

平成29年 3月 15日

平成28年度 退職記念講演

基礎医学研究成果の臨床応用を めざして

西村 泰治

(熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野)

略 歴

1970年(昭和45年) 福岡県立明善高等学校卒業

1976年(昭和51年)九州大学医学部卒業

1978年(昭和53年)九州大学医学部附属病院第2内科学教室において研修医修了

1982年(昭和57年)九州大学大学院医学研究科内科系修了(研究は東京医科歯科大学・難治疾患研究所の笹月健彦・研究室で実施)

1982年(昭和57年)東京医科歯科大学難治疾患研究所人類遺伝学部門助手に就任

1982年(昭和57年)医学博士号取得(医博・甲第571号)

1984年(昭和59年)九州大学生体防御医学研究所 遺伝学部門 助手に就任

1985年(昭和60年)米国 Dana-Farber 癌研究所小児腫瘍発生学部門へ留学

1986年(昭和61年)留学中に九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門助教授に就任

1988年(昭和63年)留学修了 帰国後復職

1992年(平成4年) 熊本大学大学院医学研究科・免疫識別学講座教授に就任

2003年(平成15年)熊本大学大学院医学薬学研究部・免疫識別学分野教授に就任

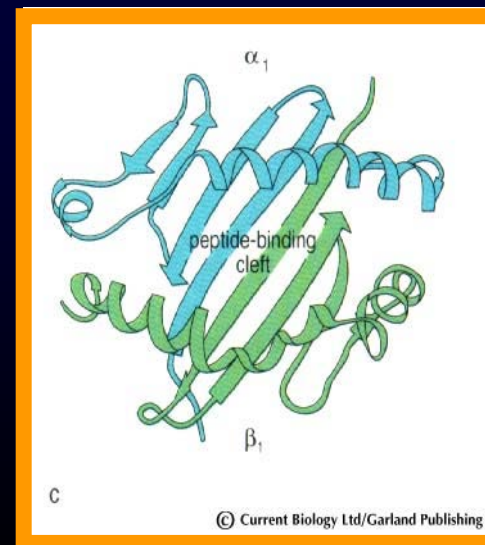
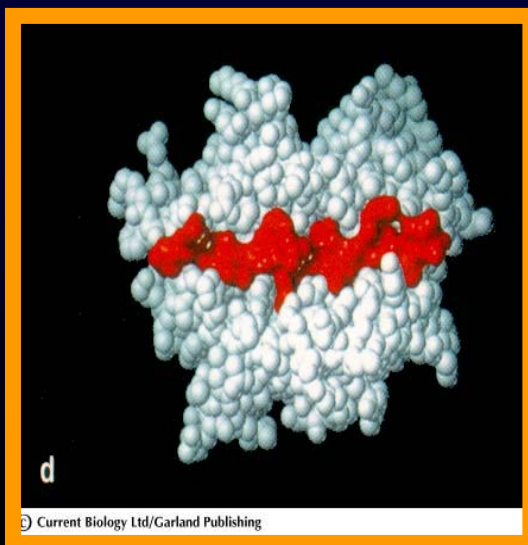
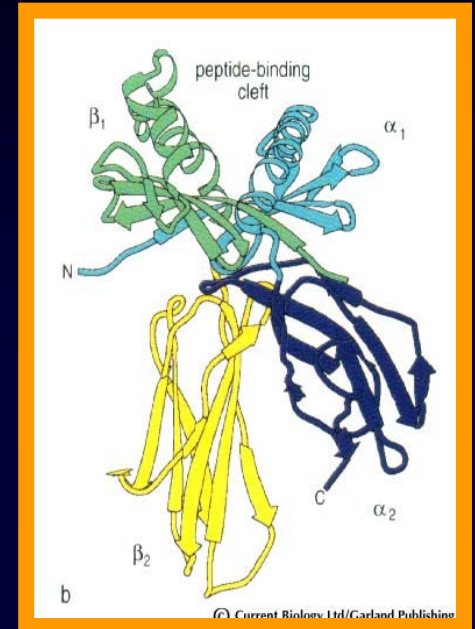
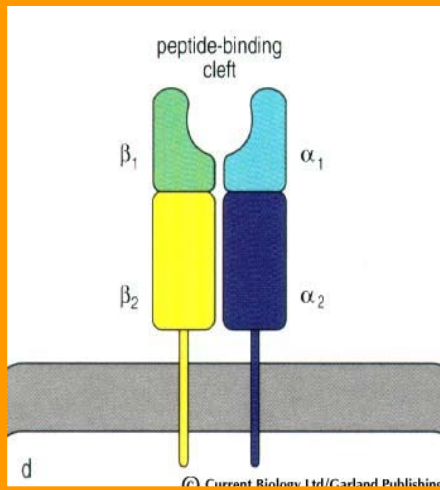
2010年(平成23年)熊本大学大学院生命科学研究部・免疫識別学分野教授に就任

2015年(平成27年)熊本大学大学院生命科学研究部長、大学院医学教育部長、
医学部長に就任 現在に至る

HLAの構造と機能

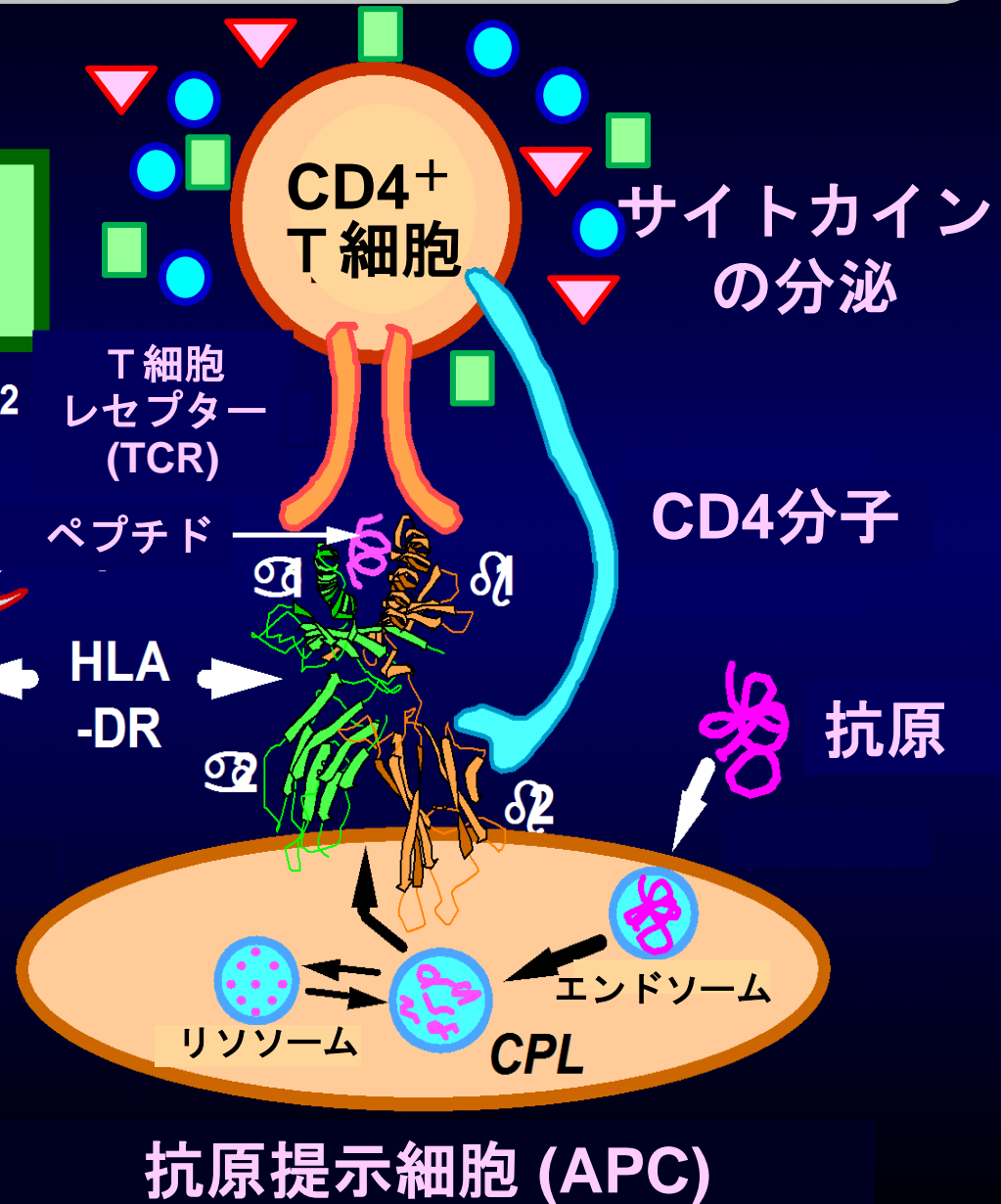
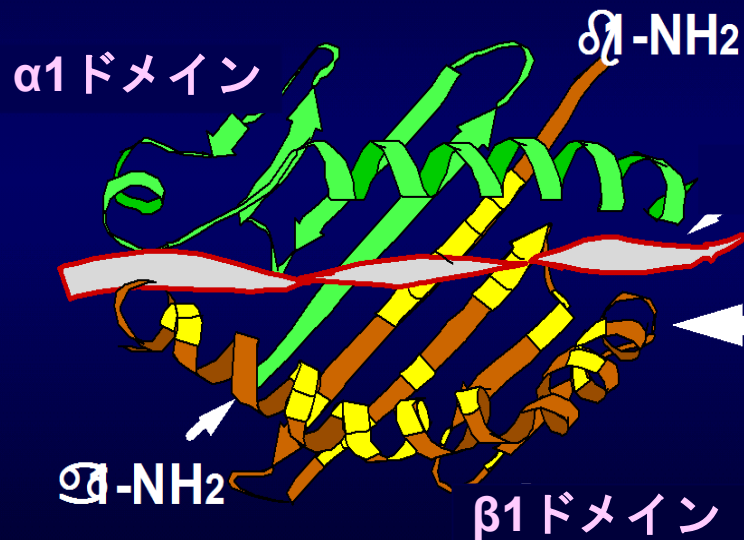
HLAクラスII分子とHLA/ペプチド複合体のかたち

B細胞
抗原提示細胞
表皮ランゲルハンス細胞
樹状細胞
単球（モノサイト）
ヒト活性化T細胞
サイトカインなどにより
活性化された上皮、内皮
線維芽細胞



HLAクラスII分子の構造と機能

T細胞レセプター側から見た
HLA-DR-ペプチド複合体

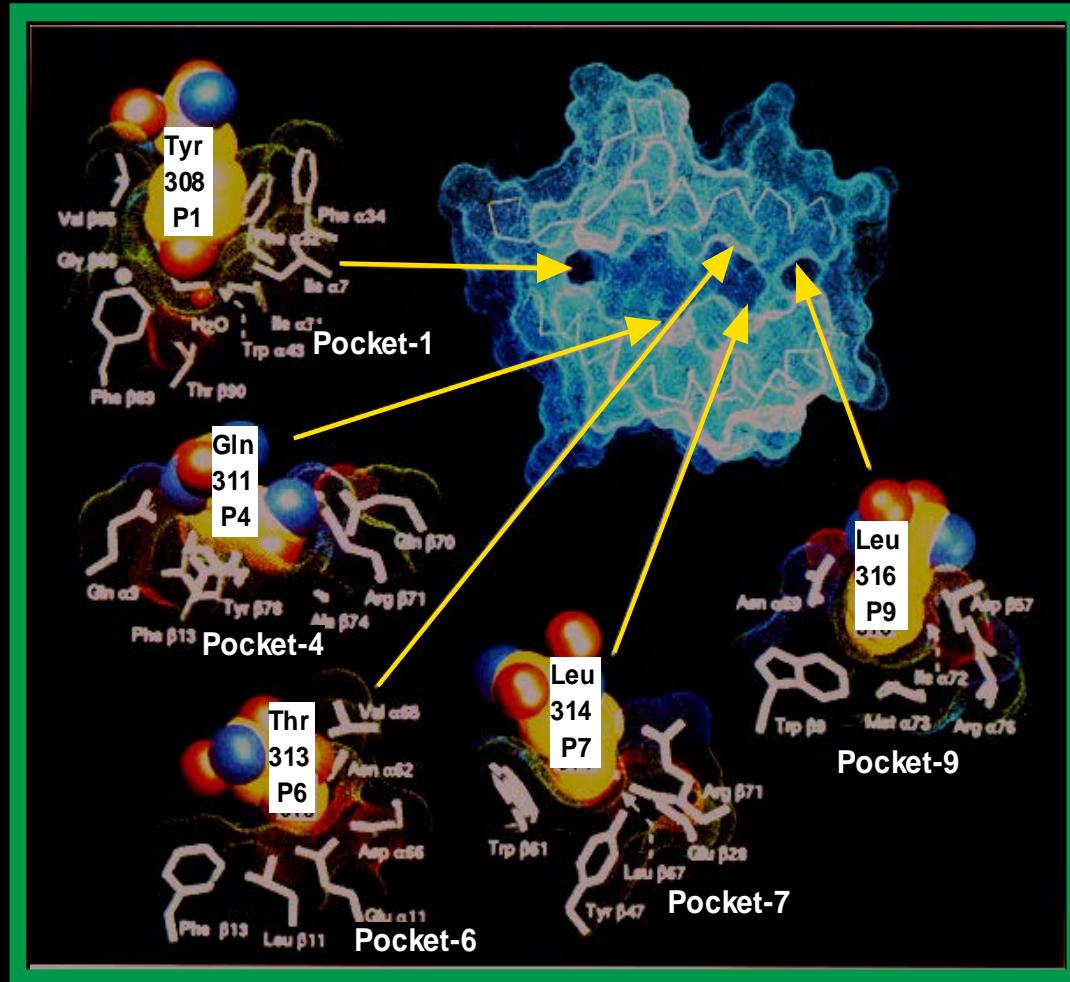


HLAクラスII分子によるインフルエンザウイルス抗原ペプチドの提示

(Stern, L.J. et al. Nature 368: 215-21, 1994.)



