

平成 17 年度 医食同源研究プロジェクト 中間報告書

食物アレルギーにおけるサイトカインの関与に関する基礎的・臨床的研究

研究者

出原賢治（代表）	佐賀大学医学部・教授
金地泰典	佐賀大学医学部・助手
金地佐千子	佐賀大学医学部・助手
浜崎雄平	佐賀大学医学部・教授
柴田瑠美子	国立病院機構福岡病院・医長

【研究目的】

さまざまな食物を原因とした食物アレルギーは近年増加しており、大きな社会問題となっている。食物アレルギーの詳細な機序については未だ不明であるが、他のアレルギー疾患と同様に Th2 型サイトカインが重要な役割を果たしていることがモデルマウスの実験などにより示唆されている。我々は Th2 型サイトカインであるインターロイキン 4 (IL-4) あるいは IL-13 の気道上皮細胞あるいはケラチノサイトにおける誘導遺伝子の一つとして扁平上皮細胞癌抗原 (SCCA) をマイクロアレイ法にて以前同定した。さらに、この SCCA が小児気管支喘息あるいはアトピー性皮膚炎の新規バイオマーカーとなることもすでに報告している。本研究では、食物アレルギーにおいても SCCA が診断マーカーとなりうるか検討することと、SCCA の生体内における生理的あるいは病理的意義を明らかにすることを目的としている。これにより、食物アレルギーに関する新規の診断マーカーの開発あるいは発症機序を明らかにすることを試みる。

【研究結果】

1. SCCA の食物アレルギーにおける診断マーカーとしての検討
国立病院機構福岡病院における食物アレルギー患者において同意を得た上で血清中の SCCA レベルを測定し、臨床病態との関連性について検討を行うことを計画している。現在このために、病院内での倫理委員会における承認を得るための作業を行っている。
2. SCCA の生理的あるいは病理的意義の検討
プロテアーゼインヒビターである SCCA は寄生虫の一種である *Leishmania mexicana*、*Trypanosoma cruzi*、*Fasciola hepatica* 由来のシステインプロテアーゼ活性を阻害することが明らかとなった。このことより、SCCA は生体内で寄生虫感染防御機構の役割を持っている可能性が示唆された。

【考察・結論】

SCCA は生体内で寄生虫感染防御機構の役割を持っている可能性が示唆された。SCCA の食物アレルギーにおける診断意義に関する解析については現在検討中である。これらの結果より、アレルギー疾患が寄生虫感染防御機構の誤作動により生じている可能性が考えられる。

【業績】

原著

1. Sakata Y, Arima K, Takai T, Sakura W, Masumoto K, Yuyama N, Suminami Y, Kishi F, Yamashita T, Kato T, Ogawa H, Fujimoto K, Matsuo Y, Sugita Y, Izuhara K:
The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen, Der p 1
J Biol Chem, 279: 5081-5087, 2004
2. Izuhara K, Arima K:
Signal transduction of IL-13 and its role in the pathogenesis of bronchial asthma
Drug News & Perspect, 17: 91-98, 2004
3. Seki N, Suzuki W, Miyazaki M, Seki Y, Hayashi K, Arima K, Izuhara K, Brombacher F, Kubo M:
Role of the IL-4-induced GATA-3 expression as a time-dependent instruction switch on cytokine expression in helper T cell differentiation
J Immunol, 172: 6158-6166, 2004
4. Kuzuya Y, Adachi T, Hara H, Anan A, Izuhara K, Nagai H:
Induction of drug-metabolizing enzymes and transporters in human bronchial epithelial cells by beclomethasone dipropionate.
IUBMB Life, 56: 355-359, 2004
5. Sakata Y, Arima K, Takeshita K, Takai T, Aoki S, Ogawa H, Sugihara H, Fujimoto K, Izuhara K:
Characterization of novel squamous cell carcinoma antigen-related molecules in mice
Biochem Biophys Res Commun, 324: 1340-1345, 2004
6. Kanaji T, Russell S, Cunningham J, Izuhara K, Fox JE, and Ware J:
Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ib α
Blood, 104:3161-3168, 2004
7. Izuhara K, Arima K, Yuyama N, Sakata Y, Masumoto K:
Application of functional genomics to bronchial asthma

Curr Pharmacogenomics, 2:351-356, 2004

8. Takai T, Kato T, Sakata Y, Yasueda H, Izuhara K, Okumura K, and Ogawa H
Analysis of the protease activity of recombinant and natural major mite allergens
Der p 1 and Der f 1 using synthetic substrates and class-specific inhibitors
Biochem Bioph Res Co, 328, 944-952, 2005

9. Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, Hitomi T, Muro E, Zaito M, Yamamoto S, Inada
S, Kobayashi I, Ichimaru T, Izuhara K, Nagumo F, Yuyama N, and Hamasaki Y:
Squamous cell carcinoma-related antigen (SCCA) in children with acute asthma
Ann Allergy Asthma Immunol, 94, 391-397, 2005

10. Izuhara K, Arima K, Masumoto K, Kanaji S, Kanaji T:
IL-4 and IL-13: Their pathological roles in allergic diseases and their potential
in developing new therapies-Update
MedChem Rev – online, 2, 149-152, 2005

11. Arima K and Izuhara K:
The IL-13/IL-13 receptor interaction, an emerging therapeutic target in allergic
diseases
Allergology Int, 54, 229-233, 2005

12. Arima K, Sato K, Tanaka G, Kanaji S, Terada T, Honjo E, Kuroki R, Matsuo Y,
Izuhara K:
Characterization of the interaction between interleukin-13 and interleukin-13
receptors
J Biol Chem, 280, 24915-24922, 2005

