

受賞講演総説

食物アレルギーにおける PGD₂ の 役割解明と治療, 診断への応用

中村 達朗

食物アレルギーは、本来はむしろ有益である食物を食べることで免疫学的機序を介して生体に不利益な症状が惹起される現象である。未だ食物アレルギー病態の全容解明やその診断法や根本的治療法の確立には到っておらず、患者数は増加し続けている。筆者らはこれまで、アレルギー反応の中心的な役割を担うマスト細胞が大量に分泌するプロスタグランジン D₂ (PGD₂) に着目して、食物アレルギーの病態進行メカニズムの解明を試みてきた。また、その成果を応用して新規診断法や治療法開発の可能性を見出している。本総説では、現在までに基礎研究ならびに臨床研究から得られている食物アレルギーの発症メカニズムおよびそれらの診断、治療法についての最新知見を、著者らの報告と合わせて紹介したい。

キーワード：食物アレルギー、プロスタグランジン D₂、バイオマーカー

1. はじめに

今からおよそ 2500 年前にヒポクラテスにより書かれた書物には、「ある男はチーズを食べた後に酷く苦しんだ」という記述が登場する。また、約 2000 年前に編集されたとされる中国の医学書には、「皮膚に病変がある者には避けるべき食物がある」という記載もある¹⁾。このように食物アレルギーは大昔から存在していたようであるが、その発症メカニズムの全貌は未だ明らかにされておらず、統一された診断法や根本的な治療法は確立されていない。それどころか、世界的に患者数、重症化例がともに増加している²⁾。加えて、食生活や衛生面などに関して我々の生活環境は大きく変化し、それとともに新しいタイプの食物アレルギーが出現している。

2. 食物アレルギーの定義・分類・疫学

食物アレルギーは、「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」と定義されている³⁾。原因となる食物を摂取した後に口腔内症状や皮膚症状、消化器症状などが出現する。重篤になるとこれらの症状が同時に多臓器で生じるアナフィラキシーや意識消失を伴うアナフィラキシーショックを引き起こし、最悪の場合患者は死に至る。

食物アレルギーは、immunoglobulin E (IgE) 介在型と非介在型の大きく 2 種類に分類される。即時型食物アレル

ギー（いわゆる食物アレルギー）や口腔内アレルギー症候群などは、IgE 介在性に生じ、2 時間以内に症状が出現する⁴⁾。新生児期もしくは乳児期にミルクまたは母乳の摂取を開始した後に発症する新生児-乳児消化管アレルギーは、必ずしも IgE を必要としないために非 IgE 介在型に分類される³⁾。

本邦での食物アレルギーへの罹患率は、乳幼児で 5~10% と最も罹患率が高く、年齢が上がるにつれてその割合は減少していく。患者数は世界的に増加しており、過去 10 年間で約 2 倍に急増している²⁾。

3. 食物アレルギーの発症メカニズム

食物アレルギーは、何らかの原因で食物に含まれる抗原に対する IgE が産生され、それがマスト細胞に結合する“感作”が成立した後、再度、抗原が体内に侵入することでマスト細胞が活性化して症状が“惹起”される⁴⁾。これら、「感作相」と「惹起相」それぞれについてのメカニズム解明が進められている。

従来、食物アレルギーは、経口摂取した原因となる抗原が、バリア機能が未熟な腸管、いわゆる leaky gut を介して体内に侵入することで、感作が成立すると考えられていた。しかし 2008 年に、皮膚を介して感作が成立するという二重抗原曝露仮説が提唱されて以降、皮膚感作が主たる経路であるとする様々な疫学的、実験的根拠が報告されている⁵⁾。例えば、小麦加水分解物を含有する洗顔石鹸を使用した



人々が小麦アレルギーを発症した例や、皮膚のケラチン層でバリア機能を強固にするフィラグリンをコードする遺伝子に変異があると、食物アレルギーの罹患リスクが上昇することなどが報告されている^{6,7)}。マウスを用いた検討では、炎症状態にある皮膚に抗原を曝露すると、皮膚由来の thymic stromal lymphopoietin (TSLP) によって活性化された好塩基球を介して抗原特異的 IgE が産生されることも証明されている^{8,9)}。

