

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07769

研究課題名（和文）食物アレルギー難治化における濾胞性ヘルパーT細胞とトリプトファン代謝の役割の解明

研究課題名（英文）Analysis of the role of follicular helper T cells and tryptophan metabolism in persistent food allergy

研究代表者

安富 素子（Yasutomi, Motoko）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・講師

研究者番号：80554526

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）：食物アレルギー（FA）の難治化要因には、アトピー性皮膚炎の持続、トリプトファン代謝の違いや濾胞性ヘルパーT（Tfh）細胞を介した高親和性抗原特異的IgE産生などがあり、経皮感作FAマウスモデルを用いて、皮膚炎の持続がトリプトファン代謝とTfh細胞に及ぼす影響を解析した。皮膚炎の持続は、アレルギー症状の重症化とトリプトファン代謝に関連していたが、抗原特異的IgE産生やTfh細胞比率や抗原特異的T細胞増殖とは関連しなかった。FA難治化におけるTfh細胞の役割は、皮膚炎の持続とは独立した因子であることが示唆され、皮膚炎治療に加えて新たな治療ターゲットとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳児期のアトピー性皮膚炎は、食物アレルギーの発症リスクであることが知られているが、我々は、抗原の非存在下であっても皮膚炎の持続がアレルギー症状の重症化に寄与することを報告した。食物アレルギーの難治化には、皮膚炎の持続、代謝産物の違いやTfh細胞など様々な因子が関与するが、我々の研究からは、FA難治化におけるTfh細胞の役割は、皮膚炎の持続とは独立した因子であることが示唆された。食物アレルギーの治療として、外用剤による皮膚炎治療とは独立した、新たな治療ターゲットとなる候補因子を同定した意義がある。

研究成果の概要（英文）：Factors contributing to the intractability of food allergy (FA) include persistence of atopic dermatitis, differences in tryptophan metabolism, and high-affinity antigen-specific IgE production by follicular helper T (Tfh) cells. Using an epicutaneously sensitized FA mouse model, we analyzed the effects of persistent dermatitis on tryptophan metabolism and Tfh cells. Persistence of dermatitis was associated with severity of allergic symptoms and tryptophan metabolism, but not with antigen-specific T cell immune responses, including antigen-specific IgE production. The role of Tfh cells in FA intractability was suggested to be a factor independent of persistent dermatitis. Tfh cells might be a new therapeutic target in addition to dermatitis treatment.

研究分野：アレルギー

キーワード：食物アレルギー 動物モデル 難治化

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食物アレルギーが、成長と共に治癒せず食物アレルギーが持続する難治化リスクとしては、アトピー性皮膚炎の持続や抗原特異的 IgE 高値持続があり、また、難治患者においては、トリプトファン代謝が低下している事が知られている。しかし、これらの現象が、どのように病態に関与しているのかは不明であり、その機序の解明が、難治例に対する治療法開発のために必要である。

2. 研究の目的

高親和性抗原特異的 IgE の産生に関わる細胞として、リンパ節の胚中心に存在する濾胞性ヘルパーT(Tfh)細胞の存在が必須である。

また我々は、経皮感作食物アレルギーマウスモデルにおいて、皮膚炎の持続が食物アレルギーを悪化させ、ステロイド外用治療による皮膚炎の改善が、症状を改善させることを報告した。

そこで本研究では、皮膚炎持続による食物アレルギーの難治化モデルを用いて、皮膚炎の持続が、トリプトファン代謝と Tfh 細胞に影響を及ぼすかを明らかにし、食物アレルギーの難治化病態の解明を目的とした。

