

ニッポンハム食の未来財団 2021 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	重症消化管アレルギーの病態解明
フリガナ	モリタ ヒデアキ
代表者名	森田 英明
所属機関 (機関名) (役職名)	国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部 室長
本助成金による 発表論文, 学会発表	Akashi M et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1110-1112.

### 研究結果要約

近年、本邦において新生児・乳児消化管アレルギー（以下、消化管アレルギー）の症例報告が急激に増加している。消化管アレルギーは食物アレルギーの一種であるが、一般的な食物アレルギーとは病態が異なると考えられている。一般的な食物アレルギーとは異なり、消化管アレルギーは IgE 抗体を介さない機序（非 IgE 依存型アレルギー）が想定されているが、その病態の詳細はほとんど明らかになっていない。消化管アレルギーは、重篤な成長障害を認める症例が存在すること、原因抗原の同定が困難な症例が多いことから、その病態の解明及び新たな治療法の開発が期待されている。そこで本研究では、重症消化管アレルギー病態を明らかにすることを目的として、確立した重症消化管アレルギーの動物モデルを用いて、炎症惹起メカニズムの解析を行った。その結果、組織局所には強い好酸球浸潤を認めること、また炎症及び体重増加不良の誘導には自然リンパ球が関与している可能性を見出した。また、消化管アレルギーのうち、近年、鶏卵が原因の食物蛋白誘発胃腸炎が急激に増加していることを明らかにした。

## 研究目的

近年、本邦において新生児・乳児消化管アレルギー（以下、消化管アレルギー）の症例報告が急激に増加している。消化管アレルギーは食物アレルギーの一種であるが、一般的な食物アレルギーとは病態が異なると考えられている。一般的な食物アレルギーは、原因抗原摂取後、1時間以内に皮膚症状や呼吸器症状を認め、抗原特異的 IgE 抗体を介したマスト細胞・好塩基球の活性化により引き起こされていると考えられている。一方、消化管アレルギーは、原因抗原摂取後、数時間以降に主に消化器症状や体重増加不良を認め、IgE 依存型アレルギーと異なる症状の時間経過をとること、患者血清中から原因抗原特異的な IgE 抗体が検出されない症例が多いことから、IgE 抗体を介さない機序（非 IgE 依存型アレルギー）が想定されている<sup>1)</sup>が、その病態の詳細はほとんど明らかになっていない。消化管アレルギーには、複数の亜型が存在することが知られているが、重篤な成長障害を認める症例が存在すること、原因抗原の同定が困難な症例が多いことから、病態の解明及び新たな治療法の開発が期待されている<sup>2)</sup>。

本研究では、重症消化管アレルギー病態を明らかにすることを目的として、確立した重症消化管アレルギーの病態メカニズムの検討を行う共に、消化管アレルギーのうち食物蛋白誘発胃腸炎患者の原因抗原の推移を検討することを目的とした。

## 研究計画及び研究手法

### (1) 病態に関与する免疫細胞、サイトカインの同定

前年度の検討により、水酸化アルミニウム（Alum）と共に鶏卵抗原（Ovalbumin: OVA）を投与し、その後連続的に OVA を経消化管投与する方法、および食物由来成分を飲水に混ぜて経口投与する方法の2つの方法において、体重増加不良と小腸組織に高度な炎症細胞浸潤を伴う重症消化管アレルギー様の病態を誘導できることを見出した。

本年度の検討では、この2つのうち、食物由来成分を飲水に混ぜて経口投与する方法で誘導される重症消化管アレルギーモデルを用いて、その病態メカニズムの検討を行った。

具体的には、消化管アレルギーを誘導したマウスとコントロールマウスの小腸組織から細胞を分離し、各種免疫細胞の組成をフローサイトメトリーを用いて解析した。

また、関与する免疫細胞やサイトカインを同定する目的で、各種免疫細胞、サイトカインの欠損マウスに消化管アレルギーを誘導し、その表現型を解析することでそれらの因子の関与を検討した。

## (2) 消化管アレルギーの原因となる食物の検討

前年度は消化管アレルギーを誘導する食物由来成分を推定するために、消化管アレルギーのうち鶏卵が原因で食物蛋白誘発胃腸炎を発症した患者を対象として、その原因となる成分を後方視的に検討した。その結果、鶏卵が原因の食物蛋白誘発胃腸炎患者では、一般的な食物アレルギー患者とは異なり、卵白ではなく卵黄により症状が誘発される可能性を明らかにした。

本年度は、近年急激に増加している食物蛋白誘発胃腸炎患者数の推移とその特徴を明らかにするため、2010年1月から2019年12月に、6つの2次あるいは3次医療機関（さいたま市立病院、筑波メディカルセンター、東京都立小児医療センター、国立病院機構栃木医療センター、けいゆう病院、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター）を受診した患者の臨床的特徴を、後方視的に検討した。

