

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19790693

研究課題名（和文） アレルギー性炎症におけるレチノイドの機能解析と治療応用への試み

研究課題名（英文） Functional assessment of retinoid on allergic inflammation and its clinical implications

研究代表者 植木重治 (UEKI SHIGEHARU)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：60361234

研究成果の概要：継続して検討してきた好酸球の核内受容体の機能解析、アレルギー性炎症の病態解析と評価に関する研究をすすめ、国内外に発表した。特に本研究課題の中心であるビタミンAの活性型誘導体であるレチノイン酸に関しては、国内外で学会発表を行うとともにJ Immunol誌に成果を発表した。この概要は、9-cis retinoic acid(9-cisRA)と all-trans retinoic acid(ATRA)が、著明なヒト好酸球生存延長作用と炎症性サイトカイン産生を誘導することをはじめて明らかにしたものである。これらの結果はビタミンA誘導体が生体内において好酸球の生存延長や機能発現に関与し、好酸球の恒常性維持やアレルギー性炎症の形成に寄与している可能性を示したものである。現在はマウス喘息モデルでの検討を進め、予備実験を終了しているほか、好酸球や他の炎症細胞での機能的な役割について検討を進めている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	450,000	3,350,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：アレルギー、好酸球、レチノイン酸、ビタミンA

1. 研究開始当初の背景

応募者らはこれまで、主に好酸球と気道上皮細胞の接着分子・ケモカイン受容体、脂質メディエーターによる機能制御を明らかにし、アレルギー疾患の病態解析について検討してきた。さらに、好酸球の細胞表面受容体に比較して研究の進んでいなかった核内受容体にも注目し、その機能解析を行ってきた。

予備的検討で、これまで知られていなかったレチノイド受容体の著明な好酸球生存延長作用を見いだした。

2. 研究の目的

アレルギーの中心的な炎症細胞である好酸球において、核内受容体や他のケモカイン受容体とのクロストークの解明、レチノイン

酸をはじめとする生理活性物質のアレルギー炎症における病態生理学的意義の解明。

3. 研究の方法

ヒト好酸球を用いた *in vitro* の機能解析を、他の免疫細胞、動物モデルを用いた実験的研究、生体サンプルを用いた臨床的研究。

4. 研究成果

特に、好酸球の機能調節機構について継続して検討した。特に、核内受容体の機能解析、アレルギー性炎症の成因に関する研究をすすめ、国内外に発表した。本研究課題の中心であるビタミンAの活性化型誘導体であるレチノイン酸に関しては、国内外で学会発表を行い *J Immunol* 誌に成果を発表した(発表論文2)。我々の研究結果はビタミンA誘導体が生体内において好酸球の生存延長や機能発現に関与し、好酸球の恒常性維持やアレルギー性炎症の形成に寄与している可能性を示したものであり、さらに食生活とアレルギー疾患の関係にも一つの切り口を与えるものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Kobayashi N, Ito W, Yamada Y, Ueki S, Kayaba H, Nakamura H, Yodoi J, Chihara J. Thioredoxin reduces C-C chemokine-induced chemotaxis of human eosinophils. *Allergy* 2009. (in press) (査読有り)
2. Ueki S, Kihara J, Kato H, Ito W, Takeda M, Kobayashi Y, Kayaba H, Chihara J. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) induces human eosinophil migration. *Allergy* 2009. (in press) (査読有り)
3. Kamada Y, Kayaba H, Ito W, Ueki S, Kobayashi Y, Yamada Y, Saito N, Takahashi T, Oyamada H, Chihara J. EG2 expressed by eosinophils as a clinically useful indicator of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008. (in press) (査読有り)
4. Takeda M, Ito W, Tanabe M, Ueki S, Kato H, Kihara J, Tanigai T, Chiba T, Yamaguchi K, Kayaba H, Imai Y, Okuyama K, Ohno I, Sasaki T, Chihara J. Phosphatidylinositol 3-kinase-g deficient Mice Fail to Develop Allergic Airway Hyperresponsiveness, Inflammation,

