

### 3. 関節リウマチの多様性—個別化医療を目指して—

福島県立医科大学医学部 リウマチ膠原病内科  
学講座

藤田 雄也

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

我々はこういった課題に挑戦するべく、検討を重ねてきた。

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

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

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

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

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

福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

望月 一弘

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

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

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

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

#### 参考文献

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