

■2019年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

※全体でA4 2頁以内に記載して下さい。

(行間は各自で調整下さい。)

講座・部門名：内科学第一講座

研究代表者：伊藤量基

2019年度実施項目

1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

- ①ヒト樹状細胞をターゲットにした、アレルギーおよび自己免疫疾患に対する新たな治療戦略の開発 (エフェクター細胞に対する治療薬のみならず、アレルギーカスケードおよび自己免疫応答の司令官・トリガーフェーズである樹状細胞レベルをターゲットとした創薬のための基盤研究)
- ②ヒト樹状細胞サブセットをターゲットにした骨髄腫新規治療薬 (IMiDs、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬) の作用機序解明
- ③GM-CSF の GVHD 抑制メカニズム解析

2. 2019年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

①全身性エリテマトーデス (SLE) は、免疫複合体 (Immune complex; IC) を介した多臓器障害を特徴とする自己免疫疾患である。しかし、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell; pDC) の I 型インターフェロン (IFN) の過剰産生が SLE の病因であると明らかにされた。我々は、血清における、IFN を含めた炎症性/抗炎症性サイトカインと SLE 患者の内因性分子濃度測定によって、*in vivo* における SLE の病原性メカニズムを評価し、SLE の有用なバイオマーカーを特定した。SLE 群の血清 IFN α と HMGB1 は関節リウマチ群と比較して有意に高値であり、両者が SLE の全身性反応に関与することが示唆された。さらに血清 IFN α と HMGB1 の検出が active SLE を推定し得るバイオマーカーと考えられた。血清 IFN α は発熱、関節炎、尿異常所見と、血清 HMGB1 は発熱、尿異常所見と、相関を示したことから、血清 IFN α と HMGB1 は SLE 特定の症状 (発熱、尿異常所見、関節炎) の存在を示唆するバイオマーカーとしても有用であると考えられた。

成果 : Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.

Tanaka A, Ito T, Kibata K, Inagaki-Katashiba N, Amuro H, Nishizawa T, Son Y, Ozaki Y, Nomura S.

Lupus. 2019 Aug;28(9):1120-1127. doi: 10.1177/0961203319862865. Epub 2019 Jul 12.

②ヒト樹状細胞サブセットの一つであるヒト pDC は、その転写機構の大部分が I 型インターフェロン (IFN) の産生に当てられ、血中 IFN α の主な産生源であり、T 細胞、B 細胞、単球、NK 細胞などの免疫エフェクターを増強するポテンシャルを有している細胞である。本研究は、この pDC に焦点を当て、その IFN α 産生能に対する LEN の作用を検討した。臨床的血中濃度のレナリドミドは pDC の持つ IFN α 産生能を維持増強することを解明した。一方、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブはむしろ IFN α 産生能を根絶した。I 型 IFN は T 細胞、NK 細胞、単球、好中球などの免疫エフェクター細胞を活性化することが知られているが、レナリドミドの有するこの I 型 IFN 産生増強能は、骨髄腫治療において、直接の殺腫瘍作用のみならず、免疫エフェクターを活性化することによる間接効果にも寄与すると考えられる。我々の結果は、レナリドミドの有する免疫賦活能の新たなターゲット細胞を同定し得たと言える。さらにボルテゾミブ治療と比較して LEN 治療では、帯状疱疹ウイルス感染の発症率が低いことが知られており、今回のデータはその一因を解明し得た可能性がある。

成果 : The immunomodulatory drug, lenalidomide, sustains and enhances interferon- α production by human plasmacytoid dendritic cells.

Kibata K, Ito T, Inaba M, Tanaka A, Iwata R, Inagaki-Katashiba N, Phan V, Satake A, Nomura S.

J Blood Med. 2019 Jul 12;10:217-226. doi: 10.2147/JBM.S206459. eCollection 2019.

③現在実験実施中

3. 2019 年度ブランディング目標 (提出計画書に基づき記載)

①前年度に確立した、樹状細胞ベースのアレルギーカスケードおよび自己免疫疾患カスケードの *in vitro* 実験系を用いて、免疫抑制効果を有する薬剤あるいは線溶系促進効果を有する薬などにより、アレルギー応答抑制および自己免疫応答抑制を有する薬剤同定を網羅的に行う。

②前年度と同様に、ヒト樹状細胞サブセットそれぞれに対して *in vitro* 実験系において骨髄腫新規治療薬 (IMiDs、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬) 単剤ならびにコンビネーションで添加しての樹状細胞サブセットへの影響を検定する

③マウス慢性 GVHD モデルにおける樹状細胞と Treg の作動検討と GM-CSF による偏向の検討

4. 2019 年度ブランディング活動進捗・成果 (メディア、その他)

特になし

5. 自己評価 (達成度、改善点など)

目標の①と②に関しては、研究成果を論文文化出来たこともあり、達成度としては 80 点ぐらいと考えるが、創薬という到達点には達していないことが今後の課題である。さらに今後は②に関して追加実験の行う予定である。