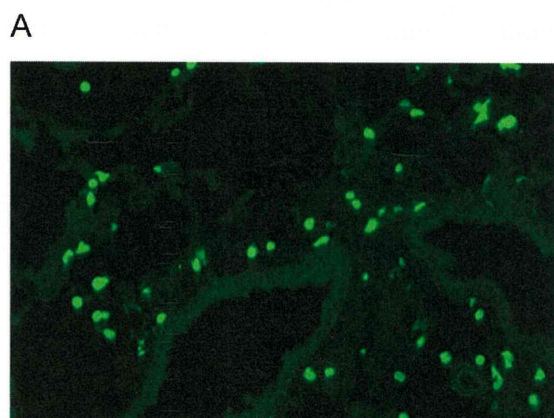


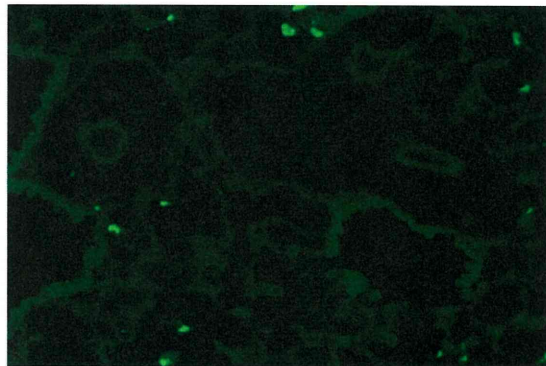
トを徹底するとともに、症例はコード化し、プライバシーの保護に万全を期した。実施に先立って研究者の施設における倫理委員会の承認を得たうえで、倫理規定に従って実施した。実験動物を使用する場合、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び研究者の施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。実験間のばらつきを考慮した上で、統計学的有意性を議論しうる最小例数を算出し、その使用数を決定し、動物を保定、施術および致死させる場合は、最も苦痛を与えない方法を事前に検討した。

C. 研究結果

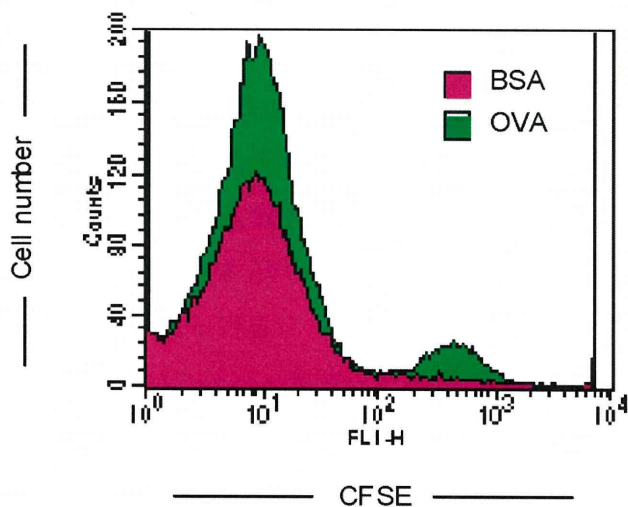
まず、移入した Th clone の抗原チャレンジによる肺への集積の有無を検討した。CFSE ラベルを施した Th clone は、生理食塩水チャレンジ群では血管壁周囲に若干観察される程度であったが（図1B）、抗原チャレンジ群では、暴露24時間後で顕著な Th clone の気道粘膜内への浸潤が観察された（図1A, C）。この反応はチャレンジ48時間後にピークを迎え、96時間後でも観察された（図1D）。



B



C



D

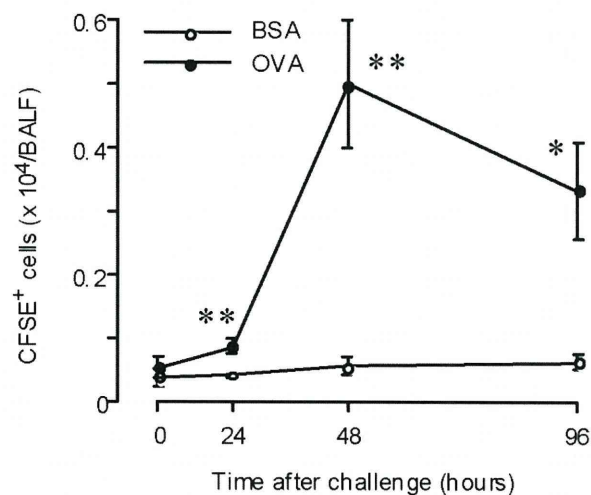


図1. CFSE ラベル Th クローン の組織集積

Th clone 移入マウスにおける抗原誘発好酸球浸潤は、抗原チャレンジ24時間後から好酸

球数が上昇し、192 時間後にピークに達し、その後減少した。また、好酸球活性化の指標である EPO 活性も同様に抗原吸入後から上昇し、96 時間後に最大値に達した。以上の結果は、抗原特異的な免疫グロブリンが存在しない本モデルにおいても、気道内に集積した好酸球が活性化され脱顆粒を起こすことを示唆している (図 2)。

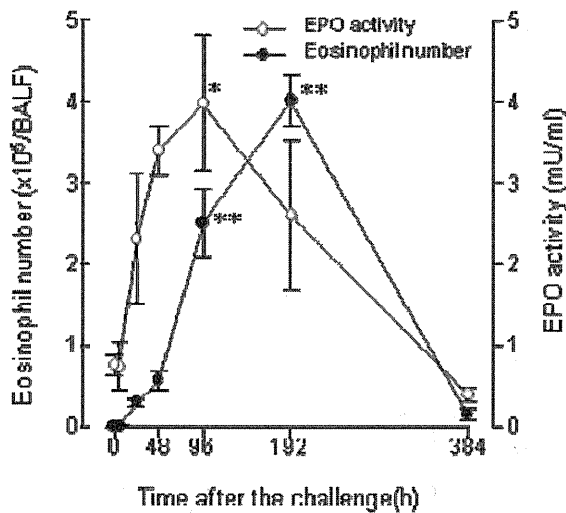


図 2. Th クローン移入モデルにおける抗原吸入後好酸球浸潤と EPO 活性の推移

抗原チャレンジによって引き起こされた好酸球浸潤と気道過敏性亢進反応の関連を調べる目的で、Th clone 移入マウスでの抗原チャレンジ後のアセチルコリンに対する気道反応性の経時変化について検討した。アセチルコリンに対する気道反応性は、抗原チャレンジ後 48 時間から有意に上昇し、192 時間後に最大となった。この反応性の上昇は 2 週間後も持続し、4 週間後によりやく抗原チャレンジ前の水準に回復した (図 3)。反応性亢進の程度は OVA により能動的感作をおこなった抗原誘発マウス気道過敏性亢進モデルと比較しても遜色のないものであった。

