

課題名：アレルギー疾患関連分子の発現制御機構とアレルギー治療・予防への応用

氏名：西山千春

機関名：順天堂大学

1. 研究の背景

花粉症、アトピー性皮膚炎、小児アレルギー、喘息といったアレルギー疾患は、国民の3割が罹患し大きな経済損失をもたらす身近な疾患でありながら、未だ根本的な治療法がありません。

2. 研究の目標

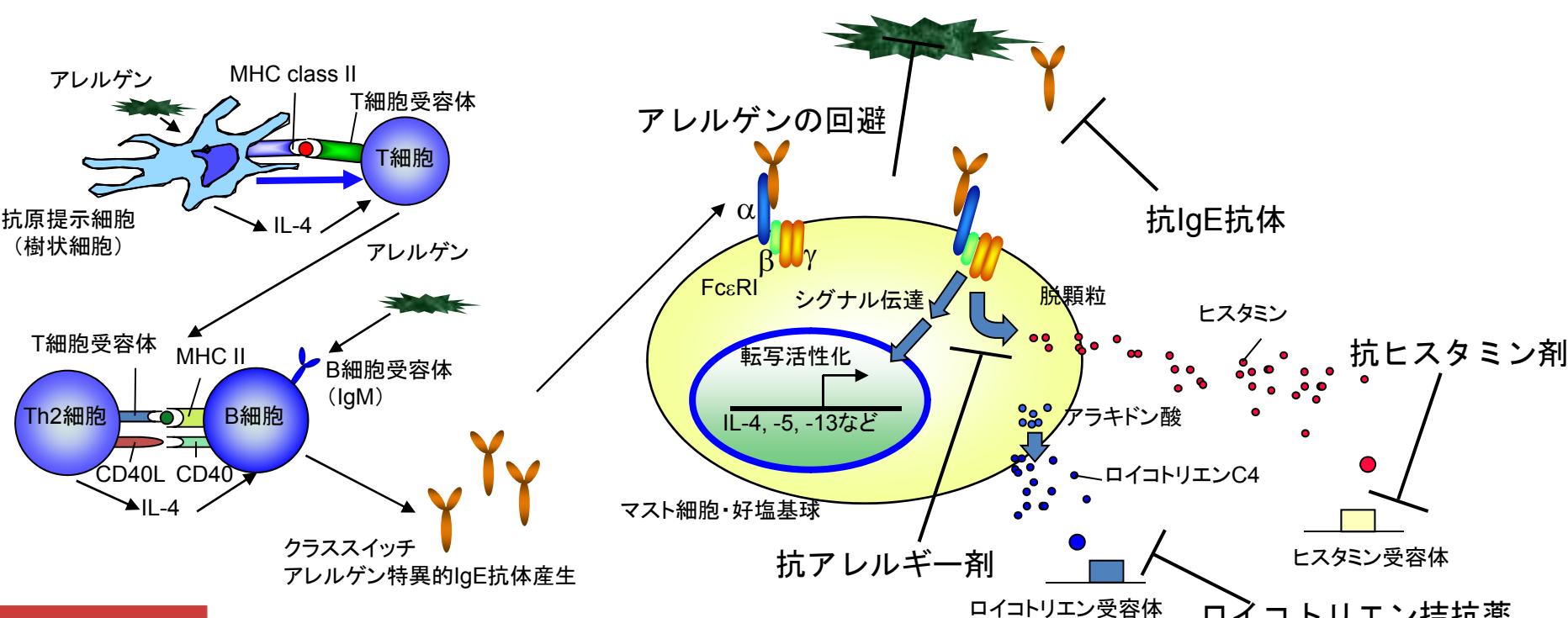
アレルゲン(アレルギー原因物質)がIgE抗体-高親和性IgE受容体(FcεRI)の相互作用を介してマスト細胞・好塩基球を活性化しアレルギー反応を引き起こします。現在用いられているアレルギー治療薬の多くがこのエフェクター細胞を中心とした反応をいずれかの過程で阻害することから、一連の反応の引き金となるIgE-FcεRIの相互作用は治療応用を目指す有効なターゲットであると言えます。本研究では各種アレルギー疾患に共通の機構である、この「IgE-FcεRI-マスト細胞・好塩基球」経路に着目し、FcεRIの発現や機能の調節による本経路の抑制を目指します。さらに、免疫応答における転写調節因子(遺伝子発現制御を司る核内タンパク質)の役割を明らかにしていきます。そのために、転写調節因子がどのようにしてアレルギー疾患、自己免疫疾患に関わる鍵分子の発現やそれを発現する細胞の機能を調節しているのかについて解析を行っていきます。

