

CHSのメカニズム（活性化期）

Mechanisms of CHS (elicitation phase)

抗原再暴露
Re-exposure

ランゲルハンス細胞による抗原取り込み、提示

活性化ケラチノサイト
Activated Keratinocyte

Uptake and presentation of antigens

皮膚 (Skin)

炎症

Inflammation

T細胞

サイトカイン
Cytokines

ケモカイン

Chemokines

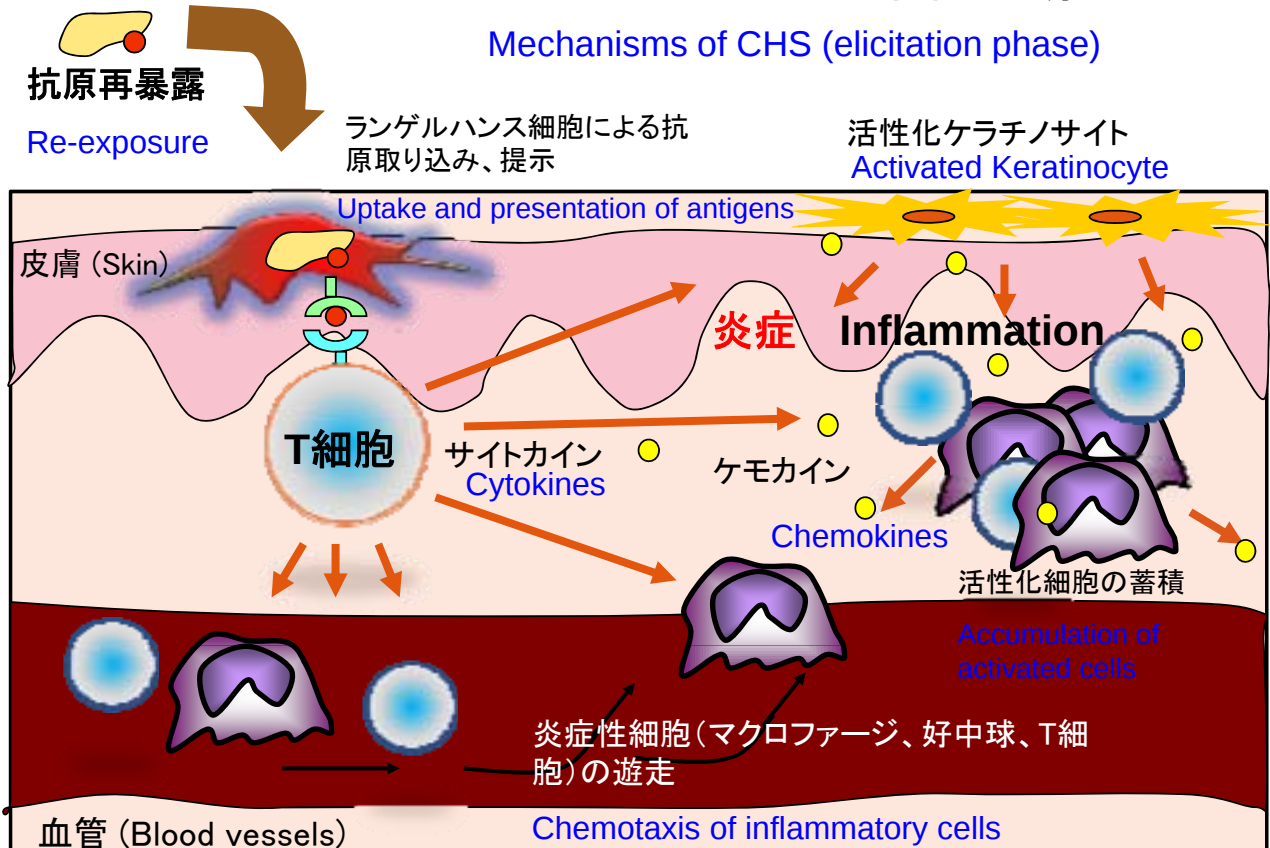
活性化細胞の蓄積

Accumulation of activated cells

炎症性細胞（マクロファージ、好中球、T細胞）の遊走

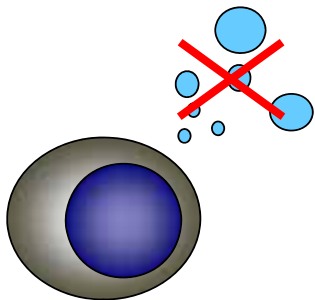
Chemotaxis of inflammatory cells

血管 (Blood vessels)

