

生活習慣病およびアレルギー性疾患のモデル動物の解析

医学部分子生命科学講座 吉田裕樹

医学部 野出 孝一・森本 正敏・宮崎 義之

本研究では、炎症やアレルギーにかかわるサイトカインの産生をつかさどる新規分子群の役割を解析し、生活習慣病やアレルギー性疾患の病態解明を目指し、また機能食品などの治療・予防効果を検討するための疾患モデル動物の作成を目指す。特に、炎症の誘導や抑制に重要な役割を果たす、IL-12 関連サイトカイン IL-27 の役割について詳細な検討を行い、その生活習慣病やアレルギー性疾患の病態形成における役割を明らかにする。

アレルギー性疾患に関しては、抗原感作性気道過敏症（喘息）のモデル実験において、IL-27 受容体を欠損したマウスにおいて、気道抵抗や組織のリモデリングの明らかな増悪を認めた。（図）この結果を、*J. Immunol.*誌に発表した。（*J Immunol* 175:2401-2407.）さらに、アレルギー性疾患のモデル実験として、同 WSX-1 欠損マウスを用いて、1）花粉症のモデルとして抗原感作性アレルギー性鼻炎モデル実験、2）アトピー性皮膚炎のモデルとして、接触性皮膚炎・遅延型過敏症（DTH）のモデル実験を遂行中である。同様の視点から、作成済みの IL-27 欠損マウスにおける一連の実験も計画している。

炎症を背景とする生活習慣病における IL-27 の役割に関しては、1）動脈硬化のモデルとして、LDL 受容体を欠損し動脈硬化を発症するマウスとの交配によって、IL-27 受容体、あるいは IL-27 との二重欠損マウスを作成中である、2）脂肪細胞における IL-27 受容体、あるいは IL-27 の発現を検討しており、脂肪細胞の増殖や分化、また、いわゆるアディポサイトカインの産生における IL-27 の役割を解析している。

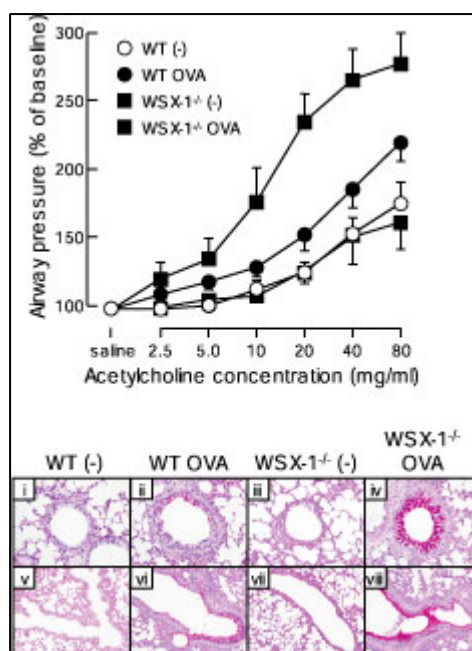


図 IL-27 受容体 (WSX-1) を欠損するマウスにおける、気道抵抗の亢進 (上) と、組織変化 (下)。WSX-1 欠損マウスでは、抗原感作・チャレンジ後に気道粘液の産生過多や、気管支上皮の過形成、気管支狭小化を認める。