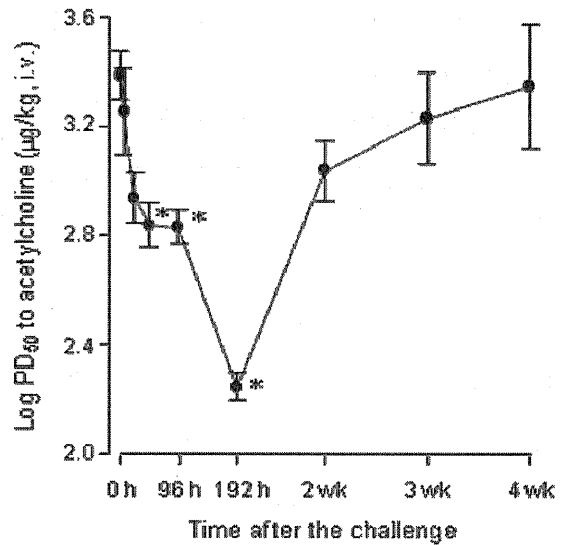


図 3. Th クローン移入モデルにおける気道過敏性の推移

実験方法の概要を図 4 に示す。

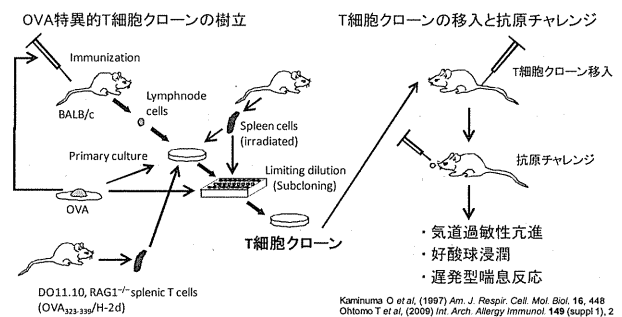


図 4. T 細胞クローン移入喘息モデル

OVA で感作した BALB/c マウスや DO11.10 マウスから脾細胞を採取し、ナイロンファイバーを用いて T 細胞を選択的に単離した。抗原提示細胞、OVA とともに共培養し、1 週間後に限界希釈を行い、T 細胞をクローニングした。樹立した Th クローン移入の 24 hr 後に OVA または抗原エピトープの p323-339 を経鼻的にチャレンジし、経時的に好酸球浸潤、気道過敏性を評価した。

これまでに実施した約 20 個のクローンの解析からは、LAR、好酸球浸潤、気道過敏性の誘導は各々独立した現象と考えられた (表 1)。

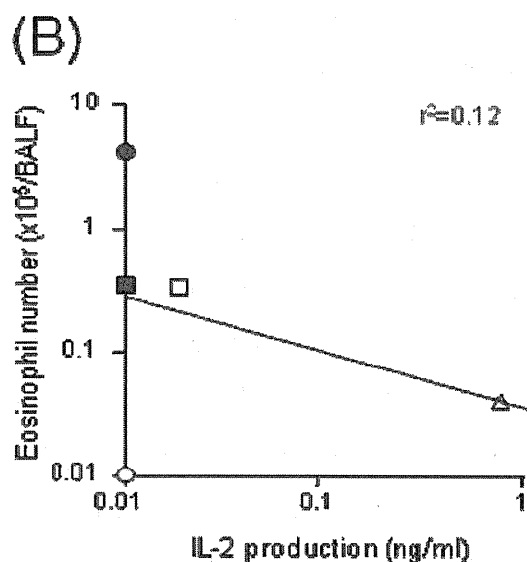
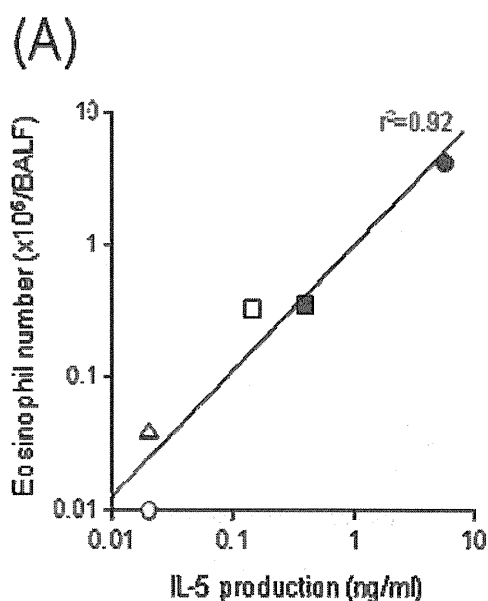
表 1. T 細胞依存性の好酸球浸潤、気道過敏性、気流閉塞の関連

Clone	Cell infiltration in BALF			AHR (%)
	Total Cells (%)	Eo (%)	Neut (%)	
BT1	233	-	105	93
BT3	230*	729	208	63
BF4	344	4638	78	192*
BF7	412	15438	61	116
T5-1	349*	330	765*	349*
T5-2	844*	22,660	303*	113
T5-4	67	579	54	89
T5-6	162	33,700	325*	116
T6-1	198	114	97	381*
T6-2	222	2,341*	857*	160
T6-3	232	33	20	45
T6-4	572*	3,232*	1,448*	173*
T6-7	399*	1,481*	1,034*	111
T6-8	95	327*	118	246
T6-9	83	14*	10*	100
T6-10	71	10*	5*	117

NT: Not tested

気道内好酸球浸潤における IL-5 の役割を検討する目的で、さまざまなサイトカイン産生パターンを示す Th clone を移入・抗原チャレンジした際の、浸潤好酸球数と産生サイトカイン量の相関関係について検討した。各 Th clone はそれぞれ 5×10^6 個づつマウスに移入し、抗原チャレンジ 96 時間後に気管支肺胞洗浄を行った。その結果を図 5 に示す。浸潤好酸球数と

IL-5 産生量は有意に相関したが ($r^2=0.92$)、IL-2 ($r^2=0.12$)、IL-4 ($r^2=0.23$)、および IFN- γ ($r^2=0.0070$) との間に相関関係はみられなかった。また、IL-5 を多く産生する Th clone では、アセチルコリンに対する気道反応性の有意な亢進がみられたが、IL-5 の産生量が少ない Th clone では、反応性亢進は認められなかった。



