



- ・准教授
- ・村田幸久

- ・2004年 東京大学農学部
獣医学専攻卒業 博士（獣医学）
- ・2004年 Yale 大学医学部研究員
- ・2005年 東京大学農学部 助教
- ・2013年 東京大学農学部 准教授

食物アレルギー診断マーカーの探索

食物アレルギーは食品中に含まれる抗原を取り込むことで起こるアレルギー反応であり、下痢や嘔吐、皮膚炎などの症状が出る他、ショックを起こして死に至るケースもある。特に乳幼児に重症例が多く罹患率も高い。その患者数は年々増加傾向にあり、大きな社会問題となっている。

食物アレルギーの予防や治療には、抗原の特定と摂食回避、減感作療法しか方法はない。減感作療法を成功させるには、できる限り早期に、急性蕁麻疹などの類似疾患との鑑別診断をつけ治療を開始する必要がある。しかし、その確定診断は医師による厳重な病態管理（入院）の下、抗原を食べさせて症状の有無を観察するしか方法がなく、非常に手間がかかる。

実際には簡易な血中抗体（IgE）検査のみで食物アレルギーと“誤認識”されるケースが非常に多い。血液検査をするには、乳幼児から採血を強いなければならない。また、血中IgE濃度とアレルギー反応の有無には相関がないケースも多い。このため急性蕁麻疹の患者が誤って食物アレルギーと診断され、抗原感作療法をうけて逆に食物アレルギーを発症したり、アレルギーがないのに摂食回避を強いられるケースも多々ある。さらに現在行われている負荷試験の評価も、医師の主観（観察）によるところが多く、客観的な数値指標がない。つまり、食物アレルギーの制御や治療法の開発には、簡便で制度の高い病態マーカー

の探索が必須である。

これらの背景を基に、本研究では“乳幼児の食物アレルギーを非侵襲的に早期発見できる簡便な病態マーカーの開発”を目的に研究を行った。

(研究方法) マウスを用いた病態マーカーの探索

-1 マウスに卵白アルブミンもしくはカゼインを連続経口投与することで、食物アレルギーモデルを作製した。比較対象として、リボポリサッカライドの気管内投与による急性肺炎モデル、デキストラン硫酸ナトリウムの経口投与による腸炎モデル、卵白アルブミンの気管内投与による喘息モデルを作製して用いた。

-2 マウスの食物アレルギー症状は下痢の有無や全身症状（立毛、粘膜紅潮や不動時間）を用いて評価した。これと同時に、摘出した結腸の病理切片を作製し、病態解析に用いた。

-3 マウスの尿を、代謝ケージを用いて採取した。質量分析装置を用いることで尿中に排泄される脂質の濃度を網羅的に測定した。の結果を踏まえ、食物アレルギーに特異的、かつ症状の悪化に伴って排泄量が増加した脂質を選択した。

-4 病理切片解析により上記で選択した脂質の産生細胞や、病態特異性、症状反応性の原因解析を行った。

注：すべての動物実験は、東京大学における実験動物委員会の承認の下行った。

ヒト患者を対象とした病態マーカーの探索

-1 マウスモデルで得られた食物アレルギー候補物質の有用性を、ヒト患者の尿を用いて評価した。食物アレルギーの確定診断が行われた患者と食物アレルギーが否定できた患者を対象に、食物負荷試験の前後で尿を採取すると共に、症状のスコアリングを行った。

注：ヒトを対象としたすべての実験は、各施設における倫理委員会の承認のもと行った。

-2 マウスで得られた候補物質を対象にして、尿中に排泄される脂質の濃度を質量分析装置により測定した。測定の感度と特異度を算出し、受信者動作特性曲線（ROC 曲線）を策定して診断基準値を検定した。

(研究成果及び考察)

オブアルブミンやカゼインの連続経口投与により、マウスに下痢や粘膜紅潮、立毛、不動などの症状が観察された。その症状は抗原の投与回数に比例して悪化した(次項図:左)。

