

鳥山 一

国立大学法人 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科
教授

新たなアレルギー発症機構の解明とその制御

§ 1. 研究実施体制

(1) 鳥山グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
 - ・好塩基球による新たなアレルギー炎症誘導ならびに終焉の分子機構解明と治療への応用

(2) 峯岸グループ

- ① 主たる共同研究者: 峯岸克行 (徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター、教授)
- ② 研究項目
 - ・ヒト遺伝性アレルギー疾患「高 IgE 症候群」の発症機構の解明とその制御

§ 2. 研究実施の概要

1. 好塩基球による新たなアレルギー炎症誘導ならびに終焉の分子機構解明と治療への応用 (烏山グループ)

好塩基球は、血中を流れる白血球のわずか 0.5%を占めるに過ぎない極少血球細胞である。その存在自体は 120 年以上前から知られていたが、その生体内での役割は長い間謎であった。私たちは、これまでの研究において好塩基球の機能解析に有用なツールを独自に開発し、それを応用して好塩基球が慢性アレルギーの発症に重要な働きをしていることを明らかにした。このことは、好塩基球がアレルギー治療の新たな標的となりうることを示唆しているが、一方、多くの動物で好塩基球が進化的に保存されている事実を鑑みると、好塩基球がアレルギーを引き起こすためだけに存在するとは考えがたい。好塩基球の本来の役割を知ることは、好塩基球を標的としたアレルギー治療戦略を立てる上でも重要である。私たちは本年度の研究で、好塩基球が消化管寄生虫感染に対する抵抗力獲得に極めて重要な働きをしており、2度目の寄生虫感染では皮膚から侵入した寄生虫の幼虫を好塩基球が取り囲んで皮膚内に封じ込めることで、感染を肺や消化管まで拡大させない(お腹の虫を皮膚で退治する)という生体防御の仕組みがあることを明らかにした。本研究で発見された「消化管寄生虫に対する抵抗力獲得の新たな仕組み」を活用することで、今なお世界人口の 1/3 近くが感染している消化管寄生虫に対する有効なワクチン開発など新たな治療法の開発が進むものと期待される。さらに、このような好塩基球の抗寄生虫作用を妨げることなく、好塩基球によるアレルギー炎症を押さえ込むことができれば、副作用の少ない抗アレルギー治療法が開発できるはずである。現在、好塩基球が放出する分子群の解析から、炎症を惹起する分子、炎症終焉に関わる分子、抗寄生虫作用をもつ分子の切り分けを進めている。

2. ヒト遺伝性アレルギー疾患「高 IgE 症候群」の発症機構の解明とその制御 (峯岸グループ)

