

4-2-4 免疫アレルギー研究部（アレルギー研究室、免疫療法研究室）

1. 免疫アレルギー研究部の研究目的・概要

乳幼児期は、病原・非病原微生物の侵入や、食物の摂取、物理的・精神的ストレスへの暴露など種々の成育環境に適応しながら、生体調節システムとしての免疫系が確立される重要な時期である。本研究室では、免疫系が成育環境の中で形成される過程において、個体としての恒常性維持のために働く機序と、恒常性の破綻によって生じる障害の機序を明らかにすることにより、小児期の難治性免疫アレルギー疾患に対する有効な予防制御方法を開発することを目的とする。当研究部は部長の斎藤博久、免疫療法研究室長の阿部淳、アレルギー研究室長の松本健治、流動研究員の浅香大也の4名の常勤研究員のほか、独立行政法人医薬基盤研究所等出資による派遣研究員・研究補助員十数名より構成されている。アレルギー研究室は喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのIgE抗体に依存したアレルギー疾患を主な研究対象とし、免疫療法研究室では、川崎病などの炎症性疾患や免疫不全症などの疾患を研究対象としているという違いはあるものの、緊密な連携のもと研究を展開している。

2. 研究活動

2.1 難治性血管炎症候群の病態解明と治療法の開発

原因不明の血管炎症候群の一つである川崎病は、5才未満の乳幼児に好発する急性熱性疾患である。国内の発生数は年間9千例と年々増加傾向にあり、全患者の約5%に冠動脈瘤などの心後遺症が発生する。急性期の治療法としては免疫グロブリン大量静注療法の有効性が実証されているが、その作用機序は未だ不明であり、治療不応例も少なからず存在する。本研究室では川崎病の原因究明とともに、免疫グロブリン大量静注（IVIG）療法の作用機序を解明し、さらに有効な治療法を開発することを目指して研究をすすめている。

Affymetrix社のDNAマイクロアレイを用いた末梢血モノサイトの遺伝子発現解析では、IVIG療法により抑制される遺伝子として18個の遺伝子を同定した。なかでも、S100カルシウム結合蛋白（S100A8およびS100A9）は川崎病患者の剖検心組織に浸潤する単核球で強く発現しており、血管内皮細胞に作用して血管透過性亢進作用や炎症性サイトカイン誘導作用を示すことから、川崎病の病態と深く関連する分子ターゲットであることが明らかになった。

さらに、Affymetrix社の新しい解析システムを用いて川崎病患者および発熱対照患者から採取された静脈血全血における遺伝子発現プロファイルを解析した。この方法の利点は、採血したその場（*ex vivo*）での遺伝子発現情報が得られること、また好中球を含む血中の免疫細胞全体の遺伝子発現パターンが把握できることである。IVIG療法前、療法後、発熱対照の3群の解析から、川崎病に特異的かつIVIG療法の反応性予測に有効な臨床検査マーカーを探索している。

2.2 感染に続発する免疫異常の病態解明と治療法の開発

近年、スーパー抗原毒素などの分泌性蛋白やLPS、ペプチドグリカンなどの細菌細胞膜の構成分子、CpGオリゴマーやdsRNAなどの微生物由来分子が、一次免疫応答を担う細胞群によって認識され宿主の生体防御反応に参加することが明らかになった。これらの微生物由来分子は、炎症性サイトカインの産生を通じて免疫系を賦活化する一方で、過剰反応によるトキシックショック症候群や免疫不応答状態（アナジー）を誘導することが知られている。本研究室では、微生物感染に続発する免疫異常の病態解明と、これらの微生物由来分子を免疫療法に利用する方法を開発することを目的として、動物実験モデルの作成などの研究をすすめている。

仏リール研究所（Dr. Carnoy）との共同研究では、YPM遺伝子（+）あるいは（-）のエルシニア菌で病原性が異なる理由を解明する目的で、感染マウスの脾細胞における遺伝子発現プロファイルを解

析した。YPM(+)菌の感染では、脾臓細胞の細胞傷害活性に関わる granzymeA, B, perforin などの遺伝子発現が 10 倍以上に増強することを見出した。

2.4 小児アレルギー疾患の予防制御方法の開発

アレルギー疾患の増悪に深く関連している好酸球上に発現している CD30 に対する抗体で処理することにより、選択的なアポトーシスを誘導することを発見し、新規治療薬として特許を申請した。また、アレルギー疾患の発症を予防する目的で乳酸菌の投与が有効である可能性を示す研究結果が報告されている。その機序を解明することを目的として、腸管上皮細胞を各種の腸内細菌で刺激して誘導される遺伝子群の網羅的な解析を行った。その結果、炎症性のケモカインを誘導せず、かつ細胞接着分子の誘導を惹起する乳酸菌ほどアレルギー発症予防効果が強くなる可能性が示唆された。その機序は未だ不明であるが、この方法はアレルギー疾患の発症予防に適した乳酸菌を選別する方法として有用であることから、特許を申請した。