H L AクラスII分子によるインフルエンザウイルス抗原ペプチドの提示



**なぜ特定の HLA クラスⅡ分子を
有するヒトは、自己免疫疾患への
感受性が高いのか？**

*** HLA多型により結合する
ペプチドが異なる ***

日本人で自己免疫疾患への感受性と関連する 2種類のHLA-DR4サブタイプ

- 1) HLA-DR4 はDNAレベルで, 22種類以上に細分化される。
- 2) HLA-DR4はサブタイプにより **Vogt-小柳-原田病 (VKH)**, **関節リウマチ(RA)**, **1型糖尿病 (T1D)** あるいはインスリン自己免疫症候群 (IAS) などの異なる自己免疫疾患への感受性と強い関連を示す。

HLA-DRβ鎖 の多型	DRB1*0405	DRB1*0406
抗原頻度	Y/S/A/G	S/D/E/V
オッズ比		
VKH	46	1.0
RA	4.1	1.4
T1D	3.5 (>50%)	1.1
IAS	1.0	281 (>90%)

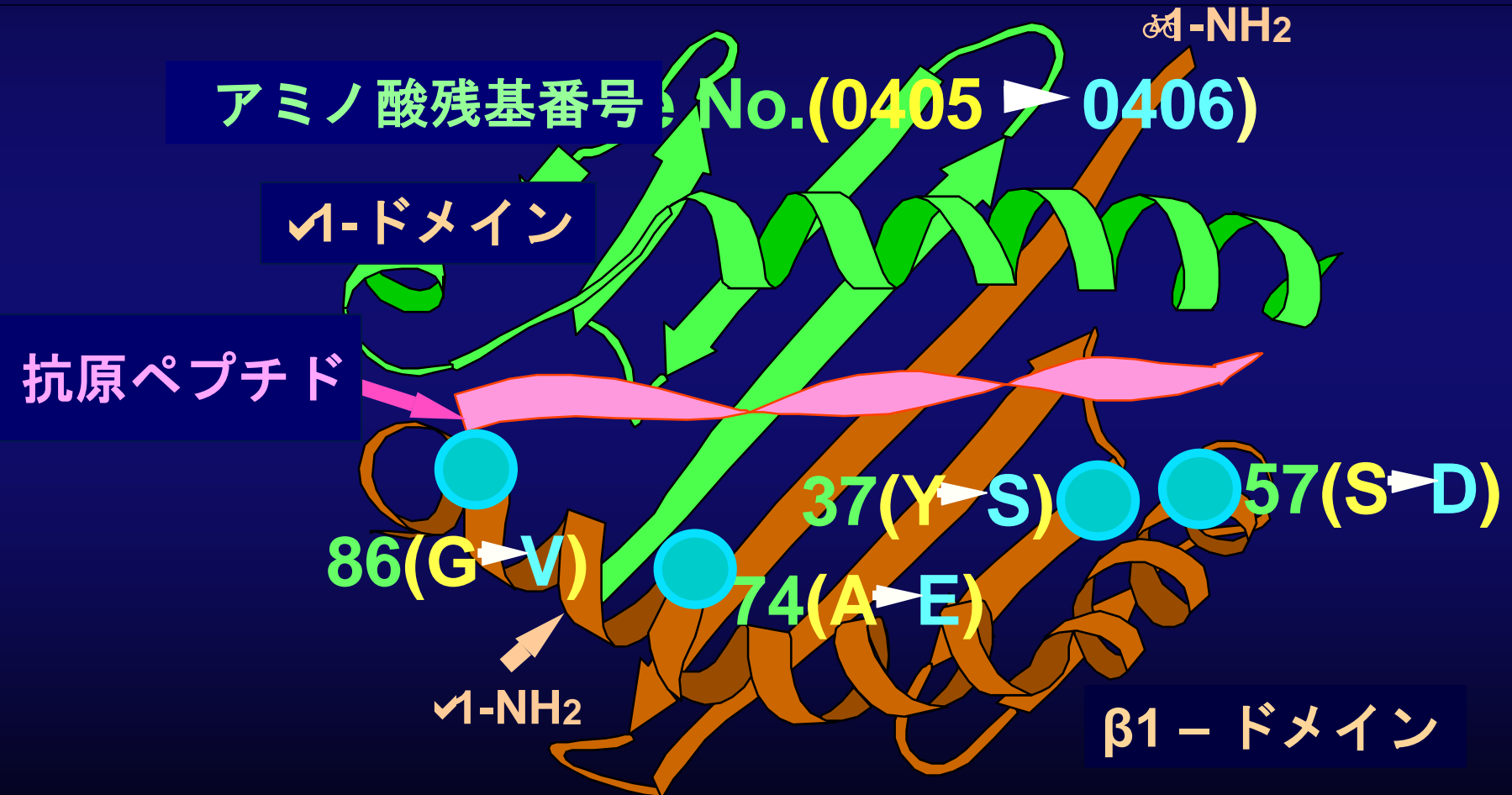
インスリン自己免疫症候群の特徴

IAS (Insulin Autoimmune Syndrome)

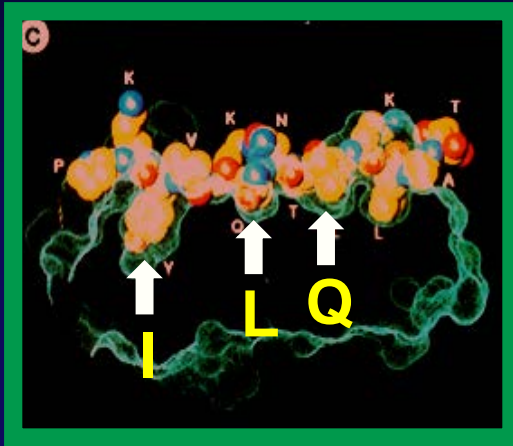
- 1) 低血糖発作を主訴とする。
- 2) 患者血清中にインスリンに特異的な、低親和性 IgG 抗体が検出され、抗体からのインスリンの解離により低血糖が発生する。
- 3) 患者の多くは、SH基による還元作用を有するメチマゾール、カルビマゾール、ペニシラミン、カプトプリル、グルタチオン、イミペネムなどのような薬剤による治療を受けた後に発症する。
- 4) 患者の多くはアジア系人種に属し、白人や黒人には稀有である。
- 5) ほとんどの患者が、アジア系人種に特有のHLA-DR4 (*DRB1*04:06*) 遺伝子を有する。

1970年に九州大学・第2内科の平田幸正講師 (初代・東京女子医大糖尿病センター長、元日本糖尿病学会会長)により発見された。

HLA-DRB1*04:05とHLA-DRB1*04:06の間に 多型を示すアミノ酸残基の位置



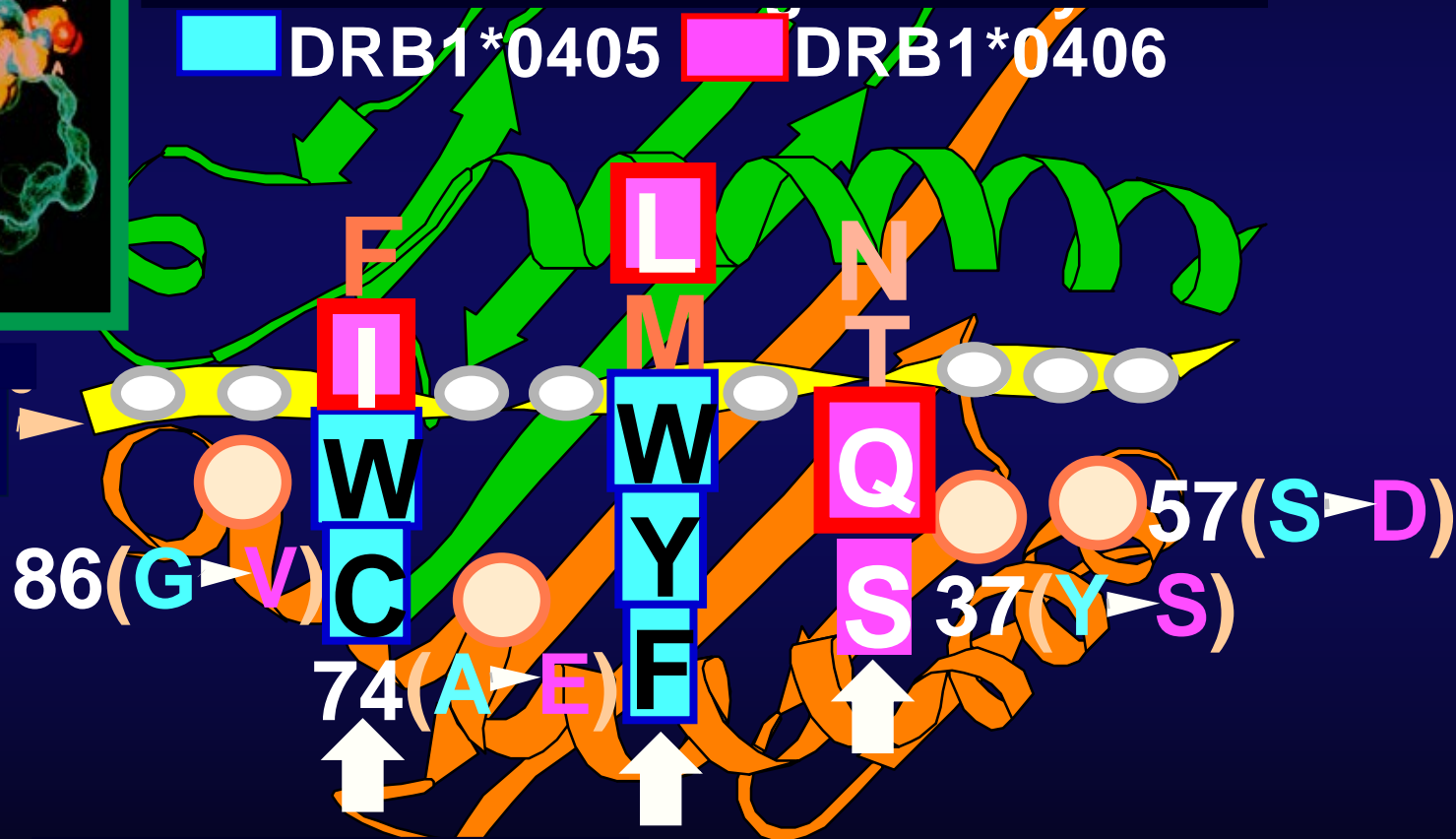
HLA-DRB1*0405とHLA-DRB1*0406に結合する ペプチドのアミノ酸配列の違い



