

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03471

研究課題名（和文）ヒト免疫特有の炎症性因子IL-26に基づく慢性炎症病態の解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Understanding of detailed pathology and development of novel molecular targeted therapy for the treatment of refractory chronic inflammatory diseases based on the inflammatory cytokine IL-26

研究代表者

森本 幾夫（Morimoto, Chikao）

順天堂大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：30119028

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：IL-26は近年、様々な慢性炎症疾患で発現増加が報告されている炎症性サイトカインだが、マウスには欠損した遺伝子であり、従来のマウス疾患モデルでは見逃されていたヒト炎症病態特有のKey因子である。本研究では慢性炎症病態におけるIL-26の機能を多臓器横断的に解明し、免疫難病に対する有効な抗炎症療法を開発するための基盤研究を行った。

ヒトIL-26バクテリア人工染色体トランスジェニックマウスを用いて、IL-26は乾癬や炎症性腸疾患、慢性移植片対宿主病(GVHD)、関節リウマチなど多くの炎症性疾患の病態に関与していることを示した。樹立したヒト化抗IL-26中和抗体による新規治療法の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、サイトカインやその受容体に結合してその機能を阻害する抗体医薬が様々な自己免疫疾患やアレルギー疾患の治療薬として承認されている。IL-26は主にTh17細胞が産生する炎症性サイトカインだが、マウスには欠損した遺伝子であり、従来のマウス疾患モデルでは見逃されていた因子であるため、まだその機能については明らかにすべき点が多い。

代表者らはヒトIL-26トランスジェニックマウスを用いて、様々な炎症性疾患モデルにおけるIL-26の役割を解明し、IL-26の中和抗体を開発した。IL-26抗体が炎症と組織の線維化を制御できる新たな治療薬となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：IL-26 is a Th17 cytokine, with its gene being absent in rodents. Without accessible animal models due partly to the absence of the IL-26 gene in mice, IL-26 role in inflammatory disorders is not clearly characterized. Utilizing human IL-26 bacterial artificial chromosome transgenic (hIL-26Tg) mice, we have investigated the in vivo effects of IL-26 in various inflammation models such as psoriasis model, colitis model, arthritis model and chronic graft-versus-host disease models. IL-26 is associated with the exacerbated inflammation and fibroproliferation. Moreover, IL-26 markedly enhanced the infiltration of T cells and neutrophils and augmented Th17 response associated with enhanced levels of G-CSF, IL-1 and IL-6. Taken together, our data elucidate the novel in vivo effects of IL-26 and strongly suggest that a humanized neutralizing anti-IL-26 monoclonal antibody may be a potential therapeutic agent for the treatment of refractory chronic inflammatory diseases.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：IL-26 炎症性サイトカイン 慢性炎症 自己免疫疾患 ヒト免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで CD26/DPP4 分子のヒト免疫系における役割の解明を続けてきた過程で、CD26 分子を介したシグナルがヒト CD4 T 細胞の IL-26 産生に重要であることを見出した。IL-26 は 2000 年に同定され、主にヒト Th17 細胞から産生されることが報告されている。近年、乾癬や炎症性腸疾患、関節リウマチなど多様な慢性炎症疾患の炎症局所での発現増加が報告されているが、マウスには欠損した遺伝子であり、従来のマウス疾患モデルでは見逃されていたヒト炎症病態特有の分子である。

ステロイドや免疫抑制剤に加え、シグナル阻害剤、生物学的製剤の登場により、自己免疫疾患の病態制御は目覚ましい進歩を遂げた。代表的なサイトカインや細胞表面分子の多くは、遺伝子改変マウスを用いた機能解析が既に検討され、画期的な治療標的の探索は年々難しくなっている。一方で、マウスと比べヒト免疫の研究は実験材料の入手の難しさや量的な制限から未解明な点は多く、CD26 分子や IL-26 分子のようにヒトとマウスで免疫系における役割が異なる分子、マウスでは欠損している遺伝子に関しては、機能解明と治療標的としての有用性評価が期待される。そこで、研究代表者のグループではヒト IL-26 バクテリア人工染色体(BAC)トランスジェニック(hIL-26Tg)マウスやヒト IL-26 の機能を阻害できる中和抗体など独自の IL-26 研究ツールを開発し、IL-26 が臓器の線維化や血管新生と炎症性細胞浸潤を引き起こすことを見出したが、IL-26 の炎症病態における役割や機能、発現細胞や受容体などまだ解明すべき点は非常に多い。本研究では開発した IL-26 研究ツールを用いた疾患モデルにより、慢性炎症病態における IL-26 の機能を多臓器横断的に解明し、革新的な抗炎症療法を開発するための基盤研究を行う。