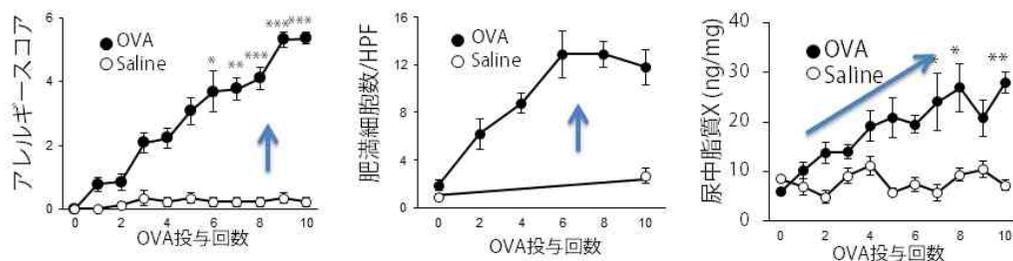
食物アレルギーの症状を呈したマウスの尿を採取し、排泄された脂質濃度を網羅的に測定したところ、抗原の投与回数の増加、つまり病状の悪化に伴って排泄量が増加する数種類の脂質を発見した(次項図:右)。

最も顕著に増加が観察された脂質 X に注目して解析を行った。その結果、脂質 X の合成酵素が食物アレルギーを起こしたマウスの結腸の肥満細胞に多く発現していること。また、症状の悪化に伴いこの肥満細胞の数が増加することが分かった(図:中)。つまり、食物アレルギーの進行に伴って増加する肥満細胞から産生されるため、脂質 X が症状を反映できるマーカー分子であることが分かった。

急性肺障害や腸炎、喘息のモデルマウスの尿中には脂質 X の排泄が観察されなかった。つまり、脂質 X は食物アレルギーに特異的な病態マーカーである可能性が示された。

脂質 X の薬物反応性を確認するために、食物アレルギーマウスに抗炎症性ステロイドを投与したところ、症状が軽減するとともに、脂質 X の尿への排泄量は減少した。つまり脂質 X は薬物の効果を評価することができる病態マーカーであることが分かった。

マウスで得られた結果を基に、ヒト患者において尿中脂質 X の食物アレルギーマーカーとしての有用性評価を行った。その結果、尿中に排泄される脂質 X の濃度は、患者の病態スコアに比例して上昇することが分かった。



ヒト患者で得られた結果を基に、受信者動作特性曲線を策定し、診断基準値を計算することができた。

以上の結果のように、本研究ではマウスモデルとヒト患者における食物アレルギー病態マーカーを発見することができた。このマーカーは、小さな子供から採血する必要が無く採取が簡単であり、食物アレルギーに特異的で、症状の程度を反映でき、薬物応答性がある非常に優れた病態マーカーである可能性が示された。

（今後の展望）

現在得られた脂質 X に関しては、論文投稿準備を進めるとともに、特許を出願して実用化に向けた取り組みを進めている。それと同時にこの脂質 X の濃度測定が食物アレルギーの予後評価や治療反応性の予測に用いることができるか、さらなる検討を現在進めている。また、すでに見出している他の候補物質の有用性についても詳細な評価と解析を進めていく。

（論文発表）

Mast cell-derived PGD₂ attenuates anaphylactic reactions in mice. Nakamura T, Fujiwara Y, Yamada R, Fujii W, Hamabata T, Lee MY, Maeda S, Aritake K, Roers A, SessaWC, Nakamura M, Urade Y, *Murata T. *J Allergy Clinical Immunology*.2017, in press.

Prostaglandin D₂ Attenuates Bleomycin-induced Lung Inflammation and Pulmonary Fibrosis. Kida T, Ayabe S, Omori K, Nakamura T, Maehara T, Aritake K, Urade Y, *Murata T. *PLoS One*. 11(12):e0167729.2016.

（謝辞）

本研究に遂行にあたり、公益財団法人サッポロ生物科学振興財団様より助成いただきましたこと、心より感謝申し上げます。