

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10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、緊密な連携の下研究を展開している。

2. 研究活動

2.1 川崎病の病因病態の解明と新しい治療法の開発

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。

川崎病に特異的でIVIG療法の治療反応性の予測に有効なバイオマーカーの同定を目的として、トランスクリプトーム解析を行った。採血した直後（ex vivo）の全血による解析が可能な新しいシステム（PAXgene™, QIAGEN）を用いて、協力医療施設を受診した川崎病患者および発熱対照患者12名を対象とした。その結果、IVIG治療前後の川崎病患者と発熱対照患者の各群間で発現に3倍以上の有意差のある遺伝子51個を同定した。この51個の遺伝子プローブを用いて、IVIGの不応症例2名と発熱対照患者3名をテスト群とした主成分分析を行った。その結果、解熱前後の川崎病患者および有熱期の対照患者を各々明瞭に分類することができた。さらに51個の遺伝子プローブ中の上位3個（遺伝子A、遺伝子B、遺伝子C）は、フローサイトメトリーあるいはELISAによる測定でも、IVIG治療後に有意の蛋白量の減少が確認された。なかでも遺伝子Bは、冠動脈瘤（+）群（n=8）の血清濃度が冠動脈瘤（-）群（n=20）に比べて高い傾向（p=0.08）がみられた。現在、これら3個のプローブ以外も含めて、治療前の川崎病患者を対象としたIVIG反応性予測についての前向き研究をすすめている。遺伝子Aは反応群（n=36）と不応群（n=8）の間で有意（p<0.0001）の蛍光強度差がみられた。好中球の細胞表面抗原でありフローサイトメトリーでの測定も容易なので、IVIG反応性を予測するバイオマーカーとして有望と考えている。

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。

また、成育医療センター内外の病院からの依頼に応じて、臨床症例についてのスーパー抗原産生菌の同定、抗 YPM 抗体価の測定、末梢血のセルソーター解析などのサービスを提供している。今年度は、MRSA 感染からトキシックショック症候群を発症した幼児例や急性腎不全を発症したエルシニア感染症例などにおいて、臨床上有用な情報を提供することができた。

2.3 小児アレルギー疾患の予防制御方法の開発

疫学研究から明らかとなった環境要因がどのような機序を介してアレルギー疾患の発症や病態形成に関わるかについての検討を行っている。たとえば、ウイルス感染が気管支喘息を悪化させる機序の一つとして、ウイルス感染が気道上皮細胞上の BAFF (B 細胞の分化や活性化を誘導し、IL-4 の存在下で IgE の産生を促進する) の発現を増強することを見出して報告した(米国 Northwestern 大学 Robert Schleimer 教授らとの共同研究)。さらに低温条件が皮膚角化細胞や気道上皮細胞の遺伝子発現に与える影響について網羅的な遺伝子発現解析を用いて検討を行っている。

また、腸内細菌が免疫系に影響を及ぼすことは既に知られているがその機序として、腸管上皮細胞を各種腸内細菌で刺激した際の網羅的な遺伝子発現解析の結果から、炎症性ケモカインの発現量の測定が腸内細菌の抗アレルギー効果の判定に有用である可能性が示唆され、特許の申請を行い、動物実験などの系も含めてその検証を行っている。

2.4 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。

理化学研究所遺伝子多型研究センターアレルギー体質関連遺伝子研究チーム(玉利真由美チームリーダー)らと共同で、気管支喘息の発症に関わる遺伝子として Toll 様受容体 3、MMP-9、SOCS1 等を同定し、その機能解析を行い報告した。また、また当研究室ではマスト細胞の安定した培養技術をこれまでに確立していたが、本年、最終版となる方法論を Nature Protocols に発表した。当研究室で開発したマスト細胞の in vitro の培養技術と、ネット上で公開しているマスト細胞の網羅的な遺伝子発現情報は世界的にも極めて高く評価されており、それを元にした論文が世界各地の研究室から発表されている。この取り組みはアレルギー疾患の発症や症状発現の引き金となるだけでなくその後の病態に極めて重要な役割を演じるマスト細胞のシステムとしての解析を促進させており、今後もさらに研究の進展が期待される。

3.業績

3.1 論文発表

Nature Protocols (2006 年発刊) や Journal of Immunology など多くの英文雑誌に論文を発表した。世界中で最も多く売れているアレルギーの教科書の一つ Allergy 3rd Edition (Mosby, Elsevier) の分担執筆を行った。高校生の補助教材「フォトサイエンス生物図録」に分担執筆した。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 Collegium Internationale Allergologicum 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

2006年6月11日、毎日新聞にて「1歳までにネコやウサギ室内飼いでアトピーのリスク増!？」が掲載された。内容は広島市の約1万名の小学2年生を対象とした疫学調査において、1歳までにネコやウサギを室内で飼育した場合にアトピー皮膚炎のリスクが有意に増加した、との第18回日本アレルギー学会春期臨床大会における演題を取り上げたものであった。2007年2月10日、17日に教育/デジタル教育1「すくすく子育て：もしかしてアレルギー？」に出演した。