

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：斎藤 博久 (兼任) アレルギーの機序

教育・研究概要

I. アトピー性皮膚炎の機序

NC/Nga マウスは高 IgE 血症を伴うアトピー性皮膚炎を自然発症するモデル動物としてわれわれが初めて報告した。このマウスは SPF 環境下に飼育しても皮膚炎を発症しないが、一般環境下とくにダニやシラミの寄生があると発症し、同時に高 IgE 血症を呈する。これまでの解析から、皮膚炎は単一遺伝子、高 IgE 血症は二つの遺伝子によって劣性に遺伝支配され、各々の遺伝子間に連関がないことがわかっている。ダニの感染は皮膚にマスト細胞と好酸球の浸潤を誘導する。アトピー性皮膚炎を発症した NC/Nga マウスの皮膚では発症していないマウスに比較して、マスト細胞は 2 倍に好酸球は 10 倍以上に増加していた。われわれが開発したマスト細胞特異酵素キマーゼの阻害剤で NC/Nga マウスを処理すると、皮膚炎の発症が抑制されるとともに皮膚のマスト細胞と好酸球の減少がみられた。その機序の一つとして、マスト細胞の増殖や好酸球の遊走にかかわる主要な分子である活性化型 stem cell factor はキマーゼの作用で生じることがあげられる。また、キマーゼのマウスの皮膚への投与は好酸球の浸潤を誘導した。以上のことから、アトピー性皮膚炎の発症にマスト細胞とキマーゼの関与が強く示唆される。

II. デングウイルス感染とマスト細胞

デングウイルス感染は近年東南アジアで流行の拡大が注目されている。デングウイルスによる疾患は WHO の基準でその重症度からデング熱 (DF)、デング出血熱 (DHF)、そしてデングショック症候群 (DSS) に分類される。とりわけ後二者には血管透過性亢進という共通点がある。この点に着目して病態の重症化とマスト細胞の関係を検討した。対象はベトナムの小児で両国での倫理委員会の承認のもとに解析が行われた。マスト細胞特異酵素トリプターゼとキマーゼの血清値は、DF では健常児およびデングウイルス感染以外の熱性疾患児と同等だが、DHF と DSS の患児では有意な増加をみた。マスト細胞由来のサイトカインとして VEGF がある。血

中 VEGF 値は DHF で有意に増加し、DSS でさらに増加をみた。トリプターゼ、キマーゼ、VEGF の値は DHF と DSS で病態の回復に伴って正常化した。ヒトマスト細胞株を抗体存在下にデングウイルスで刺激すると VEGF の産生がみられた。マスト細胞の増殖や活性化に関与がある IL-9 や IL-17 も DHF と DSS で有意に高値を示した。以上のことから、デングウイルス感染による病態の重症化にマスト細胞の関与が示唆された。これらの知見はデングウイルス感染による病態の新たな理解となった。

「点検・評価」

アレルギー学研究講座は本学における 2 番目の寄附講座として本年度に開設された。講座の趣旨はアレルギーに関する基礎研究と教育である。

アレルギー性免疫応答はアレルギー疾患の基本的機序であると同時に寄生虫感染による特徴的宿主反応でもある。換言すれば、アレルギー性免疫応答の生体における本来の役割を問うことは、寄生虫感染に対する防御と病態発現の理解となり、一方ではアレルギー疾患への対応に新しい視点を提供できる。アレルギー性免疫応答の要素と機序は多岐にわたるが、本講座では IgE・マスト細胞・好酸球・好塩基球の機能と相互作用に焦点をあてる。具体的には、消化管寄生虫やダニの感染による免疫応答と防御発現における上記要素を動物実験で解析し、その機能を明らかにする。もう一つはアトピー性皮膚炎自然発症 NC/Nga マウスを用いた病態と治療の検討である。

本年度は講座開設の年であったが、学内外の研究者の協力と実験動物研究施設および共用研究施設の利用とで研究は順調に行われた。研究費は文科省科研費と受託研究費を得ることができた。

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。

第 80 回日本寄生虫学会大会と第 22 回日本臨床寄生虫学会大会が渡邊直熙会長のもとで催された。この大会は 3 月に予定されていたが、東日本大震災によって 7 月に延期されての開催であった。大会の運営にあたって熱帯医学講座の多大な協力があった。

研究業績

I. 原著論文

- Ogata A¹⁾, Fujieda Y¹⁾, Terakawa M¹⁾, Muto T¹⁾, Maruoka H¹⁾, Nagahira K¹⁾, Fukuda T¹⁾, Tomimori Y¹⁾ (¹Asubio Pharma), Watanabe N. Pharmacokinetic

ic/pharmacodynamic analyses of chymase inhibitor SUN13834 in NC/Nga mice and prediction of effective dosage for atopic dermatitis patients. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(10): 1628-32.