## 結果と考察

### (1) 病態に関与する免疫細胞、サイトカインの同定

前年度に確立した重症消化管アレルギー動物モデル（食物由来抗原を飲水に混ぜて経口投与方法）を用いて、消化管アレルギーの病態形成に関与する免疫細胞の検討を行なった。

その結果、重症消化管アレルギー様炎症を誘導したマウスの小腸では、コントロール群と比較して、好酸球の著名な増加と共に、2型自然リンパ球の増加を認めた（図1）。

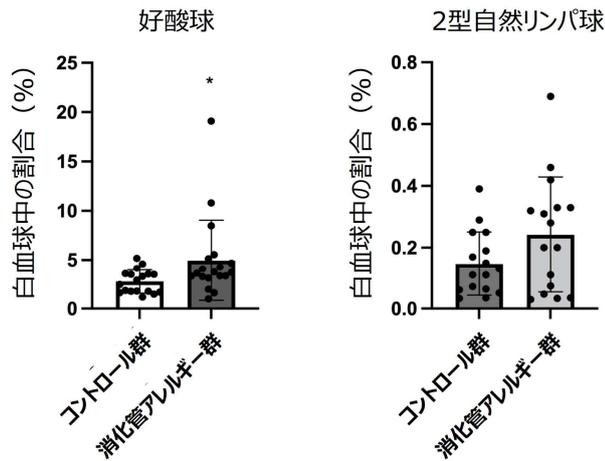


図1：消化管アレルギーモデルの小腸組織における免疫細胞組成

次に、消化管アレルギーの炎症誘導に関与する可能性のあるサイトカイン、ケモカインを検討するために、小腸組織におけるこれらの発現をマルチプレックス法で検討した。その結果、2型サイトカインである IL-5 と共に、3型サイトカインである IL-17、炎症性サイトカインである IL-6 の発現が増強していることが明らかとなった (図2)。

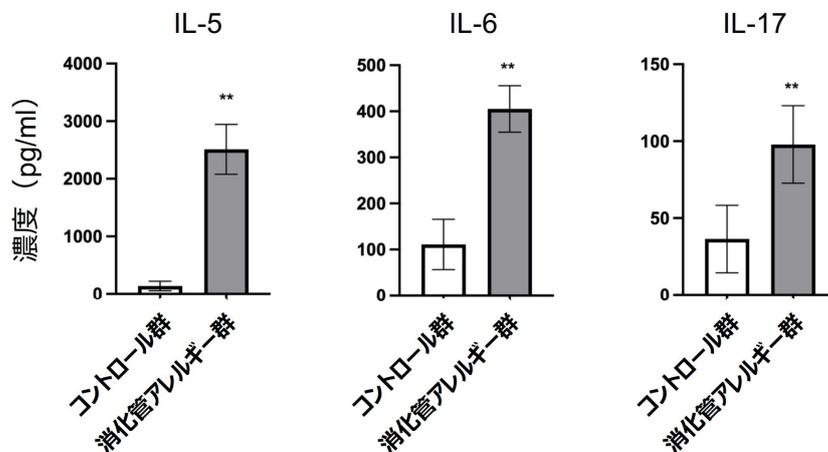


図2：消化管アレルギーモデルの小腸組織におけるサイトカイン発現

そこで次に、2型及び3型サイトカインの産生源として知られる自然リンパ球の病態への関与を、自然リンパ球欠損マウスに重症消化管アレルギー様炎症を誘導し、その表現型を解析すること検討した。その結果、自然リンパ球欠損マウスでは、体重増加不良を認めないこと、組織における好酸球浸潤を認めないことを見出した (図3)。

