

A mouse model of the LEAP study reveals a role for CTLA-4 in preventing peanut allergy induced by environmental peanut exposure

LEAP 研究のマウスモデルにおいて、ピーナッツ曝露によって引き起こされるピーナッツアレルギー予防における CTLA-4 の役割

James W. Krempski

J Allergy Clin Immunol 2022;150:425-39



LEAP 研究は赤ちゃんのピーナツアレルギーを予防するには、それまで行われていたピーナツを避けるのではなく、ピーナツを早期から摂取することによって、ピーナツアレルギーを予防できるというエポックメイキング（画期的）な研究報告です。それまでは経口摂取すると感作されて、食物アレルギーになると信じられていました。この LEAP 研究の結果は画期的ですか、そのメカニズムはよく解っていません。この論文はマウスを使用してそのメカニズムを解明しようとした研究です。

方法：大人のナイーブ（感作されていない）マウスに、市販のピーナツバター製品 (Skippy) またはコントロールとしてバッファ液を投与して、家庭内の環境に似せるために気道または皮膚を介してピーナツ粉に同時に暴露した。マウスはアナフィラキシー反応を起こし、そのときに分子的小および免疫学的アプローチによって分析された。

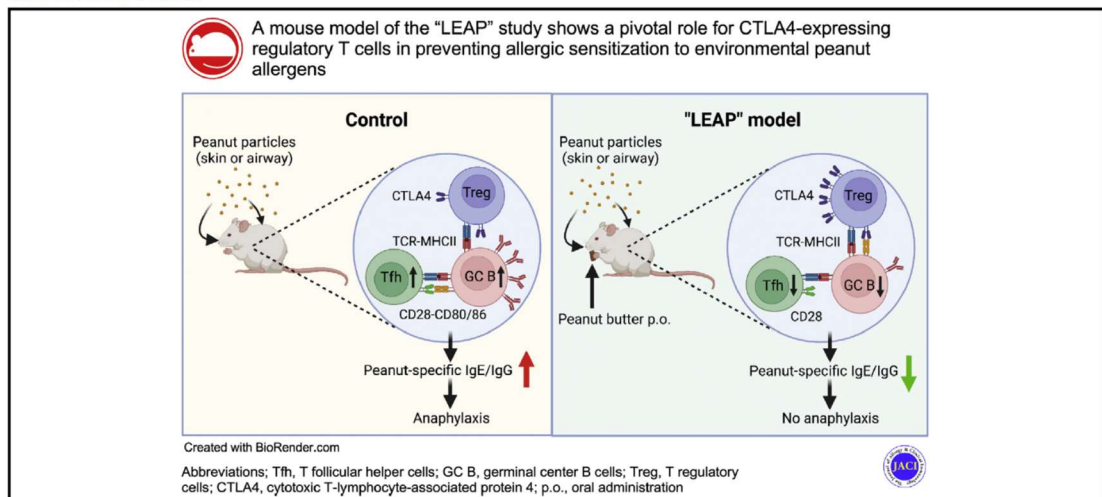
結果：気道または皮膚を介してピーナツ粉に暴露後、ナイーブマウスは、ピーナツ抽出物によって急性および全身性アナフィラ