II. 総 説

- 1) 渡邊直熙. IgE に関する新たな概念の探求. 慈恵医大誌 2011; 126(4): 149-62.

III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, Murao LA¹⁾, Lan NTP²⁾, Huy NT¹⁾, Huang VQT²⁾(²パスツール研), Thy TT (ホーチンミン市病院), Tham VD³⁾, Nga CTP³⁾(³ベトナム予防医学セ), Ha TTN¹⁾, 菊池三穂子¹⁾, 森田公一¹⁾, 安波道郎¹⁾, 平山謙二¹⁾(¹長大), 古田隆久 (東大). デングウイルス感染による病態の重症化におけるマスト細胞の関与. 第22回日本生体防御学会学術総会. 那覇, 6月.
- 2) 渡邊直熙. 寄生虫感染とIgE. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 3) 西野多門, 伊藤 守 (実中研), 井田博幸, 渡辺直熙. 熱帯熱マラリア研究のための赤血球ヒト化マウスの開発. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 4) 小畑一茂¹⁾, 石渡賢治, 和田 剛¹⁾, 河野洋平¹⁾, 峯岸克行¹⁾, 渡辺直熙, 太田伸生¹⁾, 烏山 一¹⁾(¹東医歯大). 好塩基球は *Nippostrongylus brasiliensis* に対する Th2 型獲得免疫に重要である. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 5) 牧岡朝夫, 熊谷正広, 渡辺直熙, 平糠和志 (京大), 小林正規¹⁾, 竹内 勤¹⁾(¹慶大). *Entamoeba invadens* の4種キチナーゼの構造及び嚢子形成・脱囊における発現の違い. 第80回日本寄生虫学会大会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 7月.
- 6) 渡邊直熙, Murao LA¹⁾, Lan NTP²⁾, Huy NT¹⁾, Huang VQT²⁾(²パスツール研), Thy TT (ホーチンミン市病院), Tham VD³⁾, Nga CTP³⁾(³ベトナム予防医学セ), Ha TTN (長大), 菊池三穂子¹⁾, 森田公一¹⁾, 安波道郎 (長大), 平山謙二¹⁾(¹長大), 古田隆久 (東大). デングウイルス感染症とマスト細胞活性化. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 11月.
- 7) Watanabe N, Furuta T (Tokyo Univ.). Protective role of mast cell-derived TNF and VEGF in murine malaria. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.
- 8) Obata K¹⁾, Tsutsui H¹⁾, Ishiwata K, Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Watanabe N, Ohta N¹⁾, Karasuyama

H¹⁾(¹Tokyo Med. Dent. Univ.). Basophils but not mast cells play an important role in IgE-mediated, acquired immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* helminth nematode. 第40回日本免疫学会学術集会. 千葉, 11月.

- 9) Tomimori Y¹⁾, Ogata A¹⁾, Fujieda Y¹⁾, Terakawa M¹⁾, Muto T¹⁾, Tanaka T¹⁾, Maruoka H¹⁾, Nagahira K¹⁾, Fukuda Y¹⁾(¹Asubio Pharma), Watanabe N. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of chymase inhibitor SUN13834 in NC/Nga mice and prediction of effective dosage for atopic dermatitis patients. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会. 京都, 12月.
- 10) 渡邊直熙, 浅野和仁 (昭和大). 小形糸虫感染の防御機構. 第81回日本寄生虫学会大会. 西宮, 3月.
- 11) 小畑一茂¹⁾, 筒井英充¹⁾, 石渡賢治, 三宅健介¹⁾, 河野洋平¹⁾, 峯岸克行¹⁾, 渡邊直熙, 太田伸生¹⁾, 烏山 一¹⁾(¹東医歯大). 好塩基球はIgE依存性の *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御に関与する. 第81回日本寄生虫学会大会. 西宮, 3月.