

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860807

研究課題名(和文) 高IgE症候群に対する骨髄移植療法の基礎的検討

研究課題名(英文) The development of bone marrow transplantation as a treatment for hyper-IgE syndrome

研究代表者

齋藤 雅子 (SAITO, Masako)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：00723892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：高IgE症候群モデルマウス(STAT3-DNマウス)を用いて、STAT3-DNマウスに野生型マウスの骨髄細胞を移植することで、STAT3-DNの高IgE血症が改善するかどうかを検討し、本症候群に対する骨髄移植の有用性を評価した。

STAT3-DNマウスに正常骨髄細胞を移植すると移植8週間後には血清IgE値が正常化することが明らかとなった。逆に、野生型マウスにSTAT3-DNマウスの骨髄細胞を移植すると高IgE血症を発症することが分かり、STAT3-DNの血球系細胞のみの発現で高IgE症候群と同様の高IgE血症を呈する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To determine the relative contribution of hematopoietic versus non-hematopoietic cells to the high serum IgE phenotype in STAT3-dominant negative (DN) hyper-IgE syndrome, we generated wild-type (WT) or STAT3-DN bone marrow chimeras into WT or STAT3-DN recipient mice. Irradiated STAT3-DN recipients reconstituted with WT bone marrow showed normal serum IgE levels at 8 weeks after the transplantation. In contrast, increased serum IgE levels were observed in WT recipients received bone marrow cells from STAT3-DN donor. These results suggest that STAT3-DN hematopoietic cells are primary cause of high serum IgE phenotype in STAT3-DN hyper-IgE syndrome.

研究分野：免疫学

キーワード：高IgE症候群 STAT3 骨髄移植

1. 研究開始当初の背景

高 IgE 症候群は、血清 IgE の著しい高値、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎、重症のアトピー性皮膚炎を主症状とする原発性免疫不全症で、その多くで骨粗鬆症・病的骨折・乳歯の脱落遅延など骨・歯牙の異常を合併する。高 IgE 症候群のアトピー症状は新生時期に発症し、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍や肺炎の罹患率は 90%以上で、肺嚢胞を高率で合併する。このように高 IgE 症候群は、その他の免疫不全症には見られない大変にユニークな臨床像を呈するが、その病因と病態の形成機構は長い間不明であった。我々は、この原因遺伝子として *STAT3* を同定し、この異常分子がドミナントネガティブとして働くことを証明し、これを世界に先駆けて発表した(Minegishi Y et al. *Nature* 2007)。この発表以降、NIHをはじめとする世界中の研究グループによって、本症候群の *STAT3* 遺伝子異常が次々と報告された(Holland SM et al. *New Engl J Med* 2007)。その後 *STAT3* 異常症では、Th17 細胞の分化障害(Minegishi Y et al. *J Exp Med* 2009) や iTreg 細胞の障害があることを明らかにしてきた(Saito M et al. *J Exp Med* 2011)。しかし、これまでの検討は、ヒトの末梢血を用いた *in vitro* の検討で、本症候群の病態を *in vivo* で正確に評価することは本研究の対象がヒトの疾患で、倫理的な問題が存在することもあり困難であった。また *STAT3* 異常症は高 IgE 血症や重症のアトピー性皮膚炎、骨異常など多彩な症状を呈するが、現時点での治療は対症療

法のみであり、根治療法の確立が求められている。以上の学術的背景のもと、我々は高 IgE 症候群の遺伝子異常を再現したモデルマウスを作製した。これまでの予備的検討で、*STAT3-DN* マウスでは、高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎増悪、黄色ブドウ球菌に対する易感染性、骨異常がみられヒトの高 IgE 症候群を正確に反映したモデルであることが明らかになっている。このモデルマウスを用いて、これまで検討できなかった本症候群に対する骨髄移植の有用性を詳細に評価できる可能性があり、高 IgE 症候群の臨床症状である高 IgE 血症、重度のアトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌易感染性、骨粗鬆症が骨髄移植で治療可能かを決定できることから、臨床応用のための重要な基礎データとなりうる。また、高 IgE 症候群の病態発症の予防法・治療法の開発に役立つのみならず、より一般的なアトピー性皮膚炎や骨粗鬆症の病態解明や、新規予防法・治療法開発への応用が期待されるため、その意義は大きい。

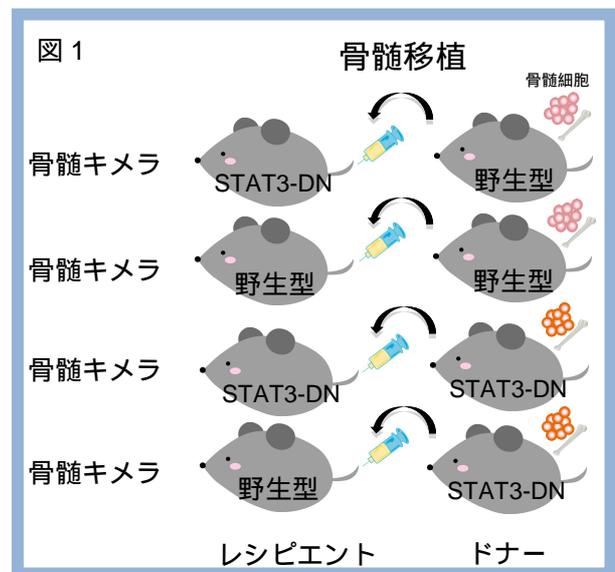
2. 研究の目的

STAT3 の遺伝子異常に起因する高 IgE 症候群に対する骨髄移植の有用性を評価するために、STAT3-DN マウスを用いた検討を行う。このモデルマウスでは、ヒト高 IgE 症候群で見られるように、高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎、黄色ブドウ球菌に対する易感染性、骨異常が認められた。モデルマウスを X 線照射により前処置を行い、野生型マウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラ を作製し、移植後の高 IgE 血症、皮膚炎、黄色ブドウ球菌感染症、骨異常が改善するかどうかを検討し、本症に対する骨髄移植の有用性を評価する。対照として、野生型マウスに野生型マウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラ、STAT3-DN マウスに STAT3-DN マウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラ、野生型マウスに STAT3-DN マウスの骨髄を移植した骨髄キメラ をそれぞれ作製し、各骨髄キメラで病態の有無を観察し STAT3-DN に由来する病態を引き起こす原因細胞が血球系由来であるか、非血球系由来であるかを明らかにする。

なかでも、今回は、高 IgE 血症に焦点をあて、STAT3-DN マウスに野生型マウスの骨髄細胞を移植することで、STAT3-DN の高 IgE 血症が改善するかどうかを詳細に検討した。また野生型マウスに STAT3-DN マウスの骨髄を移植することで STAT3-DN マウスで見られる高 IgE 血症を発症するかどうかを検討し、高 IgE 血症を引き起こす原因細胞が血球由来であるのか、それとも非血球由来であるかを検討した。

3. 研究の方法

モデルマウスを X 線照射により前処置を行い、野生型マウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラを作製し、移植後の高 IgE 血症を評価した(図 1)。逆に、野生型マウスを X 線照射により前処置を行い、モデルマウスの骨髄細胞を移植した骨髄キメラを作製し、移植後の高 IgE 血症を同様に評価した。ドナー由来細胞とレシピエント由来細胞は細胞表面抗原 Ly5.1 と Ly5.2 を使用して区別した。



4. 研究成果

STAT3-DN マウスに正常骨髄細胞を移植すると移植 8 週間後には血清 IgE 値が正常化することが明らかとなった。しかし、長期的に血清 IgE 値の変化を観察し高 IgE 血症に対する骨髄移植の効果が持続するのかさらに検討する必要がある。一方、高 IgE 血症を引き起こす原因細胞が血球系由来細胞なのか、非血球系細胞由来なのかを検討した。野生型マウスに STAT3-DN マウスの骨髄細胞を移植すると高 IgE 血症を発症することが分かり、STAT3-DN の血球系細胞のみの発現で高 IgE 症候群と同様の高 IgE 血症を呈する可能性が示唆された。これにより、STAT3-DN の高 IgE 血症を引き起こす原因が、少なくとも血球系由来細胞であることが明らかとなり、STAT3 の遺伝子異常に起因する高 IgE 症候群に対する骨髄移植の治療効果が高い可能性が示唆された。今後は、アトピー性皮膚炎に対する骨髄移植の効果の検討、黄色ブドウ球菌への易感染性に対する骨髄移植の効果の検討、骨異常に対する骨髄移植の効果の検討を行っていく予定である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 雅子 (SAITO, Masako)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号：00723892

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：