

大会企画シンポジウム 1

3月30日(日) 14:00~18:00 第4会場
世界へ発信する獣医免疫学
-若手が検証する、我々は何をすべきか-
S-S1-1-6

3月30日 14:00-18:00

増田 健一 (東大) 堀 正敏 (東大)

S-S1-1 イヌのアレルギー性疾患におけるケモカインの臨床的意義

前田貞俊¹、大森啓太郎¹、蔵田圭吾¹、増田健一¹、大野耕一¹、辻本元¹

(¹東大・獣医内科学教室)

S-S1-2 イヌの末梢血単核球において IFN- γ を誘導する CpG-ODNs の検索

蔵田圭吾¹、岩田晃²、阪口雅弘³、増田健一¹、大野耕一¹、辻本元¹

(¹東大・獣医内科、²日本生物科学研究所、³国立感染症研究所)

S-S1-3 イヌ肥満細胞腫の先端的診断法と治療法の確立に向けて

田中あかね¹、松田浩珍¹

(¹農工大・臨床免疫)

S-S1-4 マスト細胞 Ca²⁺情報伝達系とアクチン

岡竜也¹、堀正敏¹、尾崎博¹、唐木英明¹

(¹東大・獣医薬理)

S-S1-5 比較免疫学的視座は本質的なものへと通底しうるか？

後飯塚僚¹

(¹東京理科大学・生命科学研究所)

S-S1-6 妊娠・着床過程の解明に向けて

今川和彦¹、永岡謙太郎¹、松田二子¹、今井美沙¹、高橋祐司¹

(¹東大・獣・動物育種)

S-S1-1 イヌのアレルギー性疾患におけるケモカインの臨床的意義

前田貞俊¹、大森啓太郎¹、蔵田圭吾¹、増田健一¹、大野耕一¹、辻本元¹
(¹東大・獣医内科学教室)

我々はこれまでに、CC chemokine receptor 4 (CCR4)およびそのリガンドである Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)が、イヌのアトピー性皮膚炎の病変部において選択的に発現していることを明らかにしてきた。これらの結果は、イヌのアレルギー性疾患の病態にケモカインが関与しており、将来的にはケモカインを用いた診断または治療法が有用となる可能性を示唆するものである。今回のシンポジウムにおいては、犬の末梢血 CD4 陽性細胞における CCR4 発現に関する検討を中心に、イヌのアレルギー性疾患におけるケモカインの臨床的意義に関して議論を進めたいと考えている。

S-S1-3 イヌ肥満細胞腫の先端的診断法と治療法の確立に向けて

田中あかね¹、松田浩珍¹
(¹農工大・臨床免疫)

ヒトでは希な肥満細胞腫だが、われわれ獣医師にとっては遭遇する機会の多い腫瘍である。イヌにおける肥満細胞腫の発症頻度は全悪性腫瘍の10%にもものぼると報告されている。臨床の現場では、簡単な細胞診で診断が付きやすい腫瘍であるが、動態はやかいで、多くの動物や飼い主・獣医師を悩ませている。発症頻度が低いにもかかわらず、医学領域では肥満細胞腫の研究が進み、いくつかの腫瘍化メカニズムが解明されてきた。しかし、獣医学領域での研究はまだ始まったばかりで、得られている情報は少ない。また、イヌでは、ヒトや実験動物とは異なる腫瘍化メカニズムの存在が示唆されている。肥満細胞を研究テーマとしている者にとって、イヌの肥満細胞腫は実に興味深い研究対象であるが、残念ながら獣医学以外の分野では試料の入手が難しい。つまり、獣医師が研究をリードできるテーマの一つである。最近開発された分子標的治療薬 STI571 は、さらにイヌ肥満細胞腫の複雑な病態を浮き彫りにした。しかし、多くの未踏点の存在は、イヌ肥満細胞腫を詳細に解析することが、医学や薬学領域で先行されてきた肥満細胞研究に一石を投じるものになることを意味している。また、臨床の現場と基礎研究を結び、相互に情報を交換し問題点を議論してゆくことで、臨床に還元できる分子生物学的研究を遂行できるテーマでもあると考える。このシンポジウムでは、これまでヒトや実験動物で明らかにされてきた肥満細胞の腫瘍化のメカニズムや、イヌ肥満細胞腫での解析の試みについて概説しながら、今われわれが行っている、あるいは、これから確立しようとしている先端的診断法や治療法の発想の原点や今後の展望について、問題点も含めてディスカッションしたい。

