

2020年11月2日

東北大学大学院医学系研究科

アレルギー性皮膚炎の新しい制御メカニズムを発見

- 脂質栄養を介した新たなアレルギー予防の可能性 -

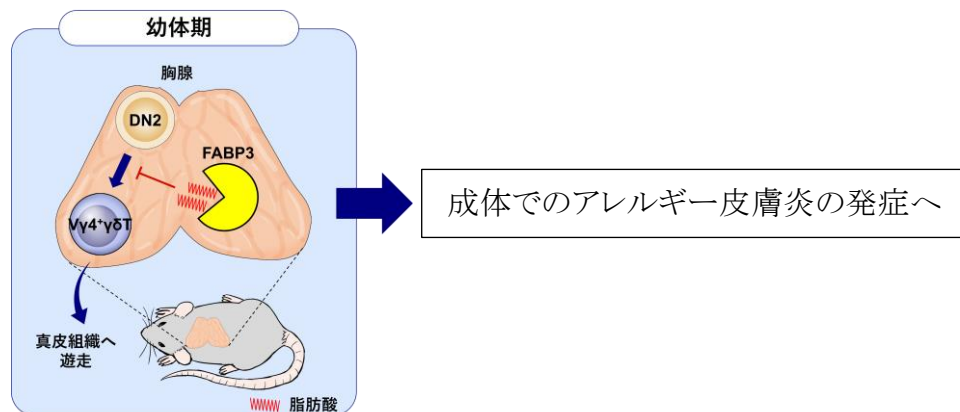
【発表のポイント】

- アレルギー性皮膚炎^{注1}の発症制御に脂肪酸結合タンパク質 3 型 (FABP3)^{注2}が関与することを発見しました。
- FABP3 を生成しない遺伝子欠損マウスの幼体では、皮膚炎症に関与するリンパ球の分化、および皮膚への局在が亢進し、成体でアレルギー性皮膚炎を引き起こす一因となることを見出しました。
- 妊娠期の母体における脂質栄養摂取が、子におけるアレルギー疾患発症の可能性に関与することを示唆しています。

【概要】

アレルギー性皮膚炎は接触アレルギーによって引き起こされる皮膚炎の一種です。東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野の小林周平助教と大和田祐二教授らの研究グループは、アレルギー性皮膚炎の発症制御において脂肪酸結合タンパク質 3 型 (FABP3) が重要な役割を果たしていることを明らかにしました。本研究成果は、幼体における脂質の摂取量や組成が、成長後のアレルギー性皮膚疾患の発症および増悪に影響している可能性を初めて明らかにした重要な報告です。将来的に、発達期の栄養コントロールによるアレルギー疾患発症予防へと発展することが期待されます。

本研究成果は、2020年10月22日欧州アレルギー学会雑誌 *Allergy* 誌(電子版)に掲載されました。



【研究内容】

アレルギー病態には、遺伝的・環境的要因が複雑に関与することが知られています。近年、食物からの栄養摂取により免疫細胞の機能が変化し、アレルギー病態に影響を与える可能性が示されていますが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多く残されています。

脂肪酸結合タンパク質 3 型 (FABP3) は、水に不溶な長鎖脂肪酸を細胞内で輸送するためのタンパク質です。神経細胞や骨格筋など体内の種々の細胞に広く発現していますが、免疫細胞における分子機能、ひいてはアレルギー病態との関与については明らかではありませんでした。

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野の小林周平(こばやし しゅうへい) 助教と大和田祐二(おおわだ ゆうじ) 教授の研究グループは、同免疫学分野、および、慶應義塾大学医学研究科との共同研究により、FABP3 がアレルギー性皮膚炎の発症制御に関与することを発見しました(図 1)。

研究グループは初めに、免疫組織である脾臓の免疫細胞において FABP3 の遺伝子の発現を網羅的に調べ、リンパ球(T リンパ球)の一部の集団で FABP3 が発現していることを見出しました。そこで、T リンパ球が原因となる病態モデルとされる薬剤誘導アレルギー性皮膚炎マウスを用いて、リンパ球における FABP3 の機能とアレルギー病態への関与について検証しました。その結果、FABP3 欠損マウスでは、アレルギー性皮膚炎を誘導した耳が対照(野生型)マウスよりも顕著に腫れており、皮膚炎症の増悪に関与する炎症因子 IL-17^{注3}を産生する T リンパ球(V γ 4+ γ δ T リンパ球)^{注4}も集積していました(図 2、3)。興味深いことに、アレルギー性皮膚炎を誘導する前においても、FABP3 欠損マウスでは皮膚組織における V γ 4+ γ δ T 細胞の割合が増加していました。

そこで、幼体における T リンパ球の分化の場である胸腺^{注5} および成熟後に皮膚に集積する γ δ T 細胞を調べた結果、幼体期の FABP3 欠損マウスにおいて、胸腺および皮膚において V γ 4+ γ δ T リンパ球の割合が有意に増加していました。つぎに、幼体マウスの胸腺から細胞を分取し、FABP3 の発現を調べた結果、一部の細胞(DN2 細胞)で強く発現していることが明らかとなりました。さらに、幼体期の野生型および FABP3 欠損マウス由来の DN2 細胞の T リンパ球へ分化する能力を試験管内で解析したところ、FABP3 欠損マウス胸腺由来の DN2 細胞は V γ 4+ γ δ T リンパ球への分化が顕著に亢進していました(図 3)。

