

# 食物アレルギー治療方法と病態マーカーの探索

村田 幸久

東京大学大学院農学生命科学研究科 助教 (現：准教授)

## 諸 言

食物アレルギーは食品に含まれるアレルゲンを体内に取り込むことで起こる様々なアレルギー反応のことをいう。その症状には下痢や嘔吐、皮膚炎などが挙げられる他、重篤になるとショックを起こして死に至る。国内における成人の罹患率は2.6%と高いが、新生児では5.3%とさらに高く重症例が多いため大きな問題となっている。

よく知られる卵・牛乳・小麦以外にもアレルゲンとなり得る食品は多い。食物アレルギーの予防にはアレルゲンの特定と摂食回避しか方法は無く、安心して食物を口にできない患者のQOLは著しく損なわれる。さらに生活環境の変化は食物アレルギー罹患率のさらなる増加や症状悪化を招いており、その病態機構の解明と治療薬の開発、食品のアレルギー原性評価系の確立が急務となっている。

食物アレルギーの発症機構として次のことが分かっている。i) 様々な要因により機能の落ちた腸管から体内に侵入したアレルゲンにT細胞・B細胞が反応してIgEを産生する。ii) アレルゲンが再度体内に入ると、IgEと結合した肥満細胞がヒスタミンなどの活性物質を放出し、強い炎症を引き起こす。アレルギーの克服を目指して、T細胞やB細胞に焦点を当てた研究が現在盛んに行われているが、根本的な治療方法の開発には結びついていない。

肥満細胞はアレルギー反応発現に直接関わるエフェクター細胞である。組織に存在する数は非常に少ないが、放出する炎症活性物質は強力に血圧を極度に低下させてショックを引き起こす。つまり肥満細胞の分化や活性を抑えることができればアレルギーの症状は抑えられるはずである。

プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) は肥満細胞が最も大量に産生する生理活性物質である。しかし、生体内で早急に代謝される (50 秒) ため検出が難しく、その生理作用については不明であった。申請者は PGD<sub>2</sub> 合成酵素を欠損したマウスを作成し、PGD<sub>2</sub> の生理活性について研究してきた。これまでに PGD<sub>2</sub> は i) 肥満細胞が産生する強力な血管透過性“抑制”因子であること、ii) 肥満細胞自身の分化を“抑制”する働きがあること 1,2)、iii) その代謝産物が尿・糞便中に排出されて安定的に検出できることなどを発見した。本発見は肥満細胞が“抗”炎症物質を産生していることを初めて証明した画期的な発見である。

PGD<sub>2</sub> シグナルは肥満細胞の活性を抑制して食物アレルギーの症状改善に役立てられる可能性がある。さらにその代謝産物は肥満細胞の組織浸潤・活性を反映した食物アレルギーマーカーとして、そのリスク評価に応用できる可能性がある。

本提案では食物アレルギーの新たな制御・管理方法の確立するため、肥満細胞が産生する PGD<sub>2</sub> に焦点を当て i) 食物アレルギーの症状発現に関わる機構を解明して新しい治療方法を開発し、ii) 簡便で精度の高い食物アレルギーのリスク評価方法を確立することを目的に研究を行った。

