

2011. 01

特集号



(題字：相良祐輔学長)

# 国立大学法人 高知大学学報

## 高知大学学位授与記録第四十四号

総務課広報室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高 知 大 学 学 報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙総医博第13号	三好 研	Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis; A clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor (Stat3 をターゲットとした乾癬の治療 ; Stat3 阻害剤 STA-21 による予備的臨床治験)	1

氏名(国籍)	三好 研(徳島県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙総医博第13号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成22年10月26日
学位論文題目	Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis; A clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor (Stat3をターゲットとした乾癬の治療; Stat3阻害剤STA-21による 予備的臨床治験)
発表誌名	Journal of Investigative Dermatology, 2010年9月(Advance Online Publication)

審査委員	主査	教授	宇高	恵子
	副査	教授	横谷	邦彦
	副査	教授	執印	太郎

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 三好 研




## 論文題目

Stat3 as a Therapeutic Target for the Treatment of Psoriasis: A  
Clinical Feasibility Study with STA-21, a Stat3 Inhibitor  
(Stat3 をターゲットとした乾癬の治療； Stat3 阻害剤  
STA-21 による予備的臨床治験)

(論文要旨)

Signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) は、STAT ファミリーに属する細胞質内に存在する蛋白であり、IL-6 ファミリーのサイトカイン群や EGF (上皮成長因子) などの刺激により活性化する。活性化した Stat3 は 2 量体を形成した後に核に移行することで、多数の下流遺伝子の転写を活性化する。Stat3 はさまざまな細胞の増殖・分化・生存に重要な役割を担っており、組織修復、リモデリング、癌化にも重要な働きをしている。近年、乾癬病変部の表皮においても Stat3 が活性化しており、活性型 Stat3 を発現するトランスジェニックマウス (K5.Stat3C マウス) を用いた解析により、表皮角化細胞の Stat3 活性化を伴う表皮細胞・免疫細胞間クロストークが乾癬の発症に必要であることが判明した。さらに、ヘルパー T 細胞の中に IL-17 を産生する細胞群 Th17 の存在も明らかとなり、乾癬皮疹部における IL-17、IL-22 などの Th17 サイトカインや、Th17 への分化を誘導する IL-23 の上昇、病変部真皮での IL-17A 産生細胞の存在が報告されている。特に、IL-22 は表皮角化細胞の Stat3 を活性化させるため、IL-23→Th17→IL-22→表皮 Stat3 活性化という一連の流れが乾癬の発症に関与していると推測されている。このことは、表皮での Stat3 の活性化を阻止することができれば、乾癬を抑制することができる可能性を示している。そこで、Stat3 の 2 量体形成を阻害することによりその活性を抑制することができる低分子量の物質 STA-21 に注目し、その乾癬抑制効果を検討した。まず、ヒト角化細胞に対する効果を検討したところ、STA-21 は濃度依存性にヒト表皮角化細胞の増殖を抑制し、Stat3 標的分子である c-myc と cyclin D1 の mRNA と蛋白の発現も抑制した。次に、K5.Stat3C マウスに生じる乾癬様皮疹に対する効果を検討したところ、STA-21 は TPA 外用によって生じる乾癬様皮疹の形成を完全に抑制することができた。そこで、当院における倫理委員会の承認のもと、STA-21 を含有した軟膏を作成し乾癬患者の皮疹に外用を行ったところ、8 症例中 6 症例で白色ワセリンの外用と比較して皮疹の軽快を認めた。以上の結果より、表皮の Stat3 をターゲットとしたこの方法は乾癬の新しい治療法になりうると考えた。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	三 好 研
審 査 委 員	主 査 氏 名      宇 高 恵 子	
	副 査 氏 名      横 谷 邦 彦	
	副 査 氏 名      執 印 太 郎	

題 目      Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis;  
 A clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor  
 (Stat3 をターゲットとした乾癬の治療 ; Stat3 阻害剤 STA-21 による  
 予備的臨床治験)

著 者      Ken Miyoshi, Mikiro Takaishi, Kimiko Nakajima, Mitsunori Ikeda,  
 Takashi Kanda, Masahito Tarutani, Tatsuo Iiyama, Naoki Asao,  
 John DiGiovanni, Shigetoshi Sano

発表誌名、巻 (号)、ページ ( ~ ),      年 月  
 Journal of Investigative Dermatology,  
 2010 年 9 月 (Advance Online Publication)

