

■2020 年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：内科学第一講座

研究代表者：伊藤量基

2020 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

2. 2020 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、自己 DNA という本来反応すべきではない自己成分に対する免疫反応に対する抑制破綻が生じ、全身の臓器に障害を来す自己免疫疾患である。この SLE の病態の基点に I 型インターフェロン (IFN) と樹状細胞 (DC) の一亜群である形質細胞様 DC (plasmacytoid DC: pDC) が関与していることが最近の研究で判明している。一方、ミエロイド系 DC (myeloid DC: mDC) も自己反応性細胞の誘導や抗原提示によって SLE 病態に関与している。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、移植拒絶反応やループス腎炎の治療に用いられる薬剤である。しかし、MMF のヒト DC サブセットに対する薬理作用の報告はほとんどなく、特に pDC に対する影響はこれまで報告されていないことから、SLE 病態に有効である理由は不明であった。本研究はヒト DC サブセットに対する MMF の制御的作用を検討することを目的とした。常用量 MMF を投与した場合の生体内トラフ血中濃度である 1-10 μM MMF/MPA (MPA は生体活性物質名) で、DC サブセットいずれも、障害性は誘導されなかった。MPA は、pDC に対し、CD80・CD86 の発現には影響しなかったが IFN- α ・TNF の分泌を用量依存的に抑制した。さらに I 型 IFN の産生に必須である転写因子 IRF7 の核内移行と AKT の活性化を抑制した。mDC に対しては CD80・CD86 の発現と、IL-12・TNF の分泌を抑制した。さらに Th1 関連の転写因子 STAT4 の mRNA 発現低下を誘導した。近年、SLE の腎病変における MMF の有用性が明らかとなっており、難治例・再発例に対しても奏功することが報告されている。MPA がヒト DC サブセットを抑制することによって、SLE 病態の進展を制御出来る可能性を示した。

Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells

Minoru Shigesaka, Tomoki Ito, et al. Arthritis Res Ther. 2020; 22: 264.

②免疫調節薬 (IMiDs) であるレナリドミドとポマリドミドは、多発性骨髄腫の治療に広く使用されている薬剤である。ただし、皮膚のかゆみやアトピー様皮疹の症状が副作用として現れることがある。本研究では、Th1/Th2 免疫応答を制御するヒトミエロイド系樹状細胞 (mDC) に対する IMiDs の影響と、Th2-関連アレルギー応答で果たす役割を検定した。臨床的血中濃度のレナリドミドとポマリドミドは、ヒト末梢血 mDC の生存性および成熟マーカーに影響を及ぼさなかった。2つの IMiDs は、LPS 刺激によって mDC から誘導される IL-12 の産生および STAT4 の発現を抑制した。一方、Th-2 誘導因子である TSLP で刺激すると、mDC は Th2 ケモカインである CCL17 の生産とそのマスターシグナルである STAT6/IRF4 の発現が増加するが、2つの IMiDs は、この CCL17 の産生と STAT6/IRF4 の発現を大幅に増強し、メモリーTh2 細胞との共培養における Th2 応答を促進した。また、レナリドミドにより治療した骨髄腫患者 46 名において、レナリドミドによる皮疹発症時の血清 CCL17 レベルは、皮疹の発現しなかった患者および治療前の血清よりも有意に高かった。また、レナリドミド治療により、治療効果が良かった患者の血清 CCL17 レベルは、良くなかった患者血清よりも有意に高かった。さらに、time to next treatment は、皮疹の出たレナリドミド治療患者では、皮疹の出なかった患者よりも有意に長かった。レナリドミド投与による副作用としての皮疹は、DC を介した Th2 応答の活性化によって引き起こされるアレルギー反応 (アトピー様反応) の結果である可能性があると考えられる。本研究の結果は、IMiDs の副作用と免疫賦活能は、表裏一体の関係であり、IMiDs により Th2 反応という免疫応答が惹起されるほど治療効果は上がると考えられる。

Immunomodulatory drugs suppress Th1-inducing ability of dendritic cells but enhance Th2-mediated allergic responses.

Phan V, Ito T, et al. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3572-3585.

3. 2020 年度ブランディング目標 (提出計画書に基づき記載)

①②とも、自己免疫疾患カスケードと骨髄腫治療の作用機序の *in vitro* 実験系を用いて樹状細胞サブセットへの影響を検定し、臨床病態との関連を明らかにする。

4. 2020 年度ブランディング活動進捗・成果 (メディア、その他)

出願番号：特願 2020-115916 (出願日 2020/7/3)

名称：「活動的全身性エリテマトーデスの鑑別用バイオマーカー」

出願人：学校法人関西医科大学

5. 自己評価 (達成度、改善点など)：①②とも、機序解明に関しては大凡の目標を達成出来た。研究成果を論文化出来、さらに特許の出願もしたこともあり、達成度としては 90 点と十分な成果と考えるが、今後は、さらに最終的には創薬という目標を目指す。