

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22636

研究課題名(和文) 食事のタイミングがアレルギー反応に及ぼす影響

研究課題名(英文) time-restricted feeding can change allergic reaction

研究代表者

中尾 篤人(NAKAO, Atsuhito)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：80317445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は食事摂取のタイミングがマスト細胞の概日時計リズムに影響を与え、I型アレルギー反応の強さや時間依存性に影響を与えることを明らかにした。活動期のみ食事を与えたマウスでは、マスト細胞の概日時計リズムは通常パターンを示したが、休息期のみ食事を与えたマウスではそのリズムが消失していた。さらに、活動期のみ食事を与えたマウスでは、PCA反応に概日リズムを認めたが、休息期にのみ食事を与えたマウスではそのリズムが消失していた。この知見は学術雑誌に掲載された。さらにこれらのデータを基盤としてマスト細胞の概日時計、食事摂取のタイミング、PCA反応との関係を明らかにするための数理モデルを作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

花粉症や喘息、じんましんなどのアレルギー疾患で、「食事摂取のタイミング」がアレルギー症状に影響するとはこれまで誰も想像していなかった。本研究は食事摂取のタイミングがアレルギー反応の強さに影響することをマウスを用いた実験で世界で初めて明らかにした。活動期だけ食事を摂取したマウスにじんましんのモデル反応を誘導すると、休息期に強く活動期に弱い反応がみられるが、休息期だけ食事を摂取させたマウスでは休息期も活動期も同程度の強い反応がみられた。この知見から、薬を増やさなくても、食事の時間を整えるだけで、アレルギー症状を改善することが可能なことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study reveals that time-restricted-feeding (TRF) in rest phase without altering diet quality and quantity can shift the mast clocks and alter IgE/mast cell-mediated allergic reaction in mice. The current findings in mice imply that patients' eating habits could affect the severity and temporal profiles of IgE/mast cell-dependent allergic reactions, and this information may be important for the optimal management of allergic patients.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー 概日時計 マスト細胞 蕁麻疹

1. 研究開始当初の背景

アレルギー疾患は、ある特定の時間帯に症状が出現しやすいという特徴があることが古くから知られている。例えば花粉症では、朝方にくしゃみ、鼻水などがおこりやすく「モーニングアタック」と呼ばれている。喘息発作は深夜に頻発し、アトピー性皮膚炎やじんましんのかゆみや発疹は夜間に悪化しやすくなる。大きな傾向として、活動的な時間(昼間)は症状が軽く、休息的な時間(夜間~明け方)に悪化する。しかし、例えば、花粉は日中に飛散するもので、モーニングアタックを説明できず、アレルギー疾患の症状が示す時間依存性の背後にある生物学的なメカニズムは不明だった。

研究代表者は、これまでの研究で、生理活動の24時間性のリズム(睡眠や覚醒、ホルモン分泌など)を司る概日時計(時計遺伝子)がこのようなアレルギー症状の時間による変動に関係していることを見出した。概日時計とは、私達の体の中のほぼすべての細胞に存在し、個々の細胞活動を1日の時間に応じた環境変化に対して最適化するしくみである。研究代表者は、マスト細胞の概日時計(時計遺伝子 *Period2* [*Per2*])が、IgE受容体刺激によるマスト細胞活性化反応(Ⅰ型アレルギー)を、活動期は休息期に比べて抑制していることを見出した(Nakao A et al. *Allergy* 2015)。そのため、休息期にアレルゲンに曝露されるとマスト細胞が放出するヒスタミン量が活動期より高くなり、くしゃみや鼻水、咳、じんましんなどの反応も休息期(ヒトでは夜間、夜行性のマウスでは日中)に強くなると考えられた。

近年、概日時計は、不眠やストレス、運動、食事時間によって影響を受けることが明らかになってきた。例えば、夜食など不規則な時間帯での食事摂取は概日時計のリズムを乱し代謝を乱すことで肥満や糖尿病を誘発させやすくする。Ⅰ型アレルギーが概日時計によって強く制御されているならば、食事摂取のタイミングを乱すことでマスト細胞の概日時計が乱れ、ひいてはⅠ型アレルギー反応の強さや時間依存性にも乱れが生じるはずであると、申請者は仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、食事摂取のタイミングがⅠ型アレルギー反応の強さや時間依存性に影響を与えるか否かについて明らかにすることである。

3. 研究の方法

上記の目的を検証するために、野生型マウスを以下の3群に分けて実験を行なった。

- (1) 餌を24時間自由に与える(マウスは夜行性なので主に夜間に餌を摂取する)。
- (2) 餌を活動期(夜行性マウスでは夜間)の4時間だけ与える。
- (3) 餌を休息期(夜行性マウスでは日中)に4時間だけ与える。

これらの給餌条件でマウスを2週間飼育したあと、Ⅰ型アレルギー反応のモデル(PCAR反応)を、それぞれの群で日中(午前10時:マウスの休息期)と夜間(午後10時:マウスの活動期)に誘導した。

またマスト細胞欠損マウスの皮下に、*Per2-luciferase* ノックインマウスの骨髄から樹立した培養マスト細胞(BMNCs)を移入し、*in vivo* imagingの手法を用いてマスト細胞の概日時計(時計遺伝子 *Per* 発現)を可視化するマウス実験系を樹立した。この実験系のマウスを3群に分けて

上記の給餌条件で2週間飼育し、マスト細胞のPer2発現への影響を検討した。

4. 研究成果

マウスが摂取した餌の量は3群間でほとんど変わらず体重変化も3群間でほぼ同じだった。PCA反応の強さは、(1)と(2)の群では、休息期に強く活動期に弱い反応を示した。一方、(3)の群では、休息期も活動期も強い反応が見られた。マスト細胞の概日時計のリズム(時計遺伝子Period2遺伝子の発現リズム)を調べると(3)の群では(1)(2)の群が示す本来見られる(正常な)リズムとは異なるリズムが刻まれていた。

これらの結果から、不規則な食事摂取のタイミングは、概日時計リズムを変え、その結果、食事摂取を規則的なタイミングでしている時とはI型アレルギー反応の強さや時間依存性を変化させることが明らかになった。特に、本来I型アレルギー反応が抑制される活動期でも反応が抑制されなかった。

この結果から、「食事摂取のタイミング」がアレルギー症状に影響することが明らかになった。したがってアレルギー患者を適切に診療し症状をコントロールするためには、食事摂取のタイミング(食事の時間や夜食の有無など)も念頭に置く必要があることが示唆された。薬を増やさなくても、食事の時間を整えるだけで、花粉症のひどい症状を改善出来る可能性がある。この成果は日常生活(食事)への介入でアレルギー疾患を予防・治療するという新しい戦略を提唱するとともに食事の思いがけない側面(アレルギー反応への影響)も提示した。

発表論文

Nakamura Y, Ishimaru K, Nakao A.

Time-restricted feeding in rest phase alters IgE/mast cell-mediated allergic reaction in mice. *Allergology International*. 69:296-299, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuki Nakamura, Kayoko Ishimaru, Atsuhito Nakao	4. 巻 69
2. 論文標題 Time-restricted feeding in rest phase alters IgE/mast cell-mediated allergic reaction in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.09.004	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
---------	---------