

---

環境化学物質の制御性T細胞機能抑制を介した  
アレルギー疾患増悪作用の検討

---

18604004

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 加藤 琢磨

三重大学大学院医学系研究科講師

<はしがき>

生体にとって有効な免疫反応には、抗原未感作のナイーブ CD4 陽性 T 細胞から分化誘導される 2 つの T ヘルパーサブセット (IFN- $\gamma$  産生性 Th1 と IL-4 産生性 Th2) のバランスのとれた活性化が必要であり、一方の Th サブセットの過剰な活性化は自己免疫疾患やアレルギー性疾患の原因となっている。また最近になって、新たな Th サブセット、即ち IL-17 産生性の Th17 が同定され、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリスマトーデス、Crohn 病等の Th1 型炎症疾患のみならず潰瘍性大腸炎やアレルギー性気道炎症等の Th2 型炎症疾患の発症・増悪に関与していることが明らかにされつつある。Th1 と Th2 サブセットがそれぞれ他方の Th サブセットの分化/活性化を相互に抑制することで適切な Th1/Th2 バランスを保ちつつ活性化が起こること、更に機能的に成熟した状態で恒常的に存在する CD4+CD25+制御性 T 細胞サブセット (Treg) が、過剰な免疫反応を抑制することによって、正常な免疫応答は保たれている。喘息やアトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患は、複数の遺伝因子と環境因子が複雑にからみあって発症するが、近年の先進諸国におけるアレルギー疾患の急増と重症化の原因として、遺伝因子が関与する可能性は低く、近代社会の発展に伴い意図的・非意図的に環境中に放出された化学物質 (環境化学物質) の日常的な曝露が関与している事が示唆されている。したがって、こうしたアレルギー疾患の急増と増悪に関与する環境化学物質の同定とそのリスク評価に対する社会的要請は強い。研究代表者は複数の環境化学物質の免疫修飾作用を解析した結果、環境化学物質が酸化ストレス作用を介して Th2 優位性に Th1/Th2 インバランスを誘導し、アレルギー疾患の誘発・増悪に関与していることを示してきた。しかし、気道局所における酸化ストレス状態が気道過敏症等のアレルギー疾患発症に密接に関わることが示唆されており、全身性の環境化学物質曝露による気道過敏症の増悪作用が、酸化ストレスによる局所的な炎症反応の昂進に起因している可能性も残されていた。本研究では TBT ならびに酸化ストレスラーとしてのモデル化学物質 Diethylmaleate (DEM) の経口投与により、脾臓、腸間膜リンパ節の GSH レベル低下を認めるものの、肺の GSH レベルは低下していないこと、投与マウスから回収した脾抗原提示細胞は強い Th2 分化誘導能を発揮することを明らかにした。また、アレルゲン特異的 Th2 移入実験から、環境化学物質曝露により気道局所に存在する既に分化した Th2 の活性化は増強されないことを見いだした。さらに Th1 や Treg のアポトーシス誘導を介

して Th2 型免疫に対する制御不全を誘導し、気道過敏症が増悪されていることを示した。これらの結果から、微量の環境化学物質の全身性曝露は、気道局所の酸化ストレスを高めることはなく、一方抗原流入領域リンパ節（draining lymph node）の抗原提示細胞に酸化ストレスを与えることで Th2 分化誘導性へと変容させ、さらに Th1 や Treg の機能抑制を介して Th2 型免疫の誘導とその増幅がおきやすい体質、すなわち遺伝的背景に依存しないアレルギー体質に移行させていることが、近年のアレルギー疾患の蔓延と悪性化に寄与していることが示唆された。

#### 研究組織

研究代表者 : 加藤琢磨（三重大学大学院医学研究科・講師）

#### 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,700	0	1,800
平成 19 年度	1,900	570	2,470
総計	3,600	570	4,270

#### 研究発表

##### （1）学会誌等

1. Kato, T., S. Tada-Oikawa, K. Takahashi, K. Saito, L. Wang, S. Kawanishi, and K. Kuribayashi. Effect of endocrine disrupting chemicals that deplete glutathione levels in APC promote Th2 polarization in mice leading to the exacerbation of allergic diseases. *Eur. J. Immunol.* 2006, 36: 1199-1209.
2. Nishikawa, H., E. Sato, G. Briones, L.-M. Chen, M. Matsuo, Y. Nagata, G. Ritter, E. Jager, H. Nomura, S. Kondo, I. Tawara, T. Kato, H. Shiku, L. Y. Old, J. E. Galan, and S. Gnjatich. In vivo antigen delivery by a Salmonella typhimurium type III secretion system for therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.* 2006, 116: 1946-1954.
3. Matsuda, Y., M. Toda, T. Kato, K. Kuribayashi, and K. Kakimi. Fulminant