2. 研究の目的

マウスの炎症疾患モデルの中には数日から 1 週間の短い期間で炎症を誘発する急性炎症のモデルがあるが、ヒトの自己免疫疾患の多くは長期的に寛解と再発を繰り返すような慢性炎症によるものである。そこで、長期間炎症が持続するような慢性炎症モデルを用いて、病態への IL-26 の関与を多臓器横断的に解明し、IL-26 を分子標的とした革新的な抗炎症療法の開発に繋げることを目的とした。

(1) まだ有効な治療法が確立されていない難治性免疫疾患の一つに炎症性腸疾患がある。これまでにクローン病でも潰瘍性大腸炎でも大腸炎症部位に IL-26 産生細胞が集積していることが免疫染色にて示されていた。本研究では、英 Oxford 大との国際共同研究で、潰瘍性大腸炎患者の大腸炎症部位に集積する CD8 T 細胞に着目し、シングルセル RNA シーケンス(scRNAseq)によるサブセット解析を行い、新たな IL-26 産生細胞の同定とその役割の解明を目的とした。

(2) 全身性の慢性炎症モデルとして移植片対宿主病(GVHD)に着目し、hIL-26Tg マウスの骨髄および脾臓 T 細胞を移植する慢性アロ(同種異種)GVHD モデルと、ヒト臍帯血単核球を免疫不全マウスに移植する慢性異種 GVHD モデルを用いて、IL-26 が免疫系に及ぼす影響について解析を行った。また、樹立したヒト化抗 IL-26 中和抗体による治療効果についても解析を行った。

3. 研究の方法

(1) hIL-26Tg マウス

米 Vanderbilt 大との国際共同研究で、ヒト IL-26 の転写開始点の上流と下流を含む 190kb を組み込んだ BAC Tg マウス(C57BL/6 マウスを遺伝的背景に持つ)を開発した。このマウスは通常の飼育時ではヒト IL-26 をほとんど発現しておらず、ヒトと同様に炎症誘発時に活性化した細胞から IL-26 が産生されること、ヒト IL-26 がヒトの細胞と同様にマウスの細胞にも作用することは確認している(Crit Rev Immunol. 2016)。

(2) デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発性大腸炎モデル

DSS を 2.5-3.0%で含む水を C57BL/6 マウスに自由摂取させると 5-7 日の期間で下痢や血便が生じて体重が急激に減少する急性大腸炎が誘発される。1.0%DSS 含有水を 2 週間以上連続して C57BL/6 マウスに自由摂取させると体重が緩やかに減少する大腸炎モデルを確立した。また、2.0%DSS 含有水の 6 日間摂取と通常の水の 8 日間摂取を交互に繰り返すことで、寛解と大腸炎の再発を繰り返すモデルを確立した。

(3) 慢性 GVHD モデル

アロ GVHD モデルでは、B10.BR レシピエントマウスに day -4 と-3 に 120 mg/kg でシクロフォスファミドを連日で腹腔内投与を行った後、day -2 と-1 にトータル 4.25 Gy の放射線を連日で全身に照射し、hIL-26Tg マウスおよび IL-26 を発現しない対照マウスの T 細胞除去骨髄(8×10^6 個)と脾臓 T 細胞(5×10^4 個)を尾静脈から移植した。慢性異種 GVHD モデルでは、重度の免疫不全(NOG)マウスに day -1 にトータル 1.0 Gy の放射線を全身に照射し、ヒト臍帯血単核球(5×10^6 個)を尾静脈から移植した。マウスの生存を毎日確認し、体重は週 2 回測定を行った。GVHD を発症し、体重減少を起こしたマウスの皮膚・肝臓・大腸・肺を回収し、炎症スコアを病理学的に評価するとともに、フローサイトメトリーによる浸潤ドナー免疫細胞の解析、ドナー CD4, CD8 T 細胞のサブセット解析、ならびにドナー CD4, CD8 T 細胞をセルソーターで精製した後、

定量 RT-PCR にてエフェクター分子の遺伝子発現解析を行った。また、multiplex assay によりマウス血清中のサイトカイン・ケモカインの多項目解析を行った。

4. 研究成果

(1) 潰瘍性大腸炎における IL-26 産生 CD8 T 細胞サブセットの同定

難病指定疾患である潰瘍性大腸炎は、激しい下痢や血便、強い腹痛や発熱などを主な症状とし、増悪と寛解を繰り返す治療が難しい自己免疫疾患である。大腸の粘膜層に存在する CD4 T 細胞の異常とともに、CD8 T 細胞による組織障害の関与が考えられているが、その詳細については不明であった。英 Oxford 大学病院で内視鏡検査を受けた潰瘍性大腸炎患者および健常者の大腸生検組織から細胞を抽出し、セルソーターを用いて CD8 T 細胞を分取した後、scRNAseq により CD8 T 細胞の遺伝子発現パターンを 1 細胞レベルで解析した。腸管は食物由来の外來抗原やアレルギー起因物質、病原性微生物などに常に曝されている場所であり、全身の免疫系とは異なる特殊な免疫細胞によって独自の生体防御システムを備えているが、本研究により、大腸に局在する CD8 T 細胞は 14 もの非常に多様な細胞集団で形成されていることを見出した(図 1 左)。さらに、潰瘍性大腸炎患者と健常者を比較した結果、潰瘍性大腸炎患者では大腸に常在するメモリー CD8 T 細胞の割合が著しく減少していた一方で、IL-26 を産生する CD8 T 細胞と活性化した細胞傷害性 CD8 T 細胞の割合が大きく増加していた(図 1 右)。IL-26 はこれまでに主に CD4 T 細胞、特に Th17 細胞から産生されることが知られていたが、腸管のような粘膜免疫系には IL-26 を産生する CD8 T 細胞サブセットが存在し、潰瘍性大腸炎ではその細胞集団が著しく増加していることが示された(Nat Med. 2020)。

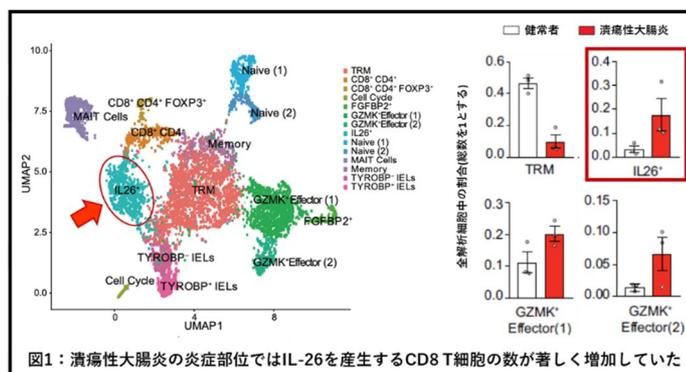


図1：潰瘍性大腸炎の炎症部位ではIL-26を産生するCD8 T細胞の数が著しく増加していた

この潰瘍性大腸炎患者の大腸組織を用いた解析により、炎症性因子 IL-26 が大腸では CD4 T 細胞だけでなく CD8 T 細胞によっても産生されていることが初めて明らかとなり、潰瘍性大腸炎の病態に IL-26 が関与している可能性が考えられた。大腸炎のマウスモデルとして、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)含有水を飲ませるモデルがよく使われるが、低濃度の DSS 含有水を長期間連続して飲ませるモデルや、DSS 含有水と通常の水を一定期間ずつ交互に飲ませるモデルが慢性大腸炎モデルとして報告されている。現在、DSS 含有水を hIL-26Tg マウスおよび IL-26 を発現しない対照マウスに飲ませる慢性大腸炎モデルにて、IL-26 が大腸炎の発症・悪化にいかに関与しているのか、病態メカニズムの詳細な解析を進めている。

