku Fujimura, Naohito Hatta, Satoshi Koreeda, Satoshi Fukushima, Tetsuya Honda, and Kenji Kabashima

掲載誌 : *Oncoimmunology*