

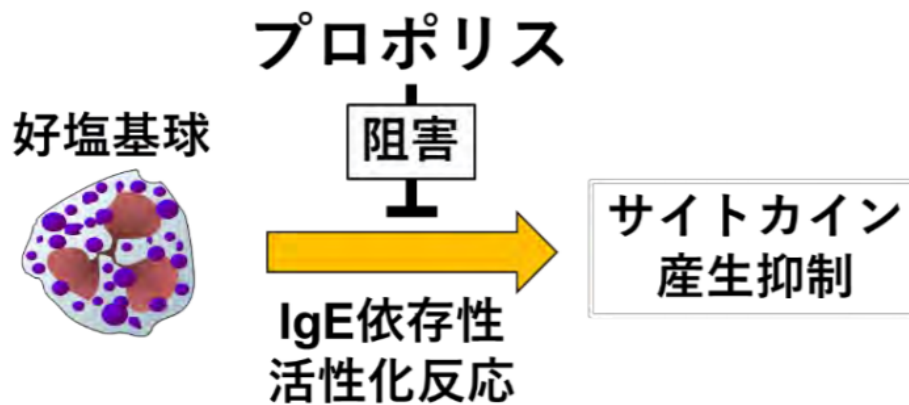
## 北海道大学、ミツバチ製品の新たな抗アレルギー効果を発見

北海道大学大学院薬学研究院の柏倉淳一講師及び松田 正教授らの研究グループは、ミツバチ産品プロポリスが IgE に依存した好塩基球の活性化反応を抑制することを見出しました。

食物アレルギーは食物抗原の摂取により引き起こされるアナフィラキシー反応であり、時に死に至る非常に危険なアレルギー反応です。現在のところ、根治療法が存在しないため原因食物の除去による対処が一般的であり、患者の生活の質の低下や成長不全が問題になっていることから、食物アレルギーの発症機序や重症化のより詳細な解明が必要とされています。

好塩基球は白血球の一つで、アレルギー反応に関わることが知られています。特に、食物アレルギー発症や重症化への好塩基球の関与が示されており、新たな好塩基球活性化制御物質の発見は、食物アレルギー患者に対する、新規治療薬開発につながると思われています。

今回研究グループは、ミツバチ産品の一つであるプロポリスが、好塩基球の活性化を抑制し食物アレルギー反応を抑えることを見出しました。プロポリスを好塩基球に添加し、活性化の変化を観察したところ、IgE 依存性のサイトカイン産生が減少しました。また、プロポリスを投与したマウスでは、食物アレルギー反応の重症化が大幅に抑制されました。本研究は、好塩基球を標的細胞として、食物アレルギー反応に対してプロポリスが作用することを発見したものであり、食物アレルギー疾患への新たな治療薬開発に繋がります。



プロポリスの IgE 依存性好塩基球サイトカイン産生に対する抑制機構の概略図

本研究では、骨髄細胞を用いて試験管内で骨髄由来培養好塩基球(BMBs)を作製し、好塩基球の活性化反応に対するプロポリスの効果を調べました。また、マウスにプロポリスを投与した後、抗原誘導性皮膚炎症反応及び腸管アナフィラキシー反応を観察し、生体内評価を行いました。

初めに、BMBs を用いて IgE 依存的活性化反応に対するプロポリスの効果を調べました。BMBs を抗原で刺激する際、プロポリスを加えると(プロポリス処理)、IL-4 などのサイトカイン産生量が加えない群(未処理群)と比較して減少しました(図1)。さらに、分子の活性化の程度を比較したところ、プロポリスを予め加えておいた BMBs の方が、加えていない BMBs よりも抗原刺激後の様々な分子の活性化状態が抑制されていました。

