

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 12 回シンポジウム
The 12th Symposium of Genome Drug Discovery and Emergence Forum

「免疫療法 Update : 免疫と老化」
“Immunotherapy Update: Immunity and Aging”

2023 年 3 月 13 日 (月) 13:00 – 17:40

湘南アイパーク Amphitheater

開催趣旨

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった 1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013 年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019 年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

今回のシンポジウムでは、免疫療法の現状と今後の治療薬創製への可能性について、とりわけ免疫と加齢を主なテーマとして開催いたします。

細胞レベルの老化のみならず、組織・臓器・個体としての老化が免疫システムに及ぼす影響、免疫システムによる老化細胞の排除の可能性、老化を制御することによる免疫システムの維持、がん治療の改善などについて独創的な研究を展開しているアカデミア研究者 3 人から発表をいただきます。

また、企業における独創性の高い新薬の創製として、今後の開発が期待される免疫領域のプロジェクトについて 3 社から紹介をしていただきますので、皆様の創薬の参考にして下さい。

今回も会場とオンラインの併設開催となりますが、多くの皆様にご参加いただき、専門家との意見交換を通じて、新たな気付き「創発」が得られる会になりますと幸いです。

オーガナイザー :

東京理科大学 生命医科学研究所 教授 松島 綱治
中外製薬 顧問 小森 利彦

ゲノム創薬・創発フォーラム 第12回シンポジウム

The 12th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2023年3月13日 13:00-17:40 / Time & Date: 13:00-18:00, March 13th, 2023

場所：会場およびオンライン会議 / Venue: On-site and Web Meeting

湘南アイパーク Amphitheater / Shonan I-Park Amphitheater

主要テーマ：「免疫療法 Update：免疫と老化」

Main Theme: "Immunotherapy Update: immunity and aging"

座長：東京理科大学 生命医科学研究所 教授 松島 綱治

中外製薬 顧問 小森 利彦

Chairs: Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Graduate School of Biological Sciences,
Tokyo University of Science

Toshihiko Komori, PhD, Corporate Adviser, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

プログラム： / Program:

13:00-13:15 「開会挨拶と開催趣旨」東京理科大学 生命医科学研究所 教授 松島 綱治

"Opening Remarks and Introduction"

Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Research Institute for Biomedical Sciences,
Tokyo University of Science

13:15-14:00 1. 「機能的 T 細胞記憶を維持する免疫受容体の多様性」

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 准教授 上羽 悟史

"Diversity of Immune receptor maintains functional T-cell memory"

Satoshi Ueha, PhD, Associate Professor, Division of Molecular Regulation of
Inflammatory and Immune Diseases, Research Institute for Biomedical Sciences,
Tokyo University of Science

Break

14:10-14:55 2. 「T 細胞の疲弊と老化を司る転写因子; NR4a」

慶応義塾大学医学部 教授 吉村 昭彦

"NR4a Is the Transcription Factor Regulating T Cell Exhaustion and Senescence"

Akihiko Yoshimura, PhD, Professor, Keio University School of Medicine

14:55-15:40 3. 「老化を理解し克服する」

東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授 中西 真

"Understanding and Overcoming Aging"

Makoto Nakanishi, PhD, Division of Cancer Cell Biology, Institute of Medical Science,
the University of Tokyo

Break

15:50-16:25 4. 「Rocatinlimab : 新規抗 OX40 モノクローナル抗体のアトピー性皮膚炎治療薬としての可能性」

**協和キリン株式会社 研究開発本部開発ユニット開発マネジメントオフィス グローバルプロジェクトリーダー
－ 青野 友紀子**

“Rocatinlimab: A novel anti-OX40 monoclonal antibody as a potential treatment for atopic dermatitis”

Yukiko Aono, PhD, Global Project Lead, Development Management Office,
Development Unit, R&D dept., Kyowa Kirin Co., Ltd.

16:25-17:00 5. 「DONQ52: 新規 HLA-DQ2.5/グルテンペプチド多重特異性抗体のセリアック病治療薬としての開発」

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 DONQ52 グローバルプロジェクトリーダー 小林 慎太

“DONQ52: A novel Multi-specific antibody targeting HLA-DQ2.5/gluten peptides for the treatment of celiac disease”

Shinta Kobayashi, PhD, Translational Research Division, Project Planning and Coordination Department, DONQ52 Global Project Leader, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

17:00-17:35 6. 「COVID-19 治療薬とゲノム情報」

塩野義製薬株式会社 バイオ創薬研究所 グループ長 六嶋 正知

"A novel therapeutic drug for COVID-19 and SARS-CoV-2 genome"

Masatomo Rokushima, PhD, Director, Laboratory for Bio-Drug Discovery, Shionogi & Co., Ltd.

