

ニッポンハム食の未来財団 2022 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	食物アレルギーのアウトグロウにおける抗原特異的 IgD の役割
フリガナ	イトウ ナオヒロ
代表者名	伊藤 尚弘
所属機関 (機関名) (役職名)	福井大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 特命助教
本助成金による 発表論文, 学会発表	1. The dual aspects of IgD in the development of tolerance and the pathogenesis of allergic diseases. Itoh N, Ohshima Y. Allergol Int. 2023;72:227-233.

研究結果要約

【背景】食物アレルギー患者数は年々増加しているが、有効な治療法がなく、原因食物の除去が基本である。しかし、誤食によるアナフィラキシーのリスクがあり、その対応には十分に注意を払う必要がある。治療を目指して、経口免疫療法が研究段階的に行われているが、その効果は不十分で、更には好酸球性消化管疾患の合併の可能性もある。

【目的・方法】本研究は食物アレルギーの耐性獲得の誘導による食物アレルギーの治療、好酸球性消化管疾患の発生機序の解明を目的として行う。具体的には、近年食物アレルギーとの関連が明らかとなっている抗原特異的 IgD を検討することで、抗原特異的 IgD がどのように病態に関わっているかを明らかにする。

【結果】マウスでは、好酸球性消化管疾患を誘導した経皮感作食物アレルギーモデルマウスが抗原特異的 IgD は増加していない一方で、免疫療法モデルマウスでは増加したことを明らかにした。ヒトでは、当初予定していた経口免疫療法を行っている検体数が十分収集できず、横断研究を行い、食物アレルギーの重症度に応じて抗原特異的 IgD が増加傾向にあることを明らかにした。

【今後の予定】今後は、マウスでは免疫グロブリンの再現性を確認すると共に、サイトカインや腸管組織の解析を追加で行う。ヒトでは、引き続き経口免疫療法の検体を収集する予定である。データが十分揃った時点で英文誌に投稿するとともに国内外の学会で発表する。

研究目的

近年、乳幼児の食物アレルギー患者の増加とその対応が社会的問題となっている。食物アレルギーの対応の原則は原因食物の除去であるが、誤食の際には重篤なアナフィラキシー誘発の危険を伴い、死亡例や後遺症を残すことも報告されており、食物アレルギーの治療が課題となっている。

乳幼児期の食物アレルギーは、年齢とともに原因食物の摂取が可能となる耐性獲得（アウトグロウ）が期待されるが、学童期まで持ち越した場合など耐性獲得が困難な場合もある。近年、耐性獲得が困難な食物アレルギー患者に対し、研究段階の治療として経口免疫療法行われているが、十分な成果は得られておらず、更には好酸球性消化管疾患の合併の可能性もある。以上の点から食物アレルギーの免疫療法には多くの課題が残されている。

我々は、このような問題を踏まえ、抗原特異的 IgE と IgD の比が完全除去をする群とその他の群を区別するために有用であるマーカーであることと、食物アレルギーの自然耐性獲得には抗原特異的 IgD が関わっている可能性を明らかにした¹。本研究では、マウスでの研究で食物アレルギーの耐性獲得に至る経過での抗原特異的 IgD の推移やその病態への寄与について明らかにし、さらにヒトにおいても同様症例をコホート研究での検討を行うことで、耐性獲得における抗原特異的 IgD の役割の解明を目的とする。

研究計画及び研究手法

研究内容は大きく 1.マウスでの検討、2.ヒトでの検討に分かれる。

1. マウスでの検討

本研究では、ヒトと同じ経路で食物アレルギーを発症したマウスを利用する²。下痢症状と直腸温の低下でアレルギー症状を評価する。同様の評価を IgD 欠損マウスでも行い、サンプルを採取する。

・実施できた内容

合計 3 グループの検討を行った。1 グループ目は PBS のみを投与し、アウトグロウする割合を検討した。2 グループ目は抗原を投与してその影響を調べた。3 グループ目は更に、免疫療法を行うグループを追加し、免疫グロブリンの測定を行った。

・ 実施できていない内容

データの再現性を確認出来ておらず、再現が確認出来た後に、サイトカイン測定、リンパ球解析、腸管組織の解析を行う予定である。

2. ヒトでの検討

本研究では、経口免疫療法を行う患者の血清を治療段階に応じて収集し、抗原特異的 IgD・IgG4 を検討する。

・ 実施した内容

ヒトでは十分な経口免疫療法を行う人数が確保できず、牛乳アレルギーでの患者血清を用いて、摂取状況に応じて分類し、免疫グロブリンの測定を行った。

・ 実施できていない内容

経口免疫療法の患者の検体数が不足して十分に検討できていない。

結果と考察

・ マウスでの検討内容

結果：

合計 3 グループでの検討を行った。

一度食物アレルギーが発症したマウスがアウトグロウすることを確認し、免疫療法を行ったマウスでは抗原特異的 IgD が増加することを確認した。

考察：

OIT 群ではアレルギー症状である直腸温の低下・下痢症状が改善しており、抗原特異的 IgD が増

加していることが確認出来た。以上から、研究の計画で想定していた、耐性獲得を誘導する上で抗原特異的 IgD が有用であることを示唆する結果であり、今後は再現性を確認するとともに、サイトカインやリンパ球、腸管組織の解析を追加することでより病態に迫れると考えている。

・ ヒトでの検討内容

結果：

牛乳アレルギーの患者でも過去に報じた鶏卵アレルギー患者と同様に、抗原特異的 IgD は耐性獲得の状況に応じて増加傾向にあることを確認した。

考察：

鶏卵と同様に抗原特異的 IgD は牛乳アレルギーが耐性獲得を得るに従い増加傾向をたどることが確認出来た。今後は検体数が集まれば経口免疫療法での推移について確認する予定である。

今後の研究活動について

現在、マウス・ヒトともに想定していた結果が出ている。

マウスについては再現性を確認し、更にサイトカインやリンパ球、腸管組織の解析を追加することでより病態を解明していきたいと考えている。検討を十分行った後に、IgD 欠損マウスを用いるまたは IgD 産生を阻害することで、病態の変化がみられるか否かを確認する予定である。

ヒトにおいては、経口免疫療法を行う患者の検体が想定より収集が困難な状況となっている。このまま継続して検体収集を継続すると共に、検体がある医療施設に共同研究の依頼を行うことで検体の収集を行うことを検討している。

上記で得られたデータについては、英文誌に投稿し、国内外の学会で発表予定である。

参考文献

- 1) Itoh N, Yasutomi M, Kawasaki A, Murai H, Nomura E, Hagihara Y, Ogura K, Ohshima Y.
Ovomucoid-specific IgD increases in children who naturally outgrow egg allergy in a cross-

sectional study. *Allergy*. 2021 Aug;76(8):2607-2609.

- 2) Kawasaki A, Ito N, Murai H, Yasutomi M, Naiki H, Ohshima Y. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1313-1321.

以上