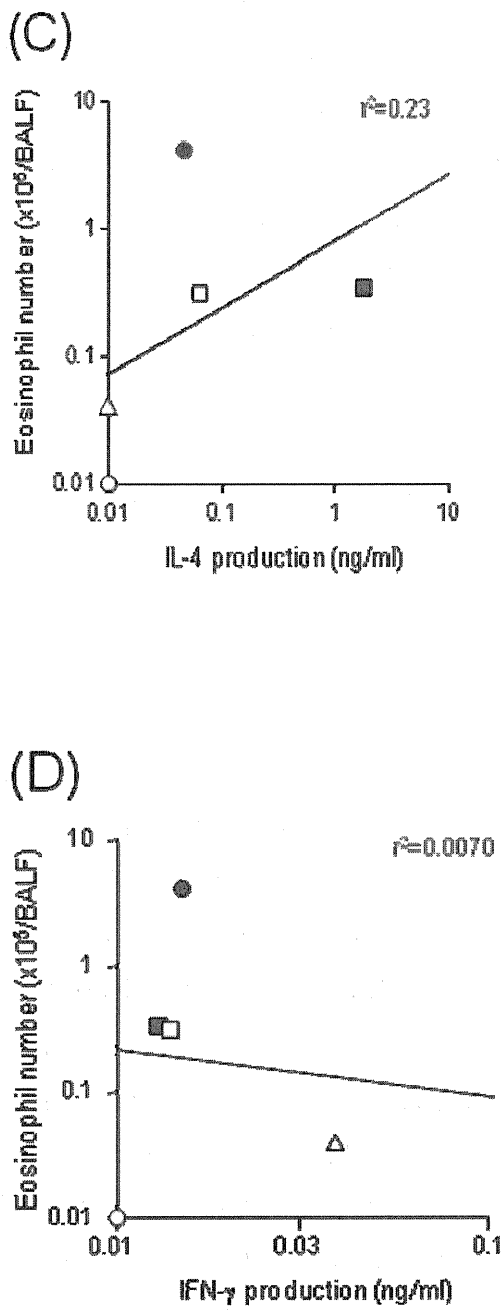


図5. 移入 Th クローンが産生するサイトカインと肺好酸球浸潤の関連

Th clone 移入マウスにおける抗原誘発気道内好酸球浸潤ならびに気道過敏性亢進反応が、Th clone から産生されるどのサイトカインに依存するかを検討する目的で、抗 IL-2, IL-4, IL-5 ならびに IFN- γ 抗体の本モデルに対する作用を検討した。抗 IL-5 抗体は、この両者の反

応をほぼ完全に抑制した (図6)。一方、抗 IL-4、IFN- γ 抗体は両反応を増強したが、抗 IL-2 抗体は何の影響も与えなかった。生理食塩水吸入群では、気道内好酸球浸潤ならびに気道過敏性亢進反応は観察されなかった。さらに、浸潤好酸球数と気道過敏性亢進の程度は有意な相関を示したが ($r^2=0.92$)、これは Th clone の活性化により引き起こされる気道過敏性亢進反応が気道内好酸球浸潤と相関することを示している。

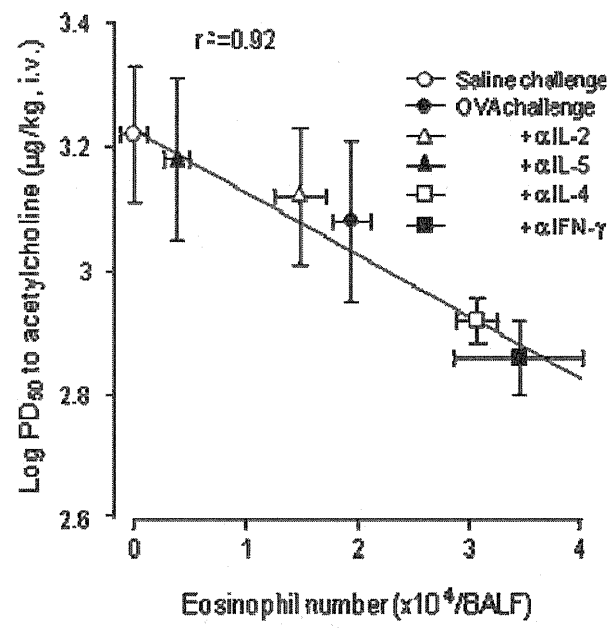


図6. サイトカイン中和抗体投与による好酸球浸潤と気道過敏性の関連

抗サイトカイン抗体の作用を確認する目的で、病理組織学的検討を行った。OVA 吸入 192 時間後の肺では、浮腫、炎症細胞の浸潤、杯細胞の増生と粘液分泌の亢進が確認された。高倍率で観察すると、好酸球の高度の浸潤が確認された。抗 IL-5 抗体はこの好酸球浸潤を抑制したが、単核球の浸潤には影響を及ぼさなかった。抗 IL-2, IL-4, IFN- γ 抗体は、いずれも上皮細

胞の肥大、杯細胞の増生と粘液分泌の亢進、単核球浸潤に影響を及ぼさなかったが、抗 IL-4、IFN- γ 抗体については若干の好酸球浸潤増強作用が認められた。

D. 考察

無処置マウスに、Th clone を移入、抗原チャレンジを行うことにより、能動感作・チャレンジを行った抗原誘発気道過敏性亢進モデルと同等の気道好酸球浸潤、過敏性亢進が誘導されることが明らかになった。移入した Th clone は、CFSE ラベルを行った細胞を用いた病理組織学的検討で示されたように、抗原チャレンジにより肺に集積した。また気管支喘息でみられるように、好酸球浸潤と気道過敏性亢進の時間経過の間には相関が認められた。さらに、Th clone が産生するサイトカインのうち、好酸球浸潤、活性化に重要な役割を果たすと考えられている IL-5 が、これらの反応に関与することが示された。一般的な抗原誘発気道過敏性亢進モデルでは、その症状発現における T 細胞、抗原特異的免疫グロブリンの関与を分けて考えることが不可能であるが、本モデルでは、抗原特異的な IgA, IgG, IgE といった免疫グロブリンが存在しないにもかかわらず、好酸球浸潤ならびに過敏性亢進が惹起された。このことは、抗原特異的 Th 細胞の存在は、気道好酸球浸潤ならびに気道過敏性亢進を引き起こすための十分条件であることを示している。

浸潤好酸球数の上昇と並行して好酸球活性化指標である気管支肺胞洗浄液中 EPO 活性の上昇がおこり、それに引き続いて気道過敏性亢進反応が観察された。このことは、活性化した好酸球から放出された細胞傷害性蛋白が気道

上皮細胞を破壊し、その結果気道過敏性亢進が発症する可能性を示唆している。ヒト好酸球では、IgA, IgG といった免疫グロブリンが好酸球の脱顆粒反応に寄与していると考えられていたが、本研究ではこれらの抗原特異的免疫グロブリンの非存在下にもかかわらず、好酸球活性化がおきた。Platelet Activating Factor, C5a, 各種サイトカイン、ケモカイン等の好酸球活性化因子が知られているが、本モデルにおいて、どの因子が好酸球活性化に寄与しているかが興味深い。

