

PRESS RELEASE

呼吸器基礎疾患の有無に根差した、より安全で効果的な粘膜ワクチンの最適化の研究

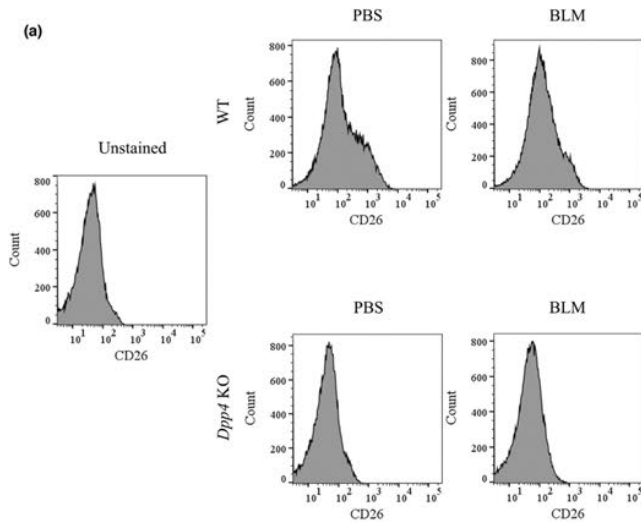
ブレオマイシン誘導性肺線維症における CD26/DPP4 の役割**Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis**

本研究成果は、2023年3月22日に科学誌「Physiological Reports」（オンライン）に掲載されました。

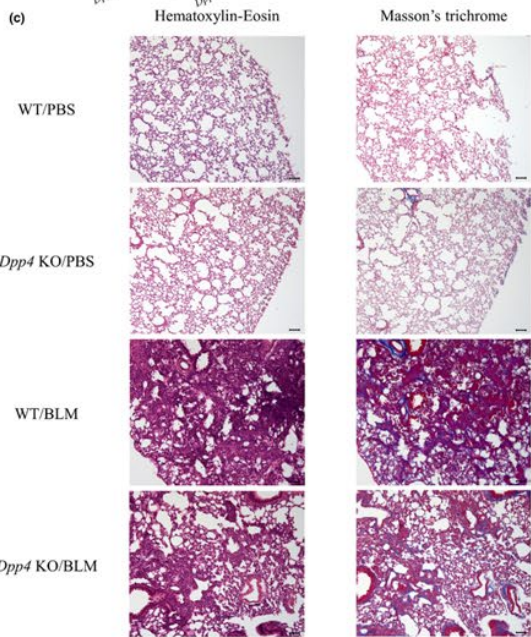
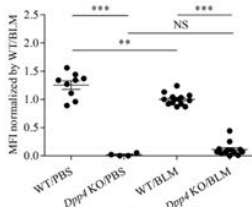
【研究成果】

肺線維症の病態には、細胞の種類とシグナル伝達経路の複雑な相互作用が関与している。肺胞上皮細胞の損傷の再発性は、肺炎の際に発生し、上皮修復の調節不全を引き起こす可能性がある。調整不全の修復は、間葉系細胞、炎症性細胞、および内皮細胞と相互作用し、線維芽細胞から筋線維芽細胞への活性化を引き起こす。CD26/ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP4)はII型膜タンパク質であり、多面的な作用 (pleiotropic effects) を媒介する。しかし、肺線維症におけるCD26/DPP4の機能的役割は明らかになっていない。本研究では、マウスブレオマイシン (BLM) 誘導性肺線維症モデルおよびヒト肺線維芽細胞 (HLF) の細胞培養系におけるDpp4欠損症の特性を明らかにすることを目指した。Dpp4ノックアウト (Dpp4 KO) マウスの肺は、C57BL/6野生型 (WT) マウスと比較して、Ashcroftスケール指数、コラーゲン含量、線維芽細胞および筋線維芽細胞の数が低かった。BLM処理後の肺におけるTgfb1とTgfb2のmRNAレベルのアップレギュレーションは、Dpp4 KOマウスではWTマウスに比べて低かった。TGF-βを介した内皮間葉転換 (EndMT) は肺線維症の機序の一つとして関与しているが、肺における部分的なEndMT細胞の数はDpp4 KOマウスとWTマウスの間で差がなかった。培養HLFにおけるコラーゲン沈着関連遺伝子であるCOL1A1の増殖能とmRNAレベルは、DPP4 small interfering RNA処理細胞で抑制された。

