

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08386

研究課題名(和文) 全身性エリテマトーデスに対する type I IFNを標的とした新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapy targeting to type I Interferon for SLE

研究代表者

高松 漂太 (Takamatsu, Hyota)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：30584411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：SLEの病態には、I型IFN(IFN-I)と自己抗体産生細胞が関与することから、IFN-I産生と自己抗体産生細胞の分化増殖の両方を選択的に阻害する薬剤が求められていた。本研究では、既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングから、慢性リンパ球性白血病で認可されているVorinostatを見出し、Vorinostatが、1) TLR刺激によるIFN-I産生と、B細胞の分化増殖抑制、2) TLR刺激によるTBK1のリン酸化とそれに伴うIRF3の核移行とIRF5の発現阻害、3) SLEモデルマウスへの投与により糸球体腎炎の軽減による死亡率の改善効果を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性期SLEに対して病態に則した選択的治療法はなく、現在臨床で使用されている薬の中からIFN-Iと抗体産生細胞の両方を抑制できる薬剤を見出したことにより、今後医師主導治験等によりSLEにおける新規治療法として実用化に繋がる可能性があり、期待される。

学術的にもHDAC阻害剤がTBK1のリン酸化抑制を通じてIFN-I産生を抑制することが明らかとなり、HDACの多彩な機能に加えて、vorinostatの構造からTBK1に対する選択性と阻害活性の強い薬剤の開発に繋がる可能性を示し、TLRやSTINGによってもたらされる炎症を抑制する薬剤開発へ、研究の発展が期待される成果となった。

研究成果の概要(英文)：Since both IFN-I and autoantibody-producing cells are involved in the pathogenesis of SLE, a drug that selectively inhibits both IFN-I production and differentiation and proliferation of autoantibody-producing cells was required.

In this study, we screened the approved drug libraries and found Vorinostat, an approved drug for chronic lymphocytic leukemia, inhibits, 1) TLR-stimulated IFN-I production and B cell differentiation and proliferation; 2) TLR-stimulated phosphorylation of TBK1 and subsequent IRF3 nuclear translocation as well as IRF5 expression; and 3) improves the mortality of SLE prone mice due to the inhibition of IFN-I production and reduction of glomerulonephritis.

研究分野：膠原病内科学、免疫学

キーワード：SLE vorinostat type I IFN TBK1 自己抗体産生細胞

1. 研究開始当初の背景

SLE は核酸成分に対する免疫寛容の破綻による I 型インターフェロン (IFN-I) の産生更新と、自己免疫寛容の破綻による自己抗体産生が病態の形成に重要であると考えられている。副腎皮質ステロイドを中心に様々な免疫抑制剤の併用治療が行われているが、免疫抑制剤の原料に伴う再燃、免疫抑制による重篤な感染症の合併、薬の副作用による腎・血管系合併症を認め、依然として QOL の低下が課題となっている。それゆえ、疾患発症機序に基づいた分子標的治療法の開発が強く望まれていた。近年、SLE においても分子標的療法として抗体医薬が開発され、例えば IFN-I を標的とした Anifrolumab は IFN-I 誘導性遺伝子群 (IFN-inducible genes; IFIGs) 高発現患者群においてより有効性を示した。したがって、新規治療薬の開発に際し、**a)** 疾患層別化を可能とするコンパニオンバイオマーカーの開発、**b)** SLE の発症・増悪機序の解明とそれを標的とした治療薬の開発、**c)** 治療対象患者の絞り込み、が重要であることが示唆されていた。しかし、IFN-I が産生される機構は様々なため、IFN-I の受容体を阻害する Anifrolumab とは違って IFN-I 産生を阻害する薬剤は SLE 治療薬としてより効果的だと思われた。

2. 研究の目的

そこで申請者は、IFN-I 産生抑制効果を示す薬剤のスクリーニングを行い、IFN-I 産生抑制効果とその機序の解明、SLE モデルマウスへの治療実験により、『IFN-I 産生を標的とした新規 SLE 治療薬の開発』を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、SLE への臨床応用展開を期して、以下の実験に取り組む。

