

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、緊密な連携の下に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。

2007年は前年に引き続き、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た研究を行った。IVIG療法への反応が良好だった患者および治療不応例を対象として末梢血中の白血球トランスクリプトーム解析を行い、IVIG療法前後で大きく発現の変動した遺伝子および川崎病患者と発熱対照患者との間で発現に有意差のある遺伝子298個を同定した。これらの遺伝子の中から4つの白血球表面抗原（CD35、CD44、CD114、およびCD177）を選び、フローサイトメトリーを用いて治療前後の患者での蛋白発現量を測定した。その結果、CD35およびCD177の発現量がIVIG療法後に有意に低下することが分かった。さらに、CD177（polycythemia rubra vera 1, PRV-1）のIVIG療法前の発現量は、治療反応良好例と比べて治療不応例において有意に高値だった。CD177の蛍光強度測定による治療効果予測の感度と特異度は、種々の臨床検査データから算出された群馬大学小児科のリスクスコア方式とほぼ同等であり、川崎病患者の治療反応性を予測する上で有用なバイオマーカーになると考えられる。さらに、治療不応例において好中球のCD177の発現が亢進する理由として、骨髄における顆粒球の新生亢進が考えられたため、川崎病患者血清中のG-CSF濃度および末梢血中の好中球のSignal transducer and activation of transcription protein (STAT)-3のリン酸化レベルを測定した。その結果、血清G-CSF値、好中球STAT3のリン酸化レベルともに、治療不応群では反応良好群に比べて有意に高かった。さらに血清G-CSF値と冠動脈病変の有無との関連を検討したところ、冠動脈瘤合併群では正常群に比べてG-CSF値がIVIG療法の前後とも有意に高かった。川崎病急性期の病態において、血中G-CSFの高値は好中球STAT-3の活性化とともに冠動脈病変合併の危険因子と考えられた。

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。2007 年は、川崎病や特発性血小板減少性紫斑病などで用いられる IVIG 療法の作用機序について検討するために、ヒト末梢血中の単核球（PBMC）に対する高濃度 IgG の作用についてベネシス(株) 研究所と共同研究を行った。IVIG 療法で使用される高濃度のヒト IgG とともに PBMC を一定時間インキュベートすると、LPS や PHA などのマイトジェン刺激に対する PBMC の反応が抑制されることを見出した。この抑制作用は添加する intact IgG の濃度に依存性であり、PBMC のアポトーシス誘導とは関連しなかった。マイトジェン刺激に対する PBMC のシグナル伝達分子の活性化が抑制されることが示唆されたため、より詳細な機序について検討中である。

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。小児気管支喘息に関わる臨床研究の最近の最大の話題は吸入ステロイド剤が喘息の症状を抑制するが喘息の自然経過を変えることが出来ない、との報告であり、このことは気道のリモデリングがステロイドで抑制できないことを示していると考えられる。本研究室では気道のリモデリングの分子機構、特にステロイド耐性の機序を検討している。本年は肺微小血管由来内皮細胞を IL-4 や TNF- α で刺激した際に生じる血管新生にケモカインの Autocrine 機構が働いており、しかもこの反応はステロイドの影響を受けないことを報告した。

また、アレルギー疾患の責任遺伝子の検索では、組織のリモデリングや制御性 T 細胞の分化に関わる TGF- β や ORMDL3 の遺伝子多型がアレルギー疾患の発症に関与することを報告した。

さらに、自然免疫系を活性化してアレルギー疾患の発症予防に繋がる可能性のある介入としての BCG の可能性について、疫学のおよび基礎的に検討を行ったが、本邦の BCG にはアレルギー疾患の発症予防効果は期待できない可能性が強く示唆された。

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品総合研究所公募研究費「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。

アレルギー疾患の発症との相関が見いだされた ST2 受容体遺伝子に対するリガンド IL-33 のマスト細胞に対する影響について検討し、IgE 受容体を介さずにマスト細胞を強力に活性化することを発見した。同様に SNP と小児喘息との関係のみられる thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の産生細胞、産生機構について解析し、ウイルス由来構造物質 poly(I:C) と IL-4 による共刺激時に、気道の血管内皮細胞、上皮細胞、平滑筋やマスト細胞から大量に産生されることを見いだした。また、臨床検体の基礎検討の段階で、重症アレルギー疾患患者の Foxp3 陽性制御性 T 細胞数は、同等の血清 IgE 値、好酸球数、インターフェロン γ 値を有するアレルギー体質保有健康者と比較して有意に低値を示した。つまり、従来のアレルギー血液検査（血清 IgE 値や好酸球数）では識別しえなかった、アレルギー体質とアレルギー疾患の違いを認識する血液をもちいた検査法を発見した。

さらに、アレルギー患者組織由来培養線維芽細胞が細胞分裂、経代を経てアレルギー炎症に関与する分子を高発現し続けることを発見した。この経代を経て持続する炎症関連分子の発現調節に関する in vitro モデルを種々検討した結果、IFN- γ で 2 週間以上培養を続けた線維芽細胞は、洗浄後、IL-4 で刺激したときに、IFN- γ 非添加時に比べ、大量の eotaxin-1 を産生することを発見した。そしてこの IFN- γ 前処理による影響は histone deacetylase inhibitor である（アポトーシスを誘導しない低濃度の）trichostatin A 添加で完全に抑制されることから、エピジェネティックな制御機構が関係していることが示唆された。

3. 業績

3.1 論文発表

目標としている英文誌 J Allergy Clin Immunol. IF=8.829 に 3 編の他、同様に IF=8 以上の一流国際雑誌に 4 編の論文を掲載した。その他数多くの英文論文、和文論文も発表した。

3.2 学会活動

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た。

4. 社会的活動・メディア活動

4.1 メディア活動

2007 年 11 月 10 日、日本テレビ「世界一受けたい授業」出演した（斎藤部長）。2008 年 1 月、講談社よりブルーバックスシリーズ「アレルギーはなぜおこるか」を発行した。