

## 受賞対象論文

Okamoto S, Fujiwara H, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Yoshimura A, Tanimoto M, Maeda Y : Anti-IL-12/23 p40 antibody attenuates experimental chronic graft-versus-host disease via suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-producing cells. J Immunol (2015) 194, 1357-1363.

## 岡 本 幸 代

Sachiyo Okamoto

## 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences



## &lt;プロフィール&gt;

昭和53年生まれ

平成16年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成16年4月 総合病院聖隷浜松病院 初期・後期研修医

平成19年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科 医員

平成20年6月 愛媛県立中央病院 血液内科

平成21年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成21年10月 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 医員

平成27年2月 公立共済中国中央病院 内科

平成27年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程終了

## 研究の背景と経緯

2009年10月より、愛媛県立中央病院血液内科から大学院生として岡山大学血液腫瘍呼吸器内科に帰局しました。その際に前田嘉信教授（当時助教）のグループで研究を始めることになりました。前田グループではマウスの慢性移植片対宿主病（GVHD）モデルを用いた実験・研究を行っており、先輩たちに倣ってまずはマウスに移植をする練習から始めました。

同種造血幹細胞移植は白血病などの血液悪性疾患に治療をもたらす治療として、近年拡大してきています。GVHDは移植後の患者様のQOLを著しく低下させ、致命的ともなりうる移植後最大合併症です。その病態は複雑で自己免疫学的な機序も関与していると考えられていますが、その詳細は不明です。

古典的に急性GVHDの発症にはTh1細胞が関与し、慢性GVHDの発症にはTh2細胞が関与するとされてきました。しかし、第三の免疫担当細胞とされるTh17細胞などもGVHDの発症に関与することが近年明らかになってきています。マウスモデルを用いて、慢性GVHD発症にTh17細胞およびTh1細胞が慢性GVHDの発症に関与しているとした研究を、前田グループの先輩である西森先生がまとめられました<sup>1)</sup>。

またTh17細胞に関しては、IFN- $\gamma$ を産生しない

“classical” Th17細胞とT-betを発現するIFN- $\gamma$ /IL-17 double-positiveの“alternative” Th17細胞に分けられるという概念が広がってきていました<sup>2,3)</sup>。先の実験からIFN- $\gamma$ /IL-17 double-positiveのサブセットが同種移植後GVHDを発症しているマウスにおいてのみ認められていたことから、我々はこの“alternative” Th17細胞とTh1細胞が慢性GVHDの発症に関与している可能性が高いと考えました。

IL-12はTh1細胞の分化を誘導し、IL-23は“alternative” Th17細胞の分化に関与します。IL-12とIL-23は共通のサブユニットp40を有しています。このp40に対するモノクローナル抗体によって両方のシグナルを同時にブロックすることが可能になります。抗p40抗体はすでに乾癬や乾癬性関節炎、クローン病などの慢性炎症性疾患で臨床効果を示しています<sup>4)</sup>。

私たちは慶応大学医学部微生物学免疫学教室の吉村昭彦先生からこの抗p40抗体を提供いただける運びとなり、さらに慢性GVHDの病態を解明していくことを目的として今回の実験が始まりました。