(2) 慢性 GVHD モデルを用いた IL-26 が免疫系に及ぼす影響の解析

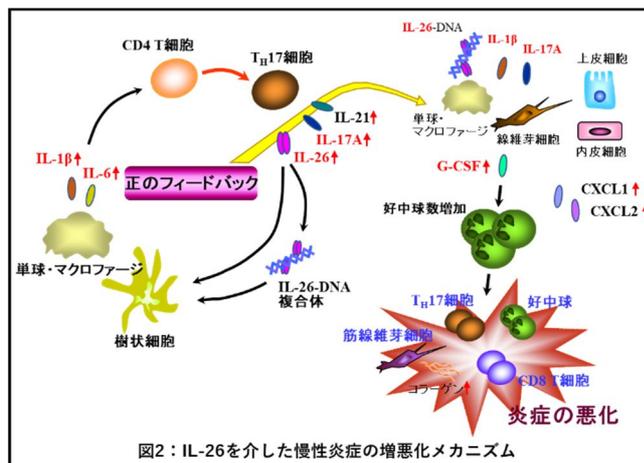
造血幹細胞移植は、白血病や悪性リンパ腫などの血液のがんや再生不良性貧血など正常な血液を作ることが困難となる病気の患者に対して、他者(提供者)の造血幹細胞を移植する治療法だが、提供者の免疫細胞、中でも特に T 細胞が移植患者(宿主)の細胞を異物とみなして攻撃してしまうことで GVHD と呼ばれる合併症が起こることがあり、移植から発症までの日数や症状から急性 GVHD と慢性 GVHD に二分される。

hIL-26Tg マウスの骨髄と脾臓 T 細胞を移植した B10.BR マウスは、IL-26 を産生しない対照マウスの細胞を移植した B10.BR マウスと比較して、肺・肝臓・大腸の炎症スコアが悪化した。そこで、それらの臓器に集積している免疫細胞を解析したところ、hIL-26Tg マウスの細胞を移植したマウスのいずれの臓器でも好中球が非常に多く浸潤していることを見出した。さらに、それらの臓器に集積しているドナー CD4 T 細胞と CD8 T 細胞をセルソーターで精製し、エフェクター機能を解析した結果、hIL-26Tg マウスの細胞を移植したマウスの肺や肝臓に浸潤したドナー CD4 T 細胞は IL-17A と IL-21 の発現が高く、Th17 細胞応答が増強していることが示された。また、肺・肝臓・大腸の組織全体の炎症関連因子の mRNA 発現解析と、マウス血液中の炎症関連因子の多項目解析を行った結果、hIL-26Tg マウスの細胞を移植したマウスでは、CD4 T 細胞の中でも Th17 細胞がその機能を発揮するうえで重要なサイトカイン IL-1β と IL-6、さらには好中球の分化と成熟に重要な顆粒球コロニー形成刺激因子 G-CSF の発現が高いことを見出した。

慢性異種 GVHD モデルでは、ヒトの臍帯血単核球を NOG マウスに移植し、毛並みの悪化や体重減少などの軽度の GVHD 症状が観察された後、研究代表者グループが開発した IL-26 の機能を阻害できるヒト化抗 IL-26 中和抗体を投与すると、体重減少が軽度になり、表皮の肥厚や毛包消失といった皮膚症状の悪化も抑えられ、生存日数も著しく延長した。また、IL-26 抗体を投与することで、ドナー CD4 T 細胞の IL-17A の産生が低下し、肺や肝臓の IL-1β・IL-6・G-CSF の発現も低下し、異常に増加していた好中球の数も減少することが示された。また、肺で特に観察された α-SMA 陽性の筋線維芽細胞とコラーゲン堆積量の増加も IL-26 抗体投与によって抑えられ、IL-26 抗体治療は臓器線維化の抑制にも働くことが示された。

GVHD や自己免疫疾患の治療薬を開発するうえで、がん細胞や病原体に対する正常な免疫応答も抑制し過ぎてしまうことによるがんの発生・再発や日和見感染のリスクが極めて重要な課題となる。そこで、IL-26 抗体投与が腫瘍免疫に与える影響を解析するために、レシピエントのNOG マウスと同種同系の B 細胞リンパ腫である A20 にルシフェラーゼを組み込んだ細胞を移植し、in vivo imaging system にて腫瘍細胞のモニタリングを行った。その結果、IL-26 抗体を投与したマウスでも、対照 IgG 抗体を投与したマウスと同程度の移植片対白血病(GVL)効果が認められることが示された。このことは、IL-26 抗体を投与してもドナーCD8 T 細胞の細胞傷害関連因子の発現には影響しないことによると予想される。