3. 研究の特色

IgE受容体の発現制御によりアレルギー反応を大本で抑えるこれまでにないアプローチです。転写調節因子は細胞特異的に遺伝子発現を制御しているため、転写調節因子の機能制御はアレルギーに関わる免疫担当細胞に特異的な効果が期待できます。本研究で得られた知見を基に、食品由来成分から医薬を視野に入れた微生物代謝産物までを対象にしたスクリーニングを行い、新規抗アレルギー剤探索を目指します。アレルギー反応に関わる他の分子についても発現制御機構を解析し、転写調節因子に着目した細胞機能調節を展開していきます。複数の遺伝子と環境因子が発症や病態の要因となる多因子疾患、アレルギー疾患において、先天的な遺伝子素因と環境の影響を共に評価するため、アレルギー関連遺伝子の塩基多型とエピジェネティックな遺伝子変化を解析します。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

IgE受容体をはじめとしたアレルギー関連分子の発現制御機構が明らかになります。その情報から抑制物質の探索系が構築され、さらには有効物質そのものを見出すことが期待されます。発現制御に関わる遺伝子多型解析からアレルギーのテーラーメイド医療に繋がる情報が得られ、環境に影響を受ける遺伝子状態の調節を解き明かすことにより新たなアレルギー予防や改善法を提案することが期待されます。さらに、この知見や手法を樹状細胞やT細胞といった他の白血球、リンパ球細胞へ展開することにより、様々な自己免疫疾患の治療応用が期待できます。



背景と目的

上記はアレルギー反応の模式図です。アレルギーがIgE抗体-IgE受容体(FcεRI)の相互作用を介してマスト細胞・好塩基球を活性化しアレルギー反応を引き起こします。本課題では、アレルギー反応に関わる分子の発現や細胞の機能を調節する転写調節因子の仕組みを解明します。また、明らかになった仕組みを利用して、新しいアレルギー治療薬を探索します。具体的には、IgE受容体などアレルギーに関連する分子の発現、マスト細胞・好塩基球機能調節、樹状細胞機能調節、などを解析します。

研究で解き明かそうとする事柄

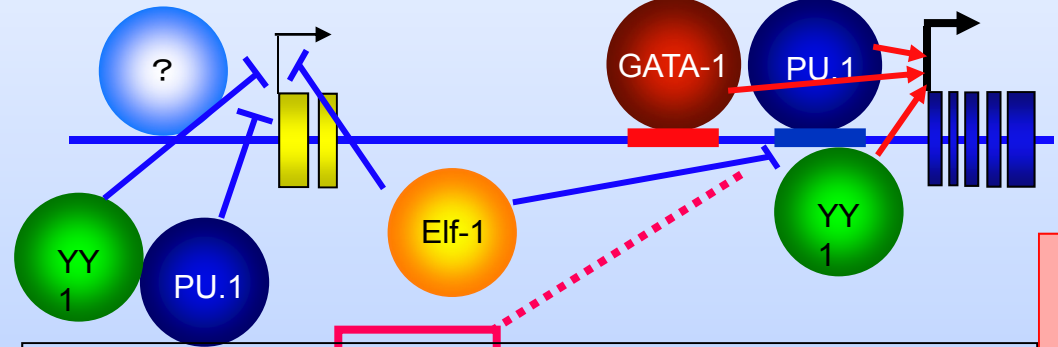
IgE受容体の発現調節を行う分子(転写調節因子)が明らかになります。同定された分子の、マスト細胞・好塩基球の全体的な機能への働きがわかります。転写調節因子の解析から、樹状細胞やT細胞、B細胞などアレルギーや自己免疫疾患に関わる様々な細胞の機能調節へ展開していきます。アレルギー感受性や病態と関連するアレルギー原因候補遺伝子が同定されます。