- liver failure triggered by therapeutic antibody treatment in a mouse model. *Int. J. Oncology.* 2006, 29: 1119-1125.
4. Hori, T., K. Yamagiwa, S. Yagi, T. Iida, K. Taniguchi, C. Yamamoto, Y. Eshita, Y. Kozuka, H. Takaki, T. Kato, K. Saito, M. Torii, S. Isaji, and S. Umemoto. Nonadrenalin-secreting retroperitoneal Schwannoma resected by hand-assisted laparoscopic surgery: report of a case. *Surg. Today* 2006, 36: 1108-1113.
  5. Hori, T., K. Taniguchi, M. Kurata, K. Nakamura, K. Kato, Y. Ogura, M. Iwasaki, S. Okamoto, K. Yamakado, S. Yagi, T. Iida, T. Kato, K. Saito, L. Wang, Y. Kawarada, and S. Uemoto. Carcinoembryonic antigen-producing adrenal adenoma resected using combined lateral and anterior transperitoneal laparoscopic surgery. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13:6094-6097.
  6. Hori, T., S. Yagi, T. Iida, K. Taniguchi, K. Yamagiwa, C. Yamamoto, T. Hasegawa, K. Yamakado, T. Kato, K. Saito, L. Wang, M. Torii, Y. Hori, K. Takeda, K. Maruyama, and S. Uemoto. Stability of cirrhotic systemic hemodynamics ensures sufficient splanchnic blood flow after living-donor liver transplantation in adult recipients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13:5918-5925.
  7. Tada-Oikawa, S., T. Kato, K. Kuribayashi, K. Nishino, M. Murata and S. Kawanishi. Critical role of hydrogen peroxide in the differential susceptibility of Th1 and Th2 cells to tributyltin-induced apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 2008, 75:552-561.
  8. Wang, L., M. Toda, K. Saito, T. Hori, T. Horii, H. Shiku, K. Kuribayashi, and T. Kato. Post-immune UV-irradiation induced Tr1-like regulatory T cells that suppress humoral immune responses. *Int. Immunol.* 2008, 20: 57-70.
  9. Hori, T., K. Kuribayashi, S. Umemoto, K. Saito, L. Wang, M. Torii, S. Shibutani, K. Taniguchi, S. Yagi, T. Iida, C. Yamamoto, and T. Kato. Alloantigen-specific prolongation of allograft survival in recipient mice treated by alloantigen immunization following ultraviolet-B irradiation. *Transplant Immunol.* 2008, 19: 45-54.
  10. Wang, J., H. Takeuchi, Y. Sonobe, S. Jin, T. Mizuno, S. Miyakawa, M. Fujiwara, Y. Nakamura, T. Kato, H. Muramatsu, T. Muramatsu, and A. Ssuzumura. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune

encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population.  
Proceedings of the National Academy of Sciences USA 2008, 105:  
3915-3920.8.

11. Hori, T., S. Yagi, T. Iida, K. Taniguchi, K. Yamagiwa, C. Yamamoto, T. Hasegawa, K. Yamakado, T. Kato, K. Saito, L. Wang, M. Torii, Y. Hori, K. Takeda, K. Maruyama, S. Uemoto. optimal systemic hemodynamics stability for successful clinical outcomes after adult living-donor liver transplantation: prospective observational study. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008, in press
12. 西川博嘉、加藤琢磨、珠玖洋. 抗腫瘍免疫応答制御にかかわる CD4+ CD25+ Treg の活性化誘導に対する IFN- $\gamma$  の役割. 臨床免疫. 2006, 45, 688-692
13. 斉藤佳奈子、加藤琢磨. CD4+CD25+レギュラトリーT 細胞による Th2 型アレルギーの制御. 臨床免疫・アレルギー科 2006, 46: 361-365.
14. 西川博嘉、加藤琢磨、珠玖洋. 腫瘍由来自己抗原を用いたがんワクチン療法. 血液・腫瘍科 2007, 54: 460-466.

## (2) 口頭発表

### 招待講演・特別講演・シンポジウム

1. 加藤琢磨 環境ホルモンとアレルギー 第57回日本アレルギー学会秋期学術大会 シンポジウム14「環境化学物質とアレルギー」平成19年11月 横浜

### 一般演題

1. 宇野賀津子、松崎智彦、奥野清隆、猪原登志子、武曾恵理、鈴木和男、菅典道、及川佐枝子、加藤琢磨、羽室淳爾、三石瑤子、岸田綱太郎「モノサイトの細胞内レドックス状態の評価指標としてのグルタチオンインデックスの有用性」第6回抗加齢医学会総会 2006年5月19日 東京
2. 及川(多田)佐枝子、加藤琢磨、栗林景容、川西正祐「トリブチルスズによるアポトーシスを介した免疫毒性発現機構」第29回日本分子生物学会2006フォーラム、名古屋、2006年12月

3. 加藤琢磨、及川（多田）佐枝子、齋藤佳菜子、川西正祐、栗林景容「環境化学物質の酸化ストレス作用を介する Th1/Th2 インバランスの誘導とアレルギー疾患増悪作用」第 28 回日本フリーラジカル学会学術集会 2006 年 5 月 13 日 津
4. Uno, K., T. Matsuzaki, S. Oikawa, T. Kato, J. Hamuro, T. Kishida, K. Okuno. Intracellular glutathione levels indicate peritumoral stroma development and T-cell infiltration in patients with colon carcinoma. 6<sup>th</sup> International Cytokine Conference, August 8, 2006. Viena, Austria.
5. Nishikawa, H., T. Kato, and H. Shiku. Salmonella type III protein secretion system for therapeutic cancer vaccine. 第 36 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 11 日 大阪
6. 堀智英、栗林景容、齋藤佳菜子、王立楠、鳥井美江、戸田雅昭、加藤琢磨「紫外線照射による抗原特異的な免疫寛容の誘導」第 36 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 13 日 大阪
7. Wang, L., M. Toda, K. Saito, T. Hori, M. Torii, K. Kuribayashi, T. Kato. Mechanisms underlying the suppression of antibody responses by UV-irradiation. 第 36 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 13 日 大阪
8. 鳥井美江、齋藤佳菜子、王立楠、堀智英、戸田雅昭、栗林景容、加藤琢磨 「チオレドキシンによる気道炎症抑制作用の検討」第 36 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 13 日 大阪
9. 齋藤佳菜子、鳥井名、王立楠、堀智英、戸田雅昭、珠玖洋、栗林景容、加藤琢磨 「アレルギー特異的制御性 T 細胞の expansion と気道炎症制御の試み」第 36 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 13 日 大阪
10. 及川（多田）佐枝子、加藤琢磨、栗林景容、西野幸典、川西正祐「トリブチルスズによる過酸化水素生成を介したアポトーシス-免疫毒性との関連性-」 第 77 日本衛生学会学術総会 2007 年 3 月 25 日 大阪
11. 王立楠、戸田雅昭、齋藤佳奈子、堀智英、栗林景容、加藤琢磨「抗原感作後の紫外線照射による Tr1-like 制御性 T 細胞の誘導を介した抗体応答の bystander 抑制」第 37 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 東京
12. Saito, K., M. Torii, L. Wang, T. Hori, E. Gabazza, K. Kuribayashi, S. Shiku, T. Kato. Functional and migration behaviors of preactivated CD4+CD25+ regulatory T cells that efficiently suppress airway inflammation in

allergen-sensitized mice. 第 37 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月  
東京

13. Ikeda, H., N. Imai, H. Nishikawa, T. Kato, I. Tawara, K. Mori, L. Wang, H. Shiku. GITR stimulation enhances anti-tumor effect of adoptive cell therapy restoring activation of antigen-specific CD8+ T cells. 第 37 回日本免疫学会学術集会 2006 年 12 月 東京