

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08878

研究課題名(和文) IgE産生制御による食物アレルギー治療戦略の開発

研究課題名(英文) IgE regulation as treatment strategies for food allergy

研究代表者

玉地 智宏 (Tamachi, Tomohiro)

千葉大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：20456015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの食物アレルギーモデルを用いることで、IL-21シグナルを欠損させるとIgEの産生が増強する一方で、IL-13やIL-9を産生するTh2細胞やILC2細胞が抑制され、食物アレルギー症状が軽減することを示した。また食物アレルギーにおいて皮膚は重要な感作経路であるが、STAT6とT-betを共欠損するマウスにおいて、アトピー性皮膚炎様のアレルギー炎症を自然発症し、その機序としてTSLP刺激によりIL-9を産生するCD4陽性細胞が寄与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児食物アレルギーの治療は、経口免疫療法が行われるものの、アナフィラキシーなどのリスクも多い。成人食物アレルギーは治療法が確立しておらず、生涯にわたり原因食物の除去を要することが多い。そのため食物アレルギーに対する新たな治療法の開発が求められている。本研究を通して、IL-21がIgEと腸管粘膜におけるアレルギー炎症を相反する形で制御すること、またT-betとSTAT6を共欠損することでTSLP刺激によるCD4陽性細胞からのIL-9産生が増強することを示した。これらの知見は新たな治療標的を探索する上で基盤となる結果である。

研究成果の概要(英文)： Analyzing a mouse model of food allergy, we found that loss of IL-21 signaling enhances IgE production while suppressing IL-13- and IL-9-producing Th2 and ILC2 cells, as a result, reducing food allergy symptoms. We also showed that, in T-bet and STAT6 double deficient mice, CD4-positive cells that produce IL-9 upon TSLP stimulation contribute to the spontaneous development of atopic dermatitis-like allergic inflammation.

研究分野：アレルギー

キーワード：IgE IL-21 IL-9

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーの治療は、小児においては経口免疫療法が普及してきているものの、脱感作状態を維持するために継続摂取が必要であり、アナフィラキシーのリスクもあるなど、真の耐性獲得には必ずしも結びついていない。また成人においては治療法が確立しておらず、生涯にわたり原因食物の除去を要することが多い。

アレルギー性鼻炎や喘息に対しては、舌下免疫療法、IgE、IL-4/IL-13、IL-5 を標的とした生物学的製剤が臨床応用されているが、食物アレルギーに対するこれらの有用性は限定的であり、新たな治療法の開発が求められている。

2. 研究の目的

近年の研究で特異的 IgE 抗体の産生維持機構は 2 次リンパ組織の胚中心で IgM から直接 (direct)、もしくは IgG1 を経由して (sequential) IgE へクラススイッチすること、そして IgE を産生する形質細胞は短命であることが示された。しかし、実臨床においては、原因食物を除去していても特異的 IgE が長期間検出されることをしばしば経験する。従って、いまだ不明である特異的 IgE 産生の誘導・維持・制御機構を明らかにすることは、食物アレルギーの新たな治療戦略の開発における基盤となると考えられる。

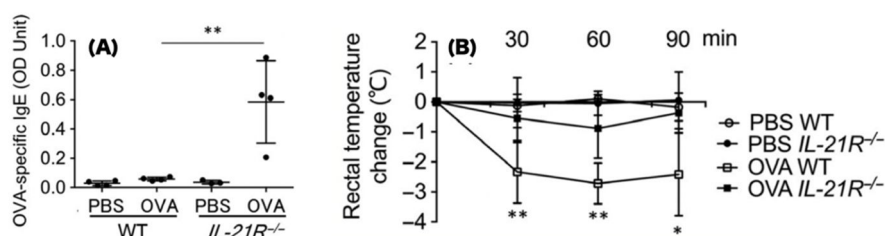
3. 研究の方法

(1) house dust mites (HDM) を用いたマウス喘息モデルにおいて、IL-21 は Th2 細胞の作用を増強してアレルギー性気道炎症を増強することが報告されている。一方で、IL-21 は B 細胞に作用して IgE 産生を抑制することを我々は報告しており、アレルギー炎症において相反する作用を有しているといえる。今回、IL-21R 欠損マウスを用いて、OVA-Alum で感作して OVA を経口投与する食物アレルギーモデルの解析を行った。

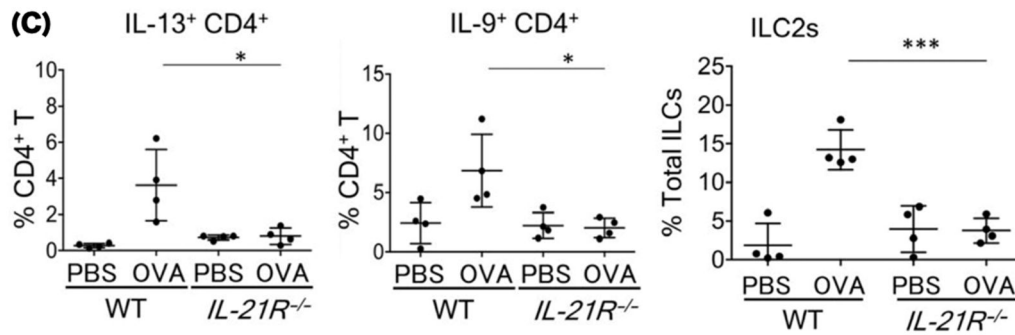
(2) 食物アレルギーの感作経路として皮膚の重要性は注目されている。T-bet と STAT6 はそれぞれ Th1 と Th2 の分化における重要な転写であるが、その共欠損 (T-bet^{-/-}Stat6^{-/-}) マウスにおいて皮膚炎を自然発症することを見出したためその解析を行った。

