

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02850

研究課題名(和文) アレルギー疾患発症予防法の開発

研究課題名(英文) Development of a preventive strategy for allergic diseases

研究代表者

齋藤 博久 (Saito, Hirohisa)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・所長室・研究所長補佐

研究者番号：40130166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠期のマウスに抗IgE抗体を投与すると、仔マウスにおいて抗原特異的IgE抗体の産生が抑制されること、その結果、食物アレルギーの発症を抑制することを明らかにした。抗原特異的T細胞応答や、IgG抗体の産生等、他の免疫応答は同等に維持されることから、抗IgE抗体による効果はB細胞のIgE抗体の産生系を抑制した結果であると考えられた。IgE抗体産生抑制の持続期間は、マウスの系統間で異なるが、どの系統でも仔におけるIgE抗体産生抑制効果は認められた。また、新生児期における抗IgE抗体の投与も、妊娠期の母親マウスへの抗IgE抗体の投与と同等に、仔におけるIgE抗体の産生を抑制することも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アレルギー疾患の患者数が増え続けており、現在では国民の3人に1人が何らかのアレルギーを持っていると言われています。一旦発症したアレルギー疾患を完全に治すことができる治療は存在しないため、アレルギー疾患の発症を抑制する方法の開発が期待されています。本研究では、妊娠中のマウスに抗IgE抗体を投与すると、生まれてきた仔マウスが一定期間IgE抗体を産生しないこと、その結果、仔マウスにおいて食物アレルギーの発症を予防できることを明らかにしました。本方法はIgE抗体以外の免疫系には影響がないことから、実現可能なアレルギー疾患発症予防法になり得る可能性がある。今後、臨床応用を目指した検討を行う必要がある。

研究成果の概要(英文)：We found that the administration of anti-IgE antibody to pregnant mouse suppressed the production of antigen-specific IgE antibody in pups and thus prevent the development of food allergy. On the other hand, other immune responses such as antigen-specific T cell responses and IgG antibody production were not altered, which indicated the effect of anti-IgE antibody is IgE specific. Although the duration of the effect of anti-IgE antibody varied depending on the mouse strains, inhibition of IgE antibody production was observed in all strains. In addition, the administration of anti-IgE antibody during the neonatal period showed comparable effect with those in the pregnancy period. Taken together, the administration of anti-IgE antibody during pregnancy or neonatal period could be a promising strategy to prevent allergic diseases in children.

研究分野：免疫アレルギー

キーワード：発症予防 アレルギー疾患 抗IgE抗体

## 1. 研究開始当初の背景

近年、日本を含む先進諸国において、アトピー性皮膚炎や気管支喘息を始めとしたアレルギー疾患患者数が増加し、医療費増大の一因として大きな社会問題になっている。従来のステロイド剤は一定の効果を示しながらも、一度慢性化した炎症を完全に抑えるには至らず、医療費の大幅な削減には繋がっていない。成人期になると一度発症したアレルギー疾患が寛解することはほとんど期待できない、言い換えると、一度獲得したアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体が陰性化することはほとんど期待できない。これらの事実は、一旦発症したアレルギー疾患を完治させることの困難さを示すと共に、アレルギー疾患の詳細な分子メカニズムの理解に基づく、より効果的な発症予防法開発の重要性を示唆している。アレルギー体質を有する個体は、乳児期に食物アレルギーやアトピー性皮膚炎が発症し、その後幼児期に喘息、学童期に花粉症、鼻炎を発症するという小児アレルギーの自然歴(アレルギーマーチ)が知られている。事実、1歳で鶏卵抗原特異的 IgE 抗体が陽性となった児が3歳時点でダニ抗原特異的 IgE 抗体が陽性となるリスクは、そうでない児に比して27倍であると報告されている(Dean T, et al. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1166-71)。これらの事実は、乳児期における抗原感作は食物アレルギーやアトピー性皮膚炎の発症のみならず、後の喘息や鼻炎の発症リスクとなり、アレルギー・マーチを誘導する重要な引き金となることを示唆している。故に、乳児期における抗原感作つまり抗原特異的 IgE 抗体産生を抑制することが、その後のアレルギー疾患の発症予防に重要である可能性が非常に高い。一方、乳児期における抗原感作を予防する取り組みが世界中で行われているが、未だ解決方法は見つかっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、妊娠期における抗 IgE 抗体投与が、乳児期の抗原特異的な IgE 抗体産生を抑制する機序を明らかにし、アレルギー疾患の発症を予防するより効果的な方法の開発につながることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 妊娠中の抗 IgE 抗体の投与が仔における IgE 抗体産生抑制を誘導するメカニズムの解明  
妊娠中に抗 IgE 抗体もしくは Isotype 抗体を投与した母親マウスから生まれた仔における、抗原特異的 T 細胞応答、及び抗原特異的 IgE 抗体、IgG 抗体の測定を行った。

