

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19277

研究課題名(和文)メタボロミクスと疫学手法を用いたTh2炎症疾患の抑制因子と発症予測マーカーの同定

研究課題名(英文)Molecular epidemiologic research on fate mapping markers associated with Th2 skewing chronic inflammation.

研究代表者

武藤 剛 (Muto, Go)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：10594971

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：T細胞特異的にTRAF6を欠損させたマウスは全身の著明なTh2型炎症を起こすことが判明した(Nat Med)。さらに制御性T細胞(Foxp3発現細胞)特異的にTRAF6を欠損させたマウスを解析すると、特にin vivoでの制御性T細胞の安定した生存増殖とTh2抑制能の発揮においてTRAF6が重要な役割を果たすことが示された(PLoS One)。環境因子が何らかの形で発症のtriggerとなっている可能性が示唆されたためtriclosan, parabenといった環境化学物質による腸内細菌叢への影響が指摘されマウス・ヒト両面からの解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギーで感作したマウスはtriclosan摂取による気管支喘息増悪が示され、その条件としてTLR2シグナル、triclosan摂取の両者が必要であると示唆された。またtriclosan摂取マウスの腸内細菌叢はclostridiaの割合がtriclosan濃度依存的に増えることが示唆された。ヒト小児フィールドの疫学調査から、既に市販品からの成分が除去されたtriclosanの尿中検出をみとめなかったが、同様の抗菌性防腐作用を持つmethyl, ethyl, butyl, and propyl parabenとアレルギー疾患の有意な関連を認めた。

研究成果の概要(英文)：TRAF6 is one of essential molecules in inflammatory cascade of immune systems. We identified TRAF6 is essential not only in innate system but also in adaptive system especially in Th2 skewing inflammations such as several allergic diseases (Nat Med 2006, PLoS One 2013). Our findings suggested some environmental triggers such as toxic chemicals including triclosan and parabens might be associated with atopic dermatitis in children (Asia Pac Allergy 2019), which could be modulated through microbe environmental changes (Allergy 2019).

研究分野：環境疫学

キーワード：TRAF6 分子疫学 環境疫学 Th2慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

花粉症等のアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は、依然として増加傾向で、いまや国民病といえる存在である。H26年にはアレルギー疾患対策基本法が成立しより一層の研究推進が求められる。アレルギー疾患は一般的に、遺伝的(内因性)因子と環境(外因性)因子の両者が密接に関連し発症するとされるが、特にある年(季節)から突然発症し、労働生産性への影響も大きいとされる成人アレルギー疾患の発症機序の詳細は未だに明らかでなく、その抑制因子と発症予測マーカーの同定による抗原曝露予防の層別化が急務であった。

2. 研究の目的

アレルギー性疾患を初めとする Th2 型炎症病態の発症基盤を、疫学研究へのメタボローム解析の適用という新たな切り口で解明し、化学物質等の環境因子による Th skewing 機序において、腸内細菌叢の変化が介在するか明らかにすること。

3. 研究の方法

T細胞特異的 TRAF6 欠損マウス (TRAF6 floxed, CD4Cre) の血液を用いた低分子代謝産物の網羅的なメタボローム解析により、TRAF6 シグナル関連で変動する代謝物を同定し、アレルギー疾患発症の予測因子となりうる物質の同定を試みた。8-16 週の若齢 (Th2 炎症発症前)、24-60 週の老齢 (Th2 炎症発症後) cKO/WT マウスの血漿メタボローム解析を実施した。次に化学物質の trigger によるアレルギー発症増悪の機序解明をめざし、B6 マウスに triclosan や methyl, ethyl, butyl, and propyl paraben を投与し、喘息モデルによる評価と腸内細菌叢への影響を分析した。さらにヒトでの検証として、小児アレルギーフィールドでの疫学調査を計画した。

4. 研究成果

図1、2の結果に示すように、cKO と WT の代謝産物の差に比して、若齢と老齢の加齢変化による代謝物の差がより顕著な結果となった。その要因を調整してもなお、3-hydroxytetradecanoic acid, sphinganine, triethanolamine を初めとする複数の代謝物については、Th2 型慢性炎症で抽出される特徴的な兆候である可能性が示された。

