

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23年4月21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
 研究代表者 山田佳之
 勤務先所在地 〒377-8577
 群馬県渋川市北橘町下箱田 779
 電話番号 0279-52-3551
 ファックス番号 0279-52-2045
 Eメール yamaday@gcmc.pref.gunma.jp.

下記により共同研究成果を報告します。

記

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	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22年4月1日 ~ 平成23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
(研究代表者) 山田佳之	41	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)				
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	的崎 尚

※ 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。まずはこのモデルでのaP2の発現と分布を検討する。既報のごとくFIP1L1/PDGFR α 融合遺伝子を骨髄幹細胞に導入しレシピエントマウスに移植する事によりマウスにHES(あるいは骨髄増殖性疾患、MPD)を発症させる。aP2の血清中の発現量(ELISA)、組織、白血球での発現(免疫染色)をコントロールと比較検討する。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も行う。

7. 共同研究の成果

これまでに代表研究者らが樹立した HES(あるいは MPD)を発症させるマウス骨髄移植の系を用いて、既報と同様に疾患を誘導できるかどうかを検討した。その前段階として、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検討した。また放射線照射器による全身照射が適切に行えるかどうかを確認した。検討は齊藤泰之助教とともに生体調節研究所バイオシグナル分野にて行った。BALB/c マウスから両側の大軸骨を清潔操作で採取し、骨髄細胞を得た。その後 histopaque による比重遠心を行い、骨髄幹細胞を含む細胞集団を採取し、4.5Gy X 2 回の全身照射を行ったレシピエントマウスに移植した。75%のマウスにて無事生着し、1か月以上の生存を確認した。照射後 1 週間以内で死亡したマウスに関しては照射量が予想より多かった可能性を考え、照射時のマウスの位置、アテニュエーターを調節し改善した。また免疫不全マウスを用いたヒト型モデル作製も検討しており、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性疾患、HES 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、好酸球性胃腸疾患など)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などを行った。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

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. 2011;in press.
2. Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, et al. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. Int Arch Allergy Immunol. 2011;in press.
3. 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. 2011;in press.
4. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Feb;22(1 Pt 2):e87-94.
5. Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR α -associated systemic mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152 Suppl 1:101-5.
6. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, et al. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. Pediatr Int. 2010 Aug;52(4):e196-9.
7. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152 Suppl 1:62-6.
8. 山田佳之. 好酸球性胃腸炎－好酸球性消化管疾患について－. 臨床免疫・アレルギー科. 2010;54:459-464
9. 山田佳之. 好酸球增多症－好酸球增多症候群での最近の知見. 日本小児血液学会誌. 2010;24:77-84
10. 山田佳之. 好酸球增多症候群に見られる遺伝子異常と分子標的治療薬 アレルギー2011;60(2):167-177.