高 IgE 症候群は、血清 IgE 高値、重症アトピー性皮膚炎、繰り返す皮膚・肺の細菌感染症、骨・歯牙の異常など多彩な臨床症状を呈する免疫不全症である。この疾患の原因は長い間謎とされていたが、私たちは世界に先駆けて、高 IgE 症候群の主要な原因がシグナル伝達分子 STAT3 のドミナントネガティブ変異であることを明らかにした。この研究成果を診療に結びつけるには、STAT3 遺伝子変異がどのような分子メカニズムによって各臨床症状を引き起こしているのかを解明する必要がある。そこで本研究では、ヒト高 IgE 症候群患者と同一の STAT3 変異を有する遺伝子改変マウスを樹立して、ヒトでは解析が困難な病態メカニズムの解析を進めている。このマウスでは週齢が上がるとともに血中 IgE が高値を示すようになり、皮膚へのアレルゲン塗布によりアトピー性皮膚炎類似の重症なアレルギー炎症が誘導されたことから、このマウスがヒト高 IgE 症候群のマウスモデルとなることが判明した。現在このモデルマウスを用いて、高 IgE 症候群の病態形成に寄与する細胞と分子の絞り込みを進めている。さらに、既知の遺伝子変異では説明のできない高 IgE 症候群の症例についても責任遺伝子の同定を進めている。これらの解析は、ヒトの遺伝性アトピーの発症メカニズムの解明のみならず、より一般的なアトピー性疾患の病態解明・治療法開発に役立つものと期待される。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Ramadan, A., Pham, Van L., Machavoine, F., Dietrich, C., Alkan, M., Karasuyama, H., Schneider, E., Dy, M., Thieblemont, N.: Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation. *Allergy* 68: 732-738, 2013 (10.1111/all.12151).
2. Torrero, M.N., Morris, C.P., Mitre, B.K., Hübner, M.P., Mueller, E., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils help establish protective immunity induced by irradiated larval vaccination for filariasis. *Vaccine* 31: 3675-3682, 2013 (10.1016/j.vaccine.2013.06.010).
3. Reber, L.L., Marichal, T., Mukai, K., Roers, A., Hartmann, K., Karasuyama, H., Nadeau, K.C., Tsai, M., and Galli, S.J.: Selective ablation of mast cells or basophils reduces peanut-induced anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132: 881-888, 2013 (10.1016/j.jaci.2013.06.008).
4. Noti, M., Tait Wojno, E.D., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Giacomin, P.R., Nair, M.G., Benitez, A.J., Ruymann, K.R., Muir, A.B., Hill, D.A., Chikwava, K.R., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.J., Alex, A., Zhou, C., Yearley, J.H., Menard-Katcher, P., Kubo, M., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Comeau, M.R., Brown-Whitehorn, T., de Waal Malefyt, R., Sleiman, P.M., Hakonarson, H., Cianferoni, A., Falk, G.W., Wang, M-L., Spergel, J.M., and Artis, D.: TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Nat. Med.* 19: 1005-1013, 2013 (10.1038/nm.3281).
5. Anyan, W.K., Seki, T., Kumagai, T., Obata-Ninomiya, K., Furushima-Shimogawara, R., Kwansa-Bentum, B., Akao, N., Bosompem, K.M., Boakye, D.A., Wilson, M.D., Karasuyama, H., and Ohta, N.: Basophil depletion downregulates *Schistosoma mansoni* egg-induced granuloma formation. *Parasitol. Int.* 62: 508-513, 2013 (10.1016/j.parint.2013.07.003).
6. Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Tsutsui, H., Nei, Y., Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., Ohta, N., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J. Exp. Med.* 210: 2583-2595, 2013 (10.1084/jem.20130761).
7. Nei, Y., Obata-Ninomiya, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K., Miyasaka, M., Matsumoto, K., Nakae, S., Kanuka, H., Inase, N., and Karasuyama, H.: GATA-1 regulates the generation and function of basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 110: 18620-18625, 2013 (10.1073/pnas.1311668110).

8. Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Michea, P., Karasuyama, H., Chan, S., Soumelis, V., and Li, M.: Skin TSLP initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat. Commun.* 4:2847, 2013 (10.1038/ncomms3847).
9. Kim, S., Karasuyama, H., Lopez, AF., Ouyang, W., Li, X., Le Gros, G., and Min, B.: IL-4 Derived from Non-T Cells Induces Basophil- and IL-3-independent Th2 Immune Responses. *Immune Netw.* 13:249-56, 2013 (10.4110/in.2013.13.6.249).
10. Bakocevic, N, Claser, C., Yoshikawa, S., Jones, LA., Chew, S., Goh. CC., Malleret, B., Larbi, A., Ginhoux, F., de Lafaille, MC., Karasuyama, H., Renia, L., Ng, LG.: CD41 is a reliable identification and activation marker for murine basophils in the steady-state and during helminth and malarial infections. *Eur. J. Immunol.* 2014 in press (10.1002/eji.201344254).
11. Morshed, M., Hlushchuk, R., Simon, D., Walls, A.F., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Djonov, V., Eggel, A., Kaufmann, T., Simon, H-U, and Yousefi, S.: NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils. *J. Immunol.* 2014 in press.