

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08153

研究課題名(和文) T細胞性免疫調整薬によるがんおよび抗ウイルス免疫療法の開発

研究課題名(英文) Development of T-cell immunotherapy for cancer and viral disease

研究代表者

岩堀 幸太 (Iwahori, Kota)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師(常勤)

研究者番号：80566448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：テトラサイクリン系化合物によるT細胞性免疫応答賦活効果についてin vitro、肺がん患者腫瘍内T細胞、in vivoで確認した。また、レトロスペクティブな臨床研究においてミノサイクリンを投与されたEGFR陽性非小細胞肺癌患者は非投与群に比べて予後良好な傾向がみられることを見出した。さらに、COVID-19患者について特定臨床研究を行い、デメクロサイクリンをCOVID-19患者に投与することにより、末梢血CD4+ T細胞が増加し、サイトカインIL-6が低下することでCOVID-19治癒の方向への免疫応答が促進されることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、これまでがん免疫療法で用いられてきた免疫チェックポイント阻害薬などと異なる作用機序に基づいたテトラサイクリン系化合物のT細胞性免疫応答賦活作用を明らかにしたものである。本研究成果を発展させることにより、今後従来の免疫チェックポイント阻害薬とは異なる新たな作用機序に基づいたがん治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Tetracyclines enhanced antitumor T-cell cytotoxicity in human peripheral T cells, murine models, and the lung tumor tissues of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). We investigated the effects of minocycline on the outcomes of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant NSCLC treated with first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors based on a retrospective analysis and showed that the administration of minocycline correlated with good progression-free survival and overall survival. We conducted a randomized clinical trial to evaluate the efficacy of demeclocycline for patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on T-cell responses, and found a significant increase in the number of peripheral CD4+ T cells in the tetracycline-treated group, which negatively correlated with plasma interleukin-6 levels.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：がん免疫療法 Tリンパ球

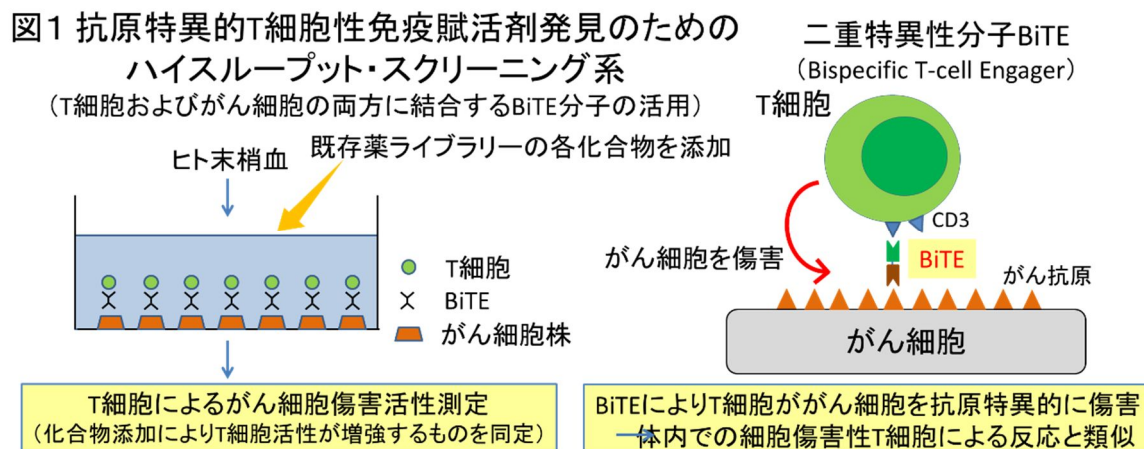
## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療において抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が実用化されており、T 細胞を標的とした免疫療法の有効性が示されている。現在は免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法(抗 PD-1 抗体 + 抗 CTLA-4 抗体)や免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性抗癌剤との併用療法などが開発されており、より治療効果の高い複合免疫療法の開発が望まれている。

一方、ウイルス感染症治療においてはインフルエンザウイルス感染症におけるノイラミニダーゼ阻害剤などウイルス自体を標的とした薬剤が実用化されており、COVID-19 についても抗ウイルス薬であるレムデシビルが用いられている。ウイルス感染症においては、このようなウイルス自体を標的とした治療の他に T 細胞性免疫応答の重要性を示唆する多数の報告がある。COVID-19 についても重症例での T 細胞減少、回復過程での T 細胞増加など T 細胞性免疫応答の重要性を示唆する多数の報告がある。しかしながらウイルス感染症において重要な T 細胞性免疫応答を増強する薬剤は未だ実用化されていないのが現状である。

