

解禁日時:平成28年10月28日(金)午前3時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成28年10月26日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「アレルギー炎症を引き起こす新たな鍵分子を発見」 — 好塩基球の放出する蛋白分解酵素がアレルギー発症に大きく関与 —

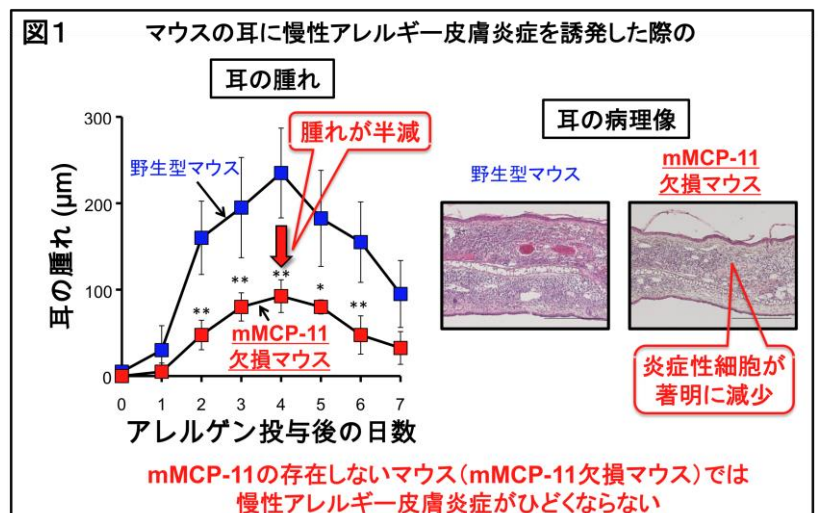
【ポイント】

- 好塩基球は白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎない稀な免疫細胞で、アレルギーの発症に関与します。
- 好塩基球の放出する蛋白分解酵素 mMCP-11 が、アレルギーを引き起こす鍵分子であることを明らかにしました。
- 好塩基球の蛋白分解酵素を標的とした新しいアレルギー治療法の開発が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野の山西吉典講師、烏山一教授（副学長・理事）のグループは、好塩基球に選択的に発現する蛋白分解酵素 mMCP-11 の欠損マウスを作製・解析した結果、mMCP-11 が慢性アレルギー炎症の誘導に重要な役割を果たすことを明らかにしました。本研究は、好塩基球の産生・放出する蛋白分解酵素がアレルギー疾患の発症に大きく関与することを世界に先駆けて示したもので、将来、好塩基球の機能制御によってアレルギー疾患が克服できることを期待させます。この研究は科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業（CREST）ならびに文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで行われ、その研究成果は国際科学誌 Blood（ブラッド）に、2016年10月27日午後2時（米国東部時間）にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症などのアレルギーは我が国において約3～4割の人が罹患しその数は年々増加傾向を示す、まさに「国民病」ともいえる疾患です。一方、その根本的な治療法・予防法は未だ確立されておらず、大きな社会問題となっています。



したがって、治療法等の開発に繋がるアレルギー発症メカニズムの解明は喫緊の課題といえます。

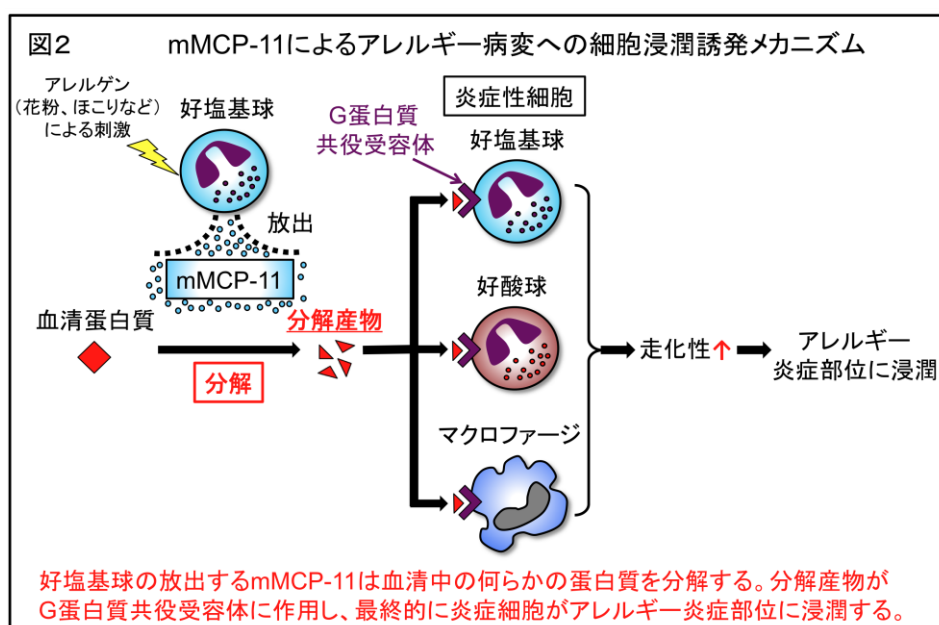
好塩基球は私達の血液中に存在する白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎない希少な免疫細胞です。その稀少性から、これまであまり研究の対象となることはありませんでしたが、最近の研究によって好塩基球がアレルギー反応において、他の免疫細胞（アレルギー反応の主役ともいえる肥満細胞やT細胞など）とは異なるユニークかつ重要な役割を果たしていることが分かってきました。研究グループは以前、マウスの慢性アレルギー皮膚炎症モデル（IgE 依存的慢性アレルギー炎症：IgE-CAI^{注1}）を用いて、好塩基球がIgE 依存的慢性アレルギー炎症を引き起こす主役であることを突き止めました。しかし、好塩基球がどのようにして、何を使って、このアレルギー炎症を誘発しているのかはよくわかりませんでした。そこで今回、好塩基球のみが選択的に産生・放出する蛋白分解酵素の1つ mMCP-11^{注2}に着目して研究を進めることにしました。

