

寄 付 講 座

アレルギー学研究講座

教 授：渡邊 直熙 寄生虫感染防御とアレルギーの機序

教 授：斉藤 博久 アレルギーの機序
(兼任)

教育・研究概要

I. 小形条虫の再感染防御

小形条虫は人体寄生虫として知られるが、マウスにも感染する。小形条虫の虫卵を経口感染したマウスでは虫卵による再感染が起らない。虫卵再感染防御は1,000個の虫卵を再投与しても1隻の寄生も許さないほど強力である。この防御機構は初感染後2日以内に成立する自然免疫と、1週間以降に誘導される獲得免疫とに区別される。自然免疫による再感染防御を主導するのはCD4T細胞であることがわかっている。さらにCD4陽性の $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞の両者の共存が必要で、いずれか一方のみでは防御は発現しない。またCD4T細胞の活性化には補助分子ICOSLを介する刺激が要る。サイトカインとしては、IFN γ やIL-12は不要だが、IL-4とIL-13の関与が示唆される。自然免疫による防御がきわめて短期間で誘導されるにもかかわらず複雑な細胞と分子の相互作用を介することも特筆すべきである。一方、獲得免疫による虫卵再感染防御の解析にあたって新たな実験系を構築した。マウスは初感染4週後に虫卵再感染を行った。獲得免疫による再感染防御はCD4T細胞に依存し、 $\gamma\delta$ T細胞の関与はなく、 $\alpha\beta$ T細胞のみで誘導される。獲得免疫は免疫記憶を有する $\alpha\beta$ T細胞が中心となることはよく知られた現象である。マスト細胞やNKT細胞の関与もない。再感染時には補助分子であるICOSLやCD40Lも必要としない。サイトカインとして、IFN γ やIL-12は不要で、自然免疫による防御を担うIL-4とIL-13はともに関与しない。虫卵から孵化した幼虫の感染を排除する段階の機序が自然免疫と獲得免疫とで異なる可能性が考えられる。

II. 教 育

教育では「免疫と生体防御」の講義と「免疫学実習」に携わった。

「点検・評価」

本年度の研究は文部科学省科学研究費の助成を受けて小形条虫の消化管での防御機構の解析が中心となった。多くの研究者からの遺伝子組み換えマウスや特異抗体の分与を受けて研究を進めることができた。小形条虫の虫卵再感染防御について自然免疫と獲得免疫との比較ができた。とりわけ注目されるのは自然免疫による防御である。自然免疫応答は初感染に対して起るのが一般である。ところが、小形条虫の虫卵に対して初感染防御は起らないが、わずか2日間で再感染防御が誘導される。また短期間での防御は2種類のCD4T細胞の相互作用を介することからも自然免疫の新たな機序といえる。この機序は小形条虫の感染でのみ誘導されるとは考え難く、消化管での自然免疫の成分として新規に加えられよう。研究は普遍性の高い本質的な新たな概念を提唱することにある。このような考えのもとに設けられたアレルギー学研究講座は本年度をもって閉じることになる。これまでの研究の成果を以下にまとめた。

1. IgEと感染防御：さきに見出したIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫に対する感染防御を支配する。IgE抗体と好塩基球がダニや消化管寄生線虫の再感染防御を主導する。
2. アトピー性皮膚炎とマスト細胞：マスト細胞特異的キマーゼに対する阻害剤がNC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎に治療効果を発揮する。
3. デングウイルス感染とマスト細胞：デングウイルスに感染した患者の重症化にマスト細胞が関与することを見出し、治療に新たな視点を提供した。
4. 自然免疫と寄生虫感染：CD4T細胞を介する自然免疫機構が消化管における小形条虫の虫卵再感染の防御に働く。自然免疫に関連する分子MD-1は寄生虫感染防御を負に制御する。

研 究 業 績

I. 原著論文

- 1) Velasquez CV¹, Roman AD¹, Lan NTP², Huy NT¹, Mercado ES³, Espino FE³ (³Research Institute for Tropical Medicine, Philippines), Perez MLM⁴, Huong VTQ² (²Pasteur Institute), Thuy TT (Hosp No. 2, Vietnam), Tham VD⁵, Nga CTP⁵ (⁵Center for Preventive Medicine, Vietnam), Ha TTN⁴, Bilar JM⁴, Bajaro JDP⁴, Baello BQ⁴ (⁴Philippine Children's Medical Center), Kikuchi M¹, Yasunami M¹, Morita K¹, Watanabe N, Karbwang

J¹), Hirayama K¹) (¹Nagasaki Univ). Alpha tryptase allele of *tryptase 1* (*TPSAB1*) gene associated with dengue hemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrome (DSS) in Vietnam and Philippines. *Hum Immunol* 2015; 76(5) : 318-23. Epub 2015 Mar 20.

III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁 (昭和大). 小形条虫の虫卵再感染における自然免疫による防御. 第25回日本生体防御学会学術総会. 仙台, 7月.
- 2) Ohta T¹), Yoshikawa S¹), Okayama N¹), Ishiwata K, Yamaji K, Horiguchi K¹), Li L¹), Yamanishi Y¹), Kanuka T, Watanabe N, Karasuyama H¹) (¹Tokyo Medical and Dental Univ). IL-3 induces the expression of G-protein-coupled receptors on basophils, leading to their infiltration to tick-feeding site. 第43回日本免疫学会学術総会. 京都, 12月.
- 3) Watanabe N, Ishiwata K, Asano K (Showa Univ). Protection to reinfection with *Vampirelepis nana* eggs depending on innate immunity in mice. 第43回日本免疫学会総会. 京都, 12月.
- 4) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁 (昭和大). 自然免疫と獲得免疫による小形条虫の虫卵再感染防御. 第84回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.
- 5) 横山卓也, 日向綾子, 山地佳代子, 浅野和仁 (昭和大), 渡邊直熙, 友安慶典 (マイアミ大), 嘉糠洋陸. 中間宿主甲虫の小形条虫に対する感染コンピテンシー. 第84回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 渡邊直熙. 寄生虫症の基礎と臨床 (各論). 荒川宣親 (名古屋大), 神谷 茂 (杏林大), 柳 雄介 (九州大) 編. 病原微生物学: 基礎と臨床. 東京: 東京化学同人, 2014. p.215-20.

慢性腎臓病病態治療学講座

- 教 授: 細谷 龍男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝
- 教 授: 栗山 哲 内科学, 腎臓病学, 高血圧
(腎臓・高血圧内科より出向)
- 教 授: 大野 岩男 内科学, 腎臓病学, 痛風・核酸代謝
(総合診療部より出向)
- 教 授: 市田 公美 内科学, 痛風・核酸代謝, 臨床薬理
(東京薬科大学薬学部病態生理学教授)
- 准教授: 横山啓太郎 内科学, 腎臓病学, 透析療法
(腎臓・高血圧内科より出向)
- 講 師: 丸山 之雄 内科学, 腎臓病学, 透析療法
(腎臓・高血圧内科より出向)

教育・研究概要

本講座は慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の発症・進展の防止, すなわち腎不全患者の増加の抑制を目的として, 教育・研究を行う講座である。また本邦における腎不全による透析患者の増加は著しく, かつ高齢化が進み, 医療経済的にも社会的にも大きな課題となっている。この問題を解決するためには, 1つはCKDの発症・進展を抑制し, 透析に至る患者数を減らすことである。もう1つはすでに透析に至っている患者のQOLを改善し, 社会的還元を計るとともに, 在宅透析である家庭血液透析 (home hemodialysis: HHD) やCAPDを推進していくことである。とくに在宅透析やCAPDは高齢や障害などのため通院困難となった透析患者において, 大きな利益をもたらすと考えている。さらにCAPDは災害時にも耐え得る治療法であることが, 先の東日本大震災でも立証されている。

I. CKDの予防・進展の予防

高尿酸血症はCKDの発症・進展の危険因子ではないかと以前よりいわれていたが, 十分なエビデンスに乏しかった。その理由はCKDのような腎機能低下例に対して, 有効かつ安全に使用できる尿酸降下薬がなかったためである。この3年間の間に日本から腎機能低下例にも有効かつ安全に使用できると考えられる新規薬剤が2剤開発された。

その1つであるFebuxostatを用いて, CKDⅢb,