- and Remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008. (in press) (査読有り)
5. Ito W, Takeda M, Kayaba H, Ueki S, Sato K, Honda K, Kume M, Ishibashi K, Kobayashi N, Kagaya H, Fukui R, Watanabe E, Sakurada N, Tomita N, Chihara J. Clinical Evaluation after a Notification Policy of Linezolid Use: A Case Series of 22 Patients. *J Chemother* 2008. (in press) (査読有り)
 6. Ueki S, Mahemuti G, Oyamada H, Kato H, Kihara J, Tanabe M, Ito W, Chiba T, Takeda M, Kayaba H, Chihara J. Retinoic acids are potent inhibitors of spontaneous human eosinophil apoptosis. *J Immunol*. 2008. 181(11):7689-7698. (査読有り)
 7. Takeda M, Ito W, Kobayashi N, Konno K, Takahashi T, Tatsuko R, Tomita N, Tanigai T, Chiba T, Yamaguchi K, Sato K, Ueki S, Kayaba H, Chihara J. Co-existence of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium intracellulare in one sputum sample. *Intern Med*. 2008; 47(11): 1057-60. (査読有り)
 8. Ito W, Takeda M, Fujita M, Kamada Y, Kato H, Chiba T, Yamaguchi K, Ueki S, Kayaba H, Kanehiro A, Chihara J. Hepatocyte Growth Factor Suppresses Production of Reactive Oxygen Species and Release of Eosinophil-Derived Neurotoxin from Human Eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(4):331-337. (査読有り)
 9. Ito W, Takeda M, Tanabe M, Kihara J, Kato H, Chiba T, Yamaguchi K, Ueki S, Kanehiro A, Kayaba H, Chihara J. Anti-allergic inflammatory effects of hepatocyte growth factor. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 146 Suppl 1: 82-7. (査読有り)
 10. Hirasawa H, Chiba T, Ueki S, Kamada Y, Ito W, Takeda M, Fujita M, Kato H, Kayaba H, Chihara J. The synthetic PPAR γ agonist troglitazone inhibits eotaxin-enhanced eosinophil adhesion to ICAM-1-coated plate. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 146 Suppl 1:11-15. (査読有り)
 11. 植木重治, 荏原順一; 脂質・糖代謝関連核内受容体による好酸球活性化制御. 臨床免疫・アレルギー科. 49(2):171-177, 2008 (査読無し)
 12. 植木重治, 加藤光里, 竹田正秀, 伊藤亘, 藤田美好, 萱場広之, 荏原順一; 動脈硬化性疾患の病態とアレルギー性炎症のクロストーク. 臨床病理. 56(12):1107-1111, 2008 (査読無し)

13. Ito W, Chiba T, Kanehiro A, Kato H, Yamaguchi K, Ueki S, Kayaba H, Chihara J. Hepatocyte growth factor attenuates eotaxin and PGD₂-induced chemotaxis of human eosinophils. *Allergy*. 2007; 62(4): 415-422. (査読有り)
15. 植木重治, 荏原順一; 好酸球活性化と脂質・糖代謝関連核内受容体. *アレルギー・免疫* 14 (8) 34-41, 2007 (査読無し)
16. 植木重治, 荏原順一; PPAR とアレルギー疾患—PPAR γ と好酸球・気管支喘息を中心に. *医学のあゆみ* 220(1) 70-74, 2007 (査読無し)
17. 植木重治, 伊藤亘, 荏原順一: 好酸球制御の新規標的分子—HGF と PPAR γ を中心に—. *炎症と免疫* 15(6) 9-14, 2007 (査読無し)
18. 植木重治, 荏原順一; 喘息と好酸球. *日本胸部臨床* 66, S89-99, 2007 (査読無し)
19. 植木重治, 荏原順一; 研究と臨床の融合・開かれた検査室を目指して. *臨床化学* 36(3):256-258, 2007 (査読無し)
20. Fujita M, Ueki S, Ito W, Chiba T, Takeda M, Saito N, Kayaba H, Chihara J. C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):48-53. (査読有り)
21. Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J. Anti-and Proinflammatory Effects of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) on Human Eosinophil Functions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(Suppl 1):15-22. (査読有り)

[学会発表] (計 20 件)

- 1, 植木重治. 気管支喘息とアレルギー性鼻炎合併に関する実態調査—東北地区 10,009 名の検討—第 4 回秋田県アレルギー性鼻炎フォーラム. 2009. 2. 28. (秋田)
2. S. Ueki, Ito, H. Takeda, W. Kayaba, J. Chihara. Regulation of eosinophil functions by peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ). 27th symposium of Collegium Internationale Allergologicum. Curacao. May 1-6, 2008
3. S. Ueki, J. Kihara, M. Tanabe, M. Takeda, Y. Kamada, W. Ito, H. Kayaba, J. Chihara. Docosahexaenoic acid (DHA) inhibits human eosinophil survival and chemotaxis. The 18th Congress of INTERASTHMA Japan/North Asia, Osaka, July 11-12, 2008
- 4, 植木重治, 荏原順一. 生活環境習慣と好

