

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	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
研究機関・部局・職名	東京理科大学・基礎工学部・教授
氏名	西山 千春

**【研究目的】**

日本を含め、先進国においては今や人口の半分近くが何らかのアレルギー症状を持つと言われるほどアレルギー疾患の罹患率は高く、且つ増加の一途を辿っている。本課題では転写調節因子の機能解析に取り組み、その知見から細胞機能の制御法を提案し、アレルギー疾患・自己免疫疾患の新たな治療法開発に繋げることを目的とする。

(1) IgE 受容体の発現・機能制御

白血球の一種であるマスト細胞や好塩基球は IgE 受容体を発現してアレルゲン・IgE 複合体に応じたアレルギー反応を引き起こす。現行のアレルギー治療薬の多くは、これらの細胞の活性化に関連する反応のいずれかのステップを標的としている。本研究では、I 型アレルギー反応において中心的な役割を果たすマスト細胞・好塩基球の機能、特に  $Fc\epsilon RI$  発現を制御するという既存のアレルギー治療薬とは異なるアプローチにより、アレルギー反応の抑制を目指す。

(2) 樹状細胞における転写調節因子の機能解析、マウスモデルでの評価

樹状細胞は生体内への病原体侵入を監視し、その抗原を取り込み T 細胞に抗原提示することによってその後の免疫反応の方向性を左右するため、樹状細胞の制御は生体内の免疫バランスに関わる。本課題では、樹状細胞において転写調節因子 PU.1 がマスターレギュレーターとして重要な機能を有する可能性に着目し、その制御下にある遺伝子発現の調節機構を詳細に解析する。これらの知見から、さらに、アレルギー・自己免疫疾患において樹状細胞機能制御や PU.1 発現調節が個体における病態改善に関わる可能性をマウスモデルで検討する。

(3) マスト細胞・好塩基球特異的遺伝子発現

慢性アレルギー炎症では、IgE 抗体以外の細胞活性化機構の関与も近年報告されていることから、そのような作用を持つ分子 IL-33 や SCF に対する受容体について、細胞特異的な転写調節の新たな仕組みを見出す。

(4) 遺伝子多型解析

IgE 受容体遺伝子の発現制御領域に多型があり、これがアレルギー感受性に関わる可能性を発見し報告してきたが、その一部は欧州の大規模 GWAS にてアレルギー素因であることが確認され民族を超えたアレルギー原因遺伝子多型の一つと考えられる。IgE 受容体発現レベルと遺伝子多型の相関について、IgE 受容体発現量が血清 IgE 値に影響を受けることを考慮し、成人より比較的 IgE 値が低い小児を対象に、アレルギー

一発症リスクや病態と遺伝子多型、末梢血の受容体発現量を統計学的に解析する。

(5) 腸内細菌や食品成分による細胞機能調節

食餌による生体の免疫バランス制御を目的に、腸内細菌由来成分や、微量食品成分が免疫担当細胞、特にマスト細胞や樹状細胞へ及ぼす作用を細胞レベルで検討する。

(6) 転写調節因子の構造機能相関解析

複数の転写調節因子の組み合わせにより細胞特異的に IgE 受容体の遺伝子発現を引き起こすことを見出してきている。これら転写調節因子群と遺伝子の相互作用点は、他の細胞や遺伝子への副作用の少ない抗アレルギー剤開発のターゲットとして期待されるが、その巧妙な組み合わせによる制御機構は未だに不明なままである。よって、関わる転写調節因子の立体構造を決定することにより、構造生物学的アプローチからこの謎を解き明かすことを目指す。

**【総合評価】**

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

**【所見】**

① **総合所見**

本研究課題はアレルギーに関わる細胞の制御法を提案し、疾患の新治療法開発につなげることを目的としている。4つの主要目標の中で、1番目のPU.1を中心にした遺伝子発現制御の研究は極めて順調に進み、一部予期以上の成果も上がった。これは、アレルギー発症のメカニズムを知る上で重要な基礎的研究であり、理解が進むことによって治療に近づくことが期待される。2番目のアレルギー疾患に関係する遺伝子多型の研究は、共同研究を活用し成果を上げた。また、指摘事項に真摯に対応し見出された多型の中で特に重要と思われるものに注力した結果である。3番目の転写因子の構造解析は、共同研究先との緊密な連携体制を築き、ゆっくり目標に近づいているが、達成には至っていない。4番目のアレルギーに関係する転写因子を制御する低分子のスクリーニングに関しても共同研究をうまく立ち上げ、スクリーニングを行い、一定の成果を得た。

