

ID No.117	
研究課題名	移植片対宿主病に対する新規分子標的療法の開発研究
研究代表者	山田 健人 (慶應義塾大学・准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	森本 幾夫 (東京大学医科学研究所)
研究報告	
<p>これまで移植片対宿主病(GVHD)の治療として様々な免疫抑制剤が開発されてきたが、その作用機序が免疫の抑制であることから副作用が強く、免疫抑制の調節には困難を伴うことがあった。そこで本研究では、難治性のGVHDにおけるエフェクター細胞である炎症性Tリンパ球およびTh1細胞の細胞膜分子CD26を標的としたヒト化抗体を用いた新たな分子標的療法の開発を行い、GVHDモデル動物を用いて有効性の基礎的研究を行うことを目的として、以下の研究を遂行した。ヒト化抗CD26モノクローナル抗体が、CD26分子のシグナル系を阻害することで特異的にGVHD反応を抑制することが明らかとなった。またGVHD 病変部位においてCD26+Tリンパ球浸潤を証明し、重症度と浸潤度の相関あることを見出したことは、CD26+Tリンパ球のGVHD病変部位での直接的な機能を示唆する。また異種GVHDモデルでは、移植されたヒT, Bリンパ球などが、異種抗原刺激を受けて増殖するとともに、マウスNK細胞やマクロファージによるヒト細胞への反応が加わり、ヒトPBLのGVHD症状が現れた。このモデルへの本抗体投与により、病態進展の各段階におけるエフェクターとなるCD26+Tリンパ球の機能を抑制することにより、GVHDの症状の改善や延命が見られ、本抗体の予防的および治療的効果が明らかとなった。これらの知見は、難治性GVHDの新規治療の可能性を明らかにするとともに、移植における適応範囲の拡大や生命予後の改善、quality of lifeの改良に有用となりうると考える。</p>	