(2) 妊娠中の抗 IgE 抗体の投与により仔に誘導される IgE 抗体産生抑制効果の持続期間の検討

妊娠中に抗 IgE 抗体もしくは Isotype 抗体を投与した母親マウスから生まれた仔マウスに、異なる週齢(生後0週、2週、4週、6週)から感作を開始し、生後何週まで IgE 抗体産生抑制効果が継続するか検討した。

(3) 抗 IgE 抗体投与による IgE 抗体産生抑制効果の年齢的違いの検討

妊娠中の母親マウス、新生児マウス、及び成体マウスに抗 IgE 抗体もしくは Isotype 抗体を投与し、IgE 抗体産生抑制効果を比較検討した。

(4) 妊娠中の抗 IgE 抗体の投与による仔におけるアレルギー疾患発症予防効果の検討

妊娠中に抗 IgE 抗体もしくは Isotype 抗体を投与した母親マウスから生まれた仔マウスに、鶏卵抗原(OVA)で感作し、その後鶏卵抗原を摂取させることで食物アレルギーの症状を評価した。また、同様に妊娠中に抗 IgE 抗体もしくは Isotype 抗体を投与した母親マウスから生まれた仔マウスにダニ抗原を吸入感作し、気管支喘息様の気道炎症を評価した。

## 4. 研究成果

(1) 妊娠中の抗 IgE 抗体の投与が仔における IgE 抗体産生抑制を誘導するメカニズムの解明  
妊娠期のマウスに抗 IgE 抗体もしくは Isotype control 抗体を投与し、生まれた仔マウスに対し、鶏卵抗原(OVA)の感作を開始し、感作後の血清中 OVA-IgE および OVA-IgG1 を測定した。その結果、Isotype control 抗体を投与したマウスから生まれた仔マウスでは、OVA-IgE 抗体の抗体価の明らかな上昇が観察されたが、抗 IgE 抗体を投与したマウスから生まれた仔マウスでは、OVA で感作しても OVA-IgE 抗体の産生は完全に抑制されていた。一方、両仔マウスは、同程度の OVA-IgG1 抗体を産生していた。更に両仔マウスの脾臓細胞における OVA 特異的 サイトカイン

(IL-4、IL-13、IL-17、IFN- )にも有意な差が認められなかった。以上のことから、抗 IgE 抗体を投与したマウスから生まれた仔マウスにおける OVA-IgE 抗体の産生抑制は、Th2 細胞への分化を抑制した結果ではなく、直接、B 細胞の IgE 抗体の産生系を抑制した結果であると考えられた。

(2) 妊娠中の抗 IgE 抗体の投与により仔に誘導される IgE 抗体産生抑制効果の持続期間の検討

C57BL/6 マウス及び、BALB/c マウスを用いて、妊娠期のマウスに抗 IgE 抗体もしくは Isotype control 抗体を投与し、生まれた仔マウスに対して異なる週齢から、OVA の感作を開始し、感作

後の血清中OVA-IgEを測定した。その結果、抗IgE抗体を投与した母親から生まれたC57BL/6仔マウスでは、生後0,2,4,6週から感作を開始したすべての群でIgE抗体の産生が抑制されていることを明らかにした。一方で抗IgE抗体を投与した母親から生まれたBALB/c仔マウスでは、0週から感作を開始した群ではIgE抗体の産生が完全に抑制されていたが、2週以降に感作を開始した群では、コントロール群と同様にIgE抗体の産生が誘導されることを見出した。以上より、妊娠中の抗IgE抗体投与による仔でのIgE抗体産生抑制効果は、持続期間は異なるものの複数の系統で同様に抑制効果が認められることを見出した