本研究課題は、当初、研究室の規模に対して総花的な研究目標であるとの批判を受けたが、指摘事項に真摯に対応すると同時に、共同研究を活用することで、それぞれに一定の成果を上げており、研究マネジメント能力の高さを示している。進捗状況は順調であり、所期の目的は概ね達成されたと判断する。ただ、転写因子のX線結晶構造解析に成功すれば、本当のブレークスルーと言えるが、そこまでは至っておらず、ハードルが高いことは承知しているが、その成果は転写因子とDNAとの相互作用や他のコレギュレータとの相互作用も明らかにできるので、ぜひ挑戦を続けてほしい。さらに、アレルギーの治療、予防に大きな貢献が期待できるであろう。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

現代社会で問題となっているアレルギーの発症メカニズムを理解して、その予防法、治療法の開発につなげるという目的に沿って、順調に研究が進んでいることを高く評価する。本研究課題申請当時、研究代表者らは、マスト細胞、好塩基球での IgE 受容体の発現制御に PU. 1、GATA1 が関わっていることを見出していたので、転写因子の発現制御機構の解明と制御を本研究の中心課題とした。IgE 受容体発現制御については、転写因子の抑制でアレルギー反応を抑制できることを示した。また、マスト細胞と好塩基球特異的遺伝子発現において、二通りの転写因子の組み合わせが重要であることを明らかにした。このように転写制御に関する分子生物学的研究は計画に従い順調に進んでおり、新たな発見とそれに対応した研究の深化も具体的な目標を定めて進められている。

その後、樹状細胞における PU. 1 の関与を明らかにし、PU. 1 の発現制御に関わる新しい遺伝子の関与を示唆するデータも取得している。アレルギー制御性の低分子探査や転写因子の立体構造解析、GWAS によるアレルギー関連遺伝子の探査なども、当初の評価委員会からの見直しの勧告を真摯に受け止め、比較的小規模な研究室でも対応可能な目標が定められ、その実現に向けて、研究が進展した。これらの基礎研究を通して、予防法、治療法の開発にも着手しており、多くの項目で所期の目的が達成されたが、転写因子の立体構造解析は達成には至っていない。非常に重要な項目であるので、引き続き挑戦することが期待される。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

本研究課題で明らかにされつつある、樹状細胞における Pu. 1 の機能調節は、世界に先駆けた研究であり優位性がある。マスト細胞と好塩基球での転写因子の機能に関する成果では、十分な先進性が認められ、アレルギー抑制に効果的な方策を練る上で優位である。それを利用した応用研究については、対象の優位性はあるものの手法は従来の手法であり、隔絶した優位性はないが、遺伝子多型の研究あるいは腸管免疫の研究と連携しているので、いずれブレークスルーにつながることを期待できる。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない)

アレルギーに関係する転写因子の研究は、成果が順調に上がっており、関係分野への寄与は大きい。IgE受容体の発現制御機構を解明することは、アレルギー反応の制御につながる。さらに本研究で、樹状細胞においてPU.1が、CD80、CD86の発現を制御することが明らかになったことは、抗原認識、抗原提示の面で重要な寄与があると高く評価する。樹状細胞とT細胞の応答制御が自己免疫疾患の治療や移植の向上に寄与する成果といえる。

花粉症や食物アレルギーは、社会的に注目されている。本研究課題は、将来的にアレルギー体質の改善などそのような社会的要請に貢献することが見込まれる。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった)

研究目的の達成に向けて、研究代表者は明確なビジョンを示しており、順調に研究成果を挙げたことは高く評価できる。適切な共同研究を行い、研究室の規模のハンディをうまく克服している。更に、研究の進捗に従って、きめ細かく共同研究などの調整を行っている。またその中でもしっかり論文発表を行いマネジメント能力は高い。指摘事項にも真摯に対応し、その結果研究計画がより現実的で焦点のはっきりしたものになっている。カロリメーターは現在までの所それほど有効に活用されたように見えないが、低分子の候補が上がってくると威力が発揮されるだろう。

論文、学会発表ともに、積極的に行っていることを高く評価する。

これまでは、遺伝子発現に関する基礎研究が多かったが、今後、その知見をもとに、予防法、治療法の開発につなげる予定だと思われるが、基礎研究であっても知財権を取得して治療法との包括特許を取得するとよいと思う。

十分かつ効果的な国民との科学・技術対話を実施している。大震災後の福島県の中학생や高校生を対象とした研究紹介やセミナーは特筆すべきことである。女子学生に対する研究紹介も積極的で、「母・妻・研究者」のような講演タイトルは科学者を目指す女子学生にとって良い応援となるであろう。我国の科学・技術の発展に大いに寄与するものである。