

令和6年（2024年）度 学長奨励賞

	所属	職名	氏名	研究分野
1	法文学部	准教授	高橋 勇介	財政学・社会政策
2	医学部附属病院	助教	小西 達矢	造血器腫瘍に対するがん免疫療法 / 二重特異性抗体
3	プロテオサイエンスセンター	特定助教	山中 聡士	システムゲノム科学、分子生物学、創薬科学

*氏名 50音順

令和6年度 学長奨励賞

所属／氏名／職名	法文学部 高橋 勇介 准教授
研究分野	財政学・社会政策

【研究の背景】

社会政策論においては、日本における非正規雇用へのセーフティネットの問題と、非正規雇用から正規雇用への移行について、すなわち、非正規雇用は行き止まりか、正規雇用への架け橋かどうかといった問題が議論されてきた。また、働き方改革関連法の施行によって、労働基準法や労働安全衛生法、雇用対策法などが改正されてきたが、労働者の仕事と生活の満足度やメンタルヘルスの問題についても研究が進められている。財政学においては、地方財政の問題や地域活性化が大きな問題となっているが、ふるさと納税やソーシャル・キャピタルの役割について関心が高まっている。

【日本の労働市場政策と地方財政が抱える課題に対する政策提言】

非正規雇用の正規雇用への転職や昇進、労働者のメンタルヘルスや主観的な幸福について、多項ロジットモデルや固定効果モデルを使用したパネルデータによる解析を行っている。特に、働き方改革関連法が目ざす、非正規雇用と正規雇用の待遇の公平化や、労働者のメンタルヘルスの改善、ワーク・ライフ・バランス推進に対する政策的意義について検証することを目的としている。現在までに得られた主な知見は以下のとおりである。正規雇用への転職については、医療業や小規模企業で起こりやすく、雇用保険における教育訓練給付の受講やハローワークの利用、初職が正規雇用であることが正の影響を与えていることが判明した。さらに、女性では、フレックスタイム制で働いている場合、メンタルヘルスに負の影響が見られるものの、勤務日が選択できる場合は、正の影響が見られること、男性では、労働時間が長い場合、メンタルヘルスに負の影響が見られるものの、働き方に柔軟性がある場合は、仕事や生活の満足が高くなっていることも明らかになった。

一方で、地方財政論の中でもふるさと納税に対する関心は高く、現在に至るまで、ソーシャル・キャピタルとふるさと納税の関係に加えて、返礼率の決定要因や返礼品競争の実態に対する、固定効果操作変数法を使用したパネルデータによる検証も行った。特に、ふるさと納税の返礼率は、ヤードスティック競争によって、競争関係にある自治体の返礼率に影響を受けているのではなく、自地域内の財政状況や産業に影響を受けていることを示唆している。

【学術的な貢献】

上述の研究に関して、現在までに、経済政策学会『経済政策ジャーナル』や日本公共政策学会『公共政策研究』、日本社会関係学会『社会関係研究』などの査読付き学術誌に多数論文を掲載している。さらに、2023年10月からは、一般社団法人愛媛県労働者福祉協議会で政策検討委員を務めており、『愛媛県勤労者定期観測調査』において、愛媛県の企業の賃金や労働時間、経営状況、仕事の満足度等の調査項目の再検討を行っている。このような経験を基に今後の研究を発展させていくこととしたい。

所属／氏名／職名	医学部附属病院 輸血・細胞治療部 小西 達矢 助教
研究分野	造血器腫瘍に対するがん免疫療法 / 二重特異性抗体

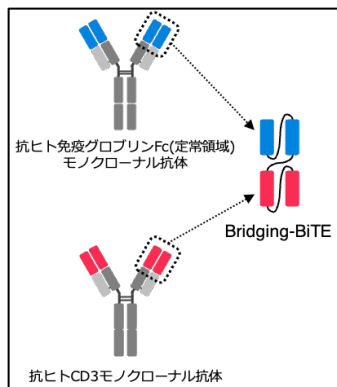
多発性骨髄腫は、血液細胞である形質細胞ががん化することによって発症する造血器腫瘍です。多発性骨髄腫は治療が困難な疾患であり、その理由として、診断時から存在する多様な遺伝子変異を持つ不均一な骨髄腫細胞サブクローンの存在が知られています。不均一性を有する骨髄腫細胞は、治療に対する感受性が異なることから、治療後に抵抗性を獲得した骨髄腫細胞が残存し再増殖することで再発難治となります。したがって、この不均一な骨髄腫細胞に対して有効な新規治療薬の開発が求められています。

がん免疫療法のうち、モノクローナル抗体療法はNK細胞等を活性化させることで抗腫瘍効果を発揮します。また、二重特異性抗体 (bispecific T-cell engager: BiTE) 療法は、BiTE抗体が腫瘍細胞の標的抗原とT細胞とに結合し、腫瘍細胞に引き寄せられたT細胞が活性化されることで強力な抗腫瘍効果が得られます。しかし、モノクローナル抗体療法ではT細胞を活性化することはできず、BiTE抗体療法ではNK細胞を直接活性化させることはできません。そこで本研究では、遺伝子改変技術を用いて新しい二重特異性抗体である Bridging-BiTE (B-BiTE) を作製しました【図1】。B-BiTEは抗体の定常領域と、T細胞表面上に発現するCD3分子とに結合する二重特異性抗体であり、モノクローナル抗体と混ぜ合わせて抗体/B-BiTE複合体として使用することで、モノクローナル抗体が標的とする腫瘍抗原に対してNK細胞とT細胞を同時に活性化して強力な抗腫瘍効果が期待できます【図2】。また、B-BiTEと組み合わせるモノクローナル抗体を替えることにより、異なる腫瘍抗原を標的とする二重特異性抗体を迅速に作製して利用できます。

