

研究成果報告書の概要

| | | | |
|---|---|--------|-------|
| 講座等名 | 内科学第一講座 | 事業推進者名 | 野村 昌作 |
| 所属部門 | がん部門 | | |
| 分担研究課題 | ヒト樹状細胞によるさまざまな病態関連応答の解明と新たな難病治療戦略の開発 | | |
| キーワード | GVHD, GM-CSF, 制御性 T 細胞、樹状細胞、レナリドミド、 IFN- α | | |
| 講座内の本プロジェクト参加研究者数 | 5 名 | | |
| <p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <p>野村昌作 主任教授</p> <p>伊藤量基 大学院生指導教官：准教授</p> <p>佐竹敦志 大学院生指導教官：講師</p> <p>堀田雅章 助教</p> <p>木畑佳代子 助教</p> | | | |
| <p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <p>同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) は、治療の成否を左右する重要な合併症である。</p> <p>今回、われわれは慢性 GVHD マウスモデルを用いて、GM-CSF による制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) 増殖を介した新規治療法の開発を目指し、研究を行なった。GM-CSF 投与により樹状細胞 (Dendritic cell; DC) のサブセット変化と Treg が増殖を認め、皮膚慢性 GVHD の軽減を確認することができた。サイトカインの解析の結果から、GM-CSF により誘導された DC からの刺激を受けた Treg が、GVHD の病態形成に重要な IL-17 産生 T 細胞の増加を抑制するという機序が推測された。</p> <p>Treg は GVHD の細胞療法源としても注目を浴びており、今回の結果から GM-CSF による生体内 Treg 増殖は治療選択肢として有望であると考えられた。</p> <p>多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) の新規治療薬としてレナリドミドやポマリドミドといった免疫調節薬 (IMiDs) が非常に優れた治療成績をもたらしている。しかしながら、IMiDs の抗腫瘍免疫作用機序はエフェクター細胞に対する作動は一部確認されているが、その多くは未解明である。エフェクター細胞の上位に位置し、自然免疫と獲得免疫いずれをも制御する樹状細胞 (Dendritic cell: DC) に対する作用機序の解明を目的として検討した。臨床的血中濃度のレナリドミドは CpG-刺激 pDC の持つ IFN-α 産生能を維持増強することを確認した。一方、骨髄腫治療に使用するプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブはむしろ IFN-α 産生能を抑制した。この結果からレナリドミド投与時ではウイルス感染に強い状態と考えられ、ヘルペス感染リスクの高い患者に対しては、ボルテゾミブよりレナリドミド使用が現実的な選択肢として推奨されることが理解できる。</p> | | | |