

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020年度～2024年度
課題番号：20H05678
研究課題名：食物アレルギーにおける腸管内脂質代謝異常の統合的解析と分子基盤の解明

研究代表者氏名（ローマ字）：村田 幸久（Murata Takahisa）
所属研究機関・部局・職：東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号：40422365

研究の概要：

生活の近代化による腸内細菌叢の乱れ“Dysbiosis”が、食物アレルギーの原因として注目されている。しかし乱れた細菌叢が“何を介して”宿主免疫のバランスを崩すか分かっていない。本研究ではDysbiosisからくる腸内脂質の産生異常が、食物アレルギーを誘発すると仮説立て、その証明を試みる。本研究では脂質を軸にした、腸内細菌と免疫の相互関係を統合的に解析し、何がこの関係を乱して食物アレルギーを増やしているのか、またその分子基盤を明らかにする。

研究分野：食品科学、健康栄養、毒性学、免疫学

キーワード：食物アレルギー、生理活性脂質、腸内細菌、免疫

1. 研究開始当初の背景

生活の近代化による腸内細菌叢の乱れが、食物アレルギーの原因になるとして注目されている。しかし、乱れた細菌叢がどのようにして宿主の免疫バランスを崩し、アレルギー反応を起こしているかは、よく分かっていない。

前研究において我々は、生理活性脂質PGD2が宿主の上皮バリアを強化したり、抗原に対するIgE産生を促すことでアレルギー反応を調節する重要な分子であることを報告してきた。同時に、食物アレルギーにおける腸内細菌叢の変化と、宿主の脂質産生能の変化に相関性があることを見出した。脂質は腸内細菌と宿主免疫をつなぐ仲介役であり、腸内細菌層の乱れからくる脂質の産生量の変化が、食物アレルギーを誘発する原因となっている可能性がある。

本研究では生理活性脂質を軸にした腸内細菌と免疫の相互関係を統合的に解析し、何がこの関係を乱して食物アレルギーを増やしているのかを明らかにする。また、その分子基盤をも解明して、食物アレルギーの治療につながる新たな免疫調節機構の解明を目指す。

2. 研究の目的

本研究では生理活性脂質を軸にした腸内細菌と免疫の相互関係を統合的に解析し、何がこの関係を乱して食物アレルギーを増やしているのかを明らかにする。また、その分子基盤をも解明して、食物アレルギーの治療につながる新たな免疫調節機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、マウス、ヒトとイヌを対象とし、腸内細菌がいかに宿主の生理活性脂質の産生に影響を与え、「食べる」を支えているかを、明らかにしていく。具体的には、まず食物アレルギーを罹患しているヒト、イヌ、マウスにおいて、腸内細菌叢の乱れと、宿主の脂質産生異常との相関を明らかにする。次に、マウスを用いた詳細な検討を進め、腸内細菌叢の乱れが、どのようにして宿主の脂質産生や免疫を変化させるか、そのメカニズムを明らかにする。さらには、どの環境要因や生活習慣が、これらの腸内細菌や脂質産生を乱すのか、それを改善するにはどのような方法があるかを探索する。



4. これまでの成果

- ① 脂質が腸内細菌の選択と定着に及ぼす影響の評価：新生仔のマウスの腸管がいかに発達していくかを形態と免疫機能、腸管内の細菌叢、短鎖脂肪酸、生理活性脂質の産生を指標に評価し、細菌叢と脂質産生・代謝に相関があることを証明した。また、これらの動態は餌や母乳に含まれる脂肪酸に影響を受けることも明らかにした。つまり、子どもは成長とともに、母乳や食べ物に依存して、腸内の細菌叢と脂質産生を変化させ、正常な免疫機能を獲得していく可能性を示すことができた。
- ② 食物アレルギーにおけるDysbiosisが腸内脂質産生異常に与える影響の評価：食物アレルギーにおい

て、腸内細菌叢の乱れとともに、腸内脂質にも乱れが起こることを、ヒトと動物モデルで証明した。またこれがアレルギーの発症しやすさに影響する可能性を示唆する結果も得ることに成功した。

