

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09503

研究課題名(和文) alternative Th17細胞を標的とした慢性移植片対宿主病治療の開発

研究課題名(英文) Role of alternative Th17 in chronic GVHD

研究代表者

前田 嘉信 (MAEDA, YOSHINOBU)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：60403474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウス慢性GVHDモデルを用いて検討した結果、まずIL-17産生T細胞におけるIFN-gamma産生能と転写因子ROR- $\gamma$ tおよびT-betの発現解析から、classical Th17(IL17+IFN-gamma-に比べalternative Th17(IL-17+ IFN-gamma+)が優位であることを明らかとなった。またp40抗体によりTh1とalternative Th17の両方を抑制することにより効果的な慢性GVHD抑制に繋がることを明らかにした。p40抗体はヒトへの臨床応用がすでになされており、本研究結果から速やかな臨床応用への道が開かれることになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Treatment of anti-p40 mAb in allogeneic recipients significantly reduced the severity of clinical and pathological chronic GVHD. Intracellular staining revealed that IFN-single-positive (IL-17(-)) and IFN-/IL-17 double-positive cells were suppressed in anti-p40 mAb-treated allogeneic recipients compared with control recipients. The cytokine levels of IFN- and IL-17 were also decreased in serum from anti-p40 mAb-treated allogeneic recipients. T-bet expression of donor IL-17(+) CD4(+) T cells was reduced significantly in anti-p40 mAb-treated recipients, and this reduction in T-bet expression was associated with IL-22 production by donor T cells. These results suggested that anti-p40 mAb attenuated chronic GVHD via suppression of IFN-/IL-17-producing cells, and that targeting the IL-12/IL-23 pathway may represent a promising therapeutic strategy for preventing and treating chronic GVHD.

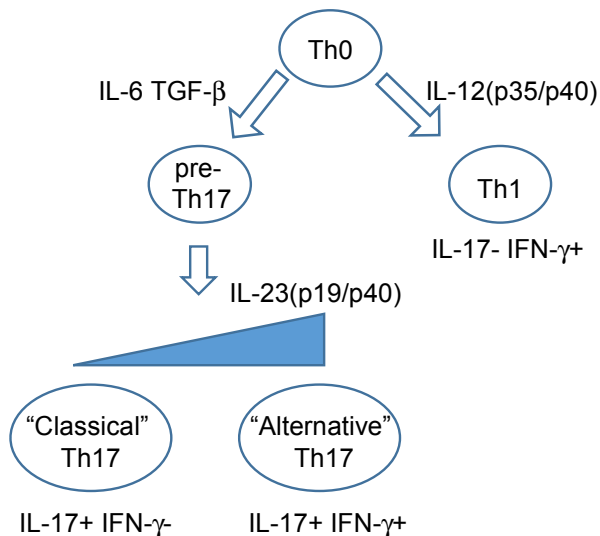
研究分野：血液

キーワード：GVHD 慢性移植片対宿主病 Th17 p40抗体

### 1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、移植片対白血病効果 (GVL) により白血病に治癒をもたらす治療法として確立しているが、致死の合併症である移植片対宿主病 (GVHD) は今日なお克服すべき課題である。GVHD は移植後早期に発症する急性型と後期に自己免疫様の症状で発症する慢性 GVHD に大別されるが、慢性 GVHD に関しては、基礎的研究が遅れている。

Th17 細胞は IFN- gamma を産生し、より病原性が強い alternative Th17 と、IFN- gamma を産生しない、より抑制的な classical Th17 に大別できる可能性が示唆されている。



IL-17+ IFN- gamma +の double positive 細胞が慢性 GVHD 発症群のみに存在することから、慢性 GVHD の発症には classical Th17 ではなく、alternative Th17 が関与している可能性がある。Naïve T 細胞(Th0)は、IL-12 により Th1 に分化する。一方、IL-6 および TGF-beta の環境下では転写因子 ROR-gamma t が発現し Th17 への分化を運命づけられた pre-Th17 となった後、IL-23 依存性に転写因子 T-bet が発現し alternative Th17 へ分化すると考えられている。今回、我々は IL-23 をコントロールすることにより alternative Th17 への分化とそれに引き続く慢性 GVHD の発症を抑制できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究においてはマウス慢性 GVHD モデルを使い、IL-23 抗体および IL-23 ノックアウトマウスを使い、IL-23 を抑制することにより、alternative Th17 への分化および慢性 GVHD の発症を制御できることを明らかにする。さらに p40 は IL-12 と IL-23 の共通のサブユニットであり p40 に対する抗体は乾癬治療薬として臨床応用されているが、p40 抗体により Th1 と alternative Th17 の両方を抑制することにより、急性 GVHD に加え、さらに効果的な慢性 GVHD 抑制に繋がるかを明らかにする。

