

杏林医学会 第41回例会 開催報告

Eureka! Lessons learned by a physician-scientist from the NIH (演者 Dr. Samuel T. Hwang : Professor and Chairman, Department of Dermatology University of California, Davis)

下 田 由莉江¹⁾ 大 山 学¹⁾ 岡田アナベルあやめ²⁾

1) 杏林大学医学部皮膚科学教室

2) 杏林大学医学部眼科学教室

講演参加者：約69名（教員43名，非常勤講師1名，専攻医12名，医員2名，専修医2名，初期臨床研修医1名，大学院生6名，医学部生2名）

備考：講演がビデオで録画されたので，オンデマンドにて大学のHPから視聴できる

この度，第41回杏林医学会例会にて，University of California Davis 校皮膚科学教授のSamuel T. Hwang先生にご講演いただきました。Hwang先生は，NIHで11年間の研究の後，physician-scientistとして国際的に皮膚科の臨床と研究を牽引されてきました。

タイトルにある“Eureka”とはギリシャ語に由来する言葉で，現代では「見つけた!」「わかった!」という意味で使われるそうです。本講演ではHwang先生が，臨床

における疑問を研究により解決し，臨床に還元してきた経験をご講演いただきました。日常診療から生じた疑問を解決することができた際の“Eureka!”という気持ちの積み重ねが，臨床と研究を続けていく上でモチベーションとなることを教えていただきました。

講演内容は主に3つのトピックスについてでした。最初は，WHIM症候群という希少な遺伝性疾患におけるケモカインの関与についてご教示いただきました。WHIMはwarts（疣贅），hypogammaglobulinemia, infection, myelokathexis（骨髄性好中球貯留）の略で，ケモカインの受容体であるC-X-C chemokine receptor type 4（CXCR4）をコードする遺伝子のgain-of-functionにより引き起こされる免疫不全症候群の一型です¹⁾。患者は易感染性により重症感染症を反復するため致命的になります¹⁾。講演では，父親が感染症により若くして他界した家族歴のある45歳女性の症例が紹介されました。WHIM症候群では遺伝子変異によりCXCR4のdown-regulationが障害された結果，好中球の骨髄への接着が過剰に促進されて，末梢血中の好中球が減少することをご教示いただきました。従来はG-CSFや大量ガンマグロブリン療法が治療に用いられてきましたが，治療効果は十分とは言えない状況でした。Hwang先生のチームはCXCR4 antagonistであるplerixaforがWHIM症候群患者の末梢血中の白血球数を維持することや，感染症の発生を減少させることも報告し，新しい治療の選択肢として注目されています¹⁾。目の前の患者の病態

令和5年度 第1回 医学部FD・SD

（第41回 杏林医学会例会）

対象：医学部教職員、医学部学生、大学院生等

演 者 **Samuel T. Hwang 教授**

(University of California, Davis 校)

タイトル 「Eureka! Lessons learned by
a physician-scientist from the NIH」

日 時 令和5年5月19日(金) 17時30分から

場 所 大学院講堂(三鷹キャンパス)

【講演概要】

Hwang 先生は皮膚免疫を専門とする physician-scientist であり，特に，悪性リンパ腫、メラノーマを主とする皮膚悪性腫瘍における免疫応答や尋常性乾癬など炎症性皮膚疾患におけるケモカインとリンパ球のトラフィッキングに関して多くの重要な知見をトップジャーナルに報告されています。

また，先生はかつて米国 NIH の National Cancer Institute 皮膚科でラポチーフをされており，同時期，同じ部門に皮膚科学教室教授 大山 学先生が在籍していました。また先生は，眼科学教室教授 岡田アナベルあやめ先生の Harvard Medical School の同級でもあります。先生はこれまで多くの日本人留学生を指導されていることなどから UC Davis と杏林大学の連携につながるイベントにしたいと考えております。

免疫学のご研究のみならず，診療科を越えて幅広く基礎・および臨床のお話をさせていただきますので多くの方のご参加をお待ちしております。

主 催 医学部教職員・職員能力開発室、皮膚科学教室、眼科学教室

共 催 杏林医学会、医学部国際化推進委員会（「国際リーダー講演会シリーズ」）

を丁寧に紐解いていくことの重要性を改めて感じた症例でした。

次に、PD-1/PD-L1 阻害薬と皮膚症状について、ご講演いただきました。PD-1/PD-L1 阻害薬使用中の患者では、乾癬様の皮疹を生じる得ることが知られています²⁾。その頻度は日本では約3%であり、これは通常の尋常性乾癬罹患率の約10倍であるそうです。リスクファクターとしては、乾癬（特に局面型）の既往歴、男性、使用薬剤がPD-1 阻害薬であることが挙げられました。Hwang先生のチームは、マウスモデルを用いてPD-1が乾癬様皮疹の反応を抑制することを証明されました²⁾。具体的には、PD-1 KOとwild-typeマウスに、イミキモドクリーム外用により乾癬様皮疹を誘発すると、PD-1KOマウスでは乾癬類似の表皮肥厚と好中球浸潤、Th17発現亢進がより顕著に認められました²⁾。当院においてもPD-1 阻害薬による皮膚障害を経験する頻度は増加しています。原疾患に対するPD-1 阻害薬の代替治療がない場合もあり、中止するか否かの判断は慎重に行う必要があります。Hwang先生から、乾癬様皮疹の症例の多くはPD-1 阻害薬を中止せずに通常の乾癬治療により改善する可能性があるとの貴重なご意見も伺うことができました。

最後に、尋常性乾癬におけるCCR6とCCL20の役割についてご講演いただきました。CCR6は尋常性乾癬の病態形成に関わるTh17細胞に発現するケモカイン受容体で、そのリガンドがCCL20です。Hwang先生チームは、マウ

スモデルを用いた研究により、CCR6とCCL20のup-regulationが乾癬の病態に重要な役割を担っていることを解明されました³⁾。さらにCCL20のlocked dimmerを作成し、IL-23依存性の乾癬モデルマウスに投与し、皮膚の炎症と付着部炎に関わるサイトカインであるIL-17、22の上昇が抑制されることを示されました³⁾。この結果、CCR6/CCL20が乾癬の新しい治療薬の標的となる可能性が示されました³⁾。

ご講演後には参加者から、臨床およびケモカイン解析の観点から多くの質問があり活発な議論が行われました。参加者にとって、世界的に活躍するリーダーの熱意を身近に感じることができ、bedside-to-bench-to-bedsideにつながる研究の魅力を改めて感じ、国際的に医療・医学に貢献することへの意欲を鼓舞する貴重な機会となりました。

参考文献

- 1) McDermott DH, Liu Q, Velez D, et al. A phase 1 clinical trial of long-term, low dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood*. 123 : 2308-2316, 2014.
- 2) Imai Y, Ayithan N, Wu X, et al. PD-1 regulates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis through inhibition of IL-17A expression by innate γδ low T cells. *J Immunol*. 195 : 421-425, 2015.
- 3) Shi Z, Garcia-Melchor E, Wu X, et al. Targeting the CCR6/CCL20 axis in enthesal and cutaneous inflammation. *Arthritis Rheumatol*. 73 : 2271-2281, 2021



Samuel T. Hwang教授と岡田アナベルあやめ教授（大学院講堂にて）



Samuel T. Hwang教授と皮膚科若手医師の交流の機会もいただきました