

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10008

研究課題名(和文)新規炎症性サイトカインIL-26の産生誘導機構の解明と自己免疫疾患の治療法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel therapy for refractory inflammatory diseases targeting an inflammatory cytokine IL-26

研究代表者

波多野 良 (Hatano, Ryo)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：30638789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IL-26はマウスやラットで欠損した遺伝子であるため疾患モデルでの機能解析がほとんど行われていない。申請者グループは炎症環境下でヒトIL-26の発現が誘導される遺伝子導入マウスを開発し、イミキモド誘発性乾癬様モデルにおいてIL-26が血管内皮細胞にも作用することを見出し、非常に強い血管新生促進作用を有することを明らかにした。また、IL-26分子標的療法を確立するために、IL-26の機能を阻害できる抗ヒトIL-26中和モノクローナル抗体の樹立に成功した。現在、様々な疾患モデルにおけるIL-26の機能解析を進めており、難治性炎症疾患に対するIL-26分子標的療法の確立を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らはCD26分子を介したヒトT細胞の活性化が、炎症性サイトカインIL-26の産生に極めて重要であることを明らかにした。IL-26は多様な機能が報告されているが、マウスやラットに欠損した遺伝子であることもあり、炎症病態における役割について解明されていない点が多い。申請者グループは、炎症環境下でヒトIL-26の発現が誘導されるヒトIL-26トランスジェニックマウスを開発し、炎症病態におけるIL-26の新たな機能の解明に取り組むとともに、IL-26の中和モノクローナル抗体の樹立にも成功した。これらのツールを用いて、難治性の慢性炎症疾患に対する革新的なIL-26分子標的療法の確立を進めていく。

研究成果の概要(英文)：Due to the deficiency of the gene encoding IL-26 in mice, the precise functions and identification of target cells of IL-26 in inflammatory disorders remain to be elucidated. From these reasons, our group has developed human IL-26 transgenic (hIL-26Tg) mice. In the present study, we found that vascularization and immune cell infiltration were dramatically enhanced in hIL-26Tg mice in the imiquimod-induced psoriasis-like murine model. Moreover, we have shown that IL-26 directly acts on vascular endothelial cells to promote proliferation and tube formation at a similar level as VEGF. In addition, we have succeeded in developing novel neutralizing anti-human IL-26 monoclonal antibodies (mAbs) which can inhibit the biological functions of IL-26. Our newly developed anti-human IL-26 mAb is a potential therapeutic agent for the treatment of diverse chronic inflammatory diseases including psoriasis, inflammatory bowel diseases, chronic graft-versus-host disease, lung fibrosis and so on.

研究分野：免疫学

キーワード：IL-26 中和抗体 乾癬 血管新生 慢性炎症疾患 分子標的療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

CD26 分子は dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) 酵素活性を有する多機能タンパクで、ヒト T 細胞の活性化や細胞遊走にも関わっている。一方、マウスでは末梢に出た T 細胞の CD26 の発現レベルは低く、CD26 分子は T 細胞の活性化を誘導しない。このことから、免疫系における CD26 分子の機能解析には、マウスではなくヒト T 細胞を用いることが不可欠であり、申請者グループはヒト CD4、CD8 両 T 細胞における CD26 分子の機能解析と、ヒト T 細胞依存的な急性及び慢性炎症疾患モデルマウスの開発を行い、CD26 分子を介したヒト CD4 T 細胞の活性化が新規炎症性サイトカイン IL-26 の産生に極めて重要であることを明らかにした (J Immunol. 2015)。

IL-26 は IL-10 family に属するサイトカインで 2000 年に同定され (J Virol. 2000)、NK 細胞やマクロファージからの産生も報告されているが、CD4 T 細胞の中でも特に Th17 細胞から主に産生されると考えられている。多くの脊椎動物に存在する遺伝子だが、重要なことに実験動物として一般的に用いられるマウスやラットなどの齧歯類では欠損した遺伝子であり、この 5-6 年で様々な細胞への多様な機能が報告されているものの、炎症病態における IL-26 の機能については未だ解明されていない点が多岐に及ぶ。そこで申請者グループは、炎症環境下でヒト IL-26 の発現が誘導されるバクテリア人工染色体 (BAC) 遺伝子導入 (hIL-26BACTg) マウスを開発した。