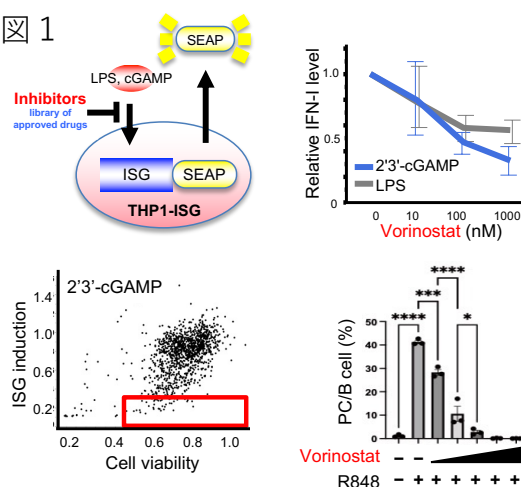
- 1) 候補薬剤の絞り込み**：既存薬ライブラリーを用いて IFN-I 産生阻害薬剤をスクリーニングし、ヒト PBMC における IFN-I 産生阻害と B 細胞の分化・増殖阻害の二次スクリーニングにより候補薬剤を絞り込む。
- 2) 作用機序の解明**：ヒト PBMC を用いて、RNA 発現解析やウェスタンブロッティングにより、候補薬剤の作用機序の解明を行う。
- 3) モデルマウスによる治療効果の検討**：SLE モデルマウスに候補薬剤を投与し、in vivo における候補薬剤の治療効果について検討する。

4. 研究成果

1) 候補薬剤の絞り込み

既存薬ライブラリーからの薬剤スクリーニングを実施し、1 μ M レベルで IFN-I 産生抑制可能な候補薬剤を約 20 種類同定し、薬剤の性質や文献的考察から候補薬剤を絞り込んだ。その中から、低濃度でヒト PBMC の IFN-I 産生抑制効果とヒト B 細胞の分化・増殖抑制効果を示す薬剤として、ヒト慢性 T 細胞白血病の治療薬である汎 HDAC 阻害剤の Vorinostat を見出した (図 1)。

図 1

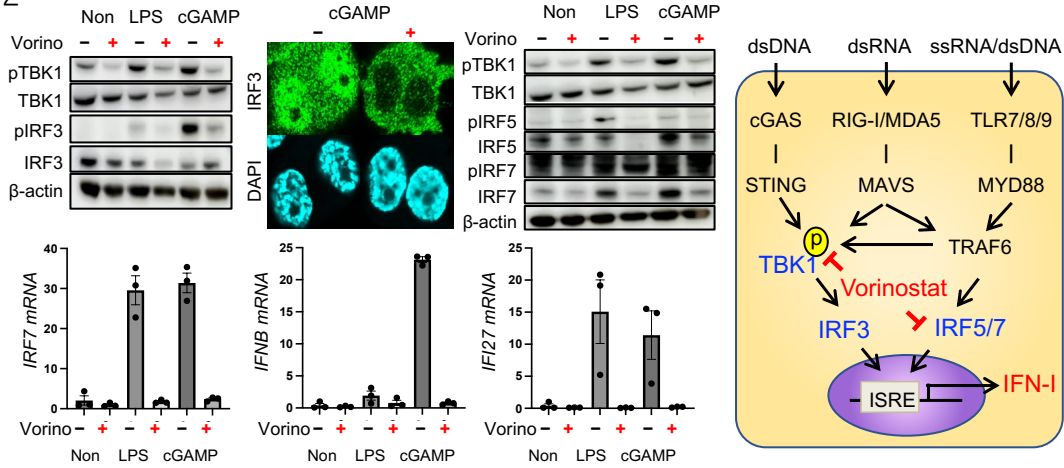


2) Vorinostat の作用機序の t 解明

Vorinostat は、LPS, R848, cGAMP により誘導される IFN-I の産生を抑制し、その機序と

して、TBK1 のリン酸化阻害とそれに伴う IRF3 の核移行を抑制すること、また、IRF5, IRF7 の発現を抑制することを見出した。また、Vorinostat が TLR7 の下流シグナルを阻害することにより、R848 刺激によって誘導される B 細胞から形質細胞への病的分化についても抑制した。これにより、Vorinostat は、SLE の二大要因子である IFN-I 産生と自己抗体産生細胞の分化の両方に効果があることが分かった (図 2)。

