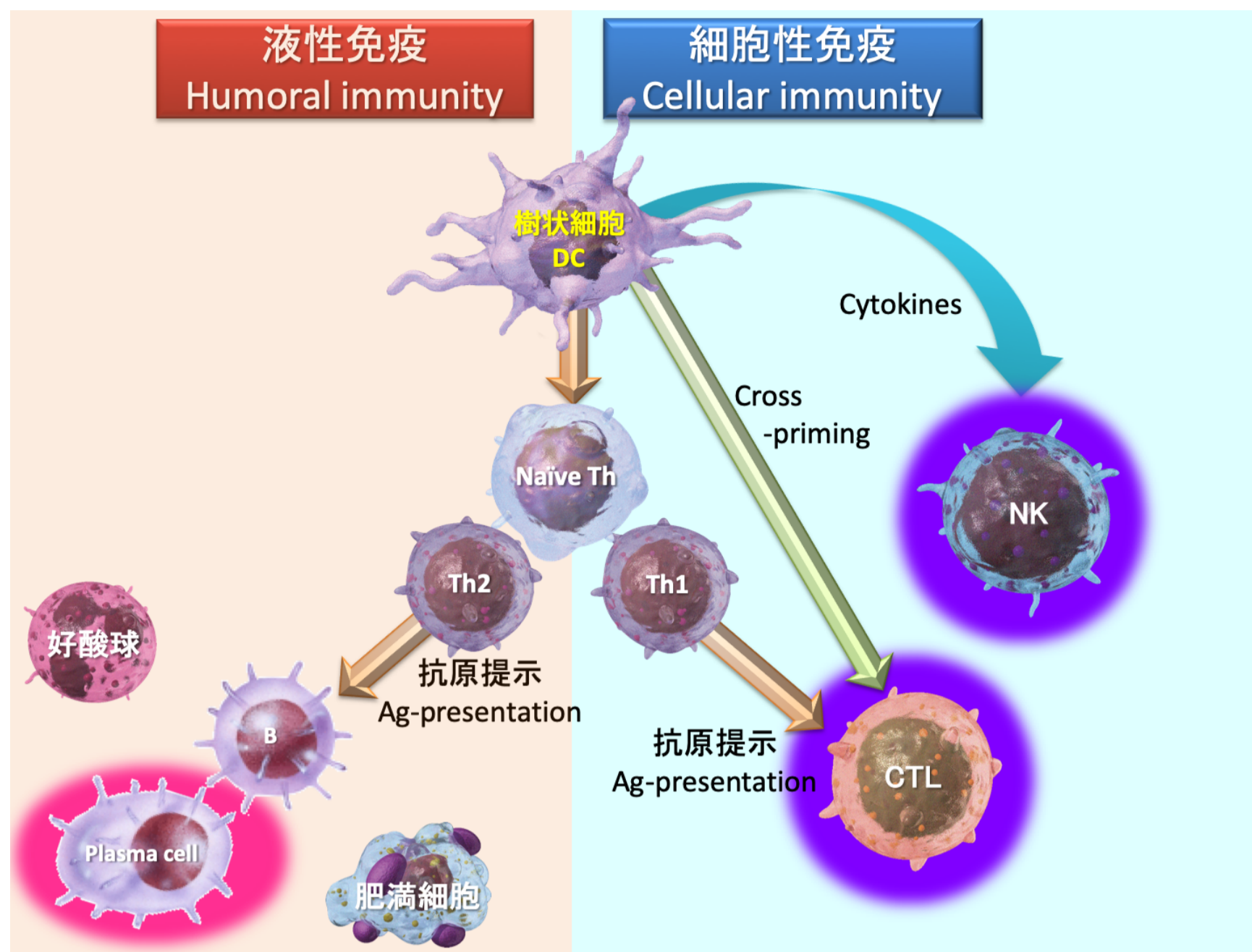


ヒト樹状細胞をターゲットにした、アレルギーおよび自己免疫疾患に対する新たな治療戦略

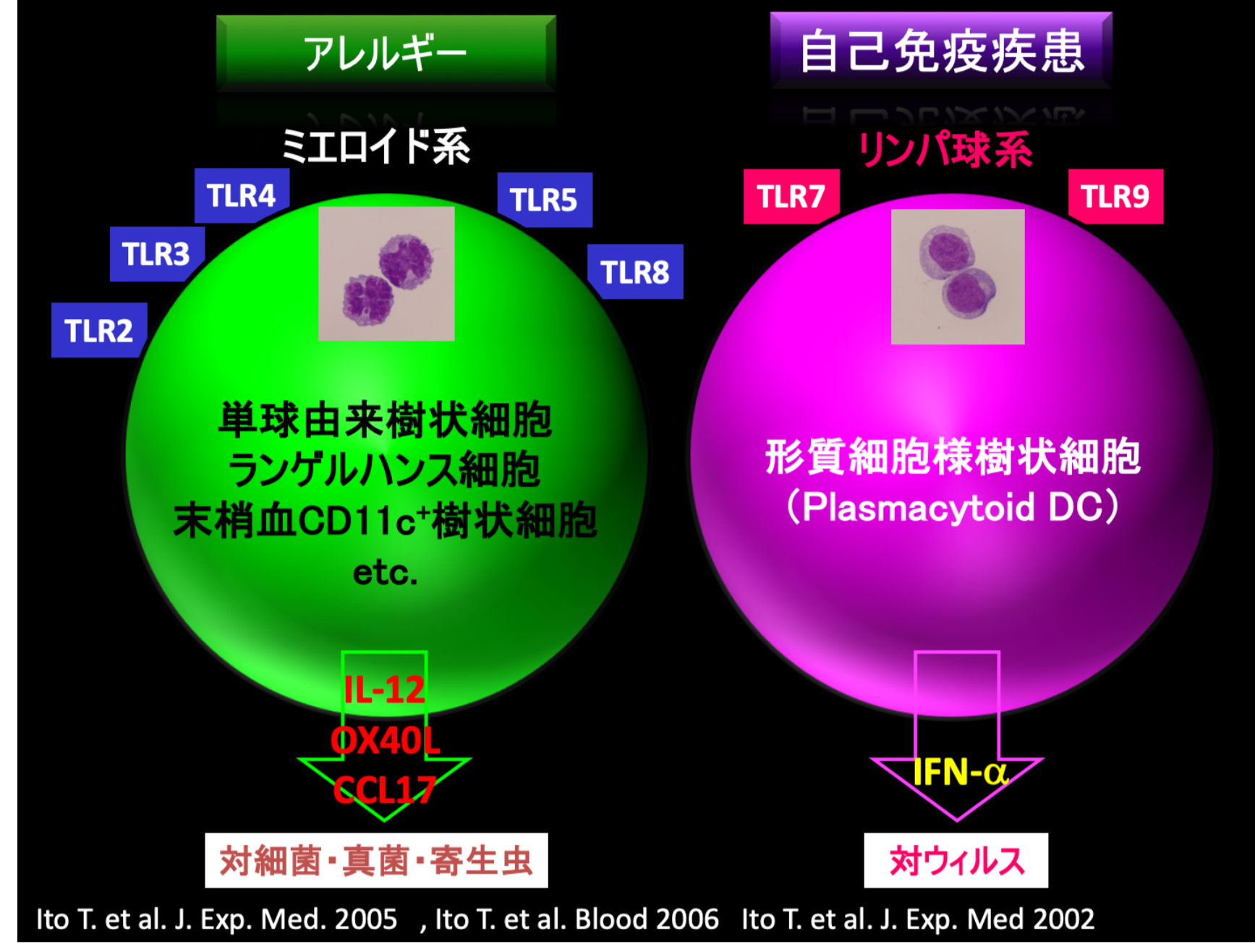
内科学第一講座 伊藤量基 野村昌作

3年間の研究プロジェクトの概要

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（アレルギー応答および自己免疫応答のトリガーフェーズである樹状細胞をターゲットとした創薬のための基盤研究および診断技術の開発）を目的とした。樹状細胞機能阻害活性の解析や、疾患における活動性マーカーの同定は、アレルギーおよびSLEをはじめとする全身性自己免疫性疾患に対する新たな治療戦略に寄与すると考えられる。



樹状細胞が免疫応答の基点



ヒト樹状細胞サブセット

3年間の研究プロジェクトの成果

①高脂血症治療薬として広く使用されているHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）が持つ抗炎症・免疫抑制作用を、ミエロイド系樹状細胞（mDC）をアレルギーのターゲットとして解析した。

