

令和6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：伊藤 匠



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 による臓器線維化亢進メカニズムの解明と
特発性肺線維症に対する革新的治療法の開発

研究内容

特発性肺線維症(IPF)は慢性的に肺の間質に膠原線維の堆積が進行し、肺が硬化して呼吸困難となる日本の指定難病の一つである。IPF と診断されてからの生存期間中央値は約3年で、線維化部位を治癒することは困難で極めて重篤な疾患である。日本国内では1万5千人以上、世界では300万人以上の患者がおり、年齢とともに罹患率が増加することから今後ますます患者数は増加する見込みであり、早期診断が難しく既存治療薬では効果が不十分なために新規治療法の開発が切望されている。

申請者らはヒト免疫の研究を続けてきた過程で、炎症性サイトカインIL-26が肺や皮膚など多臓器の線維化を顕著に亢進することを見出した(J Immunol. 2015)。IL-26は主にTh17細胞から産生され、多様な炎症性疾患で発現の上昇が報告されているが、**マウスで欠損した遺伝子**であることもあり、その機能は未解明な点が多い。そこで、申請者らはヒトIL-26Tgマウスを開発し、*in vivo*疾患モデルでIL-26の炎症病態における機能解明を進め、IL-26の機能阻害に働くヒト化IL-26抗体を開発してIL-26抗体の臨床応用を目指した研究を進めている。

本研究ではヒトIL-26の遺伝子領域を組み込んだバクテリア人工染色体Tgマウスを使用し、BLM塩酸塩をマイクロ噴霧器でマウス1匹あたり100 μ gずつ(5mg/kg)気管内噴霧するBLM誘発性肺線維症モデルを確立した。IL-26が欠損している野生型マウスと比較して、ヒトIL-26Tgマウスは体重減少が非常に激しいことが示された。また、エラスチカ・マッソン染色により膠原線維の増生を解析した結果、気管内噴霧15日後の肺では、組織球が肺胞の間質に浸潤し、気管支周囲や血管周囲に膠原線維が堆積しており、ヒトIL-26Tgマウスは肺の炎症性細胞浸潤と線維化が明白に悪化していることが示された。さらに、それぞれのマウスから気管支肺胞洗浄液を回収し、MultiPlex Assayでケモカインの多項目解析を行った結果、ヒトIL-26Tgマウスではケモカインの濃度が非常に高く、かつ、気管内噴霧から8日後、15日後まで高い濃度が持続することを見出した。また、IPF患者の肺組織のIL-26の免疫染色を行い、IL-26の発現が高い患者では1型コラーゲンの堆積が顕著に観察された。

本研究で取り組むIL-26による線維化亢進メカニズムの解明とヒト検体を用いた解析は、特発性肺線維症に対するヒト化IL-26抗体の臨床試験を開始するうえで必要不可欠であり、これらの成果が得られることでIL-26を標的としたトランスレーショナルリサーチが大きく前進する。

助成金使途		
使 途 項 目	金 額	備 考
実験消耗品（細胞）	29,150	消耗品
実験消耗品（細胞）	84,150	消耗品
英文校正 No.RLFSA_1	138,227	消耗品
解析ソフト Prism	49,610	消耗品
パラフィン薄切	180,400	受託
免疫組織化学 4 枚	8,000	受託
パラフィンプロック作製	9,100	受託
オーバーヘッド(間接経費)	0	
合 計	498,637	

研究業績

・ 学術雑誌等に発表した論文、著書(査読あり)

1. Hatano R, **Itoh T**, et al. An abnormal increase in CD26(-)CD28(-) cytotoxic effector CD4 and CD8 T cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *International Immunology*, 37: 153-172, (2025).