

Mechanism of allergic sensitization during infancy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-06-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yachie, Akihiro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00051177

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



新生児・乳児期におけるアレルギー感作機序 に関する研究

(研究課題番号 09670792)

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金（基盤研究C）
研究成果報告書

平成11年3月

金沢大学附属図書館



8000-73543-1

研究代表者 谷内江 昭宏
(金沢大学医学部教授)

はしがき

アレルギー性炎症に伴う疾患は種々知られているが、特に気管支喘息とアトピー性皮膚炎は小児期におけるアレルギー疾患の代表として極めて重要であり、その病態理解、治療戦略の開発は小児科医の重要な責務である。近年、好酸球性浸潤やTh2タイプサイトカインなどを主体とした炎症がこれらの疾患の病態形成に重要な役割を果たすことが明らかにされ、抗炎症剤使用を治療戦略の中心とすることにより症状のコントロールの目覚ましい改善が得られている。しかし、成人気管支喘息やアトピー性皮膚炎が、ある程度完成された慢性炎症性病変をその治療対象とするのに対して、小児科での診療は成立過程にある炎症性病変の早期診断と予防的治療という側面を有する。一方、どのような仕組みでこのような偏った炎症反応が惹起されるのかに関してはいまだに不明の点が多く、アレルギー性炎症に対する抗炎症療法のみでは限界があることも示唆される。したがって、環境要因も含めたアトピー性炎症増悪因子を効率的に排除し、コントロールするために、この時期におけるアレルギー性炎症成立の機序を十分理解し、早期診断と治療戦略を確立することが望まれる。

本研究では、innate immunityを基盤にTh2 typeの免疫反応が増幅されていく過程を、主として新生児、乳児期のアレルギー担当細胞に注目して解析した。また、アレルギー反応が生体防御機構の偏りとして発症するという観点から、ヒト免疫異常症あるいは不全症における免疫反応の偏りに注目し、その発症機構を解析した。特に、Epstein Barrウイルスはヒト免疫担当細胞に感染し、免疫機構に著しい影響を与えることが知られている。このウイルス感染により惹起される種々の疾患の病態を理解することにより、アレルギー性炎症におけるリンパ球の関与に関して理解を深めることが可能となった。また一般的な炎症制御機構の上で大きな役割を果たす、抗酸化ストレス制御因子の一つであるヘムオキシゲナーゼ1欠損症の発見は、複雑な生体防御機構とその乱れとしての炎症を理解する上で示唆するものが多かった。