気道過敏性の機序は未だ不明な点が多い。気道平滑筋における β アドレナリン受容体の感受性の変化によって、自律神経系の平衡がくずれ、アセチルコリンに対する気道過敏性亢進が認められる、あるいは、平滑筋自身のアセチルコリンやヒスタミンに対する反応性が増大することが気道過敏性亢進反応の原因との報告もみられる。Hamelmann らは、能動感作マウスでの気道過敏性亢進には、気道への好酸球浸潤に加え、IgE からの 2 次シグナルが必要と報告している。肥満細胞欠損マウスおよび同系統の正常マウスとの比較実験において、IgE 架橋活性を有する抗 IgE 抗体による肥満細胞の活性化は気道過敏性亢進反応を引き起こしたが、好酸球浸潤は認められなかった。T 細胞が直接気道反応性に影響するとの報告もある。マウス喘息モデルでは、抗 IL-4 抗体ならびに抗 IFN- γ 抗体の投与により、好酸球浸潤は変化しなかったが、気道過敏性亢進反応は抑制されていた。これらの結果は、気道好酸球浸潤が気管支喘息における病理学的特徴であるにもかかわらず、気道過敏性との関連に疑問を呈するものである。

これらの報告と本モデルとの相違の理由は現時点では明らかでない。本モデルでは、気道過敏性亢進の測定をチャレンジ 192 時間後に行っているが、好酸球浸潤と気道過敏性亢進の乖離が見られるモデルでは、気道過敏性をチャレンジ後比較的早く(～24 時間)に測定している。好酸球浸潤には、チャレンジ後早い段階では肥満細胞が関与し、それ以降の段階では CD4⁺ T 細胞が関与するとの解釈もされる。

気管支喘息症状の重症度ならびに気道過敏性と CD4⁺ T 細胞活性化、浸潤好酸球数が相関することから、CD4⁺ T 細胞と産生される IL-5 が重要な役割を果たす本モデルは、他のモデルと比較して、気管支喘息患者の病態をよりよく反映していると推察される。

CD4⁺ T 細胞自体が、好酸球浸潤とは無関係に気道過敏性を誘導するとの報告がされている。De Sanctis らは、spasmogen に対する気道反応性が高い系統のマウスの CD4⁺ T 細胞を反応性が低いマウスに移入することで、気道過敏性が亢進することを示している。しかし、本モデルでは、(1)Th clone 移入のみでは気道過敏性亢進は観察されず、抗原チャレンジを行うことによって初めて発症すること、(2)IL-5 産生量の少ない Th clone を移入したマウスでは気道過敏性亢進は認められないことから、IL-5 産生能力を持つ活性化された CD4⁺ T 細胞が気道過敏性亢進に必須であることを示唆している。気管支喘息患者においても、喘息の重症度と、CD4⁺ T 細胞活性化の指標である CD25 の発現増強や産生サイトカイン量の増加がよく相関することが知られている。以上より、気道過敏性亢進の成立には CD4⁺ T 細胞からのサイトカイン、とくに IL-5 の産生による気道への

好酸球浸潤ならびにその活性化が重要であることが示された。

Th2 細胞からは、IL-5 以外にも、IL-4, IL-13 などのサイトカインが産生されるが、これらが好酸球浸潤・気道過敏性亢進に関わっているとの報告もなされている。IL-4 は、動物モデルにおいても、Th2 細胞の分化・IgE の産生に必要不可欠であり、細胞浸潤に重要な役割を果たしている。IL-4 は血管内皮細胞での VCAM-1 発現を促進し、その結果選択的な好酸球浸潤を誘導する。また、IL-4 欠損マウスならびに抗 IL-4 抗体処置マウスでは気道過敏性亢進反応が消失する。一方で、IL-4 欠損マウスより調製した Th clone 移入マウスでは、気道過敏性亢進反応が、好酸球浸潤を伴うことなく発症するが、通常のマウスから調製した IL-4 を産生する Th clone を移入したマウスでは、好酸球浸潤・気道過敏性亢進がともに観察される。このように実験により結果の相違が認められるのは、気道過敏性における IL-4 ならびに好酸球の役割が複雑であることを示唆している。本モデルでは、抗 IL-4 抗体は気道内好酸球浸潤を増強し、これまでの報告との間に相違が認められた。気道好酸球浸潤・気道過敏性亢進での IL-4 の重要性を示した報告では、これらの測定を抗原チャレンジ後非常に早い時間で行っていることや、IL-4 欠損マウスを用いていることが、本モデルとの比較を難しくしていると考えられる。本モデルでの予備的な病理組織学的検討において、抗原チャレンジ後早い段階(48 時間後)では、抗 IL-4 抗体により好酸球浸潤が抑制される。したがって、IL-4 の気道内好酸球浸潤への関与は、時間経過や抗原チャレンジ後に関わってくる炎症細胞の組成により異なると考えられる。抗 IL-4 抗体の好酸球浸潤に対する作用を、時

間経過を追って調べるなどの詳細な検討が必要である。

IL-4 の生理的役割は多様であり、そのために IL-4 の気道過敏性亢進における役割の解析は難しい。近年、Hawker らは、*in vitro* において IL-4 が気道平滑筋の増殖を抑制することを示した。気道平滑筋層の肥厚は、気道径の減少を介して気道過敏性亢進に寄与すると考えられる。抗 IL-4 抗体の投与により、Th clone から IL-4 により抑制されていた気道平滑筋の増殖が回復し、その結果気道過敏性が増強された可能性も考えられる。また、肥満細胞から産生されるヒスタミンおよびトリプターゼは、気道平滑筋の増殖を促進することから、IgE 産生を促進する IL-4 が肥満細胞の活性化を介して、好酸球浸潤とは関係なく直接気道過敏性亢進に関与するともいわれている。IL-4 の気道過敏性亢進への寄与はあいまいであるが、本モデルのような IgE・肥満細胞の経路が関わらない系を用いることで、明らかになる可能性がある。

抗 IFN- γ 抗体も、抗 IL-4 抗体と同様に本モデルで気道好酸球浸潤ならびに気道過敏性を増強した。これらは、IFN- γ の投与により好酸球浸潤ならびに気道過敏性誘導が抑制されたとの報告とも一致する。一方で、IFN- γ が直接気道過敏性を引き起こすとの報告も知られている。Iwamoto らは、抗原感作マウスモデルにおいて、IFN- γ は気道内への CD4⁺T 細胞の浸潤を抑制することにより気道内好酸球浸潤を調節することを示している。さらに、IFN- γ を産生する Th1 clone を Th2 clone とともに移入すると、Th2 clone 単独移入で認められる抗原誘発好酸球浸潤が抑制された。今回の結果は、これらの報告をまったく異なった条件下で確認していることになると思われる。Th clone か

ら産生された IFN- γ は、オートクラインに作用して更なる Th clone の移入を抑制し、その結果好酸球浸潤・気道過敏性亢進を調節している。

気道内好酸球浸潤および気道過敏性亢進は抗 IL-4 抗体と抗 IFN- γ 抗体によって増強されたにもかかわらず、*in vitro* での Th clone のこれらの産生量との間には相関が見られなかった。この相違の理由については不明であるが、これらのサイトカインは比較的少量でその作用を発現するために、今回用いた Th clone では、相関関係が認められなかったのかもしれない。あるいは、たくさんのサイトカインが産生される *in vivo* 系での解析は複雑であり、気道好酸球浸潤ならびに気道過敏性亢進に比較的大きく関与している IL-5 のみが際立った可能性が考えられる。

