

平成 30年 3月 30日

平成 29 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：須山(古宮) 栄利子



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 CD26 分子基盤に基づく機械的刺激によるかゆみ調節機序の解明と治療開発

研究内容

申請者は CD26 ノックアウトマウス(KO マウス)に機械的な刺激を与えると、野生型マウスと比較して、刺激直後に引き起こされる掻き動作の頻度が、有意に上昇していることを発見した(機械的かゆみの上昇)。そこで今回、CD26-DPPIV が機械的かゆみを調節するメカニズムを解明することを目的として以下の研究を遂行した。

通常、かゆみ刺激は皮膚に存在する末梢神経から脊髄を介し、脳(中枢神経)へと伝達されている。そこでまず、CD26-DPPIV が機械的かゆみを調節している作用部位を同定した。精製した可溶性 CD26(sCD26)を KO マウスへ皮内投与したところ、機械的かゆみの頻度が野生型レベルまで低下した。このことから、CD26-DPPIV が少なくとも皮膚において機械的かゆみを調節していることを明らかにした。更に、不活性型 DPPIV の皮内投与では機械的かゆみに有意な差は観察されなかったことから、上記調節作用は CD26 分子の機能のうち、DPPIV 酵素活性依存的であることが示された。

DPPIV 酵素が機械的かゆみを調節するメカニズムとして、野生型では何らかのかゆみ伝達因子を DPPIV 酵素活性が適正に分解しているところ、KO マウスでは分解が行われず、結果として過剰にかゆみ伝達が行われているのではないかと仮説を立てた。

そこで KO マウスに、様々な神経伝達因子の阻害剤を投与し、機械的刺激を与えてみたところ、 μ -opioid 受容体阻害薬によって顕著に阻害されることが示された。そこで、 μ -opioid 受容体のリガンドであり、かつ DPPIV 酵素の基質である Endomorphin-1 と-2(EM-1/-2)に着目した。EM-1 および EM-2 をそれぞれ野生型マウスに皮内投与したところ、自発的な掻き行動が約 30 分間に渡って観察された。更に KO マウスでは、野生型マウスと比較して有意に自発的掻き行動量が上昇した。また、EM-1 や EM-2 を野生型マウスに皮内投与し、自発的かゆみが大方収まるのを待った後(30 分後)、機械的刺激を行うと、コントロール群と比較して、掻き行動の頻度の有意な上昇が見られた。また、それらの掻き行動は μ -opioid 受容体阻害薬によって野生型レベルまで抑制された。以上より CD26-DPPIV は皮膚において EM-1/-2 を切断・分解することで、機械的かゆみを負に調節していると考えられる。今後は KO マウス皮膚の免疫染色等を行い、上記のメカニズムを更に実証してゆくとともに、これらの結果を科学論文雑誌に投稿する。

研究業績

原著

1. Itoh T, Hatano R, Komiya E(3/13), Otsuka H, Narita Y, Aune TM, Dang NH, Matsuoka S, Naito H, Tominaga M, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K. IL-26-mediated FGF production regulates angiogenesis and skin inflammation in psoriasis. J Immunol, submitted

総説

1. Ohnuma K, Hatano R, Komiya E(3/10), Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C. A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target in selected immune disorders and cancers. Front Biosci, 2018 in press

著書

1. Hatano R(1/12), Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiya E(5/12), Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Iwao N, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C. The use of the humanized anti-CD26 monoclonal antibody YS110 as a novel targeted therapy for refractory cancers and immune disorders. In: Advances in Medicine and Biology, Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, Editor: Leon V. Berhardt, Volume 129: Chapter 1: 1-44, 2018

学会発表、シンポジウム等

1. Komiya E, Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Suga Y, Kimura U, Yamada T, Tominaga M, Takamori K, Ohnuma K, Morimoto C: The regulation of pruritus in psoriasis and atopic dermatitis-a possible role for CD26/DPPIV, 9th World congress on itch, October 2017, Wroclaw, Poland. (Travel Grant 獲得)
2. Komiya E, Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Tominaga M, Takamori K, Ohnuma K, Morimoto C: CD26/DPPIV regulates mechanical itch in a mechanistically distinct manner from chemical itch. 日本研究皮膚科学会 第42回年次学術大会・総会, 高知市文化プラザかるぽーと(高知), 2017年12月15-17日