

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K14603
研究課題名（和文）新規IgE産生制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）The roles of CRTH2 in IgE production

研究代表者
中村 達朗（Nakamura, Tatsuro）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・特任講師

研究者番号：80755554
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）：IgE抗体はアレルギー性疾患の発症に必須の分子である。脂質メディエーターであるプロスタグランジンD2の受容体の一つであるCRTH2受容体がIgE抗体産生を促進する分子メカニズムの解明を行った。CRTH2受容体の欠損は、アレルゲンを捕捉してリンパ節に運搬する樹状細胞の活性および濾胞T細胞の増加を抑制した。CRTH2受容体は抗体産生を開始するそれらの免疫細胞の機能を制御していることがわかった。さらに、CRTH2阻害剤はIgE抗体産生を抑制することも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
アレルギー疾患を根治に導くためにはIgE抗体産生を抑制する必要があるが、その方法は未だ確立されていない。本研究ではプロスタグランジンD2の受容体の一つであるCRTH2がIgE抗体産生を促進する分子メカニズムの一端を明らかにした。CRTH2阻害剤の新規抗アレルギー薬としての可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：IgE antibody is an essential molecule for the induction of allergic diseases. We found that CRTH2, a receptor for PGD2, promotes IgE production by enhancement of dendritic cells activity and follicular T cell differentiation. Pharmacological inhibition of CRTH2 inhibits the increase of IgE level. CRTH2 inhibitor could be a target for the development of new therapeutic strategy for allergic diseases.

研究分野：アレルギー

キーワード：IgE CRTH2 PGD2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性疾患の患者数は急激に増加しており、発症を防ぐ根本的な治療法の開発が求められている。

アレルギーは、アレルゲン特異的な IgE 抗体が産生されることで発症する。そのメカニズムとして以下のことが分かっている。

-) 抗原を貪食した抗原提示細胞がリンパ節へ移動して、
-) 抗原特異的 Th2 細胞が誘導され、
-) 抗原特異的 IgE 抗体を産生する B 細胞の増殖を促す。

プロスタグランジン D2 (PGD2) は、炎症刺激で産生が増加するリンパ組織では最も大量に分泌される脂質メディエーターである。過去の報告や予備知見から、PGD2 は CRTH2 受容体を介してアレルギー反応に関わる免疫細胞の分化や活性、細胞間のクロストークを促して、IgE 抗体の産生を加速させる可能性が考えられた。



2. 研究の目的

IgE 抗体産生における CRTH2 受容体の役割を明らかにすること。

3. 研究の方法

野生型マウス (WT) および CRTH2 欠損マウスに抗原 (卵白由来アルブミン:OVA もしくはハチ毒) を複数回、腹腔内もしくは皮内投与することで IgE 抗体産生を惹起した。

リンパ節の病理切片を作成して組織の全体構造、関連免疫細胞 (抗原提示細胞、Th2 細胞、B 細胞) や胚中心の形成を評価した。

リンパ節から各免疫細胞を単離してその活性や分化を評価した。

各系統のマウスから単離・分化させた抗原提示細胞移植を各マウスに移植して、抗体値やリンパ節内の免疫細胞の性状を評価した。

CRTH2 欠損や CRTH2 阻害剤の投与が、IgE 産生とアレルギー症状に与える影響を評価した。



4. 研究成果

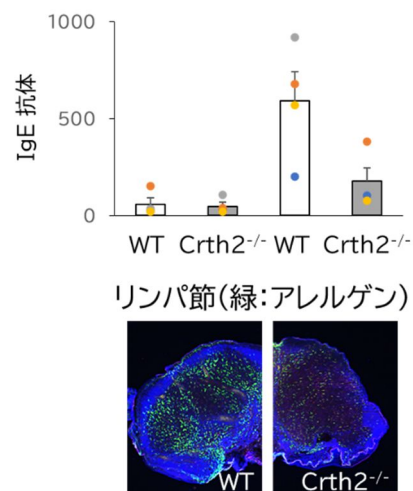
WT と比較して CRTH2 欠損マウスでは、OVA (腹腔・皮内)・ハチ毒 (皮内) 特異的抗体値が低値であった。

OVA を皮内投与した CRTH2 欠損マウスのリンパ節では PGD2 産生が減弱していた。

OVA を腹腔・皮内投与した CRTH2 欠損マウスでは、リンパ節における樹状細胞の抗原提示能、T 細胞数、胚中心の形成が減弱していた。

両系統から単離した抗原提示細胞では、抗原刺激後の抗原貪食能および抗体産生に主要な T 細胞への分化能に差はなかった。

CRTH2 欠損マウスから単離した抗原提示細胞を抗原刺激して移植すると、産生される抗体値が減少していた。



OVA の腹腔内・皮膚投与もしくはハチ毒の皮内投与は CRTH2 による抗体値を減少させた。それに伴い、OVA によるアナフィラキシー反応は CRTH2 で減弱した。ハチ毒に対する生体防御反応も減弱していた。CRTH2 阻害剤は OVA 特異的 IgE 抗体産生を抑制した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nagata Nanae, Masuko Sakura, Inoue Rikako, Nakamura Tatsuro, Aritake Kosuke, Murata Takahisa	4. 巻 2021
2. 論文標題 Development of Monoclonal Antibody-Based EIA for Tetranor-PGDM which Reflects PGD2 Production in the Body	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Immunology Research	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/5591115	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 -
1. 著者名 Kida Misato, Nakamura Tatsuro, Fujiwara Yuki, Nakamura Masataka, Murata Takahisa	4. 巻 35
2. 論文標題 PGD 2 /CRTH2 signaling promotes acquired immunity against bee venom by enhancing IgE production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002748RR	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 Kobayashi Koji, Ashina Kohei, Derouiche Sandra, Hamabata Taiki, Nakamura Tatsuro, Nagata Nanae, Takenouchi Shinya, Tominaga Makoto, Murata Takahisa	4. 巻 35
2. 論文標題 5,6 dihydroxy 8Z,11Z,14Z,17Z eicosatetraenoic acid accelerates the healing of colitis by inhibiting transient receptor potential vanilloid 4 mediated signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201903207RRR	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 Miyazaki Yusuke, Nakamura Tatsuro, Takenouchi Shinya, Hayashi Akane, Omori Keisuke, Murata Takahisa	4. 巻 16
2. 論文標題 Urinary 8-iso PGF2 and 2,3-dinor-8-iso PGF2 can be indexes of colitis-associated colorectal cancer in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0245292	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 -

