

令和 6年 3月 29日

令和5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 炎症性サイトカイン IL-26 に基づく炎症性腸疾患の病態解明と革新的治療法の開発

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ヒト IL-26 がマウスの細胞にも作用することを確認し、ヒト IL-26 のプロモーターを含む遺伝子領域を組み込んだバクテリア人工染色体トランスジェニック (BAC Tg) マウスを作製し、乾癬様皮膚炎症モデルや移植片対宿主病 (GVHD) モデルなど様々な炎症疾患モデルで IL-26 が炎症亢進や臓器線維化に働くことを明らかにした。腸管に代表される粘膜免疫系では Th17 細胞応答が強いことが報告されており、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患でもその炎症部位で IL-26 の発現が非常に増加していることが報告されている。

そこで本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 含有水をマウスに摂取させる潰瘍性大腸炎モデルを用いて、慢性大腸炎の病態における IL-26 の役割の解明に取り組んだ。ヒト IL-26 (hIL-26) Tg マウスを用いて解析を行った結果、高い DSS 濃度を 5-7 日間摂取させる急性大腸炎モデルでは、hIL-26 を発現しないコントロールマウスでも過激な粘膜層の損傷が見られ、hIL-26 Tg マウスと比較しても顕著な差が見られなかった。一方で、低濃度の DSS を 2 週間以上継続して飲ませるモデルや、DSS と水を一定期間ずつ交互に摂取させる慢性大腸炎モデルでは、上皮層の損傷・好中球浸潤・リンパ球浸潤がいずれも hIL-26 Tg マウスの方が高いことが示され、特に hIL-26 Tg マウスでは大腸粘膜固有層から粘膜下層、固有筋層への免疫細胞浸潤が非常に強く起こることを見出した。現在、大腸の粘膜固有層に浸潤する免疫細胞の割合や細胞数、サブセット解析、それらの細胞の遺伝子発現変化について解析を進めている。また、hIL-26 Tg マウスとコントロールマウスの糞の 16S rDNA 解析を行い、定常状態と DSS による大腸炎誘発時の腸内細菌叢の比較を行った結果、hIL-26 Tg マウスでは善玉菌である乳酸菌が大腸炎誘発時に激減し、反対にアッカーマンシアが増加し

ていることを明らかにした。また、hIL-26Tg マウスでは特定の抗菌ペプチドの発現が顕著に変化しており、このことが腸内細菌叢の変化や免疫細胞の遊走など大腸炎の悪化にも関係している可能性が考えられる。申請者らは IL-26 分子標的療法の臨床応用を目指してヒト化 IL-26 中和抗体の開発にも成功しており、抗体投与によって hIL-26Tg マウスの大腸炎の著明な軽減効果が認められる予備検討結果を得ている。

IL-26 による大腸炎悪化メカニズムの解明をさらに進め、炎症性腸疾患をはじめとした難治性慢性炎症性疾患に対する IL-26 抗体の臨床応用を目指した開発を進めていきたい。

研究業績

原著

1. Sato S, Kawasaki T, Hatano R(3/10), Koyanagi Y, Takahashi Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K, Suzuki T. Functional roles of CD26/DPP4 in lipopolysaccharide-induced lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2024 in press
2. Okaya T, Kawasaki T, Sato S, Koyanagi Y, Tatsumi K, Hatano R(6/12), Ohnuma K, Morimoto C, Kasuya Y, Hasegawa Y, Ohara O, Suzuki T. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. Int J Mol Sci. 2024; 25(2): 748.
3. Kobayashi E, Kamihara Y, Arai M, Wada A, Kikuchi S, Hatano R(6/16), Iwao N, Susukida T, Ozawa T, Adachi Y, Kishi H, Dang NH, Yamada T, Hayakawa Y, Morimoto C, Sato T. Development of a novel CD26-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CD26-expressing T-cell malignancies. Cells. 2023; 12(16): 2059.
4. Kikuchi S, Wada A, Kamihara Y, Okazaki K, Jawaid P, Rehman MU, Kobayashi E, Susukida T, Minemura T, Nabe Y, Iwao N, Ozawa T, Hatano R(13/22), Yamada M, Kishi H, Matsuya Y, Mizuguchi M, Hayakawa Y, Dang NH, Sakamoto Y, Morimoto C, Sato T. DPP8 selective inhibitor tominostat as a novel and broad-spectrum anticancer agent against hematological malignancies. Cells. 2023; 12(7): 1100.