17:35-17:40 「閉会挨拶」

中外製薬株式会社 顧問 小森 利彦

“Closing Remarks”

Toshihiko Komori, PhD, Corporate Adviser, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

機能的 T 細胞記憶を維持する免疫受容体の多様性

東京理科大学 生命医科学研究所 准教授

上羽 悟史

がん治療における免疫チェックポイント阻害剤ならびに SARS-CoV-2 に対する mRNA 予防ワクチンの成功は、がんや感染症の克服における抗原特異的免疫応答・記憶の重要性を改めて実証した。T 細胞、B 細胞が担う免疫記憶について、2010 年代中頃までは単一または限られた種類の抗原受容体(TCR, BCR)をもつクローンを対象とした研究が主体であったが、次世代 DNA シーケンス技術の発達に伴い特異性や親和性の異なる多様な抗原受容体のコレクション（レパトア）を網羅的に解析することが可能になった。これにより、抗原特異的 T/B 細胞の増殖、退縮、維持の過程において、性質の異なるクローンは異なる応答をしめすこと、また持続・反復抗原刺激下では、都度新しいクローンが動員されることなど、単一クローンの追跡では捉える事が出来なかった集団としての応答が詳らかになってきた。

私たちはこれまでに、制御性 T 細胞（Treg）等による免疫抑制を解除する抗 CD4 抗体をがん治療薬として開発する中で、抗 CD4 抗体療法が担がんモデルマウスにおいて Treg 存在下では応答しない多種多様な CD8 陽性腫瘍反応性クローンを腫瘍組織へ動員する“Clonal spreading”を誘導すること、また担がん患者では既存の疲弊したクローンを除去しエフェクター機能を備えた新たな CD8 陽性腫瘍反応性クローンを動員する“Clonal replacement”を誘導し、抗腫瘍効果をもたらすことを見いだした。さらに、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン後の CD8 陽性 T 細胞レパトアの経時的追跡では、ワクチンの都度分裂予備能を備えた新しい responder clone が立ち上がり、SARS-CoV-2 に対する記憶 CD8 陽性細胞集団の質・量を維持していることを見いだした。本講演では、TCR レパトアから観る集団としての機能的記憶 T 細胞の維持機構について紹介する。

T 細胞の疲弊と老化を司る転写因子; NR4a

慶應義塾大学医学部 教授

吉村 昭彦

がんの免疫療法においてがん細胞を殺傷する主要な細胞は細胞傷害性 T 細胞(CTL) であるが、最終的には CTL は死滅するか、あるいは「疲弊」と呼ばれる不応答の状態に陥る。T 細胞の疲弊化は腫瘍免疫の効果を減弱させるだけでなく、チェックポイント阻害療法抵抗性の原因となる。またキメラ抗原受容体 (CAR) -T 細胞療法でも長期培養による疲弊化が問題になっている。しかし T 細胞疲弊化の分子機構の解明と応用は始まったばかりである。現在様々な疲弊関連分子の遺伝子を破壊することで CAR-T などの細胞移入療法を増強する試みがなされている。

我々は Foxp3 の転写を直接活性化し制御性 T 細胞(Treg)の分化に必須の役割を果たす転写因子として核内受容体 NR4a ファミリーを発見した(***Nature Immunol.*** 2013; 14: 230-7)。

CD4⁺T 細胞においては NR4a の強制発現は Foxp3 の発現を誘導し、CD8⁺T 細胞においては NR4a は PD-1⁺Tim3⁺IFN γ ⁻の疲弊化、老化した T 細胞を誘導した。NR4a を CD8⁺T 細胞で欠損させると、T 細胞は疲弊化しにくく、強い抗腫瘍効果を持っていた(***Nature.***2019; 567: 530-534)。

