

報道関係各位

2018年7月18日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「マダニ吸血を阻害する免疫物質の同定」 —アレルギーの悪玉物質“ヒスタミン”は殺人マダニから体を守る役割を持っていた！—

【ポイント】

- 長らく謎であったマウスのマダニ吸血に対する免疫には、好塩基球から放出されるヒスタミンが関与していることを突きとめました。
- ヒスタミンはマウス皮膚の表皮を肥厚させ、マダニの吸血を食い止めていることが分かりました。
- マダニに対する新たな予防薬の開発につながることを期待されます。

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烏山一教授と吉川宗一郎助教の研究グループは、東京慈恵会医科大学、東京医科歯科大学難治疾患研究所、適寿リハビリテーション病院との共同研究で、好塩基球の放出するヒスタミンが、マダニ吸血を阻害することをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに大山健康財団、学長裁量優秀若手研究者奨励賞などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Frontiers in Immunology*（フロンティアズ・イン・イムノロジー）に、2018年7月2日午後5時にオンライン版で発表されました。

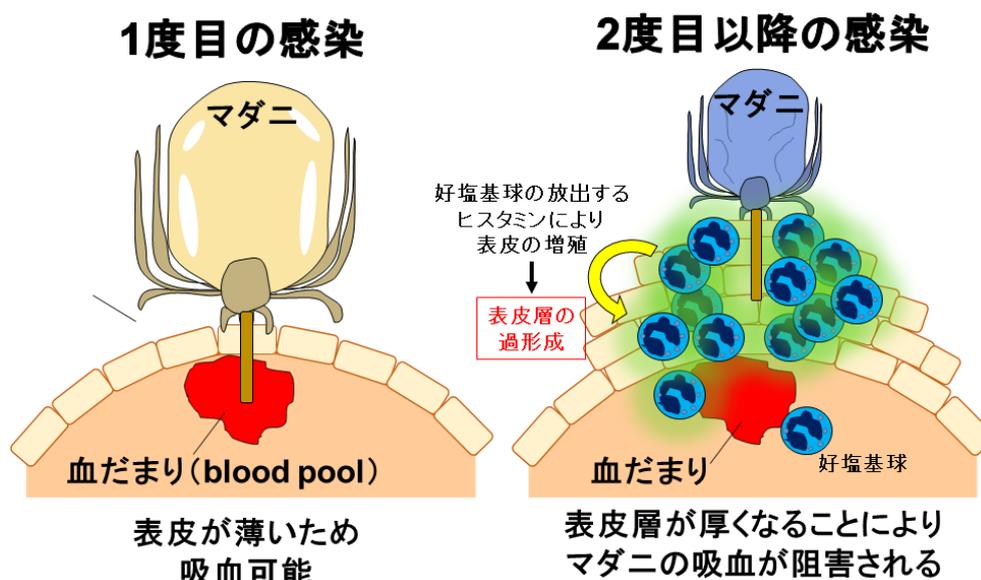


図. マダニは皮膚表皮直下に血だまりを形成し、そこから吸血を行います。本研究により、好塩基球が放出するヒスタミンによって表皮が肥厚することで、マダニの吸血が阻害されることが明らかになりました。

【研究の背景】

吸血性の寄生虫であるマダニは、ライム病やつつが虫病などを引き起こす病原体を伝搬するベクターとして知られ、世界的にも対策が求められるべき害虫として認知されています。我が国においても、致死率の高い重症熱性血小板減少症候群(SFTS)をマダニが媒介していることが判明し、別名「殺人ダニ」とも呼ばれ、近年警戒されるようになりました。これまで、マダニ吸血を防ぐ効果的な手段として殺ダニ剤が用いられてきましたが、薬剤耐性マダニの出現や環境破壊の懸念から、これに変わる代替法が求められてきました。古くから、マダニに何度か刺されたこのとある動物では、マダニの吸血に対する耐性が見られることが知られておりました。また、この耐性がある動物ではマダニが媒介する病原体の伝播も阻止されることから、マダニ吸血に対する免疫がマダニ感染予防の新たな手段として注目を浴びています。