アレルギー疾患の発症には遺伝因子の他に乳幼児期の環境因子が深く関与することが良く知られているが、その後のアレルギー疾患の発症に対する乳幼児期の環境因子に関しての本邦における報告はなかった。当研究室では広島市教育委員会の協力を頂き、広島市の全市立小学校の 2 年生全員（約 1 万名）を対象とした大規模疫学調査を行った。その結果、本邦においても年長兄弟数がアレルギー性鼻炎の発症に逆相関すること、乳幼児期の抗生剤投与がアレルギー疾患発症を促進すること、母親の妊娠中や授乳中の食物が児のアレルギー疾患の発症に大きく関与することなどを見出した。

さらに厚生労働省が行った大規模疫学研究結果（21 世紀出生児縦断調査および国民生活基盤調査）を詳細に解析し、アトピー性皮膚炎の発症頻度が都道府県別に明らかに異なっており、北の都道府県ほど頻度が高く、南の都道府県ほど頻度が低いことを第 42 回日本小児アレルギー学会で報告した（日経メディカル 2005.12 月号掲載）。

2.5 ゲノム情報に基づく免疫アレルギー疾患解析研究

平成 12 年度からの医薬品総合機器機構・厚生労働省ミレニアム・プロジェクト「遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業」（平成 12-16 年度）に引き続き、平成 17 年度より独立行政法人医薬基盤研究所公募研究費「喘息等アレルギー疾患の診断、治療、予防を目的とした新規医薬品の開発を目指した研究」を獲得し、ポストゲノム研究を実施している。

網羅的遺伝子発現研究では、特に厳密な実験プロトコールに基づくこれらデータの質に関し、内外で高い評価を得ている。網羅的遺伝子解析に基づくデータは多くの研究成果に生かされ、平成 16 年度も多くの国際雑誌に論文を掲載し、Keystone Symposium などの国際的に評価の高い学会、日本医学会シンポジウムなどの公式学会にて招待され講演をおこなった。具体的には、アレルギー炎症に関わる個々の細胞種（8 種類の白血球、マスト細胞、各種上皮細胞）の 3 万種類の遺伝子発現量正常値の設定、および、マスト細胞などアレルギー炎症細胞のみに発現し、他の生命維持に重要な臓器・細胞には全く発現しないイオンチャンネルや受容体 GPCR などの薬剤標的分子発現についての同定や下記の記した amphiregulin の発見などがある。

吸入ステロイド薬は多くの喘息症状に有効で喘息治療の第一選択薬として知られている。ところが、喘息発作などの炎症反応が長年続き、気道平滑筋が増殖し、粘稠な粘液を分泌する杯細胞が増えるなど気道組織が変形した状態（気道リモデリング）に陥った患者では吸入ステロイド薬はあまり有効でなく、喀痰過多などの症状が続く。現在、喘息の組織リモデリングで最も重要な働きを演じているのはマスト細胞であると考えられている。われわれは GeneChip を使用して各種細胞の様々な刺激条件における網羅的遺伝子発現解析を行い、他の細胞にはほとんど存在しないマスト細胞特異的分子であり、アレルギー炎症で増加し、ステロイド薬でその増加が抑えられない分子を探したところ、アンフィレギュリンを発見した。そして、アンフィレギュリンの働きを調べたところ、

気管支の杯細胞を増加させること、喘息患者の肺マスト細胞に大量に存在し、その量は喀痰の多さと比例していることをつきとめた。以上より、アンフィレギュリンはステロイド薬が効かない喀痰過多などの喘息症状をひきおこす責任分子であることが判明した。以上の研究成果は、多くの英文雑誌に掲載されており、今や、本研究に関する世界的な中核研究施設となっているが、これらの研究成果および付随する詳細をわかりやすく一般の方々に理解していただくためホームページ (<http://www.nch.go.jp/imal/>) で解説を加え公開している。

3. 業績

3.1 英文論文インパクトファクターによる業績点数

2005（平成17）年4月1日から2006（平成18）年3月31日にまでに国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部として国際雑誌に発表した英文原著・総説19件のインパクトファクター合計値は58.116であった（当研究部のホームページ; <http://www.nch.go.jp/imal/>に記載）。最近3年間の平均を計算すると80を超えており、成育発達過程における免疫アレルギー研究の国際的な研究拠点として役割を十分に果たしていると思われる。その他数多くの和文論文も発表した。

3.2 学会活動

当研究部では2005年度も2005年6月30日 世界アレルギー機構会議での講演など、数多くの国内外の学会において特別講演・シンポジウムにおいて演題発表を行ってきた。

4. 社会的活動・メディア活動

4.1 新聞掲載

2005年9月13日 NHK生活ホットモーニング「からだはエライ! ぜんそく」などテレビ出演3件。毎日新聞 2005年10月22日 夕刊第一面「母親の食事が子に影響 成育医療センター調査」など新聞掲載5件。