【研究成果の概要】

好塩基球が産生・放出する mMCP-11 の生体内における役割を明らかにするため、まず mMCP-11 の存在しないマウス（mMCP-11 欠損マウス）を作製して、解析を行いました。興味深いことに、このマウスに先述の IgE 依存的慢性アレルギー炎症を誘発すると、mMCP-11 の存在するマウス（野生型マウス）に比べて、皮膚の腫脹・血管透過性亢進・炎症性細胞（好塩基球、好酸球、好中球、マクロファージ）浸潤といった炎症兆候が半減していました（図1）。

次に、mMCP-11 を人工的に作製して、マウスの耳に皮内注射すると皮膚の腫脹と炎症性細胞浸潤が起きました。加えて、試験管内で好塩基球、好酸球、マクロファージを mMCP-11 で刺激すると細胞の走化性が高まり、mMCP-11 の存在する方へと細胞が引き寄せられる現象が観察されました。興味深いことに、この細胞の走化現象は、血清中に存在する何らかの蛋白質が蛋白分解酵素である mMCP-11 によって切断され、その切断後の分解産物が誘発因子となって引き起こされることが判明しました。さらに、この分解産物は最終的に好塩基球、好酸球、マクロファージの細胞表面に存在する G 蛋白質共役受容体^{注3}に作用して、これら細胞の走化性を高めることも明らかになりました（図2）。

以上の結果から、好塩基球が蛋白分解酵素 mMCP-11 を使って、これまで知られていなかった全く新しいメカニズムで炎症性細胞を炎症部位に呼び寄せて、慢性アレルギー炎症を引き起こすことが明らかとなりました。



【研究成果の意義】

本研究は、好塩基球の産生・放出する蛋白分解酵素 mMCP-11 が慢性アレルギー炎症を引き起こす鍵分子であることを、マウスの生体レベルで世界に先駆けて明らかにしました。また本研究では、ヒト好塩基球に存在する類似の蛋白分解酵素 β -tryptase にも同様の細胞走化作用があることを確認しています。したがって、今回の研究成果を起点として、将来、「好塩基球の産生・放出する蛋白分解酵素を標的としたアレルギー疾患の新規治療法・予防法開発」への道筋が拓けることが多いに期待されます。

【用語の解説】

注1) IgE 依存的慢性アレルギー炎症 (IgE-CAI) :

あらかじめマウスにアレルゲン特異的な IgE を投与しておき、あとからアレルゲンを耳に皮内投与することで誘発できるマウスの慢性アレルギー皮膚炎症モデルである。3~4日をピークとする強い遅発型の耳の腫れと炎症性細胞浸潤が出現するが、この現象の原因細胞は好塩基球であることが分かっている。

注2) mMCP-11 (mouse mast cell protease-11):

マウスの好塩基球が持つ蛋白分解酵素で、セリンプロテアーゼ類の1つである。通常は好塩基球の内部に貯蔵されているが、アレルゲンなどで好塩基球が刺激を受けると、外部に放出される。その名の通り、一部の肥満細胞(マスト細胞)にも発現しているが、その量は好塩基球に比べ、はるかに少ない。

注3) G 蛋白質共役受容体:

7回細胞膜を貫通するタイプの細胞表面受容体で、細胞外の様々な物質を認識して、細胞の機能をコントロールしている。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
免疫アレルギー学分野 山西 吉典 (ヤマニシ ヨシノリ)
TEL:03-5803-5162 FAX:03-3814-7172
E-mail:yamanishi.mbch@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp