

CD26/DPPIVを分子標的とした 難治性”かゆみ”の発症機構解明と予防・治療法開発

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

本講座ではCD26/DPPIV分子の研究を世界に先駆けて行っています。研究室で得られた基礎研究成果を臨床応用につなげる橋渡しになる研究(トランスレーショナルリサーチ)の実践を目的とし、これまでに研究してきたCD26/DPPIVやIL-26の機能を調節することで、難治性のかゆみを抑える方法を確立しようとしています。

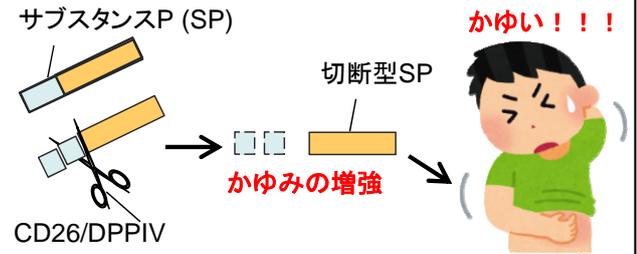
1. CD26/DPPIV分子によってかゆみの強さが調節されるメカニズムの研究

CD26/DPPIV分子は、生体内で様々な働きをするタンパク質です。例えば、

- ①免疫細胞の一つであるT細胞を活性化させる働きを持っているため、免疫システムで活躍しています。
- ②この分子にはdipeptidyl peptidase (DPPIV)と呼ばれる酵素活性もあり、生体内の様々なタンパク質を切断して、その働きを変化させています。

一方かゆみは、皮膚にある神経線維が様々な原因(刺激)で興奮し、その興奮が脳まで伝えられて起こります。神経にかゆみの興奮を伝えるものには、様々なかゆみ伝達物質が知られています。

図1 乾癬でCD26/DPPIVがかゆみを増強しているメカニズム



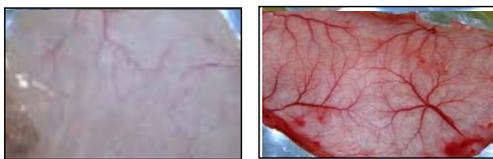
- ・サブスタンスP(SP)はDPPIVにより切断を受ける
- ・切断型SPは切断前よりもかゆみが増強される
- ・乾癬の患者さんでは血中のDPPIV酵素活性と切断型SPが増加している

当研究室では、DPPIV酵素活性がかゆみ伝達物質のひとつ、サブスタンスPを切断すると乾癬のかゆみがさらに増強されることを見出しました(図1)。また現在、DPPIV酵素によって切断されると、かゆみが逆に抑制されるかゆみ伝達物質も別に見つけています。これらの結果から、**CD26分子はDPPIV酵素活性によって、かゆみ伝達物質の働きを変化させ、かゆみを調節している**ことを明らかにしました。

2. IL-26によって乾癬の症状が悪化するメカニズムの研究

当研究室では、CD26分子によって活性化された免疫細胞から、炎症関連因子のひとつ、**IL-26**が産生されることを明らかにしました。IL-26は炎症関連因子の中でも発見が新しく、その働きの多くがまだ解明されていません。

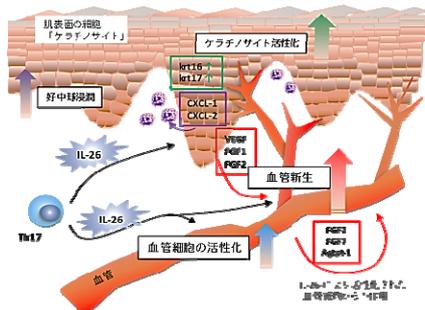
図2 (A) IL-26による血管形成促進作用(マウス皮膚)



無処置

IL-26

(B) IL-26は血管新生を介して乾癬の症状を深刻化する



世界中の研究者たちによって、炎症関連因子の中には、乾癬という病気にとっても強く関わっているものがあることが明らかになり、新しい薬として認可され、治療のターゲットとして優れていることが分かっています。(抗TNF抗体や抗IL-17抗体など)

そこで私たちは、乾癬でのIL-26の役割に着目し、**IL-26が皮膚において血管の形成を増進することで、乾癬の症状を大きく悪化させることを見出しました(図2)。**

さらに、当研究室で作製した**抗IL-26抗体**が、乾癬を治療できる可能性も明らかにしました。

以上の研究結果をふまえて当研究室では、CD26/DPPIV分子およびIL-26分子の働きを活用した、新規抗かゆみ薬、抗皮膚疾患薬などの開発も行っていく予定です。