## 研究成果の内容

## 1. 抗p40抗体は慢性GVHDを改善する

まず抗p40抗体をマウスの慢性GVHDモデルに投

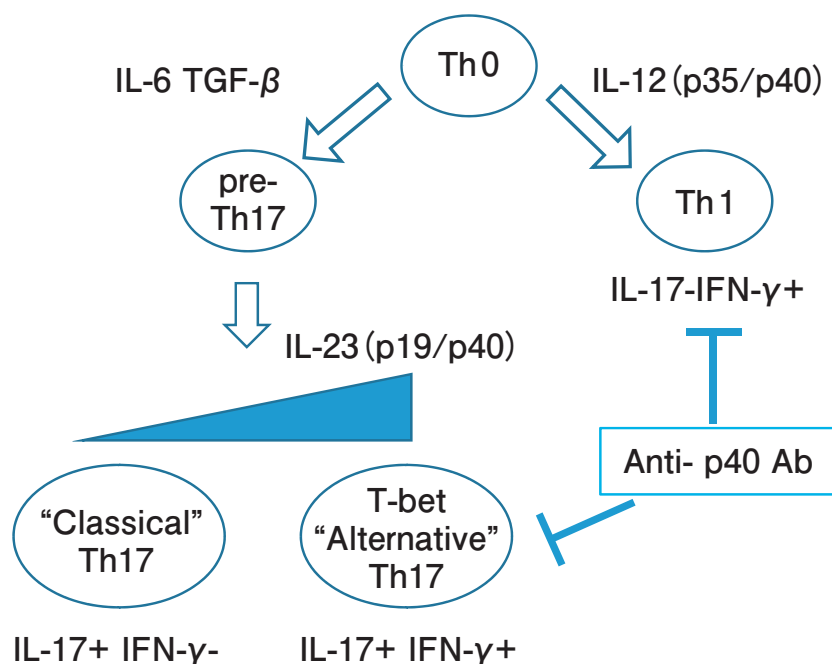


図 “alternative” Th17細胞と “classical” Th17細胞への分化とサイトカイン

与することで、GVHD の発症を抑制することが出来るか明らかにするための実験を行いました。西森先生の実験でも用いた主要組織適合抗原一致、マイナー抗原不一致の慢性 GVHD マウスモデルに対して、移植直後から予防的に抗 p40抗体を 3 日毎、経腹膜的に投与した実験で、皮膚の慢性 GVHD 所見が抗 p40抗体投与群で有意に改善されました。また、慢性 GVHD の標的臓器である皮膚・唾液腺・肝臓の病理所見も抗 p40抗体投与群で改善を認めました。GVHD が発症した後の移植後 Day20から抗 p40抗体を治療的に用いた実験でも同様に、慢性 GVHD 所見の有意な改善を認めました。

## 2. 抗 p40抗体はリンパ球からの IFN- $\gamma$ と IL-17産生を抑制する

移植後 Day28 に採取した末梢リンパ節細胞は Syngeneic 移植群に比べて Allogeneic 移植群で IFN- $\gamma$  と IL-17の産生能が増加していました。しかし抗 p40抗体投与を行った Allogeneic 移植群ではこれらが有意に抑制されていました。移植後 Day28に採取した血液中の IFN- $\gamma$  と IL-17も Syngeneic 群に比べて Allogeneic 移植群で増加しており、抗 p40抗体投与により抑制される傾向を認めました。

## 3. 抗 p40抗体は “alternative” Th17細胞を抑制する

移植後 Day28 に採取した末梢リンパ節細胞において、Allogeneic 移植群では IFN- $\gamma$ /IL-17 double-positive

細胞が増加していました。この細胞は抗 p40抗体投与により抑制されました。しかし、IFN- $\gamma$ を産生しない IL-17 single-positive 細胞は抑制されませんでした。また、CD 4 + IL17+ の Th17細胞において T-bet を発現する “alternative” Th17細胞は抗 p40抗体投与群で抑制され、T-bet 陰性の ROR $\gamma$ t を発現する “classical” Th17細胞はむしろ増加していました。

## 研究成果の意義

抗 p40抗体の投与によりマウスの慢性 GVHD モデルで GVHD の臨床兆候や病理所見の改善を認めました。抗 p40抗体投与後のリンパ球解析で Th 1 細胞の抑制と Th17細胞における “alternative” Th17細胞から “classical” Th17細胞へのシフトを認めました。これらの結果から、IL-12と IL-23の経路を抑制することは慢性 GVHD の予防や治療に有効である可能性が示されました。

## 今後の展開や展望

抗 p40抗体は乾癬などの慢性炎症性疾患の治療薬としてすでに臨床応用されており、今後、慢性 GVHD などの “alternative” Th17細胞が関与すると考えられる

病態への応用が期待されます。

また当科では引き続き GVHD の病態解明とその臨床治療への応用を目指した基礎研究および臨床研究が進行中です。これらの成果が造血幹細胞移植のさらなる治療成績の向上につながることを目指しています。

## 文 献

- 1) Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, et al. : Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. Blood (2012) 119, 285-295.
- 2) Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, et al. : Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. Nat Immunol (2011) 12, 255-263.
- 3) Peters A, Lee Y, Kuchroo VK : The many faces of Th17 cells. Curr Opin Immunol (2011) 23, 702-706.
- 4) Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, et al. : Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis : 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet (2008) 371, 1665-1674.

---

平成29年12月20日受稿  
〒720-0001 広島県福山市御幸町大字上岩成148-13  
公立共済中国中央病院  
電話 : 084-970-2121 FAX : 084-972-8843  
E-mail : sachikado@yahoo.co.jp