

特集 明日の診療に役立つ細胞分子生物学

Editorial

明日の診療に役立つ 細胞分子生物学 —呼吸器疾患における新しい学問と テクノロジー—

星野 友昭^{a,b,c}

要旨：最近、分子生物学や免疫学だけでなく再生科学や生命情報学（バイオインフォマティクス）といった新しい学問が呼吸器疾患の理解に大きな役割を果たす時代になりつつある。また、新規の分子標的治療薬、次世代シーケンサーやCRISPR/Cas9を用いた遺伝子編集が新しいテクノロジーとして注目されている。そこで、本特集企画では呼吸器疾患の診断、治療や研究に近日中に応用されると考えられる、①バイオマーカー（太田昭一郎，他）、②iPS細胞を用いた再生医療（齋藤 潤）、③呼吸器疾患動物モデル（鉄本訓史，他）、④次世代シーケンサー（角南久仁子，他）、⑤costimulatory/coinhibitory分子（石井直人）、⑥自然免疫（山本千香子，他）、⑦CRISPR/Cas9を用いた遺伝子編集（増子大輔，他）に関する総説を当該分野の第一人者の先生方に執筆していただいた。この特集のタイトルは、近い将来の実臨床に役立つことを祈念し「明日の診療に役立つ細胞分子生物学」と命名した。

キーワード：遺伝子解析, iPS細胞, Costimulatory/coinhibitory分子, 自然免疫, CRISPR/Cas9
Genetic analysis, iPS cell, Costimulatory/coinhibitory molecule, Innate immunity, CRISPR/Cas9

連絡先：星野 友昭

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

^a久留米大学呼吸器病センター

^b久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門（第一内科）

^cLEI/CIP, NCI-Frederick, NIH

(E-mail: hoshino@med.kurume-u.ac.jp)

ヒト化抗 IgE モノクローナル抗体 [オマリズマブ (omalizumab)] とバイオマーカー

抗原特異的な IgE の増加は、喘息の増悪に相関すると考えられている。重症喘息の一部の症例では、ヒト化抗 IgE モノクローナル抗体 omalizumab は効果がある。しかし、omalizumab は血中 IgE と複合体を形成するため、投与後 IgE の消失半減期が延長する。結果として血清中総 IgE 濃度は上昇する。したがって、omalizumab の投与の効果判定に、血清中の IgE 値はバイオマーカーとして使用できない。EXTRA study の結果、Th2 型のバイオマーカーと考えられている呼気 NO ($F_eNO \geq 19.5$ ppb)、末梢血好酸球数 ($\geq 260 \mu\text{l}$)、血清ペリオスチン ($\geq 50 \text{ ng/ml}$) が高値の群では 48 週の omalizumab の投与の効果がプラセボ群に比べ高いことが判明した。一方、呼気 NO、末梢血好酸球数、血清ペリオスチンが低値の群では omalizumab の投与の効果がプラセボ群に比べ差がなかった¹⁾。今後、呼気 NO、末梢血好酸球数、血清ペリオスチン測定が omalizumab 治療のバイオマーカーになる可能性がある。

抗サイトカイン抗体

これまでの研究で気管支喘息の発症や重症化に Th2 型サイトカイン IL-4、IL-5、IL-13 が関与していることが明らかになった。近年、喘息の治療に IL-4、IL-5、IL-13 の抑制薬、とりわけヒト化モノクローナル抗体を用いた新規治療薬が開発されている。治験レベルであるが、ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体 [メポリズマブ (mepolizumab)] が好酸球性喘息の増悪を改善することが報告されている²⁾。DREAM Study では 621 名の好酸球性喘息患者における mepolizumab の好酸球性喘息増悪抑制の効果を確認した³⁾。Mepolizumab 投与で末梢血中の好酸球が有意に低下した。Mepolizumab の投与の効果判定には末梢血中の好酸球数がバイオマーカーとして使用できると考えられる。ヒト化抗 IL-13 モノクローナル抗体 lebrikizumab が血清ペリオスチン (仔細は Topics 1 を参照) 高値の群では、低値群と比較して、lebrikizumab による肺機能改善が大きいことが報告された⁴⁾。血清ペリオスチン値の測定は抗 IL-13 モノクローナル抗体 lebriki-

