

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 24 年 4 月 25 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名	群馬県立小児医療センター
職名	アレルギー感染免疫科 部長
申請代表者	山田佳之
勤務先所在地	〒377-8577
電話番号	群馬県渋川市北橘町下箱田 779
ファックス番号	0279-52-3551
Eメール	0279-52-2045
	yamaday@gcmc.pref.gunma.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10010)

1. 研究プロジェクト 名と共同研究課 題名	「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 好酸球增多症候群における adipocyte fatty acid-binding protein, aP2 を介したシグナル阻 害による治療法の可能性と生活習慣病			
2. 共同研究目的	好酸球性炎症と生活習慣病における脂質代謝の関連性を研究し、好酸球增多症候群と 生活習慣病の新たな治療法につなげる。			
3. 共同研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(申請代表者) 山田 佳之	42	群馬県立小児医療 センター	アレルギー 感染免疫科 部長	研究の立案、施行、総括
(分担研究者) 的崎 尚	54	神戸大学大学院医 学研究科	教授	SIRP α / CD47 シグナル経路の関連
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	バイオシグナル	氏名	大西浩史

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

近年、肥満が気管支喘息のリスクファクターとして報告されており、通常、脂肪細胞やマクロファージが発現している脂肪酸結合蛋白(fatty-acid-binding protein) aP2(別名 FABP4)の気道上皮細胞での発現が確認され、さらにその発現はTh2サイトカインにより増強されることが明らかになった。実際にaP2 欠損マウスの実験からアレルギー性気道炎症における好酸球浸潤がaP2依存性であり、またaP2遺伝子の発現を制御しているPPAR γ 核内受容体のアゴニストは好酸球性炎症を抑制する方向に作用することが知られている。代表研究者らはこれまでに好酸球增多症候群(HES)モデルマウスを樹立している。このモデルマウスにおける高度な好酸球性炎症に対してもaP2抑制による抗炎症効果が十分に期待できると考えている。このモデルでのaP2の発現と分布などの検討、そして好酸球性炎症との関連について検討、またさらに免疫不全マウスを用いたヒト型モデル樹立に関する検討を計画しており、加えてその前段階としての基礎実験や患者検体を用いた検討を含めて行う。

7. 共同研究の成果

これまでに代表研究者らが樹立した好酸球增多症候群(HES)を発症させるマウス骨髄移植モデルの前段階として、骨髄造血細胞をドナーマウスから清潔に採取し、培養し、移植可能かどうかを昨年度検討した。また免疫不全マウスを用いたヒト型モデル作成を将来的に検討しており、*FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子陽性疾患、好酸球增多症候群あるいは活性化好酸球を産生する疾患(ウイルス誘導性喘鳴、好酸球性消化管疾患など)患者検体を他施設からも引き受け、*FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子の有無を検索、好酸球、リンパ球表面マーカーの解析、関連血清マーカーの検討などを昨年に引き続き行った。好酸球性消化管疾患群(EGID)、気管支喘息非発作時群、気管支喘息発作時群にわけて検討した。有意ではないが EGIDにおいて eotaxin-3 と TSLP はむしろ低値の傾向にあり、Tryptase は高値の傾向にあった。さらに EGID 6 例と疾患対照群(非アレルギー疾患、軽症気管支喘息例)6 例でより多数の分子について検討した。IL-6 と VEGF が EGID 群で有意に高値を示した。IL-9, IL-13 については疾患対照群のすべての症例で測定感度以下であったのに対して、EGID 群の同じ 3 例で IL-9, IL-13 とも高値をとっていた。さらに 2 例の HES/CEL に伴う 2 次性 EGID の疑い症例について *FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子の検索を行った。今回の 2 例は陰性であった。さらに今回の症例の様に *FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子陰性例での原因遺伝子の検索を進めるために、すでに HES の診断がなされている症例 2 例について、JAK2 遺伝子、*TEL-PDGFR β* 融合遺伝子等の発現解析に取り組んでいる。好酸球性炎症に関連したサイトカイン、ケモカインが推定されたことは、今後のマウスの検討をすすめるにあたり有用な情報と考えられた。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

1. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants – A Japanese case series. Int Arch Allergy Immunol. 155 Suppl 1:40–45,2011
2. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Differential Effects of Corticosteroids on Serum Eosinophil Cationic Protein and Cytokine Production in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Asthma. Int Arch Allergy Immunol. 155 Suppl 1:77–84,2011
3. 山田佳之. 消化管における好酸球炎症:病態と現状. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉, 2011.5.14
4. Yamada Y, Nishi A, Kato M, Hirato J, Suzuki N, Hayashi H. Eosinophilic esophagitis associated with congenital esophageal abnormalities and their repairs. The 7th Symposium of the International Eosinophil Society, Quebec, Canada, June 21–25, 2011