

食物アレルギーにおける PGD₂ の役割の解明と応用

村田幸久

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用動物科学専攻 放射線動物科学研究室

【研究の背景】

食物アレルギーとは、食品中に含まれるアレルゲンを摂取することで起こる様々なアレルギー反応のことをいう。その症状には下痢や嘔吐が挙げられる他、重篤になるとショックを起こして死に至る場合もある。現代の生活環境の変化は、食物アレルギー罹患率のさらなる増加や症状悪化を招いており、その病態機構の解明と治療薬の開発が急務である。

プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は細胞膜のアラキドン酸から産生される脂質メディエーターの 1 つである。その合成酵素 (PGDS) には造血細胞に多く発現する造血器型 (H-PGDS) と、中枢神経系に多く発現するリポカリン型 (L-PGDS) の 2 種類が存在する。また、産生された PGD₂ は DP もしくは CRTH2 という 2 つの G 蛋白共役型受容体を刺激して生理作用を発揮する。

L-PGDS 由来の PGD₂ は睡眠誘発作用を持つことが報告されている。一方で、H-PGDS はアレルギー反応発現に直接関わる肥満細胞に強い発現が確認されることから、産生される PGD₂ はアレルギー反応の制御に関わることが示唆されてきた。しかし、その証明はなされていなかった。

【目 的】

本研究は肥満細胞が産生する PGD₂ が、食物アレルギーの症状発現に与える影響と、その機構を解明することを目的とした。

【方 法】

① PGD₂ が食物アレルギーの発症に与える影響の検討:

PGD₂ 合成酵素 (H-PGDS) 遺伝子の肥満細胞特異的な欠損マウスを用いて卵白アルブミン投与による食物アレルギーモデルを作成し、症状の評価を行った。これにより肥満細胞から産生される PGD₂ が症状の発現にどのような影響を与えるかを明らかにした。具体的な検討項目を以下に挙げる。

- ・腸炎スコア (下痢、血便、体重減少) や引っ掻き行動などアレルギー性炎症反応の評価。
- ・病理切片観察による H-PGDS 発現細胞の特定と、炎症像の評価組織肥満細胞数の定量。

② PGD₂ による食物アレルギー抑制機構の解明:

① の項目で、肥満細胞から PGD₂ が産生されない環境下では、消化管組織の肥満細胞数が増加して食物アレルギー症状が悪化する結果をえた。よって次に、PGD₂ が肥満細胞の分化や成熟に与える影響を評価した。具体的な検討項目を以下に挙げる。

- ・H-PGDS の遺伝子欠損や阻害剤、PGD₂ 受容体の刺激が単離した肥満細胞の増殖、脱顆粒、サイトカイン産生能に与える影響の評価。
- ・食物アレルギー刺激により、骨髓から血液中に誘導される肥満細胞“前駆細胞”の数を定量して PGD₂ シグナルが肥満細胞の分化誘導に与える影響の評価。
- ・H-PGDS の欠損は、肥満細胞の TNF- α や SDF-1 α 産生能を上昇させることが分かっている (Murata PNAS 2011)。肥満細胞

胞の分化・浸潤がこれらの産生量に影響を受けるか、各々の遺伝子欠損や阻害剤の投与により検討した。

【結 果】

① PGD₂ が食物アレルギーの発症に与える影響の検討:

- ・H-PGDS 欠損マウスでは、卵白アルブミン投与による食物アレルギー症状のすべてが、野生型マウスと比較して優位に悪化した。
- ・免疫染色を行った結果、野生型マウスの消化管組織に存在する肥満細胞に H-PGDS の強い発現が確認された。また、H-PGDS 欠損マウスにおいては、卵白アルブミンの投与回数に比例して、消化管組織中の肥満細胞数が増加することが分かった。
- ・肥満細胞欠損マウスに、H-PGDS 欠損マウスから単離・分化させた肥満細胞を移植することで、肥満細胞特異的 H-PGDS 欠損マウスを作製した。このマウスでは野生型の肥満細胞を移植したマウスと比較して、食物アレルギー症状の悪化と消化管組織における肥満細胞数の増加が観察された。

② PGD₂ による食物アレルギー抑制機構の解明:

- ・H-PGDS 欠損マウスから単離した肥満細胞は、野生型のものと比較して、その増殖や脱顆粒能に変化は見られなかった。
- ・H-PGDS 欠損マウスでは、卵白アルブミン投与により骨髄から血液中に誘導される肥満細胞前駆細胞の数が、野生型マウスと比較して増加していることが分かった。
- ・卵白アルブミンを投与した H-PGDS 欠損マウスの消化管では、TNF- α と SDF-1 α の産生上昇が確認された。
- ・TNF- α と SDF-1 α のシグナル阻害は、卵白アルブミン投与による消化管組織の肥満細胞数の増加と症状の悪化を有意に抑制した。

【考 察】

本研究はマウスの食物アレルギーモデルを用いて、肥満細胞が H-PGDS 依存的に産生する PGD₂ が、TNF- α や SDF-1 α といった肥満細胞の浸潤を促進する分子の発現を抑えることで、食物抗原に反応した肥満細胞自身の増加をおさえて症状の悪化を防ぐ作用を持つことを初めて示した。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本成果は、PGD₂ を標的とした食物アレルギーの根本治療への応用が期待される。今後は、PGD₂ がどのように肥満細胞の細胞内へ情報を伝達し、その浸潤を抑制するのか、その機序のさらなる解析を進める予定である。

【参考・引用文献】

Murata Takahisa, Aritake Kosuke, Matsumoto Shigeko, Kamauchi Shinya, Nakagawa Takayuki, Hori Masatoshi, Momotani Eichiro, Urade Yoshihiro, Ozaki Hiroshi. Prostaglandin D₂ is a mast cell-derived antiangiogenic factor in lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(49):19802-7. 2011.

【発表論文】

Nakamura Tatsuro, Maeda Shingo, Horiguchi Kazuhide, Maehara Toko, Aritake Kosuke, Choi Byong-il, Iwakura Yoichiro, Urade Yoshihiro, Murata Takahisa. PGD₂ deficiency exacerbates food antigen-induced mast cell hyperplasia. *Nature Communications*. 6.7514. 2015.