13. Kanaji S, Kanaji T, Jacquelin B, Chang M, Nugent DJ, Komatsu N, Moroi M, Izuhara
K, Kunicki TJ:
Thrombopoietin initiates demethylation-based transcription of GP6 during
megakaryocyte differentiation.
Blood, 105, 3888-3892, 2005

14. Tanaka G, Kanaji S, Hirano A, Arima K, Shinagawa A, Goda C, Yasunaga S, Ikizawa
K, Yanagihara Y, Kubo M, Kuriyama-Fujii Y, Sugita Y, Inokuchi A, and Izuhara K:
Induction and Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Interleukin-4 in B
cells
Inn Immunol, 17, 797-805, 2005

15. Terada N, Kobayashi T, Suzuki T, Yamazaki K, Izuhara K, Konno A:
Aiming towards effective preventive medicine against Japanese cedar pollinosis:
epidemiology, patient investigation and integrated research including genotype

analyses

Clin Exp Allergy, in press

16. Matsuda A, Hirota T, Akahoshi M, Shimizu M, Tamari M, Miyatake A, Takahashi A, Nakashima K, Takahashi N, Obara K, Yuyama N, Doi S, Kamogawa Y, Enomoto T, Ohshima K, Tsunoda T, Miyatake S, Fujita K, Kusakabe M, Izuhara K, Nakamura Y, Hopkin J, Shirakawa T:

Coding SNP in tenascin-C Fn-III-D domain associates with adult asthma

Hum Mol Genet, in press

17. Mitsuishi K, Nakamura T, Sakata Y, Yuyama N, Arima K, Sugita Y, Suto H, Izuhara K, Ogawa H:

The squamous cell carcinoma antigens as relevant biomarkers of atopic dermatitis

Clin Exp Allergy, in press

総説

1. 有馬和彦, 出原賢治 :

IgE 産生と遺伝因子

喘息 17 : 27 - 32 , 2004

2. 坂田資尚, 有馬和彦, 高井敏朗, 櫻井済, 増本清成, 松尾洋, 出原賢治 :

IL-4/IL-13 が誘導するタンパク質分解酵素阻害物質による主要ダニ抗原 Der p1 の阻害

呼吸 23 : S26 - S28 , 2004

3. 坂田資尚, 出原賢治 :

IL-13

アレルギーの臨床 24 : 604 - 608 , 2004

4. 金地佐千子, 出原賢治 :

IL-4/IL-13 と気管支喘息

喘息 17 : 15 - 21 , 2004

5. 出原賢治 :

転写因子と免疫疾患

臨床検査 48 : 903 - 907 , 2004

6. 出原賢治, 有馬和彦 :

IL-4、IL-13 受容体と気管支喘息

臨床免疫 42 : 686 - 691 , 2004

7. 有馬和彦, 出原賢治 :

喘息関連遺伝子の解析と臨床応用への展望

治療学 39:7-11, 2005

8. 出原賢治 :

ヒト IL-4、IL-13 受容体と気管支喘息

アレルギー 54:7-11, 2005

9. 坂田資尚、有馬和彦、出原賢治 :

プロテアーゼ阻害因子によるアレルギー反応の制御

臨床免疫 43:150-155, 2005

10. 出原賢治 :

IL-4、IL-13 受容体と気管支喘息

感染・炎症・免疫 35:58-60, 2005

11. 出原賢治 :

Th2 型サイトカインを標的としたアレルギー疾患に対する治療

アレルギー科 19:241-246, 2005

12. 出原賢治 :

気道上皮細胞

小児科診療 68:1403-1407, 2005

13. 出原賢治 :

気管支喘息の発症機序

臨床検査 49:715-720, 2005

14. 出原賢治 :

アレルギー疾患のトランスクリプトーム解析 II—新規アレルギー疾患マーカーとしての扁平上皮細胞癌抗原 (SCCA) の同定—

臨床検査 49:769-772, 2005

15. 出原賢治 :

IL-13 の遺伝子多型と喘息発症の関連

アレルギーの臨床 印刷中

16. 金地佐千子、田中剛、出原賢治 :

IL-4/IL-13 のダイオキシン類感受性への影響

臨床免疫 印刷中

発表 (主要なもののみ)

1. 出原賢治

気管支喘息とサイトカイン

第44回日本呼吸器学会, 2004年 (教育講演)

2. 出原賢治

ヒト IL-4, IL-13 受容体と気管支喘息

第16回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2004年(教育講演)

3. 出原賢治

アレルギー炎症と Th2 型サイトカイン

第41回日本小児アレルギー学会, 2004年(招待講演)

4. Kenji Izuhara

Identification and characterization of the IL-13-inducible genes in bronchial epithelial cells

25th Collegium Internationale Allergologicum Symposium (Bornholm),

2004

5. Kenji Izuhara

Application of functional genomics

1st International Conference on Basic and Clinical Immunogenomics (invited, Budapest), 2004

6. 金地佐千子、出原賢治

IL-4/IL-13 の B 細胞に対する新規の生物活性

第54回日本アレルギー学会、2004年

7. Kenji Izuhara

Genetic and functional analyses of the *IL13* variant (Arg110Gln)

The 15th Congress of INTERASMA Japan/North Asia, 2005

(Invited Lecture)

8. Izuhara K

IL-4- and IL-13 inducible genes in bronchial epithelial cells

World Allergy Congress 2005 (Germany), 2005