杯細胞の増生と気道粘液分泌の亢進は気管支喘息での典型的な病理学的特徴である。臨床において、気道粘液の過分泌は気道過敏性亢進反応に寄与していることが知られている。一方で、両者の乖離を示した報告も多い。マウス喘息モデルにおいて、ロイコトリエン拮抗薬は気道好酸球浸潤・気道粘液分泌亢進を抑制するが、気道過敏性亢進には影響を与えない。抗 CD49d 抗体を静脈内投与すると、気道好酸球浸潤は抑制されるが、気道過敏性亢進・粘液過分泌に変化は認められなかった。IL-4 を気道上皮細胞に強制発現すると、上皮細胞の肥厚、マクロファージ・リンパ球・好酸球・好中球浸潤を特徴とする炎症反応が認められる、気道過敏性は亢進しなかった。STAT-6 欠損マウスでは、気道好酸球浸潤・気道過敏性亢進・気道粘液過分泌は認められないが、前者2つは IL-5 の投与により回復した。本検討でも、抗 IL-5 抗体は杯

細胞の増生や粘液分泌亢進には影響を与えなかったが、このことは気道リモデリングにおけるサイトカインの複雑な役割を示唆している。

本結果は、気道過敏性亢進における IL-5 の重要な役割を明確に示している。しかしながら近年、ヒト型抗 IL-5 抗体が開発され、喘息を対象にした臨床試験が行われたが、抗 IL-5 抗体は、喘息患者での抗原誘発即時型気道収縮反応および遅発型気道収縮反応を抑制しなかった。このような治験では、試験検体が目標となるメチエーターを完全に中和した状態でなければ正確な判断を下せないが、この治験では IL-5 の生体内での中和は明らかに充分でなく、かなりの数の好酸球が喀痰中に存在していた。また、今回の実験で用いた抗 IL-5 抗体量は、100 mg/kg に相当するが、ヒトの治験では、最高用量でも 10 mg/kg である。これらの理由からヒトにおける抗 IL-5 抗体の治験は、有効性の判断が難しく、組織学的検討などの更なる結果が待たれる。

E. 結論

本研究において、Th クローン移入により、抗原特異的 IgA, IgG, IgE といった免疫グロブリンが存在しないにもかかわらず、気道の好酸球性炎症および過敏性が誘導された。IL-5 は、気道過敏性亢進発症の十分条件であることが示された。IL-5 産生を制御する化合物はアレルギー性炎症において有効性を示すと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Abe, A., Ohtomo, T., Koyama, S., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Comparative analysis of steroid sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):110-116, 2011.

2) Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., Hiroi, T., and Kaminuma, O. Zinc finger protein, multitype 1 suppresses human Th2 development via down-regulation of IL-4. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 (Suppl 1):53-56, 2011.

3) Katoh, S., Kaminuma, O., Hiroi, T., Mori, A., Ohtomo, T., Maeda, S., Shimizu, H., Obase, Y., and Oka, M. CD44 is critical for A crucial role of airway accumulation of antigen-specific Th2 cells, but not Th1 cells, induced by antigen challenge in mice. *Eur. J. Immunol.* 41:3198-3207, 2011.

4) Suzuki, K., Kaminuma, O., Yang, L., Takai, T., Mori, A., Umezu-Goto, M., Ohtomo, T., Ohmachi, Y., Noda, Y., Hirose, S., Okumura, K., Ogawa, H., Takada, K., Hirasawa, M., Hiroi, T., and Takaiwa, F. Prevention of allergic asthma by vaccination with transgenic rice seed expressing mite allergen: induction of allergen-specific oral tolerance without bystander suppression. *Plant Biotech. J.* 9:982-990, 2011.

- 5) Kaminuma, O., Ohtomo, T., Mori, A., Nagakubo, D., Hieshima, K., Ohmachi, Y., Noda, Y., Katayama, K., Suzuki, K., Motoi, Y., Kitamura, N., Saeki, M., Nishimura, T., Yoshie, O., and Hiroi, T. Selective down-regulation of Th2 cell-mediated airway inflammation in mice by pharmacological intervention of CCR4. *Clin. Exp. Allergy* 42:315-325, 2012.
- 6) Fukutomi, Y., Taniguchi, M., Tsuburai, T., Tanimoto, H., Oshikata, C., Ono, E., Sekiya, K., Higashi, N., Mori, A., Hasegawa, M., Nakamura, H., and Akiyama, K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese nonatopic women. *Clin. Exp. Allergy* 2012 (in press)
- 7) Abe, A., Koyama, S., Ohtomo, T., Kitamura, N., Kaminuma, O., and Mori, A. Murine T cell-derived contractile activity for bronchial smooth muscle cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
- 8) Kaminuma, O., Kitamura, N., Mori, A., Tatsumi, H., Nemoto, S., and Hiroi, T. NFAT1 and NFAT2 differentially regulate IL-17A expression in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
- 9) Saeki, M., Nishimura, T., Kaminuma, O., Szuki, K., Takai, T., Mori, A., Takaiwa, F., and Hiroi, T. Inhibition of allergen-induced airway inflammation by oral immunotherapy with transgenic rice seeds independently of IgE synthesis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012 (in press)
- 10) 森 晶夫 : 高 IgE 症候群、呼吸 ; 30(2):151-153, 2011
- 11) 森 晶夫 : 国際アレルギー学会(WAO)国際科学会議報告、日本アレルギー協会関東支部だより ; 9:4-7, 2011
- 12) 森 晶夫 : アレルギーをめぐるトレンド抗 IgE 抗体療法、皮膚アレルギーフロンティア ; 9(2):126-129, 2011
- 13) 森 晶夫 : アレルギー病因論の新しい展開と重症アレルギーを特徴付けるステロイド抵抗性について、日本アレルギー協会アレルギー研修会 主題 : アレルギー診療 Update~病態に基づいた合理的な治療~ p.1-10, 2011
- 14) 森 晶夫 : 重症喘息の病態と真菌抗原による非 IgE 依存性喘息反応、臨床免疫・アレルギー科 ; 56(1):44-50, 2011
- 15) 森 晶夫、安部暁美、大友隆之、北村紀子、神沼修 : 重症喘息におけるステロイド治療抵抗性の機序解明とその治療法の開発、アレルギー ; 40:96-101, 2011
- 16) 森 晶夫 : アトピー型喘息と非アトピー型喘息の病態機序、第 30 回六甲カンファレンス 2010 年における気管支喘息のすべて (森川昭廣、足立満、秋山一男、大田健、東田有智編)、ライフサイエンス出版、東京 p.33-40, 2011