各HLA-DRに高親和性を示すアミノ酸

■ DRB1*0405 ■ DRB1*0406

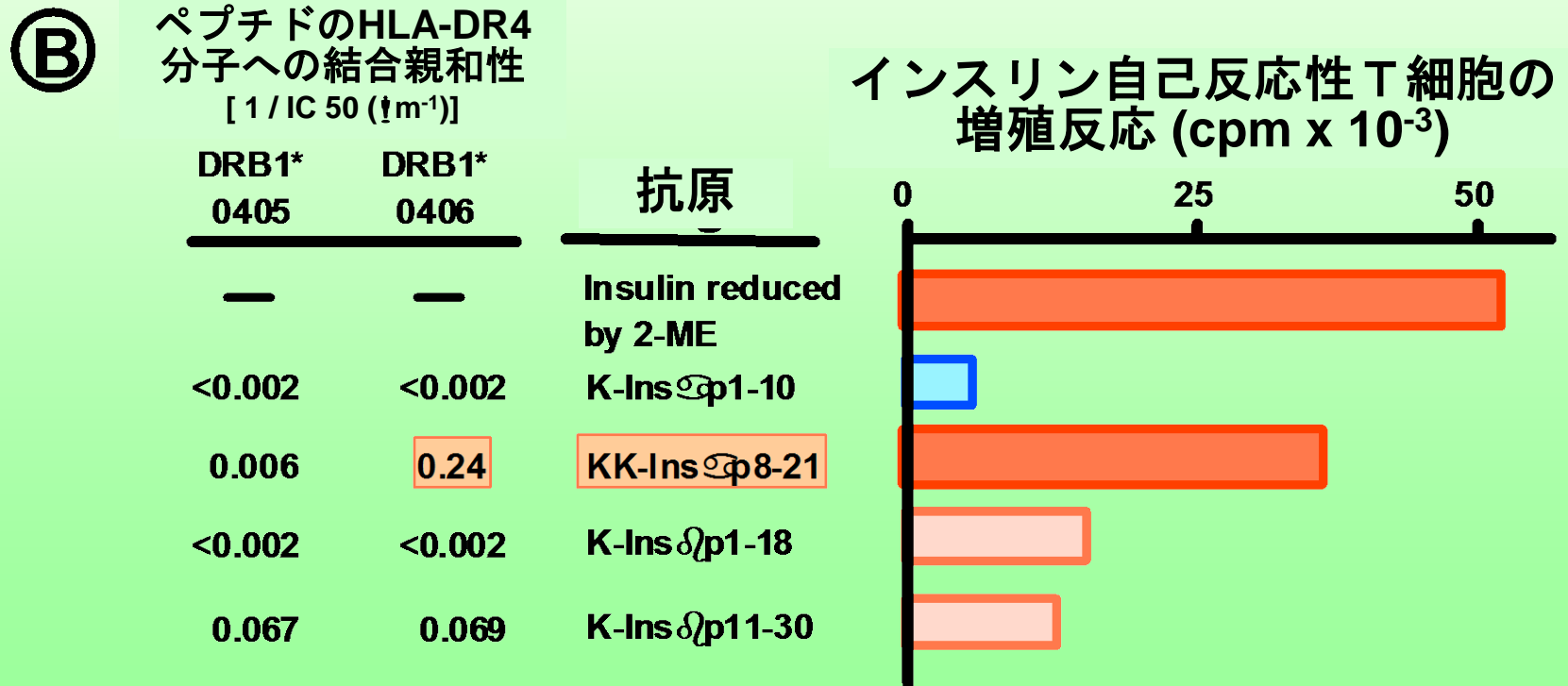
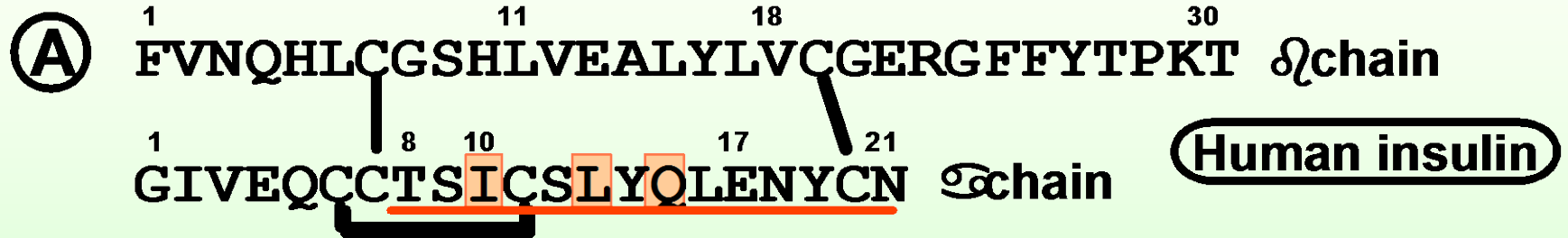
抗原ペプチド



アミノ酸残基番号 (0405 → 0406)

Matsushita, S. et al. *J. Exp. Med.* 180: 873-883, 1994.

HLA-DRB1*0406に結合して自己反応性Th細胞を活性化するインスリン α 鎖ペプチド

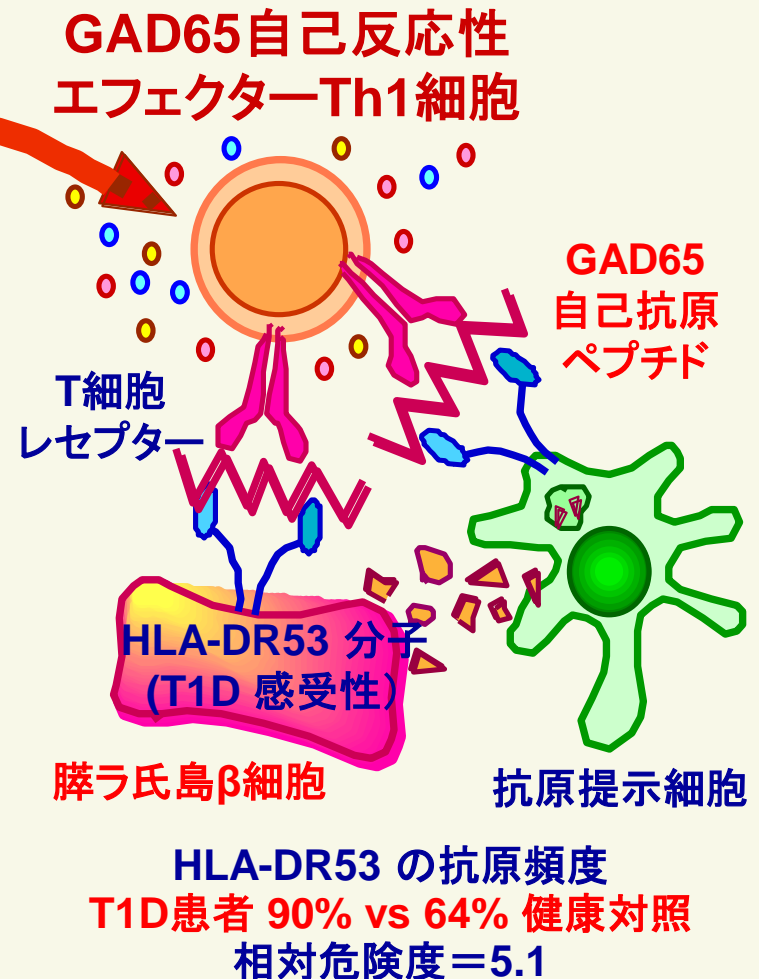


Matsushita, S. et al. *J. Exp. Med.* 180: 873-883, 1994.

I 型糖尿病における Molecular mimicry (分子擬態) による感染を契機とした膵島炎の発症



感染局所の組織



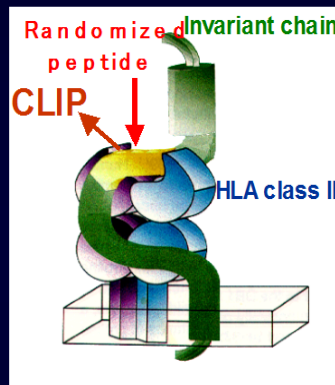
I 型糖尿病の膵島炎病巣

CLIPをGAD65アナログペプチドのライブラリーに置換した インバリエント鎖を利用した、GAD65自己反応性Th細胞 クローンが認識可能なペプチドの多様性の解析

Uemura, Y. et al. *J. Immunol.* 170: 947-960, 2003.

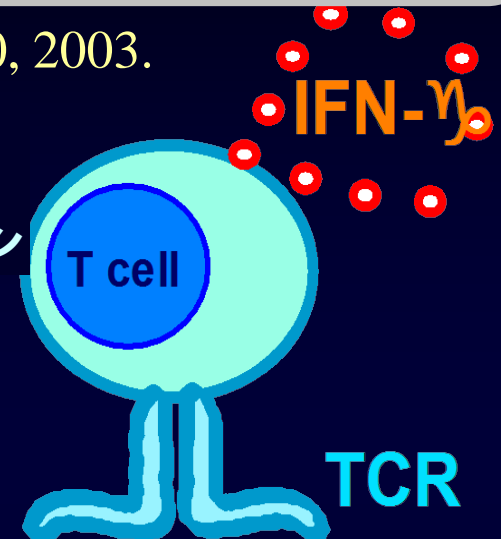
P115 GAD65 p115-127 P127
MNILLQYVVKSFD

MXXXLQYVVKSFD
MNIXXXVVKSF
MNILXXXVVKSF
MNILLXXXVKSFD
MNILLQXXXKSFD
MNILLQYXXXSFD
MNILLQYVXXXFD



HLA-DR53遺伝子と共に
トランスフェクション

GAD65
自己反応性
T細胞クローン
SA32.5
MK20.2



MNILPMYVVKSFD
MNILLHHVVKSF
MNILLQYQTASE
MNILLQYVRPTFD



CLIP置換インバリエント鎖
ライブラリー



GAD65自己反応性Th細胞クローンが交差反応性を示す 微生物由来の非自己抗原ペプチドの探索クライテリア

A Search motif for SA32.5

Relative position #
GAD65 p115-127

--123456789--
MNILLQYVVKSF

Motif 1

XXXLLQYVVPXXX
NPLWGMK
MIMFCVR
S N

Motif 2

--123456789--
XXXLLQYRVKXXX
NPLWHMR
MIMFQLS
S IL
TM
SI
V
A
G

Motif 3

--123456789--
XXXLLQYSVKXXX
NPLWT
MIMFE
S

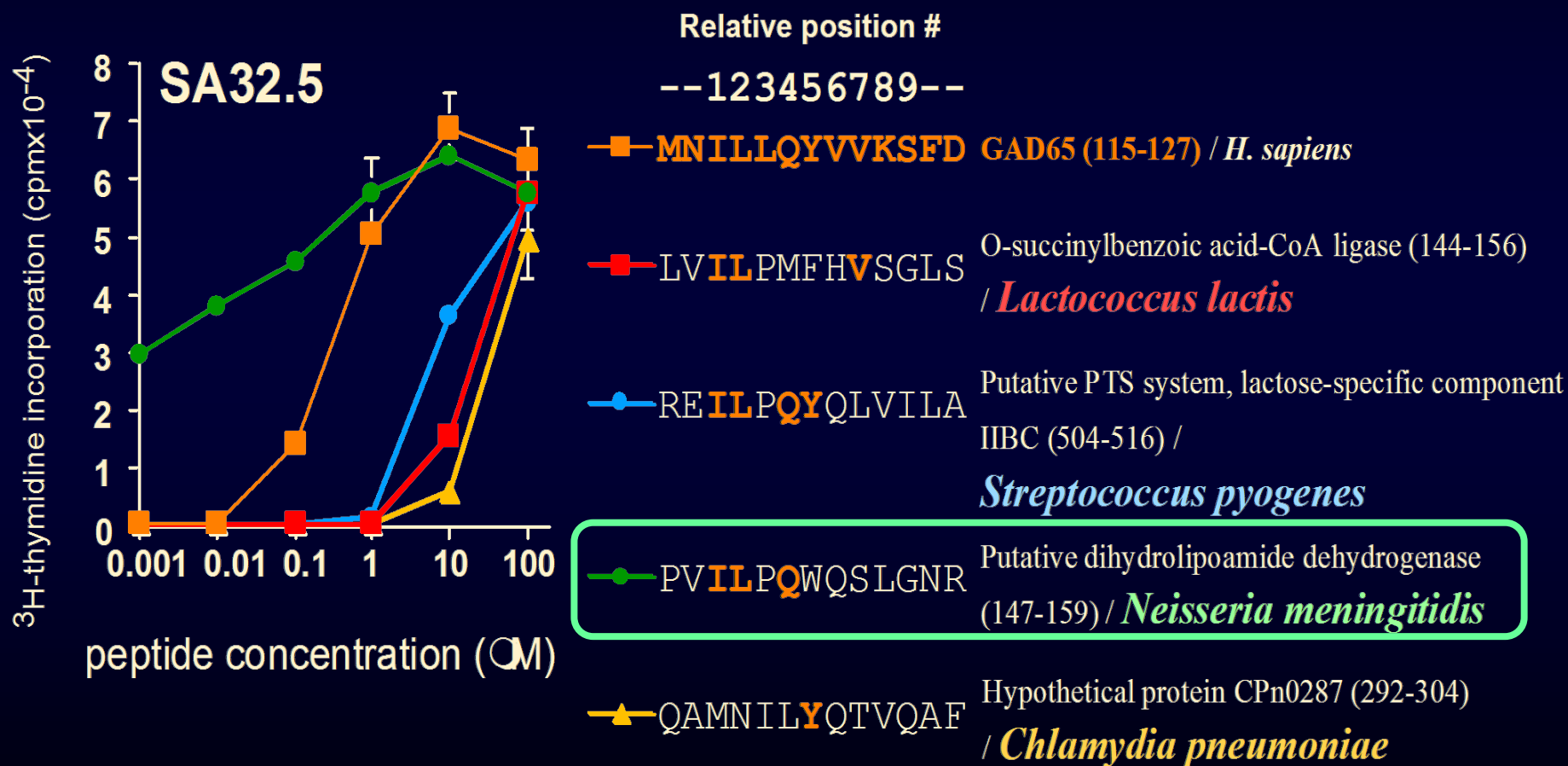
B Search motif for MK20.2

--123456789--
MNILLQYVVKSF

XXXLLQYVVKXXX
MMS AN
YQT GD
RIL IE
H M RS
V ST
A TA
R

このような探索クライテリアを満たす
ウイルスあるいは細菌由来のペプチドを
Swiss Protおよび**TrEMBL**データベース
より、**ScanProsite program** (<http://www.expasy.ch/tools/scnpsit2.html>) を利用
して探索した。

