

「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」  
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

渋谷 彰

国立大学法人筑波大学 医学医療系・生命領域学際研究センター 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(研究機関別)

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、これまで、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。平成26年度においては、これらの分子がリガンドと結合することによって生じる喘息、アトピーなどのアレルギー性疾患や炎症性腸炎などの病態を詳細に解析し、これらの分子を標的とした分子標的療法の基盤研究を進展させることができた。また、平成25年度において明らかにしたマウスでの腸管内カンジダ増殖による喘息の病態悪化について、ヒト臨床例での解析準備を整えた。

### 代表的な論文

Totsuka N, Kim YG, Tahara-Hanaoka S, Nakahasi-Oda C, Honda S, Shibuya K, Shibuya A, “Toll-like receptor 4 and MAIR-II/CLM-4/LMIR2 immunoreceptor regulate VLA-4-mediated inflammatory monocyte migration”, *Nature Communications*, 5:4710, 2014 (DOI: 10.1038/ncomms5710)

Sabato V, Boita M, Shubber S, Bridts CH, Shibuya A, De Clerck LS, Falcone FH, Ebo DG, “Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a”, *J Allergy Clin Immunol*, 134(3):734-737, 2014 (DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.029)

Nanatsue K, Ninomiya T, Tsuchiya M, Tahara-Hanaoka S, Shibuya A, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Arinami T, Noguchi E, “Influence of MILR1 promoter polymorphism on expression levels and the phenotype of atopy”, *J Hum Genet*, 59(9):480-483, 2014 (DOI: 10.1038/jhg.2014.57)