S-S1-2 イヌの末梢血単核球において IFN- γ を誘導する CpG-ODNs の検索

蔵田圭吾¹、岩田晃²、阪口雅弘³、増田健一¹、大野耕一¹、辻本元¹
(¹東大・獣医内科、²日本生物科学研究所、³国立感染症研究所)

CpG モチーフを含む合成オリゴヌクレオチド DNA(CpG-ODNs)は、マウスやヒトにおいて IFN- γ および IL-12 を誘導することが知られている。しかし、CpG-ODNs の反応性には種特異性があることが知られており、犬において TH1 サイトカインを誘導する配列は明らかとなっていない。そこで、本研究では、12 種類の CpG-ODNs を合成し、犬の末梢血単核球 (PBMC) における TH1 サイトカインを誘導する配列を検索した。12 種類の CpG-ODNs で刺激した PBMC 中の IFN- γ mRNA の発現を定量的リアルタイム PCR 法で、また PBMC 培養上清中の IFN- γ を ELISA を用いて測定した。コントロールとして、無刺激の PBMC を用いた。その結果、2 種類の CpG-ODNs が有意に高い IFN- γ 誘導能を示した。また、この 2 種類の CpG-ODNs の CpG モチーフを GpC に変換したコントロール ODNs (GpC-ODNs)を作製し、IFN- γ 誘導能を比較した結果、No. 2 の CpG-ODN (5'-GGTGCATCGATGCAGGGGGG-3') は CpG モチーフ依存性に、有意に高い IFN- γ を誘導することが明らかとなった。さらに、この CpG-ODN は、PBMC において IL-12p40 mRNA の発現を有意に増強することが明らかとなった。また、この CpG-ODN による IL-4、IL-12p35、IL-18 の mRNA の発現増強は認められなかった。以上の結果から、No.2 の CpG-ODN は、犬において TH1 サイトカインを誘導する配列であることが明らかとなった。今後、この CpG-ODN はアレルギー性疾患や腫瘍に対する新規治療法への応用が期待される。

S-S1-4 マスト細胞 Ca²⁺情報伝達系とアクチン

岡竜也¹、堀正敏¹、尾崎博¹、唐木英明¹
(¹東大・獣医薬理)

1800 年代末に開始された筋収縮におけるアクチンに関する研究は、その後、細胞骨格としての細胞形態維持機能の解明へと発展し、近年では、アクチン線維 (F-アクチン) が単なる構造蛋白質ではなく、機能面からも極めて重要な役割を果たすものとして注目を集めている。マスト細胞の脱顆粒は、細胞表面に発現している高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) に IgE が結合し、IgE/Fc ϵ RI 複合体が抗原により架橋され、これが引き金となって起こる。抗原によるマスト細胞の脱顆粒には、細胞内 Ca²⁺濃度の増加が必須である。細胞内 Ca²⁺濃度の増加機構には、イノシトール 3 リン酸 (IP₃) による小胞体からの Ca²⁺放出と、小胞体の Ca²⁺枯渇に伴い誘起される容量依存性 Ca²⁺流入が重要であることが知られている。最近、様々な細胞種において、細胞外からの容量依存性 Ca²⁺流入の誘起には、小胞体の IP₃ 受容体と細胞膜の容量依存性 Ca²⁺チャネルとの物理的な接触が必要であり、さらに、この接触を F-アクチンが制御しているという説が提唱され注目されている。本シンポジウムでは、RBL-2H3 マスト細胞における、F-アクチンの Ca²⁺放出および Ca²⁺流入経路への関与についての研究を紹介したい。

