TITLE:

Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamamoto, Kazuyo

CITATION:

Yamamoto, Kazuyo. Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22830>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	山 本 和 代
論文題目	Anti-inflammatory modulation of human myeloid-derived dendritic cell subsets by lenalidomide (レナリドミドは骨髄系樹状細胞に作用して抗炎症効果を発揮する)		
(論文内容の要旨)			
<p>IMiDs (immunomodulatory drugs) の一種であるレナリドミドは、多発性骨髄腫の標準治療薬として広く用いられている。その作用機序として、骨髄腫細胞に対する直接的な抗腫瘍効果のみならず、免疫細胞にも作用し、骨髄腫細胞に対する免疫応答増強にも寄与していることが示唆されている。これまでに IMiDs は、直接作用により T 細胞、NK 細胞、NKT 細胞の増殖能や細胞障害活性を高めること、また、単球において抗炎症作用を有することが示されている。しかし、免疫反応において主要な細胞の一つである樹状細胞 (dendritice cell: DC) に与える影響については不明な点が多い。そこで、骨髄系 DC (CD1c 陽性 DC、CD141c 陽性 DC)および plasmacytoid DC (pDC) に分類されるヒト DC サブセットに対するレナリドミドの免疫調節作用を検討した。</p> <p>ヒト末梢血単核球よりセルソーターにて分取した各 DC サブセットをレナリドミドの存在下で培養し、トル様受容体リガンドにより刺激した。レナリドミドは全ての DC サブセットにおいて細胞生存率や共刺激分子である CD80・CD86 の発現に影響を及ぼさなかったが、CD1c 陽性 DC において、抑制性サイトカインである IL-10 の産生増強および炎症性サイトカインである IL-12p70、IL-23 の産生低下などの抗炎症作用を認めた。その影響は臨床的な血中濃度と同等の濃度で認められた。また、レナリドミドは CD141 陽性 DC の IFN-α 産生を抑制したが、pDC の IFN-α 産生は抑制せず、DC の中でも骨髄系 DC のサイトカイン産生に強く影響を及ぼすことがわかった。抗炎症作用をきたす分子機序を解明するため転写因子に対する影響を調べたが、炎症性サイトカインの産生に関与する NF-κB p65・IRF5 の核内移行、および IL-10 産生に重要な転写因子である c-maf の発現にレナリドミドは影響しなかった。レナリドミドはこれらの転写因子の核内移行後の DNA binding や転写後調節などの過程に作用して抗炎症作用をきたしている可能性が考えられた。</p> <p>次に、DC によるナイーヴ CD4 陽性 T 細胞の分化誘導に対してレナリドミドが及ぼす影響を調べた。レナリドミドは、T 細胞に直接加えると既報通り T 細胞機能を増強したが、CD1c 陽性 DC に加えると、DC による T 細胞の IL-2・IFN-γ 産生誘導を抑制するとともに、IL-17やIL-21 といった骨髄腫細胞の増殖を促進するサイトカインの産生誘導も抑制した。</p> <p>以上より、①レナリドミドは骨髄系 DC の炎症性サイトカイン産生を抑制すること、②レナリドミドで処理された CD1c 陽性 DC は CD4 陽性 T 細胞による炎症性サイトカインや骨髄腫を促進するサイトカインを抑制することがわかった。このことから、レナリドミドの免疫修飾作用の一部として、骨髄系 DC に作用し、抗炎症効果・抗骨髄腫効果を発揮していることが示唆された。</p> <p>以上の研究は多発性骨髄腫治療薬の作用機序の解明に貢献し、血液学に寄与するところが多い。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>IMiDs (immunomodulatory drugs) の一種であるレナリドミドは、多発性骨髄腫の標準治療薬である。その作用機序として、直接的な抗腫瘍効果に加え、免疫応答増強への寄与が示唆されている。しかし、免疫反応において主要な細胞の一つである樹状細胞 (DC) に与える IMiDs の影響は不明な点が多い。そこで、ヒト DC サブセットに対するレナリドミドの免疫調節作用を検討した。</p> <p>レナリドミドは CD1c 陽性 DC において、IL-10 の産生増強および IL-12、IL-23 の産生低下などの抗炎症作用を認めた。また、CD141 陽性 DC の IFN-α 産生を抑制したが、pDC の IFN-α 産生は抑制せず、DC の中でも骨髄系 DC のサイトカイン産生に強く影響を及ぼすことがわかった。NF-κB や IRF5 等の転写因子に対してはレナリドミドの影響を認めず、これら転写因子の核内移行後の過程に作用して抗炎症作用をきたしている可能性が考えられた。</p> <p>次に、DC によるナイーヴ CD4 陽性 T 細胞 の分化誘導に対する影響を調べた。レナリドミドで処理された CD1c 陽性 DC は CD4 陽性 T 細胞 による炎症性サイトカインとともに、IL-17 や IL-21 といった骨髄腫を促進するサイトカインも抑制することがわかった。</p> <p>以上のことから、レナリドミドの免疫修飾作用の一部として、骨髄系 DC に作用し、抗炎症効果・抗骨髄腫効果を発揮していることが示唆された。</p> <p>以上の研究は多発性骨髄腫治療薬の作用機序の解明に貢献し血液学に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 1 0 月 2 9 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			