zumab 治療のバイオマーカーになる可能性が高い。ヒト化抗 IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) 抗体 (IMA-638) は IL-4 だけでなく IL-13 を抑制する。IMA-638 が成人喘息 56 例において肺機能を改善した⁵⁾。最近、新たなヒト化抗 IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) 抗体 [デュピルマブ (dupilumab)] が重症喘息に効果があることが報告され注目されている⁶⁾。一方、別のヒト化抗 IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) 抗体 (AMG317) は成人喘息において肺機能を改善しなかった⁷⁾。すべてのヒト化抗 IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) 抗体が喘息治療に適用できるわけではないことが示唆された。

免疫学的チェックポイント 抑制による新規の癌免疫療法

共刺激 (costimulatory) 分子には T 細胞に発現する CD28、4-1BB、CD40L や OX40 分子がある (Topics 5 参照)。これらのリガンドは、活性化マクロファージや dendritic 細胞に発現している 4-1BBL、CD40L、OX40L 分子である。一方、共抑制 (coinhibitory) 分子は T 細胞シグナルに抑制系シグナルを入れるブレーキ役の分子である。Coinhibitory 分子は免疫学的チェックポイント (immunological checking point) と考えられている。この代表的な分子が CD28 分子の近縁の cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) 分子である。CD28 分子と同じく CTLA-4 のリガンドも CD80、CD86 分子である。CTLA-4 分子は CD28 分子の活性系シグナルを抑制する。また coinhibitory 分子の一つが program death-1 (PD-1) 分子である。リガンドが PD-L1 (B7-H1、CD274)、PD-L2 (B7-DC、CD273) 分子で、活性化マクロファージや dendritic 細胞に発現する。また、PD-L1 は癌細胞にも発現することが知られている。最近、ヒト化抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体による新規の癌免疫療法がメラノーマや肺癌に対し治療効果があることが報告された。特に、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体が、扁平上皮癌を含む肺癌患者に有効であったことが注目されている^{8)~10)}。現在、国内外でヒト化抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体による肺癌の癌免疫療法の治験が進行中である。

謝辞：大変お忙しいなか、日本呼吸器学会会員ののために執筆を快諾していただいた著者の先生方にこの場を借りてお礼を申し上げます。また、この特集企画の立案に協力していた

だいた大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科の熊ノ郷 淳先生にお礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 星野 友昭; 研究費・助成金 (ノバルティスファーマ, 中外製薬, グラクソ・スミスクライン).

引用文献

- 1) Hanania NA, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-11.
- 2) Haldar P, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
- 3) Pavord ID, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
- 4) Corren J, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-98.
- 5) Gauvreau GM, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1007-14.
- 6) Wenzel S, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455-66.
- 7) Corren J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 788-96.
- 8) Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
- 9) Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-65.
- 10) Wolchok JD, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122-33.

Abstract

Cell and molecular biology: Impact on future clinical practice

Tomoaki Hoshino^{a,b,c}

^aChest Disease Center, Kurume University Hospital

^bDivision of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

^cLEI/CIP, NCI-Frederick, NIH

A new era of medicine is now upon us as knowledge of regenerative medicine, bioinformatics, immunology, and molecular biology are becoming essential for diagnosis and therapeutic intervention. Furthermore, new technologies, such as molecular drug targeting [e.g., tyrosine kinase inhibitor (TKI) and antibodies as drugs], next-generation DNA sequencing, and genome editing using the CRISPR/Cas9 system are becoming applicable for use in respiratory medicine. Therefore in this issue, we review 1) biomarkers (Ohta S, et al), 2) regenerative medicine using iPS cell (Saito J), 3) animal models for respiratory medicine (Tetsumoto S, et al), 4) next-generation sequencing (Sunami K, et al), 5) costimulatory/co-inhibitory molecules (Ishii N), 6) innate immunity (Yamamoto C, et al), and 7) genome editing using CRISPR/Cas (Mashiko D, et al). We believe that this issue, focused on "Cell and molecular biology: Impact on the clinical practice of the future," will help in the understanding of changes that are developing in respiratory medicine.