S-S1-5 比較免疫学的視座は本質的なものへと通底しうるか？

後飯塚僚¹

(¹東京理科大学・生命科学研究所)

現代免疫学を支える多くの概念・仮説は、マウスやヒトを対象とした基礎・臨床研究成果の上に立脚しており、獣医領域からの貢献は非常に限られたものであり、昨今の獣医免疫学研究はすでに完成されたパラダイムに沿った応用・展開研究にその道を見いだしているようにみえる。それでは、獣医という identity を生かして、免疫学のパラダイム変換をおこすような新たな概念構築に至る基礎研究はできないのだろうか？ というのが最初の始まりである。そこで、比較生物学的な視点に立った免疫システムの解析こそ、多様な動物種を扱う獣医の利点を生かしたアプローチではなからうかと考え、現在まで、免疫系の多様性を作り出す鳥類特有のリンパ器官であるファブリシウス嚢における B 細胞の分化・多様性形成機構を主な研究対象として、そこから哺乳類を含めた免疫系全般に共通する新たな概念を抽出することを目標に研究を進めてきている。

本シンポジウムでは、獣医若手の方々への検証対象として、自分自身の試行錯誤の過程を話題として提供し、それぞれの方が科学者として自分に問いかけなければならない必須の考察点である「自分にとって科学とは何か」「自分は科学者として何を人生の目標としているのか」「つまるところは「自分はなぜ生きているのか」といった観点も含めて討論したい。

参考資料:後飯塚僚 「時代錯誤」の彼方に 日本免疫学会会報 VOL.9, No.2 (通巻 17 号)

http://jsi.bcasj.or.jp/Newsletter/JSI_Newsletter_vol9no2_p17.htm

日本免疫学会：ネットによる公開討論会” 独創的研究とは ”

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/immune/Originality.html>

S-S1-6 妊娠・着床過程の解明に向けて

今川和彦¹、永岡謙太郎¹、松田二子¹、今井美沙¹、高橋祐司¹

(¹東大・獣・動物育種)

受精によって生命は始まるといわれているが、多くの受精卵は着床期を越えて生存することができない。一方、母体は着床を経過した胎仔に対して抗体を産生する免疫反応を起こしているが、“通常”胎仔を排除することはない。事実、抗体を産生しえない時には妊娠が成立せず、臓器移植とは正反対の現象である。着床とは胚仔が子宮内膜に接着・浸潤し、胎盤が形成されるまでの一連の過程を指す。反芻動物では、胚仔性インターフェロン・タウ(IFN τ)がこの役割を担っており、この現象は母体の妊娠認識と定義されている。しかしながら、IFN τ 遺伝子の細胞・時期特異的な発現制御機構は解明されていないばかりでなく、着床現象の免疫学的側面も解明されていない。以前より、着床あるいは胎盤形成部位の近傍に免疫細胞が遊走する現象が知られていた。しかしながら、その遊走や胚仔の初期接着に至る機序は解明されていない。我々は IFN τ 遺伝子の発現調節機構の解析から、以下の知見を得たので報告する。母体の子宮内膜ではステロイドホルモンの影響下でサイトカイン GM-CSF や IL-3 を分泌し、胚仔上に存在するそれぞれのレセプターを介してトロホプラスト細胞の IFN τ 遺伝子を活性化する。胚性 IFN τ は子宮内膜に作用し、母体の妊娠認識を誘起するばかりでなく子宮間質層に存在する血液細胞・単核球を刺激する。そこから分泌されるケモカイン IP-10 は子宮腔内に濃度勾配を形成し、IP-10 のレセプター CXCR3 を有する胚仔はその濃度勾配に沿って子宮内膜に接着を開始する。また、子宮内 IP-10 はさらに免疫細胞を胎仔側に向かって遊走させる。これらの知見は、この矛盾ともとれる着床という生命現象の解決の糸口になることは疑いの余地がない。