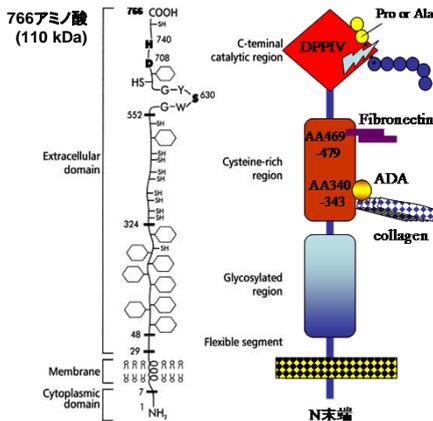


# CD26/DPPIVを分子標的とした 難治性”かゆみ”の発症機構解明と予防・治療法開発

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 森本 幾夫

本講座ではCD26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までつなげるトランスレーショナルリサーチの実践(ベンチからベッドへの具現化)を目的とし、CD26/DPPIVに基づく難治性”かゆみ”の発症機構の解明と革新的な予防・治療法を世界に発信することを目指しています。

## ◆ CD26分子とは



- CD26は多様な機能を持つ膜タンパク質で、細胞膜から切断された可溶性CD26としても血液中などに存在します。
- CD26は免疫細胞の一つであるT細胞の細胞膜に特に多く存在し、T細胞を活性化させる機能を持ちます。
- その他のCD26の機能としてdipeptidyl peptidase IV(DPPIV)という酵素活性がよく知られており、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンまたはアラニンで構成されるタンパク質やペプチドを分解します。
- 生体内では血糖値のコントロールに関わるインクレチンホルモンや細胞遊走に関わるケモカイン、神経ペプチドなど様々なタンパク質がDPPIVによって分解されます。DPPIV阻害薬は現在、糖尿病の治療薬として汎用されています。

## ◆ どんな病気の研究をしているか

### 乾癬

慢性皮膚炎症疾患。赤い発疹と白色の鱗屑(りんせつ)を伴います。皮膚の表皮が異常な速度で増殖し、角化が亢進しているため白いかさぶた状の皮疹を多く生じます。病態形成にT細胞が関与することが示唆されています。強い発疹のわりにかゆみが少ない場合や、強いかゆみを伴う人もいるなど、多様性のある病気で、発症原因はまだ明確には解明されていません。

### アトピー性皮膚炎

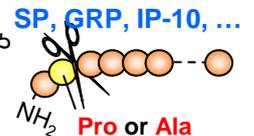
代表的な慢性皮膚炎症疾患。皮膚の乾燥とバリア機能に異常があり、様々な刺激が関与して生じます。かゆみを伴う湿疹が繰り返す病気です。病態形成にT細胞やIgE抗体、マスト細胞、好酸球によるアレルギー反応の関与が言われていますが、明確には解明されていません。

### 皮膚移植片対宿主病

移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD)は、白血病や再生不良性貧血などの血液の病気を治療するために行う造血幹細胞移植に特有の合併症です。抗がん剤投与や全身放射線照射などの移植前処置や、提供者(ドナー)のT細胞が患者の身体を異物とみなして攻撃するGVHDによって、皮膚や肝臓や腸管、肺などに障害が発生します。急性皮膚GVHDではかゆみや痛み、灼熱感、ピリピリ感を伴う皮疹が発症し、慢性皮膚GVHDでは皮膚の硬化や表皮の萎縮に加え、重症例では脱毛、発汗低下、皮膚乾燥などの機能障害が出ます。

## ◆ 研究内容紹介

- Substance P(SP)やGastrin Releasing Peptide(GRP)といったかゆみを誘発する神経ペプチドやIP-10などがDPPIV酵素による切断を受けると、かゆみへの影響がどのように変化するか
- CD26/DPPIVが乾癬やアトピー性皮膚炎の病態にどのように関係しているか  
CD26を発現していないノックアウトマウスや過剰発現したトランスジェニックマウスと野生型マウスとの比較
- CD26分子を介して活性化されたT細胞が産生する新たなサイトカインIL-26がどのような働きをしているか、乾癬や皮膚GVHDの病態やかゆみにどのように関係しているか



これらの研究により強いかゆみを伴う難治性皮膚疾患の発症機構の解明と革新的治療法の開発を目指しています。

### ・イミキモド誘導性乾癬モデル

<イミキモド含有クリーム塗布前>



<塗布後>



### ・異種慢性皮膚GVHDモデル

<ヒト臍帯血移植前>



<移植後>