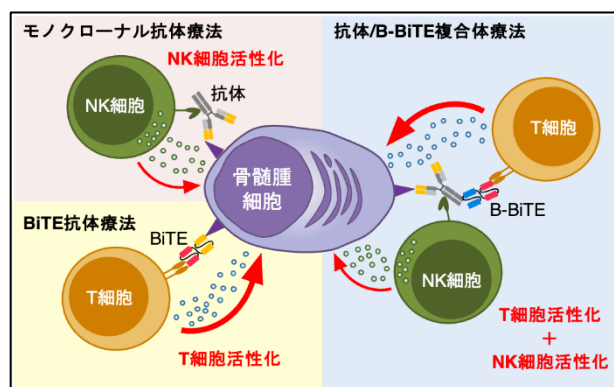
我々は、骨髄腫細胞に発現しているCD38分子やSLAMF7分子に対する抗体をB-BiTEと混ぜ合わせて作製した抗体/B-BiTE複合体が、それぞれの抗原を発現する骨髄腫細胞に対してヒトT細胞とNK細胞を同時に活性化し、抗腫瘍効果が単独抗体使用時よりも増強されることを示しました。さらに、マウスモデルを用いて、異なる抗原を標的とする抗体/B-BiTE複合体を連続的に使用することで、抗体単独や単一の抗体/B-BiTE複合体を連続で用いた治療よりも優れた抗腫瘍効果を誘導できることを示しました。

このB-BiTEを用いた治療法は、多発性骨髄腫に対する有効な新規治療薬となる可能性が示唆されました。また、B-BiTEと組み合わせる抗体を変更することで、他の造血器腫瘍や固形がんにも応用できる可能性があり、次世代型抗体療法の開発への展開が期待されます。

(関連業績: Konishi T, Ochi T, Maruta M, et al. Blood. 2023;142:1789-1805.)



【図1】 B-BiTE の構造



【図2】 抗体/B-BiTE 複合体療法のコンセプト

令和6年度 学長奨励賞

所属／氏名／職名	プロテオサイエンスセンター 山中 聡士 特定助教
研究分野	システムゲノム科学、分子生物学、創薬科学

【研究の背景】

サリドマイドは、1950年代後半に妊婦への睡眠導入剤として世界中で使用された低分子薬剤であるが、妊娠初期に服用することで胎児の四肢発生不全を引き起こす、世界規模の薬害を引き起こしたことで広く知られている。現在、サリドマイド誘導体は多発性骨髄腫など血液がんなどを中心に、年間1兆円以上の規模で使用する代表的な低分子薬剤である。しかしながら、サリドマイドやその誘導体(IMiDs)の作用メカニズムは半世紀以上の間未解明であった。2010年以降の国内外の研究から、IMiDsはタンパク質分解酵素であるセレブロン(CRBN)に結合し、CRBNの本来基質ではない基質「ネオ基質」を分解誘導する「タンパク質分解薬」として機能することが明らかとなってきた。タンパク質分解薬は、これまでに治療薬の開発が困難であった Undruggable なタンパク質をも標的可能な、次世代の創薬アプローチとして世界中で期待されている。

【研究成果の紹介】

①サリドマイド催奇性の分子メカニズムの解明

研究開始当時、サリドマイド催奇性に関与するネオ基質は報告されていなかった。愛媛大学プロテオサイエンスセンター(PROs)が開発したコムギ無細胞タンパク質合成系を基盤とした網羅的な相互作用解析から、サリドマイド催奇性に関与するネオ基質として PLZF および SALL4 を見出した。詳細な研究の結果、サリドマイドやサリドマイド代謝産物による PLZF および SALL4 の二重分解によって催奇性が引き起こされる分子メカニズムを提案した。(Yamanaka et al., EMBO Journal 2021、年間 TOP20 ダウンロード)

②構造生物学によるサリドマイド光学異性体および代謝産物の選択性の解明

①の論文において、サリドマイド代謝産物が選択的かつ強力に SALL4 を分解することを示した。本研究では、高解像度構造解析によってサリドマイド代謝産物の選択性を明らかにした。さらに、サリドマイドの光学異性体における選択性も明らかとした。(Furihata#, Yamanaka# et al., Nature Communications 2020、#co-first author)

③細胞内におけるタンパク質分解薬の解析技術の開発

PROs は、2020年にタンパク質-タンパク質間相互作用(PPI)解析に有用な新規近接ビオチン化酵素として AirID を開発した(Kido et al)。本研究では、AirID を融合した CRBN を用いることでタンパク質分解薬依存的な PPI 解析が可能であることを示し、今後のタンパク質分解薬開発に大きく貢献する解析技術を開発した。(Yamanaka et al., Nature Communications 2022、これまでに3万回以上ダウンロード)

④催奇性を軽減した新規サリドマイド誘導体の開発

本研究では、サリドマイドを高度に化学修飾し、これまでに構築してきた解析技術を駆使することで、催奇性を軽減した新規サリドマイド誘導体の開発に成功した。Yamanaka et al., Nature Communications 2023、これまでに1万回以上ダウンロード)