



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

アレルギーの病因遺伝子群の分子遺伝学的、構造生物学的解明と治療・予防への応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 近藤, 直実 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/458

はしがき

本研究の目的は分子遺伝学的手法及び構造生物学的手法を駆使し、アレルギー素因を規定しているアレルギーの多遺伝子群を世界に先駆けて系統的・総合的に解明し、さらにその遺伝子がコードしているタンパクの立体構造を解明し、治療予防に応用することである。

アレルギーの病因遺伝子群を以下の方法で系統的、多角的に検索し、世界的な知見を見出した。3年間のまとめを示す。

(A) B細胞内部の解析

IgEの重鎖をコードするC ϵ 遺伝子上流のS ϵ 領域のさらに上流のI ϵ 領域（重要な発現調節領域）に着目しオートシーケンサーにより塩基配列を決定した。さらにI ϵ 領域の核のクロマチンがIgE高値の患者でよりopenになっていることが明らかになり、これを確認した。

(B) T細胞側の解析

Th1細胞からのIFN- γ の産生低下、IFN- γ 産生を誘導するIL-12に着目し、その異常を遺伝子学的に解析したところ、IgE高値の患者ではIFN- γ 産生が低下しており、それはmRNAのレベルで起こっており、さらにその上位にあたるIL-12の産生やIL-12への反応低下が明らかになった。この原因として、IL-12レセプター β 2鎖遺伝子の異常を世界に先駆け明らかにした。さらに*in vitro*でIgE産生系を作成し、検討した。その結果IFN- γ 低下によりIgE産生の抑制が効かないことが示された。これはアレルギーの病因遺伝子の重要な1つがIgE産生抑制系の遺伝子異常であることを示した初めての成果である。

さらに、IFN- γ 産生を誘導するIL-18に着目し、まずIL-18を大量に精製し、IL-18の立体構造を明らかにした。次いで抑制系であるIL-18シグナリングにつき検討したところ、IL-18レセプター α 鎖遺伝子異常によりIgE産生異常を来すことを世界で初めて明らかにした。

上記の成果をもとに、アトピーを遺伝子学的に分類し、オーダーメイド治療・予防への応用を進めている。

尚、本研究は平成10年度、平成11年度および平成12年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）によって行われた。

研究組織 研究代表者：近藤直実（岐阜大学医学部 教授）
研究分担者：なし

研究経費	平成10年度	7,000千円
	平成11年度	3,800千円
	平成12年度	2,400千円
	計	13,200千円