2. 学会発表

- 1) Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Tanimoto, H., Sekiya, K., Oshikata, C., Mitsui, C., Taniguchi, M., Ohtomo, M., Maeda, Y., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. Comparative Analysis of Steroid Sensitivity of Th cells *in vitro* and *in vivo*. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.172 (Istanbul) 2011/6/11-15
- 2) Mitsui, C., Taniguchi, M., Fukutomi, Y., Higashi, N., Ono, E., Kajiwarra, K., Tanimoto, H., Oshikawa, C., Sekiya, K., Tsuburai, T., Tsurikisawa, N., Ishii, T., Mori, A., Mita, H., Hasegawa, M., and Akiyama, K. 2011. Risk factors and characteristics associated with uncontrolled severe asthma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Programme p.146 (Istanbul)2011/6/13
- 3) Mori, A., Abe, A., Koyama, S., Kitamura, N., Yamaguchi, M., Mitsui, C., Oshikata, C., Tanimoto, H., Fukutomi, Y., Sekiya, K., Taniguchi, M., Maeda, Y., Ohtomo, M., Hasegawa, M., Akiyama, K., Ohtomo, T., and Kaminuma, O. 2011. T cell clone transfer model for steroid resistant asthma. European Respiratory Society 2011. (Amsterdam) 2011/9/18-22
- 4) 加藤茂樹、清水大樹、尾長谷靖、森 晶夫、

- 岡三喜男：マウス喘息モデルの Th2 細胞性気道炎症における Neu1 シアリーダーゼの役割、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 145, 2011.4.22 (東京)
- 5) 三井千尋、谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、粒来崇博、関谷潔史、谷本英則、石井豊太、森 晶夫、三田晴久、長谷川眞紀、秋山一男：NSAID s 過敏喘息の難治化と CysLTs 過剰産生、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 179, 2011.4.22 (東京)
- 6) 押方智也子、釣木澤尚実、齋藤明美、中澤卓也、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、福富友馬、関谷潔史、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、安枝 浩、秋山一男：環境中ダニアレルゲン量はアトピー型成人気管支喘息患者の臨床症状を反映する、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 180, 2011.4.22 (東京)
- 7) 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、谷本英則、福富友馬、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、森 晶夫、前田裕二、長谷川眞紀、秋山一男：喘息大発作症例の臨床的検討、第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、日本呼吸器学会雑誌 49 (増刊号) : 312, 2011.4.24 (東京)
- 8) 三井千尋、谷口正実、福富友馬、谷本英則、東 憲孝、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川眞紀、秋山一男：アスピリン喘息におけ

る持続的気流制限の検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3,4) : 456、2011.5.14 (千葉)

9) 谷本英則、谷口正実、竹内保雄、三井千尋、武市清香、福富友馬、関谷潔史、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、齋藤明美、中澤卓也、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) において、発症年齢による臨床的な違いはあるのか、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3,4) : 463、2011.5.14 (千葉)

10) 関谷潔史、谷口正実、三井千尋、福富友馬、谷本英則、押方智也子、粒来崇博、釣木澤尚美、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、秋山一男：喘息大発作症例の臨床的検討、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会、アレルギー 60 (3,4) : 490、2011.5.15 (千葉)

11) 安部暁美、神山 智、大友隆之、北村紀子、神沼 修、森 晶夫：ヒト気管支平滑筋細胞ゲルを用いた気管支収縮因子の探索、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p.6、2011.6.18 (東京)

12) 神沼修、北村紀子、北村ふじ子、巽英樹、根本荘一、宮武昌一郎、森 晶夫、廣井隆親：T 細胞の IL-17 産生に対する NFAT ファミリーの機能的相違、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p.24、2011.6.18 (東京)

13) 佐伯真弓、鈴木一矢、西村友枝、神沼修、高井敏郎、大友隆之、森 晶夫、高岩文雄、廣

井隆親：形質転換イネを用いたダニアレルギー治療薬の開発、アレルギー・好酸球研究会 2011、抄録集 p.29、2011.6.18 (東京)

14) 押方智也子、釣木澤尚美、齋藤博士、粒来崇博、三井千尋、谷本英則、高橋健太郎、関谷潔史、美濃口健治、谷口正実、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、秋山一男：アレルギー性気管支肺真菌症と真菌感作喘息の病態における Th17 細胞の意義に関する検討、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9,10) : 1361、2011.11.10 (東京)

15) 中澤卓也、森田裕司、齋藤明美、安枝 浩、三井千尋、高橋健太郎、関谷潔史、谷本英則、福富友馬、釣木澤尚美、押方智也子、粒来崇博、大友 守、前田裕二、森 晶夫、石井豊太、谷口正実、長谷川真紀、秋山一男：セツキシマブに対する IgE 抗体とマダニ咬傷 第 2 報、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9,10) : 1364、2011.11.10 (東京)

16) 西村友枝、佐伯真弓、神沼修、松村邦枝、米川博通、大友隆之、森 晶夫、廣井隆親：アレルギー性鼻炎発症における T 細胞の役割、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9,10) : 1402、2011.11.11 (東京)

17) 三井千尋、谷口正実、東 憲孝、小野恵美子、梶原景一、福富友馬、谷本英則、高橋健太郎、押方智也子、関谷潔史、粒来崇博、釣木澤尚美、美濃口健治、大友 守、前田裕二、森 晶夫、長谷川真紀、秋山一男：アスピリン喘息におけるアトピー要因、第 61 回日本アレルギー

学会秋季学術大会、アレルギー 60 (9,10) :
1444、2011.11.12 (東京)

18) Kaminuma O, Katoh S., Mori A., Hiroi T. : 抗原誘発気道内 Th2 細胞浸潤に対する CD44 の選択的役割、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:164, 2011.11.28 (幕張)

19) Watanabe N, Kaminuma O, Kitamura N, Mori A., Hiroi T : 抗原特異的 Treg 細胞による Th1、Th2 および Th17 細胞依存性腸炎に対する抑制効果の検討、2011 日本免疫学会総会、2011 Proceedings of the Japanese Society for Immunology 40:176, 2011.11.28 (幕張)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球増多に関連する PPAR γ 遺伝子多型の検討

研究分担者 玉利真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 呼吸器疾患研究チーム
チームリーダー
研究協力者 広田朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 呼吸器疾患研究チーム
研究員

研究要旨：

本研究は遺伝子多型を用いた関連解析により慢性好酸球性肺炎の科学的病態解明を目的とする。

本年度は PPAR γ に注目し、検討を行なった。PPAR γ は免疫細胞に発現し、抗炎症作用に関与する核内受容体である。末梢血好酸球数と遺伝子多型との関連を調べるため、末梢血好酸球数の情報のある成人気管支喘息症例 503 例において PPAR γ 多型 (rs1175540, rs3856806, rs2292101) について検討を行なった。末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群とで関連解析を行なったところ、rs1175540 (P=0.0055), rs3856806(P=0.0046)と有意な関連を認めた。

