岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

アトピー病因遺伝子群の構造生物学的解明と環境中でのオーダーメイド治療予防への応用

メタデータ	言語: Japanese
	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/20.500.12099/647

はしがき

本研究の目的は、極めてユニークな方法も含めて分子遺伝学的手法及び構造生物学的手法を駆使し、アトピー素因を規定しているアトピーの多遺伝子群を世界に先駆けて系統的・総合的に解明することを目的とする。さらにこの遺伝子の解明により環境との関わりを検索し、現存する予知、早期診断法及び治療法とは質を異にした分子遺伝学的な画期的、抜本的予知法、早期診断法並びに多様な病因病態に対抗してオーダーメイド治療・予防法を確立し、広く社会に貢献することを目的とする。

本研究の実績がほぼ予定通りに得られ、世界的な知見も見出された。

(1) IgE 産生抑制系とその異常の系統的解明と環境との関連

IgE 産生に関し、Th1 細胞からの IFN-γの産生低下、IFN-γ産生を誘導する IL-12、IL-18 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β2 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。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① 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②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。さらに③この IL-18 レセプターα2 鎖遺伝子変異は発現段階で alternative splicing により生じていること及び培養条件（環境）により変化することが明らかになった。加えて、IFN-γレセプターの遺伝子変異も見出されつつある。上記の成果をもとに、アトピーを遺伝子学的に分類（図 1）し、オーダーメイド治療・予防への応用を進めた。

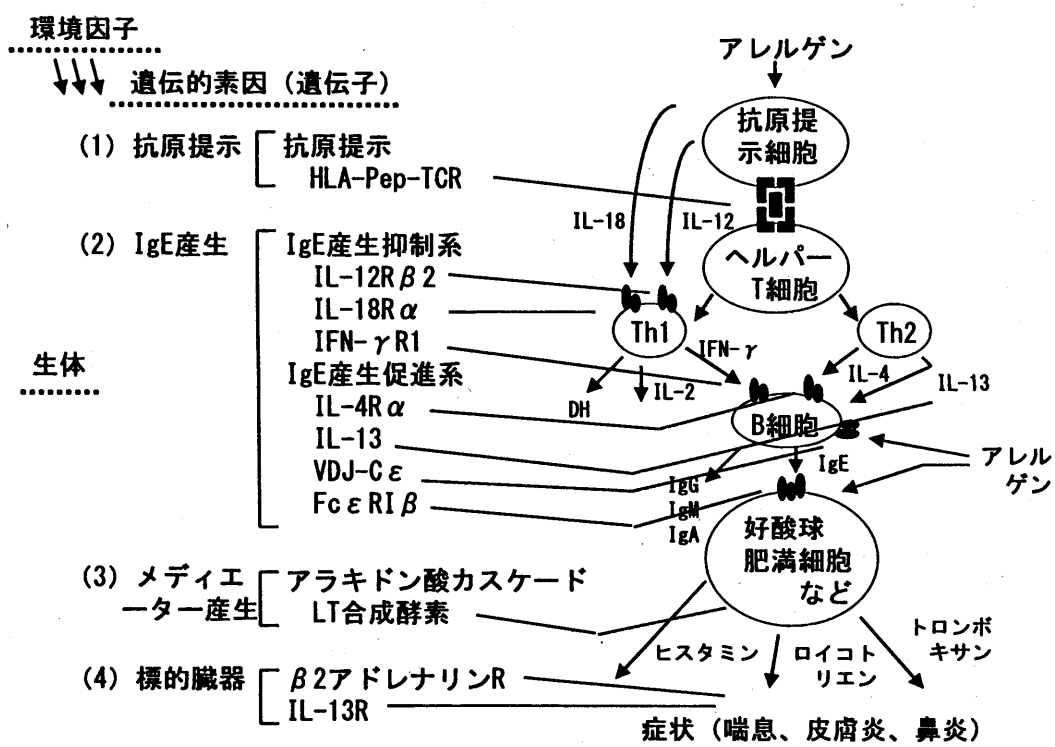

図1　アレルギーの遺伝子学的分類　(Kondo. N　2001)

(2) 解明されたアトピーの病因遺伝子群の構造生物学的解明と機能異常との関連をさらに解明した。

明らかになった多病因遺伝子群のコードするタンパクとその機能を引き続き分析した。すなわち、アレルギーの発症機構を①抗原プロセッシングおよびHLAクラスII抗原による抗原ペプチド提示、② IL-12の産生低下、③ Th2ヘルパーT細胞の偏った活性化とIL-4、IL-5などのサイトカインの産生亢進、④ B細胞からのIgE産生亢進、⑤好酸球、好塩基球の活性化と種々の炎症性メディエーターの産生亢進の一連の過程と、このうち明らかになった病因遺伝子がコードするタンパクを分子遺伝学的並びに構造生物学的に解析した。このうち**①抗原特異的T細胞クローンの樹立と構造生物学**：Derf1あるいはβラクトグロブリンに過敏性のある患者からクローンを樹立し、DR抗原を中心にHLA抗原と抗原ペプチドとの結合を核磁気共鳴NMRなどを用いて構造生物学的に解析した。またmutation experimentにより、核となるアミノ酸と塩基配列を決定した。**②抗原提示細胞からのIL-12遺伝子の発現**：IgE産生亢進の理由の1つをIL-12遺伝子発現低下に求め得る可能性があることから（申請者らの成績)、IL-12遺伝子の調節領域およびcoding領域の塩基配列を決定し、その異常を分子遺伝学的及びNMRを用いて構造生物学的に明らかにした。

(3) 解明された遺伝子とコードされるタンパクの異常をもとにして多様な病因・病態に対応したオーダーメイド治療・予防への応用を検討した。すなわち①βラクトグロブリンを改変したミルクの作成　②IL-18レセプター結合低分子の解明を用いた抑制系の修復である。

尚、本研究は平成13年度、平成14年度および平成15年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）によって行われた。