

## 創薬を目指したアレルギー疾患病態のシステム解析

国立成育医療センター研究所・免疫アレルギー研究部

斎藤博久

ヒトのもつ全ての遺伝情報(ゲノム)が記号(配列)として完全に解読されたことにより、ゲノムの示している意味を知るための様々な手段(プローブ・機器)が急速に整備されつつある。アレルギー疾患病態に関しても、それらの手段を応用して、一塩基多型SNPなどゲノム配列の個人差により疾患発症予測を行うことを目的とした遺伝子多様性解析研究や病態に応じて発現変動する分子を根こそぎ同定するためのトランスクリプトーム(網羅的遺伝子発現)解析研究などが広く行われている。本講演では、演者らが今までに行ってきたDNAチップを用いたアレルギー疾患関連のトランスクリプトーム解析を中心に、他施設からの報告も交え、以下の2つの研究手法の違いを強調して解説する。

【アレルギー疾患関連遺伝子探索】トランスクリプトーム解析により、アレルギー病態に深く関与する新規分子、今までのその機能が知られていなかった分子などが発見されている。例えば、アトピー性皮膚炎患者末梢血T細胞において、Th1細胞機能を抑制するSOCS3分子が増加していること(Seki Y, et al. Nat Med 2003)、ヒトのマスト細胞などアレルギー炎症細胞特異的遺伝子群を同定する目的で各種細胞のトランスクリプトームを比較したところ今まで好酸球特異的と考えられてきた強い組織障害性を有するMajor Basic Proteinがマスト細胞にも強く発現していること(Nakajima T, et al. Blood 2001)、喘息モデル動物の肺組織や喘息患者気管支組織においてarginaseが増加しており、それが気道過敏性等に関わること(Zimmermann N, et al. J Clin Invest 2003)、各種細胞のトランスクリプトーム比較解析により、喘息死に関わる細胞として最近注目されている好塩基球に特異的なGPCRやイオンチャンネルなどの創薬関連遺伝子(Nakajima T, et al. J Allergy Clin Immunol 2004)、樹状細胞特異的として同定され、機能解析により、IL-10により発現増加し、樹状細胞のさらなる活性化を抑制する免疫調節分子であることが判明したthrombospondin(Doyan V, et al. J Exp Med 2003)の発見等があげられる。これらの研究の多くは学問的な新事実の発見とともに知的財産権の取得や新規薬剤開発に関わるシーズの発見に貢献してきた。

最近われわれはステロイド薬抵抗性の喘息病態に関連した amphireglin という分子を発見している(Okumura S, et al. J Allergy Clin Immunol 2005)。吸入ステロイド薬は喘息治療の第一選択薬であり、残された最大の創薬標的はステロイド薬が無効な気道平滑筋肥大や気道上皮杯細胞増生などの組織リモデリングである。われわれは気道リモデリングの諸病態に大きく関与するマスト細胞をステロイド薬で処理し IgE 抗体を介した刺激を加えた際、ステロイド薬に抵抗性の分子を見いだした。その中で amphiregulin は気道

生検サンプルにおいて喘息患者マスト細胞に特異的に発現していること、喀痰分泌症状と比例すること、および *in vitro* で杯細胞 mucin 発現を強く刺激することを確認している。

【システムバイオロジーへの貢献】網羅的解析の本来の意義は、今まで数種類しか定量できなかったものが、数万種類定量できるようになったということではない。全ての情報を知るという点が重要である。それらを理解することにより、今までは予期できなかった副作用をあらかじめ予測できる様になる等のメリットが期待されている。

好中球、好酸球、好塩基球の3種類の顆粒球とマスト細胞は炎症刺激により顆粒内のメディエーター等を放出し、感染防御に作用する。その中で、好中球以外の3種類の細胞はアレルギー反応に重要な役割を演じている。したがって、これらの細胞のみを特異的に標的とした薬剤開発は副作用回避という面で重要である。一方、現在使用されている薬剤の標的となっている遺伝子は受容体などの開発しやすいものを中心にわずか500種類であり、創薬標的となりうる遺伝子の数は、多く見積もっても全ゲノムの中の5%程度、2,000以下であろうと推定されている。われわれは、各血球分画のトランスクリプトームを解析し、創薬標的遺伝子の中で、アレルギー炎症に関与する好酸球、好塩基球、マスト細胞のみに発現し、他の重要臓器に発現していない遺伝子を同定した。これらの分子に対する薬剤はアレルギー炎症のみを選択的に抑制し、他の生理的機能を抑制しないと予想されるので、副作用のない薬剤開発が期待される。

われわれは、ヒトとマウスのオルソログ遺伝子比較発現解析データベースを構築している。これは、ヒト疾患組織等を探索して発見された創薬標的遺伝子の機能解析を、マウス疾患モデルを用いた実験により確認できるかどうか予測するという様な応用が可能である。また、このデータベースを利用することにより、将来的に動物実験による病態関連分子の動態をヒトのオルソログ遺伝子の発現パターンにあわせて補正し、ヒトの病態のシミュレーション・データベースに登録することも可能になると期待される。いずれにしても、この様な試みが進行していくと将来的には、細胞に含まれる全分子の働きをコンピューター内に再構築することが可能になり、それらをシミュレートすることにより疾患治療薬や発症予防法の選択が行われるようになるであろうと予測されている。