- ③ 細菌叢由来の脂質産生・代謝酵素の探索：食物アレルギー患者や動物モデルにおいて、変化が観察される腸内細菌株に、脂質代謝能があることを確認した。現在その酵素の特定を急いでいる。
- ④ 細菌由来脂質の生理活性探索と食物アレルギー発症機構の解明：アレルギー反応が起こったときに産生量に変化する脂質の中に、新たな生理活性をもち、アレルギー反応を増強したり、逆に抑制するものを複数発見した。また、その中の1部の脂質に関しては、どのようにしてアレルギー反応を助長するか、メカニズムの解明も進めた。
- ⑤ Dysbiosis-Gut Lipidosis を起こし、正す要因の探索：環境化学物質や医薬品などが、腸内細菌や腸内の脂質代謝に与える影響や、アレルギー反応に与える影響を、動物モデルを用いて明らかにした。現在これを正す方法の確立を目指して研究を進めている。

5. 今後の計画

研究計画提案当初にたてた仮説や概念の証明はできつつある。引き続き当初の研究計画に従い、予想を上回る成果の獲得に向け研究を遂行していく。研究組織の変更等の予定もない。

- ① 脂質が腸内細菌の選択と定着に及ぼす影響：母体もしくは新生児腸管由来の脂質が、受け入れる細菌の選択と排除に直接的・間接的に関わるかを引き続き明らかにしていくとともに、脂質の添加が菌の増殖や生存、多様性に与える影響を評価していく。
- ② 食物アレルギーにおける Dysbiosis が腸内脂質産生異常に与える影響の評価：細菌の母子伝搬の異常や抗原刺激による Dysbiosis が Gut Lipidosis に繋がり、これがどのようにして食物アレルギー感受性を上げるのか、その機構を *in vivo* と *in vitro* の両レベルの研究を進めて明らかにしていく。
- ③ 細菌叢由来の脂質産生・代謝酵素の探索：食物アレルギー罹患時に乱れた細菌の種類をみつけ、これらの菌が脂質産生に関与するかを明らかにするとともに、その酵素を特定していく。
- ④ 細菌由来脂質の生理活性探索と食物アレルギー発症機構の解明：腸内細菌叢や宿主上皮で産生・代謝された脂質が、宿主の免疫機能にどのような影響を与えるか評価していく。既に生理活性をもつ脂質を複数発見している。今後これらの作用機序の詳細を明らかにしていくとともに、新たな生理活性脂質の探索も継続する。
- ⑤ Dysbiosis-Gut Lipidosis を起こし、正す要因の探索：化学物質の暴露が、腸内細菌叢と脂質産生、食物アレルギー症状の誘発に与える影響を引き続き評価していく。これによりなぜ今食物アレルギーが急増しているのか、明らかにする。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

1. The profile of urinary lipid metabolites in healthy dogs. Kida T, Murata T et al. *J Vet Med Sci*. 2022. in press.
2. 15-hydroxy eicosadienoic acid is an exacerbating factor for nasal congestion in mice. Miyata K, Murata T et al. *FASEB J*. 36(1):e22085. 2022.
3. The profile of urinary lipid metabolites in cats with bacterial cystitis. Kobayashi Y, Murata T et al. *J Vet Med Sci*. 83(12):1977-1981. 2021.
4. Urinary lipid profile of atopic dermatitis in murine model and human patients. Nagata N, Murata T et al. *FASEB J*. 35(11):e21949. 2021.
5. L-PGDS attenuates acute lung injury by PGD2 in both dependent and independent ways. Horikami D, Murata T et al. *J Immunol*. ji2100394. 2021.
6. 8-iso-prostaglandin E2 induces nasal obstruction via thromboxane receptor in murine model of allergic rhinitis. Nakamura T, Murata T et al. *FASEB J*. 35(10):e21941. 2021.
7. Detection of allergy reactions during oral food challenge using noninvasive urinary prostaglandin D2 metabolites. Inuzuka Y, Yamamoto-Hanada K, Murata T et al. 52(1):176-179. 2021.
8. 5,6-dihydroxy-8Z,11Z,14Z,17Z-eicosatetraenoic acid accelerates the healing of colitis by inhibiting transient receptor potential vanilloid 4-mediated signaling. Kobayashi K, Murata T et al. *FASEB J*. 35(4):e21238. 2021.

7. ホームページ等

研究室 HP : <http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/houshasen/>