

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	副腎皮質ホルモン剤と抗腫瘍薬剤の併用による T 細胞応答制御機構
キーワード	①デキサメタゾン、②T 細胞免疫応答、③併用療法

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	アサツマ トモコ 朝妻 知子
配付時の所属先・職位等 (令和 6 年 4 月 1 日現在)	日本医科大学 先端医学研究所 細胞生物学部門 助教
現在の所属先・職位等	日本医科大学 先端医学研究所 細胞生物学部門 助教
プロフィール	2013 年 9 月博士(農学)取得後、世界的な薬害問題で知られるサリドマイドとその誘導体の催奇形性のメカニズムを明らかにしました。2022 年 9 月より現所属に移り、これまで行ってきたケミカルバイオロジーの研究を免疫分野へと応用・発展させたいと思っております。

1. 研究の概要

本研究は、「副腎皮質ホルモン剤」と「抗腫瘍薬剤」という二つの薬を組み合わせた併用療法において、体内の免疫細胞、特に「T 細胞」がどのように制御され、個体の免疫系がどのように影響されるのかを調べることを最終的な目的とする。T 細胞は、ウイルスやがん細胞を攻撃する免疫の中心的な役割を担っており、その機能の調整は治療において非常に重要である。副腎皮質ホルモン剤は主として免疫を抑制し、炎症を抑える作用を有する一方で、抗腫瘍薬は免疫を亢進することが知られており、一見相反する作用を有するが、これらの薬剤を同時に使った際に T 細胞をはじめとする免疫細胞や、個体レベルの免疫がどのように制御されるのかは十分に分かっていない。

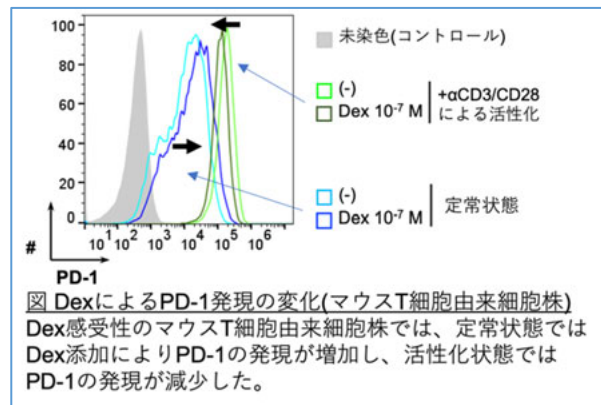
2. 研究の動機、目的

副腎皮質ホルモンは、ストレスなどにより分泌され、生体内において炎症、免疫応答、代謝の制御など広範な生理作用に関わる。副腎皮質ホルモンを元に作用を模した薬剤はデキサメタゾン(Dexamethasone, Dex)をはじめ複数開発されており、自己免疫疾患やアレルギー性疾患などの治療に古くより使用されてきた。近年では、悪性リンパ腫や乳がんの再発転移、前立腺がんなどの悪性腫瘍の治療に加え、サリドマイド誘導体であるレナリドミドまたはポマリドミドといった免疫調節薬(Immunomodulatory drugs, IMiDs)あるいはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(Histone deacetylase inhibitor, HDACi)と併用することで多発性骨髄腫治療等に使用されており、Dex を他の薬剤と組み合わせることで優れた治療効果を発揮することが明らかとなっている。Dex をはじめ、これら薬剤はいずれも単剤で免疫系に作用することが知られているが、記憶 T 細胞の分化や T 細胞疲弊化に対する詳細な分子機構や、これら薬剤が組み合わせられることにより免疫系がどのように変化するかはわかっていない。

本研究では、薬剤を組み合わせた際の相乗効果の分子機構を明らかにすることで、新たな創薬標的を見出す有用な手がかりとなると考え、治療における生体内の免疫応答について、T 細胞の分化や疲弊の観点から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

免疫チェックポイント因子として知られる免疫抑制受容体 PD-1 の発現を T 細胞の状態評価の指標とし、まず T 細胞由来細胞株に Dex を添加した際の変化をフローサイトメトリーで確認した。この結果、定常状態では Dex 依存的に PD-1 の発現が増加していた一方で、抗体刺激により細胞を活性化した状態では PD-1 の発現が Dex 添加により減少していた。つまり、T 細胞の活性化状態によって Dex に対する応答が変化することがわかった。Dex によるこのような PD-1 の発現変動は Dex の受容体であるグルココルチコイド受容体(GR)に変異が入った細胞株では見られなかったことから、GR の転写制御制御が重要であることも見出した。



また、マウス脾臓由来 T 細胞に Dex を添加し、PD-1 の発現をフローサイトメトリーで検討したところ、CD4 陽性/CD8 陽性 T 細胞で異なる挙動を示した。それぞれの T 細胞を活性化し、Dex の有無でサイトカイン RNA 量に変動があるか検討したところ、活性化に伴う発現量増加が Dex 添加により抑制され、この効果は CD4 陽性細胞で高かった。このように Dex 感受性は細胞特異性があり、この感受性バランスの指標になるような因子を探索すべく、マウス由来免疫細胞に活性化刺激と共に Dex を添加し、抽出した RNA を現在網羅的に解析している。

IMiDs の作用は、その標的タンパク質 CRBN の配列がヒトとマウスで 3 アミノ酸異なるがために再現性がなく、個体での研究は CRBN をヒト化したマウスを使用する必要があり、CRBN ヒト化マウスを入手し、Dex に対する応答も含め、野生型と比較・解析中である。

4. 研究者としてのこれからの展望

今後は、T 細胞を中心に、各薬剤単剤または併用における免疫細胞の応答をより詳細に解析しつつ、個体レベルでの免疫応答について探索し、免疫の個人差や、個々に対する治療効果を指標となるようなマーカー遺伝子を見出し、どのような条件で治療効果が最大になるのかを明らかにしていきたい。また、心理的ストレスが免疫に与える影響についてはさまざまな報告がなされており、特に T 細胞応答やサイトカイン産生への影響については個人差が大きい。ストレスに伴う副腎皮質ホルモンと T 細胞機能の相関を調べることで、個人のストレスと免疫力の関係の客観的評価を行い、薬剤応答性がストレス状態によって変化する可能性を探索したい。より幅広い治療法の開発や、個々の心理状態を考慮したパーソナライズド免疫療法の基盤形成に貢献したいと思う。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは貴重なご支援をいただき、誠にありがとうございました。本研究はスタートして間もなく、本奨励金のおかげで、国内遠方での学会に参加することが叶い、多くの情報を得ることができました。自身で獲得した研究資金をもとに、自らのアイデアで研究プランを立て、研究活動を行う機会を与えていただき、大きな喜びを感じております。小さな発見の積み重ねが、将来の新しい治療法の開発につながることを信じ、今後も一步一步、医学の発展に貢献してまいります。