### (3) 抗IgE抗体投与によるIgE抗体産生抑制効果の年齢的違いの検討

新生児マウスに抗IgE抗体もしくはIsotype control抗体を皮下投与し、異なる週齢から感作を開始し、その後血清中抗原特異的IgE抗体を測定した。その結果、生後0,2,6週、いずれの時期から感作した場合にも、新生児期に抗IgE抗体を投与したマウスでは、抗原特異的IgE抗体の産生は完全に抑制されていた。これらの事実から、妊娠中のみならず、新生児期に抗IgE抗体を投与しても同様の効果を認めることを見出した。一方で成体マウスを用いた検討では、抗IgE抗体投与によるIgE抗体の産生抑制効果は認めなかった。

### (4) 妊娠中の抗IgE抗体の投与による仔におけるアレルギー疾患発症予防効果の検討

妊娠中に抗IgE抗体が食物アレルギーの発症を抑制するかどうか検討するため、抗IgE抗体もしくはIsotype抗体を投与した母親マウスから生まれた仔マウスに、鶏卵抗原(OVA)で感作し、その後鶏卵抗原を摂取させ食物アレルギーの症状を評価した。その結果、Isotype抗体を投与した母親マウスから生まれた仔マウスでは体温低下を伴うアナフィラキシーを認めたのに対し、抗IgE抗体を投与した母親から生まれた仔マウスでは、食物アレルギーの症状を認めなかった。このことより、妊娠中のマウスへの抗IgE抗体の投与が仔マウスにおける食物アレルギーの発症を抑制することを見出した。また、妊娠マウスに対する抗IgE抗体の投与が、仔マウスにおいて気管支喘息の発症を抑制し得るかどうかの検討を、ダニ抗原を連続的に吸入することで喘息様気道炎症を誘発するモデルを用いて行った。その結果、抗IgE抗体を投与したマウスから生まれた仔マウスと、Isotype抗体を投与したマウスから生まれた仔マウスの間で、気管支喘息様の気道炎症の程度に差がないことが明らかになった。ダニ抗原を連続的に吸入するモデルでは、その気管支喘息様炎症の誘導に、ダニ抗原特異的IgEを介するメカニズム(獲得免疫)と、ダニ抗原が組織を破壊することによって惹起される抗原非特異的な炎症惹起メカニズム(自然免疫)が関与しているとされている。乳児期と成人期の肺の免疫プロファイルを比較検討したところ、成人期とは異なり、乳児期の肺では獲得免疫系よりも自然免疫系が優位となっていることが判明した。そのため、妊娠中の抗IgE抗体が、生まれてきた仔マウスにおいてダニ抗原誘導性喘息様気道炎症を抑制しなかったと考えられる。

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 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Saito H, Renz H.	4. 巻 144
2. 論文標題 Landmark papers in our journal: Articles I to III of the series describing the discovery of IgE by the Ishizakas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1163-1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2019.08.026.	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 該当する

1. 著者名 Saito H, Galli SJ.	4. 巻 68
2. 論文標題 Obituary for Teruko Ishizaka (1926-2019).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 399-400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.07.001.	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 該当する

1. 著者名 Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koezuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H.	4. 巻 143
2. 論文標題 IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1261-1264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2018.11.008	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hideaki Morita, Masato Tamari, Masako Fujiwara, Kenichiro Motomura, Yasuhiko Koezuka, Go Ichien, Kenji Matsumoto, Kimishige Ishizaka, Hirohisa Saito
2. 発表標題 Administration of anti-IgE to pregnant mice caused IgE-class-specific immunosuppression in offspring
3. 学会等名 American Academy of Allergy and Immunology, 2019 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019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
研究協力者	松本 健治  (Matsumoto Kenji)		
研究協力者	森田 英明  (Morita Hideaki)		
研究協力者	一圓 剛  (Ichien Go)		
研究協力者	肥塚 靖彦  (Koezuka Yasuhiko)		

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