

PRESS RELEASE

報道機関 各位

平成 31 年 3 月 29 日

“アレルギーを制御する物質がコレラ菌抽出物の中にあった” ～アレルギー発症制御の治療法応用に期待～

IgE 抗体は肥満細胞などを介してアレルギー発症を誘導する重要な役割を担っており、アレルギー制御の標的のひとつになっています。愛知医科大学医学部感染・免疫学講座の山崎達也助教、高村祥子教授らの研究グループは、国立研究開発法人産業技術総合研究所・創薬基盤研究部門、順天堂大学・アトピーセンター、熊本大学・薬学部及び愛知医科大学分子医科学研究所との共同研究により、IgE の機能を阻害してアレルギーを制御する物質がコレラ菌抽出物の中にあることを見出しました。本研究により、本物質を応用した新たなアレルギー制御剤の開発が期待されます。本研究成果は、2019 年 3 月 5 日に米国科学誌 『The Journal of Biological Chemistry』 でオンライン公開されました。

I. 研究の背景

私たちの体の中で産生される主な抗体には IgA, IgD, IgE, IgG, IgM の 5 種類があり、中でも IgE は皮膚にアレルギー反応を誘導する物質として今から 50 年以上前に発見され、即時型 I 型アレルギーの主役を担っている抗体です。組織や末梢血中の肥満細胞や好塩基球は IgE に高い親和性を持つ受容体 (Fc レセプター) を発現しており、ダニアレルギーなどの抗原が入ってくるとそれに反応した IgE がこれら IgE 受容体に結合して、肥満細胞や好塩基球からのヒスタミンやサイトカインの産生及び放出を促し、アレルギー反応を誘導します。このことから IgE はアレルギー治療の主な標的の一つとして取り上げられてきました。例えば IgE が Fc レセプターに結合するのを防いでアレルギー反応を抑える薬剤もあり、治療効果を上げていますが、薬剤投与開始がアレルギー発症後日数がたってからでは効果が出にくいという問題があり、このため IgE を標的とする新たな治療方法の開発が望まれています。

IgE は 5 種類の抗体の中で最も糖鎖修飾されている抗体でもあります。糖鎖とは糖がつながりあった一群の化合物のことですが、細胞表面のタンパク質や分泌されるタンパク質はほとん

PRESS RELEASE

どがこの糖鎖をもっています。どのような構造の糖鎖を持っているのかがそのタンパク質そのものの構造や機能に大きく影響します。したがって IgE は糖鎖修飾の影響を大きく受けやすく、このため IgE 糖鎖も治療標的として考えられましたが、IgE 糖鎖特異的に作用する薬剤はこれまで存在しませんでした。

II. 研究内容

本研究グループは、市販のコレラ菌抽出物である Receptor destroying enzyme (RDE) の中に IgE の抗原への結合能を阻害する物質が存在することを、別の研究を行っている最中に偶然見出しました。

RDE で処理した IgE は未処理の IgE と比べて抗原への結合能が大きく低下し、また IgE の分子量も低下していました。以上の変化は精製 IgE だけでなく、抗体遺伝子で強制発現させた細胞上清中の IgE や、マウスの血清中に存在する IgE でも認められました。またこれらの RDE 処理に伴う変化は IgG では認めませんでした。

また肥満細胞に IgE と抗原を順次加えて活性化させヒスタミンやサイトカイン産生を見る実験系では、RDE 処理後 IgE の場合にはいずれの産生も大きく減少しました。さらにマウスに IgE と抗原とを順次加えて即時型アレルギーである受動皮膚アナフィラキシーを見る実験系においても、RDE 処理後 IgE の場合には耳の末梢血管の透過性亢進や血管外への血液成分漏出が、ほとんど認められませんでした。以上より RDE は IgE の機能を阻害し、肥満細胞を介する即時型アレルギー反応を起こさなくする作用があることが分かりました。

RDE 処理後 IgE は分子量が変化していたことや、IgE は糖鎖修飾の影響を受けやすいことなどから RDE 処理前後の糖鎖修飾の違いをレクチンマイクロアレイで検討したところ、RDE 処理で特に LEL, PHA-L に結合する分岐鎖糖鎖が影響を受けることが分かりました。RDE の IgE への作用は、RDE を熱処理すると失われることから IgE の糖鎖に特異的に影響する酵素によるものである可能性が考えられました。

III. 今後の展開

今回の研究成果から、コレラ菌のような細菌の抽出物の中に、IgE を阻害してアレルギー発症を制御する物質があることが分かりました。最近ではアレルギー疾患が増加したのは環境が衛生的になったからではないか？という衛生仮説 (Hygiene Hypothesis) が取りざたされていま

PRESS RELEASE

す。抗生物質投与や抗菌・除菌製品がそれほど身近ではなく感染暴露がもっと多かった時代には、今ほどアレルギー発症率は高くなかったということにおいて、今回の結果が関連しているかもしれません。今後の研究開発により、本研究を基にした IgE 糖鎖特異的に作用する薬剤の開発が期待されます。