研究組織

研究代表者：谷内江 昭宏（金沢大学医学部教授）

研究経費

平成9年度：	1,700 千円
平成10年度：	1,300 千円
計	3,000 千円

研究発表

1) 学会誌等

1. Kanegane, H., C. Kanegane, A. Yachie, T. Miyawaki and G. Tosato. 1997. Infectious mononucleosis as a disease of early childhood in Japan caused by primary Epstein-Barr virus infection . *Acta Pediatr Jpn* 39: 166-171.
2. Kawano, M., S. Tsunoda, I. Koni, H. Mabuchi, H. Muramoto, A. Yachie and H. Seki. 1997. Decreased expression of 20-kD homologous restriction factor (HRF20, CD59) on T lymphocytes in Epstein-Barr virus (EBV)-induced infectious mononucleosis . *Clin. Exp. Immunol.* 108: 260-265.
3. Onodera, M., A. Yachie, D.M. Nelson, H. Welchlin, R.A. Morgan and R.M. Blaese. 1997. A simple and reliable method for screening retroviral producer clones without selectable markers . *Hum Gene Therapy* 8:1189-1194.
4. Onodera, M., D.M. Nelson, A. Yachie, G.J. Jagadeesh, B.A. Bunnell, R.A. Morgan and R.M. Blaese. 1998. Development of improved adenosine deaminase retroviral vectors . *J. Virol.* 72: 1769-1774.
5. Kasahara, Y., T. Wada, Y. Niida, A. Yachie, H. Seki, Y. Ishida, T. Sakai, F. Koizumi, S. Koizumi, T. Miyawaki and N. Taniguchi. 1998. Novel Fas (CD95/APO-1) mutations in infants with a lymphoproliferative disorder . *Intl. Immunol.* 10: 195-202.
6. Kanegane, H., K. Bhatia, M. Gutierrez, H. Kaneda, T. Wada, A. Yachie, H. Seki, T. Arai, S. Kagimoto, M. Okazaki, T. Oh-ichi, A. Moghaddam, F. Wang and G. Tosato. 1998. A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma . *Blood* 91: 2085-2091.
7. Kanegane, H., A. Yachie, T. Miyawaki and G. Tosato. 1998. EBV-NK cells interactions and lymphoproliferative disorders . *Leukemia and Lymphoma* 29: 491-498.
8. Nagumo, H., K. Agematsu, K. Shinozaki, S. Hokibara, S. Ito, M. Takamoto, T. Nikaido, K. Yasui, Y. Uehara, A. Yachie and A. Komiyama. 1998. CD27/CD70 interaction augments IgE secretion by promoting the differentiation of memory B cells into plasma cells . *J. Immunol.* 161: 6496-6502.
9. Takami, A., S. Nakao, A. Yachie, Y. Kasahara, H. Okumura, Y. Miura, N. Sugimori, W. Zeng, H. Wang, T. Kotani, S. Shiobara and T. Matsuda. 1998. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell

- large granular lymphocytic leukaemia using allogeneic peripheral blood stem cell transplantation . *Bone Marrow Transplant.* 21: 1279-1982.
10. Wada, H., K. Nunogami, T. Wada, Y. Niida, A. Yachie and S. Koizumi. 1998. Diffuse brain damage caused by acute twin-twin transfusion during late pregnancy. *Act. Paediatr. Jpn.* 40: 370-373.
 11. Wada, T., H. Seki, A. Konno, K. Ohta, K. Nunogami, H. Kaneda, Y. Kasahara, A. Yachie, S. Koizumi, N. Taniguchi and T. Miyawaki. 1998. Developmental changes and functional properties of human memory T cell subpopulations defined by CD60 expression . *Cell. Immunol.* 187: 117-123.
 12. Takami A., M. Saito, S. Nakao, H. Asakura, T. Nozue, Y. Onoe, A. Yachie, S. Shiobara and T. Matsuda. 1998. CD20-positive T-cell chronic lymphocytic leukaemia . *Brit. J. Haematol.* 102: 1327-1329.
 13. Seki, H., Y. Kasahara, K. Ohta, K. Ohta, Y. Saikawa, R. Sumita, A. Yachie, S. Fujita and S. Koizumi. 1999. Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Microbiology* 45: 15-21..
 14. Sugimori, N., S. Nakao, A. Yachie, T. Niki, A. Takami, H. Yamazaki, Y. Miura, M. Ueda, S. Shiobara and T. Matsuda. 1999. Administration of G-CSF to normal individuals diminishes L-selectin+ T cells in the peripheral blood that respond better to alloantigen stimulation than L-selectin- T cells . *Bone Marrow Transplant.* 23: 119-124.
 15. Yachie, A., Y. Niida, T. Wada, N. Igarashi, H. Kaneda, T. Toma, K. Ohta, Y. Kasahara and S. Koizumi. 1999. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency . *J. Clin. Invest.* 103: 129-135.

