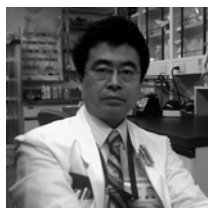


【若手研究(S)】 生物系 (医歯薬学Ⅱ)



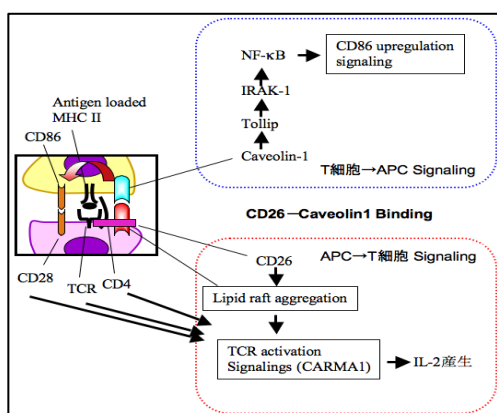
研究課題名 ヒト T 細胞共刺激分子 CD26-カベオリン系を 標的とした移植免疫寛容誘導の基盤研究

東京大学・医科学研究所・助教 おおぬま けい
大 沼 圭

研究分野：医歯薬学
キーワード：小児血液学

【研究の背景・目的】

CD26 分子は 110kDa の膜糖蛋白でヒトメモリー T 細胞に選択的に発現し、抗原提示細胞 (APC) 上の caveolin-1 (cav-1) を介したメモリー T 細胞の増殖や炎症性サイトカインの産生に深く関わっている T 細胞分子である。



造血幹細胞移植は難治性の白血病や再生不良性貧血などの血液疾患や代謝異常症を治癒に至らしめる治療法として確立しているが、同種免疫反応の GVHD (graft-versus-host disease, 移植片対宿主病) は依然重要な合併症であり、一方で、GVHD 予防・治療薬の免疫抑制剤による日和見感染症は極めて重篤である。これら疾患の治療成績の向上は移植後免疫異常症の抑制とともに易感染性の排除であるが、いまだ最良のコントロールは得られていない。また、HLA 不一致臍帯血移植は移植ドナーの拡大をもたらしたが、GVHD はやはり重大な合併症となっている。そこで、本研究では、新たな T 細胞共刺激系 CD26-カベオリン系という新規分子基盤に基づき、免疫異常症、特に、GVHD などの先端治療開発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ことを目標とした。

【研究の方法】

ヒト T 細胞がエフェクターとして働き異種 GVHD (x-GVHD) を発症するマウス (hu-PBL-SCID) を用いて、GVHD におけるヒト T 細胞 CD26 分子の機能解析と、抗原特異的免疫における cav-1-Ig 融合タンパクによる CD26-カベオリン系のブロックによる免疫寛容誘導の可能性を検討する。すなわち、[1] CD26 と caveolin-1 の相互作用をトリガーとする T 細胞の活性化機構の解明。
[2] CD26 と caveolin-1 の相互作用を標的とした分子特異的 T 細胞抑制療法の開発。

[3] 移植免疫寛容誘導における CD26 と caveolin-1 の分子生物学的解析。

【期待される成果と意義】

本研究により CD26 の共刺激リガンドの性状や臨床的意義が初めて明らかにでき、CD28/CD80/CD86 とは別経路の T 細胞共刺激分子の活性化経路の解明が期待される。本研究は CD26 の機能及び構造解析をさらに進め、炎症のエフェクター機能発現に key となる CD26 陽性 T 細胞の特異的制御及びメモリー T 細胞の抗原特異免疫反応の制御を可能にする非常に独創的かつ先駆的な研究と言え、これらの結果を踏まえて、トランスレーショナルリサーチとして臨床現場への応用へと発展させる予定である。造血幹細胞移植における拒絶反応や GVHD などの免疫異常症における治療の最終目標は、感染症に対する生体防御反応を妨げることなく異常炎症反応を特異的に抑制することである。本研究は、CD26 陽性 T 細胞がメモリー抗原提示細胞の cav-1 と相互作用する新しい分子基盤に基づいており、これらの相互作用を標的とした新規免疫抑制治療は、日和見感染を惹起することなくヒト免疫異常症を抑制するという、画期的な治療法である抗原特異的免疫寛容誘導療法につながる事が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Revisiting an old acquaintance: CD26 and its molecular mechanisms in T cell function. *Trends Immunol.* 2008;29:295-301.
- Ohnuma K, Uchiyama M, et al. Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1. *J Biol Chem.* 2007;282:10117-31.

【研究期間と研究経費】

平成 21 年度 - 25 年度

49,500 千円

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cimmuno/index.html>