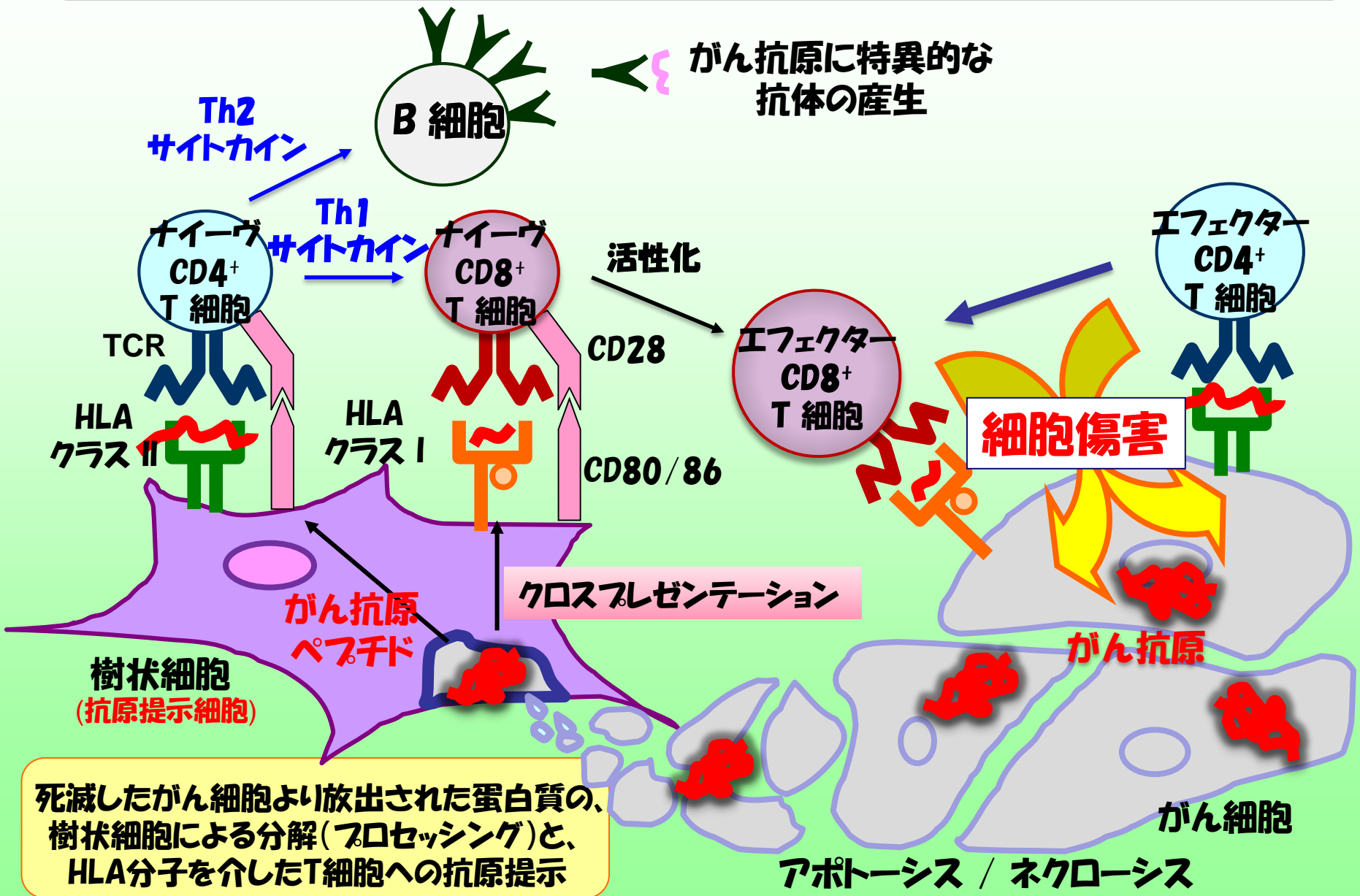
GAD65自己反応性Th細胞クローンSA32.5が交差反応を示した微生物由来の抗原ペプチドの同定



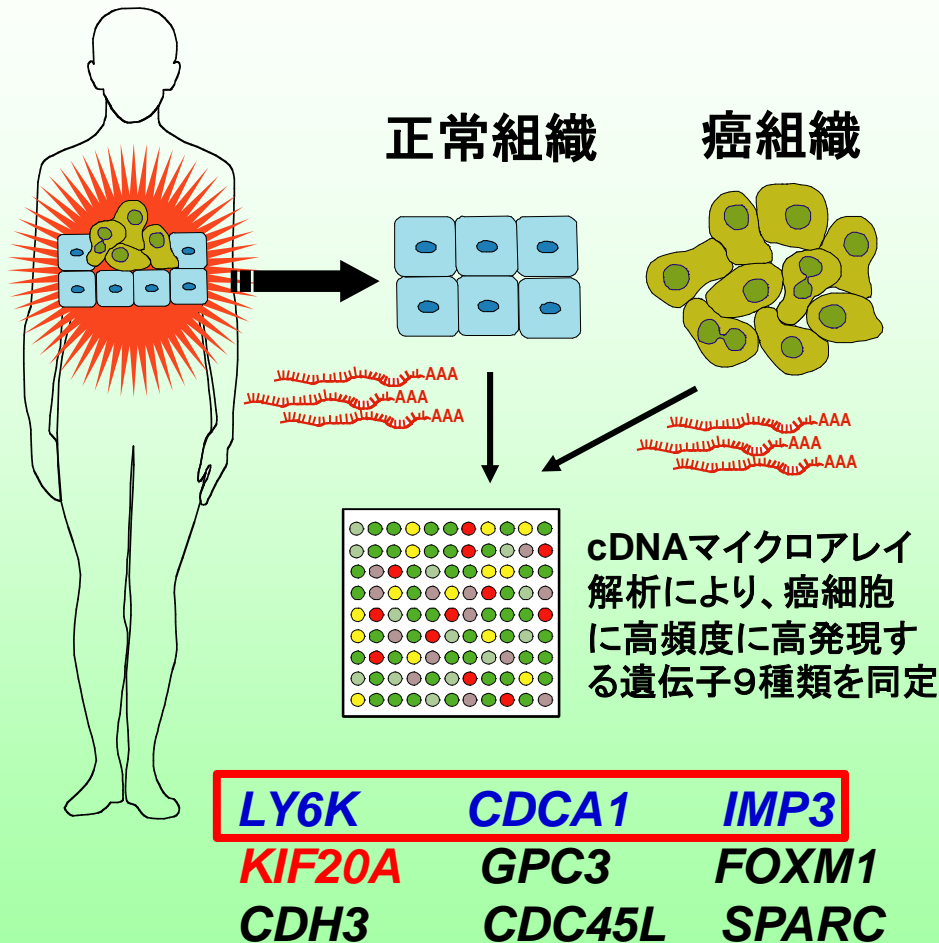
**H L A分子により提示された
がん抗原ペプチドを認識して、
T細胞は腫瘍を排除する**

*** がん免疫療法の開発 ***

T細胞による、がん細胞の識別と排除の機序



ゲノムワイドcDNAマイクロアレイ解析法を利用した理想的なTAA遺伝子の同定



これらの新規腫瘍抗原は
精巣、胎児組織を除き、成人の
正常組織には、ほとんど発現が認められない

多様なTAA遺伝子の同定

○ 口腔および食道扁平上皮癌

LY6K, CDCA1, IMP3,

KIF20A

★ 非小細胞肺癌、小細胞肺癌

LY6K, CDCA1, IMP3,

KIF20A, FOXM1, CDC45L

☆ 肝細胞癌

GPC3

● 胆管細胞癌

KIF20A, CDH3, IMP3

○ 膵臓癌

KIF20A, CDH3, FOXM1, CDC45L

▲ びまん性胃癌

SPARC

△ 膀胱癌

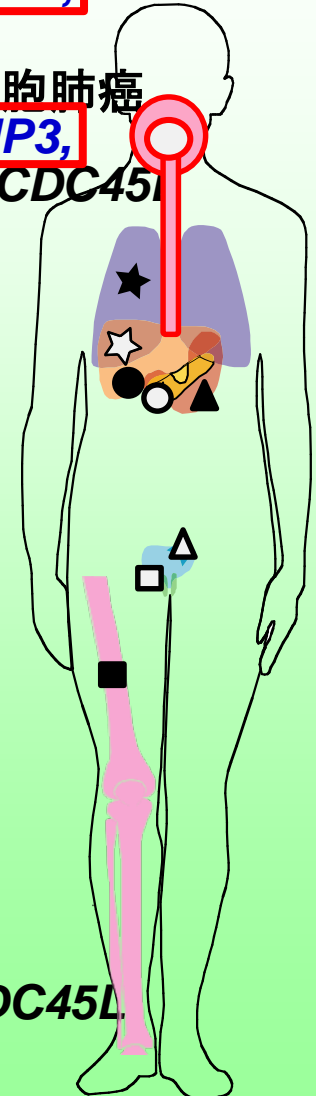
KIF20A, CDCA1, FOXM1

□ 前立腺癌

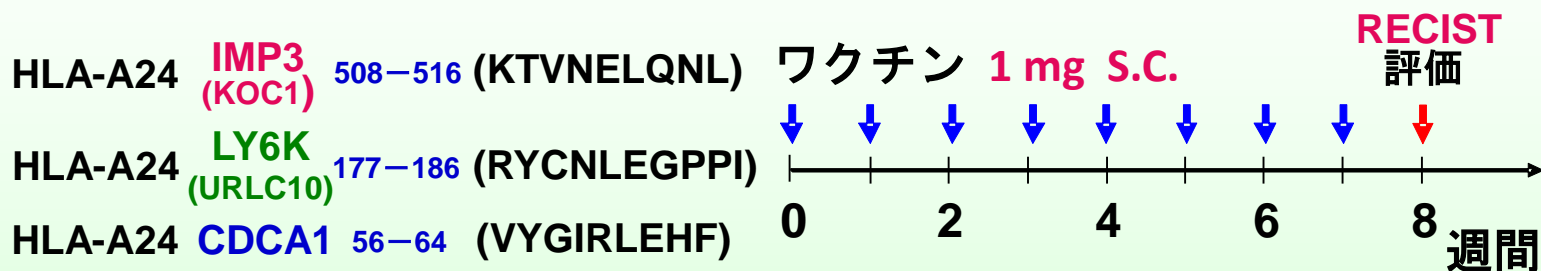
CDCA1, IMP3, CDC45L

■ 骨肉腫

CDCA1, IMP3

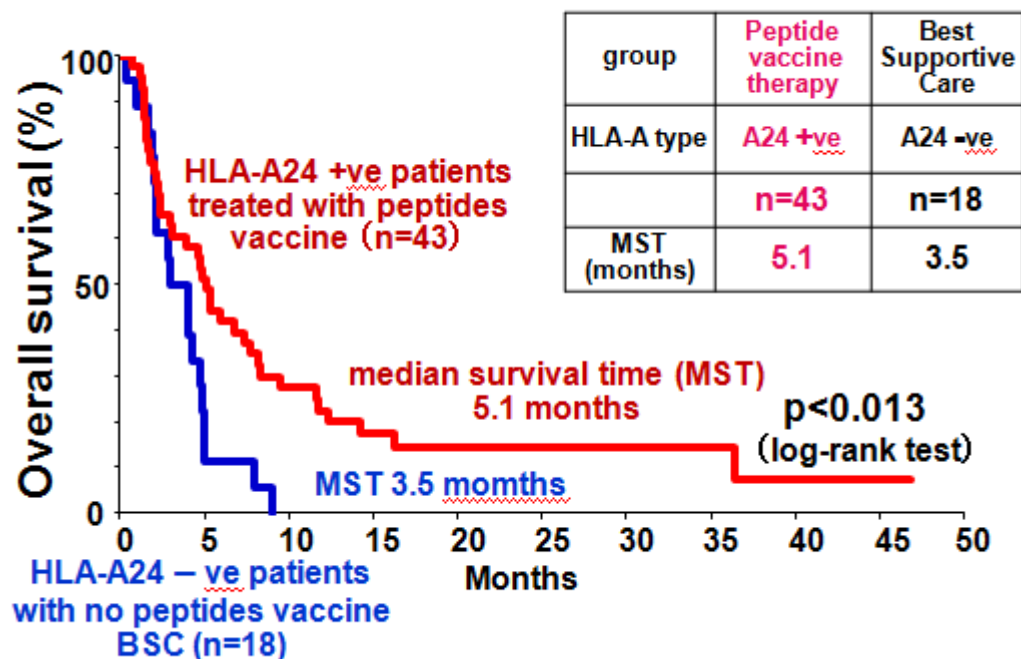
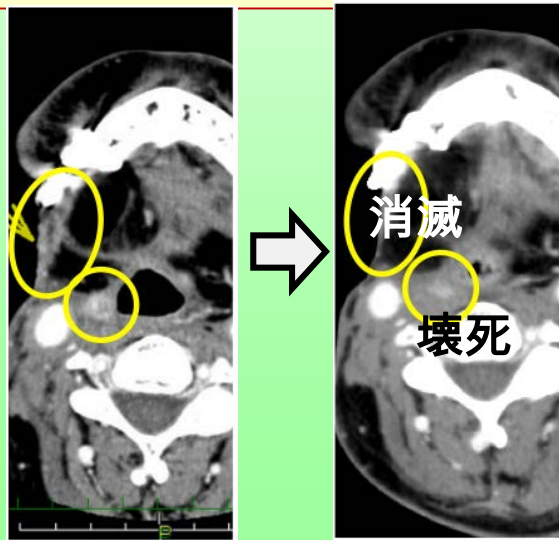


進行性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした3種混合短鎖がん抗原ペプチドワクチン療法の臨床第Ⅱ相試験