2) 口頭発表等

1. 笠原善仁、谷内江昭宏他
リンパ増殖症候群 3 例における Fas 抗原変異
第59回 日本血液学会 1997年3月 京都
2. 太田和秀、谷内江昭宏他
経過中に IgA 腎症を併発した免疫グロブリン異常症の一例
第100回 日本小児科学会 1997年4月 東京
3. 笠原善仁、谷内江昭宏他
Fas (CD95) 遺伝子異常による自己免疫性リンパ球増殖症候群
第100回 日本小児科学会 1997年4月 東京
4. 布上孝志、谷内江昭宏他
蚊アレルギーによる皮膚所見の増悪を繰り返した EBV genome 陽性 LGL (large

- granular lymphocyte) 増多症の1例
第7回 EBウイルス感染症研究会 1997年5月 東京
5. 高見明良、谷内江昭宏他
扁桃および腸管へのびまん性浸潤を呈した Epstein-Barr virus (EBV) 関連 natural killer (NK) 細胞性白血病の1例
第7回 EBウイルス感染症研究会 1997年5月 東京
6. 金田 尚、谷内江昭宏他
凝固・線溶系の亢進、持続的細胞破壊を認め、膜リン脂質分布異常の関与が示唆された慢性乳児神経皮膚関節症候群類似症例 (CINCA syndrome)
第27回 北陸臨床免疫症例検討&研究会 1997年5月 金沢
7. 太田和秀、谷内江昭宏他
EBER-1 in situ hybridization により EBV 感染の関与を証明し得た肺炎球菌性髄膜炎の合併にて死亡した一幼児例
第259回 日本小児科学会北陸地方会 1997年6月 福井
8. 武井健吉、谷内江昭宏他
BCG 接種後の腋窩リンパ節腫大に対しどのように対処すべきか？
第259回 日本小児科学会北陸地方会 1997年6月 福井
9. 久藤美保、谷内江昭宏他
蚊過敏症に合併した EBV 関連リンパ増殖性疾患の2例
第33回 中部日本小児科学会 1997年8月 富山
10. 金兼弘和、谷内江昭宏他
経過中に EBウイルス関連 Tリンパ腫を合併した慢性活動性 EBウイルス感染症の2例
第33回 中部日本小児科学会 1997年8月 富山
11. 丸箸圭子、谷内江昭宏他
急性期の血漿交換、ステロイドパルス、サイクロスポリン併用療法が著効した EBウイルス関連血球貪食症候群 (HPS) の幼児例
第33回 中部日本小児科学会 1997年8月 富山
12. 武井健吉、谷内江昭宏他
BCG 接種後の腋窩リンパ節腫大に対しどのように対処すべきか？
第33回 中部日本小児科学会 1997年8月 富山
13. 笠原善仁、谷内江昭宏他
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 2例における EBV 感染様式の検討
第5回 北陸ヘルペス感染症研究会 1997年9月 金沢
14. 布上孝志、谷内江昭宏他
急性感染症におけるアポトーシス指向性リンパ球の増加とその臨床的意義：
Annexin V 結合による解析
第25回 日本臨床免疫学会 1997年9月 東京
15. 野村恵子、谷内江昭宏他

- 生後早期より呼吸器感染症を反復する男児例—CD3 欠損症か？
第25回 日本臨床免疫学会 1997年9月 東京
16. 笠原善仁、谷内江昭宏他
自己免疫性溶血性貧血、高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎を合併した CD4 T lymphopenia の男児例
第25回 日本臨床免疫学会 1997年9月 東京
17. 金田 尚、谷内江昭宏他
凝固・線溶系の亢進、持続的細胞破壊を認め、膜リン脂質分布異常の関与が示唆された慢性乳児神経皮膚関節症候群類似症例 (CINCA syndrome)
第25回 日本臨床免疫学会 1997年9月 東京
18. 金田 尚、谷内江昭宏他
原因不明の持続的な凝固・線溶系機転の亢進と溶血を認め、全身性の血管内皮傷害が示唆された一例
第39回 日本小児血液学会 1997年9月 東京
19. 高見明良、谷内江昭宏他
同種末梢血幹細胞移植を施行した Epstein-Barr virus (EBV) 関連 natural killer (NK) 細胞白血病の一例
第39回 日本臨床血液学会 1997年10月 東京
20. 久藤美保、谷内江昭宏他
EBV 潜伏感染細胞における EBER-1 発現の定量的解析：フローサイトメトリー法を用いた検討
第27回 日本免疫学会 1997年10月 札幌
21. 布上孝志、谷内江昭宏他
急性感染症における末梢血 T細胞のアポトーシス発現機序：Annexin V を用いたフローサイトメトリー解析
第27回 日本免疫学会 1997年10月 札幌
22. 越田理恵、谷内江昭宏他
皮膚、粘膜の難治性感染症を繰り返し種々の自己抗体高値を示している散在性 p47phox 欠損型慢性肉芽腫症女児例
第28回 北陸臨床免疫症例検討&研究会 1997年11月 金沢
23. 西尾夏人、谷内江昭宏他
乳児期に食道静脈瘤を来した Alagille 症候群の 1 例
第261回 日本小児科学会北陸地方会 1997年12月 富山
24. 前馬秀明、谷内江昭宏他
小児呼吸器感染症におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検討
第261回 日本小児科学会北陸地方会 1997年12月 富山
25. 笠原善仁、谷内江昭宏他
Hemophagocytic syndrome、慢性 EB 感染症における EB ウイルスのリンパ球分画

