

PRESS RELEASE : 呼吸器疾患モデルを用いた基礎疾患の有無におけるワクチン反応の解析 : 急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) の疾患モデルの作成・構築

**リポ多糖(LPS)誘発肺傷害における
CD26/Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)の役割の解明**

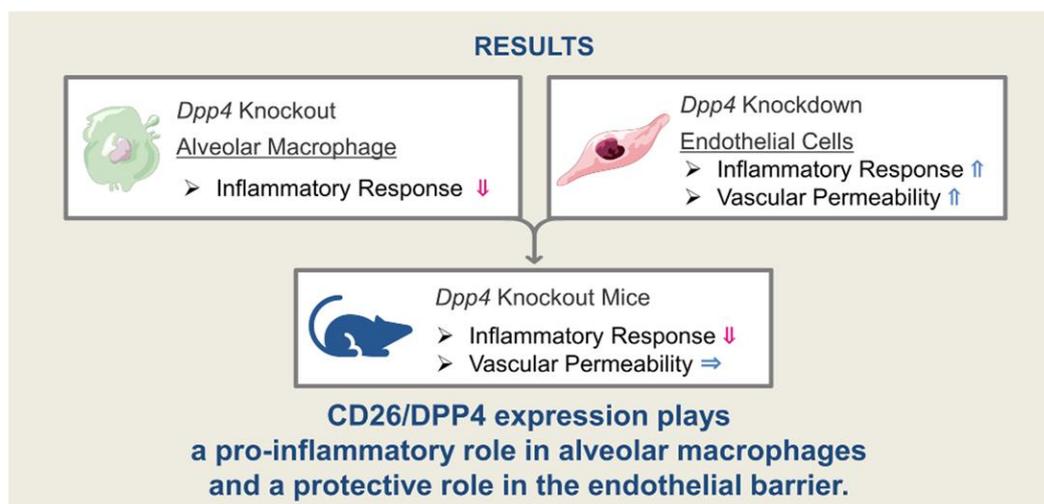
Functional roles of CD26/DPP4 in lipopolysaccharide-induced lung injury

本研究成果は、2024年4月24日に科学誌「American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology」(オンライン)に掲載されました。

『研究成果のポイント』

本研究では、難治性呼吸器疾患の一つである ARDS における CD26/Dipeptidyl peptidase-4(DPP4)の役割の解明を目指して実験を遂行しました。その結果、CD26/DPP4 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ました。したがって、DPP4 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ります。

**The Roles of CD26/DPP4
in Lipopolysaccharide-induced Lung Injury**



【要約】

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(DPP4)の役割の解明を目指して実験を遂行しました。ARDS 病態の特徴は過剰な炎症および肺微小血管の透過性の亢進です。CD26/DPP4 は、多種細胞の表面に発現し、多機能を有する II 型膜たんぱく質です。我々は以前、DPP4 阻害薬であるシタグリプチンの投与がマウスにおけるリポ多糖(LPS)誘発肺傷害を軽減することを報告しました。本研究では、マウス、単離された肺胞マクロファージ、および培養された肺微小血管内皮細胞を用いて、LPS 誘発肺傷害における CD26/DPP4 発現の機能的役割を解明しました。LPS 誘発肺傷害において、*Dpp4* ノックアウト(*Dpp4* KO)マウスでは炎症反応(気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好中球数および炎症性サイトカインレベル)が减弱しました。しかし、肺微小血管の透過性を解析した結果、*Dpp4* KO マウスと野生型マウスの間で違いは見られませんでした。*Dpp4* KO マウスから単離された肺胞マクロファージでは、LPS 刺激による TNF- α および IL-6 の産生が抑制されていました。対照的に、siRNA 投与により CD26/DPP4 発現を抑制したマウス肺微小血管内皮細胞(MLMVECs)では、LPS 刺激による ICAM-1 および IL-6 の発現が増加しました。さらに、*Dpp4* siRNA を投与された MLMVECs は、LPS 刺激により肺血管細胞単層の透過性が亢進していたため、CD26/DPP4 が内皮バリア機能の防衛的役割を果たすことが示唆されました。本研究は、*Dpp4* の遺伝子欠損がマウスにおいて LPS 誘発肺傷害における炎症反応を軽減することを示しましたが、透過性亢進は軽減されませんでした。これらのことは、肺の構成細胞によって CD26/DPP4 が異なる機能的役割を持つ可能性を示唆しています。CD26/DPP4 は ARDS の潜在的な治療標的であり、CD26/DPP4 が有する ARDS の病態に関連する多様な役割をさらに探索する必要があります。

NEW & NOTEWORTHY:

我々は、CD26/DPP4 遺伝子欠損マウスおよび siRNA により CD26/DPP4 発現を抑制した培養肺細胞を用いて、ARDS の病態における CD26/DPP4 の機能的役割について研究しました。本研究は、CD26/DPP4 の発現が肺胞マクロファージにおいて炎症誘発性の役割を担い、一方で、内皮バリアにおいては保護的役割を果たすことが示唆されました。*Dpp4* 遺伝子欠損は、マウスの LPS 誘発肺傷害において炎症反応を抑制しますが、細胞間透過性の亢進を抑制しないため、肺の構成細胞における CD26/DPP4 発現の異なる役割を介している可能性が示唆されました。

また、呼吸器疾患モデルを用いた病態解析を実施し、呼吸器疾患モデルを用いた基礎疾患の有無におけるワクチン反応解析研究への基盤を構築しています。

発表詳細は下記の URL からご覧ください。

【掲載誌名】

American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology

【論文タイトル】

Functional roles of CD26/DPP4 in lipopolysaccharide-induced lung injury

【著者】

Shun Sato^{1,2}, Takeshi Kawasaki¹, Ryo Hatano³, Yu Koyanagi¹, Yukiko Takahashi¹, Kei Ohnuma³, Chikao Morimoto³, Steven M Dudek⁴, Koichiro Tatsumi¹, Takuji Suzuki^{1,2}

【著者（日本語表記）】

佐藤 峻^{1,2}, 川崎 剛^{1*}, 波多野 良³, 小柳 悠¹, 高橋 由希子¹, 大沼 圭³, 森本 幾夫³, Steven M. Dudek⁴, 巽 浩一郎¹, 鈴木 拓児^{1,2}

【著者所属】

1. 千葉大学 大学院医学研究院 呼吸器内科学
2. 千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点
3. 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
4. Division of Pulmonary, Critical Care, Sleep and Allergy, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States.

*Correspondence: kawatake@chiba-u.jp

【DOI】[10.1152/ajplung.00392.2022](https://doi.org/10.1152/ajplung.00392.2022)

【URL】<https://doi.org/10.1152/ajplung.00392.2022>

【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）；2019年度「GSKジャパン研究助成」；Therapeutics Research Initiative Grant from Chiba University School of Medicine 2019-G6；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（JP21gm1210003）；AMED-CREST「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」外部環境刺激による組織炎症記憶形成機構の解明と難治性アレルギー性疾患の病態制御治療戦略の基盤構築（JP23gm1810009）；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);
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(課題番号 20FC1027、23FC1031)
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、広報 渡部祐司
csimva-pr@chiba-u.jp