コレラ菌抽出物(RDE)でIgEを処理すると・・・

1. 糖鎖へ作用
2. 受容体への結合能低下
3. アレルギー誘導の低下

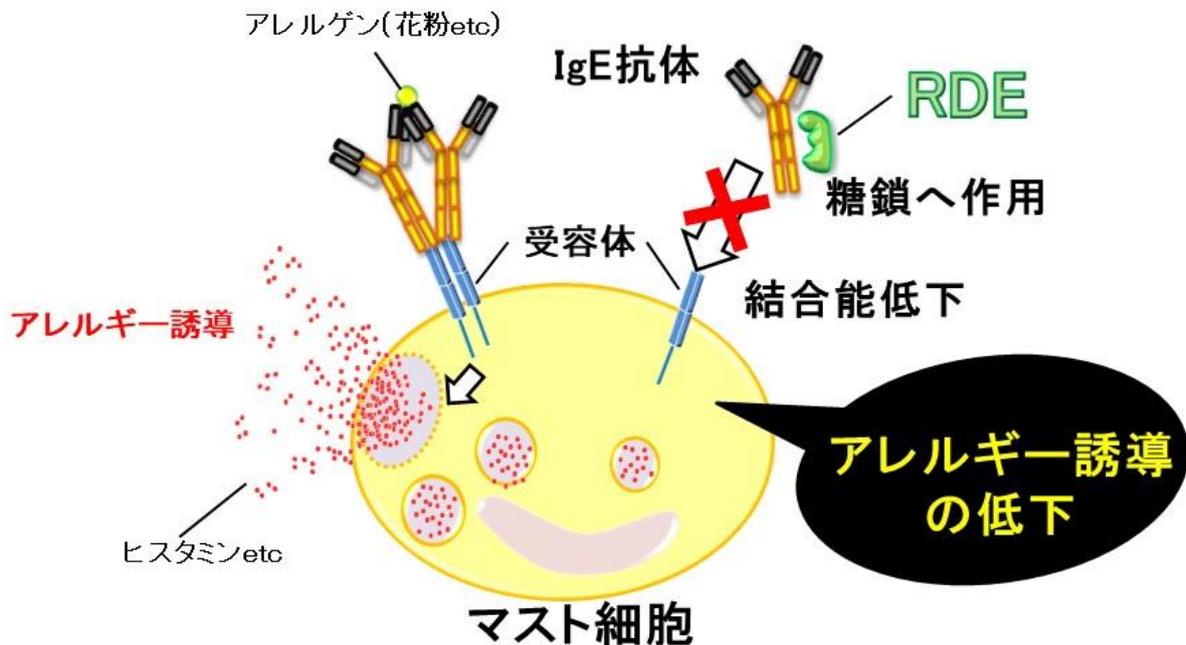


図 1 コレラ菌抽出物 (RDE) による IgE への作用機序

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、平成 31 年 3 月 4 日 (米国東海岸時間), Journal of Biological Chemistry 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名：

Receptor destroying enzyme (RDE) from *Vibrio cholerae* modulates IgE activity and reduces the initiation of anaphylaxis (コレラ菌由来の RDE が IgE 活性を制御しアナフィラキシー発症を抑える)

山崎達也 (Tatsuya Yamazaki)¹, 乾匡範 (Masanori Inui)¹, 比江森恵子 (Keiko Hiemori)²,

PRESS RELEASE

伴野勸(Susumu Tomono)¹, 伊藤誠(Makoto Itoh)¹, 一文字功(Isao Ichimonji)¹, 中島昭奈(Akina Nakashima)¹, 高木秀和(Hidekazu Takagi)¹, Mrityunjoy Biswas¹, 伊沢久未(Kumi Izawa)^{3,4}, 北浦次郎(Jiro Kitaura)^{3,4}, 今井輝子(Teruko Imai)⁵, 杉浦信夫(Nobuo Sugiura)⁶, 館野浩章(Hiroaki Tateno)², 高村(赤司)祥子(Sachiko Akashi-Takamura)¹

¹ 愛知医科大学 医学部感染・免疫学講座

² 国立研究開発法人 産業技術総合研究所・創薬基盤研究部門

³ 順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター

⁴ 東京大学医科学研究所細胞療法・幹細胞シグナル制御分野

⁵ 熊本大学薬学部 薬物送達学分野

⁶ 愛知医科大学 分子医科学研究所

【本研究成果のポイント】

- コレラ菌抽出物の中に、マウス IgE の機能を選択的に阻害する物質があることを見出した。
- この物質で処理した IgE はマウスのアレルギー（皮膚アナフィラキシー）反応を起こせなくなることを見出した。
- この物質は、熱処理で活性を失うことや、この物質で処理すると IgE の糖鎖が変化することから IgE の糖鎖に影響する酵素である可能性が考えられた。
- これらの結果は、『アレルギー疾患の増加は環境が衛生的になったためである』という衛生仮説にも関連し、新たなアレルギー制御剤の開発につながる可能性がある。

本件に関するお問い合わせ先（研究内容）

愛知医科大学医学部 感染・免疫学講座
教授・高村 祥子

TEL : 0561-62-3311 (内線 12366, 12310)

FAX : 0561-63-3645

e-mail: sachiko@aichi-med-u.ac.jp

（報道に関すること）

愛知医科大学 庶務課

Tel: 0561-61-5396, Fax: 0561-62-6690

e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp