

食物アレルギーの診断と治療法の開発

村田 幸久

東京大学大学院農学生命科学研究科放射線動物科学研究室 准教授

緒 言

食物アレルギーは、食物に含まれる抗原に対してアレルギー反応を示す疾患であり、その症状には咳や蕁麻疹、嘔吐や下痢などが挙げられるほか、急激な血圧低下と意識障害を伴うアナフィラキシーを起こして死に至るケースもあります。乳幼児に多い疾患ですが、その患者数は年々増加し、その症状も悪化する傾向にあります。

食物アレルギーの予防や治療には、現在のところ早期確定診断と摂食回避しか方法はありません。確定診断を行うには大学病院などの二次診療の場で、医師による嚴重な病態管理の下で、抗原を負荷する試験（経口負荷試験）を行う必要があり、手間と時間、費用がかかります。また、この試験の評価も医師の主観（観察）によるところが多く、客観的な指標がありません。実際には、血中のIgE抗体の濃度を測定して、抗体価の高い食品を摂食回避することが多いです。しかし、IgE濃度が高くても症状が出ないケースや、IgE濃度が低くても重篤な症状を呈する場合もあります。加工食品が多く流通する現代の食生活の中で、アレルギー抗原となりうる小麦や卵、牛乳を摂取回避するのは非常に困難であり、食物アレルギーは患者本人のみならず管理する家族のQOL（quality of life）も著しく低下してしまいます。

食物アレルギーの発症メカニズムとして次のことがわかっています（図1）。i) 子供の未成熟な皮膚や腸管から体内に侵入した抗原を樹状細胞が取り込み、二次リンパ組織に遊走して、T細胞やB細胞にその抗原情報を伝達します。ii) 抗原情報をうけとったB細胞は活性化・増殖して、抗原特異的な“IgE”を産生します。iii) 抗

原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、咳や蕁麻疹、下痢や嘔吐などの症状を引き起こします。

プロスタグランジンD₂（PGD₂）は“肥満細胞”が大量に産生する生理活性物質の1つですが、その生理作用についてはよくわかっていませんでした¹⁾。著者はPGD₂合成酵素や受容体の欠損マウスを用い、PGD₂が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²⁻⁴⁾、肥満細胞自身の分化を“抑制”すること⁵⁻⁶⁾、その代謝産物が尿中に排出されることを発見してきました⁷⁾。これらの発見は肥満細胞が“抗”炎症物質を産生していることを証明した初めての報告になります。食物アレルギーにおいても、PGD₂が肥満細胞の活性を抑え症状を抑制する可能性、さらにその代謝産物が肥満細胞の活性を反映した病態マーカーとして、リスク評価に応用できる可能性がありました。

これらの背景を基に、著者はPGD₂を対象として、乳幼児でも食物アレルギーを非侵襲的に早期発見できる簡便な病態マーカーの開発と根本的な治療方法の開発を目的に研究を行いました。