惹起相はマスト細胞が活性化して様々な種類の生理活性物質を分泌することで開始される。マスト細胞数が主に腸管組織中で増加すると重症化する¹⁰⁾。実際、食物アレルギー患者の腸管ではマスト細胞数が増加していることが報告されている¹¹⁾。Chen らは、T 細胞由来の IL-4 が IL-9 を産生する粘膜マスト細胞 (MMC9) を動員して、MMC9 自身が産生する IL-9 により腸管マスト細胞数が増加すること、食物アレルギー患者の十二指腸で IL-9 の遺伝子発現が上昇していることを報告している¹²⁾。IL-4 に加えて IL-9 は、特に食物アレルギーの病態進行に重要なサイトカインであることが示唆される。

4. 食物アレルギーとプロスタグランジン D₂

PGD₂ は、アラキドン酸から造血器型 PGD 合成酵素 (hematopoietic PGD synthase : H-PGDS) により代謝されて産生される。マスト細胞は H-PGDS を高発現しており、活性化すると大量の PGD₂ を分泌する¹³⁾。これまで筆者らは、マスト細胞が分泌する PGD₂ に着目し、その惹起相に果たす役割を検討してきた (図 1)。食物アレルギーを誘導した H-PGDS 欠損マウスでは、野生型マウス (WT) と比較して、腸管へのマスト細胞浸潤が顕著に増加し、アレルギー症状も悪化した。マスト細胞欠損マウスに H-PGDS 欠損マスト細胞を再構成した場合も、同様にマスト細胞数

が増加してアレルギー症状が悪化した。H-PGDS 欠損マウスの骨髄由来マスト細胞では、マスト細胞の遊走を促進する stromal cell-derived factor-1 の産生量が増加しており、この増加は PGD₂ 受容体 DP1 の刺激により抑制された。これらの結果から、マスト細胞由来の PGD₂ は自身の DP1 受容体を介して遊走因子の産生を抑え、マスト細胞数の増加を抑制することで症状進行を負に制御していることが明らかとなった (図 1-①)¹⁴⁾。

続いて、PGD₂-DP1 シグナルの強化が食物アレルギーの発症と進行を抑制する可能性を検討した。WT を用いて作製した食物アレルギーモデルマウスに、症状を発症させる前から DP1 作動薬を投与すると、マスト細胞浸潤とそれに伴うアレルギー症状がほぼ完全に抑制された。さらに、アレルギー症状を発症させた後に DP1 作動薬を投与してもアレルギー症状は改善し、その時マスト細胞の浸潤とともに脱顆粒も抑制されていた (図 1-②)¹⁵⁾。

最後に、重度のアレルギーであるアナフィラキシー反応における PGD₂ の役割を検討した。マウスアナフィラキシーモデルでは、広範囲のマスト細胞が活性化することで全身性に血管透過性が亢進して体温が低下する。H-PGDS 欠損マウスおよび Cre/loxP システムを用いて作製したマスト細胞特異的 H-PGDS 欠損マウスでは、抗原抗体反応およびマスト細胞活性化剤誘発性の血管透過性亢進と体温低下の程度が、WT のそれと比較して著しく増大した。このアナフィラキシー反応の増大は、DP1 受容体欠損マウスでも同様に観察されたことから、PGD₂ は DP1 受容体を介してアナフィラキシー反応を抑制していることが示唆された。加えて、DP1 受容体作動薬は、H-PGDS 欠損マウスのみならず WT マウスにおいてもアナフィラキシー反応を減弱した (図 1-③)¹⁶⁾。

