

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17663

研究課題名（和文）CD26/DPP-4を介した難治性呼吸器疾患の新規治療戦略

研究課題名（英文）New therapeutic strategy for intractable respiratory diseases through CD26/DPP-4

研究代表者

川崎 剛（Kawasaki, Takeshi）

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20586383

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、難治性呼吸器疾患の一つである急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome：ARDS）におけるCD26/Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)の役割の解明を目指して実験を遂行した。その結果、CD26/DPP-4がARDSの病態に関して、細胞レベルで多様な作用を有し、病態形成へ関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CD26/Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)は多面的作用を有するタンパクであり、DPP-4阻害薬は糖尿病薬として臨床で用いられている。本研究によりCD26/DPP-4はARDSにおける治療標的になる可能性が示唆された。したがって、DPP-4阻害薬はARDSの治療薬として新規治療戦略につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to clarify roles for CD26/DPP-4 in acute respiratory distress syndrome (ARDS). Our results indicated that CD26/DPP-4 has pleiotropic effects at cellular levels and is related to the pathological conditions of ARDS.

研究分野：呼吸器疾患

キーワード：CD26 難治性呼吸器疾患 肺傷害 ARDS Dipeptidyl peptidase 4

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome : ARDS) は、重篤な炎症性病態であるが、いまだ有効な薬物療法がない。

CD26/Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) は細胞表面および循環血中に存在し、多機能を有する糖タンパク質である。DPP-4 阻害薬は糖尿病薬として実用化されており、ARDS モデル動物における同薬の有効性が示されている。

しかし ARDS における CD26/DPP-4 の役割については不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究では、培養実験および動物実験により、「呼吸器組織における CD26/DPP-4 の役割」および「ARDS における CD26/DPP-4 の役割」の解明を目指すこととした。

### 3. 研究の方法

上記目的を達成するために、下記のように細胞実験および動物実験を実施した。

ヒト肺組織由来細胞を用いた実験:

DPP-4 発現量と肺構成細胞の機能との関連を評価した。ARDS 病態の特徴が過剰な炎症、上皮および内皮細胞間の透過性亢進であることをふまえ、肺胞上皮細胞および肺血管内皮細胞などを用いて、炎症性サイトカイン発現調節、細胞増殖能、細胞間透過性調節能などの細胞機能に着目した実験を行った。siRNA による DPP-4 発現抑制による細胞機能への影響: 培養細胞へ siRNA を用いて DPP-4 発現抑制操作を行い、LPS による炎症刺激による各細胞機能への影響の相違を評価した。細胞機能の評価については、トランスクリプトーム解析、定量性 PCR、WST-8 assay、Trans-well assay を実施した。

ARDS モデル動物を用いた実験:

ARDS モデル動物には、一般的な LPS 誘導肺傷害マウスを用いた。CD26/DPP-4 と肺傷害重症度との関連を明らかにするため、野生型マウスと CD26/DPP-4 ノックアウトマウスを用いて、肺傷害のパラメータを評価した。肺傷害のパラメータとして、気管支肺泡洗浄液中の細胞数、蛋白濃度、炎症性サイトカイン濃度を用いた。

### 4. 研究成果

細胞実験では肺血管内皮細胞、気道上皮細胞とも CD26/DPP-4 発現量の違いにより、炎症応答、増殖能、細胞間透過性調整能への影響を認めた。

(Takahashi Y, Kawasaki T, et al. Cells, 2021 より、以下に代表的結果を引用する)