方法と結果

以下に成果の全体像を図示し（図2）、各項目についての結果を記述します。

1. PGD₂代謝産物の食物アレルギーマーカーとしての応用

はじめに、食物アレルギーモデルマウスを用いて、尿

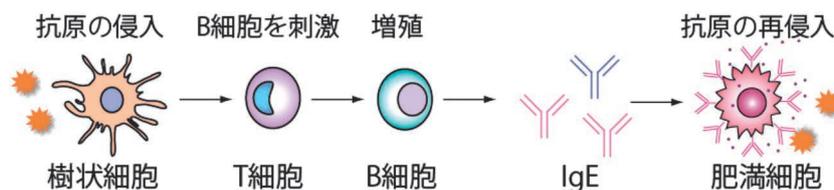


図1 食物アレルギーの発症メカニズム

「食物アレルギーの診断と治療法の開発」成果の全体像

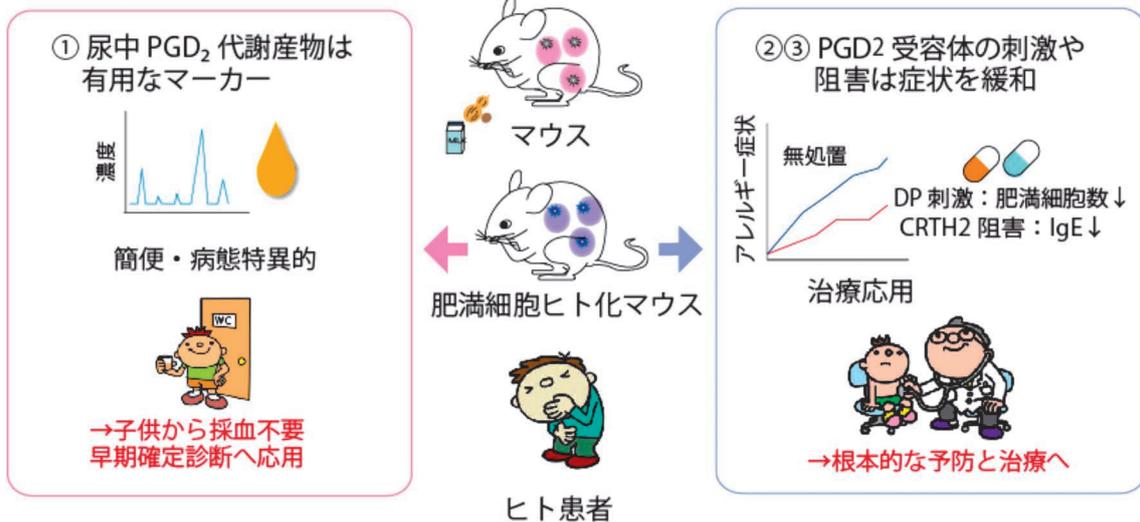
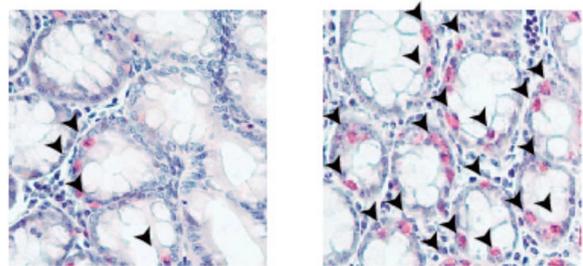


図2 成果の全体像

中に排泄されるPGD₂代謝産物が、食物アレルギー特異的で、病状の進行程度を反映でき、かつ治療の指針決定にも応用できる病態マーカーであることを発見しました。さらに、実際のヒト食物アレルギー患者に対してもこの尿中マーカーが有用であることを証明しました。以下に具体的な結果について記述します。

- 卵白アルブミン (OVA) 投与によりマウスに食物アレルギーを誘発しました。OVAの投与回数に依存して、消化管の肥満細胞数が増加し、下痢や立毛などの症状の悪化が観察されました。
- マウスから尿を採取して、質量分析装置を用いて130種類の脂質濃度を網羅的に測定したところ、PGD₂代謝産物の濃度がOVA投与回数に伴って上昇することがわかりました。
- マウスの消化管組織において、肥満細胞がPGD₂産生細胞であることを、免疫染色と肥満細胞特異的なPGD₂合成酵素欠損マウスを用いて証明しました。
- 大腸炎、大腸がん、急性肺炎、喘息、アトピー性皮膚炎などの疾患モデルにおいては尿中PGD₂代謝産物の濃度は上昇しないことを確認しました。
- ヒト肥満細胞を超免疫不全マウスに移植した肥満細胞ヒト化マウスを作製し、食物抗原刺激を与えたところ、尿中PGD₂代謝産物の濃度上昇が確認されました。さらに、ヒト患者でも症状スコアに比例して、尿中PGD₂代謝産物の濃度が上昇することがわかりました。

結腸の肥満細胞



野生型マウス H-PGDS遺伝子欠損マウス

図3 食物アレルギーを起こしたマウス結腸の肥満細胞 (矢頭)

2. PGD₂-DPシグナルは肥満細胞を減らし、食物アレルギーの発症を抑える

PGD₂合成酵素 (H-PGDS) とPGD₂受容体 (DP) の遺伝子欠損マウスを用い、肥満細胞から産生されるPGD₂はDP受容体を刺激することで肥満細胞自身の数の増加を抑え、食物アレルギーの症状発現を抑える物質であることを発見しました⁷⁾。さらに、DP受容体の作動薬の投与により、消化管中の肥満細胞数の増加を抑えて、食物アレルギーを根本的に治療できることを発見しました。以下に具体的な結果について記述します。

- H-PGDSやDPの遺伝子欠損は、OVA投与による食物アレルギー症状を劇的に悪化させました。この悪化には、消化管組織における肥満細胞数の増加が伴っていました (図3)。
- 免疫染色により、H-PGDSとDP受容体が消化管の肥

満細胞に強く発現していることを明らかにしました。さらに、肥満細胞特異的なH-PGDSとDPの遺伝子欠損でもOVA投与によるアレルギー症状が悪化し、消化管の肥満細胞数が増加することがわかりました。

- 消化管組織の遺伝子発現解析により、H-PGDSやDP受容体の欠損が、肥満細胞遊走因子であるTumor Necrosis Factor- α (TNF- α) や Stromal Derived Factor-1 α (SDF-1 α) の発現を上昇させることがわかりました。
- DP受容体の作動薬の連日投与は、抗原刺激による肥満細胞数増加を抑え、症状を改善しました。また、この治療効果は上記の肥満細胞ヒト化マウスでも確認することができました。

3. PGD₂-CRTH2シグナルはIgE産生を促進し、食物アレルギーを進行させる

もう一つのPGD₂受容体であるCRTH2の遺伝子欠損マウスを作製して実験し、CRTH2の欠損が抗原刺激に対するIgE産生を低下させて、食物アレルギーの症状を抑えることを発見しました。また、同様の治療効果がCRTH2阻害剤の連日投与でも得られることを明らかにしました。