以上の結果から、食物アレルギー疾患の惹起相において

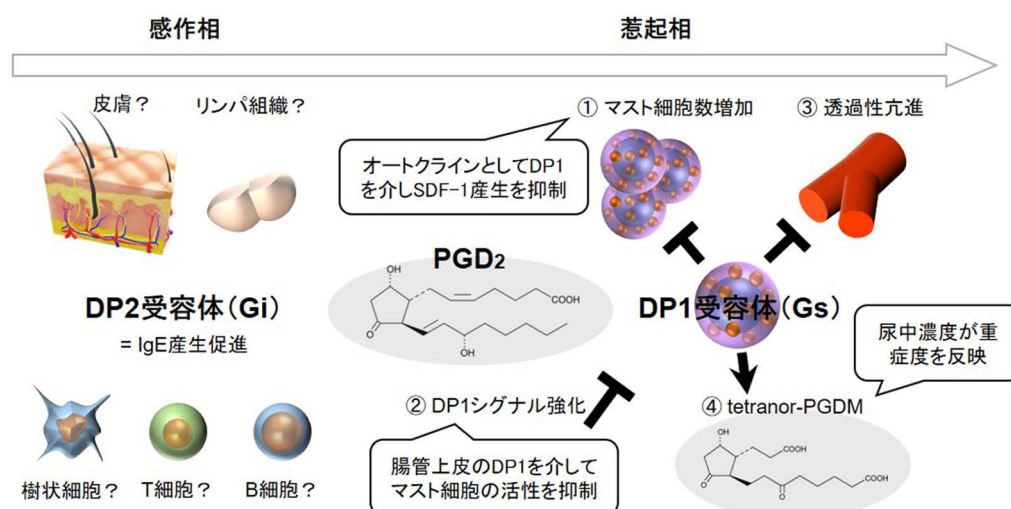


図 1 食物アレルギーにおける PGD₂ の役割

感作相では、PGD₂-DP2 (CRTH2) シグナルは IgE の産生を促進するが、詳細なメカニズムは未だ不明である。惹起相では、マスト細胞から分泌される PGD₂ は DP1 受容体を介して、①オートクラインで自身の DP1 受容体を刺激して stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) 産生を抑制して過剰なマスト細胞浸潤、および、③血管透過性の過剰な亢進を抑制して病態のさらなる悪化を制御している。②外因的な DP1 受容体のシグナル強化は、上皮細胞に発現する DP1 受容体を介してマスト細胞の脱顆粒や浸潤を抑制することで発症や進行を抑制する。④ PGD₂ の尿中代謝産物である tetranor-PGDM はマウスおよびヒトで食物アレルギーの重症度を反映する。

PGD₂ は、DP1 受容体を介してマスト細胞の活性化を抑制し、病態進行にブレーキをかける内因性の抑制因子であること、PGD₂-DP1 シグナルを外因性に刺激することで発症や進行を抑制する効果があることが明らかとなった。

5. 食物アレルギーの診断法

食物アレルギーの診断は、現在以下の手順で行われている。①問診で原因食物の候補を特定し、②その食物に対する特異的 IgE 価の測定を行い感作状態の有無を確認する。③除去食を行い、耐性が獲得されない場合、④必要に応じて食物抗原負荷試験を行う²⁾。

特異的 IgE 価は古くからアレルギーの診断に用いられている。IgE 価と症状が誘発される確率の関係を示したプロバビリティーカーブが作製されているが、必ずしも一致しない場合があり、あくまで診断指標の一つとして利用される場合が多い。しかし近年、特異的 IgE が結合するエピトープを有するタンパク質（アレルゲンコンポーネント）の解析が進み、それぞれに特異的な IgE 価を測定することで診断精度が上昇したことが報告されている。例えば、ピーナツアレルギーでは、粗抗原（whole peanut extract）特異的 IgE 価では、約 12.7 ng/ml 以上の IgE 値を陽性とした場合、感度（ピーナツアレルギー群で抗体陽性となる割合）75.4、特異度（非ピーナツアレルギー群で抗体陰性となる割合）94.2 であったのに対し、コンポーネント Ara h 2 特異的 IgE 価による診断では、約 0.84 ng/ml 以上を陽性としたとき、感度 100.0、特異度 96.1 に上昇したことが示されている¹⁷⁾。