ATACseq などのゲノム解析の結果、NR4a は PD-1 遺伝子のエンハンサー領域に結合し PD-1 の発現を安定化することがわかった。さらに AP-1 や NF-kB と競合することで IFN γ などの抗腫瘍性サイトカインの産生を抑制することが明らかとなった。NR4a 阻害剤は Treg の抑制と CD8 陽性 T 細胞の活性強化を介して抗腫瘍免疫を増強する理想的な抗腫瘍免疫増強剤となることを見出した (***Cancer Res.*** 2018, 78: 3027-40)。さらに NR4a を CRISPR/Cas9 で欠損させたヒト CAR-T 細胞を作成したところ、疲弊化に抵抗性を示し、固形腫瘍にも有効であることが示された。NR4a を増強することで自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療に、また逆に NR4a を阻害することで癌の免疫療法抵抗性を改善できると期待される。

老化を理解し克服する

東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授

中西 真

ヒトはなぜ老いるのか？この誰もが経験する生理現象は、科学技術の進歩した現代においてもほとんど理解されておらず、大きな謎となっている。一方、老化現象は生物種により様々で、生命にとり必須の現象ではないことも明らかとなってきた。老化はがんを含めた殆どの疾患の大きなリスクファクターであるが、その理由についても明確な解答は得られていない。最近になり、老化細胞などの炎症誘発細胞が加齢に伴い臓器・組織に蓄積し、微小環境に悪影響を及ぼすことが、臓器の機能低下や疾患の発症基盤となることが分かってきた。生体内の老化細胞は存在する臓器や、刺激により多彩な性質を示すが、それらの多くは周囲の正常組織に対して炎症を惹起するなどの悪い影響を与えられ、重要なことに、加齢個体から老化細胞を除去すると加齢に伴う臓器・組織の機能低下や、様々な老年病が改善することが示された。本講演では、代謝的特性を利用した老化細胞除去や、自己の免疫を利用した老化細胞除去に関する最近の知見を紹介し、老化細胞を標的としてヒトの加齢病態を改善できるかどうか議論したい。

Rocatinlimab : 新規抗 OX40 モノクローナル抗体のアトピー性皮膚炎治療薬としての可能性

協和キリン株式会社 研究開発本部 開発ユニット 開発マネジメントオフィス
グローバルプロジェクトリーダー
青野 友紀子

アトピー性皮膚炎（AD）は、皮膚の発赤、そう痒、疼痛を特徴とする慢性の不均一な炎症性疾患であり、皮膚バリアの破綻と T 細胞依存性の炎症経路によって引き起こされる。多様な炎症経路が AD を引き起こすが、それぞれの炎症経路の相対的寄与度は、患者ごとに異なり個人内においても時間と共に変化しうる。近年、中等度から重度の AD 患者に対する治療薬が承認されているものの、治療目標を達成または維持できない、治療法に適さない、忍容性が低いなど治療に困難を抱える患者が存在している。そのため、不均一な患者集団である AD に対して、有効性が高く、その効果が持続的で、忍容性の高い新規治療薬が待ち望まれている。

OX40 は主に活性化エフェクター T 細胞に発現する共刺激分子である。OX40 経路は、B 細胞、樹状細胞などの活性化抗原提示細胞、内皮細胞、マスト細胞、単球等の表面に発現する OX40 リガンドが OX40 と相互作用することにより活性化される。AD 患者において血中 CD4 陽性 T 細胞の OX40 発現は上昇しており、OX40 経路の活性化が病原性 T 細胞の増殖、分化及び生存、並びにメモリー形成を促進し、全身及び局所的な炎症反応を引き起こすことにより疾患の慢性経過に寄与している。

Rocatinlimab は、POTELLIGENT[®]技術により ADCC 活性が増強された、OX40 に対する新規のヒト型モノクローナル抗体である。病原性 T 細胞における OX40 経路を阻害し、その数を減少させる。外用剤でコントロール不応の中等度から重度の成人 AD 患者を対象に第 2 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施し、Rocatinlimab の有効性及び安全性を評価した。Rocatinlimab は、プラセボと比較して有効性評価指標を有意に改善し、AD 関連バイオマーカーを有意に変化させ、忍容性の高い安全性プロファイル及び持続的奏効の可能性を示した。従って、Rocatinlimab は、そのユニークな作用機序により、中等度から重度の AD において良好な安全性プロファイルを維持しながら、高い有効性と持続的な奏効を示す疾患修飾薬となる可能性を有する。