### 2. 研究の目的

近年、難治性自己免疫疾患に対して CTLA4-Ig や TNF 抗体、IL-17 抗体等の免疫反応・炎症反応の鍵となる分子を標的とした生物学的製剤が臨床応用されているが、日和見感染等の副作用や十分な治療効果が得られないケースもあり、有効かつ安全な治療法の更なる開発が望まれている。本研究は、(1) CD26 分子を介したヒト T 細胞の IL-26 産生誘導メカニズムを解明すること、(2) 疾患モデルマウスを用いて、炎症病態における IL-26 の役割を解明すること、更には (3) CD26/IL-26 経路を標的とした新規治療法を開発し、その有効性評価を行うことを目的とする。これにより、CD26/IL-26 産生経路を標的とした難治性炎症性疾患に対する新たな分子標的療法の開発を目指す。

(1) はまだ解析を続けているため、(2)(3) について得られた成果を本報告書に記載する。

### 3. 研究の方法

#### (1) イミキモド誘発性乾癬様モデル

hIL-26BACTg 及びヒト IL-26 を発現しない control BACTg マウスの背中を剃り、5% イミキモド含有クリーム 40mg または 20mg を毎日 5 日間続けて背中の皮膚に塗ることで、乾癬様の皮膚炎症を誘発した。抗体による治療(予防)実験では、樹立したマウス抗ヒト IL-26 中和抗体またはマウス IgG コントロール抗体を、イミキモド含有クリームを塗布する前(初日)とその 3 日後の 2 回、200µg ずつ腹腔内に投与した。背中の皮膚の炎症の重症度は、乾癬患者の臨床診断で用いられている PASI score で評価し、紅斑・鱗屑・肥厚の 3 項目にそれぞれ 0-4 点を付けて毎日重症度の評価を行った。背中の皮膚炎症部位を採取し、H&E 染色、免疫蛍光染色ならびに RNA 抽出を行い、病理学的評価と炎症性因子の発現解析を行った。

#### (2) 抗ヒト IL-26 モノクローナル抗体産生ハイブリドーマの樹立

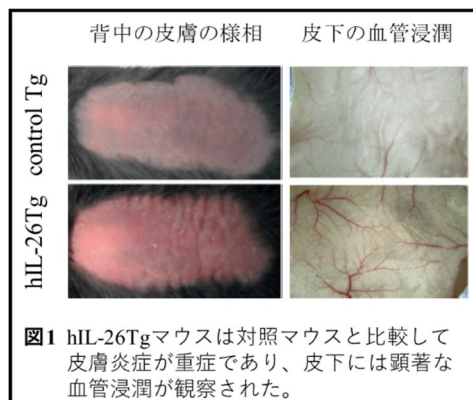
BALB/c マウスの皮下に、ヒト IL-26 タンパクとアジュバントを混合したものを 2 週間に一度注射し、5 回免疫を繰り返した後、最後に尾静脈に一度免疫をして 3 日後にマウスを解剖した。マウスの脾臓細胞とマウスミエロマ P3U1 細胞を 1:1 で混合し、ポリエチレングリコールによる細胞融合を行った。融合した細胞を 96 ウェル平底プレートに HAT 含有培地中で播種し、生育してきた細胞の培養上清でスクリーニングを行った。スクリーニングには ELISA、フローサイトメトリー、ウェスタンブロッティング、リアルタイム RT-PCR などの手法を用いた。

### 4. 研究成果

#### (1) IL-26 による血管新生促進と炎症性細胞浸潤亢進作用

IL-26 は炎症性腸疾患や関節リウマチなど様々な炎症性疾患への関与が示唆されているが、マウスで欠損した遺伝子であることも影響して、炎症病態における役割については解明されていない点が多岐に及ぶ。T 細胞依存的な慢性皮膚炎症疾患である乾癬においても、皮膚の炎症部位で IL-26 の発現が増強していることが報告されていたが (Nat Immunol. 2007)、乾癬の病態にいかに関与しているかは不明であった。そこで、申請者グループが開発した hIL-26BACTg マウスを用いて、5 日間前後の短期間で乾癬様の急性皮膚炎症を誘発するイミキモドモデルにおける IL-26 の機能解明に取り組んだ。

hIL-26Tg マウスにイミキモド含有クリームを塗布すると、IL-26 を発現しない control マウスと比較して乾癬患者の皮膚で見られる特徴的な変化である紅斑・鱗屑・肥厚の症状がいずれも強く見られたが、中でも紅斑は特に差が見られ、皮膚炎症部位の皮下には



