

成果報告書<概要>

施設・所属: Stanford University School of Medicine

氏名: 松下一史

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

本研究では新規遺伝学的参照パネルマウスである共同交配マウス(Collaborative Cross mice)を用いて、遺伝的背景の違いによる IgE 依存性肥満細胞活性化の多様性、ならびに肥満細胞活性化に関わる新規遺伝子の探索を行った。

マウスをはじめとした動物モデルを用いた研究は、ヒトの生理機能ならびに疾患の病因・治療法を明らかにするために不可欠な研究手法である。ただし動物モデルを用いてヒトの疾患を研究する場合、そのモデルが本当にヒトの病態を摸しているのかということは常に問題となりうる。動物モデルが実際のヒトの病態と乖離をもたらす理由としては、当該疾患の原因を正確にトレースできていない、両者における微生物叢の違い、に加えてヒトでの遺伝的背景の多様性が挙げられる。ヒトの遺伝的背景は個人個人で千差万別であり、したがって同じ病原体や有害物質に同量曝露されても、それによって引き起こされる反応も千差万別である。一方で動物モデルを用いる場合、基本的には近交系と呼ばれる均質な遺伝的背景を持った動物を用いて研究を行うことが一般的である。これは遺伝的背景を統一することで実験における精度や信頼性を高め、治療介入などの意義を正確に見出すためには重要である。一方で、近交系動物を用いた実験は例えば一つの治療がどれくらいの割合の人に奏功するのかといった、ヒトの多様性を考慮した研究には応用できない。また、近交系動物で見られる様々な表現型はその遺伝的背景でのみ見られるものかもしれない、その動物を用いた疾患モデルはひょっとすると一部の非常に限られたヒトを摸しているにすぎないかもしれない。このような近交系マウスでの遺伝的均一性による欠点を補う目的で 2004 年ごろから共同交配マウスの開発が進められてきた。本マウスは 8 種類のファウンダーマウスのランダムな交配により作製され、その後 100 近くの近交系マウスとしてライン化されたものである。本マウスはマウス(*Mus musculus*)の持つ遺伝的多様性の 90%程度を網羅し、したがって多数の共同交配マウスを用いて実験をすることで本来マウスが持つ多様な遺伝的背景に起因する表現型の多様性を捉えることが可能となり、すなわちその多様性はヒトにおいても想定されうる多様性であると考えられる。

本研究では共同交配マウスを用いて、①完全に IgE と肥満細胞に依存した実験モデルである受け身皮膚アナフィラキシー反応、ならびに②部分的にはあるが IgE と肥満細胞がその防御に重要な役割を果たす寄生虫感染に対する免疫応答をスクリーニングした。47 種の共同交配マウスならびに免疫学研究に最もよく用いられる近交系マウスである C57BL/6J および BALB/cJ マウスを検討したところ、いずれの免疫学的パラメータにおいても遺伝的背景に起因すると考えられる非常に幅広い反応の強弱が認められた。その中で C57BL/6J はいずれのパラメータも比較的穏やかな値を示し、全体の平均値または中央値に近い値となったことから、C57BL/6J は少なくとも IgE-肥満細胞を介した免疫応答を研究するにあたっては妥当なモデル動物であろうと考えられる。一方でいくつかの種の共同交配マウスは非常に強い肥満細胞の反応を示し、これらの種はある疾患において、より肥満細胞の役割に注目した実験系を確立する上では非常に有用なツールとなりうるであろう。さらに、我々は本スクリーニングから IgE 依存的肥満細胞の活性化を正に制御する遺伝子の候補部位を特定しており、現在特定の遺伝子を明らかにするために解析を進めているところである。

