

令和 2年 5月 26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：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 の新規レセプターの同定と IL-26 分子標的療法確立のための基盤研究

研究内容

これまで、IL-26 は多くの難治性自己免疫疾患において発現の増加が報告されている。IL-26 は特に Th17 細胞から産生されることから近年注目されているが、齧歯類で欠損しているため基礎研究が進んでおらず、炎症病態における標的細胞や作用機序の詳細は不明であった。これまでに、ヒト IL-26 トランスジェニック(hIL-26Tg)マウスを用いたIMQ 誘導性乾癬様モデルを作製して IL-26 が血管新生因子である FGF2 の発現を亢進に伴い血管新生を顕著に亢進し、炎症性細胞浸潤の促進、さらにはケラチノサイトの肥厚といった病態悪化を引き起こす炎症反応の鍵となる因子であることをつきとめた(Itoh T et al., *J Invest Dermatol*, 2019)。

そこで、IL-26 を標的とした新規治療法確立のため、樹立した IL-26 中和単クローン抗体(IL-26mAb)の治療効果について前臨床データを取得することを目的とし、乾癬をは

はじめとした慢性炎症性皮膚疾患に対する IL-26 分子標的治療の臨床応用を目指す。

本研究では hIL-26Tg マウスを用いた IMQ 誘導性乾癬様モデルを作製し、樹立した hIL-26mAb を投与することで乾癬様皮膚炎の悪化が抑制できるかどうか検討した。また、hIL-26mAb の中和活性を評価するために、血管内皮細胞を IL-26 刺激することによって亢進される FGF2 の発現を IL-26mAb がどの程度抑えるか in vitro における IL-26 中和実験を行った。この乾癬様モデルに対する治療実験では hIL-26mAb の投与により、hIL-26Tg マウスで顕著に見られる FGF2 の発現の抑制、ならびに血管新生を顕著に抑制し、病態悪化を減弱させた。また、in vitro においても中和抗体を添加することで IL-26 刺激によって誘導される血管内皮細胞の FGF2 の発現レベルを抑制する結果を得た。これらの結果により、IL-26 が T 細胞依存的な皮膚炎症疾患に対する有用な治療法になる可能性が強く示唆された(Hatano R et al., *mAbs*, 2019)。

現在、申請者は IL-26 が既知のレセプターである IL-20RA と IL-10RB のヘテロダイマーを介さずに血管内皮細胞の活性化を誘導することを見出しており(Itoh T et al., *J Invest Dermatol*, 2019)、パウスウェイ解析などを用いていくつかの新規レセプター候補の可能性を見出した。また、IL-26 のより詳細な機能を解明するため、プルダウンアッセイなどの生化学的な解析や、Biacore による IL-26 と候補タンパクとの結合親和性の解析を行い、IL-26 と親和性がより高い新規 IL-26 レセプターの特定を進めている。

助成金使途		
使 途 項 目	金 額	備 考
試薬・消耗品	55,561 円	試薬、実験消耗品
オーバーヘッド（間接経費）	0 円	

合	計	55,561 円	
---	---	----------	--

研究業績

原著

1. Hatano R, **Itoh T**, Otsuka H, Okamoto S, Komiya E, Iwata S, Aune TM, Dang NH, Kuwahara-Arai K, Ohnuma K, Morimoto C. Characterization of novel anti-IL-26 neutralizing monoclonal antibodies for the treatment of inflammatory diseases including psoriasis. **MAbs**. 2019; 11(8): 1428-1442.

総説(和文)

1. 岩尾憲明、大沼圭、波多野良、大塚春奈、古宮栄利子、**伊藤匠**、森本幾夫. GVHD の発症と慢性炎症. **BIO Clinica**. 北隆館. 2019; 8(1): 128-133.

学会発表、シンポジウム等

0 (なし)