4. 研究成果

(1) IL-21R 欠損マウスでは野生型マウスに比して、IgE の産生増強がみられるものの (Fig A) 下痢症状や直腸温の低下は認めず (Fig B)、腸管粘膜への肥満細胞の浸潤が乏しかった。

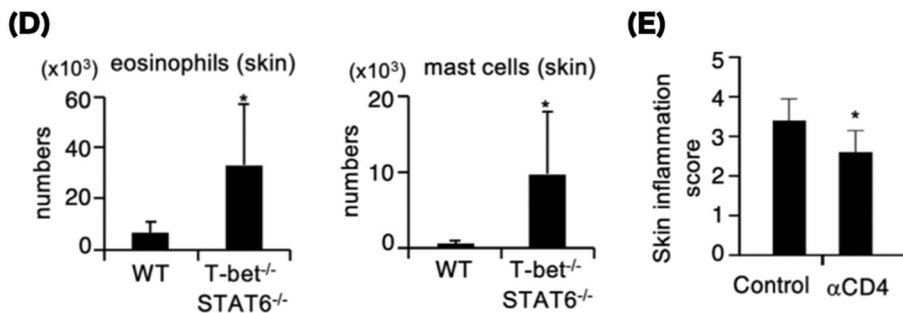


その背景として IL-21R 欠損マウスにおいて、腸管粘膜では IL-13、IL-9 産生 CD4 陽性 T 細胞や ILC2 細胞の浸潤が少ないこと (Fig C) が示された。

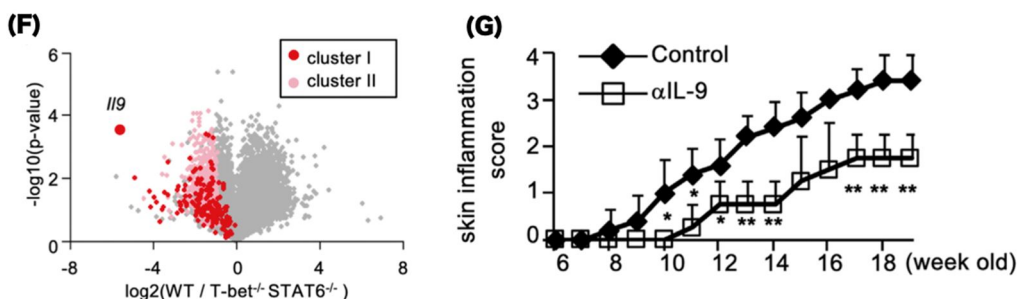


IL-9 は食物アレルギーモデルにおいて肥満細胞の集積やアナフィラキシーを促進することが報告されており、IL-21 は腸管粘膜において、Th2 細胞や ILC2 細胞の集積を介してその一翼を担っている可能性が示唆された。IL-21 は腸内細菌叢や IgA 産生にも影響を与えることが近年明らかにされつつあり、本研究により食物アレルギーのキープレーヤーである IgE と肥満細胞が異なる方向に制御されることが明らかになったことも含め、IL-21 が食物アレルギーの治療戦略の新たなターゲットとなる可能性が示された。

(2) T-bet^{-/-} STAT6^{-/-}マウスの皮膚炎は、好酸球や肥満細胞だけでなく CD4 陽性細胞も浸潤しており、アトピー性皮膚炎様の病態を呈していると考えられた。T-bet^{-/-}STAT6^{-/-}マウス由来の CD4 陽性 T 細胞を SCID マウスに細胞移入すると、同様の皮膚炎が惹起され (Fig D)、抗 CD4 抗体を投与して CD4 陽性細胞を除去することで皮膚炎が軽減すること (Fig E) から、T-bet^{-/-} STAT6^{-/-}の CD4 陽性細胞が皮膚炎病態の主座であることが示された。



T-bet^{-/-} STAT6^{-/-} CD4 陽性 T 細胞の網羅的トランスクリプトーム解析により、IL-9 の発現が増強しており (Fig F)、IL-9 の中和抗体をマウスに投与することで皮膚炎が軽減すること (Fig G) が示された。



その機序として T-bet^{-/-} STAT6^{-/-} CD4 陽性細胞においては、TSLP 受容体が高発現となり、TSLP 刺激により IL-9 産生が増強されていることが示された。食物アレルギーの感作経路として、皮膚の重要性は注目されており、この経路に関連する IgE 産生制御を解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makita S, Takatori H, Matsuki A, Kawashima, Iwata A, Tanaka S, Nakagomi D, Oya Y, Matsumura R, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Nakajima H	4. 巻 141(5)
2. 論文標題 T-bet and STAT6 Coordinately Suppress the Development of IL-9-Mediated Atopic Dermatitis-Like Skin Inflammation in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1274-1285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2020.08.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saku A, Hirose K, Ito T, Iwata A, Sato T, Kaji H, Tamachi T, Suto A, Goto Y, Domino SE, Narimatsu H, Kiyono H, Nakajima H	4. 巻 144(3)
2. 論文標題 Fucosyltransferase 2 induces lung epithelial fucosylation and exacerbates house dust mite-induced airway inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 698-709
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2019.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kono K, Hirose K, Makita S, Kageyama T, Tamachi T, Saku A, Suto A, Suzuki K, Nakajima H.	4. 巻 49(11)
2. 論文標題 IL-21 enhances mast cell accumulation in the intestine and exacerbates the development of experimental food allergy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy.	6. 最初と最後の頁 1523-1526
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cea.13473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	須藤 明 (Suto Akira) (50447306)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	鈴木 浩太郎 (Suzuki Kotaro) (90554634)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関