

## ノーベル生理学・医学賞受賞の本庶佑・京都大学特別教授が開発したがん免疫療法の治療薬研究の原点のタンパク質「PD-1」を発見した石田准教授に聞く



2018年のノーベル医学・生理学賞に輝いた本庶佑・京都大学特別教授の受賞対象になった業績は、免疫を抑制する受容体タンパク質「PD-1」を画期的ながん免疫療法の治療薬（抗PD-1抗体薬）として発展させたことにある。この「PD-1」を発見、命名した本学バイオサイエンス領域の石田靖雅准教授は、基礎医学の立場から、がん細胞を狙い撃ちできる詳細な仕組みなどを研究している。石田准教授に恩師である本庶特別教授との関わりや、「PD-1」研究の可能性などについて聞いた。

### すべては執着心

——本庶佑先生がノーベル賞を受賞されましたが、いまのお気持ちは。

ただただうれしくて、感動しています。2014年に、皮膚がんの一種、悪性黒色腫の治療薬として承認されて以来、60か国以上で多くのがん腫について適応されているので、受賞は間違いなかっただけに、それがいつになるかと心待ちにしていました。スウェーデンでのノーベル賞授賞式にも、同行させていただき、ありがたいと思っています。

——受賞の発表当日は本庶先生とコンタクトはありましたか。

当日は、記者会見などでごった返していたので、電話をせずにパソコンから「おめでとうございます」とお祝いのメールを送りました。うれしいことに、その日の夜に本庶先生自身のスマートフォンから「すべては君の執着心からです。ありがとうございます」と短いメッセージが返ってきました。それを読んで「あのとき一生懸命実験してよかったな」と思いました。ただ、多数のメールの中から、どうして私の送信したメールを見つけたことができたのかは、謎ですが。

### 自己と非自己の識別に関心

——石田先生がこのタンパク質の遺伝子を1991年

に発見したとき、「PD（プログラムド・デス）-1」と命名されたのは、免疫を担当するT細胞（Tリンパ球）が自死する、つまり「アポトーシス（細胞の死）」を引き起こす際に働く遺伝子を探索されていたからですか。

「PD-1」がT細胞の細胞死の最初の段階で自己と非自己を識別する際に関わる遺伝子であってほしいという願いを込めて命名しました。しかし、その後、研究を引き継いだ後輩の大学院生が調べたところ、T細胞の細胞死に直接に関与する遺伝子ではなかった。ただ、自己と非自己の識別に深く関わる遺伝子だったからこそ、オプジーボのような抗体を投与してPD-1の機能を弱めると、自己と非自己の間を漂うがん細胞を免疫のシステムが察知して攻撃を始める。つまり、PD-1には何が自己で何が非自己かという境界の線引きをする役目があったんですね。

——この遺伝子を発見するための実験方法もまさに執着心のなせるわざだったのですか。

まずT細胞が細胞死するときだけに発現する遺伝子を突き止めるため、そうでない状態で発現している遺伝子を引き算（サブトラクション）して調べるといった実験計画を立てたところ、本庶先生から「100を超えるような数の候補遺伝子が見つかる可能性がある。それではだめだ」と言われました。そこで、T細胞とは異なる骨髄前駆細胞が細胞死するときに発現する遺伝子についても同

様に調べ、双方で共通する遺伝子を選別したところ、たった一つ見つかったのが「PD-1」の遺伝子でした。

### なぜ、がん細胞だけ狙い撃ちされるのか

——これからNAISTで行われる研究はどのように進められますか。

いままでPD-1について分かってきたことは、免疫応答に関するブレーキ役（負の調節役）であるということです。だから、抗体を結合させて機能を弱め、そのブレーキをはずしてやると、がん細胞に対する免疫応答が高まる状態になって、がんが治る場合がある。しかし、そこで、「なぜ、がん細胞に対する免疫応答が選択的にかさ上げされるのか」という問題が解かれていません。免疫応答が全体的にかさ上げされた場合、自己免疫疾患などが生じるが、PD-1抗体を投与した臨床では極めて軽微な副作用で済んでしまっている。そのところを基礎医学で解明する必要があります。例えば、PD-1の遺伝子を持たないノックアウトマウスを作っても、若いときは健常なままですが、加齢とともに生じる自己免疫疾患などを抑えるためにPD-1が必要になってくる。それはどのような仕組みか。自己と非自己の識別との関連で調べたい。

——どのようなことがわかってきましたか。

一つの仮説を提唱しています。正常な体細胞であっても、年齢を重ねるに伴い遺伝子・DNAの変異が少しずつ集積します。この結果、変異タンパク質が体内のあちこちで作られ、それらを免疫のシステムが目ざとく見つけ、非自己とみなして攻撃を始め、自己免疫疾患が生じる。その現象を防ぐために、PD-1の遺伝子を進化の過程で獲得した、と考えています。体内には数10兆個の細胞があり、それぞれ変異タンパク質を作りだしたら收拾がつかなくなるので、PD-1により、少し変異したぐらいの正常細胞に対する免疫応答が起きないように自己と非自己の境界を少し広げたのではないかと。そこに、少しだけ変化した細胞であるがん細胞がぎりぎり入ってきたとみられます。そこでPD-1抗体を投与して境界を元に戻すと、がん細胞は非自己として排除されるのでしょうか。その時に、わずかに変異した正常体細胞も弾き出されて攻撃される。それが副作用につながると思います。ただ、がん細胞の方が変異の数が多いので、非自己として識別しやすく、選択的に攻撃しているようにみえるのです。

### 目標を明確に

——このようなPD-1の基礎研究での実績を踏まえ、若い研究者に望むことは。

本庶先生の言葉ですが、「自分が何を知りたいかを明確に意識すること」が、非常に大事です。漠然と面白そうだから、これをやってみようという程度の気持ちでは足りない。明確に意識できれば、解明に向けて何が必要かわかり、実験計画を立てることもできる。私の場合、京都大学の本庶先生の研究室に大学院生として入る前から、自己と非自己の識別に興味があり、いまも続いている。その執着心も必要だと思っています。

### 「PD-1」の特性を応用したがん免疫治療薬の開発

「PD-1」は、免疫担当のT細胞が活性化したとき、表面に発現する受容体。これに特定の物質（リガンド）が結合すると、T細胞の免疫機能が弱まる。がん細胞の一部は同様の物質を表面に発現することがあり、これがT細胞の「PD-1」と結合して攻撃から逃れている。このため、「PD-1」に結合できないように、人工的な抗体でフタをすることで、治療効果を高めている。これまで、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、膀胱がん、胃がんなど多くのがんの治療に使われている。しかし、効果が現れる確率は、肺がんで20%–30%、悪性黒色腫で30%–40%と低く、石田准教授もこの率を向上させるための研究を行っている。



(上)スウェーデンから帰国後、京都市内のホテルにて／(左)ノーベルレクチャー終了後のレセプションにて／(右)本庶教授と研究室にて