

時計遺伝子による食物アレルギーの発症制御機構

自治医科大学大学院医学研究科・准教授 柏田 正樹

■ 目的

現代社会の生活習慣の変化により、気管支喘息、花粉症、そして食物アレルギーなど、何らかのアレルギー性疾患をもつ患者の増加が報告されている。アレルギー反応に関わる免疫系細胞の活性化や分化のメカニズムを理解することは、アレルギー発症のメカニズムを解析する上で重要であり、さらにはアレルギーの予防、治療につながる。生物には、ほぼ24時間の周期で起こる概日リズムが備わっており、時計遺伝子によって制御されている。このリズムの狂いによって、様々な病気にかかることも知られており、アレルギー反応も例外ではない。本研究では、時計遺伝子の1つNFIL3遺伝子の欠損(KO)マウスを用いて、アレルギー反応における時計遺伝子の関与を明らかにする。

■ 方法

食物アレルギーモデルと同様、アレルギー発症動物モデルとして有用である、卵白アルブミン(OVA)を抗原とする気道炎症モデルを利用した。即ち、野生型(WT)及びNFIL3 KOマウスにOVAとAlumを腹腔内投与し、追加免疫、さらに気道感作を2度行う。感作マウスについて、非免疫/非感作群と共に、以下の点について解析する。

- 1) 気管支肺胞洗浄液(BALF)中の浸潤免疫細胞数を測定する。
- 2) BAL細胞におけるサイトカイン、及びケモカイン遺伝子の発現量を測定する(Real-time RT-PCR)。
- 3) 気道粘液の分泌、杯細胞過形成を組織染色により解析する(PAS/アルシアンブルー染色)。
- 4) ベンチレーター(Flexivent)を用いて、メタコリン刺激による非特異的気道過敏性の亢進程度を評価する。

■ 結果および考察

OVAを抗原とした気道炎症モデルにおいて、OVA感作NFIL3 KOマウスはWTマウスに比べ、BALF中の浸潤好酸球が著明に増加していた。OVA感作NFIL3 KOマウスの肺胞浸潤細胞では、*Il13*や*Il5*などのTh2サイトカインや*Ccl5*や*Ccl11*などのケモカイン遺伝子の発現が上昇していた。また気道中の粘液分泌をPAS染色にて調べると、OVA感作NFIL3 KOマウスで粘液分泌の増加と杯細胞過形成が認められた。さらにメタコリン吸入による気道抵抗性を調べると、OVA感作WTマウスでは、非感作WTマウスに比べ有意な抵抗上昇が見られたが、予想外にOVA感作KOマウスでは、気道抵抗性の上昇が見られなかった。これらの結果は、NFIL3は気道炎症時においてTh2サイトカインやケモカインの発現調節に関与しており、炎症を引き起こす免疫細胞などの活性化と遊走によって引き起こされるアレルギー反応の抑制に関与することが示唆される。またOVA感作NFIL3 KOマウスでは気道収縮性を示さなかったことから、NFIL3はOVA感作による気道過敏性の調節にも関与していることが示された。

■ 結語

本研究では、概日リズムを制御する時計遺伝子発現が、Th2反応とアレルギー発症に非常に強く関与していることを明らかにした。今回は気道炎症モデルを用いたが、得られた結果を基に、食物アレルギー発症における時計遺伝子の機能発現の重要性を明らかにしていきたい。種々のアレルギー発症制御に時計遺伝子の直接の関与が明らかとなれば、アレルギー疾患のみならず、概日リズムを示す他の多くの疾患の時間特異的発症機構の解明にもつながることが期待される。