### 要 旨

#### [背景]

IL-6 や IL-20 subfamily cytokines および EGF family 等の増殖因子のシグナル伝達分子である Stat3 は、乾癬患者の keratinocytes で強く活性化され、核に移行することが明らかになっている。さらに、Stat3 に Cys 置換を行い、定常的に活性を持たせた Stat3C を、表皮で発現される keratin (K) 5 promoter 下に発現する K5-Stat3C transgenic mouse では、乾癬を発症することが明らかとなっている。さらに、この乾癬の発症には、表皮における Stat3C の発現と、Stat3Ctg 由来の活性化した CD4 T細胞の両方が必要である。申請者らは、この Stat3Ctg をモデル動物として使い、Song らが in silico で発見した Stat3 の inhibitor である STA-21 の治療効果を調べた。さらに、STA-21 の治療効果を調べる臨床試験へと進めて、有意な治療効果を観察した。

#### [結果と考察]

まず、乾癬患者の病変部と非病変部における活性化 Stat3 の免疫組織染色を行い、Stat3 の活

性化および核移行が起こっていることを確認した。さらに、Stat3 の上流の活性化因子である IL-20 subfamily のサイトカイン、および EGF subfamily のひとつである HB-EGF の mRNA の発現量を、real-time RT-PCR 法により解析した。その結果、病変部において、IL-22, IL-20, IL-19, および HB-EGF の高発現が確認された。IL-4 の高発現はなかった。

次に、STA-21 の Stat3 阻害活性を、ヒトの正常 keratinocytes を対象とした *in vitro* の核移行実験および増殖試験で確認した。さらに、STA-21 が、keratinocyte の分化に及ぼす影響を調べるため、real-time RT-PCR にて、keratinocyte の分化マーカーとなる遺伝子群の発現を調べたところ、STA-21 により、増殖関連遺伝子 (c-Myc, cyclinD1) の発現は低下し、逆に分化関連遺伝子 (Involucrin, TGase1, Keratin 10) の発現は高まることがわかった。

Tape stripping により、表皮に物理的ストレスを与えるか、あるいは PKC の activator である TPA を塗布すると、Stat3 の活性化と核移行が起こり、乾癬様皮疹が生じることが知られている。そこで、Stat3Ctg マウスにこれらの方法で乾癬を誘発する実験系を用いて、*in vivo* における STA-21 の乾癬発症予防効果を調べた。その結果、顕著な予防効果が観察された。

これらの実験結果をふまえて、乾癬症例を対象にした、臨床試験を行った。その結果、8症例中6例において、塗布開始後2週間において、有意な乾癬スコアの低下がみられた。有害事象の発生もなかった。これらの結果より、Stat3 阻害活性を示す STA-21 は、新たな乾癬治療薬として有望であることが示唆された。

以上の内容の発表に対し、審査員からは、Tape stripping による皮膚炎惹起の機序、Stat3C 変異が恒常的に活性をもたらす理由、STA-21 が見つかった経緯について質問があった。また、他の乾癬モデル動物における Stat3 経路の役割について質問があり、これに対し、申請者は、Tarutani らが報告した Tamoxifen 誘導により c-Raf/MAPK 経路の過剰な活性化が起こるマウスモデルにおいても、同様の Stat3 の関与が示唆されることを紹介し、説明を加えた。さらに、Stat3Ctg マウスにおける乾癬発症に必須の細胞種が何であるか、CD4 T 細胞の中でも、Th17 細胞の活性に注目する根拠、浸潤 T 細胞の抗原特異性に対する質問等があり、申請者は、既報のデータや組織像を示して、これらの質問に対し、適切に回答した。さらに審査員からは、乾癬の従来の治療法に加えて、STA-21 を新規に導入することの臨床的なインパクトについて、また、乾癬の種類によって感受性の違いはないか、などの質問があった。これらの質問に対し、申請者は、これまでの自分自身の研究の過程で学んだ知識や、世界的な乾癬研究の趨勢を踏まえて、適切に回答し、議論をした。

研究内容は、乾癬の発症機序を分子レベルで解明する世界的にも最先端の研究であり、研究の諸所の過程で、申請者自身の適切な判断と対応が研究成果につながったことが明らかであった。このため、審査員一同、申請者の研究内容は、高知大学博士(医学)の学位に値する内容を有すると判断しました。