近年鳥山研究グループは、マダニ吸血に対する免疫には、好塩基球という免疫細胞が必須であることを解明しました。しかし、この免疫細胞がどのようにしてマダニ吸血を阻害しているのかは不明でした。

【研究成果の概要】

1. ヒスタミンとマダニ吸血耐性の関連性の検証

まず研究グループは、マダニ吸血阻害に関与する免疫物質を同定することにしました。様々な検証実験やこれまでの文献情報から、ヒスタミンがマダニ吸血を阻害していると考え、マウスを使って検証することにしました。マダニを吸血させたマウスの感染局所にヒスタミンを直接投与したところ、マダニの吸血量が著しく減弱することが分かりました。さらに、マダニを2回感染させたマウスにヒスタミンの阻害剤を投与すると、マダニ吸血耐性が完全に消失しました。以上より、ヒスタミンがマダニ吸血に対する免疫に重要であることが示唆されました。

2. ヒスタミン産生細胞の同定

次に、マダニ吸血を阻害しているヒスタミンはどの細胞によって産生されているのかを解析することにしました。ヒスタミンを産生する主要な免疫細胞として、マスト細胞と好塩基球が知られています。そこで研究グループは、これらの細胞がマダニ吸血を阻害するヒスタミンを産生していると仮定しました。ヒスタミンを産生することのできないヒスタミン欠損マウス(ヒスチジン脱炭酸欠損マウス)を用いた解析から、このヒスタミンを出しているのは、好塩基球であることを突きとめました。

3. ヒスタミンによるマダニ吸血阻害メカニズムの解明

最後に、ヒスタミンがどのようにしてマダニ吸血を阻害しているのかを解明することにしました。研究グループは、マダニ吸血耐性をもったマウスではマダニの刺し口周辺の皮膚表皮が肥厚していることに着目しました。マダニは皮膚表皮直下に Blood-pool と呼ばれる血だまりを形成し、そこからストローのような口器を使って吸血を行います。ヒスタミンが表皮の肥厚を引き起こすことにより Blood-pool と口器との間に距離ができてしまい、吸血が困難になることが予想されるからです。これを検証するため、マダニ感染をさせたマウスにヒスタミンを投与しておいたところ、マダニ刺し口周辺の皮膚表皮が肥厚することがわかりました。さらに、ヒスタミン欠損マウスや好塩基球を欠損するマウスではほとんど表皮が肥厚していないことが判明しました。

以上より、好塩基球が放出するヒスタミンによって表皮が肥厚することで、マダニの吸血が阻害されることが示唆されました。

【研究成果の意義】

ヒスタミンはこれまで花粉症をはじめとするアレルギー疾患の悪玉物質とされてきましたが、本研究によって、マダニの感染防御にとっては重要な役割を持つことが明らかになりました。最近の報告から、ヒトにおいてもマダニ感染経験のある患者ではマダニ媒介性感染症の発症リスクが大幅に軽減されることが分かってきており、マダニ吸血に対する免疫が新たなマダニ感染予防としてますます期待されるようになりました。近年では世界各地で抗マダニワクチンの開発が試みられており、本研究により得られた情報は、従来よりも効果的なワクチンを開発する上で非常に有益であると考えられます。

【論文情報】

掲載誌: Frontiers in Immunology

論文タイトル: Histamine Released From Skin-Infiltrating Basophils but Not Mast Cells Is Crucial for Acquired Tick Resistance in Mice

DOI: 10.3389/fimmu.2018.01540

【研究者プロフィール】

吉川 宗一郎 (ヨシカワ ソウイチロウ) Yoshikawa Soichiro

東京医科歯科大学

免疫アレルギー学分野 助教

・研究領域

免疫学



【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 氏名 烏山一 (カラスヤマ ハジメ)

氏名 吉川 宗一郎 (ヨシカワ ソウイチロウ)

TEL:03-5803-5160 FAX:03-5803-5160

E-mail: yoshisou.mbch@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒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