

2025年 5月 21日

金沢大学産学連携協力会 御中

## 第9回 若手研究者奨励賞 研究経過レポート

所 属 医薬保健研究域 薬学系  
職 名 助教

ふりがな ながた ゆか  
氏 名 長田 夕佳

## 1. 研究の概要

### (1) 採択研究テーマ名

高齢者アレルギーのアレルゲンセンシング機構の分子基盤の解明と治療への応用

### (2) 採択された研究の目的及び要旨

近年、世界的に高齢化社会は進行し、様々な課題を呈している。高齢化問題は、北陸地域においても例外ではなく、高齢者の健康維持・増進は重要な社会的関心事である。したがって、加齢に伴って発症する疾患の原因究明と診断・治療法の確立は、喫緊の課題である。アレルギー疾患は、日本では国民の約半数が罹患し、日常生活に密着密接に関わる疾患である。特に高齢者における病態を理解し、適切な予防・診断・治療戦略を確立することは極めて重要である。加齢に伴う免疫系の変化、つまり「免疫老化」は、アレルギー疾患の原因であるアレルゲンに対する感受性や耐性の変容を招き、疾患の病態決定に重要な要因と考えられている。しかし、その詳細なメカニズムについては分子・細胞・生体レベルで依然として基礎的な理解が不足している。アレルギー疾患の病態の決定には、アレルゲン、IgE、IgE受容体の3つの要素が重要な役割を果たす。アレルゲンは、花粉や食品、化学物質など多岐にわたる。生体内のIgEはアレルゲンに対して様々な結合様式（親和性等）を有している。さらに、IgE受容体は、アレルゲンとIgEの情報（親和性等）を極めて厳密かつ詳細に受容し、アレルギー応答を誘導している。申請者らは、アレルゲン、IgE、IgE受容体によるアレルゲン認識（センシング）機構の多様性こそがアレルギー反応の起点として病態決定に極めて重要であることを、これまで数多く報告してきた（Suzuki et al. *Science* 2014, Nagata et al. *Pharm Res.* 2021, Nagata et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021 Editor's Choice, Nagata et al. *Cells* 2022, Feature Paper, Mishima et al. *Front Immunol.* 2022, Nagata et al. *Bull Pharm Biol.* 2023 等）。本研究では、アレルゲン認識機構を主軸とし、高齢者アレルギーの疾患発症の分子基盤を解明し、医薬産業分野を含む産学連携研究を展開し、高齢者アレルギーの新規診断法や治療法の開発を目指すものである。

## 2. 研究の遂行

### (1) 研究経過・成果

申請者らは、加齢マウスを用いたアレルギー疾患モデル（アレルギー性皮膚炎、アナフィラキシー等）を作製し、各組織におけるアレルギー炎症状態の指標である組織内マスト細胞の増減および形態などを指標に組織での炎症状態を解析してきた。その結果、一部の組織では、加齢によりマスト細胞数が増加しており組織での炎症が増強されていた。また、未刺激状態のマウスにおいて、マスト細胞が分泌反応を起こした際に観察される形態変化が誘導されており、マスト細胞が恒常的に軽度の活性化（分泌）状態にあることが明らかとなった。特に耳介皮膚では、加齢マウスにおいてマスト細胞の分泌反応が若齢マウスよりも顕著であり、アナフィラキシー誘導時にも強い炎症性メディエータの分泌反応が観られた。すなわ

ち、加齢によりマスト細胞が持続的に分泌反応を呈しているにもかかわらず、アレルギーに対する応答性は低下せず、むしろ亢進する可能性が示された。以上の結果は、加齢に伴うマスト細胞の恒常性維持機構の破綻が高齢者におけるアレルギーの病態形成に関与している可能性を示唆するものであった。

さらに、マスト細胞の活性化やアレルギー応答に重要なアレルギー特異的IgEについて、加齢に伴う量的および質的变化についても解析を進めている。一般に、アレルギー疾患モデルマウスでは疾患症状と血中IgE量に相関が認められるが、加齢マウスではこの相関が弱い傾向を見出した。特に総IgEとアレルギー特異的IgEに分けて解析すると、若齢マウスとは大きく異なる分泌バランスを示していた。血中IgE量はアレルギー診断の一つの指標とされるが、加齢マウスにおいてはIgE量と症状との乖離がみられることから、加齢特有の病態を反映した新たな診断基準・方法の必要性が示唆された。そこで、申請者らは、アレルギーとIgEの親和性に着目し、IgE量だけでなく質的側面についても評価可能なアッセイ法の確立を目指して解析を進めている。加齢特有の病態を評価する新規指標としての有用性が実証できれば、既存の検査キットでは診断が困難な高齢者アレルギーに対し、アレルギー認識（センシング）に基づく新規検査キットの開発など、医薬品産業や研究用試薬分野への応用が期待できる。

## (2) 今後の研究進展及び方向性

加齢に伴うマスト細胞の恒常性維持機構の破綻と、IgE値と疾患症状との不一致との関連性については未だ明らかでない。この点を解明することを見据え、アレルギー認識（アレルギーセンシング）における加齢変化の分子基盤を解明することを重要な課題として研究を進める。まず、IgE抗体の加齢に伴う変化を明らかにするため、血中IgEの量的・質的变化をELISAやSPR法により評価する。また、抗体産生B細胞に関しては、次世代シーケンシングを用いた解析等から、免疫老化に関連するクローンや変異の同定を試みる。さらに、アレルギー感作後のIgEの機能的変化についても、*in vitro*で得られた知見を基に*in vivo*でも検証を行う。特に、アレルギーとIgEの親和性の変化に着目し、親和性依存的に発症する疾患モデルを構築するなど、加齢特有の病態およびその診断・治療におけるアレルギー親和性の生理的意義を明らかにする。また、マスト細胞をはじめとする免疫細胞の加齢変化については、老化細胞マーカーSA- $\beta$ -Galの染色等により老化細胞の種類や組織内局在および数を解析し、さらに、シ分子・細胞レベルでの解析を実施することで、加齢に伴う遺伝子発現変動の解析を試みる。これらの検討により、加齢における高齢者アレルギー疾患の分子機構を詳細に明らかにするとともに、これまでに得られた知見に基づき、特に血中IgEの量的・質的变化に注目した新規診断法の開発を目指す。既存の検査キットとは異なる視点から高齢者アレルギーに対応可能な新たな評価手法への応用を図り、診断技術の高度化への貢献や研究用試薬分野への応用を目指す。また、本研究で用いるアレルギー疾患モデルマウスを応用し、高齢者アレルギーの増悪因子を同定することで、発症予防に資する新たな知見

の獲得を目指す。さらに、申請者らが既に構築しているアレルゲン免疫療法モデルを活用することで、高齢者アレルギーに対する新たな治療法の開発も視野に入れ研究を展開する方針である。

### 3. 発表論文一覧等

(学会発表)

1. 天谷美月、日置七菜子、長田夕佳、古川 敦、鈴木 亮  
加齢によるアレルギー炎症の変化と機能解析  
日本薬学会北陸支部 第136回例会 2024.11.10
2. 日置七菜子、天谷美月、長田夕佳、古川 敦、鈴木 亮  
アレルギー応答の加齢変化及びその調節機構の解析  
第47回日本分子生物学会年会 2024.11.28