1. 著者名 Nakamura Tatsuro	4. 巻 155
2. 論文標題 The role of prostaglandin D ₂ in food allergy and its potential for new diagnosis and therapy methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 386 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20046	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 Kobayashi Yui, Nakamura Tatsuro, Miyazaki Yusuke, Omori Keisuke, Kobayashi Koji, Murata Takahisa	4. 巻 155
2. 論文標題 A mechanisms of drug resistance in tumor endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 351 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20018	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 Kida Misato, Nakamura Tatsuro, Fujiwara Yuki, Murata Takahisa	4. 巻 155
2. 論文標題 Defensive reaction against bee venom	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 277 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20019	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 Kida Misato, Nakamura Tatsuro, Murata Takahisa	4. 巻 85
2. 論文標題 A novel eicosapentaenoic acid derived anti inflammatory lipid mediator 5,6 DiHETE is abundant in blue back fish intestines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Food Science	6. 最初と最後の頁 1983 ~ 1987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1750-3841.15179	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 KOBAYASHI Yui, NAKAMURA Tatsuro, KOBAYASHI Koji, MURATA Takahisa	4. 巻 82
2. 論文標題 The profile of urinary lipid metabolites in cats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1017 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.20-0238	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 -

1. 著者名 Yamazaki Arisa, Nakamura Tatsuro, Miyabe-Nishiwaki Takako, Hirata Akihiro, Inoue Rikako, Kobayashi Koji, Miyazaki Yusuke, Hamasaki Yuta, Ishigami Akiyo, Nagata Nanae, Kaneko Akihisa, Koizumi Makoto, Ohta Hiroki, Okano Hirotaka James, Murata Takahisa	4. 巻 15
2. 論文標題 The profile of lipid metabolites in urine of marmoset wasting syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234634	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 The role of PGD2/CRTH2 signaling in host defense against bee venom
2. 発表標題 Misato Kida, Tatsuro Nakamura, Yuki Fujiwara, Takahisa Murata.
3. 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木田美聖、中村達朗、藤原祐樹、村田幸久.
2. 発表標題 ハチ毒に対する生体防御反応においてプロスタグランジンD2受容体CRTH2シグナルが果たす役割
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木田美聖、中村達朗、藤原祐樹、村田幸久.
2. 発表標題 ハチ毒に対する生体防御反応においてプロスタグランジンD2受容体CRTH2シグナルが果たす役割
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuri Tachibana, Tatsuro Nakamura, Takahisa Murata
2. 発表標題 The profiling of lipid metabolites in the nasal lavage fluid of a murine model of allergic rhinitis
3. 学会等名 World Allergy Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村達朗、藤原祐樹、木田美聖、村田幸久
2. 発表標題 プロスタグランジンD2を毒仮説から考える
3. 学会等名 第2回比較薬理学・毒性学会春季研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村達朗
2. 発表標題 食物アレルギーにおけるPGD2の役割解明と治療、診断への応用
3. 学会等名 第 93 回 日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuro Nakamura, Rina Hirai, and Takahisa Murata
2. 発表標題 Urinary tetranor-PGDM predicts the change of oral food antigen-induced allergic symptom in mice
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Tatsuro Nakamura, Rina Hirai, Takahisa Murata
2. 発表標題 Signal enhancement of D prostanoid receptor prevents the development of food allergy
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Yuri Tachibana, Tatsuro Nakamura, Takahisa Murata
2. 発表標題 8-iso PGE2 causes nasal congestion in allergic rhinitis of mice
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会/28th JVBMO
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kana Miyata, Daiki Horikami, Yuri Tachibana, Tatsuro Nakamura, Takahisa Murata
2. 発表標題 15-hydroxy eicosadienoic acid exacerbates allergic rhinitis by causing vascular hyper-permeability
3. 学会等名 第28回日本血管生物医学会学術集会/28th JVBMO
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀上大貴、堰八英里香、大森啓介、小林幸司、永田奈々恵、中村達朗、倉田薫里、植村明嘉、村田幸久
2. 発表標題 L-PGDSとH-PGDSは網膜血管新生を促進する
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹ノ内晋也、今井大貴、小林幸司、中村達朗、永田奈々恵、村田幸久
2. 発表標題 新規炎症抑制脂質5,6-DiHETEのDSS誘導性腸炎モデルマウスに対する治療効果の検討
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林唯、中村達朗、米澤智洋、金学正、篠崎達也、小林幸司、前田真吾、村田幸久
2. 発表標題 猫の尿中脂質代謝産物のプロファイル
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橘侑里、中村達朗、村田幸久
2. 発表標題 12-HETEはTh2分化を促進させてアレルギー性鼻炎を悪化させる
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中村達朗、木田美聖、村田幸久	4. 発行年 2021年
2. 出版社 動物アレルギー検査(株)	5. 総ページ数 8
3. 書名 アレルギー性疾患を考える 1 歴史と科学	

〔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
---------	---------