

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 アレルギーの機序
(兼任)

教育・研究概要

I. アトピー性皮膚炎とマスト細胞

NC/Ngaマウスはアトピー性皮膚炎の自然発症モデルとして我々が初めて報告した。このマウスは遺伝素因のもとに環境の抗原の持続暴露でアトピー性皮膚炎を発症する。これまでの研究でマスト細胞とそれ由来のキマーゼが発症に関与することが示唆された。さらに我々はキマーゼ阻害剤を開発した。NC/Ngaマウスにキマーゼ阻害剤を投与するとアトピー性皮膚炎が抑制された。キマーゼ阻害剤投与による血中濃度変化と皮膚病変の改善などから、NC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎におけるキマーゼ阻害剤の血中最少有効濃度は0.13-0.20ng/mlで、この濃度の持続が10~12時間必要であることが明らかになった。この結果から、ヒトのアトピー性皮膚炎における用量が推定され、現在臨床試験が進められている。マスト細胞に特異的なキマーゼの抑制はアトピー性皮膚炎の治療に新たな視点を提供する。

II. 自然免疫による寄生虫感染防御

MD-1はToll-like receptor-4に会合するMD-2の類似分子として見出された自然免疫の成分である。MD-1は抗原提示細胞に加えて、肺、脾、腎臓の細胞にも発現がみられる。自然免疫は獲得免疫へ情報を伝えることで効率のよい感染防御に寄与するとされる。ここでは獲得免疫としての消化管寄生線虫の感染防御における自然免疫の関与としてMD-1に焦点をあてた。消化管寄生線虫の感染防御はTh2免疫応答として知られている。実験では3種の消化管寄生線虫の感染に対する防御能をMD-1欠損マウスと野生型対照マウスで比較した。旋毛虫の感染では、防御の指標となる筋肉内幼虫数がMD-1欠損マウスで対照マウスの半数となり、防御の亢進がみられた。*Nippostrongylus brasiliensis*の感染では、MD-1欠損マウスで排出虫卵数が有意に減少するとともに寄生期間も短縮した。*Heligmosomoides polygyrus*の一次および二次感染において、MD-1欠損マウスで排出虫卵数が有意に減少するとともに寄生成虫数も少なかった。これらの結果からMD-1は、

3種の消化管寄生線虫の感染のいずれにおいても防御を抑制していることが明らかになり、自然免疫の負の応答分子と考えられる。

「点検・評価」

アレルギー学研究講座は開設2年目を迎えた。国内外の共同研究者の協力と学内の各研究施設の利用とで研究を進めることができた。研究にあたっては、専門分野の時流に流されることなく、重要性と独自性の高い課題を精選し、その合理的で簡明な解決と証明が求められる。これまで特殊な機器や技術に依存することなく、*in vivo*の実験にこだわることで研究が行われてきた。その成果が新たな概念の提唱に繋がるのが望まれる。今年度の研究内容であるアトピー性皮膚炎の発症機序と治療におけるマスト細胞由来キマーゼの関与は、これまでにない視点で、今後の臨床応用が期待される。また自然免疫関連分子MD-1は消化管寄生線虫に対する防御を抑制した。自然免疫の既知の分子が免疫増強に働くのに反してMD-1は免疫抑制作用をもつことが注目され、自然免疫系も正と負の相互作用のもとにあることが明らかになった。本講座はきわめて小規模であるが、これらの知見を発信できたことは相応の成果と評価している。

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。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Furuta T (Tokyo Univ), Murao LA¹⁾, Lan NTP²⁾, Huy NT¹⁾, Huong VTQ²⁾ (2)Pastuer Inst), Thuy TT (Children Hosp Viet Nam), Tham VD³⁾, Nga CTP³⁾ (3)Cent Prev Med Viet Nam), Ha TTN¹⁾, Ohmoto Y (Otsuka), Kikuchi M¹⁾, Morita K¹⁾, Yasunami M¹⁾, Hirayama K¹⁾ (1)Nagasaki Univ), Watanabe N. Association of mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2) : e1505.
- 2) Sawaguchi M¹⁾, Tanaka S¹⁾, Nakatani Y¹⁾, Harada Y (Tokyo Univ Sci), Mukai K²⁾, Matsunaga Y³⁾, Ishiwata K, Oboki K (Natl Inst Child Health Develop), Kambayashi T (Univ Pennsylvania), Watanabe N, Karasuyama H²⁾ (2)Tokyo Med Dent Univ), Nakae S (Tokyo Univ), Inoue H³⁾ (3)Kyushu Univ), Kubo M¹⁾ (1)RIKEN). Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2012; 188(4) : 1809-18.

II. 総 説

- 1) 石渡賢治, 渡邊直熙. 【サイトカインのすべて (完全改訂版)】細胞機能とサイトカイン T細胞のサブセットへの分化・機能発現とサイトカイン. 臨免疫・アレルギー科 2012; 57 (Suppl.21): 670-7.

III. 学会発表

- 1) 渡邊直熙, 浅野和仁 (昭和大). 小形条虫の虫卵と成虫に対するマウスの防御機構. 第23回日本生体防御学会学術総会. 東京, 7月.
- 2) 渡邊直熙, 古田隆久, 平山謙二 (長崎大). マラリアとデング熱におけるマスト細胞由来 VEGF. 第40回日本臨床免疫学会総会. 東京, 9月. [日臨免疫会誌 2012; 35(4): 356]
- 3) 渡邊直熙, 古田隆久. マスト細胞由来 VEGF とマラリア. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪, 11月. [アレルギー 2012; 61(9-10): 1563]
- 4) Obata K¹⁾, Tsutsui H¹⁾, Miyake K¹⁾, Ishiwata K Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Ohta N¹⁾, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Med Dent Univ). Basophils rather than eosinophils and mast cells play an important role in acquired protection against helminthic infection. 第41回日本免疫学会学術集会. 神戸, 12月.
- 5) Ohta T¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Ishiwata K, Horiguchi K¹⁾, Li L¹⁾, Kawano Y¹⁾, Kanuka H, Watanabe N, Minegishi Y¹⁾, Karasuyama H¹⁾(¹Tokyo Med Dent Univ). CD4+ T cells are required for basophil migration to tick-feeding sites during secondary tick infestation. 第41回日本免疫学会学術集会. 神戸, 12月.
- 6) 渡邊直熙, 石渡賢治, 辛 太廣 (テキサス大). *Nippostrongylus* 感染 Th2 応答の B7-DC による抑制. 第82回日本寄生虫学会大会. 東京, 3月.

IV. 著 書

- 1) 渡邊直熙. 各種疾患の治療と看護 感染症, 寄生虫疾患 原虫性疾患 C. トリパノソーマ症. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.963.
- 2) 渡邊直熙. 各種疾患の治療と看護 感染症, 寄生虫疾患 原虫性疾患 E. トキソプラズマ症. 永井良三 (自治医科大学), 太田 健 (国立病院機構東京病院) 総編集. 疾患・症状別今日の治療と看護. 改訂第3版. 東京: 南江堂, 2013. p.964-5.

V. その他

- 1) 渡邊直熙. 巻頭言. Clin Parasitol 2012; 23(1): 3.