

No.	23-3099	
Project Title	食品成分による消化管上皮細胞を介した炎症惹起機構の解明	
Principal Investigator	Hideaki Morita (National Research Institute for Child Health and Development・室長)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yoichi Furukawa (The Institute Of Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	古川洋一 (臨床ゲノム腫瘍学分野・教授)
	Project Member (s)	山口貴世 (臨床ゲノム腫瘍学分野・講師)
	Project Member (s)	井元清哉 (健康医療インテリジェンス分野・教授)
	Project Member (s)	中江進 (広島大学統合生命科学研究科・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（研究完了）

過去60年間で日本を含む先進諸国においてアレルギー疾患患者数が増加し、医療費増大の一因として大きな社会問題になっている。気管支喘息やアトピー性皮膚炎等の従来のアレルギー疾患患者の増加は、この10年で世界的に緩やかになりつつあるものの、入れ替わる様に、2000年以降、消化管アレルギー、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性消化管疾患等の新たなアレルギー疾患が世界的に急激に増加している。これらの事実は、この10-20年間に於ける何かしらの環境要因の変化が、これらの新興アレルギー疾患の増加に寄与している可能性を示唆しているが、詳細は明らかになっていない。アレルギー疾患の増加の一つの大きな要因として、衛生的な環境への変化（衛生仮説）が知られており、気管支喘息や花粉症の増加の一因になっていると考えられるが、すでに衛生的な環境が整備されている現代において、新たに増加している新興アレルギー疾患の要因であると考えにくい。申請者らはこれまでに、環境の変化のうち「食品」の変化、特に近年のコンビニエンスストアやファーストフードにおける「食品」に含まれる食品添加物に着目して研究をおこなってきた。

その結果、食品の腐敗を防ぐためのpH調整剤の一つとして使用されることの多いコハク酸をマウスに経口投与すると、上皮細胞の一部であるタフト細胞が増加し、回腸粘膜に好酸球性炎症が誘導されることを見出した。これらの事実は、食品の腐敗を防ぐ添加物の摂取が、上皮細胞を介して消化管局所に好酸球性炎症を誘導し、食物アレルギーや好酸球性消化管疾患等の発症に関与している可能性を示唆している。

そこで本研究では、食品添加物による上皮細胞を介した炎症惹起機構の解明を行うことを目的とした。

回腸における好酸球性炎症惹起機構の解明（2023年度～2024年度）

これまでに、食品保存料の一種として知られる食品添加物、コハク酸をマウスに経口投与すると、回腸において好酸球性炎症が誘導されること、好酸球性消化管疾患の症状の一つである体重増加不良を認めることを明らかにした（図1A, B）。一方でこれらのマウスでは、餌の摂取量は変わっていないものの、小腸の全長が有意に短くなっていることから、食欲ではなく小腸の炎症に伴う吸収障害により体重増加不良が誘導されている可能性が示唆された（図1C, D）。同モデルにおいて消化管に誘導される細胞群の特徴解析を行った。その結果、2型サイトカインを産生する細胞である、CD4⁺T細胞、好塩基球、ILC2の数は、コハク酸投与群と非投与群で同等であったのに対し、2型サイトカインを産生している割合は、ILC2でのみコハク酸投与群で有意に増加していることが明らかとなった。次に、コハク酸による好酸球性炎症の惹起機構を明らかにするため、東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野（古川洋一先生、山口貴世志先生）との共同研究で、回腸組織を用いてトランスクリプトーム解析を行った。その結果、コハク酸を経口投与したマウスの回腸において、コントロール群の回腸と比較して1302個の発現変動する遺伝子群が存在することを明らかにし

（図1C, D）。同モデルにおいて消化管に誘導される細胞群の特徴解析を行った。その結果、2型サイトカインを産生する細胞である、CD4⁺T細胞、好塩基球、ILC2の数は、コハク酸投与群と非投与群で同等であったのに対し、2型サイトカインを産生している割合は、ILC2でのみコハク酸投与群で有意に増加していることが明らかとなった。次に、コハク酸による好酸球性炎症の惹起機構を明らかにするため、東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野（古川洋一先生、山口貴世志先生）との共同研究で、回腸組織を用いてトランスクリプトーム解析を行った。その結果、コハク酸を経口投与したマウスの回腸において、コントロール群の回腸と比較して1302個の発現変動する遺伝子群が存在することを明らかにし

（図1C, D）。同モデルにおいて消化管に誘導される細胞群の特徴解析を行った。その結果、2型サイトカインを産生する細胞である、CD4⁺T細胞、好塩基球、ILC2の数は、コハク酸投与群と非投与群で同等であったのに対し、2型サイトカインを産生している割合は、ILC2でのみコハク酸投与群で有意に増加していることが明らかとなった。次に、コハク酸による好酸球性炎症の惹起機構を明らかにするため、東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野（古川洋一先生、山口貴世志先生）との共同研究で、回腸組織を用いてトランスクリプトーム解析を行った。その結果、コハク酸を経口投与したマウスの回腸において、コントロール群の回腸と比較して1302個の発現変動する遺伝子群が存在することを明らかにし