- 第60回 日本血液学会 1998年3月 大阪
26. 久藤美保、谷内江昭宏他
蚊過敏症におけるNK細胞異常増殖とEBVの関与
第10回 日本アレルギー学会春季臨床大会 名古屋
27. 金田尚、谷内江昭宏他
凝固・線溶系の異常と持続的血球破壊を伴い、ハプトグロビン、ヘモグロビン複合体代謝異常が示唆された溶血性貧血の男児例
第101回 日本小児科学会 1998年5月 米子
28. 越田理恵、谷内江昭宏他
種々の自己抗体陽性の自己免疫疾患を合併しているp47phox欠損型慢性肉芽腫症の女児例
第101回 日本小児科学会 1998年5月 米子
29. 久藤美保、谷内江昭宏他
慢性活動性EBウイルス感染症3例における持続的感染細胞の同定
— ISH flow cytometry 法による検討 —
第8回 EB感染症研究会 1998年5月 東京
30. 笠原善仁、谷内江昭宏他
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 2例におけるリンパ球分画へのEBV感染様式の解析
第8回 EB感染症研究会 1998年5月 東京
31. 長沖周也、谷内江昭宏他
定期的な二重濾過血漿交換療法 (DFPP) にて肺出血発作の軽減した肺ヘモジデローシスの女児例
第34回 中部日本小児科学会 1998年8月 名古屋
32. 浅井 暁、谷内江昭宏他
化学療法に伴い、全身性の紅斑と表皮内水疱を発症した慢性活動性EBV感染症／リンパ球異常増殖症の一女児例
第6回 北陸ヘルペス感染症研究会 1998年9月 金沢
33. 東馬智子、谷内江昭宏他
Hemin 誘導性細胞傷害のヘムオキシゲナーゼ (HO) による抑制機構の解析
第19回 日本炎症学会 1998年9月 東京
34. 谷内江昭宏、東馬智子他
ヘムオキシゲナーゼ1欠損症における全身性血管内皮傷害
第19回 日本炎症学会 1998年9月 東京
35. 小泉晶一、谷内江昭宏他
Heme oxygenase 1 欠損症の発見
第40回 日本小児血液学会 1998年9月 広島
36. 市村昇悦、谷内江昭宏他
乳児期より喘鳴を繰り返し、気管支喘息発作として治療されていた気管・気管

