

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460578

研究課題名(和文)高IgE症候群のモデルマウスを用いた高IgE血症発症機序の解明

研究課題名(英文)The elucidation of mechanisms that cause the elevation of serum IgE levels in hyper-IgE syndrome by using mice models

研究代表者

西川 裕美子(NISHIKAWA, Yumiko)

徳島大学・先端酵素学研究所(プロテオ)・助教

研究者番号：60448214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、高IgE症候群(HIES)の主な原因としてStat3遺伝子のドミナントネガティブ変異が同定された。HIESにおける高IgE血症発症機構解明のため、HIESモデルマウス、Stat3-ドミナントネガティブ(DN)マウスの非免疫時、抗原免疫時のIgE抗体産生応答について検討した。Stat3-DNマウスでは非免疫時においても、5週齢頃から野生型に比べ高いレベルの血中IgE抗体量が観察された。T細胞依存性抗原刺激時にはStat3-DNマウスでは抗原特異的IgEの産生が野生型と比べて亢進しており、非免疫時における高IgE血症は様々な環境抗原による持続的刺激が原因となって発症する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Recently, a dominant negative mutation of the Stat3 gene was identified as a major molecular cause of hyper-IgE syndrome (HIES). To elucidate a mechanism of high serum IgE levels in HIES, IgE antibody responses during non-immunization and immunization were evaluated in a mouse model of HIES, Stat3-DN mice. In Stat3-DN mice, increased serum IgE levels was observed starting from 5 weeks of age under non-immunized condition. When Stat3-DN mice were immunized with a T-cell dependent antigen, the production of antigen-specific IgE is enhanced compared to wild-type mice, suggesting spontaneous increase of serum IgE levels may be caused by chronic stimulation of environment.

研究分野：免疫学

キーワード：高IgE症候群 IgE産生

1. 研究開始当初の背景

高 IgE 症候群は、「著しい血中 IgE 抗体価の上昇」、「慢性のアトピー性皮膚炎」、「細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎」の 3 主徴を示す免疫不全症候群の一つである。近年、高 IgE 症候群の原因の一つとして STAT3 遺伝子のドミナントネガティブ変異が同定された。STAT3 ドミナントネガティブ変異によって引き起こされる I 型高 IgE 症候群は、孤発性あるいは常染色体優性遺伝を示し、「高 IgE 血症」、「慢性皮膚炎」、「皮膚・肺の易感染性」など様々な免疫学的な緒症状以外にも、骨や歯牙の異常を含めた多様な病態を示すなどの特徴がある。しかしながら、それぞれの臨床症状の発症メカニズムはほとんど明らかになっていない。その理由として、STAT3 は 40 種類近くのサイトカインや増殖因子のシグナル伝達に関与し、免疫系に限らず、個体の発生・維持など様々な場面で多彩な機能を発揮することが明らかとなっており、STAT3 が調節する多様な生理現象が複雑に関連しあう中で、病態発症に関わる経路の特定が難しく、生体環境を考慮した臓器・細胞、分子レベルでの客観的な解析が非常に難しいことが挙げられる。

2. 研究の目的

上述のように、高 IgE 症候群の責任遺伝子 STAT3 単独の変異がどのようなメカニズムで、様々な臨床症状を引き起こすのかは明らかになっていない。中でも血中 IgE 抗体が高値となる機序の解明は病態研究に寄与する重要な課題であると同時に、未だに不明な IgE 抗体の産生制御機構を理解する突破口となるテーマである。本研究では、広範かつ複雑な STAT3 の機能を考慮し、所属研究室で樹立されえた高 IgE 症候群モデルマウス、Stat3 ドミナントネガティブマウス (Stat3 DN マウス) について、自然飼育下非免疫時、及び T 細胞依存性抗原免疫時の抗体応答を詳細に調べることにより、IgE 抗体産生の制御機構が破綻するメカニズムを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、高 IgE 症候群において Stat3 変異が抗体応答、特に IgE 抗体産生にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするため、

(1) Stat3 DN マウスの自然飼育下における IgE 産生応答の詳細の解析

Stat3 DN マウスの個体ごとの IgE 抗体価の上昇時期や抗体量の観察、

フローサイトメトリー解析及び組織学

的な観察による IgE 産生細胞の局在部位の特定、

Stat3DN マウスの IgE 抗体の自己応答性の有無について、マウス由来皮膚、肺などの組織及び臓器に反応する抗体の免疫組織化学染色による検出などを試みた。

(2) Stat3 DN マウスを T 細胞依存性抗原で免疫し、また、Stat3 変異個体において高 IgE 血症がどのようなメカニズムによって誘導されるのかを詳細に検討した。

4. 研究成果

(1) 自然飼育下における Stat3 DN マウスでは、野生型マウスでは見られない血中 IgE 抗体量の上昇が 5、6 週齢ごろから確認された (図.1)。

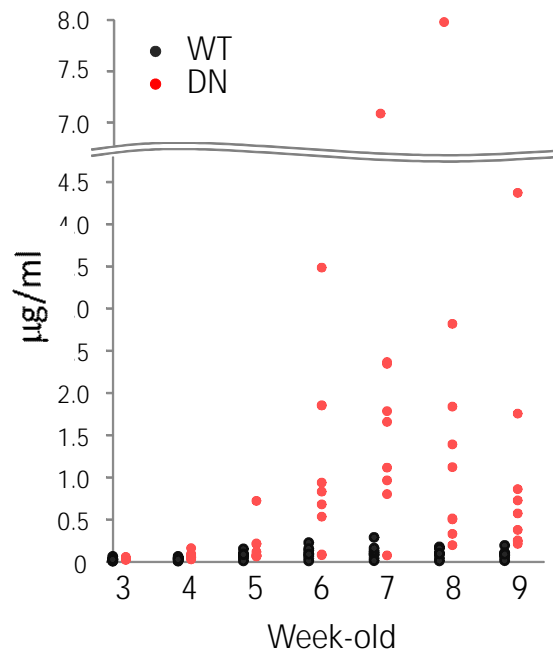


図 1. 自然飼育下における血中 IgE 抗体量の変化

加えて、血中抗体価の上昇が著しい個体では、複数のリンパ組織において IgE 抗体産生細胞の存在を確認した。

更に、ほとんどの Stat3 変異個体において、血清中の IgE 抗体の自己応答性は血中抗体価の上昇と関連がなかった。

以上のことから、Stat3 変異によって誘導される IgE 産生は、外来抗原からの刺激によって誘導されると考えられる。

(2) T 細胞依存性抗原で刺激した際の抗体応答について、胚中心細胞マーカー Bcl-6 陽性 B 細胞と抗体産生細胞の推移の比較、及び、胚中心細胞・形質細胞における抗体可変部領

域への変異の蓄積の解析から、野生型マウスでは、IgE 産生細胞の形成が胚中心反応に依存するのに対し、STAT3 DN マウスでは胚中心応答依存的な経路に加え、胚中心非依存性の経路由来の早期の IgE 産生形質細胞が IgE 抗体応答に寄与することが示唆された。

また、Stat3 変異によって誘導される過剰な IgE 産生は、主にどの免疫細胞によって誘導されるのかを明らかにするため、様々な角度から検討を行った結果、当初の目的をはるかに超えた複雑な免疫環境、及び生育環境が IgE の産生に起因していることが明らかとなった。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Takeshi Wada, Yumiko Nishikawa, Yoshiyuki Minegishi,
Basophils promote oxazolone-induced atopic dermatitis in mouse model of hyper-IgE syndrome
第 45 回日本免疫学会学術集会
2016 年 12 月 7 日
沖縄コンベンションセンター・ラグナガーデンホテル (沖縄県・那覇市)

2. Yumiko Nishikawa, Takeshi Wada, Yoshiyuki Minegishi,
Dysregulated IgE response in a mouse model of hyper-IgE syndrome attributed to B cell – intrinsic abnormality caused by Stat3 mutation
第 45 回日本免疫学会学術集会
2016 年 12 月 6 日
沖縄コンベンションセンター・ラグナガーデンホテル (沖縄県・那覇市)

3. Yumiko Nishikawa, Takeshi Wada, Yoshiyuki Minegishi,
Dysregulation of T cell-dependent antibody response in a murine model of

hyper IgE syndrome

第 44 回日本免疫学会学術集会

2015 年 11 月 20 日

札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

4. Takeshi Wada, Yumiko Nishikawa, Yoshiyuki Minegishi,
Hyper-IgE syndrome model mice exhibit the susceptibility to Staphylococcus aureus infection
第 44 回日本免疫学会学術集会,
2015 年 11 月 20 日
札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

5. Takeshi Wada, Masako Saito, Yumiko Nishikawa, Yoshiyuki Minegishi,
Analysis of the mechanisms of the susceptibility to staphylococcal infection in a mouse model of Hyper-IgE syndrome,
第 43 回日本免疫学会学術集会
2014 年 12 月 12 日
国立京都国際会館 (京都府・京都市)

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dm>
m/

4 . 研究組織

(1)研究代表者

西川 裕美子 (NISHIKAWA, Yumiko)
徳島大学・先端酵素学研究所・助教
研究者番号：60448214