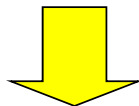


発症機構解明のための戦略： 標的遺伝子破壊マウスの利用

Gene-targeted mice are useful to elucidate
pathogenic mechanisms of allergy



人為的に特定の**遺伝子を破壊**した
マウスにおける病態解析



病気の発症における
特定遺伝子の**役割**の同定

Analysis of the effects of a gene deficiency on the pathogenesis
makes it possible to elucidate the pathological roles of that gene

遺伝子欠損マウス作製技術の確立が 2007年ノーベル医学・生理学賞を受賞



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2007

"for their discoveries of principles for introducing specific gene
modifications in mice by the use of embryonic stem cells"



Photo: U. Montan

Mario R. Capecchi



Photo: U. Montan

Sir Martin J. Evans



Photo: U. Montan

Oliver Smithies

遺伝子欠損マウス作製

Generation of gene-targeted (knock-out) mice

ES 細胞

Embryonic stem cell



胚盤胞期胚に導入後、子宮に移植

Injection into blastocysts,
implantation into uterus

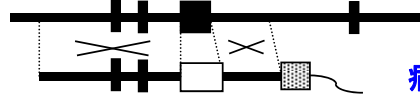


遺伝子欠損 (KO) マウス
Gene deficient (KO) mice

遺伝子破壊

Gene targeting

WT



MT

病因遺伝子

インターロイキン-1 (Interleukin-1: IL-1)

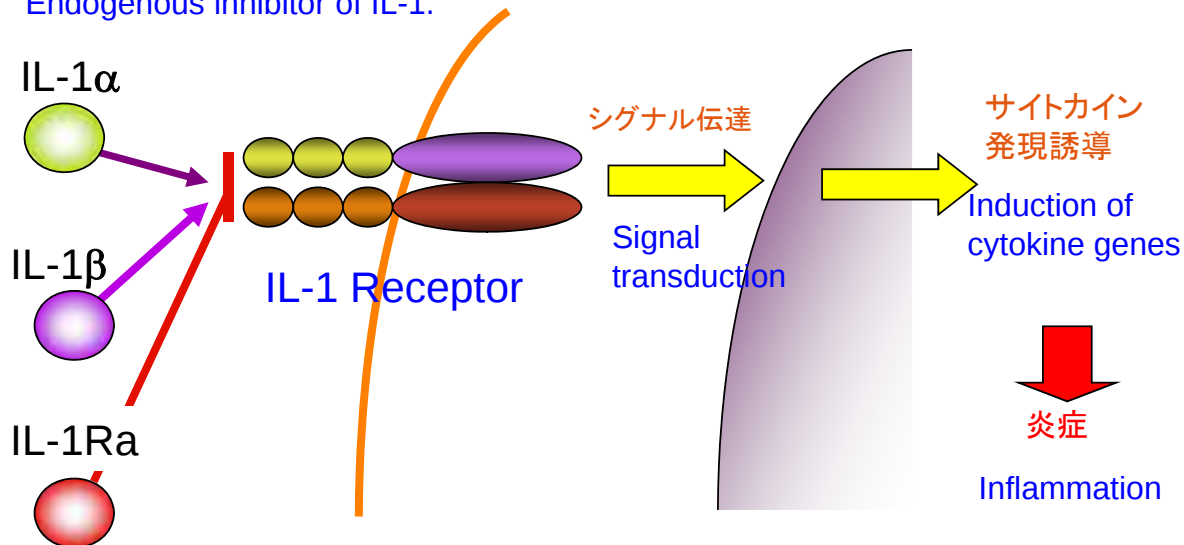
IL-1: 発熱、炎症誘起、免疫応答増強などの生理作用を持つ
代表的なサイトカイン。主に抗原提示細胞が産生する。

Induction of fever, inflammation, and augmentation of immune responses.
Mainly produced by antigen presenting cells.