現在、食物アレルギーの確定診断に用いられている検査法は食物抗原負荷試験である。これは、原因として疑われるもしくは確定済の食品を、単回または複数回に分割して摂取させ、症状の有無やその重症度を確認することで、原因食品の特定と安全摂取可能量（閾値）を決定する検査である¹⁸⁾。重症度診断は、出現した症状を医師の所見と患者の主訴によりスコア化する手法で評価されている。Sampson らのグレード分類など、統一された基準をもとにスコアが決定されるが、医師患者双方の主観的な判断に依存する可能性を否定できない^{18,19)}。加えて、言葉を話さない乳幼児の症状や心理的なストレス下での症状を正確に把握することが難しい²⁰⁾。食物抗原負荷試験の精度と安全性をより高めるために、客観的かつ再現性高く重症度を判定することができる指標が必要とされている。

筆者らは、PGD₂ の最も主要な尿中代謝産物である tetranor-PGDM の濃度が食物アレルギーモデルマウスとヒト食物アレルギー患者の尿で上昇し、かつ、重症度と正に相関することを報告してきた（図 1-④）^{21,22)}。非侵襲的かつ客観的数値で重症度を評価することができる尿中 tetranor-PGDM は、食物アレルギー診断の精度を上げ、疾患の維持管理や治療の成功率を上昇させる指標となることが期待される。

6. 食物アレルギーの治療法

食物アレルギーの根本的治療が期待できる治療法の一つに免疫療法がある。免疫療法は、原因抗原を経皮もしくは経口的に継続摂取することで、摂取量の閾値を上昇させて脱感作状態に到達させる、また、究極的には耐性獲得を目指す治療法である²⁾。現状、治療効果を示す指標が未だないために、摂取量や摂取継続期間などの治療方法の標準化が達成されていない²³⁾。実際、これまで多くの臨床研究が実施されているが、脱感作状態に留まり耐性獲得にまで至らなかった結果が少なくない²³⁾。また、治療効果に影響すると考えられるアナフィラキシーなどの副反応や日常生活での予期せぬ抗原摂取を排除することが難しい²⁴⁾。食物アレルギーにおける免疫療法は、いまだ発展途上の治療法であるが、今後の発展が望まれる。

食物アレルギーを含むアレルギー性疾患を根本的に治療するためには、IgE 産生を抑制する必要がある。しかし、未だその方法は開発されていない。オマリズマブは、IgE を中和することで抗アレルギー効果を発揮するヒト抗ヒト IgE モノクローナル抗体である²⁵⁾。2020 年現在、本邦では既存治療で効果不十分な重症気管支喘息、慢性じんましん、最重症季節性アレルギー性鼻炎への適応が承認されている。臨床応用されたことで、本来の IgE 中和効果の他に、マスト細胞や好塩基球上の IgE 受容体（FcεRI）発現量を減少させる効果や、既に FcεRI に結合した IgE を脱離させる効果があることも明らかになっている^{26,27)}。加えて最近、未だ詳細なメカニズムは不明であるが、IgE 産生 B 細胞に作用することで IgE 産生を抑制する効果も報告されている²⁸⁾。しかし一方で、発症を抑制し続けるためには投与を継続する必要があることや、IgG と複合体を形成することで好中球を介したアナフィラキシーを誘導する場合があるなど、課題も残されている^{29,30)}。現在、オマリズマブを改変した複数の抗 IgE 抗体の臨床試験が進められている³¹⁾。今後、新規抗 IgE 抗体によるアレルギー性疾患の根本的治療の実現が期待される。

PGD₂ の第二受容体である DP2 受容体は chemoattractant receptor-homologous molecule on T helper 2 (Th2) cells (CRTH2) 受容体とも呼ばれるように、Th2 細胞の走化性を担う受容体として同定された³²⁾。マウスを用いた検討から CRTH2 の特異的遮断薬が IgE 産生を抑制することが示されており、CRTH2 が IgE 産生を促進することが示唆される³³⁾。筆者らも CRTH2 欠損マウスを用いた検討から同様の現象を見出しており、現在その詳細なメカニズムを検討している（図 1、感作相）。

