

【基盤研究(S)】

大区分F



研究課題名 食物アレルギーにおける腸管脂質代謝異常の統合的解析と分子基盤の解明

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

むらた たかひさ

村田 幸久

研究課題番号： 20H05678 研究者番号：40422365

キーワード： 食物アレルギー、生理活性脂質、腸内細菌、免疫

【研究の背景・目的】

生活の近代化による腸内細菌叢の乱れが、食物アレルギーの原因になるとして注目されている。しかし、乱れた細菌叢がどのようにして宿主の免疫バランスを崩し、アレルギー反応を起こしているかは、よく分かっていない。

前研究において我々は、生理活性脂質 PGD₂ が宿主の上皮バリアを強化したり、抗原に対する IgE 産生を促すことでアレルギー反応を調節する重要な分子であることを報告してきた。同時に、食物アレルギーにおける腸内細菌叢の変化と、宿主の脂質産生能の変化に相関性があることを見出した。脂質は腸内細菌と宿主免疫をつなぐ仲介役であり、腸内細菌層の乱れからくる脂質の産生量の変化が、食物アレルギーを誘発する原因となっている可能性がある。

本研究では生理活性脂質を軸にした腸内細菌と免疫の相互関係を統合的に解析し、何がこの関係を乱して食物アレルギーを増やしているのかを明らかにする。また、その分子基盤をも解明して、食物アレルギーの治療につながる新たな免疫調節機構の解明を目指す。

【研究の方法】

本研究では、マウス、ヒトとイヌを対象とし、腸内細菌がいかに宿主の生理活性脂質の産生に影響を与え、「食べる」を支えているかを、明らかにしていく。



図1 細菌叢の乱れが免疫に与える影響の評価と機構の解明、改善方法の提案

具体的には、まず食物アレルギーを罹患しているヒト、イヌ、マウスにおいて、腸内細菌叢の乱れと、宿主の脂質産生異常との相関を明らかにする。次に、マウスを用いた詳細な検討を進め、腸内細菌叢の乱れが、どのようにして宿主の脂質産生や免疫を変化させるか、そのメカニズムを明らかにする。さらには、どの環境要因や生活習慣が、これらの腸内細菌や脂質産生を乱すのか、それを改善するにはどのような方法があるかを探索する。

【期待される成果と意義】

食物アレルギーの患者数は、ここ数十年で数倍に増えている。数十年で我々を取り巻く何が変化し、この病気を増やしているのか分かっておらず、根本的な治療方法の開発にはつながっていない。

本研究では、なぜ、どのように我々の免疫応答が変化したのか、生活習慣や環境が腸内細菌叢と生理活性脂質に与える影響という観点から明らかにしていく。これにより、「安心して食べたいものを食べられる」に貢献したい。

本研究で得られる成果や概念は、食物アレルギーのみならず、腸内細菌叢の乱れが、その発症につながると思われる肥満や糖尿病などの生活習慣病、腸炎や鬱など、幅広い疾患に対する新たな理解や治療方法の提案にもつながる可能性がある。

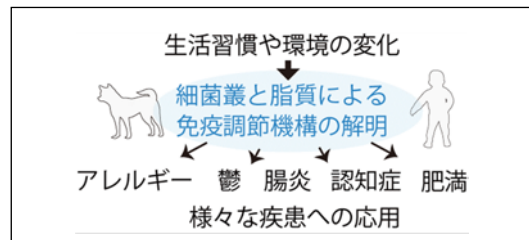


図2 本研で得られる成果の意義

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Therapeutic potential of D prostanoid receptor 1 signal enhancement in a murine model of food allergy. #Nakamura T and #Hirai R, Tachibana Y, Masuko S, Nagata N, *Murata T. J Allergy Clin Immunol. 143(6):2290-2293. 2019.
- 5,6-DiHETE attenuates vascular hyperpermeability by inhibiting Ca²⁺ elevation in endothelial cells. Hamabata T, Nakamura T, Tachibana Y, Horikami D, *Murata T. J Lipid Res. 59(10). 1864-1870. 2018.
- PGD₂ deficiency exacerbates food antigen-induced mast cell hyperplasia. Nakamura T, Maeda S, Horiguchi K, Maehara T, Aritake K, Choi B, Iwakura Y, Urade Y, *Murata T. Nature Communications. 6:7514 2015.

【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,300千円

【ホームページ等】

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/houshasen/index.html>