

免疫調節性糖脂質リガンド OCH の医師主導治験：バイオマーカーの変化に関する研究

分担研究者： 山村 隆

所属施設名： 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

研究要旨

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH の多発性硬化症 (MS) 治療薬としての実用化へ向けた開発を進めている。様々な動物モデルでの検討や非臨床試験を経て、2012 年 11 月より国立精神・神経医療研究センター病院において OCH First in Human 試験を医師主導試験として開始した。成人健常者を対象とする単回投与を行う STEP 1 は終了し、安全性が確認され、現在 MS 患者を対象とした反復投与試験 STEP 2 も近く完了する。薬効に関するバイオマーカーの探索により、OCH 投与後の制御性 T 細胞の増加や自己免疫反応に関与する遺伝子群の発現変化が認められ、治療薬としての有効性が期待できる変化を認めた。バイオマーカーの解析結果はまた至適投与量の決定等にも役立ち、今後 MS を初めとする自己免疫疾患の治療薬として開発が進むことが期待される。

A. 研究目的

合成糖脂質 OCH は NKT 細胞のリガンドで、経口投与により NKT 細胞の選択的 IL-4 産生を介した Th1 細胞免疫応答の低下が起これ、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が抑制される。経口薬 OCH を安全な MS 治療薬としての実用化するために、医師主導試験を実施し、バイオマーカーの探索を行う。

B. 研究方法

成人健常者を対象とした STEP 1 試験においては、A ~ E の 5 コホート各 3 例、計 15 例を対象とした、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。OCH の薬効に関するバイオマーカーを探索するため、フローサイトメーターを用いて末梢血中のリンパ球亜分画について、OCH 投与の影響を検討した。また、同意の得られた 12 例の全血サンプルより RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い、OCH 投与前後での遺伝子発現変化について解析を行った。さらに 2014 年 3 月より、MS 患者を対象と

した STEP 2 試験を開始した。STEP 2 試験では、用量の異なる 3 つのコホート各 3 名の MS 患者の被験者に対し週 1 回、反復して投与を行っている。健常者と同様に、リンパ球亜分画解析やマイクロアレイ解析を実施している。

(倫理面への配慮) 倫理委員会や IRB の承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得て行っている。

C. 研究結果

フローサイトメーター解析の結果、A、E コホートにおいて FoxP3 陽性制御性 T 細胞(regulatory T cells: Treg cells)が OCH 投与 6 時間後において投与前と比較して有意に上昇していた。また、ほかのコホートにおいても上昇傾向を認めた。強い免疫抑制活性を持つといわれる CD45RA⁻FoxP3^{high} T 細胞(effector Treg cells)についても、A、E コホートにおいて投与後に有意に上昇しており、他のコホートでも上昇傾向を認めた。MS 患者においても同様の傾向を認めている。また、MS 患者において、IFN γ お

よび GM-CSF が投与6時間後に低下することがわかった。マイクロアレイ解析では、健常者の解析が完了した。これまでに得られた知見として、免疫抑制性遺伝子の上昇および炎症に関わる遺伝子の低下を認めている。

D. 考察

OCH 投与後のリンパ球亜分画解析では、免疫制御能を有する細胞の増加が認められた。MS 患者では制御性 T 細胞の機能低下が報告されており、OCH がこの異常を是正する作用をもつ可能性が考えられる。また末梢血リンパ球の遺伝子発現変化についても、免疫活性化能を有する遺伝子群の発現低下と免疫制御能をもつ遺伝子群の発現上昇が認められ、疾患抑制的な作用が示唆される結果であった。

E. 結論

OCH 投与によって、制御性 T 細胞の増加や、免疫反応の活性化や制御に関する遺伝子群の発現変化が認められ、OCH の実用化へ向け有用な結果が得られた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (19) 件
原著論文による発表 (0) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (9) 件

そのうち主なもの

学会発表

1. 能登大介、荒木 学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村 隆：多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験。第 26 回日本神経免疫学会学術集会。金沢 9,5, 2014
2. NOTO Daisuke, ARAKI Manabu, SATO Wakiro, LIN Youwei, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA, Takashi : First-in-Human phase 1 study of invariant NKT cell

ligand OCH. 第 44 回日本免疫学会学術集会。札幌: 11,19, 2015

3. 能登大介、佐藤和貴郎、三宅幸子、荒木 学、林 幼偉、岡本智子、村田美穂、山村 隆 : Investigator-Initiated Clinical Trial (first-in-human, Phase I) of invariant NKT cell ligand OCH、第 57 回日本神経学会学術集会、神戸、2016.5.19
4. 山村 隆 : 医師主導治験による治療薬開発中の研究者の言い分。シンポジウム 3. 産学官連携：基礎研究から臨床応用までの死の谷を埋める。第 44 回日本臨床免疫学会。2016.9.9

(2) 海外発表

口頭発表 (2) 件
原著論文による発表 (0) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (1) 件

そのうち主なもの

学会発表

1. Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T : First-in-human phase 1 study of invariant NKT cell ligand OCH. 2014. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26,2014
2. Yamamura, T.: Invariant NKT cells regulation of neuroinflammation. Symposium. The double edged sword of immunity in neurodegeneration. ISNI 2016, Jerusalem, Israel, 2016. 9.28

G. 知的所有権の取得状況

特許取得：あり

PCT/JP2002/008280
PCT/JP2004/001566
PCT/JP2004/001566
PCT/JP2015/062854
PCT/JP2015/063935

実用新案登録：なし