

■2019 年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：皮膚科

研究代表者： 岡本祐之, 神戸直智

2019 年度実施項目

1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

- **難治性免疫疾患として、希少疾患であるブラウ症候群 (指定難病 110) の病態モデルの樹立と解析**：京都大学 iPS 細胞研究所との連携によりブラウ症候群患者から樹立した iPS 細胞を、病態の本態をなす肉芽腫を形成する細胞として単球へと分化誘導した細胞を用いて、遺伝子変異の有無による差異、刺激に対する応答性の差異を検証することで、疾患モデルを樹立し、その差異の原因となっている機序の解明を目指す。
- **アレルギー疾患として、好塩基球の動体に着目した蕁麻疹の病態モデルの樹立と解析**：アレルギーセンターでの診療を通じて有用性が実証される抗 IgE 抗体で蕁麻疹を加療した際の末梢血好塩基球数の変動に気づいたことを端緒に、好塩基球の振る舞いから蕁麻疹のメカニズムを解析するための実験系を樹立し解析する。

2. 2019 年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

論文 (ブランディング事業のクレジット付き)

1. Kishimoto I, Nguyen CTH, Kambe N, Ly NTM, Ueki Y, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Circulating intermediate monocytes produce TARC in sarcoidosis. *Allergol Int.* 2019 Oct 26. pii: S1323-8930(19)30162-5. [Epub ahead of print]

学会報告

1. Kambe N, Ly NTM, Saito MK, Okamoto H. Gain-of-function mutation of NOD2 impairs its ligand specific immune responses in Blau syndrome patient-derived iPS cells. *10th International Congress 2019*, 2019 年 3 月 31 日-4 月 3 日, Genova, Italy
2. Takada S, Kambe N. NOD2-related systemic auto inflammatory granulomatosis, Blau syndrome. *24th World Congress of Dermatology 2019*, 2019 年 6 月 10-15 日, Milan, Italy
3. Ly NTM, Kambe N, Saito MK, Okamoto H. Blau patient-derived iPS cells reveal gain-of-function mutation of NOD2 selectively impairs its ligand specific immune responses. *24th World Congress of Dermatology 2019*, 2019 年 6 月 10-15 日, Milan, Italy
4. 神戸直智. アニュアルエビデンスレビュー アレルギー領域疾患のエビデンスレビュー. 第 47 回日本臨床免疫学会総会, 2019 年 10 月 17-19 日, 札幌市
5. 神戸直智, 岸本 泉, 中嶋千紗, 大塚篤司, 岡本祐之. 慢性蕁麻疹に対してオマリズマブ投与時の末梢血好塩基球数に対する一考察. 第 2 回日本アレルギー学会地方会近畿支部講演会, 2019 年 10 月 22 日, 京都市
6. 岸本 泉, 神戸直智, 植木揺子, 馬 尼, Ly NTM, 中嶋千紗, 大塚篤司, 岡本祐之. 好塩基球の動態を経時的に検討した特発性蕁麻疹の 1 例. 第 49 回日本皮膚免疫アレルギー

一学会総会学術大会. 2019年11月29日-12月1日, 横浜市

7. 神戸直智. イブニングセミナー2「蕁麻疹とIgEの最先端 from bench to bedside」オマリズマブの有効性から考える蕁麻疹の病態. 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. 2019年11月29日-12月1日, 横浜市
 8. Kishimoto I, Kambe N, Nakashima C, Ohtsuka A, Okamoto H. Basophils in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria estimated from the validity with omalizumab. 第48回日本免疫学会, 2019年12月11-13日, 浜松市
3. 2019年度ブランディング目標 (提出計画書に基づき記載)
 - 研究体制としてiPS細胞技術を活用する。
 - 学外研究関連機関との連携として, 厚労省の難病研究班, AMEDの難治性疾患実用化研究事業に, その一員として参画する。
 - 日本国内の大学や研究施設および国際的な共同研究を執り行い, 難治性免疫疾患・アレルギー疾患に取り組む大学としてのブランド力を高める。
 4. 2019年度ブランディング活動進捗・成果 (メディア、その他)
 - ブラウ症候群患者から樹立したiPS細胞を用いた疾患モデルを樹立し, 責任遺伝子であるNOD2変異の有無により刺激に対する応答性に違いがあることを確認し, 国際自己炎症学会, および国際皮膚科学会で報告した。その反応性の違いの機序を明らかにするため, 発現遺伝子と蛋白, そのリン酸化を網羅的に行うオミックス研究に着手し, かずさDNA研究所, および医薬基盤・健康・栄養研究所創薬標的プロテオミクスとの共同研究を行っている。
 - 蕁麻疹の皮疹出現時には末梢血好塩基球が現象することを明らかにし, *Allergy Int* 誌に投稿し, 日本アレルギー学会地方会, 日本皮膚免疫アレルギー学会, 日本免疫学会においてその成果を発表した。組織中の好塩基球の存在を確認するために, 好塩基球特異抗体を英国サザンプトン大との共同研究として分与され, 検証検体数の充実を目指し独国チャリティ大 (ベルリン) との共同研究として情報交換を行っている。好塩基球の動体を解明するマウスモデル樹立のため, 東京医科歯科大学とMTAを交わし, 好塩基球特異的にGFPを発現するマウスを入手した。
 5. 自己評価 (達成度、改善点など)
 - 学外研究関連機関との連携, 国内の研究施設や大学との共同研究, 海外の大学との共同研究の実施によって, 関西医科大学としてのブランド力の向上には貢献できていると考えている。
 - 一方で, 大学内での他の教室との共同研究は, 臨床面での難治性免疫疾患の遺伝子診断の実施においてゲノム解析部門との共同研究など一部の止まっていることから, 次年度以降は大学全体のブランド力向上のために, さらに一層学内での共同研究の充実を努めたい。