

## 造血幹細胞移植による合併症 GVHD の新治療法を開発

～ルキシソリチニブ外用剤が皮膚幹細胞を保護し、副作用を低減～

### ポイント

- ・血液悪性腫瘍の治療に伴う皮膚の移植片対宿主病 (GVHD)<sup>\*1</sup> で皮膚幹細胞<sup>\*2</sup> が傷つくことを発見。
- ・ルキシソリチニブ<sup>\*3</sup> 外用剤は皮膚 GVHD を改善させ、かつ皮膚幹細胞を保護することを解明。
- ・ルキシソリチニブ外用剤は皮膚 GVHD のみならず種々の炎症性皮膚疾患への臨床応用が期待される。

### 概要

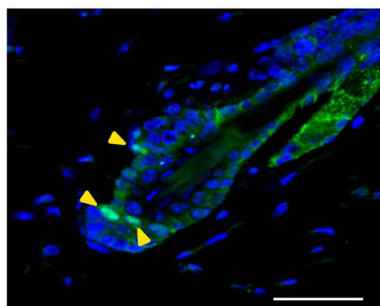
北海道大学大学院医学研究院の豊嶋教授らの研究グループは、白血病などの血液悪性腫瘍の治療に用いられる造血幹細胞移植の合併症である皮膚 GVHD において、皮膚の組織幹細胞である Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞<sup>\*4</sup> が傷害され減少することを発見しました(下図)。Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞は毛髪の形成だけでなく、皮膚の傷の治癒にも重要な役割を担っています。本研究によって皮膚 GVHD における Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞の減少は、毛髪再生や創傷治癒の遅れなどにつながり、皮膚恒常性の破綻をもたらすことが明らかになりました。

皮膚 GVHD の治療には免疫抑制剤であるステロイド外用剤がしばしば用いられますが、抗炎症効果が強い反面、Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞に対して毒性を示し、治療部位において毛髪の形成や創傷治癒といった正常な皮膚の機能を維持できないことがわかりました。

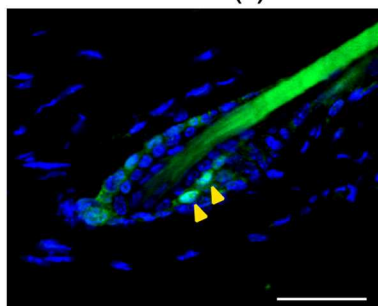
JAK1/2 阻害剤のルキシソリチニブは免疫抑制効果を示し、日本では一部の血液疾患の内服治療薬として保険承認されています。この薬剤の外用薬を作製して、皮膚 GVHD の病変に塗布したところ、GVHD が改善しただけでなく、皮膚幹細胞の保護によって毛髪再生や創傷治癒なども改善し、皮膚恒常性が維持されることが世界で初めて明らかになりました。このように、ルキシソリチニブ外用剤はステロイド外用剤とは異なり、局所投与による毒性は少ないと考えられ、皮膚 GVHD だけでなく様々な炎症性皮膚疾患の治療への応用が期待されます。

なお、本研究成果は、2018年5月3日(木)公開の Blood 誌にオンライン掲載されました。

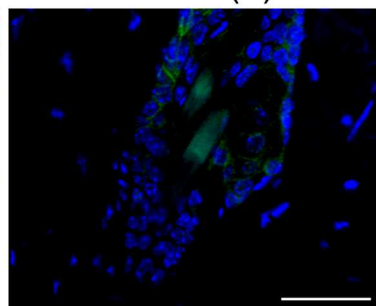
移植前のマウス



GVHD(-)



GVHD(+)



GVHD 陰性マウスには Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞 (矢頭) が残っているが、陽性マウスには見られない

## 【背景】

生体が健康な状態を維持するためには、各臓器が正常に機能し、生命活動に必要なエネルギーの産生や代謝、老廃物の排泄、病原体やがん細胞からの生体防御など様々な機構が一定の状態に維持されること、すなわち恒常性の維持が必要不可欠です。組織幹細胞は各臓器において成熟細胞の源となる細胞と考えられており、組織恒常性の維持と組織傷害からの再生過程において重要な役割を担う細胞として近年注目されています。

白血病などの血液悪性腫瘍の治療のために行われる造血幹細胞移植の合併症である GVHD では、腸管や皮膚、肝臓といった様々な臓器が標的となります。近年、豊嶋教授らの研究グループは、腸管 GVHD では組織幹細胞が傷害を受け病状を悪化させることを発見しました (Takashima S. J Exp Med 2011.)。そこで今回の研究では、GVHD の代表的な標的臓器である皮膚における組織幹細胞の傷害の有無を調べ、組織幹細胞の傷害によってもたらされる皮膚組織への影響を検討しました。加えて、幹細胞を保護し皮膚恒常性を維持できる新しい治療法の開発も試みました。

## 【研究手法】

Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞を蛍光タンパクにより識別できるように遺伝子を組み換えたマウスを使用して、皮膚幹細胞の評価を行いました。このマウスに骨髄移植を行い、移植後の幹細胞の傷害の有無をマウス背部皮膚の免疫染色により評価しました。治療法の検討においては、移植後のマウス背部皮膚に外用剤を連日投与し同様に検討しました。皮膚幹細胞の機能的な評価としては、移植後の毛髪の再生と創傷治癒に関する解析を行いました。

## 【研究成果】

移植後の皮膚 GVHD により Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞が傷害されることが明らかになりました。Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞の減少は移植後の毛髪再生を抑制し、創傷治癒の遅れにも関連することがわかりました。皮膚疾患の治療に広く用いられているステロイド外用剤は、免疫抑制作用は強いものの、移植後の Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞には毒性を示し、皮膚恒常性を保つことはできませんでした。一方で、JAK1/2 阻害剤であるルキシソリチニブは皮膚 GVHD に対して皮膚幹細胞を保護することができ、毛髪の再生や創傷治癒の改善も得ることができました (図 A, B)。

