

CD26の自己免疫病、免疫異常症の先端治療法としての分子標的療法の基礎的研究

森本 幾夫 (東京大学 医科学研究所 教授)

【概要】

CD26分子は110kDaの膜蛋白であり、dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)酵素を含む、ヒトT細胞共刺激分子である。我々はCD26単クローン抗体開発、cDNAクローニングを世界に先駆けて行い、CD26の様々な機能を確立してきた。組み換え可溶性CD26 (sCD26)はin vitroで抗原特異的メモリーT細胞反応を増強し、このメカニズムとしてマクロファージ(M ϕ)上のCD86が発現誘導されること、さらにCD26がM ϕ 上のcaveolin-1と結合することでCD86の発現上昇が誘導されることを明らかとした。本研究では、CD26の機能と構造との関係を解明し、自己免疫病を中心として免疫病の先端治療を目的とした分子標的療法の確立を目指した基礎研究を行う。平成17年～21年で次の3点を明らかにする。

- (1)可溶性CD26によるCD86発現亢進の分子機構とその活性ドメインの研究
- (2)CD26共刺激・リガンドの同定とシグナル伝達機構及び機能発現の解析
- (3)CD26及びその関連分子の臨床的意義及び臨床応用の研究

【期待される成果】

森本らは、ヒトCD26単クローン抗体の開発、cDNAの単離世界に先駆けて行い、CD26の構造及び様々な機能を確立してきた。CD26強陽性T細胞は、炎症部位に最も遊走しやすい関節リウマチ等の炎症局所での集積が報告され、炎症のエフェクターT細胞とされている。このCD26の共刺激リガンドの同定や詳しい分子レベルでのシグナル伝達機構をさらに明らかにすることで、CD26の自己免疫病や免疫不全症などの病気への関わりやこれら病気の分子標的療法としての新しい免疫制御治療法の開発に繋がる。

【関連の深い論文・著書】

- ・ Ohnuma K, Yamochi T, Uchiyama M, Nishibashi K, Yoshikawa N, Shimizu N, Iwata S, Tanaka H, Dang NH, Morimoto C. CD26 up-regulates expression of CD86 on antigen-presenting cells by means of caveolin-1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004;101:14186-91
- ・ Kobayashi S, Ohnuma K, Uchiyama M, Iino K, Iwata S, Dang NH, Morimoto C. Association of CD26 with CD45RA outside lipid rafts attenuates cord blood T-cell activation. Blood. 2004.103:1002-10

【研究期間】 平成17～21年度

【研究経費】 86,200,000円

【ホームページ】 な し