DONQ52 : 新規 HLA-DQ2.5/グルテンペプチド多重特異性抗体のセリアック病治療薬としての開発

中外製薬株式会社 プロジェクト推進部
DONQ52 グローバルプロジェクトリーダー
小林 慎太

セリアック病は、グルテンの摂取が腸管損傷を誘発する遺伝性の自己免疫疾患で、約90%以上の患者さんで HLA-DQ2.5 の遺伝子型が認められる。グルテンペプチドはこの HLA-DQ2.5 を介して免疫細胞へ抗原提示され、グルテン特異的 CD4+T 細胞を活性化し、このプロセスがセリアック病の主な病因と考えられている。セリアック病の世界的な有病率は約 0.7% であるが、現在までに承認されたセリアック病治療薬はない。唯一の利用可能な治療法は、グルテンを食べない食事療法であるグルテンフリーダイエットである。このグルテンフリーダイエットの遵守は患者に多くの負担をもたらす、生活の質を大幅に低下させる。加えて、厳格なグルテンフリーダイエット下であっても、患者さんの 20~50% は、意図しないグルテン摂取によって起こる持続性の腸管障害や症状に苦しんでいる。現在のところ、このような患者さんに対する治療法はなく、セリアック病では新しい治療薬の開発が強く求められている。

HLA-DQ2.5 を選択的に中和する抗体を用いて、グルテン特異的 CD4+T 細胞の活性化を阻害することは、セリアック病を治療する魅力的なアプローチであると考えられる。しかしながら、HLA-DQ2.5 そのものを標的とする抗体治療薬の開発にはいくつかのハードルがある。例えば、HLA クラス II の大量の全身性発現は、不良な薬物動態につながる。また、HLA-DQ2.5 の全身遮断は、感染症を増加させたり、胸腺における T 細胞の教育や分化に影響を及ぼしたりする可能性がある。これらの問題を克服するために、我々は HLA-DQ2.5 と複数のグルテンペプチドの複合体を特異的に認識する抗 HLA-DQ2.5/グルテンペプチド多重特異性抗体 DONQ52 を作成した。

DONQ52 は HLA-DQ2.5 と多種のグルテンペプチドの複合体に対して広範な交差反応性を示したが、HLA-DQ2.5 とグルテン非関連ペプチドとの複合体に対して実質的な結合性を示さなかった。また、DONQ52 は *in vitro* 及び *in vivo* の非臨床試験において、病原性を示すことが知られている HLA-DQ2.5/グルテンペプチドと T 細胞受容体の結合を広範囲に中和した。さらに、DONQ52 はグルテンペプチド特異的結合によって、良好な薬物動態プロファイルを示し、また毒性のリスクは低いと考えられた。このように、DONQ52 はセリアック病におけるグルテン依存性免疫応答に対して強力かつ広範な阻害作用を持ち、高い忍容性を期待できる新薬候補品と考えられる。

本講演では、セリアック病の課題と共に、DONQ52 の研究開発に関して紹介する。

COVID-19 治療薬とゲノム情報

塩野義製薬株式会社 バイオ創薬研究所 グループ長
六嶋 正知

SHIONOGI は、多くの企業が撤退しつつある感染症を最重点領域と捉え、世界中の人々に大きな影響を及ぼしている COVID-19 の脅威に立ち向かっています。COVID-19 の早期終息に向け、公的機関やアカデミア、パートナー企業と連携し、検知（流行予測）から予防、診断、治療、そして重症化抑制と、COVID-19 のトータルケアの観点で幅広いソリューションの研究開発およびその提供に取り組んできました。特に、有効性と安全性が高く、かつ利便性に優れた経口治療薬の開発は、ウィズコロナの社会に向けて大きく期待されているものと考えています。このような背景の中で、エンシトレルビル（S-217622）を、国産初の新型コロナ治療薬として、昨年 11 月に緊急承認という形でローンチさせていただくことができました。

エンシトレルビルは、創薬 PG 開始からわずか 13 か月間という短期間で臨床試験入りを果たしました。このスピード創薬は、長年の感染症研究で培った評価力・化合物創出力、バーチャルスクリーニングや SBDD*などの創薬技術、工業化・製法検討の専門性を融合させることで実現しました**。また、臨床試験後も、新たに発生した変異株に対して抗ウイルス活性をタイムリーに評価することで、有効性に大きな変化がないことを確認しています***。加えて、新型コロナのゲノム疫学情報を分析し、ケアすべきアミノ酸変異等を特定しています。

本講演では、エンシトレルビルの創製から、新型コロナのゲノム疫学データの分析、変異株に対する有効性の評価などを紹介できればと考えています。

* Structure-Based Drug Design

** J Med Chem. (2022) ;65(9):6499-6512.

***Biochem Biophys Res Commun. (2023); 645:132-136.