A. 研究目的

慢性好酸球性肺炎は気道や血管壁への好酸球浸潤をきたし、一部は既存の治療法に反応が乏しく重症化することからその病態解明が待たれている。

Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ)は主に脂肪細胞、免疫細胞に発現し、抗炎症作用を有する。特に好酸球において、アポトーシスを誘導すること、eotaxin による好酸球遊走や接着能増強の抑制効果が示されている。また、近年、喘息合併鼻ポリープ組織の免疫組織染色による検討により、病変部に浸潤した T 細胞および好酸球に PPAR γ が強く発現している事が報告されている。本研究では、PPAR γ の遺伝子多型のタイピングを行ない、成人気管支喘息 503 例を用いて、末梢血好酸球数との関連について検討を行なった。

B. 研究方法

成人気管支喘息症例 503 例を対象とし、遺伝子型タイピングは、日本人集団の HapMap database より Tag SNP($r^2>0.9$)を抽出した。PPAR γ について Invader 法を用いてタイピングを実施した。好酸球数との関連解析は末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群との比較 (allelic model) で行い、多重比較については Bonferroni 補正を行なった。3つの SNP について解析した事から、 $P<0.05/3=0.016$ を有意な関連とした。相関関係については Spearman's rank correlation coefficient を用いて検討を行なった。PPAR γ 発現量と genotype との相関については Genevar(<http://www.sanger.ac.uk/resources/software/genevar/>) のデータベースを用いて検討した

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C. 研究結果

末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群とで関連解析を行なったところ、rs1175540 (P=0.0055, OR1.58, 95%CI 1.14-2.19), rs3856806 (P=0.0046, OR1.74, 95%CI 1.18-2.55)と有意な関連を認めた。Genotype と好酸球数との相関について Spearman's test を用いて検討したが、rs1175540, rs3856806, rs2292101 のいずれにおいても、遺伝子多型と末梢血好酸球数との間に有意な相関関係は認められなかった。また、Genevar にて genotype と PPAR γ 遺伝子発現との関連を検討したところ、rs3856806 と lymphoblastoid cell line における PPAR γ 発現量との相関において、 $r=-0.276$, $p=0.016$ と好酸球増多のリスクアレルで有意な発現増加傾向を認めた。

D. 考察

PPAR γ は IL5 により誘導される好酸球活性化マーカー CD69 の発現や脱顆粒の抑制に働く事が報告されている。今回、末梢血好酸球数増多との関連がみられた多型は gain of function として働く事が示唆された。PPAR γ は炎症局所に集積した好酸球において発現が報告されており、発現増多が好酸球性炎症に与える影響について、今後、詳細な検討

を行なう必要がある。また韓国のグループにより PPAR γ coactivator 1 beta の遺伝子多型と気管支喘息の気道過敏性との関連が 2011 年に報告されており、PPAR γ pathway に関わる遺伝子群のアレルギーの病態との関連は今後も検討していく必要があると思われた。我々も同じく気道の好酸球性疾患である、好酸球性副鼻腔炎のポリープや粘膜においても PPAR γ pathway に関わる分子群の発現を検討していくため、現在、それらの組織を収集している。

E. 結論

成人気管支喘息症例を用いて、PPAR γ 遺伝子多型と末梢血好酸球数 10%以上の群と未満の群とで関連を検討し、rs1175540 (P=0.0055), rs3856806 (P=0.0046)と有意な関連を認めた。それらの genotype と好酸球数との相関は認められなかった。今回同定された、末梢血好酸球数増多のリスクアレル (rs3856806) は lymphoblastoid cell line における PPAR γ の発現量に対し gain of function として働く事が示唆された。今後、慢性好酸球性肺炎の症例のゲノムを収集し、遺伝子多型について検討していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S,

- Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:787-93.
- 2) Tamari M, Tomita K, Hirota T. Genome-Wide Association Studies of Asthma. *Allergol Int*. 2011; 60(3):247-52.
- 3) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Lower FEV(1) in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV(1), total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:181-9.
- 4) Okada Y, Hirota T, Kamatani Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Higasa K, Yamaguchi-Kabata Y, Hosono N, Nalls MA, Chen MH, van Rooij FJ, Smith AV, Tanaka T, Couper DJ, Zakai NA, Ferrucci L, Longo DL, Hernandez DG, Witteman JCM, Harris TB, O'Donnell CJ, Santhi K, Ganesh SK, Koichi Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M, Yamamoto K, Kamatani N. Identification of nine novel loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet* 2011;7(6):e1002067.
- 5) Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, Lange C, Lazarus R, Sylvia J, Klanderman B, Duan QL, Qiu W, Hirota T, Martinez FD, Mauger D, Sorkness C, Szeffler S, Lazarus SC, Lemanske RF, Peters SP, Lima JJ, Nakamura Y, Tamari M, Weiss ST. Genome-wide association of GLCCI1 with asthma steroid treatment response. *N Engl J Med* 2011;365:1173-1183
- 6) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai TK, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Soo-Jong Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Iwai N, Tomoike H, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet* 2011 Jul;7(7):e1002170.
- 7) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima

- JJ, C. G. Irvin, S. P. Peters, B. E. Himes, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics* 2011;43(9):893-6.
- 8) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med Genet.* 2011;12(1):97.
- 9) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. NOD2 Gene Polymorphism was associated with prevalence and severity in Japanese COPD patients. *Respirology* 2012;17:164-71.
- 10) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One* 2011;6:e26987.
- 11) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One* 2012;7:e29387.
- 日本語総説
- 12) 玉利 真由美、富田かおり、広田 朝光、III. 診断の進歩、ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患、*Annual Review 呼吸器* 2011 140-146
- 13) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美 特集：呼吸器疾患とエイジング、綜説 薬剤の効果と遺伝要因 呼吸と循環 59 : 597-604, 2011
- 14) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美 特集 II : 食物アレルギー研究の新たな展開、食物アレルギーの遺伝子多型 臨床免疫・アレルギー科 55 : 629-635, 2011
- 15) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光 特集：インフラマソーム、インフラマソームの NLRP3 遺伝子多型とアレルギー疾患 生体の科学 62 : 233-236, 2011
- 16) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光 特集：遺伝子解析からアレルギー疾患の治療戦略を考える、アレルギー疾患と大規模遺伝子解析

小児科 52 : 817-822, 2011

17) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光 総説：他領域からのトピックス、アレルギー疾患の発症や重症化への遺伝子多型の関与 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 : 477-484, 2011

18) 玉利真由美 特集：アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート、序：アレルギー疾患の病態解明・遺伝要因からのアプローチの現況 アレルギー・免疫 18 : 1283-1285, 2011

19) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真由美 特集：アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート、VII：食物アレルギーのゲノム解明の現況 アレルギー・免疫 18 : 1330-1336, 2011

20) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光 特集：気管支喘息包囲網ー喘息死ゼロへ向けた最後の10年へ、トピックス：自然免疫と気管支喘息 内科 108 : 485-488, 2011