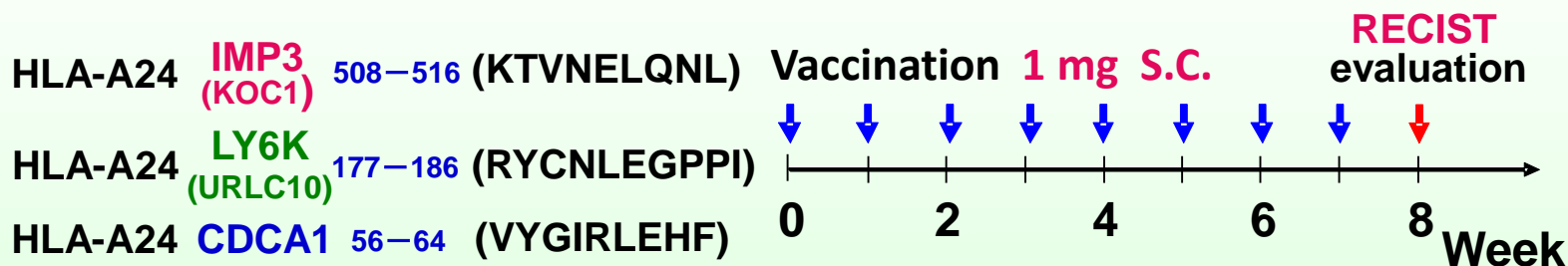


43症例において重篤な有害事象は発生せず

Complete Response
(CR) を示した 1 症例



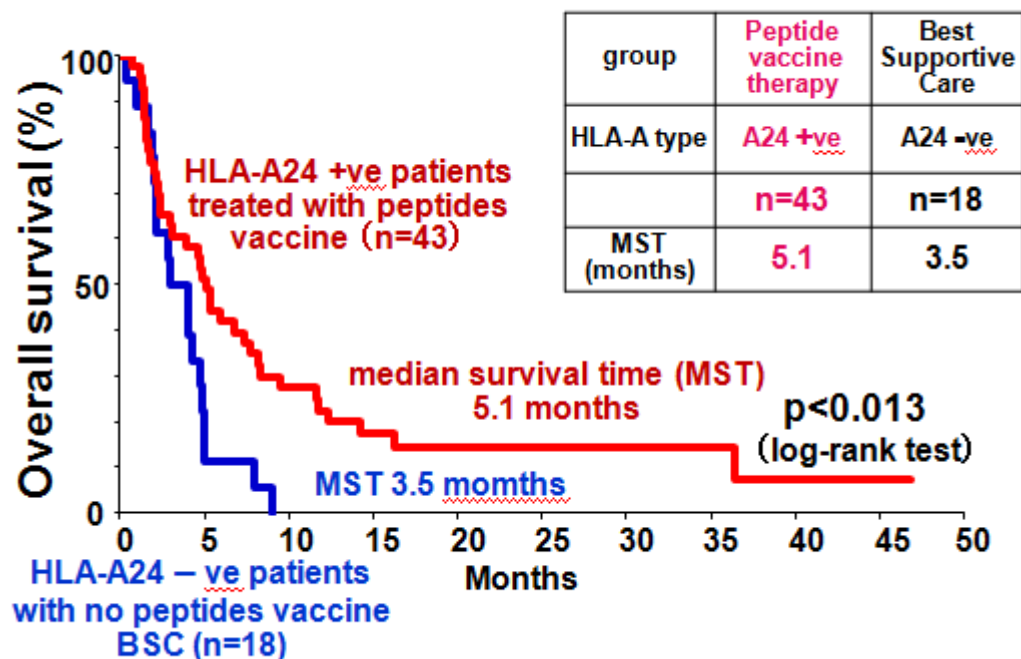
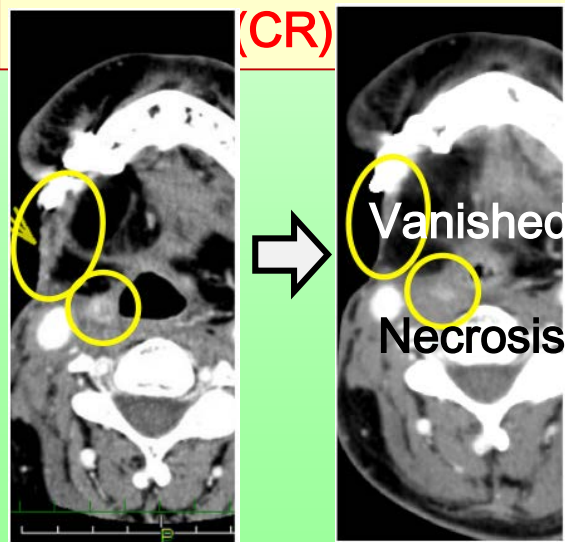
進行性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした3種混合短鎖がん抗原ペプチドワクチン療法の臨床第Ⅱ相試験



No serious adverse effects



A case showing
Complete Response

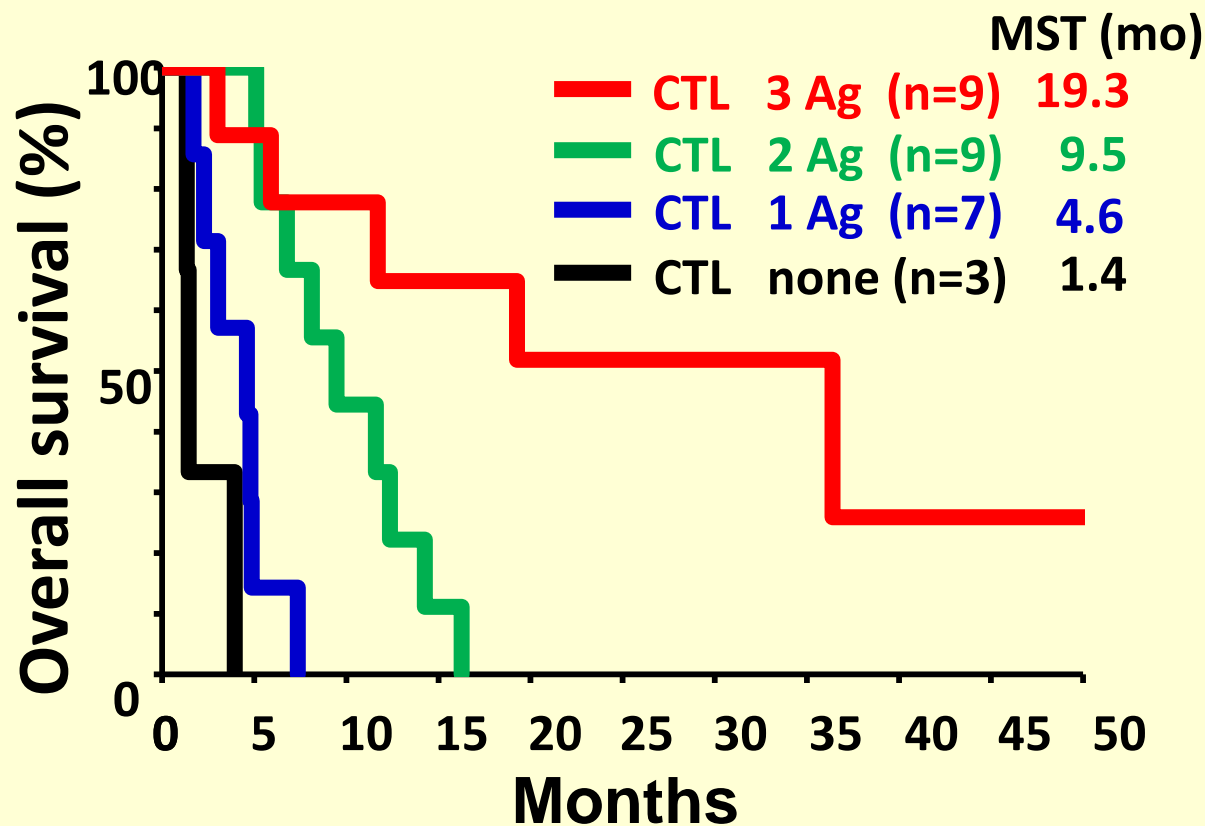


進行性頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした3種混合短鎖がん抗原ペプチドワクチン療法の臨床第Ⅱ相試験

HLA-A24 **IMP3** (KOC1) 508-516 (KTVNELQNL) Vaccination **1 mg S.C.** **RECIST** evaluation

HLA-A24 **LY6K** (URLC10)

HLA-A24 **CDCA1**



A case

Complete



Side	Best Supportive Care
Positive	A24 -ve
43	n=18
1	3.5

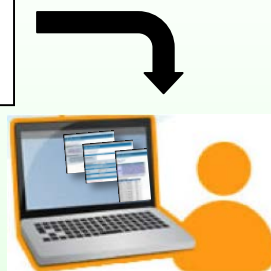
$p < 0.013$
(log-rank test)

40 45 50

with no peptides vaccine
BSC (n=18)

がん抗原由来のCTLエピトープ短鎖ペプチド(SP)を内包するTh1細胞 エピトープ長鎖ペプチド(LP) ワクチン療法の開発

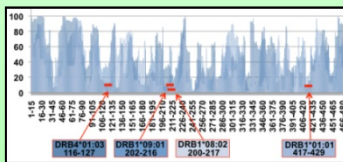
がん抗原のアミノ酸配列
情報を入力する



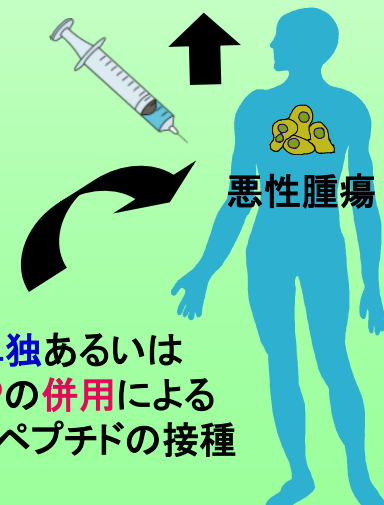
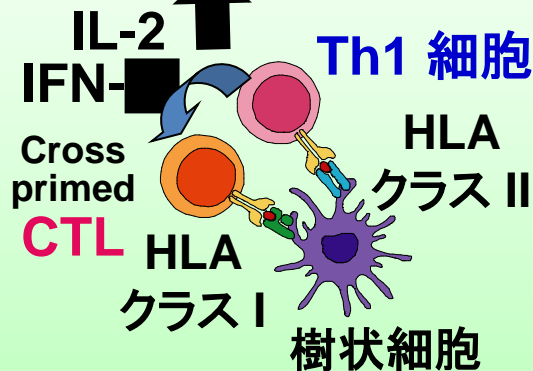
より効力が強い
がん抗原ペプチドワクチンの
開発

末梢血CD4⁺T 細胞をLPsで刺激して
特異的なTh細胞を誘導できるLPsを
同定する

IEDB アルゴリズムを利用して抗原頻度
の高いHLA-II 分子への結合親和性が
高いと推定される長鎖ペプチド (LP) で、
かつCTLを誘導できる短鎖ペプチド (SP)
を内包するペプチドを選び合成する



IMP-3-LP2; (GKTVNELQNLSSAEVVVPRDQ)
HLA-A24(A*24:02) HLA-A2(A*02:01)



LPs特異的Th細胞を、がん患者でも
誘導できることを確認する

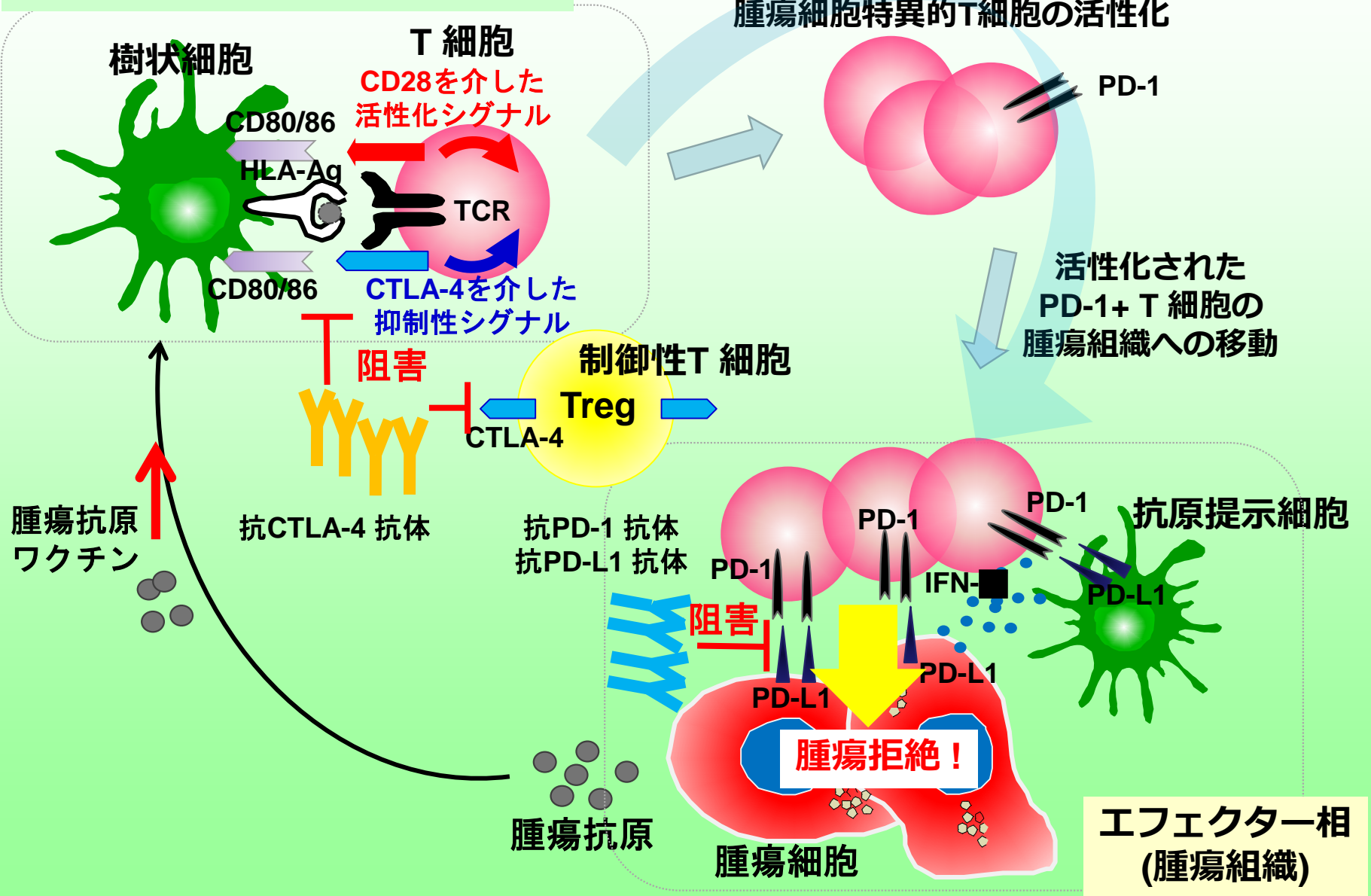
Cross-presentation により、
内包する SP 特異的 HLA-I 拘束性
CTLを誘導できる LPs を同定