今回の研究により、皮膚 GVHD では Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞が傷害されることが世界で初めて証明されました。GVHD では腸管だけでなく皮膚でも組織幹細胞が傷害されることが明らかになり、組織幹細胞の傷害が共通する病態の一つである可能性が考えられました。

ステロイド外用剤はその強い免疫抑制効果から様々な疾患の治療に用いられていますが、長期使用による皮膚の萎縮や創傷治癒の遅れなどの副作用が以前から問題となっていました。今回の研究から、これらの副作用の一部は皮膚幹細胞の傷害と関連している可能性が考えられます。皮膚幹細胞を保護できるルキシソリチニブ外用剤は、理想的な皮膚 GVHD 治療薬と考えられます。

## 【今後への期待】

ルキシソリチニブ外用剤は皮膚恒常性を保つことのできる局所免疫抑制薬として、皮膚 GVHD のみならず、様々な炎症性皮膚疾患における臨床応用が可能と考えられます。

## 論文情報

論文名 Ruxolitinib protects skin stem cells and maintains skin homeostasis in murine graft-versus-host disease (ルキシロチニブは移植片対宿主病において、皮膚幹細胞を保護し、皮膚恒常性を維持する)

著者名 高橋秀一郎<sup>1</sup>, 橋本大吾<sup>1</sup>, 早瀬英子<sup>1</sup>, 小笠原励起<sup>1</sup>, 大東寛幸<sup>1</sup>, 荒 隆英<sup>1</sup>, 横山絵美<sup>1</sup>, 江端 浩<sup>1</sup>, 松岡里湖<sup>2</sup>, Geoffrey R. Hill<sup>3</sup>, 杉田純一<sup>1</sup>, 小野澤真弘<sup>1</sup>, 豊嶋崇徳<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室, <sup>2</sup>市立函館病院血液内科, <sup>3</sup>QIMR ベルフォファー医学研究機関)

雑誌名 Blood (血液学の専門誌)

D O I 10.1182/blood-2017-06-792614

公表日 2018年5月3日(木)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 豊嶋崇徳 (てしまたかのり)

T E L 011-706-7214 F A X 011-706-7823 メール teshima@med.hokudai.ac.jp

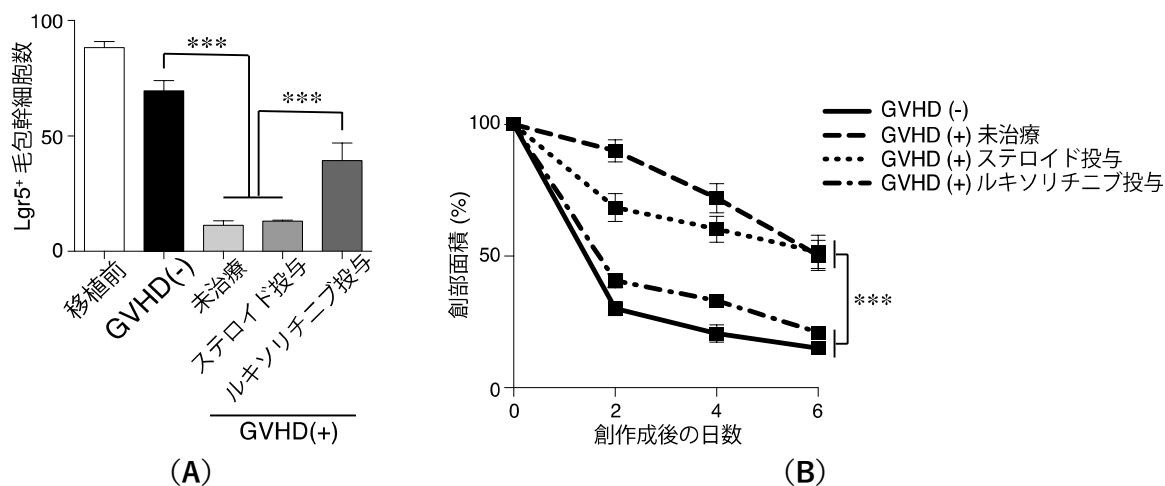
U R L <http://www.hokudai-hematology.jp/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【参考図】



GVHDの有無と治療内容によって分けられた5群における、Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞の数(A)と創傷治癒速度(B)。GVHD(-)はGVHD陰性、(+)は陽性を表す。

## 【用語解説】

- \*1 移植片対宿主病 (GVHD) … 移植細胞に含まれる T 細胞などの免疫細胞が、患者の体を異物とみなして種々の臓器を傷つけてしまう移植後合併症。
  
- \*2 幹細胞 … 分裂して自分と同じ細胞を作る能力 (自己複製能) と、より成熟した別の種類の細胞に分化する能力 (多分化能) を持つ細胞のこと。特に、血液、腸管、皮膚のように特定の組織や臓器に存在し、それらの臓器を構成する細胞の供給源となる幹細胞のことを、組織幹細胞という。例えば造血幹細胞は、赤血球・白血球・血小板の元となる組織幹細胞であり、骨髄に存在する。
  
- \*3 ルキシソリチニブ … 炎症を引き起こすサイトカインという物質による刺激を伝える JAK1, JAK2 を選択的に阻害し、免疫の過剰反応を抑える効果や抗腫瘍効果を示す小分子化合物。
  
- \*4 Lgr5<sup>+</sup>毛包幹細胞 … 皮膚の毛包 (毛を作る器官) に存在する組織幹細胞。