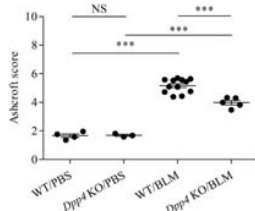
本研究は、DPP4の遺伝子欠損が、肺におけるTGF-β発現の低下と線維芽細胞活性化の抑制を介して、BLM誘導性肺線維症に対する保護効果を有することを示している。我々の研究は、CD26/DPP4阻害が肺線維症の治療戦略の可能性を示唆している。



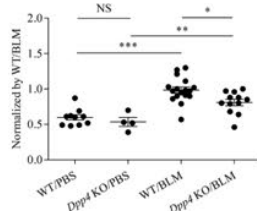
(b) CD26/DPP4 expression levels



(d) Ashcroft scores



(e) Collagen contents



Dpp4 欠損マウスおよび WT マウスにおける BLM 誘導性肺線維症。

(a、b) ブレオマイシン (BLM) または PBS で処理した *Dpp4* KO マウスおよび WT マウスの肺細胞における CD26/DPP4 発現量を、フローサイトメトリー解析を用いて平均蛍光強度 (MFI) で測定した。CD26/DPP4 の発現レベルは、WT マウスと比較して、*Dpp4* KO マウスでは有意に低いか、ほぼゼロであった ($n = 4-19$)。 (c) *Dpp4* KO マウスと WT マウスの肺組織切片において、それぞれヘマトキシリン・エオジン染色と Masson のトリクローム染色を用いて BLM 誘導性肺線維症を評価した。コラーゲン線維はマッソントリクローム染色では、異なって染色され、青色で示される。元の倍率は 100 倍。黒いスケールバー、100 μ m。 (d および e) 線維性肺傷害は、Ashcroft スコアリングシステムを用いて評価された。アッシュクロフトスコアとコラーゲン含量の指標は、*Dpp4* KO マウスの肺では WT マウスの肺よりも低かった。

発表詳細は下記の URL からご覧ください。

【掲載誌名】

Physiological Reports

【論文タイトル】

Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis

【著者】

Yu Koyanagi ¹, Takeshi Kawasaki ¹, Yoshitoshi Kasuya ², Ryo Hatano ³, Shun Sato ¹, Yukiko Takahashi ¹, Kei Ohnuma ³, Chikao Morimoto ³, Steven M Dudek ⁴, Koichiro Tatsumi ¹, Takuji Suzuki ^{1,5}

【著者所属】

1. Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
2. Department of Biomedical Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
3. Department of Therapy Development and Innovation for Immune Disorders and Cancers, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan.
4. Division of Pulmonary, Critical Care, Sleep and Allergy, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA.
5. Synergy Institute for Futuristic Mucosal Vaccine Research and Development, Chiba University, Chiba, Japan.

【DOI】10.14814/phy2.15645

【URL】<https://doi.org/10.14814/phy2.15645>

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(課題番号 19K17663、22K16163、22H03076); AMED-CREST「革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ」気道組織における病的リモデリング(線維化)機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築(No. JP20gm1210003); AMED SCARDA「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 千葉シナジーキャンパス(千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点)(JP223fa627003);厚生労働省呼吸器疾患・肺高血圧症研究グループ研究助成(課題番号 20FC1027、21FC1027)の支援の下で実施されました。

【本リリースに関するお問い合わせ先】

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点(cSIMVa) URA 大江洋子