

研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2006～2009
課題番号：18300139
研究課題名(和文) NCマウスを用いた感染症とアレルギー疾患に共通する分子基盤の解析
研究課題名(英文) Analysis for Common Genetic Factors to Allergy and Infectious Disease in NC Mice
研究代表者
大野 民生 (Tamio Ohno)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90293620

研究分野：総合領域
科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学
キーワード：NCマウス、マラリア原虫、脳マラリア、マラリア腎症、アトピー性皮膚炎、原因遺伝子群

1. 研究計画の概要

NCマウスはアトピー性皮膚炎のモデルとして有名な疾患モデル系統である。我々はこのNCマウスにネズミマラリア原虫を感染させると、極めて高い原虫の増殖を示すうえ、脳障害(脳マラリア)やネフローゼ症候群などのヒトのマラリア合併症に見られる特徴的な病態を呈することを見出した。感染症とアレルギー疾患はともに免疫系を介して極めて密接な関係があるため、両方の病態が観察されるNCマウスには感染症とアレルギー疾患に共通する分子基盤が存在すると推定される。そこで本研究ではNCマウスを用いて、(1)原虫率に関与する遺伝子、(2)脳マラリア発症に関与する遺伝子、(3)腎不全発症に関与する遺伝子、(4)アトピー性皮膚炎発症に関与する遺伝子を同定することにより、感染症とアレルギー疾患に共通する分子基盤を見出すことを目的とする。

2. 研究の進捗状況

(1) 原虫率に関与する遺伝子

① NC系統は原虫(*Plasmodium yoelii* 17XL)の高増殖性を示し、その強力な原因遺伝子がChr. 9のテロメア側の1.6Mbpの領域内に存在することが判明した。更に、高増殖性の原因となっている有力な遺伝子変異を見出すに

至り、現在、その遺伝子が増殖性に直接関与しているかどうかの確認作業を行っている。一方、連鎖解析の結果、Chr. 9以外にはChr. 1のセントロメア側に増殖性に関与する遺伝子が存在する可能性が示されたが、その効果はChr. 9と比較してかなり小さいと考えられた。

② NC系統には原虫の高増殖性のみならず排虫遅延という表現型が潜在していることが判明した。連鎖解析の結果、この排虫遅延に関与する強力な遺伝子がChr. 8に存在することが明らかとなった。

(2) 脳マラリア発症遺伝子

原虫の増殖性に強力に関与する遺伝子が存在するChr. 9のテロメア側の領域は、*P. berghei* ANKA感染で誘発される脳マラリアの発症にも関与していることが明らかとなった。また、それ以外にChr. 1の中央部とChr. 17(H2)にも脳マラリア発症に関与する遺伝子が存在することが明らかとなった。

(3) 腎不全発症遺伝子

NC系統では*P. chabaudi* AS感染2週間後より重篤なネフローゼ症候群を呈する。病理学的な解析より、これは原虫感染により産生された免疫複合体が腎糸球体などに沈着して起こる膜性増殖性糸球体腎炎であることが判明した。NC系統に129X1系統由来の

Chr. 9 を導入したコンジェニック系統では腎炎の程度が緩和されるが、これはこの領域が直接的に腎炎の発症に関与しているのではなく、原虫の増殖が抑制された（免疫複合体の量が少なくなった）ためと推定された。

(4) アトピー性皮膚炎発症遺伝子

NC 系統に 129X1 系統由来の Chr. 9 を導入したコンジェニック系統では、ダニ抗原塗布で誘発されるアトピー性皮膚炎が抑制されることから、この領域内に皮膚炎の原因遺伝子が存在することが明らかになった。更に、解析を進めた結果、原虫の高増殖性に関与する遺伝子の存在領域と皮膚炎の原因遺伝子の存在領域は異なっていることが判明した。

3. 現在までの達成度

③ やや遅れている。

原虫の排除に関与する遺伝子が存在する Chr. 8 や、脳マラリア発症に関与する遺伝子が存在する Chr. 1 & 17 を NC 系統に導入したコンジェニック系統の作製が繁殖不良により遅れているため。

4. 今後の研究の推進方策

コンジェニック系統の作製が繁殖不良により遅れている。NC 系統は大変繁殖性が良好な系統であるが、対象群として使用している 129X1 系統は繁殖性に劣る系統である。作製が遅れているコンジェニック系統は何れも原虫増殖性を抑える 129X1 系統由来の Chr. 9 に加え、原虫の排除促進や脳マラリア発症抑制に関与する染色体領域(Chr. 1, 8, 17)を導入した系統である。したがって、129X1 系統由来の染色体領域の割合が増えると繁殖性

が低下していくと考えられる。そのため、当初、想定していたよりも繁殖コロニーを拡大して対応する予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 大野民生 他、マウスのマラリア原虫感染抵抗性遺伝子座の解析、第 100 回関西実験動物研究会、平成 20 年 12 月 5 日、京都市。
- ② 大野民生 他、マラリア原虫の排除に関するマウス遺伝子座の解析、第 55 回日本実験動物学会、平成 20 年 5 月 15 日、仙台市。
- ③ 大野民生 他、マウス NC 系統の脳マラリア発症に関与する宿主遺伝子座の解析、第 77 回日本寄生虫学会、平成 20 年 4 月 4 日、長崎市。
- ④ 大野民生、マウスを用いたマラリア研究の醍醐味、第 97 回関西実験動物研究会、平成 20 年 3 月 7 日、京都市。
- ⑤ 大野民生 他、ネズミマラリア原虫感染時の血虫率に影響を与えるマウス遺伝子座の解析、第 76 回日本寄生虫学会、平成 19 年 3 月 30 日、大阪市。
- ⑥ 大野民生 他、ネズミマラリア原虫感染により誘発される NC マウスの病態について、第 75 回日本寄生虫学会、平成 18 年 5 月 20 日、弘前市。
- ⑦ 大野民生 他、マラリア原虫感染の合併症モデルとしての NC マウス、第 53 回日本実験動物学会、平成 18 年 5 月 11 日、神戸市。