

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：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 IL-26 を分子標的とした転移性癌に対する新規治療法の開発

研究目的 がん転移メカニズムの解明と新規治療標的の開発

研究内容

申請者は、慢性炎症病態において IL-26 がケラチノサイトや血管内皮細胞の活性化を促進させ、病態悪化を誘導するメカニズムを明らかにしてきた(業績：原著論文 1)。また、メラノーマ担癌ヒト IL-26 トランスジェニック(hIL-26Tg)マウスでは、腫瘍周辺組織に浸潤する CD4 陽性細胞が癌微小環境中で IL-26 を産生している可能性を見出している。本研究では癌塊周辺組織に浸潤した CD4+ T 細胞や癌関連マクロファージ、NK 細胞などの免疫細胞から産生された IL-26 が周辺組織及び癌細胞に作用することで血管新生や癌微小環境の安定化に関与し、癌の悪性化と転移を促進させると予測した。

そこで、当研究室が所有する hIL26 Tg マウスを用いて、マウス由来の B16F10 高転移性メラノーマ細胞を皮下に移植する担癌モデルを確立し、hIL26 Tg マウスとコントロールマウスの癌浸潤の程度を比較した。まず、B16F10 を皮下移植したマウスを 28 日目で剖検したところ、コントロールマウスに比べて hIL-26Tg マウスの腫瘍は顕著に大きく、IL-26 は腫瘍の増殖を促進する何らかの役割を担っている可能性が示唆された。また、回収した腫瘍を E cadherin と Vimentin で免疫染色したところ、コントロールマウスでは E cadherin が強陽性、Vimentin が陽性なのに対して、hIL-26Tg マウスでは E cadherin が陰性、Vimentin が強陽性を呈しており、hIL-26Tg マウスの腫瘍で形質転換が誘導されている可能性が強く示唆された。さらに、腫瘍微小環境中の M2 マクロファージを同定するために F4/80 で免疫染色を行ったところ、hIL-26Tg マウスの原発巣の間質では F4/80 陽性細胞の顕著な集積が観察された。しかし、IL-26 抗体で共染色を行ったところ、F4/80 陽性細胞とは異なる局在を示していた。このことから、以前より hIL-26Tg マウスの原発巣において IL-26 と CD4 との共局在が観察されていたが、IL-26 産生細胞は M2 マクロファージではない T 細胞などの CD4 陽性細胞である可能性が示唆された。

これらの結果をもとに今後は IL-26 発現細胞の同定を行うとともに腫瘍に発現する転移誘導因子や増殖促進因子の mRNA 動態を qRT-PCR を用いて IL-26 産生 CD4 陽性細胞が癌微小環境中で形質転換や増殖能の亢進にいかに関与しているのかを明らかにする。また、B16F10 を移植後に IL-26Tg マウスに移植して形質転換された細胞をマウスに再度移植する高転移モデルの作成を検討する予定である。これらの研究を遂行することで、IL-26 が癌の転移にいかに関与しているかを明らかにすることができ、IL-26 抗体が癌微小環境をターゲットとした革新的な治療薬になりうるかを検討できると考えている。

研究業績

原著

1. **Itoh T(1/13)**, Hatano R, Komiya E, 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, Otsuka H, **Itoh T(5/10)**, 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, Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiya E, Otsuka H, **Itoh T(7/12)**, 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. **Takumi Itoh**, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Noriaki Iwao, Satoshi Iwata, Taketo Yamada, Chikao Morimoto. IL-26 facilitates angiogenesis and skin inflammation via inducing FGF2 production in a murine model of imiquimod-induced psoriasis. 日本免疫学会 仙台 2017年12月

特許

1. 発明者: 森本幾夫、波多野良、大沼圭、**伊藤匠**。発明の名称: 抗ヒト IL-26 抗体。出願日: 2017年12月1日(PCT出願), 出願番号: 特願 2017-231439, 出願人: 学校法人順天堂

※原著論文1に関して、貴研究所からの助成を受けた旨を記載させていただきました。