

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：新たなアレルギー発症機構の解明とその制御
2. 研究代表者：鳥山 一（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

### 3. 研究概要

近年、日本を含む先進諸国においてアレルギー疾患に苦しむ患者数が増加し、大きな社会問題となっています。本研究では、私たちが独自に道を開いた「好塩基球」ならびに「高 IgE 症候群」に関するアレルギー研究の成果を基盤として、従来とは異なるアプローチで、新たなアレルギー発症機構ならびにその制御機構を分子レベル、細胞レベル、個体レベルで解明し、新規アレルギー治療法開発の基盤技術の確立を目指します。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

白血球の 200 個に一個というわずかな好塩基球の免疫学的機能を最新の分子生物学的技術を駆使して解析し、そのアレルギー性炎症、寄生虫感染防御に関するインパクトのある新たな機能を明らかにした。また、高 IgE 症候群におけるアレルギー発症のメカニズム解明を成し遂げた。これらの研究成果を基に、治療法開発への道を拓くという目標を臨床研究者や製薬企業と協力をしながら、着実に進めている。

具体的には、任意のタイミングで好塩基球を生体内から除去できる誘導型好塩基球欠損 *Mcpt8<sup>DTR</sup>* マウスを世界に先駆けて作出し、アレルギー・炎症における好塩基球の役割を詳細に解析することで、炎症の誘導のみならず、終焉するためにも機能するという好塩基球の二面性を *in vivo* で示した。さらに、新規に作製した好塩基球の生体内ライブイメージングを可能とする *Mcpt8<sup>FP</sup>* マウスを用いた研究から、今までアレルギー疾患を誘導する悪玉細胞と思われていた好塩基球が IgE を介して、皮膚でのマダニや消化管寄生虫に対する獲得免疫に極めて重要な役割を果たしていることが示唆される結果を出した。

また、炎症抑制のメカニズムとして、好塩基球が産生する IL-4 が単球に作用し M2 表現型を誘導することを発見し、好塩基球の IgE 誘発アレルギー炎症のイニシエーターとしての役割が証明できた。これらの系のシグナル分子は炎症抑制の標的になる可能性がある。ヒト型 IgE-CAI マウスモデルも作製し、ヒトへの外挿も検討している。

一方、高 IgE 症候群の研究においては、ヒト高 IgE 症候群の原因である STAT3-DN (STAT3 のドミナント変異) を有する高 IgE 症候群マウスの作製に成功した。この高 IgE 症候群で呈するアレルギー症状の原因の一つが、樹状細胞における STAT3 変異による IL-10 のシグナル伝達障害であることを証明した。

以上のように「好塩基球研究」と「高 IgE 症候群研究」という異なる 2 つの研究プロジェクトを有機的に推進する研究体制を構築し、意欲的に研究を推進している。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

好塩基球バイオロジーとしては、研究代表者らが世界を牽引していると言っても過言ではなく、今後も好塩基球研究の発展に貢献できることが大いに期待できる。好塩基球からのエフェクター分子、好塩基球の浸潤のメカニズムの解明が臨床応用や、病理学的に今後の重要な課題となる。

基礎研究とともに、皮膚科疾患や一部の好酸球増加性疾患の臨床的な解析を進めているが、疾患への好塩基球の関与解明や、好塩基球の機能を標的としたアレルギー治療法の確立は、戦略目標にも合い、社会的インパクトもある。今後さらに好塩基球をてがかりとして、生体防御やアレルギーの病態メカニズムの本質に迫れば、より多くの関心を集める研究になると思われる。

高 IgE 症候群の研究における、IgE 抗体産生の調節機序の解明は重要なテーマである。STAT3 の異常がどのようにして高 IgE 抗体産生に結びつくか、是非明らかにして欲しい。高 IgE 症候群も STAT3 に着目して制御できるようになる可能性がある。

#### 4-3. 総合的評価

研究代表者らが独自に開発、作製したツールを駆使して、新しい知見を次々に見出していることは大変評価できる。特に、好塩基球のアレルギー性炎症における機能の解明に関しては、これまでのアレルギーという概念の変革を迫るものである。好塩基球浸潤を制御することにより、アレルギー炎症の抑制につながる可能性が示唆される。一方、高 IgE 症候群の原因遺伝子の解明からは、発症予防につながる成果が出ている。

今後は、さらに生体防御やアレルギーの病態メカニズムの本質に迫る方向に研究を発展させ、新規治療法の開発につなげていくことが重要である。