このようにがんおよびウイルス感染症治療において重要な T 細胞性免疫応答を増強する薬剤の開発を目的として、T 細胞および標的細胞双方に結合する二重特異性分子 BiTE (Bispecific T-cell Engager) を用いて、T 細胞の標的細胞傷害活性の測定系を構築し(図 1)、既存薬ライブラリーを用いてスクリーニングを行った結果、T 細胞性免疫応答を増強する薬剤としてテトラサイクリン系薬剤を見出した。



### 2. 研究の目的

本研究は低用量テトラサイクリン系薬剤による T 細胞性免疫応答の増強効果の機序を解明することを目的としており、得られた知見をもとにして T 細胞性免疫応答を賦活化する新たな創薬標的を見出すことを目指している。さらにがんおよび抗ウイルス免疫療法の新規創薬を目標としている。

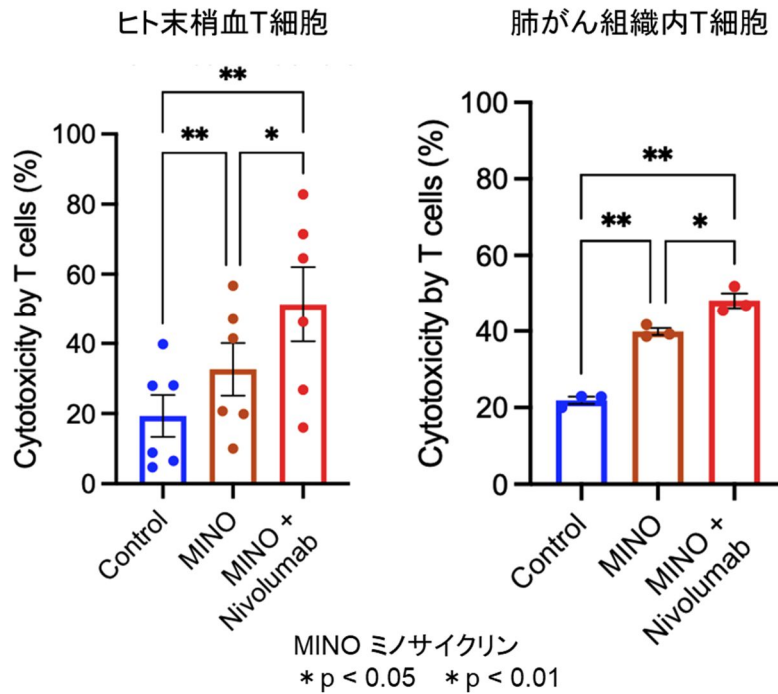
### 3. 研究の方法

ヒト末梢血および肺がん手術検体を用いて、ヒト末梢血および肺がん組織内 T 細胞と BiTE (T 細胞の CD3 とがん細胞株 U251 の抗原 EphA2 の双方に結合) およびがん細胞株 U251 を共培養して T 細胞のがん細胞傷害活性を誘導する系 (BiTE アッセイ系) に低用量テトラサイクリン系薬剤を加えることによる T 細胞における発現分子の変化を調べる。さらにテトラサイクリン系化合物の抗腫瘍効果をごん細胞株移植マウスで検証し、T 細胞性免疫応答について解析する。

### 4. 研究成果

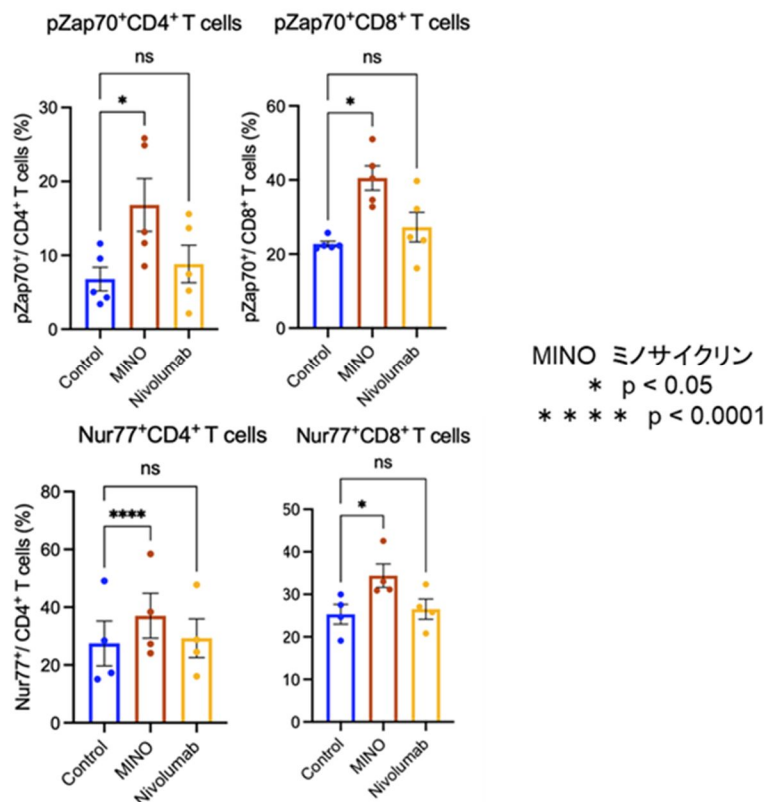
ヒト末梢血および肺がん組織内 T 細胞について、BiTE アッセイ系においてミノサイクリン添加による T 細胞のがん細胞傷害活性亢進がみられ、抗 PD-1 抗体ニボルマブとの併用効果がみられた(図 2)。