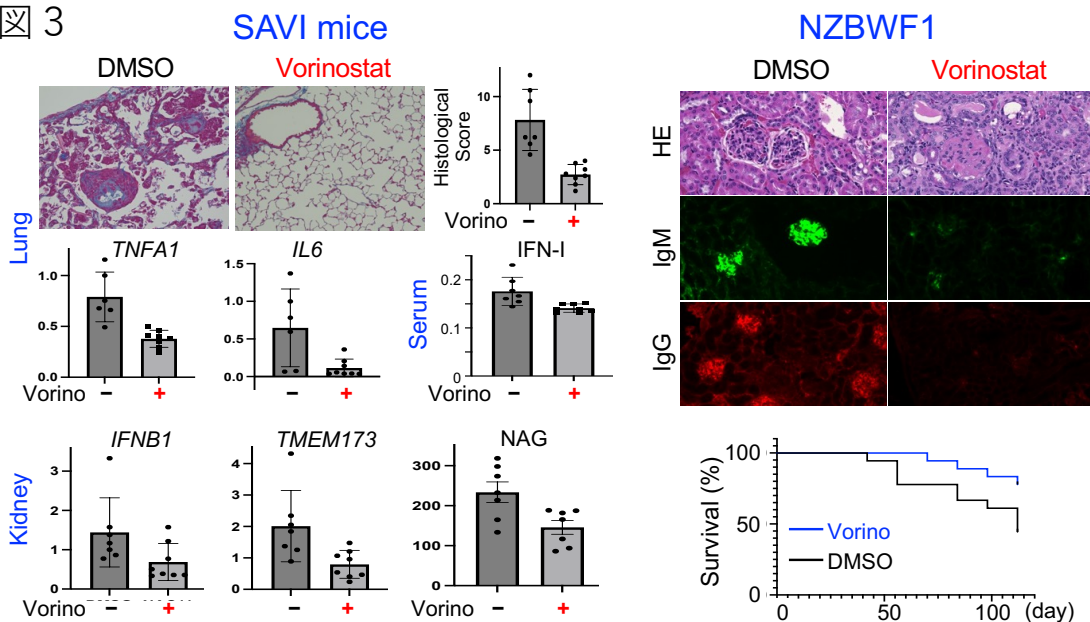
図 2



3) SLE モデルマウスを用いた Vorinostat の治療効果の検討

SLE マウスモデルとして、STING の一塩基変異により IFN-I 過剰産生が生じ血管炎を発症する SAVI マウスを用いて、in vivo における Vorinostat の治療効果について検討した。Vorinostat 投与マウスは、肺の繊維性変化と間質性腎炎が低減し、血清の IFN-I 活性や ISG 発現が低下した。また、SLE の自然発症モデルマウスである NZBW F1 マウスにおける Vorinostat の治療効果についても検討し、Vorinostat 投与マウスは、抗 DNA 抗体価の低下、糸球体への IgG や補体沈着の低下、タンパク尿の低下を認め、それにより生存率が改善した (図 3)。

図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高松漂太
2. 発表標題 SLEにおける I型インターフェロン産生メカニズム
3. 学会等名 日本リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平山健寛
2. 発表標題 Vorinostat ameliorates the onset and severity of SLE prone mice by inhibiting IFN-I production
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平山健寛
2. 発表標題 Vorinostatによるループモデルマウスにおける治療効果
3. 学会等名 日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------