がん抗原由来の LP で Th1細胞
およびCTLを共に活性化できる
ペプチドを同定する

LP 単独あるいは
LP とSPの併用による
がん抗原ペプチドの接種

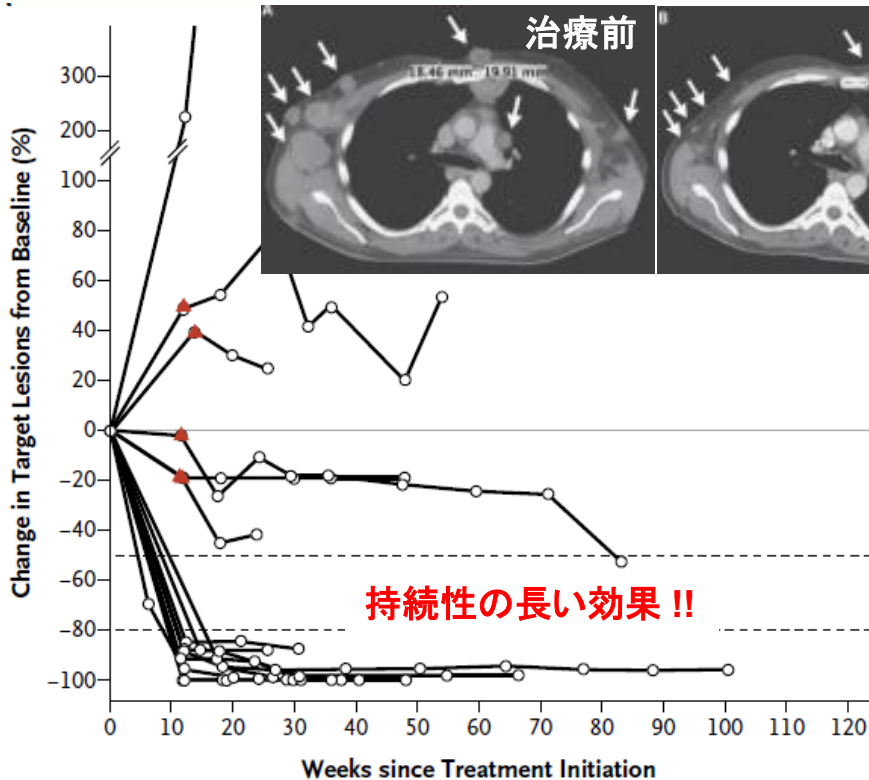
CTLA-4 / PD-1による抗腫瘍T細胞応答の抑制

初期感作相 (所属リンパ節など)



抗CTLA-4 / PD-1抗体併用療法は 進行性メラノーマ患者において劇的に奏功する

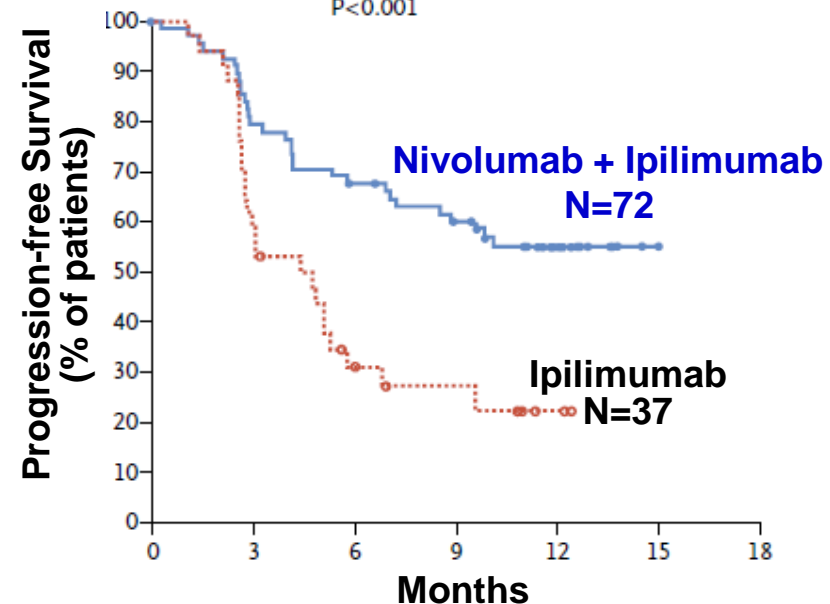
抗CTLA-4 抗体 (Ipilimumab) + 抗PD-1 抗体 (Nivolumab)



全奏功率 (ORR)

Ipilimumab	: 19.0 %
Nivolumab	: 43.7 %
Nivolumab plus Ipilimumab	: 57.6 %
Complete response (CR)	: 36/314 (11.5 %)

	Progression no. of patients/total no.	Survival mo (95% CI)
Nivolumab plus Ipilimumab	30/72	NR
Ipilimumab	25/37	4.4 (2.8–5.7)
	Hazard ratio, 0.40 (95% CI, 0.23–0.68) P<0.001	



Wolchok JD. et al. *N. Engl. J. Med.* 364, 2517, 2013

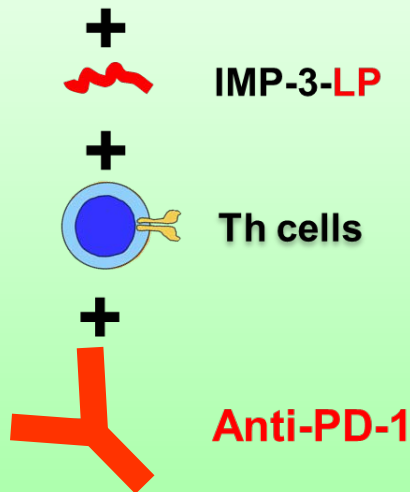
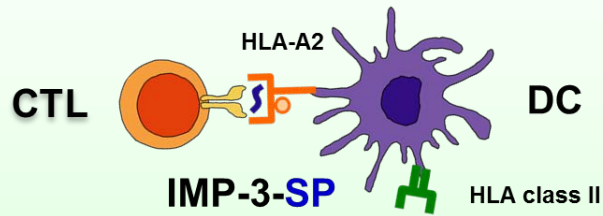
自己免疫現象による有害事象の制御が重要課題

紅斑, 掻痒感, 肝障害, 下痢, 炎症性大腸疾患,
脳下垂体炎, 甲状腺炎, 1型糖尿病 ほか

→ 大量のステロイド療法による有害事象の治療は、
T細胞による抗腫瘍免疫を抑制する

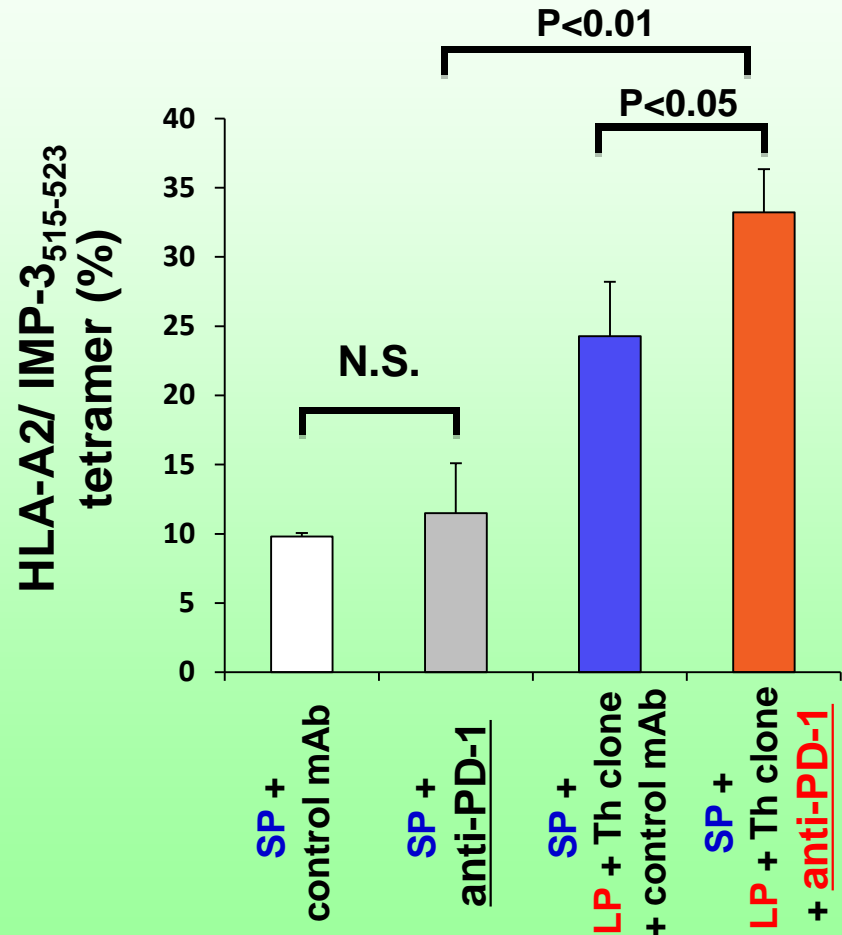
Postow MA. et al. *N. Engl. J. Med.* 373, 23, 2015