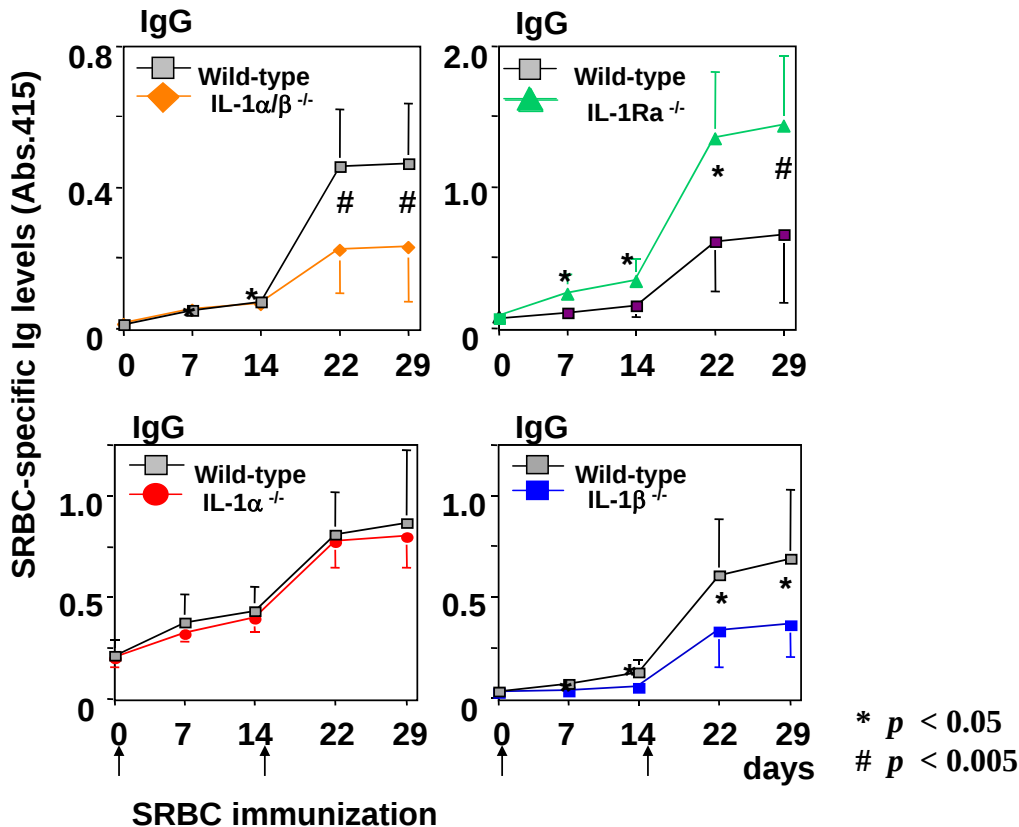
IL-1レセプターアンタゴニスト(IL-1 Receptor antagonist: IL-1Ra):

IL-1の内在性抑制因子。

Endogenous inhibitor of IL-1.

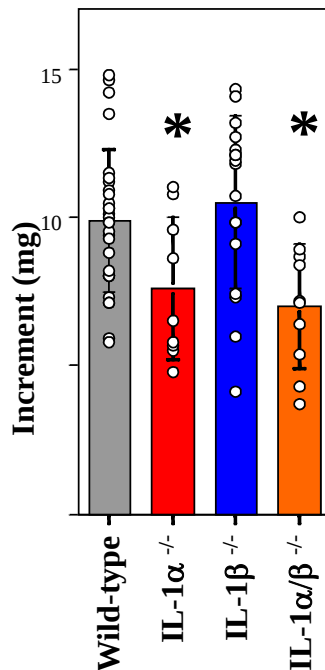
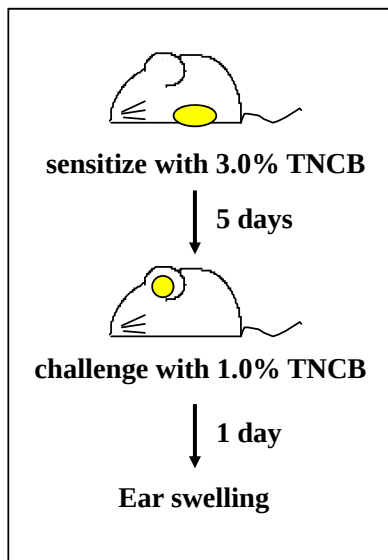


SRBCに対する抗体産生において、IL-1 β が重要な役割を果たしている
 IL-1 β plays an important role in the humoral immune responses against SRBC