図 1

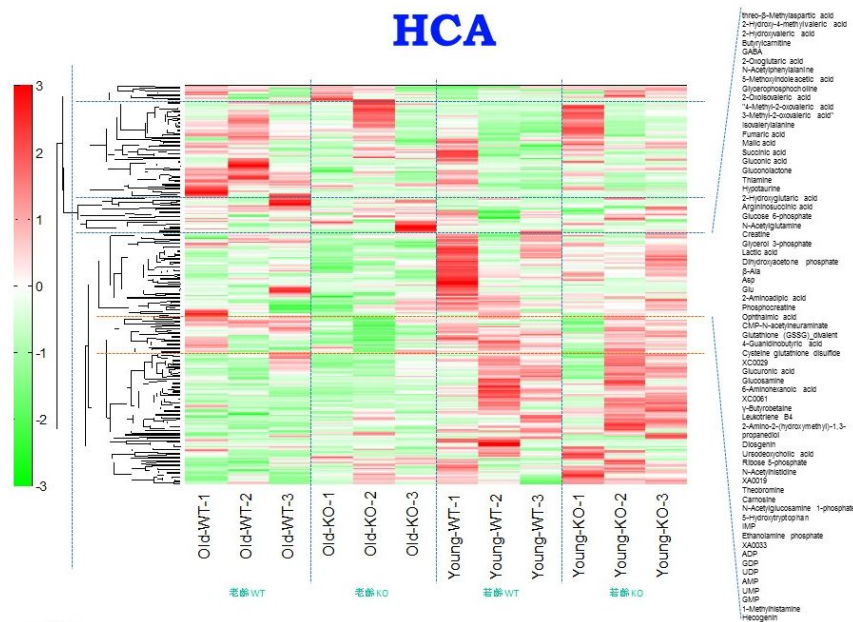
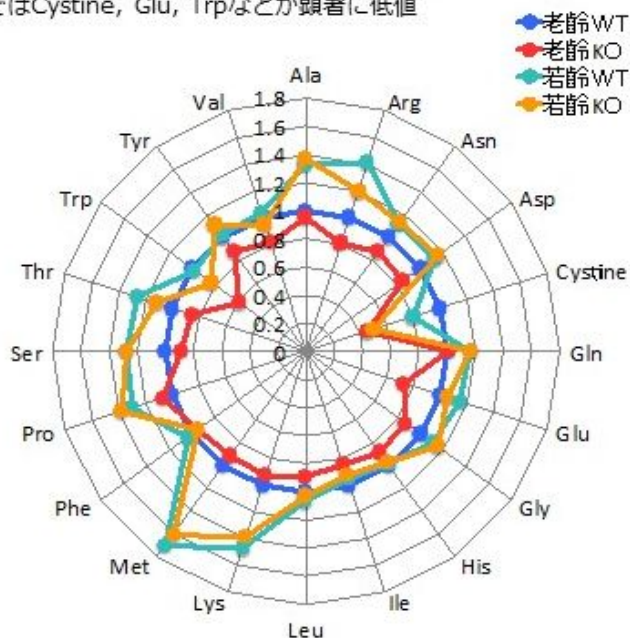


図 2

老齢WTの値で正規化

- ・若齢群にてAla, Arg, Lys, Met, Pro, Ser, Thrなどが高値、Cystineが低値
- ・弱齢群ではKOとの違いが少ない一方、老齢群ではCystine, Glu, Trpなどが顕著に低値



B6 マウスへの triclosan や methyl, ethyl, butyl, and propyl paraben 投与実験からは、アレルゲンで感作したマウスの triclosan 摂取による気管支喘息増悪が示され、その条件として TLR2シグナル、triclosan 摂取の両者が必要であると示唆された。また triclosan 摂取マウスの腸内細菌叢は clostridia の割合が triclosan 濃度依存的に増えることが示唆された(松本大学との共同)。ヒト小児フィールドの疫学調査から、既に市販品からの成分が除去された triclosan の尿中検出をみとめなかったが、同様の抗菌性防腐作用を持つ methyl, ethyl, butyl, and propyl paraben とアレルギー疾患の有意な関連を認めた(成育医療セとの共同)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirota Ryoji, Ohya Yukihiro, Yamamoto Hanada Kiwako, Fukutomi Yuma, Muto Go, Ngatu Nlandu Roger, Nakamura Takeshi, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Triclosan induced alteration of gut microbiome and aggravation of asthmatic airway response in aeroallergen sensitized mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 996 ~ 999
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/all.13639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 武藤剛
2. 発表標題 Th2型炎症（アレルギー・自己免疫）抑制因子TRAF6シグナルの腸内細菌叢への影響の検討
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Go Muto
2. 発表標題 Influence on microbiome diversity and plasma metabolomes due to TRAF6 signal, a pivotal regulator of regulatory T cells against Th2 skewing in autoinflammation mice.
3. 学会等名 The 3rd annual MIT-Harvard microbiome symposium（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武藤 剛、尾崎貴士、飛弾野真也、横山和仁、小林隆志
2. 発表標題 Th2型炎症抑制因子としてのTRAF6シグナル関連メタボローム解析によるアレルギー発症予測の検討
3. 学会等名 第87回日本衛生学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----