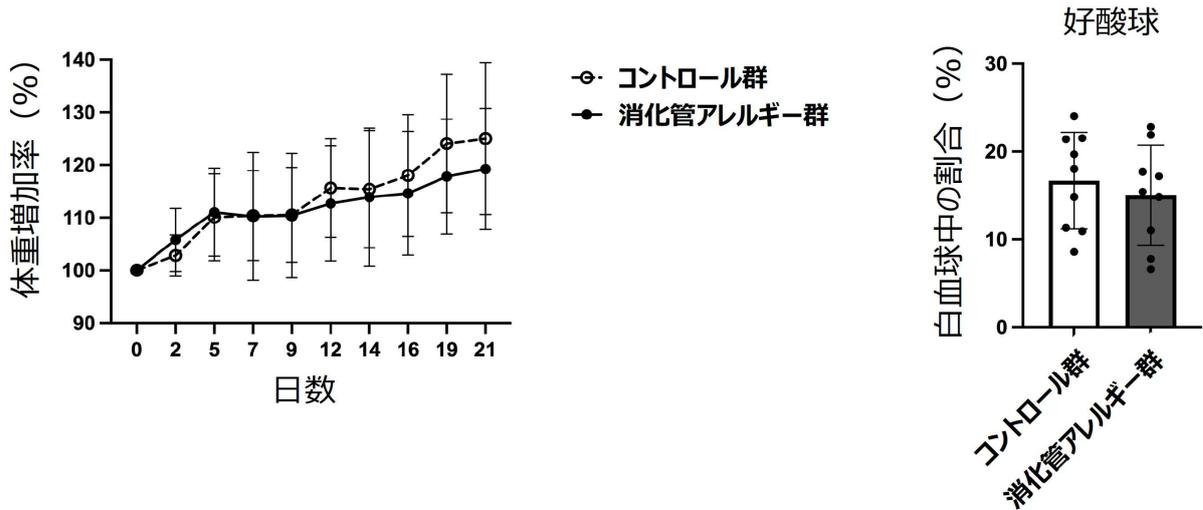


図3：自然リンパ球欠損マウスにおける体重増加及び組織好酸球浸潤

以上の結果から、確立した重症消化管アレルギー動物モデル（食物由来抗原を飲水に混ぜて経口投与する方法）では、好酸球と 2 型自然リンパ球、および 2 型サイトカイン、3 型サイトカイン、炎症性サイトカインが病態に関与している可能性が示唆された。

## (2) 消化管アレルギーの原因となる食物の検討

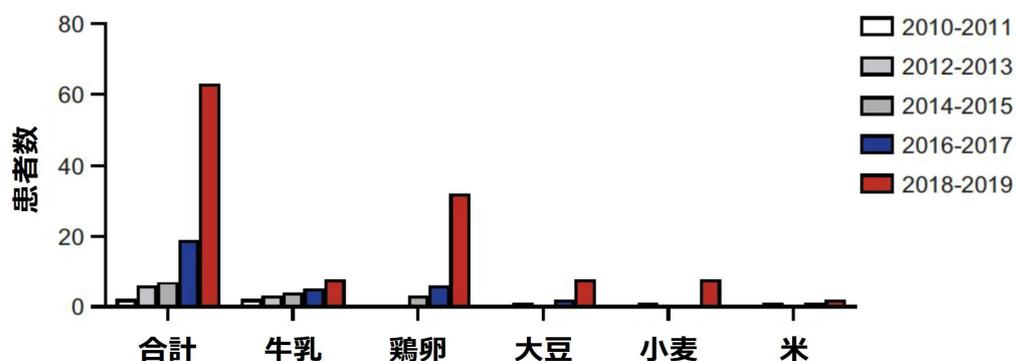
一般的な食物アレルギーは、食物に含まれる蛋白質が原因抗原となり、抗原特異的な IgE 抗体を介したメカニズムで症状が誘発されることが明らかにされている。一方で消化管アレルギーは、必ずしも抗原特異的な IgE 抗体が産生誘導されないことから、抗原特異的 IgE 抗体を介さないメカニズムで誘導されていると考えられているが詳細は不明なままである。

本年度は、近年急激に増加している食物蛋白誘発胃腸炎患者数の推移が、原因となる食物毎に異なるのかについて検討を行った。

その結果、6 つの病院を受診した食物蛋白誘発胃腸炎患者数は 2016 年以降に急激に増加していることが判明した。食物蛋白誘発胃腸炎では牛乳、鶏卵、大豆、小麦、米等が主要な原因食物であることが知られている。本調査では、全ての食物に対する患者数が増加傾向にあったが、中でも鶏卵が原因の食物蛋白誘発胃腸炎患者が急激に増加している実態が明らかとなった。

本邦において鶏卵が原因の食物蛋白誘発胃腸炎患者が急激に増加している原因は不明であるが、

現在まで海外から同様の報告はないことを考慮すると、人種や食習慣あるいは食物自体が急激な増加に関与している可能性がある。本研究成果は、Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice 誌に掲載された。



Akashi et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1110-1112. 一部改変

図4：食物蛋白誘発胃腸炎患者数の経年推移（2010-2019年）

#### 今後の研究活動について

本研究により、消化管アレルギーの病態に関与するメカニズムの一端を明らかにすることができた。また、消化管アレルギーの症状を誘発する食物成分や、経年的患者数変化の傾向も明らかにすることができた。これらの研究成果は、これまで全く明らかにされていない消化管アレルギーの発症要因の究明と、新たな治療/予防方法の開発に資する可能性がある。今後は、消化管アレルギー患者の発症や重症化に関与する遺伝的背景、食習慣等の検討を進めていく必要があると考える。

#### 参考文献

- 1) Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. 2013 Sep;62(3):297-307.
- 2) Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Aug;12(4):297-30.

以上