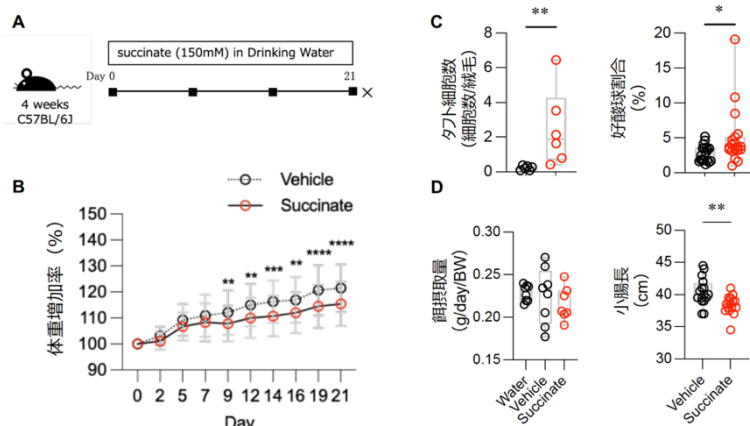


図1：コハク酸の継続摂取により好酸球性消化管疾患を発症

た。(図2A)。また、それらを用いたパスウェイ解析では、IL-13関連シグナルが最も強く関与していることも明らかにした(図2B)。更に、コントロール群と比較してコハク酸を経口投与した群で最も発現増強した遺伝子群には、マスト細胞関連分子(*cpa3*)や、IL-25関連分子(*Il17rb*)が含まれていた。

以上の結果より、マウスにコハク酸を長期間経口摂取することにより、組織への好酸球浸潤と体重増加不良を呈する好酸球性消化管疾患が誘導されること、またその好酸球性消化管疾患の誘導には

2型サイトカインとIL-25、マスト細胞が関与する可能性が明らかとなった。

更に、既に報告、公開されているヒトの好酸球性大腸炎患者の大腸生検組織を用いたトランスクリプトーム解析データとの比較検証を行った。その結果、コハク酸を投与したマウスの小腸組織とヒト好酸球性大腸炎患者の大腸生検組織において、共通に発現変動している49の遺伝子を同定した。更に、これらの遺伝子群を用いたパスウェイ解析では、IL-13関連シグナルが最も強く関与していることも明らかにした。これらの事実は、食品添加物の投与により惹起された消化管の炎症が、ヒト疾患と共通の炎症メカニズムを有する可能性を示唆している。

2024年度は、

他消化管への波及効果の検討(2024年度～2025年度)

回腸以外の消化管組織において、食品添加物投与により好酸球性炎症あるいはタフト細胞の増生を認める臓器を探索した。具体的には、食品添加物であるコハク酸を投与した後、回腸以外の消化管組織、胃、十二指腸、空腸、結腸におけるタフト細胞の増生、好酸球浸潤の有無を、組織学的検討とFACSを用いた解析で評価した。その結果、空腸ではコハク酸投与群でタフト細胞の増加を認めたが、他の臓器では認めなかった(図3A)。更に、組織における好酸球の増加は回腸に局限することが明らかとなった(図3B)。

小腸タフト細胞の活性化機構の解明(2025年度)

上皮細胞の活性化機構を明らかにするため、タフト細胞を含む上皮細胞のRNA-seqを行い、その特徴を明らかにし、タフト細胞の活性化機構、免疫応答惹

起機構の解明を試みた。タフト細胞レポーターマウス(*Trpm5-eGFP*)を用いて、タフト細胞をsortingし、タフト細胞と非タフト上皮細胞をRNA-seqで解析しその特徴を比較した。その結果、非タフト細胞と比較してタフト細胞では、1933遺伝子の発現変動が認められ、それら遺伝子のパスウェイ解析では、**nerve growth factor receptor signaling**の亢進が認められるなど、感覚上皮細胞様のタフト細胞の特徴を反映している可能性が示唆された。また活性化機構として、16個のGPCRの発現増強も認められ、これら受容体を介した活性化機構の可能性が示唆された。

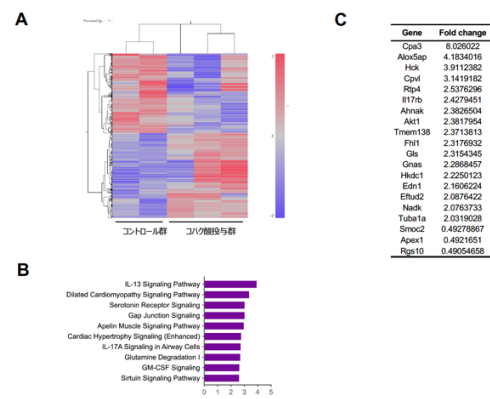


図2：コハク酸による好酸球性消化管疾患のトランスクリプトーム解析

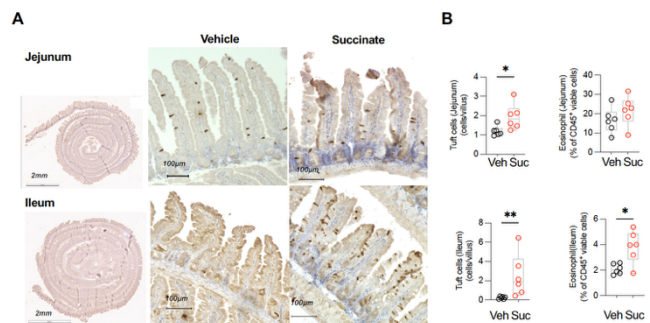


図3：コハク酸誘導性好酸球性消化管炎症の局在性