②形質細胞様樹状細胞（pDC）を自己免疫疾患のターゲットにして、SLEの診断マーカーの開発ならびにSLE治療薬MMFの作用機序の解明を行った。

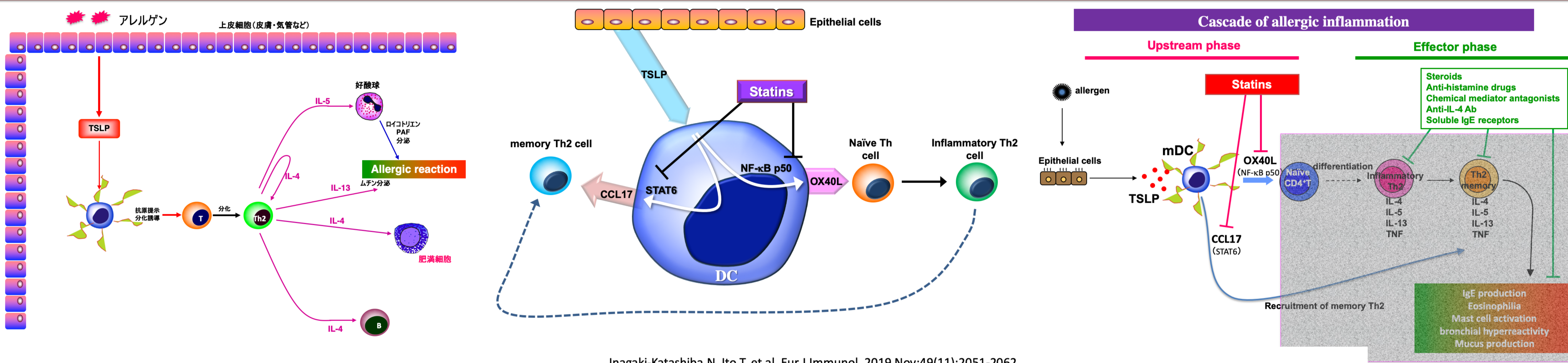
①: アレルギーに対する新たなターゲットとしてのmDCと、それを抑制する薬剤の一つとしてのスタチンの同定。今後の新たな創薬への橋渡しとなる成果と考えられる。

②-1: SLEの新たな診断マーカーとしてのIFN-αとHMGB1の同定。今後の実用化への特許申請中（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」）