抗PD-1 抗体と 特異的Th1 細胞の共存下における IMP-3特異的 CTLの誘導効率の増加

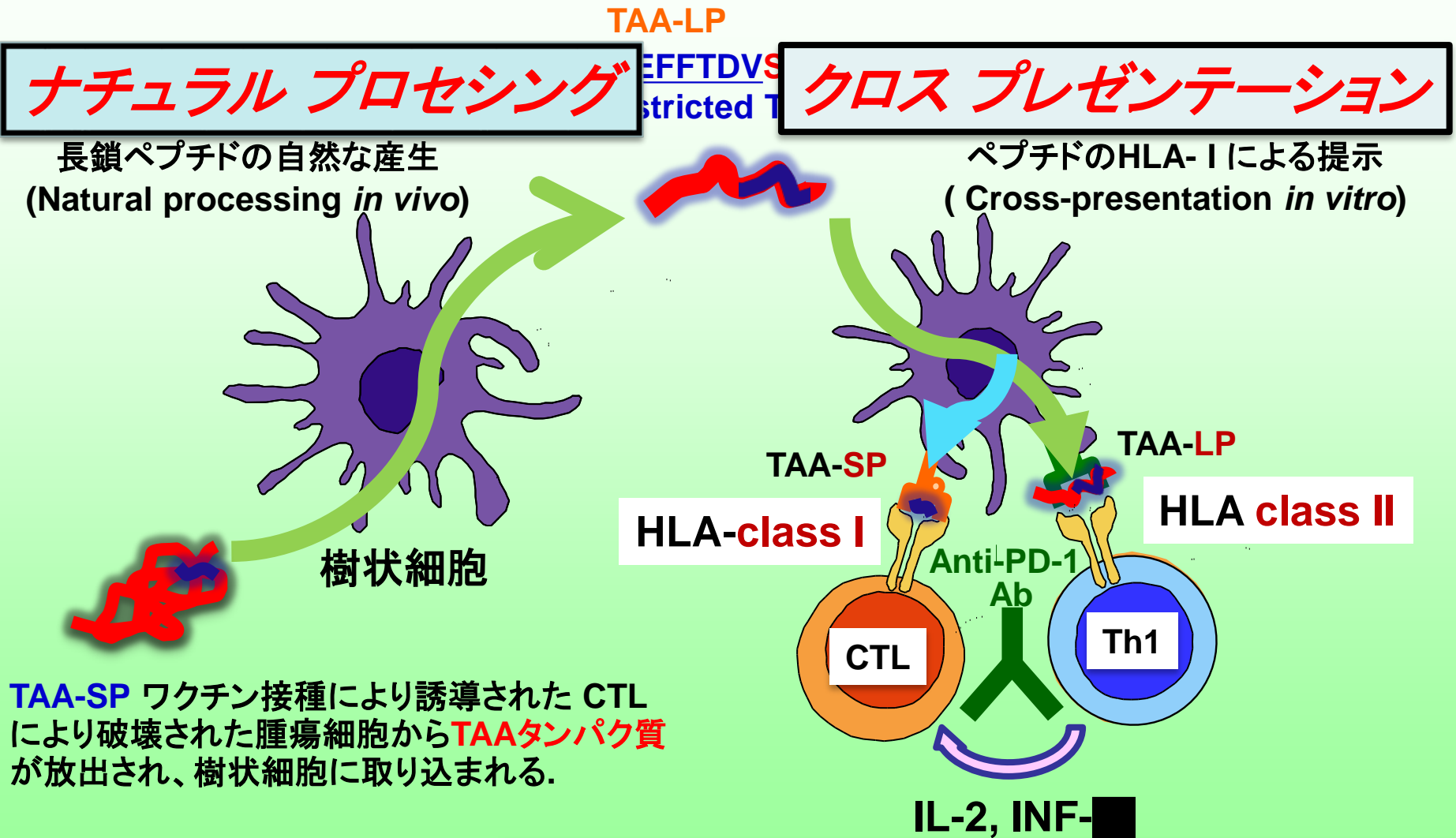


Day 7

Flow cytometry



HLAクラス II 拘束性 Th細胞を誘導すると共に、Cross-presentation
によりCTLをも活性化できる、がん抗原長鎖ペプチドの同定

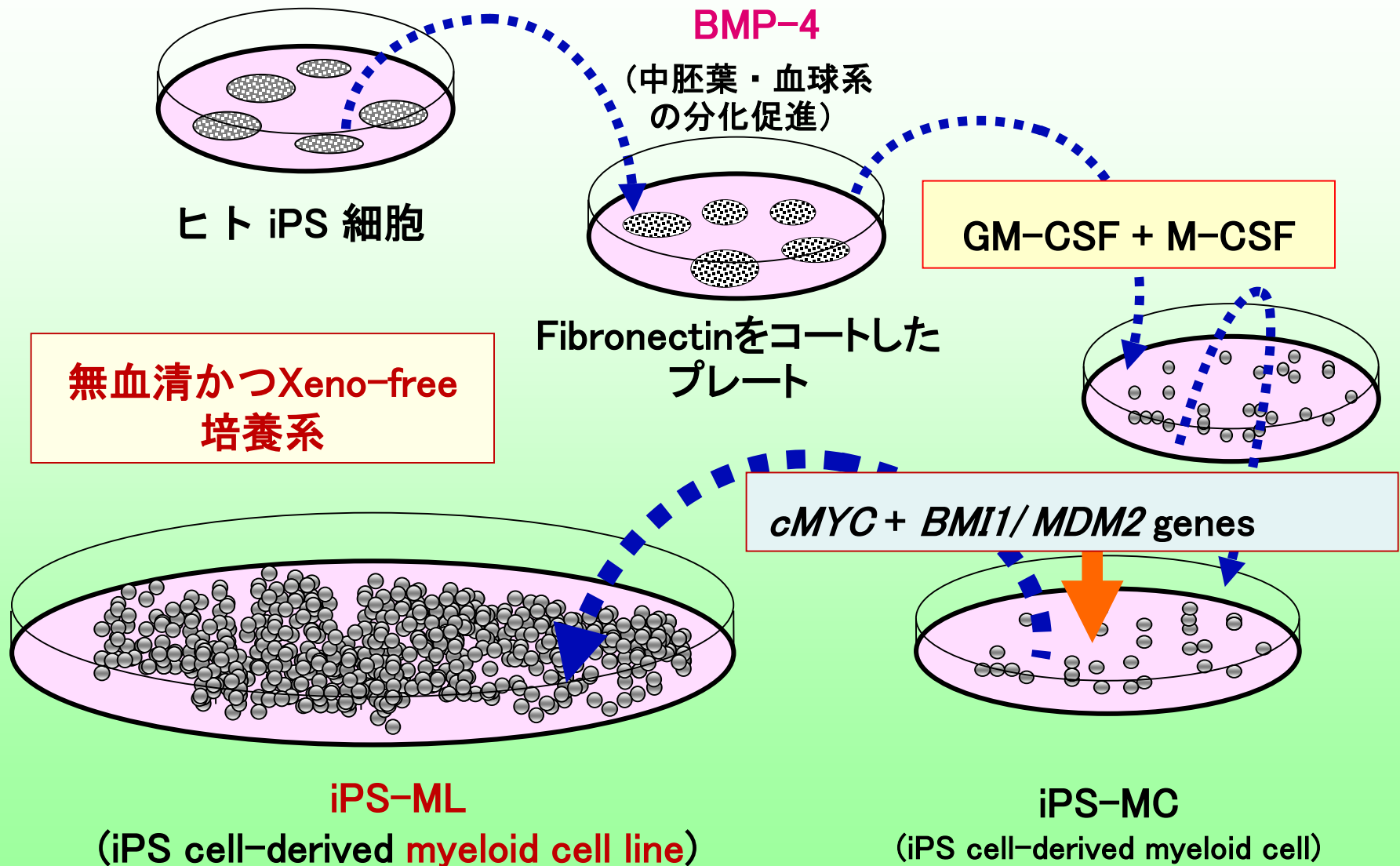


TAA-SP ワクチン接種により誘導された CTL
により破壊された腫瘍細胞からTAAタンパク質
が放出され、樹状細胞に取り込まれる.

抗-PD-1 抗体による免疫応答の増強

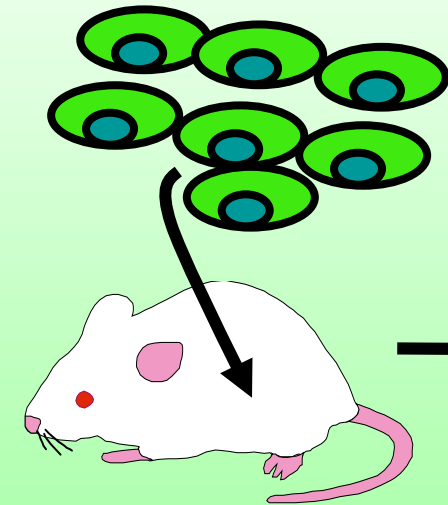
iPS細胞由来のマクロファージ様 細胞を利用した、腹膜播種がん に対する免疫療法の開発

ヒトiPS細胞からのミエロイド系細胞(iPS-ML)の大量生産技術



IFN- β を発現する iPS-ML による抗腫瘍効果の検討 (腹膜播種胃癌の Xenograft 治療モデル)

ルシフェラーゼを発現させた NUGC-4
(ヒト胃癌細胞株 5×10^6 個)