結論:これらの結果は、FABP3 欠損による胎児期または新生児期における脂質の恒常性の破綻が、成人期のアレルギー性疾患の発症に影響を与える皮膚の V γ 4+ γ δ T リンパ球の分化を促進することを示しています。本研究成果は、胎児期あるいは幼体期に摂取する脂質の量や組成が、成長後のアレルギー性皮膚疾患の発症や増悪に影響する、という DOHaD 仮説^{注6}に基づいた新規の成果です。将来的に、アレルギー疾患への新たな予防・治療戦略を提供できる可能性があります。

支援:本研究は、日本学術振興会研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. アレルギー性皮膚炎: アレルギー物質の皮膚接触によって引き起こされる皮膚炎の一種。一度、アレルギー反応が起きた個体で、再び同じアレルギー物質に触れると、皮膚に炎症性細胞が集積して皮膚炎症を引き起こす。
- 注2. 脂肪酸結合タンパク質 (Fatty acid-binding protein; FABP): 水に不溶な長鎖脂肪酸に結合する細胞内タンパク質。細胞内における長鎖脂肪酸の動態を調節し、様々な生体反応に関与すると考えられている。
- 注3. IL-17 (インターロイキン 17): 様々な免疫細胞から産生される炎症因子の一種。自己免疫疾患やアレルギー性炎症疾患などに強く関与することが知られている。
- 注4. $\gamma\delta$ T 細胞: T 細胞の一種で、自然免疫細胞として機能する一方で、獲得免疫系の機能も有する。
- 注5. 胸腺: アレルギー応答などに重要な T 細胞の分化・成熟が生じる組織。同様に胸腺細胞からの $\gamma\delta$ T 細胞分化も生じる。
- 注6. DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease): “胎児期や生後直後の健康・栄養状態などの環境要因が、成人期の健康ひいては特定の疾患への罹患率に強く影響を及ぼす” という概念。

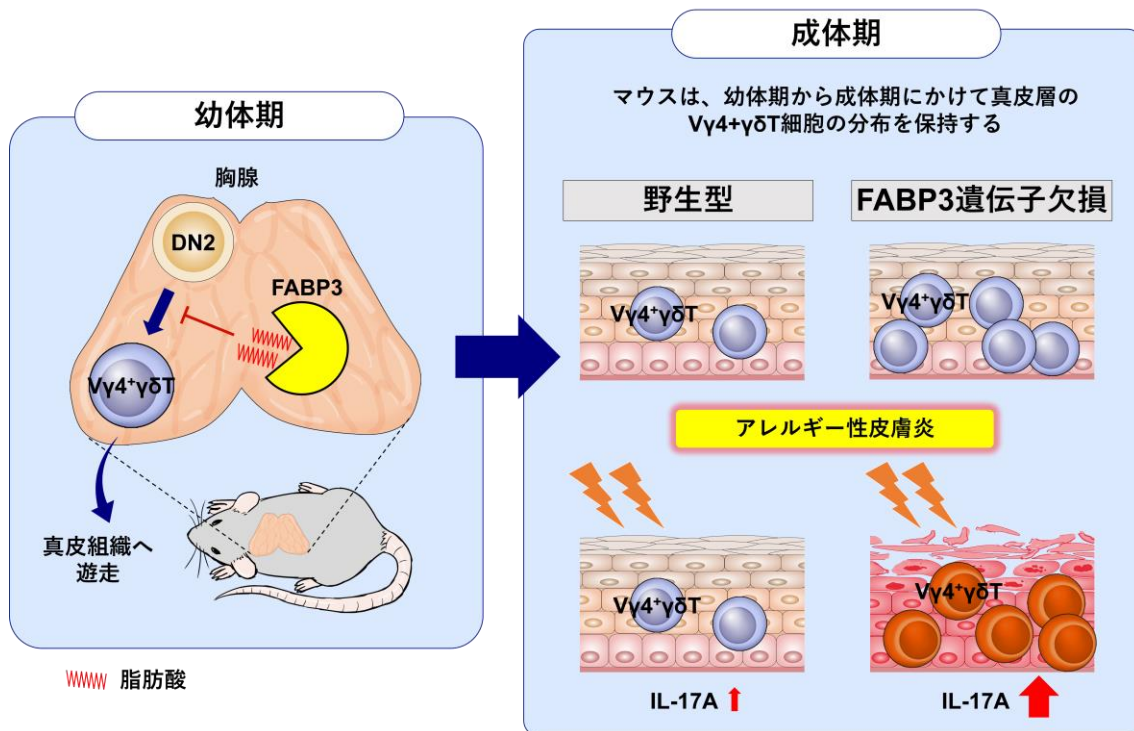


図 1. 本研究の概要図

FABP3 は、幼体期の胸腺における $V\gamma 4^+\gamma\delta T$ 細胞の分化を抑制する。胸腺で分化した $V\gamma 4^+\gamma\delta T$ 細胞は皮膚の真皮層へ遊走し、幼体期から成体期に至るまで、真皮層の $V\gamma 4^+\gamma\delta T$ 細胞の偏在は保持され、成人期における接触性過敏症の発症および増悪に制御する。