関連する発表論文

1. Artis, D., A. Villarino, M. Silverman, W. He, E. M. Thornton, S. Mu, S. Summer, T. M. Covey, E. Huang, H. Yoshida, G. Koretzky, M. Goldschmidt, G. D. Wu, F. de Sauvage, H. R. Miller, C. J. Saris, P. Scott, and C. A. Hunter. 2004. The IL-27 receptor (WSX-1) is an inhibitor of innate and adaptive elements of type 2 immunity. *J Immunol* 173:5626-5634.
2. Bancroft, A. J., N. E. Humphreys, J. J. Worthington, H. Yoshida, and R. K. Grencis. 2004. WSX-1: A Key Role in Induction of Chronic Intestinal Nematode Infection. *J Immunol* 172:7635-7641.
3. Yamanaka, A., S. Hamano, Y. Miyazaki, K. Ishii, A. Takeda, T. W. Mak, K. Himeno, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2004. Hyperproduction of Proinflammatory Cytokines by WSX-1-Deficient NKT Cells in Concanavalin A-Induced Hepatitis. *J Immunol* 172:3590-3596.
4. Yoshida, H., S. Hamano, and Y. Miyazaki. 2004. Double identity of WSX-1 (IL-27R) as an initiator and attenuator of immune responses: Regulation by WSX-1 of pro-inflammatory cytokine production in the liver. *Mucosal Immunology Update* 12:7-9.
5. Yoshida, H., S. Hamano, and Y. Miyazaki. 2004. The role of WSX-1 (IL-27R) as an initiator and attenuator of immune responses and inflammation. *Recent Res Devel Immunology* 6:123-134.
6. Holscher, C., A. Holscher, D. Ruckerl, T. Yoshimoto, H. Yoshida, T. Mak, C. Saris, and S. Ehlers. 2005. The IL-27 Receptor Chain WSX-1 Differentially Regulates Antibacterial Immunity and Survival during Experimental Tuberculosis. *J Immunol* 174:3534-3544.
7. Miyazaki, Y., H. Inoue, M. Matsumura, K. Matsumoto, T. Nakano, M. Tsuda, S. Hamano, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2005. Exacerbation of Experimental Allergic Asthma by Augmented Th2 Responses in WSX-1-Deficient Mice. *J Immunol* 175:2401-2407.
8. Takeda, A., S. Hamano, H. Shiraishi, T. Yoshimura, H. Ogata, K. Ishii, T. Ishibashi, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2005. WSX-1 over-expression in CD4+ T cells leads to hyperproliferation and cytokine hyperproduction in response to TCR stimulation. *Int Immunol* 17:889-897.
9. Yoshida, H., S. Hamano, and Y. Miyazaki. 2005. The Double Identity of WSX-1 (IL-27R) as an Initiator and Attenuator of Immune Responses. *Current Immunology Reviews* 1:55-60.

学会等発表

1. Miyazaki Y, Hamano, S, H. Inoue, A Yoshimura, H. Yoshida. Exacerbation of Allergen-induced Airway Hyperresponsiveness by Augmented Th2 responses in WSX-1-Deficient Mice. 12th International congress of Immunology Montreal July 18-23, 2004 Oral and Poster
2. S Nagata, S Okano H Yoshida, Y. Yonemitsu, Y Maehara et al. The role of WSX-1 Molecule in Acute GVHD. Ditto.
3. Hamano S, Y Miyazaki, K Ishii, A Takeda, H. Hisaeda et al. WSX-1 is required for resistance to Trypanosoma cruzi infection by regulation of pro-inflammatory cytokine production. Ditto.
4. A. Yamanaka S Hamano, Y. Miyazaki, K Ishii, A takeda, H. Yoshida and Mak TW. Hyper production of pro-inflammatory cytokines by WSX-1-deficient NKT cells in Con A-induced Hepatitis. Ditto.
5. H. Yoshida. Hamano, S, H. Inoue, A Yoshimura, Miyazaki Y, Exacerbation of Allergen-induced Airway Hyperresponsiveness by Augmented Th2 responses in WSX-1-Deficient Mice. ICS/ISICR joint meeting. San Juan Puerto Rico 10/21-25, 2004.
6. H. Yoshida A. Yamanaka S Hamano, Y. Miyazaki, K Ishii, A takeda, and Mak TW. Hyper production of pro-inflammatory cytokines by WSX-1-deficient NKT cells in Con A-induced Hepatitis. Ditto.
7. Yoshida H. Shinjiro Hamano, Hiromasa Inoue, Yoshiyuki Miyazaki. Exacerbation of allergen-induced airway hyperresponsiveness by augmented Th2 responses in WSX-1-deficient mice The 4th Awaji International forum of Infection and Immunity. 2004, 8/30-9/2.
8. 宮崎義之、井上博雅、松村美貴子、松本幸一郎、中野貴子、津田幸、吉村昭彦、濱野真二郎、吉田裕樹 WSX-1欠損によるTh2免疫応答の亢進およびマウス気管支喘息の増悪化 口頭およびポスター発表 第34回日本免疫学会学術集会 12月1-3,2004.
9. 金城市子、濱野真二郎、山内盛泰、関陽一、吉田裕樹、久保允人、吉村昭彦 SOCS-3はCD4+T細胞のTh3分化を制御する 口頭およびポスター発表 同上
10. 吉村武、武田篤信、宮崎義之、濱野真二郎、石井一成、金城市子、石橋達郎、吉村昭彦、吉田裕樹 IL-27/WSX-1(IL-27R)シグナル伝達経路の解析 ポスター発表 同上
11. Development of membranous glomerulonephritis with Th2-type immune deviation in MRL/lpr mice deficient for IL-27 receptor (WSX-1) Sakiko Shimizu, Hiroki Yoshida, et al. Cytokines, Disease and Therapeutic Intervention of Keystone symposia. Feb 12-17, 2005. Santa Fe, NM.