顕著な血管浸潤が観察された(図 1)。また、皮膚の真皮に浸潤する T 細胞と好中球の数も増加していた。

そこで IL-26 の新たな機能として血管新生促進作用に着目し、イミキモド誘発性乾癬様モデルにおいて hIL-26Tg マウスの皮膚炎症部位で control マウスよりも発現が上昇している血管新生促進因子を探索した結果、代表的な血管新生因子である VEGF の発現に差が認められなかった一方で、FGF1, FGF2, FGF7 の発現が高いことを見出した。ケラチノサイト・皮膚線維芽細胞・血管内皮細胞への IL-26 刺激を行った結果、IL-26 はケラチノサイトの FGF1, FGF2 の発現を上昇させ、さらに、血管内皮細胞にも直接作用して FGF2, FGF7 の発現を上昇させることを明らかにした。IL-26 が作用する細胞として新たに血管内皮細胞を発見したため、血管内皮細胞への作用に着目して解析を行った結果、IL-26 は FGF2, FGF7 依存的に血管内皮細胞の増殖と管形成を VEGF と同等のレベルで亢進することを明らかにした。重要なことに、血管内皮細胞はこれまでに IL-26 の受容体として報告されていた IL-20RA/IL-10RB ヘテロダイマーのうち IL-20RA を mRNA レベルから発現しておらず、IL-26 には IL-20RA/IL-10RB 以外の受容体が存在することが強く示唆された。

以上のことから、IL-26 が作用する細胞として血管内皮細胞を発見し、IL-26 は血管新生を強力に促進することで皮膚炎症病態を悪化させることを明らかにした(J Invest Dermatol. 2019)。

## (2) マウス抗ヒト IL-26 中和モノクローナル抗体の開発

IL-26 を分子標的とした新規治療法を開発するために、抗ヒト IL-26 中和モノクローナル抗体(mAb)の開発に取り組んだ。ヒト IL-26 タンパクを免疫したマウスの脾臓細胞とマウスミエローマをポリエチレングリコールで細胞融合し、HAT 含有培地中で生育してきた細胞の培養上清でスクリーニングを行った。最初のスクリーニングは、ヒト IL-26 をプレートにコートしての ELISA で行い、ヒト IL-26 に対して結合性の高い mAb を産生しているハイブリドーマを 80 クローン以上得た。

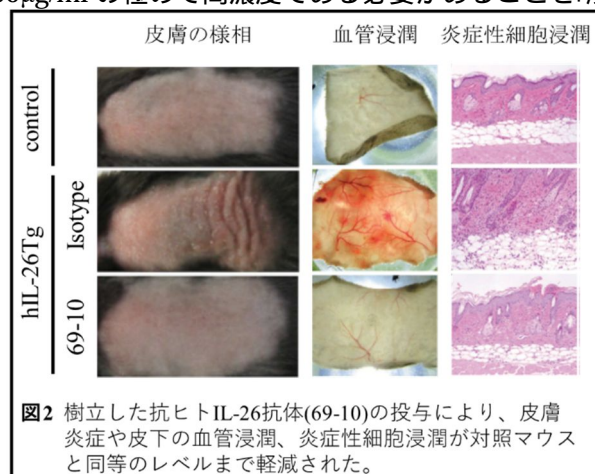
IL-26 は IL-20RA/IL-10RB のヘテロダイマーに結合して、細胞内に STAT3 のリン酸化を誘導することがよく知られている。IL-10RB はほとんどの細胞に発現している一方で、IL-20RA は上皮細胞やケラチノサイトなどの限られた細胞にしか発現していない。そこで、様々な細胞株の IL-20RA の発現を解析し、調べた細胞株の中で大腸癌細胞株 COLO205 が最も IL-20RA を高発現していることを見出した。COLO205 は IL-26 刺激によって接着分子 ICAM-1 の発現が上昇することが報告されている(J Biol Chem. 2004)。そこで、一次スクリーニングによって得られたハイブリドーマ 80 クローン以上の培養上清を用いて、IL-26 の受容体への結合を阻害して生物活性を阻害できる中和 mAb の二次スクリーニングを行った。IL-26 刺激による COLO205 の ICAM-1 発現上昇を阻害する培養上清をフローサイトメトリーで解析した結果、中和活性を有する 4 クローンを選別した。得られた 4 クローンのハイブリドーマの培養上清から抗体を精製し、今後の実験に用いた。