図2 ミノサイクリンによるT細胞性免疫応答賦活作用



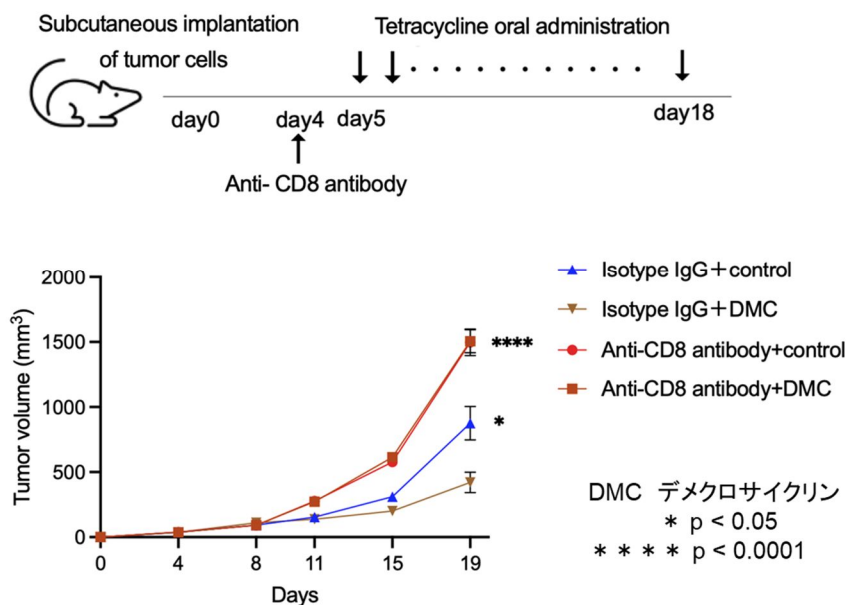
次に、テトラサイクリン系化合物の T 細胞性免疫応答賦活作用における T 細胞の変化を解析した。その結果、ミノサイクリンにより T 細胞受容体下流の Zap70 リン酸化、Nur77 発現亢進がみられた (図3)。そのため、ミノサイクリンにより T 細胞受容体の下流シグナルが活性化し T 細胞性免疫応答賦活作用を示すことが示唆された。このような T 細胞の変化は同じ条件でのニボルマブ投与ではみとめられなかった。これらの研究結果から、テトラサイクリン系化合物は T 細胞受容体の下流シグナルの活性化により T 細胞性免疫応答賦活作用を示すと考えられた。

図3 ミノサイクリンによるZap70リン酸化およびNur77発現亢進



最後に、動物実験での検証を行った。がん細胞株移植マウスにデメクロサイクリンを経口投与した結果、マウスの腫瘍増大抑制がみられた（図4）。一方、あらかじめCD8阻害抗体投与後にデメクロサイクリンを経口投与した場合にはマウスの腫瘍増大抑制がみられなかったことから、デメクロサイクリンの抗腫瘍効果はCD8陽性T細胞の作用を介したものであることが示された。

図4 がん細胞株移植マウスについてデメクロサイクリンの抗腫瘍効果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Noguchi Yuki, Yamamoto Yoko, Iwahori Kota, Matsumoto Mitsunobu, Hirata Michinari, Okuyama Hiroomi, Shintani Yasushi, Kumanogoh Atsushi, Wada Hisashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Tetracyclines Enhance Anti-tumor T-Cell Responses Induced by a Bispecific T-Cell Engager	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 429 ~ 437
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tone Mari, Iwahori Kota, Shiroyama Takayuki, Futami Shinji, Naito Yujiro, Fukushima Kiyoharu, Miyake Kotaro, Koyama Shohei, Hirata Haruhiko, Nagatomo Izumi, Wada Hisashi, Takeda Yoshito, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of minocycline on outcomes of EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-35519-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwahori Kota, Nii Takuro, Yamaguchi Norihiko, Kawasaki Takahiro, Okamura Satomi, Hashimoto Kazuki, Matsuki Takanori, Tsujino Kazuyuki, Miki Keisuke, Osa Akio, Goya Sho, Abe Kinya, Mori Masahide, Takeda Yoshito, Yamada Tomomi, Kida Hiroshi, Kumanogoh Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 A randomized phase 2 study on demeclocycline in patients with mild-to-moderate COVID-19	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-41051-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------