

令和 4年 3月 31日

令和元年度研究助成実績報告書

一般財団法人日本産業科学研究所
宮地尚 理事長 殿

下記の通り一般財団法人日本産業科学研究所研究助成金の研究実績を報告致します。

申請者

氏名：波多野 良



所属：順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座

研究題目 ヒト免疫特有の炎症性サイトカイン IL-26 を分子標的とした慢性移植片対宿主病に対する新規治療法の開発

研究内容

IL-26 は主に Th17 細胞から産生される炎症性サイトカインだが、齧歯類には欠損した遺伝子であるため、疾患モデルでの解析がほとんど行われておらず、機能に関してもまだ不明な点が非常に多い。申請者グループはこれまでに、重度の免疫不全(NOG)マウスにヒト臍帯血単核球(hCBMC)を移入する異種慢性移植片対宿主病(GVHD)モデルを用いて、IL-26 がこのモデルマウスの肺で顕著なコラーゲン堆積が起こる主な原因因子であることを明らかにした。本研究では、全身性の慢性炎症病態における IL-26 の免疫系への影響を *in vivo* で解明することを目的として、申請者グループが樹立したヒト IL-26 トランスジェニック(hIL-26Tg)マウスを用いたマウス同種 GVHD モデルと、hCBMC を用いた異種慢性 GVHD モデルの二つのモデルを用いて解析を行った。hIL-26Tg マウスの骨髄と脾臓 T 細胞を B10.BR マウスの尾静脈より移入した結果、ヒト IL-26 を発現しない対照マウスの細胞を移入した場合よりも体重減少や生存日数がより悪化し、肝臓・大腸・肺の組織障害もより重症であることが示された。IL-26 は肝臓・大腸・肺の GVHD 標的臓器と末梢血中の両方で**ドナー好中球数を顕著に増加させる**ことを見出した。また、GVHD 標的臓器に浸潤した hIL-26Tg マウス由来のドナー CD4 T 細胞は、対照マウスと比較して IL-17 や IL-21 といった Th17 サイトカインの発現が増強していること、一方で、hIL-26Tg マウス由来のドナー CD8 T 細胞の細胞傷害性機能は対照マウスと同等であった。さらに、hIL-26Tg マウスの細胞を移入して GVHD を発症した B10.BR マウスの血清中サイトカイン/ケモカインの多項目解析を multi-plex assay システムを用いて行った結果、対照マウスと比較して**マウス G-CSF, IL-1 β , IL-6 の濃度が特に上昇**しており、GVHD 標的臓器でも同様にそれらの因子の発現が高いことが示された。申請者らは IL-26 分子標的療法の臨床応用を目指して、開発したマウス型抗ヒト IL-26 中和モノクローナル抗体を元に、より優れた中和活性を有するヒト化 IL-26 抗体の樹立にも成功した。異種慢性 GVHD モデルを用いて、hCBMC を移入して 4 週間後

の体重減少や毛並みの悪化などの症状が軽度に見られた段階から、IL-26 抗体の投与を開始することで、明らかに体重減少が軽減し、生存日数が延長することが示された。その一方で、移植の恩恵とされる移植片対白血病(GVL)効果は IL-26 抗体を投与しても維持されていた。これらの結果から、IL-26 は単球/マクロファージを活性化させて CD4 T 細胞の Th17 分化や成熟に極めて重要な IL-1 β 産生・IL-6 産生を促進することで、Th17 応答を増強し、IL-1 β や IL-17A、さらには IL-26 と DNA との複合刺激が、単球/マクロファージや線維芽細胞の G-CSF 発現を相加的・相乗的に増加させることを見出した。これらの正のループが全身の好中球数・GVHD 標的臓器に浸潤する好中球数の増加、炎症部位へのドナーT 細胞浸潤数の増加、肺での筋線維芽細胞数とコラーゲン堆積量の増加につながり、総合的に慢性 GVHD を悪化させることを明らかにした。ヒト化 IL-26 抗体は慢性 GVHD 治療の有用な治療薬になることが期待される。

助成金使途		
使 途 項 目	金 額	備 考
試薬・消耗品	400,596 円	抗体など
論文投稿料	8,724 円	投稿料(Blood)
学会年会費	8,262 円	日本癌学会
統計解析ソフト	21,890 円	GraphPad Prism 1 年契約
オーバーヘッド (間接経費)	0 円	
合 計	439,472 円	

研究業績

原著

1. Komiya E, Tominaga M, Hatano R(3/15), Kamikubo Y, Toyama S, Sakairi H, Honda K, Itoh T, Kamata Y, Tsurumachi M, Kishi R, Ohnuma K, Sakurai T, Morimoto C, Takamori K. Peripheral endomorphins drive mechanical allodynia under the enzymatic control of CD26/DPPIV. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(3): 1085-1096.
2. Itoh T*, Hatano R* (2/15), Horimoto Y, Yamada T, Song D, Otsuka H, Shirakawa Y, Matsuoka S, Iwao N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Okumura K, Morimoto C, Ohnuma K. IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple-negative breast cancer cells. Cell Death Dis. 2021; 12(6): 520.
* These authors contributed equally to this work
3. Kaneko Y, Hatano R(2/20), Hirota N, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre

J, Zalcman G, Valleix F, Podoll T, Umezawa Y, Takao S, Iwata S, Hosono O, Taguchi T, Yamada T, Dang NH, Ohnuma K, Angevin E, Morimoto C. Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti-CD26 antibody. **Biomark Res.** 2021; 9(1): 21.

学会発表（口頭発表）

1. **Ryo Hatano**, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Harumi Saeki, Ayako Yamamoto, Yuki Shirakawa, Satoshi Iyama, Noriaki Iwao, Tsutomu Sato, Taketo Yamada, Chikao Morimoto, Kei Ohnuma. Anti-interleukin-26 therapy for the control of chronic inflammation in GVHD. **第83回日本血液学会**、完全 Web 開催、2021年9月23-25日