次に、得られた mAb が IL-26 刺激による COLO205 の STAT3 のリン酸化亢進を阻害するかをウェスタンブロットングで検討した。その結果、ICAM-1 の発現と同様に、各 mAb は完全にはないが、部分的に IL-26 刺激による STAT3 のリン酸化を阻害することが示された。

(1)で記載したように IL-26 には IL-20RA/IL-10RB 以外の受容体も存在することが予想される。そこで、COLO205 以外の細胞に対しても選別した 4 クローンの中和活性評価を行った。ケラチノサイト株 HaCaT 及び血管内皮細胞 HUVEC に対しても抗体による IL-26 の阻害効果を検討し、4 クローンの中でもクローン 31-4 と 69-10 の 2 つは特に有効である結果を得た。

IL-26 は抗菌ペプチドと類似した両親媒性の陽電荷性タンパクであり、実際に細菌の細胞膜に結合して細孔を形成し、殺菌作用を示すことが報告されている(Nat Immunol. 2015)。IL-26 抗体が IL-26 の殺菌作用も阻害した場合は、IL-26 抗体療法は日和見感染を起こさせやすくさせる副作用が予想される。そこで、樹立した IL-26 中和 mAb の殺菌作用への影響を検討した。IL-26 はグラム陰性細菌の大腸菌とグラム陽性細菌の黄色ブドウ球菌の両方に対して増殖抑制作用を示したが、抗菌作用を発揮するには 100-200µg/ml の極めて高濃度である必要があることを明らかにした。臨床現場で使用されている抗体医薬は、抗体の血中濃度は高くても 150µg/ml 程度であることを考慮して、樹立した抗体を 150µg/ml の濃度まで検討したが、少なくともその濃度では IL-26 の抗菌作用には影響しないことを確認した。

最後に、hIL-26Tg マウスを用いたイミキモド誘発性乾癬様モデルにおける IL-26 中和 mAb の治療(予防)効果を in vivo で検証した。hIL-26Tg マウスで見られる皮膚炎症(紅斑・鱗屑・肥厚)の悪化や、皮下の血管浸潤、炎症性細胞浸潤が、クローン 69-10 及び 31-4 の投与によって control マウスと同等のレベルまで軽減したことから(図 2)、in



