

### 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	樹状細胞、IMiDs、SLE、MMF		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
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) 野村昌作 主任教授 伊藤量基 大学院生指導教官：准教授 佐竹敦志 大学院生指導教官：講師 東由子 大学院生 重坂実 大学院生		
研究成果の概要	(令和元(2019)・令和2(2020)年度の研究成果について) ①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。 ②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 $1 \cdot 10^{-6}$ M MMF/MPA(MPAは生体な活性物質名)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- $\alpha$ ・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。		