②-2: SLE治療薬のMMFの作用機序解明と今後の新たな創薬への橋渡しとなる成果と考えられる。

①ミエロイド系樹状細胞とアレルギー

Inagaki-Katashiba N, Ito T, et al. Eur J Immunol. 2019; 49:2051-2062

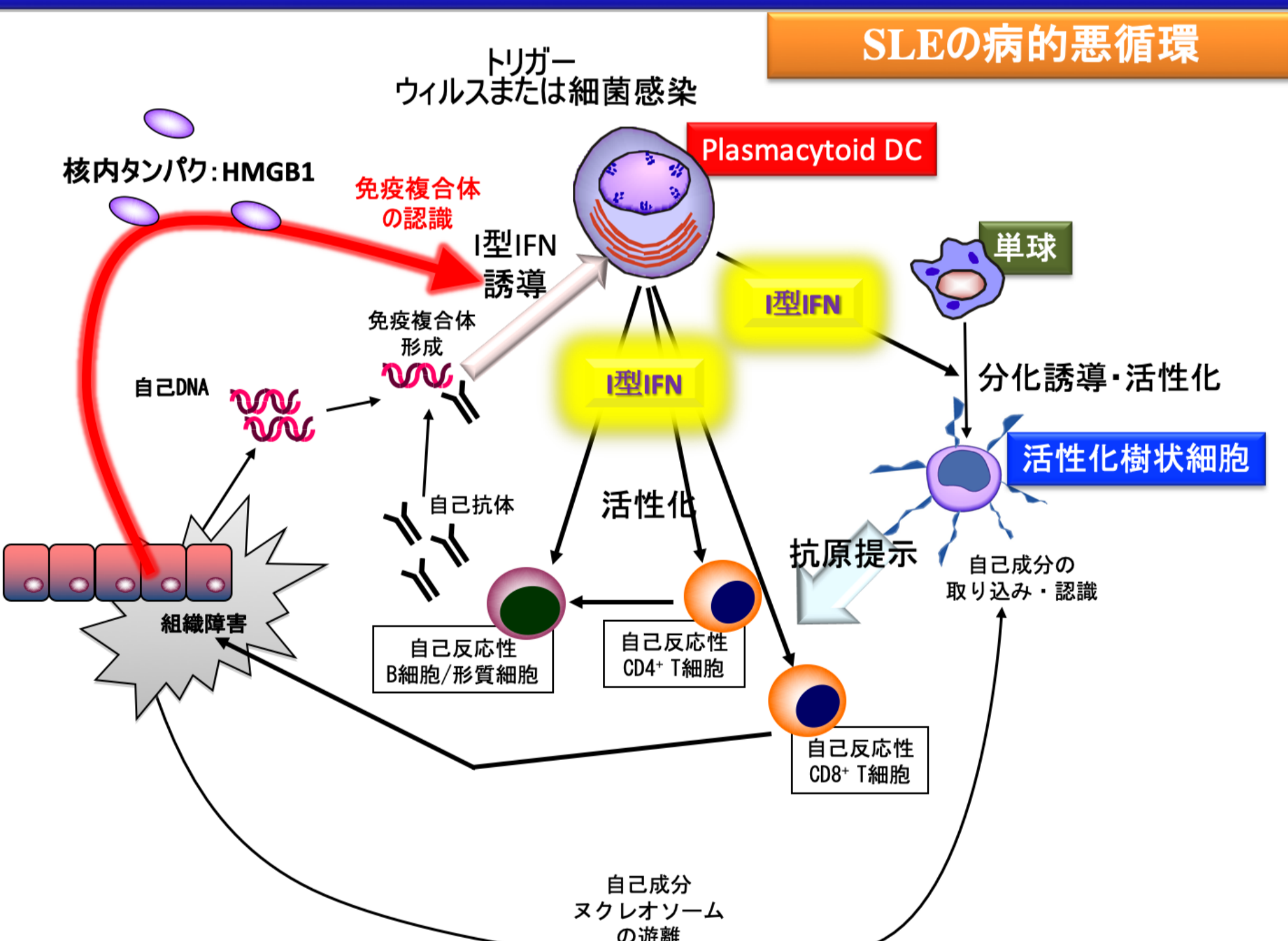


Inagaki-Katashiba N, Ito T, et al. Eur J Immunol. 2019 Nov;49(11):2051-2062.

ミエロイド系DCはアレルギー性炎症疾患の発症機序の中心に潜在している細胞と言える。この点に注目し、Th2誘導維持因子であるOX40L/CCL17とその産生細胞としてのmDCを標的として、その抑制を誘導できる何らかの薬剤があるならば、それはすなわち、アレルギーにおける新たな治療の開発に繋がるという。我々の検証の結果、*in vitro*における培養系によってTSLP存在下のmDCが発現するOX40LとCCL17がスタチンの添加によって著明に抑制されることが判明した。従来のアレルギーに対する治療戦略はエフェクター細胞をターゲットとしており、樹状細胞をターゲットとする戦略は、今後重要と考えられ、その一つの治療薬剤の候補がスタチンであると言える。

②形質細胞様樹状細胞とSLE

Tanaka A, Ito T, et al. Lupus. 2019; 28:1120-1127
Shigesaka M, Ito T, et al. Arthritis Res Ther. 2020; 22: 264.



pDCが、SLEの病態と中心であり、HMGB1とI型IFNの過剰産生が病因

SLEとRAにおける血清サイトカインの違い

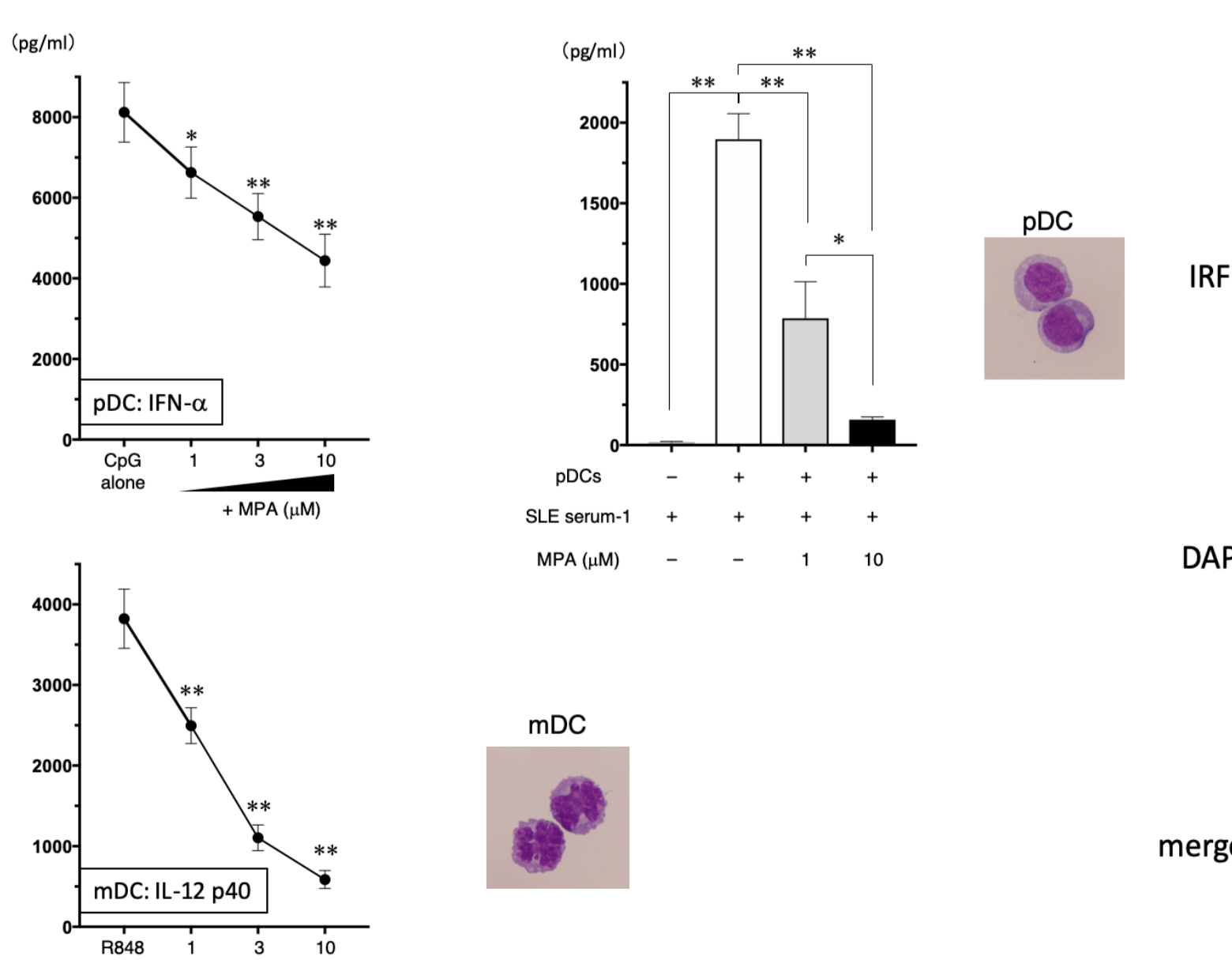
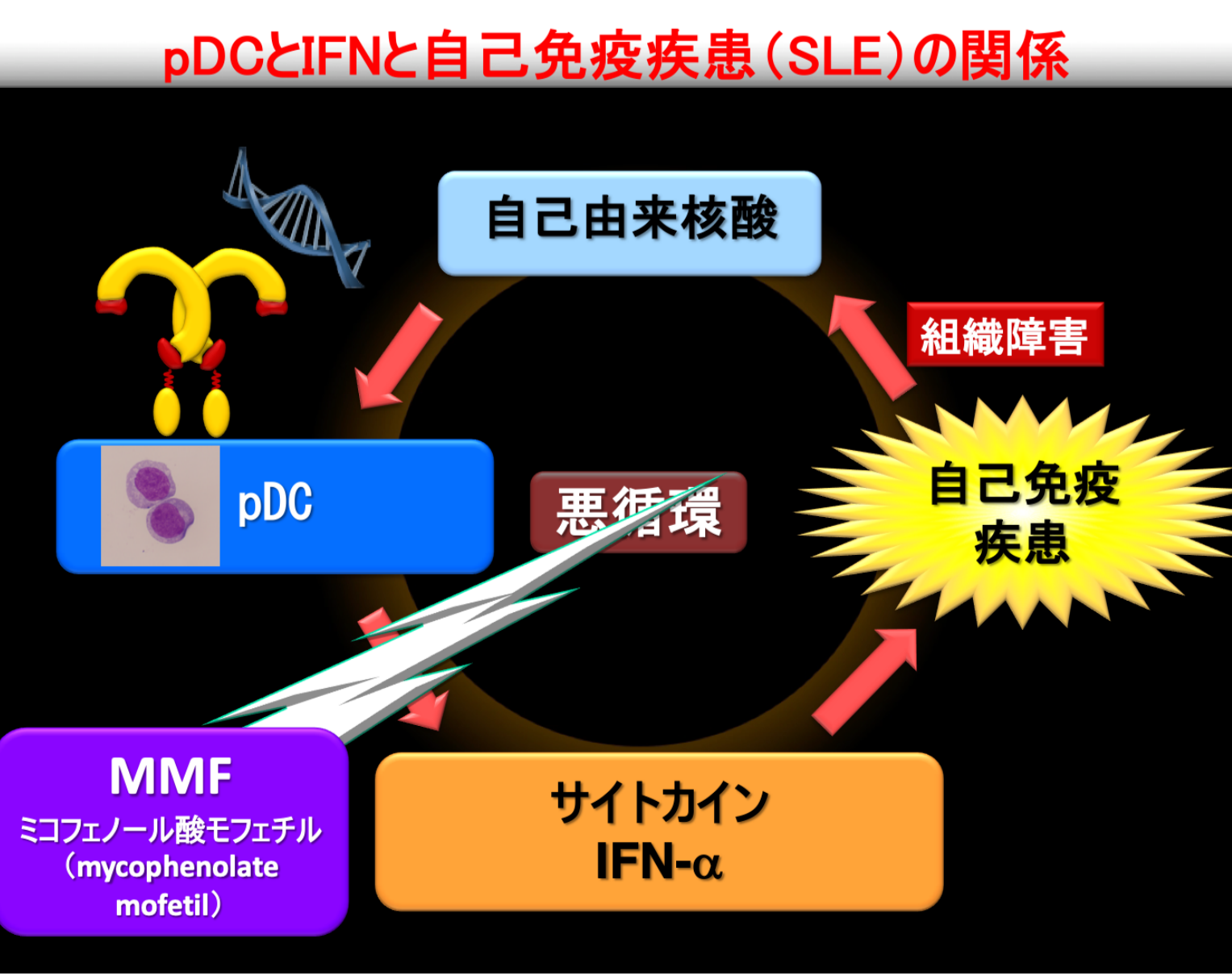
	Healthy donors	SLE (n=35)	RA (n=29)	p-value (between SLE and RA)	
IL-1β (pg/ml)	n.d.	41.1 ± 75.7	13.7 ± 18.6	0.641	
IL-2 (pg/ml)	n.d.	13.3 ± 22.2	24.1 ± 26.0	0.018	
IL-4 (pg/ml)	n.d.	51.6 ± 122	30.7 ± 40.9	0.314	
IL-5 (pg/ml)	n.d.	6.84 ± 17.4	3.73 ± 4.64	0.526	
IL-6 (pg/ml)	n.d.	26.7 ± 47.1	58.0 ± 88.1	0.001	
IL-10 (pg/ml)	n.d.	19.0 ± 34.2	11.0 ± 16.2	0.567	
IL-13 (pg/ml)	n.d.	15.9 ± 15.0	15.1 ± 14.1	0.649	
IL-17A (pg/ml)	n.d.	0.86 ± 2.59	15.3 ± 82.4	0.271	
IL-17F (pg/ml)	n.d.	298.3 ± 677.6	14699 ± 30828	6403.1 ± 11990	0.247
TNFα (pg/ml)	n.d.	47.1 ± 85.3	16.2 ± 26.8	0.504	
IFNγ (pg/ml)	n.d.	86.6 ± 134	39.7 ± 28.3	0.901	
IFNα (pg/ml)	n.d.	25.9 ± 38.5	5.00 ± 6.32	0.040	
HMGB1 (ng/ml)	n.d.	0.66 ± 0.71	0.09 ± 0.22	0.001	
sTM (ng/ml)	n.d.	1.84 ± 1.02	7.00 ± 3.32	17.4 ± 12.6	0.003

SLEにおいてIFN-αおよびHMGB1が有意に高かった

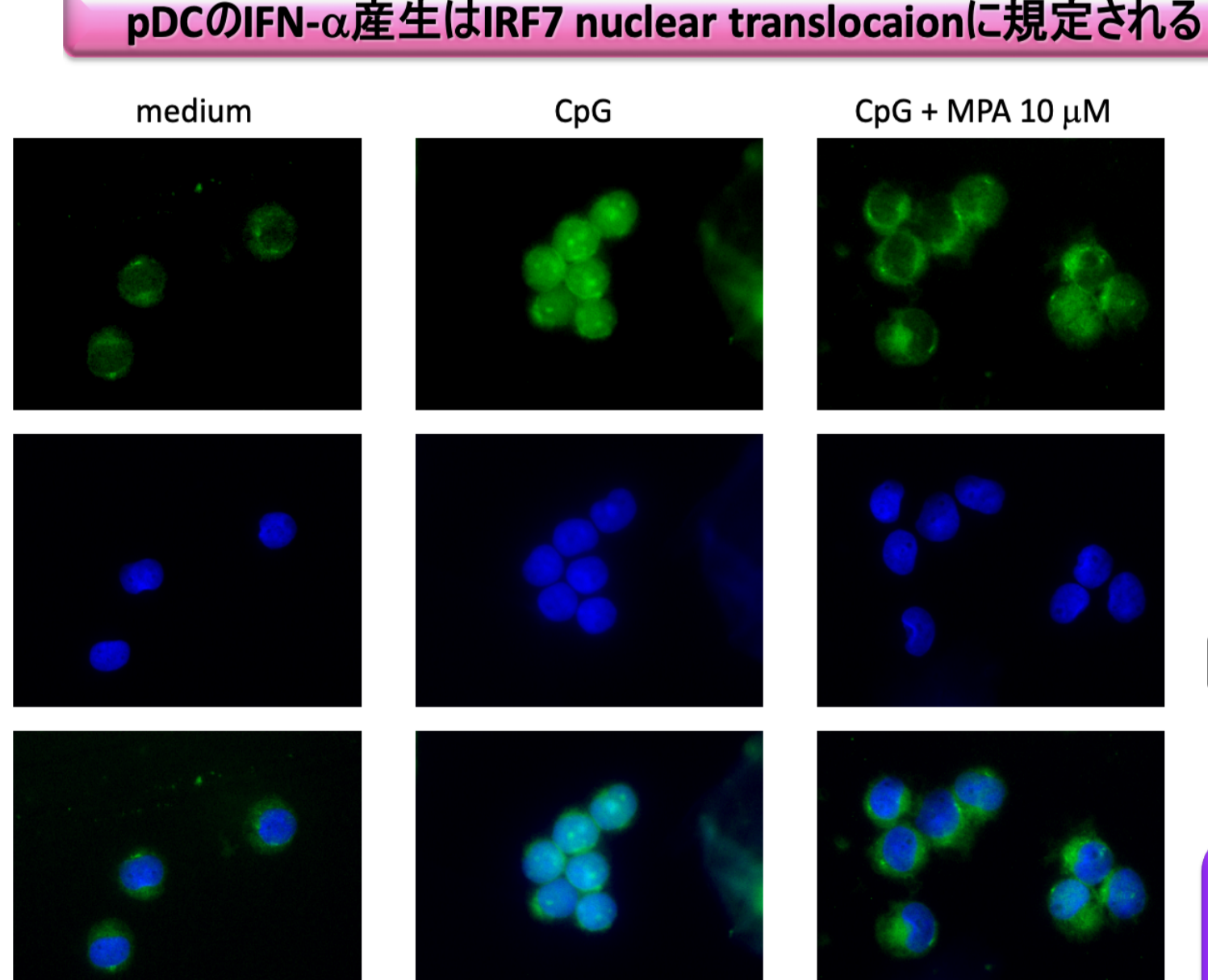
Active SLEとinactive SLEにおける血清サイトカインの違い

	Active (n=22)	Inactive (n=13)	p-value
IL-1β (pg/ml)	53.7 ± 85.4	19.8 ± 51.9	0.097
IL-2 (pg/ml)	16.6 ± 26.8	7.73 ± 9.40	0.607
IL-4 (pg/ml)	71.8 ± 149.8	17.4 ± 36.2	0.312
IL-5 (pg/ml)	9.63 ± 21.7	2.12 ± 1.05	0.785
IL-6 (pg/ml)	37.1 ± 56.9	9.07 ± 10.6	0.200
IL-10 (pg/ml)	23.9 ± 41.6	10.8 ± 12.9	0.167
IL-13 (pg/ml)	17.2 ± 17.0	13.8 ± 11.3	0.901
IL-17A (pg/ml)	0.82 ± 2.13	0.92 ± 3.33	0.688
IL-17F (pg/ml)	11126 ± 22489	20748 ± 41770	0.463
TNFα (pg/ml)	62.6 ± 98.4	20.8 ± 50.1	0.079
IFNγ (pg/ml)	89.6 ± 109.5	81.8 ± 172.1	0.122
IFNα (pg/ml)	36.4 ± 41.9	8.23 ± 24.2	0.005
HMGB1 (ng/ml)	0.89 ± 0.73	0.28 ± 0.50	0.009
sTM (ng/ml)	6.65 ± 3.44	7.53 ± 3.18	0.619

Active SLEにおいて有意に高かったのは、IFN-αおよびHMGB1であり、SLEの活動性にもIFN-αおよびHMGB1は関与していると考えられる

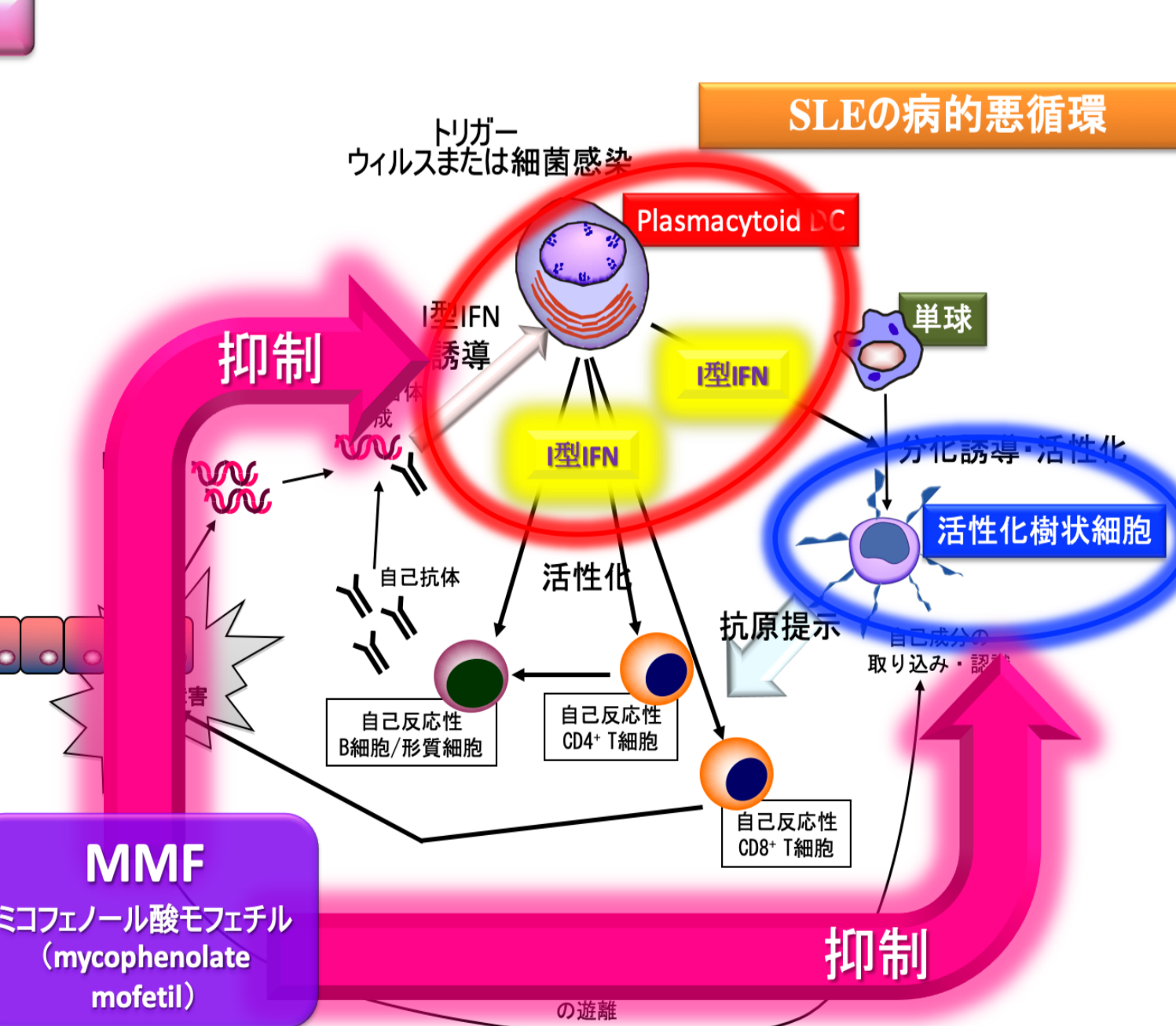


MMF/MPAはpDCのIFN-α産生を抑制する
MMF/MPAはmDCのIL-12活性も抑制する



MMF/MPAはpDCのIRF7核内移送を抑制する事によって、IFN-α産生を阻害する

MMF/MPAがpDCとmDC、いずれにも制御的に作用しており、SLEに対する治療効果を発揮作用機序が解明された



ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の代謝産物であり、生体内活性本体であるミコフェノール酸(MPA)は、ループス腎炎の治療に用いられている。しかし、MMF/MPAのヒト樹状細胞サブセットに対する薬理作用の報告はない。本研究は、樹状細胞に対するMMF/MPAの制御的作用を検討した