

Title	PD-1チェックポイントおよびJAK/STAT軸をターゲットとした、がん複合免疫療法の研究
Sub Title	Development of cancer immunotherapy targeting PD-1 and JAK/STAT axis
Author	竹馬, 俊介(Chikuma, Shunsuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>(目的) がん治療においては、T細胞の再活性化を狙ったPD-1阻害療法の有効性が示され、大いに注目されている。しかしながら現在のところ、PD-1阻害単独では20%~30%の患者にしか奏功しないため、従来の療法との併用が求められている。我々は、1600種類の既存の薬剤をスクリーニングする実験から、いくつかの化合物がサイトカインのシグナル経路である、JAK/STAT経路の活性化を起こすことを見出した。本研究では、実験動物を用いて、これら薬剤と、PD-1阻害剤との併用療法を検討し、既存薬を、STAT3活性化能というあらたな視点から解析し、PD-1阻害薬との併用で相乗効果を発揮する薬剤を探索することを目的とした。</p> <p>(方法と結果) 293T細胞を用いたルイフェラーゼアッセイを構築し、サイトカイン刺激によるSTAT3依存性転写活性化を増強する薬剤を10種程度見つけた。意外にもこれら化合物の多くは、生体において免疫力を抑制するとされるものであり、免疫増強を期待するPD-1阻害とは相性が悪いことが予測された。そこで、C57BL/6マウスに、B16メラノーマ細胞を皮下移植する実験において、STAT3増強した薬剤Aを単独、またはPD-1阻害との併用投与実験に供し、がんの成長を経時的に観察した。強い免疫抑制を有する薬剤Aとの併用によって、PD-1阻害剤の効果が減弱することはまったく無く、むしろ併用療法によってより強い腫瘍の抑制が見られた。</p> <p>(考察) 当研究で見出したSTAT3増強薬の多くは、本来免疫抑制作用があり、これらがPD-1抗体と協調的に働くことは新規性のある発見である。PD-1阻害療法においては、がん抗原特異的なT細胞が優先的に活性化されることが理想的であるため、STAT3増強薬は、これを妨害する他の免疫細胞(がん非特異的リンパ球、制御性T細胞、骨髄由来抑制性細胞(ミエロイドサプレッサー細胞)などの活動を抑制し、T細胞に有利な環境を生み出すのかも知れない。</p> <p>PD-1 inhibitor gain much attention in the field of cancer immunotherapy, however, so far only 20-30% of patients respond to the monotherapy. We screened ~1600 known drugs for their activity to enhance cytokine-dependent JAK/STAT signaling, ended up with ~10 candidates. Unexpectedly most of JAK/STAT-activators are potent immune-suppressants, that might antagonize enhancement of T cell activity by PD-1 inhibitor. To our surprise, one of the JAK/STAT-activator (chemical A) did not antagonize anti PD-1 therapy, but even augmented the effect in a mouse tumor transplantation model. Chemical A might be creating a beneficial immune environment in which tumor specific T cells can efficiently exert anti-cancer effects, by inhibiting other suppressor cells (such as regulatory T cells and/or myeloid-derived suppressor cells). Current study suggests that JAK/STAT-activator and PD-1 inhibitor can efficiently control tumor progression in combination.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180356">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180356</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	竹馬 俊介	氏名 (英語)	Shunsuke Chikuma		
研究課題 (日本語)						
PD-1 チェックポイントおよび JAK/STAT 軸をターゲットとした、がん複合免疫療法の研究						
研究課題 (英訳)						
Development of Cancer Immunotherapy Targeting PD-1 and JAK/STAT axis						
1. 研究成果実績の概要						
<p>(目的) がん治療においては、T細胞の再活性化を狙った PD-1 阻害療法の有効性が示され、大いに注目されている。しかしながら現在のところ、PD-1 阻害単独では 20%~30%の患者にしか奏功しないため、従来の療法との併用が求められている。我々は、1600 種類の既存の薬剤をスクリーニングする実験から、いくつかの化合物がサイトカインのシグナル経路である、JAK/STAT 経路の活性化を起こすことを見出した。本研究では、実験動物を用いて、これら薬剤と、PD-1 阻害剤との併用療法を検討し、既存薬を、STAT3 活性化能という新たな視点から解析し、PD-1 阻害薬との併用で相乗効果を発揮する薬剤を探索することを目的とした。</p> <p>(方法と結果) 293T 細胞を用いたルイフェラーゼアッセイを構築し、サイトカイン刺激による STAT3 依存性転写活性化を増強する薬剤を 10 種程度見つけた。意外にもこれら化合物の多くは、生体において免疫力を抑制するとされるものであり、免疫増強を期待する PD-1 阻害とは相性が悪いことが予測された。そこで、C57BL/6 マウスに、B16 メラノーマ細胞を皮下移植する実験において、STAT3 増強した薬剤 A を単独、または PD-1 阻害との併用投与実験に供し、がんの成長を経時的に観察した。強い免疫抑制を有する薬剤 A との併用によって、PD-1 阻害剤の効果が減弱することはまったく無く、むしろ併用療法によってより強い腫瘍の抑制が見られた。</p> <p>(考察) 当研究で見出した STAT3 増強薬の多くは、本来免疫抑制作用があり、これらが PD-1 抗体と協調的に働くことは新規性のある発見である。PD-1 阻害療法においては、がん抗原特異的な T 細胞が優先的に活性化されることが理想的であるため、STAT3 増強薬は、これを妨害する他の免疫細胞(がん非特異的リンパ球、制御性 T 細胞、骨髄由来抑制性細胞(ミエロイドサブプレッサー細胞)などの活動を抑制し、T 細胞に有利な環境を生み出すのかも知れない。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>PD-1 inhibitor gain much attention in the field of cancer immunotherapy, however, so far only 20-30% of patients respond to the monotherapy. We screened ~1600 known drugs for their activity to enhance cytokine-dependent JAK/STAT signaling, ended up with ~10 candidates. Unexpectedly most of JAK/STAT-activators are potent immune-suppressants, that might antagonize enhancement of T cell activity by PD-1 inhibitor. To our surprise, one of the JAK/STAT-activator (chemical A) did not antagonize anti PD-1 therapy, but even augmented the effect in a mouse tumor transplantation model. Chemical A might be creating a beneficial immune environment in which tumor specific T cells can efficiently exert anti-cancer effects, by inhibiting other suppressor cells (such as regulatory T cells and/or myeloid-derived suppressor cells). Current study suggests that JAK/STAT-activator and PD-1 inhibitor can efficiently control tumor progression in combination.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Hibno, Chikuma et al.	Inhibition of Nr4a Receptors Enhances Antitumor Immunity by Breaking Treg-Mediated Immune Tolerance	Cancer Research	Jun, 2018			
Kondo, Chikuma et al.	Generation and application of human induced-stem cell memory T cells for adoptive immunotherapy	Cancer Science	Jul, 2018			