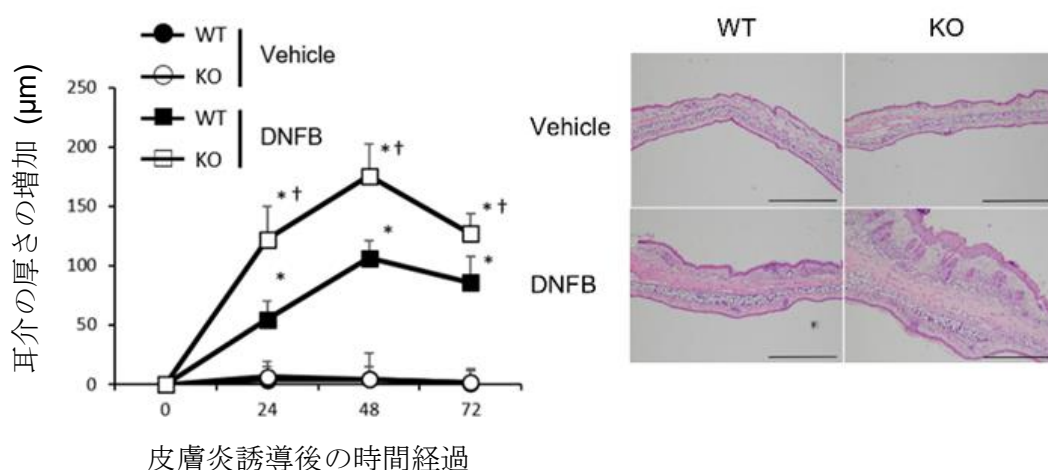


図 2. FABP3 欠損マウスはアレルギー性皮膚炎が増悪する。アレルギー性皮膚炎誘導後、炎症により FABP3 欠損マウスの耳がより腫れている。

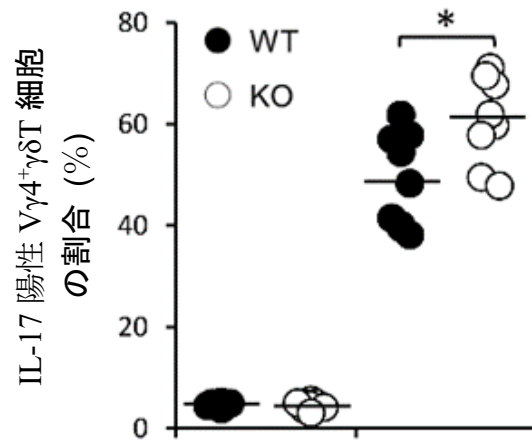


図 3. FABP3 欠損マウスでは、IL-17 陽性 Vγ4+γδT 細胞が真皮への集積が増加する。

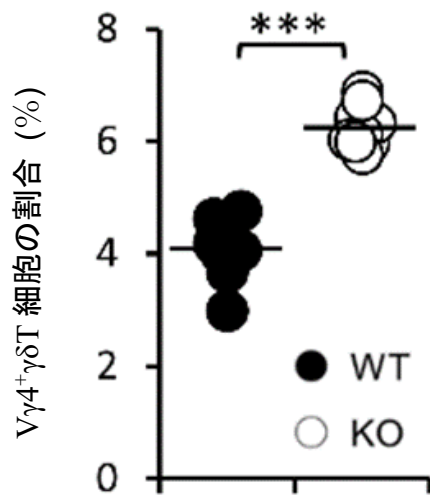


図 4. 幼体の FABP3 欠損マウス胸腺由来の DN2 細胞は Vγ4+γδT 細胞へ分化の割合が増加する。

【論文題目】

Title: Fatty acid-binding protein 3 controls contact hypersensitivity through regulating skin dermal V γ 4⁺ γ / δ T cell in a murine model

Authors: Shuhei Kobayashi*, Hai The Phung, Yoshiteru Kagawa, Hirofumi Miyazaki, Yu Takahashi, Atsuko Asao, Takashi Maruyama, Akihiko Yoshimura, Naoto Ishi, Yuji Owada*

*corresponding author

タイトル: 「脂肪酸結合タンパク質 3 型は、マウスモデルにおいて、皮膚真皮層の V γ 4⁺ γ / δ T 細胞を制御することにより接触性過敏炎を調節する」

著者名: 小林周平*、フォン・テ・ハイ、香川慶輝、宮崎啓史、高橋佑、浅尾敦子、丸山貴司、吉村昭彦、石井直人、大和田祐二*

*責任著者

掲載誌: Allergy

DOI: 10.1111/ALL.14630

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科器官解剖学分野

教授 大和田 祐二(おおわだ ゆうじ)

電話番号: 022-717-8039

Eメール: owada@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp