

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22700770

研究課題名（和文）食物アレルギー発症と FcRn の関連

～ノックアウトマウスを用いた形態学的解析～

研究課題名（英文）Morphological analysis of transcytosis mechanisms and FcRn expression

研究代表者

馬場 良子（BABA RYOKO）

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：90271436

研究成果の概要（和文）：様々な時期のマウス小腸を用いて、母乳中の抗体を輸送する機構（トランスサイトーシス）について解析を行った。出生後、母乳摂取に伴ってトランスサイトーシス機構は発達するものの、離乳過程の進行と共に減退、消失した。この機構に FcRn が関係し、この機構により抗体以外的高分子物質が運ばれるとアレルギー発症に関わることが考えられた。また、時期や小腸の部位で FcRn 以外にも遺伝子発現に差異があることが分かった。

研究成果の概要（英文）：Transcytosis of macromolecules including maternal IgG occurs in the jejunal absorptive cells of newborn and suckling mice. However, transcytosis disappeared after weaning. The transport system was mediated by neonatal Fc receptor (FcRn). The pattern of gene expression was varied among suckling and adult, proximal and distal small intestine.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：食物アレルギー、FcRn、空腸、吸収上皮細胞、トランスサイトーシス

## 1. 研究開始当初の背景

FcRn は IgG の受容体であり、IgG を結合して、一方の細胞膜領域から他方の細胞膜領域へトランスサイトーシスする責任分子である。これによって、IgG は細胞内消化を受けることなく輸送される。齧歯類では、乳仔の空腸に FcRn が発現し、摂取した母乳中の IgG を吸収上皮細胞を通過させて粘膜固有層側へと輸送する。このトランスサイトーシスを経て、IgG は母体から乳仔へと効率良く移行

され、一定期間、乳仔の免疫機能を担う。一方、ヒトでは胎盤に FcRn が発現し、母体血（母親側）中の IgG を胎盤絨毛の毛細血管（胎児側）へ受け渡すことが知られており、また、成人の種々の臓器に FcRn が発現し、アルブミンを異化から保護すると共に、抗原特異的 IgG や抗原-IgG 免疫複合体の輸送にも関与していることが分かってきている。このように、FcRn は免疫機能との関わりが深く、遺伝子改変マウスを用いた解析等によって種々の自

己免疫疾患との関連が報告され、さらに、それらの疾患の治療の標的分子として注目されている。

## 2. 研究の目的

私たちは、新生仔期から乳飲期空腸において、IgGのトランスサイトosisに伴って、非特異的高分子物質が上皮を通過して粘膜固有層内に侵入する可能性を示しており、FcRnを介した食物アレルゲンの侵入機序が存在すると考えた。本研究計画においては、FcRnノックアウトマウスを用いて、この機序について詳細に検討し、食物アレルギーの初期的段階におけるアレルゲンの侵入を防ぐことで、食物アレルギー発症予防に役立てることを目的としている。

## 3. 研究の方法

### (1) 新生仔期から離乳期における空腸の構造の変化

時期および食形態の変化による空腸の構造および機能の変化等について、立体構築学的、組織学的、超微形態学的に検索を行った。

### (2) 空腸のトランスサイトosis機能の変化

時期および食形態の変化による、空腸におけるFcRnの発現およびトランスサイトosis機能の変化等について、Western blot解析、免疫組織化学的、細胞化学的検索を行った。

### (3) 時期及び食性の変化による遺伝子発現の変化

形態的、機能的に明らかに異なる乳飲期と成熟期、小腸近位部と遠位部について、それぞれの小腸粘膜を用いて、時期または部位特異的遺伝子についてマイクロアレイ解析を行った。

## 4. 研究成果

新生仔期から離乳期における正常マウス空腸の構造とトランスサイトosis機能について、詳細に検討を行った。その結果、新生仔期から乳飲期、離乳期における空腸吸収上皮細胞の形態並びにトランスサイトosis機構はラットとほぼ同様で、母乳摂取と共にIgGの取り込みおよびトランスサイトosisが活性化され、離乳が近づくにつれ、それらの膜系の減少とトランスサイトosis経路の消失が生じた。また、小腸の部位、週齢および食性によって、吸収上皮細胞の形態と高分子輸送システムが変化することが明らかになった。そこで、管腔側からの高分子輸送システムが最も発達している乳飲期と、管腔側からの高分子輸送システムが存在しない成熟期につい

て、上部小腸（空腸）および下部小腸（回腸）粘膜に発現する遺伝子についてマイクロアレイを用いて解析を行った。その結果、時期および部位によって、小腸粘膜に発現する遺伝子に差異があることが明らかになった。

本研究計画では当初、FcRnノックアウトマウスを入手して、実験に用いる予定であったが、期間内に入手することができなかった。しかしながら、小腸の時期および部位による高分子物質の取り込みと輸送機構の差異に着目し、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った結果、アレルゲンの侵入に関わる可能性が考えられたFcRn以外の因子についても情報を得ることができた。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計11件）

- ① Nguyen KH, Suzuki H, Ohbuchi T, Wakasugi T, Koizumi H, Hashida K, Baba R, Morimoto H, Doi Y. Possible participation of acidic pH in bone resorption in middle ear cholesteatoma. The Laryngoscope、査読有、in press
- ② Sakuma Y, Baba R, Arita K, Morimoto H, Fujita M. Food Allergens are transferred intact across the rat blood-placental barrier in vivo. Medical Molecular Morphology、査読有、in press  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00795-013-0029-9>
- ③ Morimoto, H, Baba, R, Haneji, T, Doi Y. Double-stranded RNA-dependent protein kinase regulates insulin-stimulated chondrogenesis in mouse clonal chondrogenic cells, ATDC-5. Cell & Tissue Research、査読有、351(1)、2013、41-47  
DOI: 10.1007/s00441-012-1521-6
- ④ 森本景之、馬場良子、細胞性ストレスとeIF-2 $\alpha$ キナーゼ、産業医科大学雑誌、査読有、34(4)、2012、331-338  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/juoeh/34/4/34\\_331/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/juoeh/34/4/34_331/_article)
- ⑤ Kumagai N, Baba R, Sakuma Y, Arita K, Shinohara M, Kouroggi M, Fujimoto S, Fujita M. Origin of apical transcytic membrane system in jejunal absorptive cells of the neonates *in vivo*. Medical Molecular Morphology、査読有、44(2)、

2011、71-78

DOI: 10.1007/s00795-010-0506-3

- ⑥ Kashiwagi E, Izumi H, Yasuniwa Y, Baba R, Doi Y, Kidani A, Arao T, Nishio K, Naito S, Kohno K. Enhanced expression of nuclear factor I/B in oxaliplatin-resistant human cancer cell lines. *Cancer Science*, 査読有、102(2)、2011、382-386  
DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01784.x
- ⑦ 藤田 守、馬場良子、熊谷奈々、新生児期・乳飲期・離乳期における腸の吸収機構、顕微鏡、査読有、45(4)、2010、223-236  
[http://www.microscopy.or.jp/magazine/45\\_4/pdf/45-4-229.pdf](http://www.microscopy.or.jp/magazine/45_4/pdf/45-4-229.pdf)
- ⑧ Teramachi J, Morimoto H, Baba R, Doi Y, Hirashima K, Haneji T. Double-stranded RNA-dependent protein kinase is involved in osteoclast differentiation of RAW264.7 cells in vitro. *Experimental Cell Research*, 査読有、316(19)、2010、3254-3262  
DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.08.006
- ⑨ Asahi J, Kamo H, Baba R, Doi Y, Yamashita A, Murakami D, Harada A, Hirano T. Bisphenol A induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in mouse non-parenchymal hepatocytes. *Life Sciences*, 査読有、87(13-14)、2010、431-438  
DOI: 10.1016/j.lfs.2010.08.007
- ⑩ Sato N, Morimoto H, Baba R, Nakamata J, Doi Y, Yamaguchi K. Functional expression of double-stranded RNA-dependent protein kinase in rat intestinal epithelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 査読有、110(1)、2010、104-111  
DOI: 10.1002/jcb.22513
- ⑪ Miyamoto T, Tamura M, Kabashima N, Serino R, Shibata T, Furuno Y, Miyazaki M, Baba R, Sato N, Doi Y, Okazaki M, Otsuji Y. An integrin-activating peptide, PHSRN, ameliorates inhibitory effects of conventional peritoneal dialysis fluids on peritoneal wound healing. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 査読有、25(4)、2010、1109-1119  
DOI: 10.1093/ndt/gfp601

[学会発表] (計 40 件)

- ① 馬場良子、森本景之、中俣潤一、石松菜

那、藤田 守：小腸吸収上皮細胞の時期的・部位的差異、第 118 回 日本解剖学会総会・全国学術集会、2013 年 3 月 28-30 日、高松

- ② 森本景之、馬場良子、中俣潤一、石松菜那：BiFC 法を用いた I・B の SUMO 化の解析、第 118 回 日本解剖学会総会・全国学術集会、2013 年 3 月 28-30 日、高松
- ③ 森本景之、馬場良子、中俣潤一、石松菜那：胃がん組織における二本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼの局在、日本解剖学会 第 68 回 九州支部学術集会、2012 年 10 月 13 日、久留米
- ④ 熊谷奈々、馬場良子、森本景之、佐久間良子、有田久美、藤田 守：胎盤栄養から母乳栄養への移行期の小腸吸収上皮細胞における高分子物質の吸収メカニズム(若手研究者シンポジウム)、第 44 回 日本臨床分子形態学会総会・学術集会、2012 年 9 月 28-29 日、高知
- ⑤ 福留惟行、小林道也、駄馬中 研、並川 努、岡本 健、大庭幸治、馬場良子、熊谷奈々、森本景之、藤田 守、花崎和弘：化学療法による小腸粘膜障害のバイオマーカー開発と消化管毒性の新規予防法の確立(若手研究者シンポジウム)、第 44 回 日本臨床分子形態学会総会・学術集会、2012 年 9 月 28-29 日、高知
- ⑥ 藤田 守、熊谷奈々、馬場良子、森本景之、福留惟行、小林道也：小腸粘膜上皮細胞の維持と交代に関する分子形態学(シンポジウム)、第 44 回 日本臨床分子形態学会総会・学術集会、2012 年 9 月 28-29 日、高知
- ⑦ 森本景之、馬場良子、中俣潤一、石松菜那、土肥良秋、羽地達次：胃正常組織および、がん組織における二本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼ (PKR) の局在、第 31 回 分子病理学研究会、2012 年 7 月 21-22 日、岐阜
- ⑧ 石松菜那、宮本 哲、森本景之、中俣潤一、馬場良子、鐘江 香、芹野良太、椛島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：腹膜透析モデルラットにおける新規の炎症マーカー(Pentraxin 3) の検討、第 47 回 日本小児腎臓病学会学術集会、2012 年 6 月 29-30 日、東京
- ⑨ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、石松菜那、久間昭寛、宮本 哲、鐘江 香、芹野良太、椛島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高濃度糖腹膜透析液による腹膜中皮細胞アポトーシス誘導機序の解析、第 57 回 日本透析医学会 学術集会・総会、2012 年 6

- 月 22-24 日、札幌
- ⑩ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、石松菜那、久間昭寛、宮本 哲、鐘江 香、芹野良太、栂島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高濃度糖による腹膜中皮細胞アポトーシス誘導機序の解析、第 55 回 日本腎臓学会学術総会、2012 年 6 月 1-3 日、横浜
- ⑪ 石松菜那、宮本 哲、森本景之、中俣潤一、馬場良子、鐘江 香、芹野良太、栂島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：腹膜透析モデルラットにおけるペントラキシン 3 発現の検討、第 55 回 日本腎臓学会学術総会、2012 年 6 月 1-3 日、横浜
- ⑫ Nakamata J, Morimoto H, Baba R, Ishimatsu N, Miyamoto T, Kanegae K, Serino R, Kabashima N, Otsuji Y, Doi Y, Tamura M : High glucose peritoneal dialysate induce apoptosis through endoplasmic reticulum stress in peritoneal mesothelial cells. 49th ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Congress, May 24-27, 2012, Paris(France)
- ⑬ Ishimatsu N, Miyamoto T, Morimoto H, Nakamata J, Baba R, Kanegae K, Serino R, Kabashima N, Otsuji Y, Doi Y, Tamura M : Pentraxin 3 Expression in a Rat Model of Continuous Peritoneal Dialysis. 49th ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) Congress, May 24-27, 2012, Paris(France)
- ⑭ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、石松菜那、田村雅仁、尾辻 豊、土肥良秋：腹膜中皮細胞における高濃度グルコースによる小胞体ストレスを介したアポトーシス誘導、第 117 回 日本解剖学会総会・全国学術集会、2012 年 3 月 26-28 日、山梨
- ⑮ 熊谷奈々、馬場良子、興梠恵美、坂口 彩、土肥良秋、藤本 淳：抗がん剤投与が小腸に及ぼす影響に関する形態学的研究、第 53 回 日本顕微鏡学会九州支部総会、2011 年 12 月 3 日、熊本
- ⑯ 興梠恵美、馬場良子、熊谷奈々、坂口 彩、佐久間良子、有田久美、土肥良秋、藤本 淳、藤田 守：腸吸収上皮細胞における GLUT1 の局在に関する免疫組織化学的研究、第 53 回 日本顕微鏡学会九州支部総会、2011 年 12 月 3 日、熊本
- ⑰ 森本景之、馬場良子、中俣潤一、石松菜那、土肥良秋：BiFC 法を用いた I $\kappa$ B の SUMO 化の解明、第 53 回 日本顕微鏡学会九州支部総会、2011 年 12 月 3 日、熊本
- ⑱ Nakamata J, Morimoto H, Baba R, Miyamoto T, Kanegae K, Serino R, Kabashima N, Otsuji Y, Doi Y, Tamura M : High glucose levels induce apoptosis through endoplasmic reticulum stress in peritoneal mesothelial cells. American Society of Nephrology Kidney Week 2011, November 8-13, 2011, Philadelphia(USA)
- ⑲ 佐久間良子、馬場良子、有田久美、熊谷奈々、坂口 彩、藤田 守：新生児・乳児の消化管アレルギー発症に関する体内感作経路の探究、第 48 回 日本小児アレルギー学会 & 第 16 回 アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会、2011 年 10 月 28-30 日、福岡
- ⑳ 坂口 彩、馬場良子、熊谷奈々、興梠恵美、佐久間良子、有田久美、土肥良秋、藤本 淳、藤田 守：乳飲期回腸吸収上皮細胞における高分子物質の取り込み(エンドサイトーシス)に關与する膜系の超微形態学的・免疫組織化学的解析、第 67 回 日本解剖学会九州支部学術集会、2011 年 10 月 22 日、宮崎
- ㉑ 森本景之、馬場良子、佐藤永洋、中俣潤一、石松菜那、土肥良秋：2 本鎖 RNA による小腸上皮細胞アポトーシスの誘導機序、第 67 回 日本解剖学会九州支部学術集会、2011 年 10 月 22 日、宮崎
- ㉒ 坂口 彩、馬場良子、熊谷奈々、興梠恵美、吉村俊亮、土肥良秋、藤本 淳、藤田 守：乳飲期回腸吸収上皮細胞の吸収機構に關与する膜系と細胞骨格、第 43 回 日本臨床分子形態学会、2011 年 9 月 9-10 日、高槻
- ㉓ 福留惟行、小林道也、駄場中 研、並川努、岡本 健、馬場良子、熊谷奈々、土肥良秋、藤田 守、花崎和弘：(シンポジウム) 化学療法による小腸粘膜障害のバイオマーカー開発と消化管毒性の新規予防法の確立、第 43 回 日本臨床分子形態学会、2011 年 9 月 9-10 日、高槻
- ㉔ 中俣潤一、森本景之、興梠恵美、馬場良子、尾辻 豊、田村雅仁、土肥良秋：膜性腎症を合併した IgG4 関連腎症の 1 例、第 43 回 日本臨床分子形態学会、2011 年 9 月 9-10 日、高槻
- ㉕ 馬場良子、森本景之、土肥良秋、藤田 守：新生仔ラット回腸吸収上皮細胞のエンドサイトーシスに關与する膜系、第 30 回 分子病理学研究会、2011 年 7 月 22-24 日、倉敷
- ㉖ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、柴田達