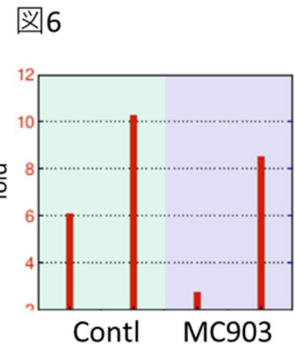
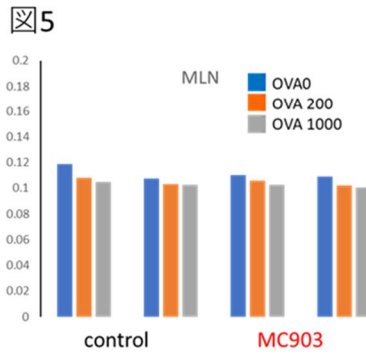
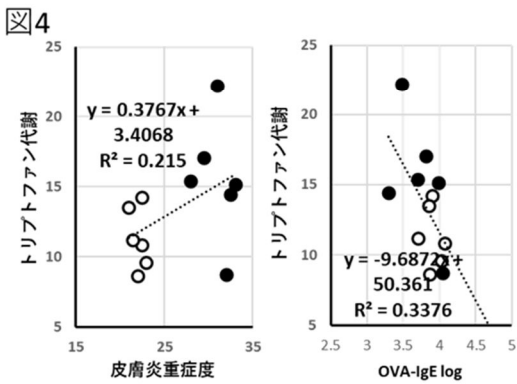
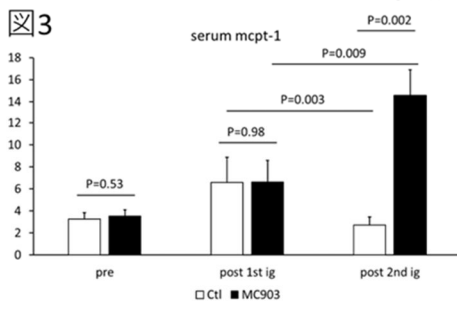
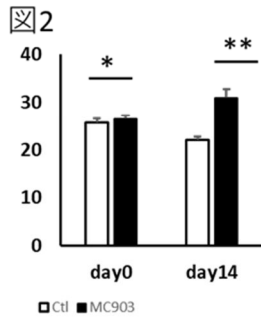
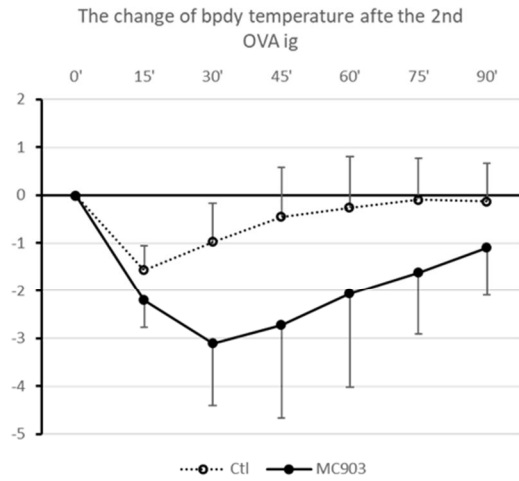
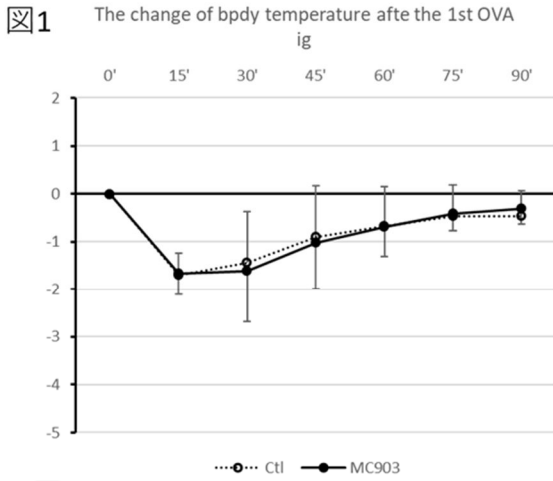
3. 研究の方法

マウス皮膚にビタミン D 誘導体(MC903)と卵白アルブミン(OVA)を塗布し、経皮感作後に OVA を経口投与すると低体温や下痢などのアレルギー症状をきたす。このモデルにおいて初回 OVA 経口投与後も、MC903 を塗布した皮膚炎持続群と、溶媒のみを塗布したコントロール(C)群を作成し、2 回目 OVA 投与後のアレルギー症状、肥満細胞活性化指標(mmcp-1)濃度、血清中トリプトファン代謝産物、抗原特異的 T 細胞増殖、所属リンパ節の Tfh 細胞比率、皮膚の遺伝子発現等を解析した。

4. 研究成果

皮膚炎持続群では、2 回目 OVA 投与後のアレルギー症状や mmcp-1 値が(C)群と比して悪化し、アレルギー症状と皮膚炎の重症度は相関していた(図 1, 図 2, 図 3)。血清中トリプトファン代謝産物と、皮膚炎重症度、アレルギー症状には関連が見られた(図 4)。一方で OVA 特異的 IgE 値、OVA 特異的 IgA 値は、皮膚炎の重症度やトリプトファン代謝には関連しなかった(図 4)。腸間膜リンパ節と皮膚所属リンパ節の OVA 特異的 T 細胞増殖は、皮膚炎持続による影響を認めず、Tfh 細胞比率にも影響しなかった(図 5)。皮膚の遺伝子発現解析では、Tfh 細胞マーカーの CXCR5 に差を認めなかった(図 6)。

以上より、皮膚炎持続による食物アレルギーの難治化における Tfh 細胞の役割は、皮膚炎の持続とは独立した因子であることが示唆され、皮膚炎治療に加えて新たな治療ターゲットとなることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Itoh N, Yasutomi M, Oyama N, Hasegawa M, Ohshima Y.	4. 巻 64
2. 論文標題 Progress of telangiectasia macularis eruptiva perstans exacerbated egg allergy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 e15235.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15235.	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 Yasutomi M, Nitta S, Hayashi T, Yoshikawa T, Naito T, Ohshima Y.	4. 巻 65
2. 論文標題 Ulcerative colitis developed after remission of eosinophilic pneumonia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 e15486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15486.	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 Tanaka K, Yasutomi M, Kosaka T, Watanabe Y, Hasegawa M, Itoh N, Ohshima Y	4. 巻 Mar 25
2. 論文標題 Anti-MDA5 antibody in the diagnosis of unexplained oral ulcers and eruptions.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 e15539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15539	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 Yasutomi Motoko, Christiaansen Allison F., Imai Naoko, Martin-Orozco Natalia, Forst Christian V., Chen Gang, Ueno Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 CD226 and TIGIT Cooperate in the Differentiation and Maturation of Human Tfh Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 840457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.840457	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

1. 著者名 Itoh Naohiro, Yasutomi Motoko, Kawasaki Akiko, Murai Hiroki, Nomura Eishi, Hagihara Yuuki, Ogura Kazumasa, Ohshima Yusei	4. 巻 76
2. 論文標題 Ovomucoid specific IgD increases in children who naturally outgrow egg allergy in a cross sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2607 ~ 2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14841	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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------