

H¹), Iwamoto T, Matsuura T¹) (¹Research Foundation Itsuu Laboratory). Novel aromatic carboxylic acid inhibits luciferase enzymatic activity in mammalian cells by acylation of an active regulatory lysine residue. 58th Annual Meeting of the Biophysical Society. San Francisco, Feb.

- 16) 神谷 育, 門沙央理, 三浦茉莉子, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. (ポスター) 菓子由来の餡に含まれるポリフェノール量と抗酸化作用の検証. 日本栄養・食糧学会関東支部第93回シンポジウム・日本食品科学工学会平成26年度関東支部大会. 東京, 3月.

V. その他

- 1) 馬目佳信. 准看護師試験全科総まとめカード UP-DATED 2013: 感染と予防 01-08. 看学生 2013: 61(9): 15-16.

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. 小形条虫の再感染防御

小形条虫は世界で多くの感染者をみる人体寄生虫として知られるが, マウスにも感染する。小形条虫の虫卵をマウスに経口感染させると, 短期間に虫卵再感染防御が成立し, さらに数ヶ月後の再感染も完全に防御される。前者は自然免疫により, 後者は獲得免疫による防御と考えられる。とりわけ注目されるのは自然免疫による虫卵再感染防御で, 初感染24時間後には防御が誘導され, 36時間後には1隻の寄生も許さない強い防御となる。この知見をもとに自然免疫に限定した解析を可能とする実験系を確立した。虫卵の初感染を皮下または腹腔にした場合は経口による再感染への防御が起らないことから, 消化管での免疫誘導が必須である。防御の特異性を調べるため, 3種の消化管寄生線虫のいずれかを感染させたマウスに小形条虫の虫卵を経口感染させた。各線虫感染は小形条虫の虫卵感染を部分的にしか防御できず, 小形条虫の虫卵で誘導される防御とは異なる機序と考えられる。防御を担う細胞として, NK細胞, NKT細胞, 好塩基球, CD8⁺細胞は否定されたが, CD4⁺T細胞の関与が示唆された。T細胞の活性化には抗原刺激に加えて補助分子からの刺激が求められる。虫卵再感染防御発現には主要な補助分子であるCD80とCD86からの刺激は不要だが, ICOSLからの刺激が必要である。これらの結果から消化管で惹起される虫卵再感染防御を主導する新たな自然免疫系の細胞の存在が示唆されるが, その詳細を解明するためのさらなる解析が求められる。

II. IgE産生量規定遺伝子と感染防御

IgE産生量規定遺伝子のもとでマウスはIgE高応答性と低応答性に分けられる。このIgE産生能と旋毛虫感染防御との関係を検討した。旋毛虫感染マウスではIgE依存性の防御が知られている。旋毛虫を感染させたIgE高応答性マウスのIgE抗体の作用を人為的に阻害すると防御能が低下した。一方, IgE低応答性マウスで同様の実験を行っても防御能は低下しなかった。この結果はIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫の感染防御をも支配していることを示

唆している。

III. 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」

アレルギー学研究講座は開設3年目を迎えた。これまでと同様多くの研究者の協力を得て研究を進めることができた。今年度は文部科学省科学研究費の採択を受けて新規の研究課題に着手した。小形条虫の感染防御に関する研究である。小形条虫の防御には、虫卵に対する再感染防御と成虫の排虫がある。成虫の排虫はIgEとマスト細胞が関与することをすでに報告した。虫卵の再感染防御は1940年代から知られる現象であるが、その機序解析において自然免疫と獲得免疫の区別が明確でなかったことから、自然免疫に焦点をあてた実験を行った。自然免疫による虫卵再感染防御ではきわめて短期間に強力な防御を発現する特徴がある。この現象は小形条虫の虫卵感染によって具現化される消化管での特異な自然免疫機構と考えられる。自然免疫と消化管を含む粘膜免疫とは最近とくに注目される研究分野である。現在、小形条虫を研究目的で維持している研究者は世界で我々以外になく、この現象を知る者も少ない。それゆえ、この研究によって防御にかかわる細胞と分子の同定と相互作用を明らかにすることは、生体に備わる自然免疫機構の理解に新たな概念を提供し、その意義は大きい。IgEはアレルギーの原因として注目されているが、我々はIgEの生体における本来の役割を問うてきた。我々がさきに見出したIgE産生量規定遺伝子が旋毛虫感染防御に関与することが示唆された。この結果は、IgEが寄生虫感染防御を担うとする考えを支持している。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Watanabe N. Impaired protection against *Trichinella spiralis* in mice with high levels of IgE. *Parasitol Int* 2013; 63(2) : 332-6. Epub 2013 Dec 15.
- 2) Obata-Ninomiya K¹⁾, Ishiwata K, Tsutsui H¹⁾, Nei Y¹⁾, Yoshioka S¹⁾, Kawano Y¹⁾, Minegishi Y¹⁾, Ohta N¹⁾, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J Exp Med* 2013; 210(12) : 2583-95.