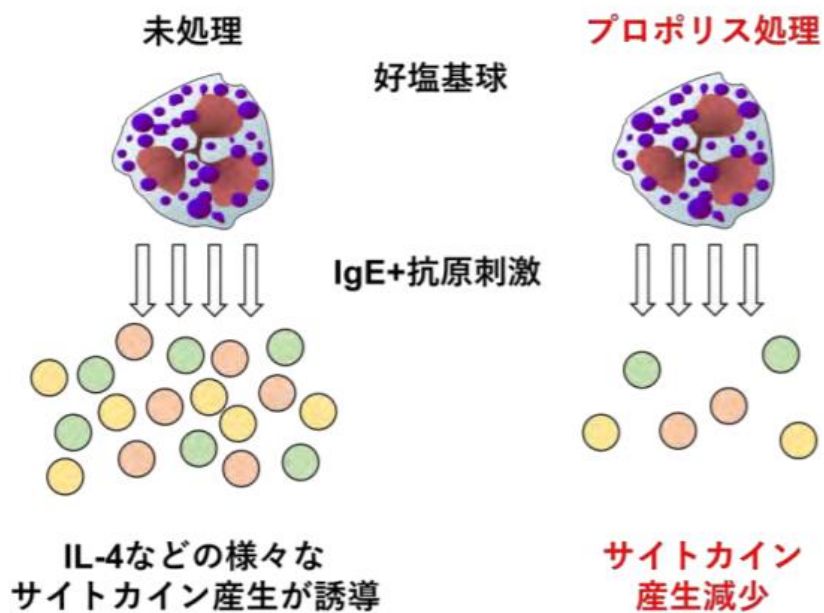


図 1. 好塩基球サイトカイン産生に対するプロポリスの影響。好塩基球を IgE 及び抗原で刺激し、様々な種類のサイトカイン産生を解析。何も処理していない好塩基球（未処置）では、様々なサイトカインが多量に産生。一方、プロポリスを処理した好塩基球では、サイトカイン産生が低下。

次に、生体内での好塩基球活性化反応に対するプロポリスの抑制効果を調べました。初めに、マウスへのプロポリス投与による血中好塩基球数への影響を調べましたが、変化は観察されず、プロポリスは好塩基球維持には影響を与えないことがわかりました。そこで、次に生体内 IgE 依存性好塩基球活性化に対するプロポリスの効果を解析したところ、プロポリス投与マウスでは IgE 依存性慢性皮膚アレルギー反応（好塩基球が必要なアレルギー反応）が未投与マウスと比較して抑制されていました。また、活性化に伴い観察される皮膚組織への好塩基球浸潤の抑制も見られました。

最後に、プロポリスが好塩基球活性化を抑制することで、果たして食物アレルギー反応を抑制できるか調べました。抗原に反応できるようにしたマウスの胃に直接抗原を投与すると、腸管アナフィラキシー反応（食物アレルギーの指標の一つ）が観察されます。このマウスに予めプロポリスを服用させておくと、食物アレルギー症状の軽減が見られました（図 2）。また、食物アレルギー反応減弱に伴い、食物アレルギー反応時に増加する血中 Mcpt-1\*7 量の低下も見られました。さらに、プロポリスを服

用させたマウスでは腸管での IL-4 発現量の低下も観察され、プロポリスが生体内好塩基球活性化を抑制することで、食物アレルギー症状を軽減させていることが示唆されました。

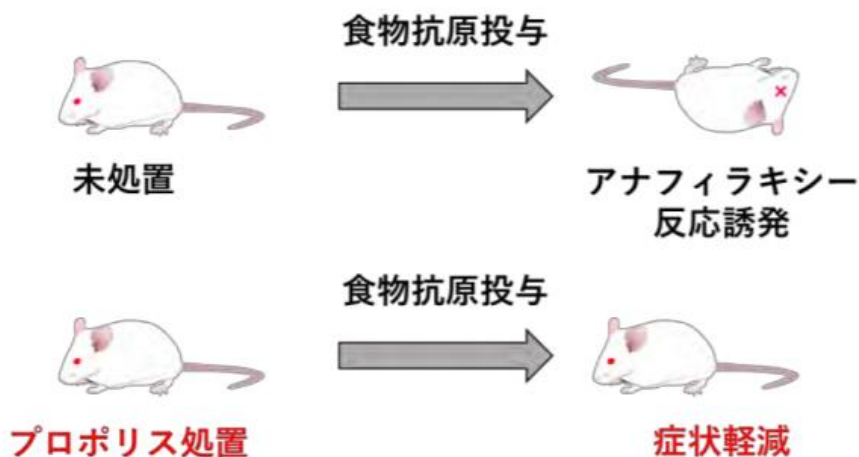


図 2. 食物アレルギー反応に対するプロポリスの影響。食物抗原に反応するマウスを作製。何も処置しないマウス(未処置)に食物抗原を投与すると、食物アレルギーを発症する(上段)。しかし、プロポリスを予め投与したマウス(プロポリス処置)では、食物アレルギー症状が軽減(下段)。

本研究で、プロポリスが好塩基球活性化及びそれに伴うアレルギー炎症を抑えることが明らかになりました。今後、プロポリスに含まれるどの成分がこれらの反応を抑制するかが明らかになれば、食物アレルギーの新たな治療戦略開発が発展すると期待されます。

#### 論文情報

**タイトル** Propolis suppresses cytokine production in activated basophils and basophil-mediated skin and intestinal allergic inflammation in mice

**雑誌** Allergology International

**DOI** 10.1016/j.alit.2020.11.005

日本語リリース

<https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/12/post-765.html>