将来的に期待される効果

IgE受容体をはじめとしたアレルギー反応関連分子の発現や機能を抑制する物質の発見に繋がります。アレルギー原因遺伝子情報を発信します。

研究の特色: 転写調節因子を中心とした取り組み (図はこれまでの研究で見出してきた知見から)

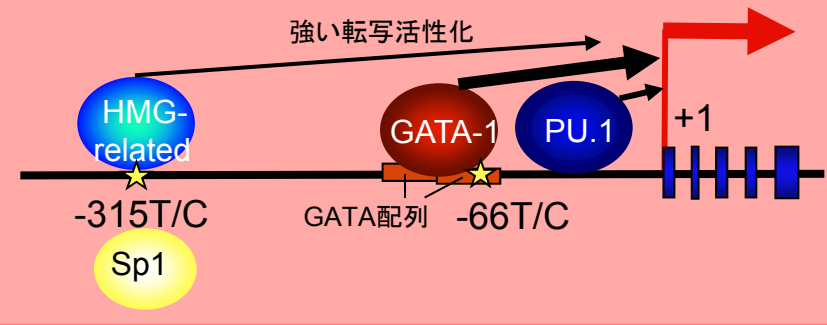
ヒトFcεRI α 鎖遺伝子発現を制御する転写調節因子群



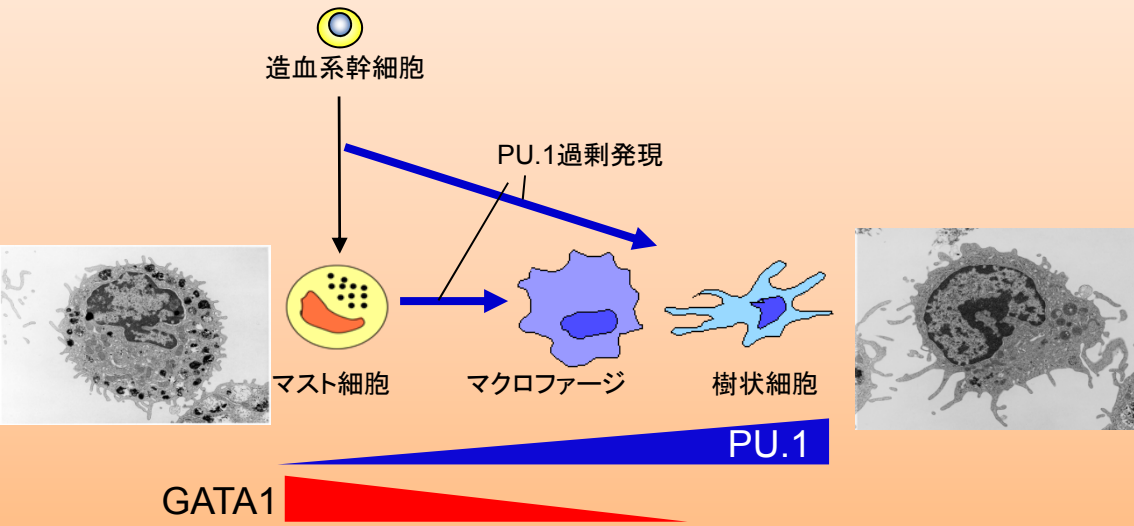
- GATA1とPU.1によるマスト細胞特異的遺伝子発現調節機構の利用
- マスト細胞・好塩基球に特徴的な転写調節因子の更なる同定



ヒトFcεRI α 鎖遺伝子多型とその機能



転写調節因子による細胞機能調節



- IgE受容体遺伝子多型とアレルギー疾患の相関
- アレルギー疾患関連遺伝子多型の機能解析
- 民族の違いを考慮した多型評価(日本と欧州の比較)

- 樹状細胞におけるPU.1の働き
- PU.1機能制御による自己免疫疾患治療の可能性
- 転写調節因子が引き起こす細胞分化・誘導機構の解析