キシ-発症、すなわちピーナッツアレルギーを発症した。しかし、

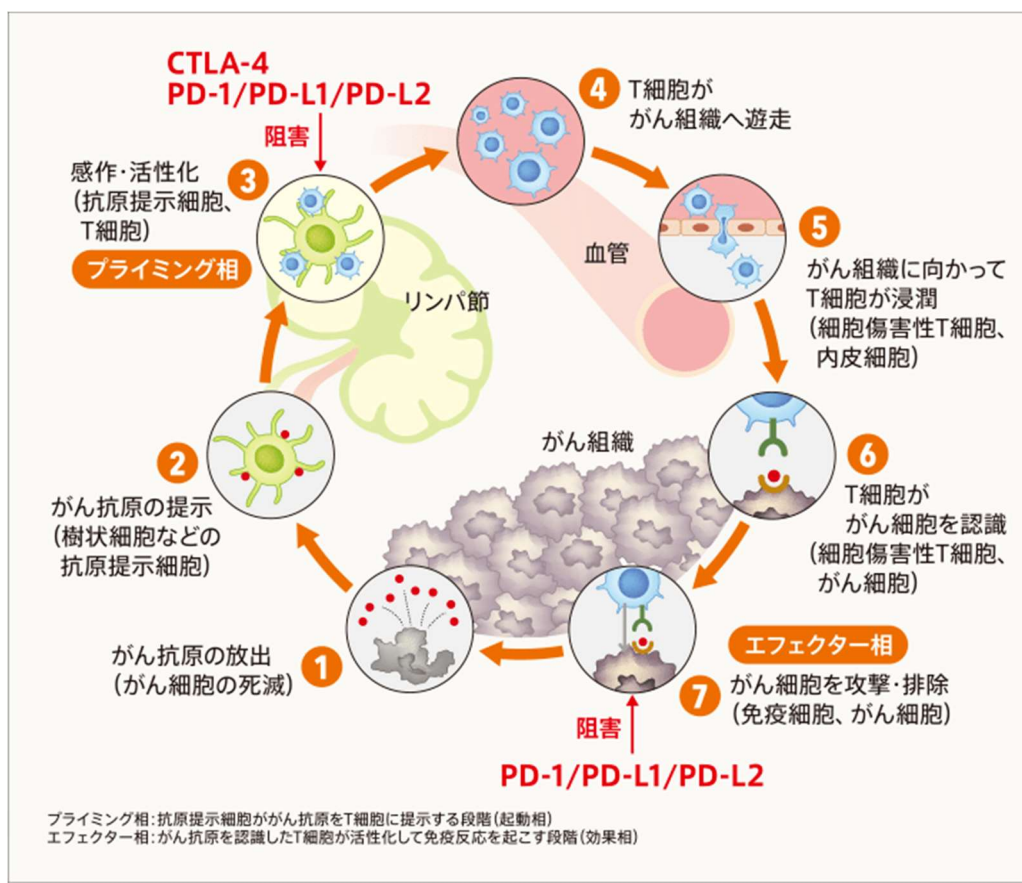


Skippy (ピーナツ) の経口摂取は、ピーナツ特異的 **IgE** および **IgG** を増加させず、マウスのアナフィラキシーを予防した。ピーナツを与えられたマウスは、流入領域リンパ節の T 濾胞性ヘルパー (Tfh) 細胞と胚中心 B 細胞の数の減少を示し、単一細胞 RNA 配列決定により、**細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA-4)** を発現した CD41 T-cell を明らかにした。重要なことに、**CTLA-4** を抗体でブロックすると、ピーナツ特異的抗体のレベルが上昇し、**Skippy** の予防効果が逆転した。

GRAPHICAL ABSTRACT



この CTLA-4 は T 細胞を抑制する免疫チェックポイント分子として機能している。定常状態の T 細胞には発現しておらず、T 細胞の活性化に伴い発現が誘導される。また、免疫抑制機能を有する Treg (制御性 T リンパ球) 上には恒常的に発現する (小野薬品ホームページより)。癌の治療には CTLA-4 を抑制することによって抗原提示細胞を活性化して癌を制御しますが、食物アレルギー (この論文) では、CTLA-4 を抑制すると IgE 抗体の産生が昂進する。



小野薬品ホームページより

著者らは、コレラ毒素によるピーナッツの経口曝露の同様のモデルでは、CTLA-4 免疫グロブリンによるブロックにより、ピーナッツ

特異的 IgE および IgG1 抗体値が低下し、IL-4、IL-10、および IFN-g の脾細胞産生が減少した。逆説的に、**ピーナッツアレルギーの発症には CTLA-4 が必要であることを示唆**している。