- CRTH2遺伝子欠損マウスでは、OVA投与による食物アレルギー症状が改善し、これには、抗原刺激に反応したIgE産生の低下が伴っていました。
- 抗原刺激を行った二次リンパ節を免疫染色やFACSを用いて解析したところ、CRTH2欠損は抗原刺激に反応した抗原提示細胞やT細胞の活性を抑制することで、免疫細胞間でおこる抗原情報の受け渡しを抑制し、B細胞のIgE産生を抑えることがわかりました。
- CRTH2の阻害剤の連日投与は、抗原刺激によるIgE産生を抑え、症状を改善することがわかりました。

考 察

以上のように、著者は小さな子供でも採血することなく診断が行える、尿中の食物アレルギーマーカーを発見しました。さらには、食物アレルギーの症状発症に関わる、肥満細胞と呼ばれる免疫細胞の数を減らしたり、IgE抗体を減らすことで、食物アレルギーを治療できる技術を開発しました。

本研究で確立した診断方法は、アレルギー反応を起こす肥満細胞の“数”や“活性”が評価できるため、IgE依存性に関わらず、発症していない人のアレルギー体質

予測や症状の程度評価が可能な画期的な方法です。また、小さな子供から採血する必要がない、非侵襲的な診断法である点も特筆すべき点であります。

食物アレルギーの治療にはアドレナリン投与による血圧の維持など、ショック症状への対処が行われているのみで、根本的な治療法はありません。著者が発見した肥満細胞の数やIgE産生量を減らす方法は、ともに食物アレルギーを根本的に治療することができる新しいものです。

PGD₂は肥満細胞が大量に産生する生理活性物質であることが知られており、そのアレルギー反応に与える影響に注目が集まっていました。しかし研究ツールの欠如から現象的な報告が多く、アレルギー性炎症(喘息)を悪化させるという報告⁸⁾の一方で、改善するという報告も多く^{1,9)}、その作用に対する統一見解をいまだ得るに至っていませんでした。著者はPGD₂合成酵素や受容体の遺伝子欠損マウスを作製して用い、肥満細胞由来のPGD₂が“抗炎症”効果をもつ物質であることを直接的に証明してきました^{2,3,5,6,10,11)}。本研究はこれらの成果を基に、食物アレルギーにおけるPGD₂の役割の全貌を明らかにすることができました。

また、著者はマウスを用いてヒト肥満細胞のアレルギー活性を評価できるモデルも確立しました。本モデルは、原材料の混在する食品や加工食品、輸入食品のアレルギー原性や医薬品の治療効果をヒトの細胞を用いて個体レベルで実評価することを可能とする、非常に有用なものであると考えます。

食物アレルギーの管理・制御方法を確立して「食べたいものを自由に食べられる」ようにすべく、今後は実用化に向けた取り組みを鋭意進めていきたいと思っております。

要 約

乳幼児に多い食物アレルギーの患者数は年々増加し、その症状も悪化する傾向にあります。しかし、簡便かつ確かな診断方法がなく、根本的な治療方法もありません。著者は、小さな子供でも採血することなく診断が行える、尿中の食物アレルギーマーカーを発見しました。さらには、食物アレルギーの症状発症に関わる肥満細胞と呼ばれる免疫細胞の数を減らしたり、IgE抗体を減らすことで、食物アレルギーを治療できる技術の開発に成功しました。

謝 辞

この度は、栄誉ある賞を賜り、審査に関係された多くの先生方や公益財団法人三島海雲記念財団関係者の皆様、推薦いただいた東京大学大学院農学生命科学研究科・丹下健研究科長、共同研究者の方々に心より感謝申し上げます。これを糧に、今後も食物アレルギーの診断や管理、根本的な治療の実用化に、より一層励んでいきたいと思えます。

文 献

- 1) E. Kostenis, T. Ulven: *Trends Mol. Med.*, **12**, 148–158, 2006.
- 2) T. Murata, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 20009–20014, 2008.
- 3) T. Murata, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5205–5210, 2013.
- 4) K. Kobayashi, et al.: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**, 565–571, 2013.
- 5) T. Murata, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 19802–19807, 2011.
- 6) K. Iwanaga, et al.: *Cancer Res.*, **74**, 3011–3019, 2014.
- 7) T. Nakamura, et al.: *Nat. Commun.*, **6**, 7514, 2015.
- 8) T. Matsuoka, et al.: *Science*, **287**, 2013–2017, 2000.
- 9) H. Hammand, et al.; *J. Exp. Med.*, **204**, 357–367, 2007.
- 10) H. Sarashina, et al.: *J. Immunol.*, **192**, 459–465, 2014.
- 11) S. Maeda, et al.: *Oncoscience*, **1**, 396–397, 2014.