7. おわりに

1966 年、石坂公茂らにより IgE が発見されことを機に、アレルギー性疾患の病態理解が飛躍的に進んだ³⁴⁾。約 55 年経過した現在、病態発症メカニズム解明が日々進められているが、未だ全容解明には至っていない。それどころか、患者数は増加し続けている。2000 年代になり、これまで

有害な免疫反応の暴走と考えられてきたアレルギーは、生物毒に対する生体防御反応であることがマウスを用いた検討で実証され、アレルギー本来の存在の意義が示唆された^{35,36)}。食物アレルギーを含むアレルギー性疾患の病態をより深く理解するためには、アレルギー反応を「疾患」と「生体防御反応」の双方から総合的に考察することが必要であり、それが効果的な治療法の開発へと繋がると考えられる。筆者らは、生体防御反応としてのアレルギーにおいても PGD₂ は重要な役割を担うことを見出している。今後、「病態としてのアレルギー」と「生体防御反応としてのアレルギー」という異なる視点で PGD₂ の役割を考察することで、食物アレルギーの病態進行メカニズムの解明に貢献したいと考えている。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cohen SG. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1521-1524.e1.
- 2) Sampson HA. Allergol Int. 2016;65:363-369.
- 3) Ebisawa M, et al. Allergol Int. 2017;66:248-264.
- 4) Tordesillas L, et al. Immunity. 2017;47:32-50.
- 5) Lack G. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1331-1336.
- 6) Fukutomi Y, et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:531-533.e1-3.
- 7) Venkataraman D, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:876-882.e4.
- 8) Noti M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1390-1399.
- 9) Hussain M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:223-234.e5.

- 10) Brandt EB, et al. J Clin Invest. 2000;112:1666-1677.
- 11) Reimann HJ, et al. Am J Gastroenterol. 1988;83:1212-9.
- 12) Chen C, et al. Immunity. 2015;43:788-802.
- 13) Murakami M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:6107-6111.
- 14) Nakamura T, et al. Nat Commun. 2015;10:67514.
- 15) Nakamura T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:2290-2293.e4.
- 16) Nakamura T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:630-632.e9.
- 17) Nicolaou N, et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:684-685.
- 18) Sampson HA. Pediatrics. 2003;111:1601-1608.
- 19) Niggemann B. Allergy. 2010;65:2-6.
- 20) Maeda S, et al. Sci Rep. 2017;7:17687.
- 21) Inagaki S, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1634-1636.e10.
- 22) Presta LG, et al. J Immunol. 1993;151:2623-2632.
- 23) Wood RA. J Invest Allergol Clin Immunol. 2017;27:151-159.
- 24) Kim EH, et al. Allergy. 2020;75:1337-1346.
- 25) Laustsen G, et al. Nurse Pract. 2004;29:8-21.
- 26) Lin H, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:297-302.
- 27) Eggel A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1709-1719.e8.
- 28) Chan MA, et al. Clin Transl Allergy. 2013;3:29.
- 29) Lieberman PL, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1734-1736.e4.
- 30) Balbino B, et al. J Clin Invest. 2020;130:1330-1335.
- 31) Guntern P, et al. Allergy. 2020;00:1-12.
- 32) Hirai H, et al. J Exp Med. 2001;193:255-261.
- 33) Boehme SA, et al. Int Immunol. 2009;21:1-17.
- 34) Ishizaka K, et al. J Immunol. 1966;97:840-853.
- 35) Metz M, et al. Science. 2006;313:526-530.
- 36) Marichal T, et al. Immunity. 2013;39:963-975.

The role of prostaglandin D₂ in food allergy and its potential for new diagnosis and therapy methods

Tatsuro Nakamura

Department of Animal Radiology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Abstract. Food allergy is an immune-mediated adverse reaction to food. The patients with food allergy are increasing year by year. Since the mechanisms of food allergy are largely unknown, there are still no standardized diagnosis and treatment methods. Authors have investigated the role of prostaglandin D₂ in food allergy and find some new insight that contribute to reveal the mechanisms of the onset and progression of food allergy. In this paper, I introduce our novel findings and recent understanding of basic mechanisms underlying food allergy.