III. 学会発表

- 1) Watanabe N, Hirayama K (Nagasaki Univ), Furuta T (Tokyo Univ). Mast cell-derived VEGF and proteases in Dengue shock syndrome. JSICR-MMCB 2013 Joint Symposium in Tokyo (78th Japanese Society for Interferon and Cytokine Research · 21st International Symposium of Macrophage Molecular and Cellular Biology). Tokyo, May.
- 2) 渡邊直熙, 石渡賢治, Shin T (Univ Texas). B7-DCによる寄生虫感染Th2応答の抑制. 第24回日本生体防御学会学術総会. 熊本, 7月.
- 3) Obata-Ninomiya K¹⁾, Tsustui H¹⁾, Ishiwata K, Watanabe N, Kanuka H, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Basophils contribute to the Th2-type protective immunity against re-infection with intestinal helminths. 15th International Congress of Immunology. Milano, Aug.
- 4) 二宮(小畑)一茂¹⁾, 石渡賢治, 筒井英充¹⁾, 渡邊直熙, 太田伸生¹⁾, 嘉糠洋陸, 鳥山 一¹⁾ (¹東京医科大学歯科大). 消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* の再感染防御における皮膚の役割. 第73回日本寄生虫学会東日本支部大会. 東京, 10月.
- 5) Watanabe N, Ishiwata K, Asano K (Showa Univ). Rapid induction of protection to reinfection with *Vampirolepis nana* eggs in mice. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 6) Obata-Ninomiya K¹⁾, Tsustui H¹⁾, Ishiwata K, Kanuka H, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). Basophil-elicited arginase-1+M2-type macrophages play a pivotal role in acquired protection against helminthic infection. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 7) Ohta T¹⁾, Yoshikawa S¹⁾, Ishiwata K, Horiguchi K¹⁾, Li L¹⁾, Kawano Y¹⁾, Kanuka H, Watanabe N, Karasuyama H¹⁾ (¹Tokyo Medical and Dental Univ). CD4+T cell-derived IL-3 is essential for basophil recruitment to tick-feeding sites during tick re-infestation. 第42回日本免疫学会学術集会. 千葉, 12月.
- 8) 渡邊直熙, 石渡賢治, 浅野和仁(昭和大). 小形条虫の虫卵による再感染の防御機構. 第83回日本寄生虫学会大会. 松山, 3月.
- 9) 二宮(小畑)一茂¹⁾, 石渡賢治, 筒井英充¹⁾, 渡邊直熙, 太田伸生¹⁾, 嘉糠洋陸, 鳥山 一¹⁾ (¹東京医科大学歯科大). 好塩基球によって誘導されるM2型マクロファージによる消化管寄生線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染防御応答. 第83回日本寄生虫学会大会. 松山, 3月.
- 10) 太田卓哉¹⁾, 吉川宗一郎¹⁾, 石渡賢治, 堀口華代¹⁾, 李麗華¹⁾, 嘉糠洋陸, 渡邊直熙, 河野洋平¹⁾, 鳥山

一¹⁾ (1東京医科歯科大). Mechanisms underlying basophil infiltration to tick-feeding sites for protective immunity to tick-reinfestation. 第83回日本寄生虫学会大会, 松山, 3月.

IV. 著 書

- 1) 横山卓也, 嘉糠洋陸, 渡邊直熙, 浅野和仁, 小形条虫の継代法と中間宿主昆虫への感染実験法. 浅川満彦(酪農学園大)編. 寄生虫学研究: 材料と方法. 2013年版. 名古屋: 三恵社, 2013. p.61-5.

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: 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)

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, 一つは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。もう一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考え。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。

その一つであるFebuxostatを用いて, CKD III b, IVの症例に対する有効性・安全性を確認し, 学会発表・論文化を行った。さらに高尿酸血症を伴うCKD III abの症例400例以上に対してプラセボを用いた二重盲検, 多施設共同, 前向き臨床研究を立ち上げ (FEATHER Study), 現在進行中である。

もう一方の新規尿酸降下薬であるTopiroxostat