vivo においても樹立した抗体が中和活性を示すことを明らかにした(MAbs. 2019)。

現在、CD26 分子を介したヒト T 細胞の IL-26 産生誘導メカニズムについて、IL-26 の発現に関わる下流シグナルや転写因子の解析を進めている。また、上記のイミキモド誘発性乾癬様モデル以外にも、慢性移植片対宿主病モデルやデキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎モデル、ブレオマイシン誘発性肺線維症モデル等を用いて、IL-26 の炎症病態における新たな機能の解明と治療標的としての有用性評価を行っている。樹立したマウス抗ヒト IL-26 中和 mAb を元にヒト化抗体の作製にも取り組んでおり、難治性自己免疫疾患や慢性炎症疾患さらには難治性癌に対する革新的な IL-26 分子標的療法の確立を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Corridoni D, Antanaviciute A, Gupta T, Fawcner-Corbett D, Aulicino A, Jagielowicz M, Parikh K, Repapi E, Taylor S, Ishikawa D, Hatano R, Yamada T, Xin W, Slawinski H, Bowden R, Napolitani G, Brain O, Morimoto C, Koohy H, Simmons A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Single-cell atlas of colonic CD8+ T-cells in inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato T, Tatekoshi A, Takada K, Iyama S, Kamihara Y, Jawaid P, Rehman MU, Noguchi K, Kondo T, Kajikawa S, Arita K, Wada A, Murakami J, Arai M, Yasuda I, Dang NH, Hatano R, Iwao N, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 9
2. 論文標題 DPP8 is a novel therapeutic target for multiple myeloma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 18094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-54695-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Okamoto S, Komiya E, Iwata S, Aune TM, Dang NH, Kuwahara-Arai K, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of novel anti-IL-26 neutralizing monoclonal antibodies for the treatment of inflammatory diseases including psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MAbs	6. 最初と最後の頁 1428-1442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19420862.2019.1654305.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hatano R, Yamada T, Madokoro H, Otsuka H, Komiya E, Itoh T, Narita Y, Iwata S, Yamazaki H, Matsuoka S, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of novel monoclonal antibodies with specific binding affinity for denatured human CD26 in formalin-fixed paraffin-embedded and decalcified specimens.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0218330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0218330.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 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。	4. 巻 8
2. 論文標題 GVHDの発症と慢性炎症。	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 128-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh T, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Narita Y, Aune TM, Dang NH, Matsuoka S, Naito H, Tominaga M, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 巻 139
2. 論文標題 Biological effects of IL-26 on T cell-mediated skin inflammation, including psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 878-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.09.037.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohnuma K, Hatano R, Dang NH, Morimoto C.	4. 巻 29
2. 論文標題 Rheumatic diseases associated with immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 721-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1532559.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okamoto T, Yamazaki H, Hatano R, Yamada T, Kaneko Y, Xu CW, Dang NH, Ohnuma K, Morimoto C.	4. 巻 504
2. 論文標題 Targeting CD26 suppresses proliferation of malignant mesothelioma cell via downmodulation of ubiquitin-specific protease 22.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 491-498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.193.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 大沼圭、波多野良、森本幾夫.	4. 巻 22
2. 論文標題 抗CD26抗体(anti-CD26 monoclonal antibody).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 190-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohnuma K, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Iwao N, Kaneko Y, Yamada T, Dang NH, Morimoto C.	4. 巻 23
2. 論文標題 A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target in selected immune disorders and cancers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Biosci	6. 最初と最後の頁 1754-1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Komiya E, Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Yamada T, Dang NH, Tominaga M, Suga Y, Kimura U, Takamori K, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 巻 86
2. 論文標題 A possible role for CD26/DPPIV enzyme activity in the regulation of psoriatic pruritus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 212-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.03.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Komiya E, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Kamata Y, Honda K, Toyama S, Moniaga CS, Ohnuma K, Tominaga M, Morimoto C, Takamori K.
2. 発表標題 Possible regulation of mechanical itch by CD26/DPPIV.
3. 学会等名 10th World Congress on Itch (WCI), Sydney, Australia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koniya E, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Kamata Y, Honda K, Toyama S, Moniaga CS, Ohnuma K, Tominaga M, Morimoto C, Takamori K.
2. 発表標題 Possible role for CD26/DPPIV in regulating mechanical itch (Alloknesis).
3. 学会等名 28th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Madrid, Spain (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古宮栄利子, 波多野良, 富永光俊, 伊藤匠, 鎌田弥生, 本田耕太郎, 外山扇雅, カタリナサギタモニアガ, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二.
2. 発表標題 CD26/dipeptidyl-peptidase IVは機械的かゆみの抑制因子である.
3. 学会等名 第24回 日本病態プロテアーゼ学会, 岐阜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koniya E, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Ohnuma K, Tominaga M, Morimoto C, Takamori K.
2. 発表標題 CD26/DPPIV regulates mechanical itch by enzymatic degradation of mu-opioid receptor ligands.
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology (WCD), Milan, Italy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古宮栄利子, 富永光俊, 波多野良, 伊藤匠, 大塚春奈, 本田耕太郎, 外山扇雅, 鎌田弥生, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二.
2. 発表標題 加齢皮膚で誘発される機械的かゆみ調節機構の解明.
3. 学会等名 第15回加齢皮膚医学研究会, くまもと森都心プラザ(熊本県熊本市)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 古宮栄利子、波多野良、大塚春奈、伊藤匠、松田浩則、須賀康、大沼圭、富永光俊、森本幾夫、高森建二.
2. 発表標題 機械的かゆみの調節メカニズムの解明.
3. 学会等名 第82回日本皮膚科学会東京支部、ザ・プリンスパークタワー東京(東京都港区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Eriko Komiya, Takumi Itoh, Noriaki Iwao, Taketo Yamada, Chikao Morimoto, Kei Ohnuma.
2. 発表標題 Interleukin-26-targeted therapy for the control of chronic GVHD.
3. 学会等名 第80回日本血液学会、大阪国際会議場(大阪府大阪市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古宮栄利子、波多野良、伊藤匠、松田浩則、大沼圭、森本幾夫、富永光俊、高森建二.
2. 発表標題 CD26/DPP1Vはエンドモルフィンによる機械的かゆみを制御する.
3. 学会等名 第28回国際痒みシンポジウム、経団連会館カンファレンス(東京都千代田区)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古宮栄利子、波多野良、大塚春奈、伊藤匠、大沼圭、森本幾夫、富永光俊、高森建二.
2. 発表標題 CD26分子はDPP1V酵素活性によって乾癬のかゆみを調節する.
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会、松山全日空ホテル(愛媛県松山市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤匠、波多野良、古宮栄利子、大塚春奈、富永光俊、高森建二、森本幾夫、大沼圭.
2. 発表標題 乾癬における新規炎症性サイトカインIL-26の役割と分子標的療法の開発.
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会、松山全日空ホテル(愛媛県松山市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤匠、波多野良、岩田哲史、大沼圭、森本幾夫.
2. 発表標題 難治性自己免疫疾患における新規炎症性サイトカインIL-26の役割と分子標的療法の開発.
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 波多野良、大沼圭、石井智徳、伊藤匠、岩田哲史、奥村康、関川巖、森本幾夫.
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスのステロイド減量困難例におけるCD26陰性T細胞サブセットの増加について.
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩尾憲明、大沼圭、大塚春奈、波多野良、古宮栄利子、伊藤匠、森本幾夫.
2. 発表標題 急性GVHDマウスモデルにおけるHMGB1の動態に関する検討.
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会、札幌市教育文化会館(北海道札幌市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eriko Komiya, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Hiroto Yamazaki, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto.
2. 発表標題 CD26/DPPIV regulates mechanical itch in a mechanistically distinct manner from chemical itch.
3. 学会等名 第42回日本研究皮膚科学会、高知市文化プラザかるぼーと(高知県高知市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takumi Itoh, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Noriaki Iwao, Satoshi Iwata, Taketo Yamada, Chikao Morimoto.
2. 発表標題 IL-26 facilitates angiogenesis and skin inflammation via inducing FGF2 production in a murine model of imiquimod-induced psoriasis.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会、仙台国際センター(宮城県仙台市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eriko Komiya, Ryo Hatano, Haruna Otsuka, Takumi Itoh, Hiroto Yamazaki, Taketo Yamada, Yasushi Suga, Utako Kimura, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto.
2. 発表標題 The regulation of pruritus in psoriasis and atopic dermatitis -a possible role for CD26/DPPIV.
3. 学会等名 9th World Congress on Itch, Novotel Centrum, Wroclaw, Poland (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波多野良、大沼圭、石井智徳、岩田哲史、奥村康、関川巖、森本幾夫.
2. 発表標題 全身性エリテマトーデスのステロイド治療抵抗性とCD26陰性T細胞サブセットとの関係性について.
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
4. 発表年 2017年

## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 Okamoto T, Hatano R, Nakano K, Yamada T, Yamazaki H, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY	5. 総ページ数 21
3. 書名 Advances in Medicine and Biology	

1. 著者名 Hatano R, Ohnuma K, Yamada T, Okamoto T, Komiya E, Otsuka H, Itoh T, Yamazaki H, Iwao N, Kaneko Y, Dang NH, Morimoto C.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY	5. 総ページ数 44
3. 書名 Advances in Medicine and Biology	

## 〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 免疫チェックポイント阻害剤.	発明者 大沼圭、森本幾夫、 波多野良.	権利者 学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-004480	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗ヒトCD26モノクローナル抗体.	発明者 森本幾夫、波多野 良、山田健人、大沼 圭.	権利者 学校法人順天 堂、学校法人埼 玉医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-049308	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 抗ヒトIL-26抗体.	発明者 森本幾夫、波多野 良、大沼圭、伊藤匠.	権利者 学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特開2019-099492	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗CD10抗体.	発明者 水谷奈津子、阿部雅 明、松岡周二、波 多野良(6番目).	権利者 学校法人順天 堂、日本抗体医 薬株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、W02018/235247	取得年 2018年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

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ホームページ  
[https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/immunity\\_cancer/](https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/immunity_cancer/)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	岩田 哲史  (Iwata Satoshi)  (00396871)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師    (32620)	