- 酸球性炎症. 第 20 回 日本アレルギー学会 春期臨床大会 2008. 6. 12-14. 東京
5. 植木重治. PPAR アゴニストの免疫調節作用. 第 15 回免疫毒性学会学術大会 2008. 9. 11-12. (東京)
6. 植木重治, 荏原順一, 田村弦, 井上洋西, 気道疾患対策会議委員; 上・下気道炎症状により来院した喘息患者の喀痰中に検出される細菌の傾向と臨床症状. 第 20 回日本アレルギー学会春期臨床大会. 2008. 6. 12-14. (東京)
7. 植木重治, 木原純子, 田名邊雅子, 加藤光里, 竹田正秀, 鎌田由美子, 伊藤亘, 萱場広之, 荏原順一. レチノイン酸による好酸球のサイトカイン産生と表面発現蛋白変化. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会. 2008. 6. 15-17 (神戸)
8. 植木重治, 木原純子, 田名邊雅子, 加藤光里, 竹田正秀, 伊藤亘, 萱場広之, 荏原順一. 可溶性接着分子による好酸球遊走活性. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会. 2008. 6. 15-17 (神戸)
- 9, 植木重治, 木原純子, 田名邊雅子, 平澤裕之, 加藤光里, 竹田正秀, 鎌田由美子, 伊藤亘, 萱場広之, 増田倫子, 大田健, 荏原順一. 魚油由来の n-3 脂肪酸によるヒト好酸球機能の制御. 2008. 11. 27-29. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会. (東京)
- 10, 木原純子, 植木重治, 田名邊雅子, 加藤光里, 竹田正秀, 伊藤亘, 萱場広之, 荏原順一. 可溶性 VCAM-1 は好酸球の遊走活性を有する. 2008. 11. 27-29. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会. (東京)
- 11, S. Ueki, Y. Yamada, K. Yamaguchi, Y. Kobayashi, T. Chiba, J. Kihara, M. Takeda, W. Ito, H. Kayaba, J. Chihara. Soluble form of VCAM-1 induces eosinophil migration. Annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Philadelphia, PA. March 14-18, 2008
- 12, 植木重治, 宇佐美厚子, 鎌田由美子, 小山田一, 谷貝朋美, 竹田正秀, 伊藤 亘, 千葉貴人, 萱場広之, 荏原順一. エストロゲンによる好酸球の PPAR γ 発現修飾と性差. *アレルギー・好酸球研究会* 2008. 2008. 6. 21. (東京).
- 13, 植木重治, 鎌田由美子, 小山田一, 加藤光里, 竹田正秀, 伊藤 亘, 萱場広之, 荏原順一. アレルギー患者における好酸球・リンパ球の CCR3, CRTH2 発現の検討. 第 42 回東北アレルギー懇話会. 2008. 4. 26. (山形)
- 14, 植木重治. 喘息患者の喀痰中に検出され

る細菌の傾向について. 第6回気道疾患対策セミナー. 2008.1.19 (仙台)

15. 植木重治. 気管支喘息とアレルギー検査. 第14回アレルギー週間 公開市民講座.

2008.3.24 (秋田)

16. 植木重治. 動脈硬化性疾患の病態とアレルギー性炎症のクロストーク. 第40

回日本臨床検査医学会東北支部総会.

2008.7.26. (盛岡)

17. 植木重治. Newly discovered regulators of eosinophilic inflammation. 臨床分子アレルギーセミナー. 2008.12.14. (秋田)

18. 植木重治, 木原純子, 田名邊雅子, 竹田正秀, 山口一考, 千葉貴人, 伊藤亘, 萱場広之, 荏原順一, 増田朋子, 足立哲也, 大田健. PPAR α アゴニストは好酸球の生存を抑制する. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007.11.1-3. (横浜)

19. 植木重治, 田名邊雅子, 木原純子, 加藤光里, 竹田正秀, 山口一考, 千葉貴人, 伊藤亘, 萱場広之, 荏原順一. レチノイン酸は caspase 3 活性を抑制し好酸球の生存を延長させる. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007.11.1-3. (横浜)

20. 平澤裕之, 千葉貴人, 植木重治, 伊藤亘, 加藤光里, 山口一考, 竹田正秀, 斎藤紀先, 萱場広之, 荏原順一. PPAR γ agonist による好酸球接着能制御. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007.11.1-3. (横浜)

[図書] (計8件)

1, 竹田正秀, 植木重治, 荏原順一: 性差と呼吸器疾患 Annual Review 呼吸器. 2009. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 大田健編 中外医学社, 東京. pp136-143. 2009

2. 荏原順一, 植木重治. ; ワクチンの効果に性差があるの? 女性とくすり Q&A. 上野光一, 松田昌子, 河端恵美子編. 株式会社じほう, 東京 pp98-100, 2008

3. 植木重治, 荏原順一; PPAR とアレルギー疾患-PPAR γ と好酸球, 気管支喘息を中心に. 別冊 医学のあゆみ PPAR と疾患 野出孝一編 医歯薬出版株式会社, 東京 pp70-74, 2008

4. 植木重治, 荏原順一; 呼気温度・呼気熱流速による気道炎症のモニタリング. Annual Review 呼吸器 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 大田健編 中外医学社, 東京 pp142-146, 2008

5. 竹田正秀, 荏原順一, 植木重治; α 1-アンチトリプシン欠損症. 遺伝子検査 診断とリスクファクター. 医学書院, 東京 pp1432, 2007

6. 竹田正秀, 荏原順一, 植木重治; 嚢胞性線維症. 遺伝子検査 診断とリスクファクター. 医学書院, 東京 pp1426, 2007

7. 植木重治, 足立哲也, 大田健; 好酸球の活性化機構. Annual Review 呼吸器 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 大田健編 中外医学社, 東京 pp24-31, 2007

8. 植木重治, 大田健; 細気管支炎. 新臨床研修ガイドラインに基づく呼吸器内科 Q&A. 松岡健編 総合医学社, 東京 pp44-51, 2007

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~kensabu/index.html>

<http://read.jst.go.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木重治 (UEKI SHIGEHARU)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号: 60361234

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし