

渋谷 彰

国立大学法人筑波大学・医学医療系
教授

ヒト肥満細胞活性化制御技術の開発によるアレルギー疾患の克服

§ 1. 研究実施体制

(1)「筑波大学」グループ

研究分担グループ長:渋谷 彰 (筑波大学医学医療系、教授)

研究項目

「渋谷」サブグループ

アトピー、喘息モデルにおける Allergin-1 の機能の解明
樹状細胞やマクロファージに発現する Allergin-1, MAIR-I の機能の解明
ヒト肥満細胞に発現する Allergin-1, MAIR-I の機能の解明
ヒト好塩基球における Allergin-1, MAIR-I の機能の解明
Allergin-1 および MAIR-I のリガンドの同定と機能の解明
ヒト肥満細胞に発現する新規の抑制性受容体とそのリガンドの同定
ヒト抑制性受容体に対する分子標的療法の開発
アレルギー病態における真菌感染の役割の解明

「野口」サブグループ

アレルギー疾患患者の抑制性受容体とそのリガンドの遺伝学的解析

§ 2. 研究実施の概要

アレルギー疾患を代表する花粉症, 喘息, アトピー性皮膚炎の罹患率はそれぞれ 20%, 10%, 5-10%と, 近年増加の一途を辿っている. 世界的にもおよそ 25%の人がアレルギー疾患に罹患しているとされ, その克服は人類の健康・福祉にとって喫緊の課題である. また, 花粉症による医療費や労働効率の低下による経済的損失は, 本邦では年間 2,860 億円とも試算され(科学技術庁「スギ花粉症克服に向けた総合研究班」報告書, 2000 年 8 月), 社会経済的にも甚大な損害である. 本研究は, すべてのアレルギー疾患の発症機構に共通する肥満細胞活性化の制御技術の開発であることから, 本研究の目標が達成されれば, 地球規模における健康・福祉社会の形成に大きく寄与できるばかりか, 医療・社会経済的損失の解消と医療産業の振興に大きく貢献できる.

本研究では, 平成25年度において, 肥満細胞に発現する抑制性受容体である Myeloid-associated immunoglobulin-like receptor (MAIR)-I と Allergy inhibitory receptor (Allergin)-1 の遺伝子欠損マウスを用いて, それぞれの分子がヒト肥満細胞の活性化を制御し, アレルギーに重要な役割を担うことを明らかにし, 分子標的療法の対象となりうる可能性を示した. また, 抗生物質などの服用により腸内細菌バランスが乱れると, 腸管内カンジダ増殖をきたすこと, さらにカンジダから産生される生理活性物質である PGE2 が肺内のマクロファージに影響を与え, 喘息が悪化することをマウスモデルを用いて明らかにした. これにより新たな喘息の予防法や治療法が開発できる可能性が示された.

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Arai S, Maehara N, Iwamura Y, Honda S, Nakashima K, Kai T, Ogishi M, Morita K, Kurokawa J, Mori M, Motoi Y, Miyake K, Matsushashi N, Yamamura K, Ohara O, Shibuya A, Wakeland E K, Li Q-Z, Miyazaki T. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain the immunoglobulin M immune complex on follicular dendritic cells. *Cell Reports*, 3:1-12, 2013
(DOI:10.1016/j.celrep.2013.03.006)
2. Takagaki K, Satoh K, Honda S, Shibuya A. Molecular characterization of the dimer formation of Fc α / μ receptor (CD351). *Mol Immunol*, 56(1-2):23-27, 2013
(DOI: 10.1016/j.molimm.2013.04.003)
3. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A. Expression and Function of Allergen-1 on Human Primary Mast Cells. *Plos One*, 8(10):1-8, 2013
(DOI: 10.1371/journal.pone.0076160)
4. Yoshizawa Y, Honda S, Shibuya A. Involvement of Fc α / μ R (CD351) in autoantibody production. *Mol Immunol*, 57(2):216-219, 2013
(DOI: 10.1016/j.molimm.2013.10.002.)
5. Nabekura T, Kanaya M, Shibuya A, Fu G, Gascoigne NR, Lanier LL. Costimulatory molecule DNAM-1 is essential for optimal differentiation of memory natural killer cells during mouse cytomegalovirus infection. *Immunity*, 40:1-10, 2014
(DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.011)
6. Kim Y, Udayanga K G S, Totsuka N, Weinberg J B, Núñez G, Shibuya A. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE₂. *Cell Host & Microbe*, 15(1):95-102, 2014
(DOI: 10.1016/j.chom.2013.12.010)
7. Georgiev H, Danisch S, Chambers BJ, Shibuya A, Förster R, Bernhardt G. TIGIT versus CD226: Hegemony or coexistence? *Eur J Immunol*, 44:307-308, 2014
(DOI: 10.1002/eji.201343925)
8. Sabato V, Boita M, Shubber S, Bridts CH, Shibuya A, De Clerck LS, Falcone FH, Ebo DG. Phosphatidylserine inhibits IgE/Fc ϵ RI-dependent basophil activation through the inhibitory receptor CD300a (IRp60). *J Allergy Clin Immunol*, in press
9. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Nakajima-Yamaguchi R, Kobayashi C, Iwabuchi A, Saito M, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Takahashi H, Koike K, Kiyokawa N, Noguchi E, Sumazaki R Polymorphisms of MTHFR Associated with Higher Relapse/Death Ratio and Delayed Weekly MTX Administration in Pediatric Lymphoid Malignancies. *Leuk Res Treatment*

2013:238528, 2013.

10. Hawlader MD, Noguchi E, El Arifeen S, Persson LA, Moore SE, Raqib R, Wagatsuma Y Nutritional status and childhood wheezing in rural Bangladesh. *Public Health Nutr* 1-8, 2013.
11. Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuji Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci* 2013.
12. Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int* 62:123-30, 2013.
13. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S Cystatin SN Upregulation in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *PLoS One* 8:e67057, 2013.
14. Inoue Y, Nakagawara R, Kambara T, Tanaka K, Seki K, Enomoto H, Noguchi E, Aihara M, Ikezawa Z Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *Eur J Dermatol* 23:288-9, 2013.
15. Jimbo T, Masumoto K, Urita Y, Takayasu H, Shinkai T, Uesugi T, Gotoh C, Sakamoto N, Sasaki T, Oto T, Fukushima T, Noguchi E, Nakano Y Nevoid basal cell carcinoma syndrome with a unilateral giant ovarian fibroma in a Japanese 6-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2013.
16. Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N Asthma phenotypes in Japanese adults - their associations with the CCL5 and ADRB2 genotypes. *Allergol Int* 62:113-21, 2013.
17. Kawaku S, Sato R, Song H, Bando Y, Arinami T, Noguchi E Functional analysis of BRCA1 missense variants of uncertain significance in Japanese breast cancer families. *J Hum Genet* 2013.
18. Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci* 71:148-50, 2013.
19. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M,

Hizawa N Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies HLA-C in a Japanese Population. PLoS One 8:e80941, 2013.

20. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. Nat Genet 46:171-5, 2014.

(3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数(国内 3 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 8 件)