

メラノーマ治療目指し 新しいアカデミア創薬

く、免疫チェックポイント阻害薬の効果が少ない悪性黒色腫（メラノーマ）を対象に、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1（PAI-1）阻害薬T M5614と免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブを併用した第Ⅱ相医師主導治験を実施し、従来の治療法を超える高い安全性と治療効果を確認した。来年には施設数を増やして第Ⅲ相試験を実施するという。

一人の研究者を中心としたグループが基礎的な成果を臨床へと結びつけるのではなく、基礎研究者と臨床研究者がそれぞれの強みを発揮することで臨床課題を解決するという、新たなアカデミア創薬の形が見えてきた。東北大学病院の藤村卓准教授を中心とする研究グループは、東海大学医学部の八幡崇教授の研究成果をベースにして、国内6施設との共同で、外科的に根治切除が難し

第Ⅱ相治験で高い安全性と効果確認



右から東北大学大学院医学研究科の宮田敏男教授、東海大学医学部の八幡崇教授、東北大学病院の藤村卓准教授



副作用が半数以上で発生し、その頻度はニボルマブ単剤の4倍で、数カ月及ぶ入院が必要となり、がん治療自体を停止しなければならぬ。藤村准教授はこの課題を解決するため、抗PD-1抗体とインターフェロンβとの併用療法の開発に取り組んでいたが、製薬企業の都合で開発を中止せざるを得なかった。そんな時に出会ったのが八幡教授だ。



タンパク質uPAが過剰に発現しているがんは予後が悪い。一方、PAI-1はuPAを阻害する機能を持つため、PAI-1が過剰に発現している患者は予後が良くないと考えられるが、疫学調査では予後が悪いことがわかってきた。これはPAI-1パドックスと呼ばれる。この理由について、PAI-1とuPAが結合することでがん細胞が細胞外マトリックス（ECM）から剥がれて、遊走・転移することで悪性度が高くなると言われていた。

日本におけるメラノーマは、10万人あたり0.6人と米国（12.7人）やオーストラリア（33.6人）などと比べて、罹患率は低いものの、肢端黒子型黒色腫が41%を占めるなど、悪性度の高いものが多い。こうしたメラノーマは、遺伝子変異が少ないため免疫の効果が小さく、抗PD-1抗体なども効きにくい。例えば、ニボルマブのメラノーマへの奏効率は、欧米の3〜4割に対して、日本では22%程度だという。

抗PD-1抗体を先行させた場合の二次治療として行われているのが、ニボルマブとイピリムマブの併用療法だ。奏効率は、海外21%、国内13.5%だが、重度の免疫関連

遊走・転移すること悪性度が高くなると言われていた。医学部で基礎研究に取り組んできた八幡教授は「以前やった実験で、PAI-1がむしるがん細胞を動かなくする場面もある」という結果が出ていたので、遊走能の制御だけではパドックスを解消できず、他の観点からの解析が必要だった」と話す。

八幡教授は、がん免疫を抑制するTGFβがPAI-1を強く誘導することから、PAI-1による免疫系の制御に着目した解析を行ったところ、PAI-1過剰発現細胞を移植したマウスでは、免疫チェックポイント阻害薬が効かなくなり、逆にPAI-1阻害薬を投与するとPD-L1の発現が低下し、免疫チェックポイント阻害薬の効果が上昇することを発見した。つまりPAI-1はPD-L1の発現を誘導して、がん免疫を抑制していることを明らかにした。また、PAI-1、uPA、uPAR、LRP1が4量体を形成することで、JAK/STAT経路を活性化しPD-L1の発現を上昇させていることも明らかにした。

さらに複数種類のがん細胞を移植したマウスの実験により、PAI-1阻害剤単剤でも腫瘍抑制効果が発揮し、免疫チェックポイント阻害薬と併用することで複数のがん種で顕著な抗腫瘍効果が発揮することも示した。こうした抗腫瘍効果は、PAI-1阻害剤によって、免疫抑制が解除され、がん攻撃性T細胞が活性化されるとともに、免疫抑制性細胞の腫瘍内浸潤を減少させることで起こっていた。

製薬企業では実現しない新モデル
メラノーマ治療とは全く別の目的で数千化合物の中からPAI-1阻害剤を合成した宮田教授、知的好奇心のためにPAI-1阻害剤を使ってPAI-1のがんにおける役割を明らかにした八幡教授、その成果をベースに自ら取り組んできた臨床的課題の解決につなげた藤村准教授。研究者が自らのパフォーマンスを最大限発揮できる環境を組み合わせることで、製薬企業では取り組めない創薬につなげることができた。今回の成果は、科学的・臨床的意義だけでなく、アカデミアだからこそ新たなモデルを示した。

八幡教授が使用したPAI-1阻害剤は、東北大学大学院医学研究科の宮田敏男教授が東海大学時代に開発したものだ。宮田教授は「八幡先生なら新しい発見をしてくれるのではないかと考えて提供したところ、素晴らしい成果が生まれました」と話す。

宮田教授が、藤村准教授と八幡教授を引き合わせたことで、今回の医師主導治験につながった。藤村准教授は「八幡先生と共同で研究を進め、相談する中で、これは行けそうだった」という。

治験では、ニボルマブ単剤では効果が得られなかった29人の患者にニボルマブとPAI-1阻害剤を8週間投与した。その結果、奏効率は24.1%とニボルマブ・イピリムマブ併用療法の2倍近く、疾患抑制率は62%という非常に高い結果が出た。さらに重篤な有害事象は7例で、そのうち治験薬との因果関係の可能性がある肝機能障害2件と少なくとも、ニボルマブ・イピリムマブ併用よりはるかに安全性が高いことが示された。藤村准教授は「8週間という短い期間で、こうした結果が出たことには驚いた。複数の病院からも、続けたいという要望があった。来年には、14〜15施設で第Ⅲ相試験を実施したい」という。

東北大学 宮田教授・藤村准教授

東海大学 八幡教授

3氏の成果が融合