以上の結果から、慢性 GVHD では、主に CD4 T 細胞から産生された IL-26 が樹状細胞やマクロファージなどの周囲の免疫細胞に IL-1 β や IL-6 を産生させることで、CD4 T 細胞から Th17 細胞への分化が促進され、Th17 細胞が産生する IL-17A や IL-1 β が協調的に作用して G-CSF 産生を増加させることで、肺や肝臓、大腸などの組織に異常な数の好中球を集積させることを明らかにした(図2)。本研究により、IL-26 が全身の慢性炎症を悪化させるメカニズムの一端を明らかにすることができ、ヒト化抗 IL-26 抗体によって IL-26 の働きを阻害することで、症状が劇的に改善することが示された(Am J Transplant. 2022)。



(3) 今後の展望

IL-26 は炎症の悪化と線維化の亢進の両方に関与していると考えられる。現在、hIL-26Tg マウスを用いた DSS 誘発性慢性大腸炎モデル、コラーゲン誘発性関節炎モデル、ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルなど様々な疾患モデルにおける IL-26 の機能解析を進めている。また、IL-26 ががんの増殖や浸潤・転移、チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得(Cell Death Dis. 2021)、腫瘍免疫にも影響を与える可能性が考えられる。難治性の慢性炎症疾患や線維化関連疾患、がんに対して、IL-26 を標的とした新たな治療法の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Saeki H, Yamamoto A, Song D, Shirakawa Y, Iyama S, Sato T, Iwao N, Harada N, Aune TM, Dang NH, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Humanized anti-IL-26 monoclonal antibody as a novel targeted therapy for chronic graft-versus-host disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Transplant.	6. 最初と最後の頁 2804-2820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/atj.17178	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 Santos MF, Rappa G, Fontana S, Karbanova J, Aalam F, Tai D, Li Z, Pucci M, Alessandro R, Morimoto C, Corbeil D, Lorico A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-Human CD9 Fab Fragment Antibody Blocks the Extracellular Vesicle-Mediated Increase in Malignancy of Colon Cancer Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 2474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11162474	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 Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Sato S, Takahashi Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dudek SM, Tatsumi K, Suzuki T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiol Rep.	6. 最初と最後の頁 e15645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15645	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 Kobayashi S, Fugo K, Hatano R, Yamazaki K, Morimoto C, Terawaki H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Anti-glomerular basement membrane disease concomitant with MPO-ANCA positivity concurrent with high serum levels of interleukin-26 following coronavirus disease 2019 vaccination.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1043-1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1027-22	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 -

1. 著者名 Itoh Takumi, Hatano Ryo, Horimoto Yoshiya, Yamada Taketo, Song Dan, Otsuka Haruna, Shirakawa Yuki, Mastuoka Shuji, Iwao Noriaki, Aune Thomas M., Dang Nam H., Kaneko Yutaro, Okumura Ko, Morimoto Chikao, Ohnuma Kei	4. 巻 12
2. 論文標題 IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple-negative breast cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03787-5	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 Ono-Ohmachi Aiko, Yamada S, Uno S, Tamai M, Soga K, Nakamura S, Udagawa N, Nakamichi Y, Koide M, Morita Y, Takano T, Itoh T, Kakuta S, Morimoto Chikao, Matsuoka S, Iwakura Y, Tomura M, Kiyono H, Hachimura S, Nakajima-Adachi H	4. 巻 14
2. 論文標題 Effector memory CD4+T cells in mesenteric lymph nodes mediate bone loss in food-allergic enteropathy model mice, creating IL-4 dominance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00434-2	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 Komiya Eriko, Tominaga Mitsutoshi, Hatano Ryo, Kamikubo Yuji, Toyama Sumika, Sakairi Hakushun, Honda Kotaro, Itoh Takumi, Kamata Yayoi, Tsurumachi Munehiro, Kishi Ryoma, Ohnuma Kei, Sakurai Takashi, Morimoto Chikao, Takamori Kenji	4. 巻 149
2. 論文標題 Peripheral endomorphins drive mechanical alloknesis under the enzymatic control of CD26/DPPIV	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.08.003	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 -