2. 学会発表

1) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：アレルギー最新研究情報。アレルギー週間講演会 2011年2月 青山こどもの城

2) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：アレルギー疾患、好酸球関連疾患の遺伝子解析研究の現況。第16回免疫アレルギーアカデミー 2011年2月 愛知医科大学

3) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：気管支喘息重症化のメカニズム 最新の知見から。第9回大阪 Zensoku 懇話会 2011年3月 リ

ーガロイヤルホテル大阪

4) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：気管支喘息の遺伝要因の研究最前線。第42回御堂筋アズマネットワーク勉強会 2011年3月 大日本住友製薬株式会社本社

5) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：第一回みんなで楽しく学ぼう！アレルギーっ子ライフ！。2011年4月 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター

6) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：テーマ館フリータイムプログラム 鼻アレルギーの新たな知見 アレルギー疾患と遺伝子。第23回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011年5月 千葉幕張メッセ

7) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり、田中翔太：アレルギー疾患関連遺伝子研究の現況。第2回次世代医療システム産業化フォーラム 2011 2011年7月 シティプラザ大阪

8) 玉利真由美、広田朝光：喘息の修飾因子をめぐって 体質（遺伝）基礎。第31回六甲カンファレンス 2011年7月 ウェスティン都ホテル

9) Mayumi Tamari, Tomomitsu Hirota : Effects of genetic polymorphisms in allergic diseases. Open Speech in University 2011年9月 Kaohsiung Medical University, Taiwan

10) 玉利真由美、広田朝光：アレルギー疾患関連遺伝子解析。第29回呼吸器免疫シンポジウ

ム 2011年10月 Top of the square

11) Mayumi Tamari, Tomomitsu Hirota :
Genetic analysis of bronchial asthma .
India-Japan Symposium on Global
Challenges in Health
and Environment 2011年10月 Indian
Embassy Auditorium

12) 玉利真由美、広田朝光 : 教育講演 9 アレ
ルギー疾患関連遺伝子・ゲノムワイド関連解析
を中心に. 第61回日本アレルギー学会秋季学
術大会 2011年11月 グランドプリンスホ
テル新高輪国際館パミール

13) 増子裕典、金子美子、飯島弘晃、内藤隆志、
坂本透、野口恵美子、広田朝光、玉利真由美 :
一般演題 健常者における1秒量の経年変化
と Nrf2 遺伝子多型の検討. 第61回日本アレ
ルギー学会秋季学術大会 2011年11月 グ
ランドプリンスホテル新高輪国際館パミール.

14) 富田かおり、坂下雅文、広田朝光、藤枝重
治、玉利真由美 : 一般演題 アレルギー性鼻炎
患者における ORMDL3 (ORM1-like 3)の関
連解析. 第61回日本アレルギー学会秋季学術
大会 2011年11月 グランドプリンスホテ
ル新高輪国際館パミール.

15) 飯島弘晃、増子裕典、金子美子、坂本透、
内藤隆志、広田朝光、玉利真由美、今野哲、西
村正治、檜澤伸之 : 一般演題 血清 IgE およ
び吸入抗原特異的 IgE を用いた感作パターン
解析—茨城県と北海道の比較—. 第61回日本
アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月
グランドプリンスホテル新高輪国際館パミー

ル.

16) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真
由美 : 一般演題 ゲノムワイド関連解析による
成人気管支喘息発症に関連する3つの新規ゲ
ノム領域の同定. 第61回日本アレルギー学会
秋季学術大会 2011年11月 グランドプリ
ンスホテル新高輪国際館パミール.

17) 玉利真由美、広田朝光 : シンポジウム 3-1
アレルギー関連遺伝子と感染. 第48回日本小
児アレルギー学会第16回アジア太平洋小児ア
レルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011
年10月 福岡国際会議場.

18) 山出史也、真下陽一、下条直樹、有馬孝恭、
森田慶紀、広田朝光、土居悟、岡本美孝、河野
陽一、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一 : ミニシ
ンポジウム M2-1 日本人における喘息とマト
リックスメタロプロテアーゼ 12 遺伝子多型と
の関連. 第48回日本小児アレルギー学会第16
回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学
会合同学術大会 2011年10月 福岡国際会
議場.

19) 玉利真由美 広田朝光 富田かおり 田
中翔太 : 重症喘息のメカニズム TSLP を中心
に. 第1回重症喘息研究フォーラム SARF
2011年12月 経団連会館

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2011-151111(平成23年7月7日出願)

—塩基多型に基づく免疫疾患の検査方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性好酸球性肺炎の病態に関する基礎研究

研究分担者 長瀬 隆 英 東京大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 石井 聡 秋田大学大学院医学系研究科 教授
幸山 正 東京大学医学部附属病院 講師
三谷 明久 東京大学医学部附属病院 研究員

研究要旨：

慢性好酸球性肺炎は、呼吸不全を呈する呼吸器疾患であり、根治治療の困難さや発症頻度から、社会的にも重大な疾患である。本研究では、発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより、慢性好酸球性肺炎の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。その結果、以下の新知見が得られた。

- 1) 脂質性メディエーターに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を探索した。
- 2) 肺の発生・機能への関与が示唆されている新規転写コアクチベーターTAZに着目し、炎症性肺疾患発症との関連を発生工学的手法を駆使して探索した。その結果、各々のメディエーターが、肺疾患病態に重要な役割を呈している可能性が示された。

以上の知見は、呼吸不全を呈する慢性好酸球性肺炎や難治性呼吸器系疾患に対する新しい治療薬・治療法開発の実現化に寄与することが期待される。

A. 研究目的

好酸球性肺炎は、好酸球浸潤による肺野陰影を呈する疾患群の総称である。病態より、①慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia)、②単純性肺好酸球症、③急性好酸球性肺炎に分類されるが、広義には、好酸球増多を伴う肺疾患として、④アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA: allergic broncho-pulmonary aspergillosis)、⑤寄生虫や薬剤誘起性の好酸球増多も含まれる。なお以前より、好酸球増多と一過性の肺浸潤影を来す疾患として、Löffler 症候群および PIE 症候群 (pulmonary infiltration with eosinophilia) が定義されてきたが、現在、臨床的には上述のように分類されることが多い。慢性好酸球性肺炎は、肺野末梢の浸潤影 (特に上肺野) および

好酸球増多を認め、遷延性で再発しやすいことが特徴である。報告原著(1969年、Carrington)では、中年女性に好発するとされているが、臨床現場では年齢を問わず発症が認められている。自覚症状として咳、呼吸困難、発熱を認める。

本研究では、発生工学を駆使した基礎研究を遂行することにより、慢性好酸球性肺炎の病態解明、治療標的の同定、および新治療法の開発を目指す。

発生工学を駆使した基礎研究：

慢性好酸球性肺炎発症に関しては、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられ、特に IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 等のサイトカインなどが関与している可能性が報告されている。しか