



Title	Identification of histone deacetylase inhibitor targeting type I interferon and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus
Author(s)	平山, 健寛
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105298
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	平山 健寛
論文題名 Title	Identification of histone deacetylase inhibitor targeting type I interferon and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデスにおけるI型インターフェロンおよびB細胞異常を標的とするヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の同定)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 全身性エリテマトーデス (SLE) は、I型インターフェロン (IFN-I) の過剰産生と、B細胞から形質細胞への異常分化が病態の中心的役割を担う自己免疫疾患である。近年、IFN-I経路やB細胞を標的とした生物学的製剤が臨床応用されつつあるが、両者を同時に抑制する治療薬は未だ限られている。本研究では、これら二大病原因子の双方を抑制し得る薬剤を探索するため、臨床使用薬剤を中心とした化学ライブラリーによるスクリーニングを行い、その有効性と作用機序を細胞レベルおよびSLEモデルマウスにおいて解析した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、THP1-ISG細胞およびヒト末梢血単核球を用いたスクリーニングにより、pan-HDAC阻害薬であるvorinostatがIFN-I産生を強力に抑制し、細胞生存率への影響も少ない候補薬剤として同定された。vorinostatは、LPS・cGAMP・R848刺激に伴うTBK1リン酸化およびIRF3核移行を抑制し、さらにIRF5・IRF7・IRF9などIFN-I誘導に必須の転写因子の発現を低下させることで、IFN-I関連遺伝子群の発現を選択的に抑制することが明らかとなった。 次に、健常者およびSLE患者由来B細胞を用いた解析では、vorinostatはPRDM1、XBP1、IRF4といった形質細胞分化に必須の転写因子発現を初期段階で抑制し、B細胞から形質細胞への分化ならびにIgG産生、抗dsDNA抗体産生を強く抑制した。TBK1阻害薬や抗IFNAR抗体では形質細胞分化は阻害されず、vorinostatはIFN-I経路依存性とは独立した作用をB細胞に対しても有することが示された。HDACアイソフォーム選択的阻害剤を比較したところ、HDAC6阻害がIFN-I抑制と形質細胞分化抑制の二作用を担う主要因であることが明らかとなった。 さらに、SAVI (STING異常活性化) モデルマウスにおいて、vorinostat投与は肺の炎症および線維化を改善し、血中IFN-Iを低下させた。SLEモデルであるNZB/W F1マウスでは、vorinostatは生存率を改善し、蛋白尿および腎炎を軽減した。加えて、抗dsDNA抗体の低下、補体値の改善、脾臓におけるpDC・成熟B細胞・ABCsの減少、骨髄におけるpre-B細胞の減少とVpreB1発現低下が認められ、異常なIFN-IシグナルとB細胞成熟の双方がin vivoで抑制されることが示された。一方、T細胞サブセットへの影響は最小限であり、非刺激条件下での遺伝子発現変化は極めて限定的であった。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究により、vorinostatは主としてHDAC6を標的としてTBK1-IRF経路を抑制すると考えられ、IFN-I産生を強力に抑制するとともに、形質細胞分化に必須の転写因子群の発現を抑えることで、SLEの病態悪化に寄与する異常なB細胞成熟を同時に阻害することが明らかとなった。これらの二方向性の免疫調節作用により、SLEモデルマウスの腎炎、自己抗体産生、補体低下、生存率など多面的な病態が改善した。以上より、vorinostatはSLEにおけるIFN-I過剰とB細胞異常を同時に制御し得る有望な治療候補となり得ることが示され、本疾患に対する新規治療戦略の基盤となる知見を提供した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 平山 健寛		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	藤 井 隆 子
	副 査 大阪大学教授	竹 田 潔
	副 査 大阪大学教授	藤 井 隆 子

論文審査の結果の要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)は、過剰な免疫反応により全身の臓器が障害される難治性疾患である。本研究は、SLEの二大病因であるI型インターフェロンの過剰産生と、抗体を作る形質細胞への異常な分化を同時に抑制する治療薬の開発を目指した。薬剤スクリーニングからvorinostatを見出し、この薬剤がHDAC6という酵素を主に阻害することで、インターフェロン産生に関わるTBK1-IRF経路を遮断し、さらに形質細胞への分化に必須の転写因子群の働きも抑えることを明らかにした。SLEモデルマウスでの検証では、腎炎の改善、自己抗体の減少、生存率の向上など顕著な治療効果が確認された。本研究は、既存薬が複数の病態メカニズムを同時制御できることを実証し、SLEに対する新しい治療戦略の科学的基盤を提供した点で高く評価され、学位授与に値すると考えられる。