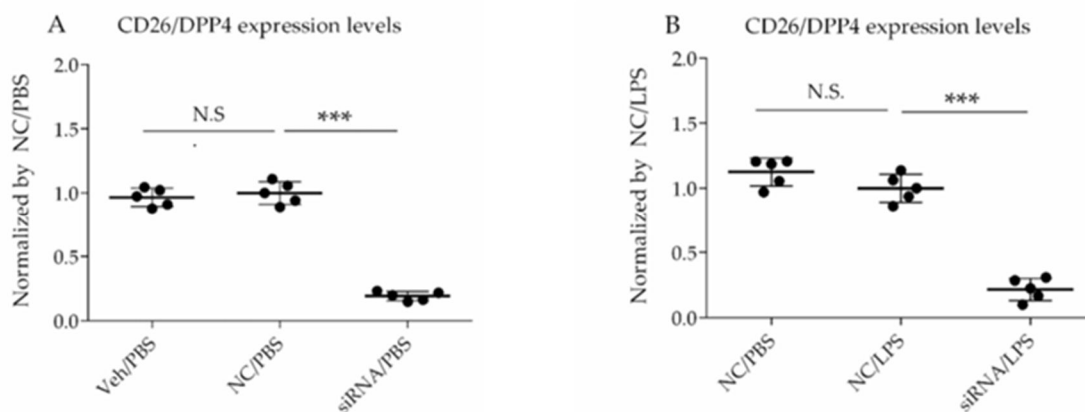


Fig. 1 肺微小血管内皮細胞への siRNA 投与により、LPS 刺激に関わらず CD26/DPP-4 発現が抑制された。

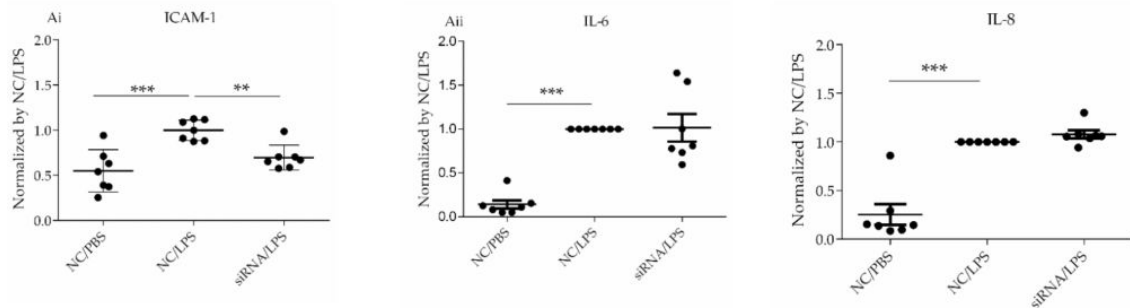


Fig. 2 CD26/PPP-4 発現抑制により、炎症マーカーである ICAM-1 発現が低下したが、培養上清中の IL-6、IL-8 は不変であった。

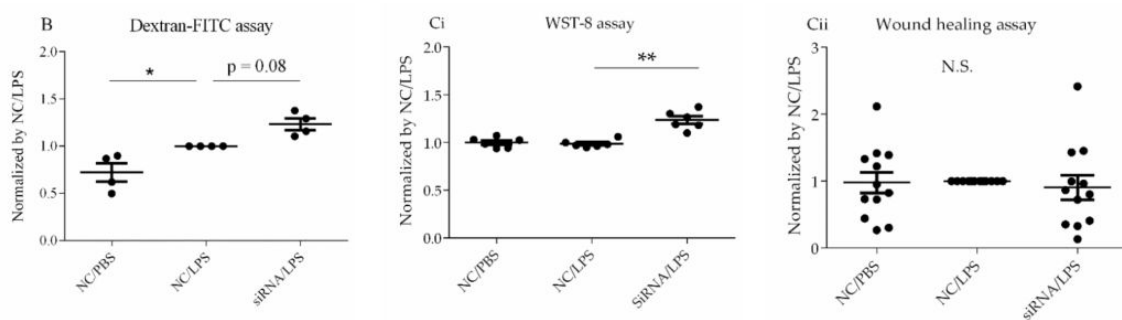


Fig. 3 CD26/PPP-4 発現抑制により、Dextran-FITC assay にて細胞間透過性が亢進し、WST-8 assay にて細胞増殖能が亢進した。一方で、Wound healing assay にて遊走能への影響はなかった。

動物実験では CD26/PPP-4 発現の有無により、肺傷害の程度に差をみとめた。  
(データ非表示)

以上のことから、CD26/DPP-4 は ARDS 病態に関連する多様な細胞機能へ影響し、ARDS といった炎症性呼吸器病態の治療標的となりうることが示唆され、新規治療戦略につながる可能性がある。

