
ヒドロキシプロリンの鶏卵アレルギーにおける寛容促進効果の解析

東北大学大学院農学研究科・教授 戸田 雅子

■ 目的

鶏卵アレルギーの予防法や根治療法として経口免疫療法の確立が期待されているが、その有効性の向上が課題となっている。経口免疫療法の有効性を高める戦略として、制御性機能をもつ抗原提示細胞の誘導が着目されている。制御性樹状細胞は制御性抗原提示細胞の一種であり、免疫抑制性サイトカイン IL-10 を発現することで過剰な炎症やアレルギー反応を抑制する。我々はこれまでに、樹状細胞の IL-10 産生増強と細胞内ヒドロキシプロリン(Hydroxyproline : HYP)のレベルが相関することを見いだしている。この結果は、HYP が樹状細胞に制御特性を誘導し、寛容誘導を促進するポテンシャルを持つことを示唆する。そこで本研究は、食物アレルギーモデルを用い、HYP のアレルギー発症ならびに寛容促進に対する作用解析を目的とした。また樹状細胞における HYP の産生機序についての解明を試みた。

■ 方法

マウス骨髄由来樹状細胞(Bone marrow derived murine dendritic cells : BMDC)を用い、HYP と IL-10 産生に関与する細胞内機序を解析した。また、抗原提示細胞モデルの一つであるマクロファージ株 RAW264.7 を用いて、HYP が BMDC 以外の細胞で IL-10 産生増強効果を示すかを検証した。さらに HYP がアレルギー発症と経口寛容誘導に及ぼす作用について、鶏卵アレルギーモデルを用いて解析した。また HYP を摂食させたマウス糞便を用いて 16S rRNA 遺伝子解析により腸内細菌叢を解析した。

■ 結果および考察

代謝経路の阻害剤(Rapamycin)を用いた実験により、BMDC における HYP と IL-10 の産生誘導に mTOR 経路の関与が示唆された。RAW264.7 細胞においても、HYP は IL-10 産生を増強した。アレルギー未感作のマウスに HYP を摂食させた場合、脾臓や腸間膜リンパ節における制御性 T 細胞の頻度がわずかであるが増加傾向にあった。しかしながら予想に反して、鶏卵アレルギーマウスに HYP を摂食させた場合には、血清 IgE 抗体レベルに影響を及ぼさない一方で、脾臓や腸間膜リンパ節における IL-5(Th2 型サイトカイン)の産生応答が増強し、アレルギー発症が促進された。興味深いことに、HYP を摂食させたアレルギーマウスでは、初期のアレルゲン(オボアルブミン : OVA)経口投与においてはアレルギー発症が促進されたが、その後の OVA 経口投与により、アレルギー症状レベルが顕著に緩和された。このことから、HYP は食物アレルギーの発症を促進する可能性があるが、経口寛容の誘導は阻害しないことが示唆された。HYP を摂食させたアレルギー未感作マウスと鶏卵アレルギーマウスの腸内細菌叢では、Peptostreptococcaceae 科と Clostridia_UCG.014 科の割合がそれぞれ増加していた。今後、この細菌叢の変化が HYP の作用と関連するかを解析する必要がある。

■ 結語

先行研究において、HYP の抗炎症作用が潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いて示されている。一方で我々の研究においては、HYP は制御性抗原提示細胞の誘導能があるものの、エフェクター T 細胞応答の増強能も示し、食物アレルギー発症を促進することが示唆された。本研究で得られた知見は、食の安全の見地から重要であると考えられる。