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 26
2. 論文標題 Single-cell atlas of colonic CD8+ T cells in ulcerative colitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Med.	6. 最初と最後の頁 1480-1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-1003-4	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 Kaneko Y, Hatano R, Hirota N, Isambert N, Trillet-Lenoir V, You B, Alexandre J, Zalcman G, Valleix F, Podoll T, Umezawa Y, Takao S, Iwata S, Hosono O, Taguchi T, Yamada T, Dang NH, Ohnuma K, Angevin E, Morimoto C.	4. 巻 9
2. 論文標題 Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti-CD26 antibody.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomark Res.	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40364-021-00273-0.	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 Pan K, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH.	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 CD26/Dipeptidyl Peptidase IV and Its Multiple Biological Functions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cureus.	6. 最初と最後の頁 e13495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.13495.	査読の有無 無
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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Shirakawa Y, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Okumura K, Morimoto C.
2. 発表標題 IL-26 facilitates cartilage destruction and infiltration of inflammatory cells into synovium in a collagen induced arthritis model.
3. 学会等名 第51回日本免疫学会, ポスター発表, 熊本
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古宮栄利子, 小島豪, 冨永光俊, 森本幾夫, 高森建二.
2. 発表標題 加齢皮膚におけるアロネーシスの発症機構の解明.
3. 学会等名 第17回加齢皮膚医学研究会, 口頭発表, Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子, 富永光俊, 波多野良, 外山扇雅, 伊藤匠, 鎌田弥生, 本田耕太郎, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二.
2. 発表標題 CD26/dipeptidyl-peptidase IVは機械的かゆみの調節因子である.
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会, 口頭発表, Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hatano R, Otsuka H, Itoh T, Saeki H, Yamamoto A, Shirakawa Y, Iyama S, Iwao N, Sato T, Yamada T, Morimoto C, Ohnuma K.
2. 発表標題 Anti-interleukin-26 therapy for the control of chronic inflammation in GVHD.
3. 学会等名 第83回日本血液学会, 口頭発表, Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K.
2. 発表標題 CD26/DPPIV regulates mechanical alloknosis at the periphery.
3. 学会等名 11th World Congress on Itch (WCI), 口頭発表, Web開催 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K.
2. 発表標題 Mu-opioid ligand endomorphin induces alloknosis at the periphery.
3. 学会等名 第46回日本研究皮膚科学会, 口頭発表, Web開催
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Komiya, Ryo Hatano, Takumi Itoh, Kotaro Honda, Yayoi Kamata, Sumika Toyama, Catharina Sagita Moniaga, Haruna Otsuka, Nobuaki Takahashi, Kei Ohnuma, Mitsutoshi Tominaga, Chikao Morimoto, Kenji Takamori.
2. 発表標題 Endomorphin preferentially induces mechanical allodynia under the control of DPPIV enzyme.
3. 学会等名 第45回日本研究皮膚科学会, 口頭発表, Web開催
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 抗CD26抗体と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法.	発明者 森本幾夫、波多野良、大沼圭、金子有太郎.	権利者 ワイズ・エー・シー株式会社、学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-091761	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 抗癌剤への抵抗性改善剤.	発明者 森本幾夫、大沼圭、波多野良、伊藤匠、金子有太郎.	権利者 ワイズ・エー・シー株式会社、学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/021576	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 抗癌剤への抵抗性改善剤	発明者 森本幾夫、大沼圭、波多野良、伊藤匠、金子有太郎	権利者 ワイズ・エー・シー株式会社、学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-099449	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>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://sites.google.com/view/menekibyogan/ 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/</p>
--

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	波多野 良 (HATANO Ryo) (30638789)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任准教授 (32620)	
研究分担者	大沼 圭 (OHNUMA Kei) (10396872)	順天堂大学・大学院医学研究科・非常勤講師 (32620)	
研究分担者	岩田 哲史 (IWATA Satoshi) (00396871)	順天堂大学・大学院医学研究科・非常勤講師 (32620)	

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