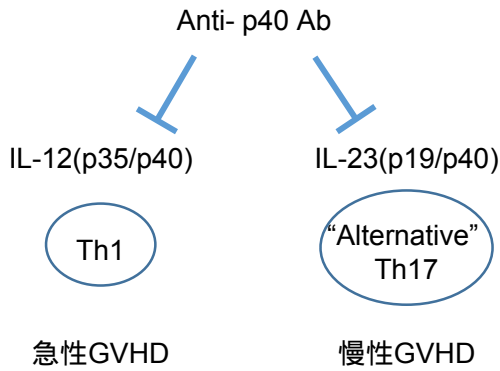
### 3. 研究の方法

マウス慢性 GVHD モデルを用い、まず IL-17 産生 T 細胞における IFN- gamma 産生能と転写因子 ROR- gamma t および T-bet の発現解析から、classical Th17 (IL17+IFN-gamma に比べ alternative Th17(IL-17+ IFN- gamma +) が優位であることを明らかにする。さらに、IL-23 抗体および IL-23 ノックアウトマウスを使い、IL-23 を抑制することにより慢性 GVHD の発症を制御できることを明らかにする。また p40 抗体により Th1 と alternative Th17 の両方を抑制することにより、急性 GVHD に加え、さらに効果的な慢性 GVHD 抑制に繋がるかを明らかにする。

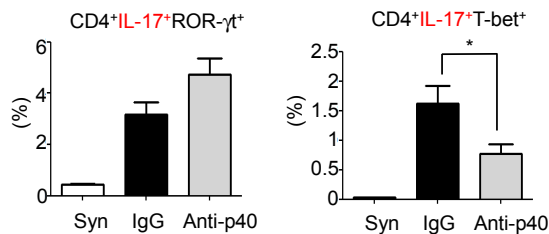
### 4. 研究成果

まず IL-17 産生 T 細胞における IFN- gamma 産生能と転写因子 ROR- gamma t および T-bet の発現解析から、classical Th17 (IL17+IFN-gamma- に比べ alternative Th17(IL-17+ IFN-gamma+)が優位であることを明らかとなった。

また p40 抗体により Th1 と alternative Th17 の両方を抑制することにより効果的な慢性 GVHD 抑制に繋がることを明らかにした。



p40 抗体により IL-17 陽性 T 細胞における Tbet の発現は低下しているが、ROR- gamma t の発現はむしろ増加傾向であったことは p40 抗体が alternative Th17 から classical Th17 へ変移させたことが示唆された。



p40 抗体はヒトへの臨床応用がすでになされており、本研究結果が GVHD 治療への理論的根拠を与えるとともに、p40 抗体の速やかな臨床応用への道が開かれることになると考えられる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

- 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-γ/IL-17-producing cells. **J Immunol**. 2015 Feb 1;194(3):1357-63 (査読有)
- 前田嘉信 皮膚硬化型慢性移植片対宿主

病の病態解明と新たな治療法の開発

BIO Clinica 31 ( 2 ) , 2016 ( 79 )( 査読無 )

- 前田嘉信 慢性 GVHD の予防と治療の進歩 血液内科 2016. 72(5) 1-9 ( 査読無 )
- 前田嘉信 移植片対宿主病 ( GVHD ) に対する分子標的治療. 血液フロンティア 2018. 28(4) ( 査読無 )
- 前田嘉信 移植片対宿主病の病態解明と新たな治療法の開発. 岡山医学会雑誌 2018 (in press) ( 査読無 )

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

前田嘉信 ( Yohinobu Maeda )  
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号：60403474

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
( )