- 哉、鐘江 香、芹野良太、梶島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高糖濃度腹膜透析液は小胞体ストレスを介して腹膜中皮細胞にアポトーシスを誘導する、第 56 回 日本透析医学会、2011 年 6 月 17-19 日、横浜
- ②⑦ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、柴田達哉、鐘江 香、芹野良太、梶島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高糖濃度は腹膜中皮細胞に小胞体ストレスを介したアポトーシスを誘導する、第 54 回 日本腎臓学会、2011 年 6 月 15-17 日、横浜
- ②⑧ 藤田 守、馬場良子、熊谷奈々、興梠恵美、坂口 彩、藤本 淳：エンドサイトーシスとトランスサイトーシスに関する膜系の共通性と多様性（シンポジウム）、第 67 回 日本顕微鏡学会、2011 年 5 月 16-18 日、福岡
- ②⑨ 馬場良子、坂口 彩、森本景之、土肥良秋、藤田 守：小腸吸収上皮細胞における吸収機構の多様性（シンポジウム）、第 67 回 日本顕微鏡学会、2011 年 5 月 16-18 日、福岡
- ③⑩ 森本景之、馬場良子、佐藤永洋、中俣潤一、土肥良秋：2 本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼ（PKR）を介した小腸上皮細胞の細胞死、第 67 回 日本顕微鏡学会、2011 年 5 月 16-18 日、福岡
- ③⑪ 馬場良子、坂口 彩、中俣潤一、森本景之、土肥良秋、藤田 守：乳飲期回腸吸収上皮細胞におけるエンドゾームの膜系と微小管の関連、第 116 回 日本解剖学会、2011 年 3 月 28-30 日、横浜
- ③⑫ 坂口 彩、馬場良子、熊谷奈々、興梠恵美、藤本 淳、藤田 守：乳飲期回腸吸収上皮細胞における高分子物質の消化吸収のメカニズムと細胞骨格、第 52 回 日本顕微鏡学会九州支部総会、2010 年 12 月 4 日、福岡
- ③⑬ 森本景之、寺町順平、馬場良子、中俣潤一、土肥良秋、羽地達次：RANKL 刺激による破骨細胞分化における PKR の役割、第 52 回 日本顕微鏡学会九州支部総会、2010 年 12 月 4 日、福岡
- ③⑭ Nakamata J, Morimoto H, Baba R, Miyamoto T, Shibata T, Serino R, Kabashima N, Otsuji Y, Doi Y, Tamura M: High glucose levels induce endoplasmic reticulum stress in peritoneal mesothelial cells. 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition (American Society of Nephrology, Renal week 2010), November 16-21, 2010, Denver (USA)
- ③⑮ 中俣潤一、馬場良子、森本景之、田村雅仁、尾辻 豊、土肥良秋：メサンギウム増殖性糸球体腎炎（IgG 腎症）の 1 例、第 42 回 日本臨床分子形態学会、2010 年 9 月 24-25 日、三島
- ③⑯ 森本景之、馬場良子、佐藤永洋、中俣潤一、土肥良秋、羽地達次：消化管上皮における二本鎖 RNA 依存プロテインキナーゼ（PKR）の局在、第 29 回 分子病理学研究会、2010 年 7 月 31 日-8 月 1 日、つくば
- ③⑰ 藤田 守、馬場良子、熊谷奈々：TEM の基礎 透過型電子顕微鏡（Transmission Electron Microscope: TEM）で生命を観る、第 21 回 電顕サマースクール、2010 年 7 月 23-24 日、長崎
- ③⑱ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、佐藤永洋、柴田達哉、芹野良太、梶島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高糖濃度腹膜透析液が腹膜中皮細胞の小胞体ストレスに与える影響、第 55 回 日本透析医学会、2010 年 6 月 16-18 日、神戸
- ③⑲ 中俣潤一、森本景之、馬場良子、佐藤永洋、柴田達哉、芹野良太、梶島成利、尾辻 豊、土肥良秋、田村雅仁：高糖濃度が腹膜中皮細胞の小胞体ストレスに与える影響、第 53 回 日本腎臓学会、2010 年 6 月 16-18 日、神戸
- ④① 土肥良秋、馬場良子、佐藤永洋、中俣潤一、森本景之、横山 満、藤田 守：新生仔ラット回腸吸収上皮細胞におけるエンドゾームの膜系、第 26 回 医学生物学電子顕微鏡技術学会、2010 年 5 月 1-16 日、別府
- [図書] (計 2 件)
- ① 藤田 守、馬場良子、熊谷奈々、坂口 彩、学際企画、第 2 章 I-5. 消化管と栄養、In: 病気の分子形態学、日本臨床分子形態学会 (編)、2011、91-94
- ② 藤田 守、馬場良子、熊谷奈々、第 21 回 電顕サマースクール実行委員会、TEM の基礎 透過型電子顕微鏡 (Transmission Electron Microscope: TEM) で生命を観る、In: 第 21 回電顕サマースクールテキスト、2010、1-22
- [その他]  
ホームページ等  
[http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/2kaibo/intro\\_j.html](http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/2kaibo/intro_j.html)
6. 研究組織  
(1) 研究代表者

馬場 良子 (BABA RYOKO)  
産業医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90271436

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：