- 支軟化症の一例
第35回 日本小児アレルギー学会 1998年9月 大阪
37. 東馬智子、谷内江昭宏他
クラリスロマイシン投与により、喘鳴を伴う下気道感染頻度が著減、体重増加が著明に改善した免疫グロブリン異常症の一例
第35回 日本小児アレルギー学会 1998年9月 大阪
38. 太田和秀、谷内江昭宏他
新生児期より好酸球増加、IgE 高値を認め、重症アトピー様皮膚炎を合併した一例
第35回 日本小児アレルギー学会 1998年9月 大阪
39. 笠原善仁、谷内江昭宏他
小児感染症リンパ球における Fas リガンド発現
第30回 日本小児感染症学会 1998年11月 松本
40. 笠原善仁、谷内江昭宏他
EB ウイルス関連血液疾患における Fas リガンド発現
第40回 日本臨床血液学会 1998年11月 金沢
41. 谷内江昭宏、東馬智子他
全身性血管内皮傷害による持続性溶血性貧血ならびに凝固・線溶系異常：ヘムオキシゲナーゼ1欠損症（世界第一例目）の報告
第40回 日本臨床血液学会 1998年11月 金沢
42. 中条達也、谷内江昭宏他
T細胞とB細胞の両者にEBVが検出された非血縁者間骨髄移植後の PTL D (post transplantation lymphoproliferative disorders)
第40回 日本臨床血液学会 1998年11月 金沢
43. 太田和秀、谷内江昭宏他
ヒト heme oxygenase 1 欠損症における腎病変について
第17回 糸球体傷害研究会 1998年11月 金沢
44. 和田泰三、谷内江昭宏他
Omenn 症候群における RAG-1 遺伝子異常
第25回 日本臨床免疫学会 1998年12月 神戸
45. 笠原善仁、谷内江昭宏他
Fas 誘導性アポトーシスにおける酸化ストレスの意義
第28回 日本免疫学会 1998年12月 神戸
46. 岡島道子、谷内江昭宏他
ステロイド局注が効果的であった CGD に伴う食道狭窄の一例
第6回 食細胞機能異常症研究会 1998年12月 東京

研究成果

学会誌等の別冊をもって代える。以下にその概要を記す。

1) 乳幼児期のアトピー疾患症例では、血清中 IgE は年齢依存性に増加し、末梢血好塩基球表面の FcεRI 発現は急速に増強し、IgE を結合する。In vitro の検討では、好塩基球表面の FcεRI 発現ならびに IgE 結合は IgE 自体により増強された。このような表面抗原発現の増強は新たな蛋白合成に依存し、かつ抗体による IgE の架橋を必要としないことから、好塩基球での構成的な蛋白合成と IgE 結合による受容体蛋白の安定化を反映していると考えられた。

2) 新生児 B 細胞を用いた研究では、CD70 遺伝子導入細胞を B 細胞に添加すると、用量依存性に IgE 産生が増強された。CD27 陰性 B 細胞を用いた場合にはこのような効果は観察されなかった。これらの事実は、以前に報告した新生児 B 細胞による IgG 産生の研究とあわせ、新生児 B 細胞の形質細胞分化における T 細胞由来サイトカインならびにリガンドの役割を明らかにした。

3) Omenn 症候群ならびに関連疾患、CD4 lymphopenia、重症アトピー性皮膚炎など、アレルギー症状を主体とした免疫異常症例におけるリンパ球機能の解析により、これらの疾患では、T 細胞機能の制御に異常が存在することが強く示唆された。特に Omenn 症候群ならびに関連疾患では、Th2 type サイトカインの異常産生が観察され、現在その分子機構について解析を続行中である。

4) EBV 感染によるリンパ球異常増殖症では、ウイルス感染細胞によるサイトカイン産生異常が多彩な症状発現と関連していることが明らかとなった。特に、蚊アレルギーではウイルス感染 NK 細胞の異常増殖と蚊特異 IgE の誘導が疾患の本態であると推定された。しかし、蚊抗原暴露とこれらの異常の発現の機序に関しては不明な点が多く、今後の解析の課題である。

5) ヒト HO-1 欠損症の発見と、その病態解析を通じて生体防御機構における抗酸化ストレスシステムの重要性が明らかにされると共に、アレルギー発症機序を考える上で示唆に富むデータが数多く得られた。

以上、主として乳幼児期における抗原感作とアレルギー性炎症の発症機序を理解する上で重要な知見が多く得られた。今後、これらの知見を統合し、アレルギー性炎症の発症、あるいは増悪機転を制御する臨床的方法論に関する研究をすすめる必要がある。