#### 【引用文献】

[1] Takahashi Y, Kawasaki T, Sato H, Hasegawa Y, Dudek SM, Ohara O, et al. Functional Roles for CD26/DPP4 in Mediating Inflammatory Responses of Pulmonary Vascular Endothelial Cells. *Cells* 2021;10. DOI: 10.3390/cells10123508

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Yukiko, Kawasaki Takeshi, Sato Hironori, Hasegawa Yoshinori, Dudek Steven M., Ohara Osamu, Tatsumi Koichiro, Suzuki Takuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Roles for CD26/DPP4 in Mediating Inflammatory Responses of Pulmonary Vascular Endothelial Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3508 ~ 3508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells10123508	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

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 S. Sato, T. Kawasaki, R. Hatano, Y. Koyanagi, Y. Takahashi, S. Sakao, K. Ohnuma, C. Morimoto, S. M. Dudek, K. Tatsumi, T. Suzuki
2. 発表標題 LPS-induced lung injury is attenuated in CD26/DPP4 deficient mice
3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukiko Takahashi, Takeshi Kawasaki, Hironori Sato, Yoshinori Hasegawa, Steven M. Dudek, Osamu Ohara, Koichiro Tatsumi, and Takuji Suzuki
2. 発表標題 Potential Functional Roles for CD26/Dipeptidyl Peptidase-4 in Mediating Responses of Human Lung Microvascular Endothelial Cells
3. 学会等名 ATS International Conference 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Syun Sato, Takeshi Kawasaki, Ryo Hatano, Yu Koyanagi, Yukiko Takahashi, Seiichiro Sakao, Kei Ohnuma, Chikao Morimoto, Steven M. Dudek, Koichiro Tatsumi, Takuji Suzuki
2. 発表標題 Alleviation of mouse LPS-induced lung injury by CD26/DPP4 deficiency
3. 学会等名 APSR 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 S. Sato, T. Kawasaki, R. Hatano, Y. Koyanagi, Y. Takahashi, S. Sakao, K. Ohnuma, C. Morimoto, S. M. Dudek, K. Tatsumi
2 . 発表標題 LPS-induced lung injury is attenuated in CD26/DPP4 deficient mice
3 . 学会等名 ATS International Conference 2021 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Y. Takahashi, T. Kawasaki, S. Sato, K. Yu, S. M. Dudek, K. Tatsumi
2 . 発表標題 Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase-4 Expression Causes Anti-Inflammatory and Pro-Proliferative Effects in Human Lung Microvascular Endothelial Cells
3 . 学会等名 ATS International Conference 2020 ( 国際学会 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 S. Sato, T. Kawasaki, R. Hatano, Y. Koyanagi, Y. Takahashi, S. Sakao, K. Ohnuma, C. Morimoto, S. M. Dudek, K. Tatsumi
2 . 発表標題 LPS-induced lung injury is attenuated in CD26/DPP4 deficient mice
3 . 学会等名 ATS International Conference 2021 ( 国際学会 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Y. Takahashi, T. Kawasaki, S. Sato, K. Yu, S. M. Dudek, K. Tatsumi
2 . 発表標題 Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase-4 Expression Causes Anti-Inflammatory and Pro-Proliferative Effects in Human Lung Microvascular Endothelial Cells
3 . 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術集会
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Takahashi, T. Kawasaki, S. Sato, K. Yu, S. M. Dudek, K. Tatsumi
2. 発表標題 Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase-4 Expression Causes Anti-Inflammatory and Pro-Proliferative Effects in Human Lung Microvascular Endothelial Cells
3. 学会等名 ATS International Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Kawasaki, W. Chen, K. Tatsumi, S. M. Dudek
2. 発表標題 Dynamic Modulation of Dipeptidyl Peptidase-4 in LPS-Induced Lung Injury in Mice
3. 学会等名 ATS International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	高橋 由希子  (Takahashi Yukiko)		
研究協力者	佐藤 峻  (Sato Syun)		
研究協力者	波多野 良  (Hatano Ryo)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	佐藤 裕範  (Sato Hironori)		
研究協力者	小原 収  (Ohara Osamu)		
研究協力者	森本 幾夫  (Morimoto Chikao)		
研究協力者	巽 浩一郎  (Tatsumi Koichiro)		
研究協力者	鈴木 拓児  (Suzuki Takuji)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関