

氏名	田中 亮多		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9563 号		
学位授与年月	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	The pathology of PD-1 signal blockade-induced psoriasis-like dermatitis (PD-1 シグナル阻害誘導性乾癬様皮膚炎の病態生理の解明)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	関堂 充
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	渋谷和子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂田麻実子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	松本 功

論文の内容の要旨

田中 亮多氏の博士学位論文は、Programmed cell death-1 (PD-1) のシグナル阻害で誘導される乾癬様皮膚炎の病態生理を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的)：著者は本研究において、免疫チェックポイント分子である Programmed cell death-1 (PD-1) のシグナル阻害で誘導される乾癬様皮膚炎の病態生理を解明することを目的としている。PD-1 を標的とする免疫チェックポイント阻害薬は、現在様々な癌免疫療法薬に承認されている。PD-1 阻害薬による免疫関連副作用 (irAE) の皮膚疾患の一つとして、乾癬様皮膚炎が報告されているが、その発症機序は明らかでなく、特異的治療法も存在しない。著者は本研究でその治療法を明らかにすることも目的としている。

(対象と方法)：著者は PD-1 阻害薬治療を行った悪性黒色腫患者で乾癬様皮膚炎発症例と irAE 未発症例の治療前後の血清を用い乾癬関連サイトカインをマルチプレックス解析を行っている。また、乾癬様皮膚炎または特発性の乾癬の皮疹部生検標本を CD8 および CD4 で免疫組織染色を行っている。

C57BL/6 系統の野生型、PD-1 欠損マウス、CD8T 細胞上の PD-1 発現を特異的に欠損させたマウス (PD-1 c KO マウス) へ、Toll-like receptor 7 受容体作動薬であるイミキモドを連日塗布して乾癬様皮膚炎を惹起させ、皮膚炎の重症度、組織学的検討および mRNA 発現解析を行っている。

イミキモド誘導性乾癬様皮膚炎を惹起した野生型および PD-1 欠損マウスに対し、抗 IL-6 受容体抗体を用いて治療実験を行っている。

(結果)：著者は PD-1 阻害薬投与下の乾癬様皮膚炎発症例では、irAE が生じなかった症例と比較して統計学的有意に治療後の血清 IL-6 値が上昇しているが、他の炎症性サイトカインの血清濃度上昇は認められなかったことを明らかにしている。また、特発性の乾癬と比較して表皮内浸潤リンパ球の CD8/CD4 比が有意に上昇したことを報告している。イミキモド誘導乾癬様皮膚炎モデルマウスでは、PD-1 欠損群が野生型群よりも、強い耳介腫脹を認め、皮膚炎重症度評価基準 PASI スコアは統計学的有意に高値を示すことを報告している。また、著者は表皮肥厚および表皮内好中球性微小膿瘍数と浸潤 CD8 T 細胞数、耳介皮膚での *IL6*, *IL17a* および *IL23a* mRNA 発現がいずれ

も統計学的有意に増強していることを明らかにしている。更に、著者は表皮 CD45 陽性細胞の *IFN*γ および表皮角化細胞の *CXCL9* mRNA 発現も統計学的有意に上昇しており、PD-1 c KO マウスでも同様の結果であることを示している。

著者は PD-1 欠損マウスの抗 IL-6 受容体抗体治療群では、対照群 (Isotype IgG) よりもイミキモド誘導性乾癬様皮膚炎が有意に改善し、野生型マウスの対照群と同等である事を示している。著者は PD-1 欠損マウス治療群では PD-1 欠損マウス対照群よりも表皮内浸潤好中球性微小膿瘍数は減少し、耳介皮膚の mRNA および血清中の乾癬関連サイトカイン (IL-17A および IL-23) も有意に低値を示し、それぞれ野生型マウス対照群と同等にまで改善することを報告している。

(考 察)：著者はヒトサンプルにおいて、CD8T 細胞の表皮内浸潤が PD-1 阻害により亢進し乾癬様皮膚炎の増悪に関与していることを明らかにしている。また PD-1 c KO マウスを用いた実験により CD8T 細胞上の PD-1 シグナル阻害がこの皮膚炎の病態形成に重要であることを示している。さらに著者は PD-1 阻害により活性化した CD8T 細胞の *IFN*γ 産生亢進により刺激された角化細胞が、*IFN*γ 誘導性ケモカインである *CXCL9* の産生を亢進することで、活性化 CD8T 細胞の局所への遊走を促進する機序を介して、PD-1 阻害誘導性乾癬様皮膚炎の増悪に関与している可能性を示している。

著者はヒトサンプルの解析から、乾癬において Th17 細胞の分化誘導や好中球の遊走を促進するとされる IL-6 が、PD-1 シグナル阻害誘導性乾癬様皮膚炎の有望な治療標的となる可能性を示し、PD-1 シグナル阻害下乾癬様皮膚炎マウスへの抗 IL-6 受容体抗体投与にて、Th17 細胞関連サイトカイン産生および局所への好中球浸潤が抑制されたことにより、その妥当性を明らかにした。

審査の結果の要旨

批評：本研究では PD-1 阻害薬治療を行った悪性黒色腫における乾癬様皮膚炎発症例と irAE 未発症例の治療前後の血清ヒト検体比較にて乾癬様皮膚炎破傷例では治療後の血清 IL-6 値が上昇することを示している。マウス実験ではその検証にて、PD-1 シグナル阻害誘導性乾癬様皮膚炎において CD8T 細胞の表皮内浸潤および IL-6 産生上昇が病態形成に重要であることを示している。また、抗 IL-6 抗体受容体を用いた標的治療では PD-1 阻害誘導性乾癬様皮膚炎を制御する可能性を示し、今後の治療に有用な研究と考えられた。

令和元年 12 月 23 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。