## 結 果

### 1 PGD<sub>2</sub>が食物アレルギーの発症に与える影響の検討

PGD<sub>2</sub> 合成酵素 (PGDS) 遺伝子の欠損マウスを用いて卵白アルブミン投与による食物アレルギーモデルを作成し、症状の評価を行った。

・野生型 (WT) マウスと比較して、PGDS 欠損マウスではアレルギー性腸炎や引っ掻き行動などアレルギー性炎症反応が増悪することが判明した (図 1)。

・症状が悪化する一方で、PGDS 欠損マウスにおける血液中の IgE 濃度は WT と比較して有意な差は観察されなかった。

・病理切片観察により、消化管組織に浸潤した肥満細胞が PGDS を発現していることが明らかとなった (図 2)。

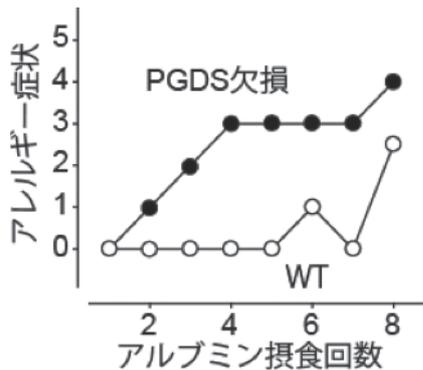


図 1 PGDS 欠損マウスはアルブミン投与によって起こるアレルギー反応を増悪した。

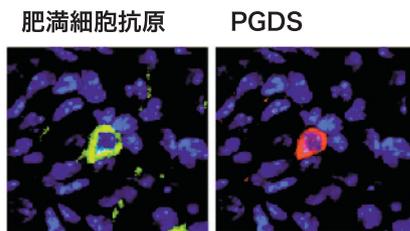


図 2 肥満細胞が PGDS を発現する。  
肥満細胞抗原 (FcεR) と PGDS の免疫染色像を示す。

## 2 PGD<sub>2</sub>が肥満細胞の活性に与える影響の検討

PGD<sub>2</sub>には肥満細胞の分化や成熟を抑制し、食物アレルギーの症状をおさえる作用がある可能性がある。本項目では PGD<sub>2</sub>が肥満細胞の活性を抑制する機構について検討を行った。

・PGDS の遺伝子欠損や阻害剤の投与は、肥満細胞の増殖や脱顆粒能には影響を与えなかったが、TNF-αの産生を上昇させることが分かった。

## 3 PGD<sub>2</sub>受容体刺激による食物アレルギー治療効果の検討

・OVA 投与により作成した食物アレルギーモデルに対し、PGD<sub>2</sub> 受容体作動薬を 1 日 2 回投与し続けた。その結果薬物投与群では、非投与群と比較して、アレルギー症状が緩和されることが分かった。

・PGDS の遺伝子欠損により上昇した TNF-α 産生上昇が、PGD<sub>2</sub> 受容体作動薬の投与により抑制されることが分かった。

## 4 PGD<sub>2</sub>代謝産物の食物アレルギーマーカーとしての応用

PGD<sub>2</sub> 代謝産物がマウスの糞便に排泄されるか検討した。また、各病態ステージで特異的な検出パターンが無いか探索を行った。

・OVA 投与による食物アレルギーの症状が進行するに伴い、尿糞便中に排泄される PGD<sub>2</sub> 代謝産物の濃度が上昇した (図 3)。

・アレルギーに対して治療効果を示した PGD<sub>2</sub> 受容体作動薬の投与は、尿糞便中に排泄される PGD<sub>2</sub> 代謝産物の濃度も低下させることが分かった。

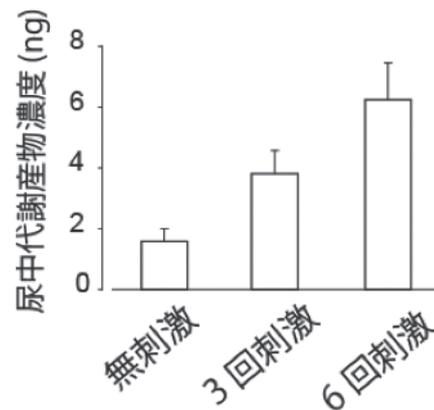


図 3 食物アレルギーの病態の進行に伴い、尿中に排泄される PGD<sub>2</sub> 代謝産物濃度は上昇する。

## 考 察

本研究では、肥満細胞が産生する PGD<sub>2</sub> に食物アレルギーの症状を抑える作用があること、そのシグナル強化が症状を緩和させることを明らかにした。さらには糞便中に排泄される PGD<sub>2</sub> 代謝産物の濃度が、症状の進行に伴って上昇することも明らかにした。

これまで肥満細胞が大量に PGD<sub>2</sub> を産生することは報告されていたが、それが肥満細胞自身の性状にどのような影響を与えるか、またそれがどのような機構を介しているかは明らかにされていなかった。PGD<sub>2</sub> が肥満細胞の分化や成熟を抑える作用をもつことを明らかにした我々の発見は基礎と応用の両面から非常に大きな科学的

価値を持つ。

また、PGD<sub>2</sub>シグナルの増強は食物アレルギーの新しい治療方法となる可能性が示されただけでなく、尿中に排泄されるPGD<sub>2</sub>代謝産物の濃度測定が、食物アレルギー患者の症状や発症リスクの評価を可能とする新しい診断技術につながる可能性についても示すことができた。

## 要 約

本提案では食物アレルギーの新たな制御・管理方法の確立を目的に研究を行った。その結果、肥満細胞が産生するPGD<sub>2</sub>が食物アレルギーの症状を抑制する物質であり、そのシグナル増強が症状の抑制に応用可能であることを証明した。また、PGD<sub>2</sub>代謝産物がモデルマウス

の尿中に排泄され、食物アレルギーの病態マーカーとして有用であることも示すことができた。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人三島海雲記念財団様より助成賜りましたことを心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Murata T, Aritake K, Matsumoto S, Kamauchi S, Hori M, Urade Y, Ozaki H. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(49):19802-7. 2011.
- 2) Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20009-20014. 2008.