IL-1 α 欠損 (IL-1 $\alpha^{-/-}$) マウスでは TNCBによる接触型過敏症が軽減する

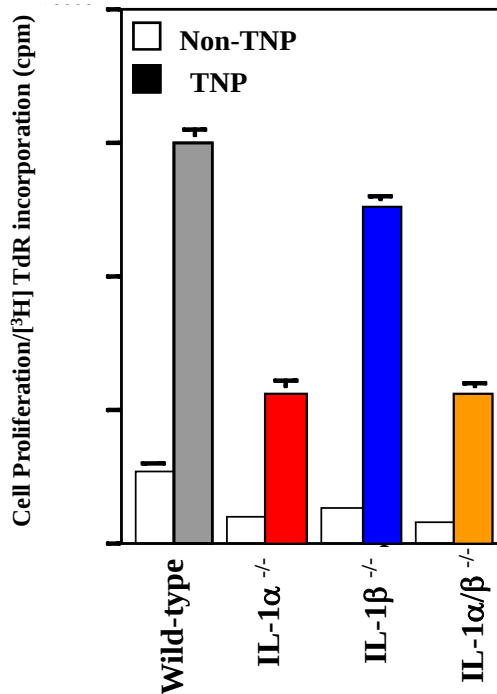
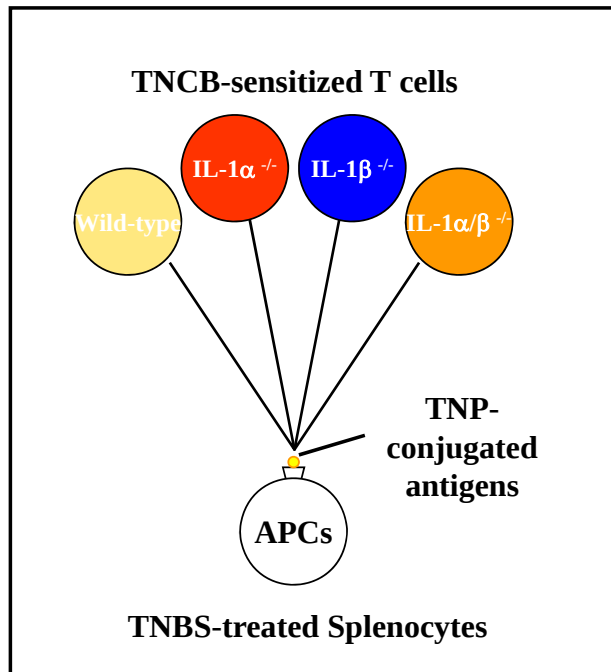
Impairment of CHS response in IL-1 α deficient (-/-) mice



* $p < 0.01$

IL-1 α 欠損マウスではTNCB特異的な T細胞の増殖応答が低下している

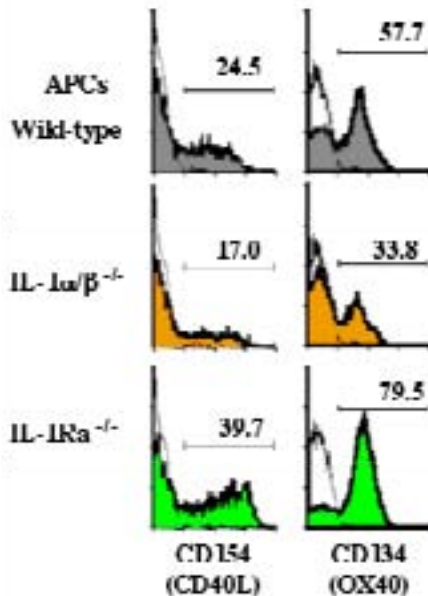
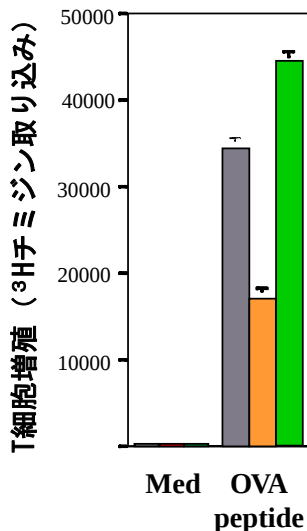
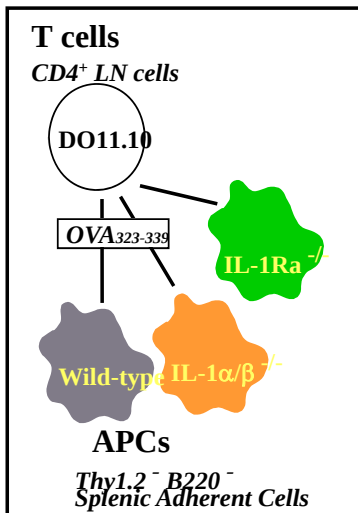
TNCB-specific T cell response is decreased in IL-1 $\alpha^{-/-}$ mice



IL-1はT細胞上に副シグナル分子(CD40L、OX40)を誘導することにより、T-抗原提示細胞相互作用を活性化する

IL-1 enhances T-APC interaction by inducing cosignaling molecules (CD40L, OX40) on T cells.

Wild-type IL-1 α/β ^{-/-} IL-1Ra^{-/-}



過剰なIL-1シグナルはアレルギー応答を亢進させる

Excess IL-1 signaling induces allergic responses