SCID マウス

iPS-ML/IFN- β (2×10^7 個) を
腹腔内に移入

day 4



6



8



11



13



15



day 3



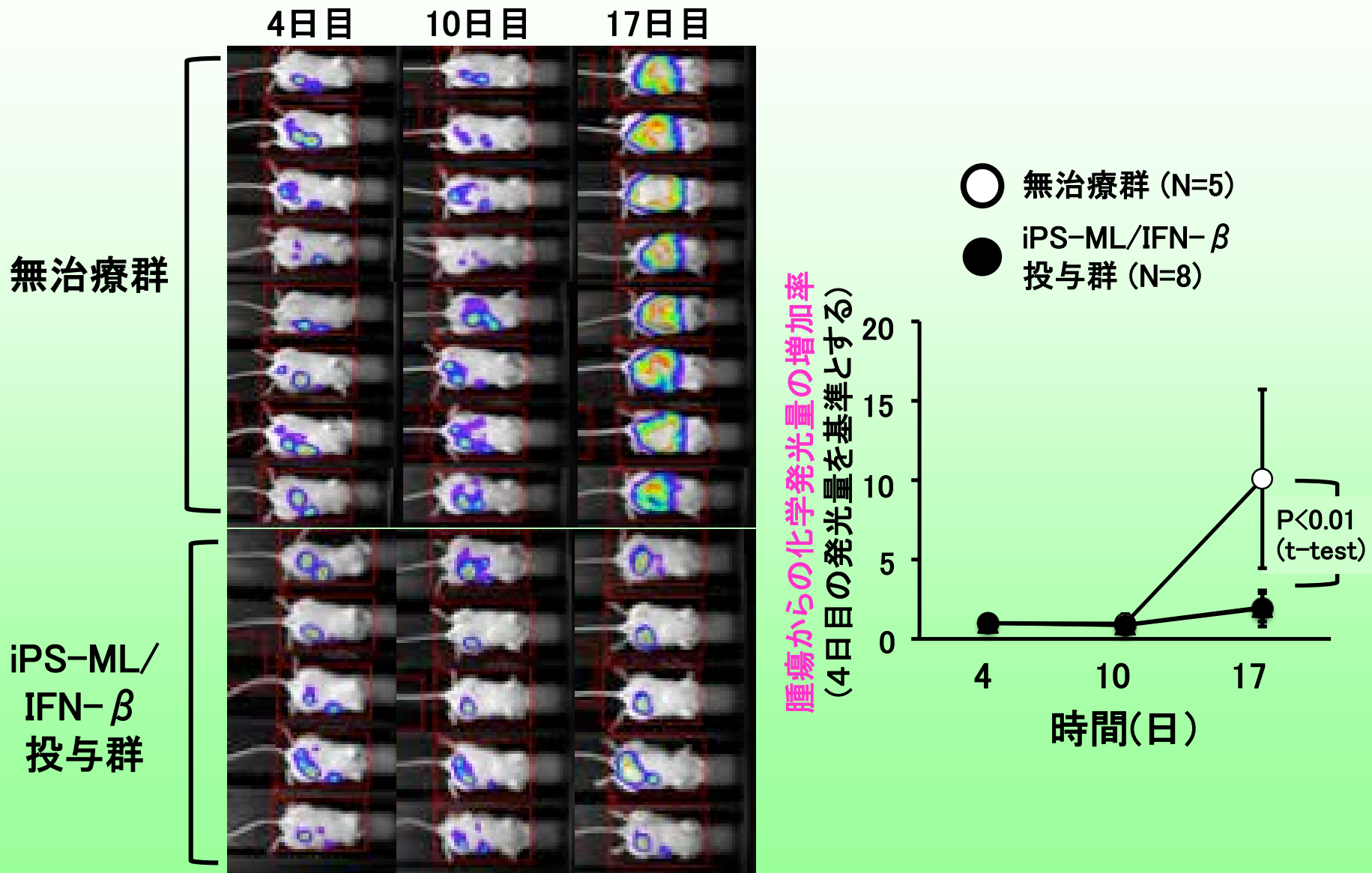
10



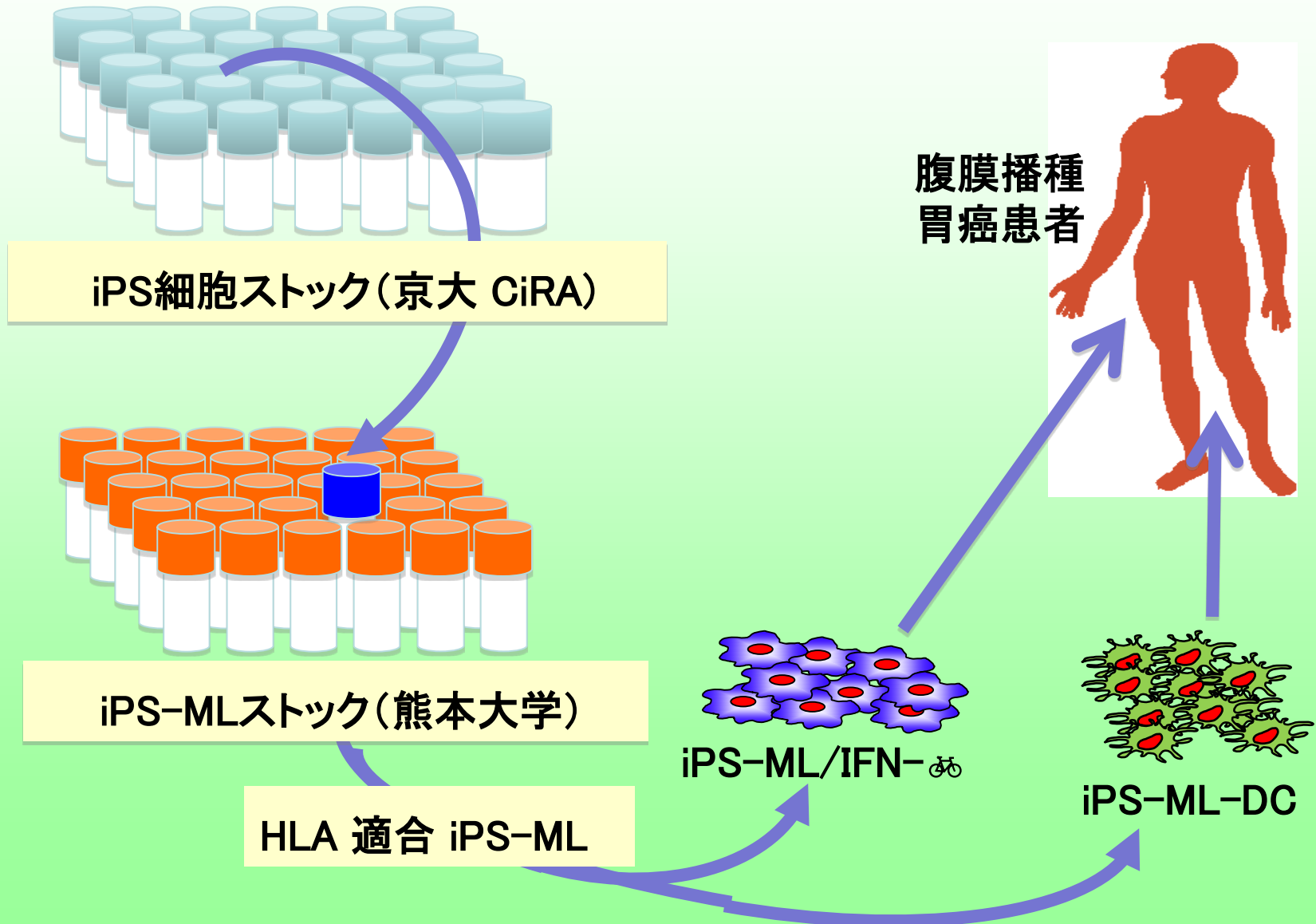
17

NUGC-4 腫瘍の増殖をルシフェラーゼ活性を
in vivo イメージングにより計測

IFN- β を発現するiPS-MLの投与による腹膜播種胃癌治療の検討 -ヒト胃癌細胞(NUGC4)のSCIDマウス Xenograft を用いた検討-

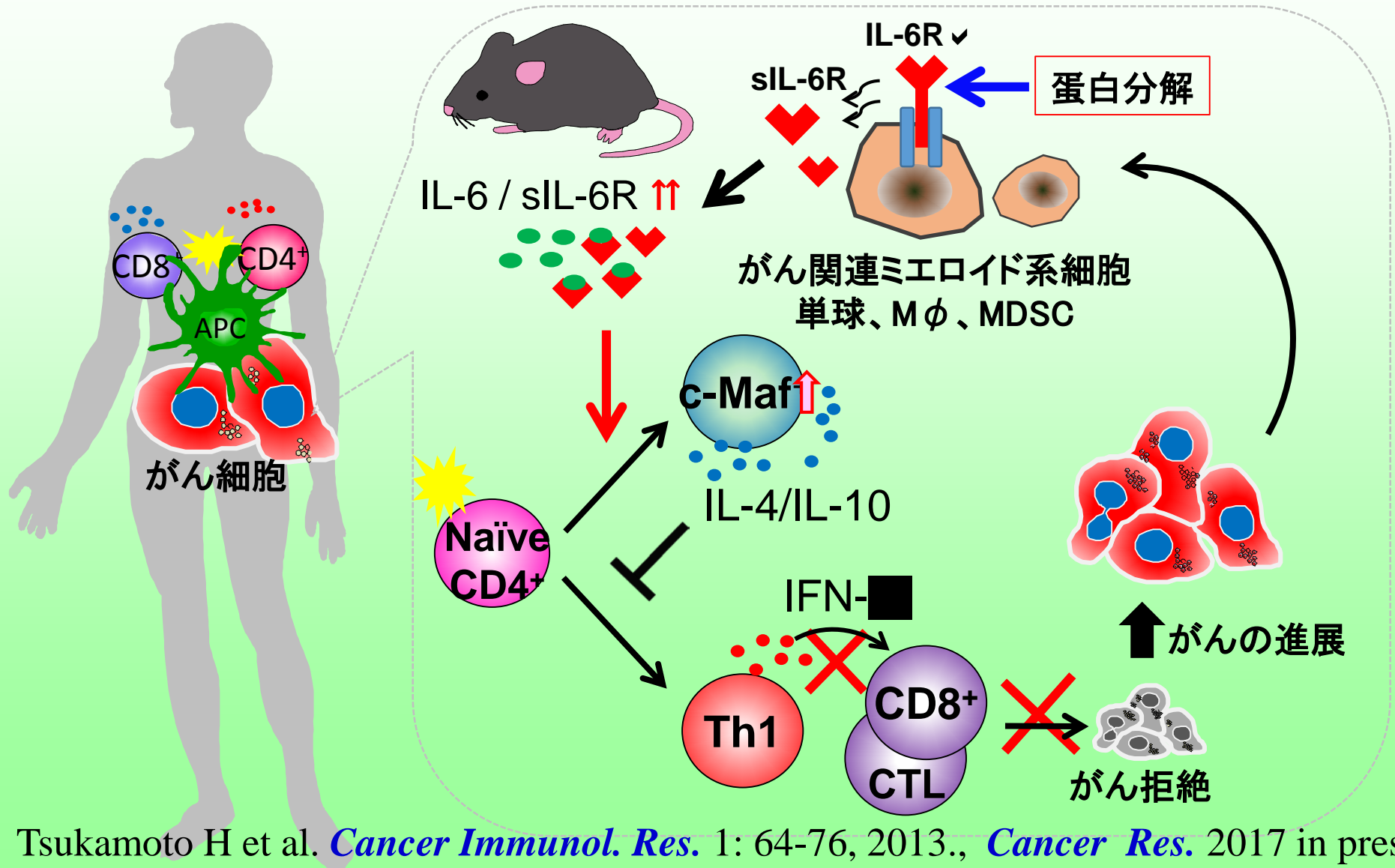


免疫細胞療法のためのiPS-MLストックの構築 -時間, コスト, 腫瘍発生リスクの問題を解決-

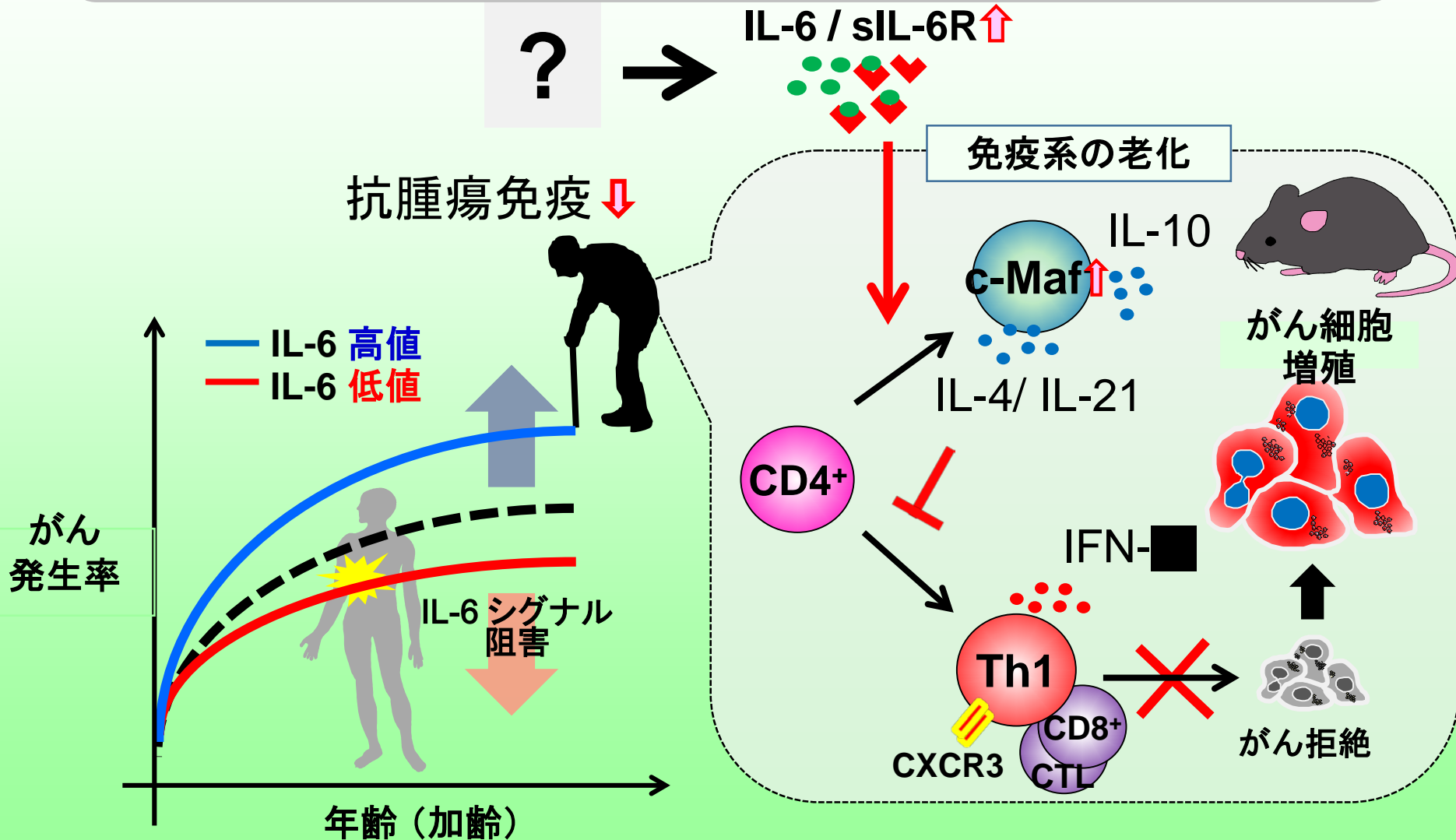


**担がん個体におけるIL-6シグナルを
介したTh1細胞誘導の抑制による
腫瘍免疫の減弱**

担がん個体におけるミエロイド系細胞より産生される IL-6 / sIL-6Rを介したTh1細胞の抑制



SASP 因子であるIL-6は、免疫系の老化の誘導を介して、腫瘍免疫を抑制している



免疫識別学分野を支えた教員スタッフ

助教授・准教授

松下 祥(1992～2001年) 現・埼玉医科大学・免疫学講座 教授
千住 寛(2003～現在)

講師

千住 寛(2001～2003)、 入江 厚(2006～現在)

助手・助教

千住 寛(1995～2001年)、 入江厚(1997～2006年)、
中面哲也(2001～2005年) 現・国立がん研究センター 分野長
平田真哉(2006～2008年) 現・血液内科学分野 助教
塚本博文(2009～2016年) 現・免疫学分野 助教

学位取得者

博士課程: 47名(+ 3名予定)

五十川修司、横溝博、頼仲玉珍、松岡多香子、藤竿章次、大磯正剛、
金井隆幸、田畑博己、藤井慎嗣、藤田 博、尹 忠秀、田中芳彦、
伊藤 宏、工藤博徳、山田和宏、増田聖子、塚本博丈、中面哲也、
植村靖史、門司幹男、吉武義泰、平田真哉、松吉秀武、福間大喜、
保坂征司、金正蘭、小森宏之、本村 裕、生田義明、原尾美智子、
松永雄亮、今井克憲、山田(林田)裕希、福島 聡、横峰和典、
井上光弘、池田徳典、富田雄介、湯野 晃、高松孝太郎、矢津田旬二、
羽賀栄理子、Sayem M.D., 今村悠哉、平山真敏、匂坂正孝、
藤枝浩司、(鶴田(中根)未季、小島 拓、梅本覚司)

修士課程: 8名(+ 1名予定)

塚本博丈、原田久美子、栗崎朱里、羽賀栄理子、遠藤裕子、
木庭千尋、西方龍一、黒田泰弘、(前田 泉)

研究費の支援



文部科学省



JAPAN SOCIETY FOR THE PROMOTION OF SCIENCE

日本学術振興会



独立行政法人
科学技術振興機構
Japan Science and Technology Agency



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

科研費

KAKENHI



P-DIRECT



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

共同研究者

● 熊本大学・大学院生命科学研究部

● 免疫識別学分野

富田 雄介, 湯野 晃, 平山 正俊,
塚本 博文, 植村靖史, 中面哲也,
入江 厚, 春田美和, 千住 寛, 松下 祥

● 呼吸器内科学分野 興梠 博次

● 熊本大学生命資源研究・支援 センター・資源開発分野 中瀬直己

● 東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター

片桐豊雅, 古川洋一, 醍醐 弥太郎, 吉田 浩二, 角田 卓也, 中村 祐輔

● オンコセラピー・サイエンス社 吉田 浩二, 角田 卓也

● シカゴ大学医学部 中村 祐輔

● 歯科口腔外科学分野

吉武 泰義, 中山 秀樹,
太田 和利, 平木 昭光,
福間 大喜, 田中 卓也,
永田 正志, 牟田 晃弘,
中本 正志, 篠原 正徳

● 熊本大学医学部附属病院・薬剤部 濱田 哲暢, 城野 博, 齊藤 秀之

● Institut.Pasteur, Paris, France F.A. Lemonnier

共同研究者

● 熊本大学・大学院生命科学研究部

● 免疫識別学分野

富田 雄介, 湯野 晃, 平山 正俊,

● 歯科口腔外科学分野

吉武 泰義, 中山 秀樹,

●
●
●

本研究に御協力を頂いた
多くの患者さんと医師
の皆様方

● シカゴ大学医学部 中村 祐輔

● Institut.Pasteur, Paris, France
F.A. Lemonnier