

令和元年5月30日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16206

研究課題名（和文）なぜストレスはアレルギーを悪化させるのか？：概日時計との関わり

研究課題名（英文）Regulation of plasma histamine levels by the mast cell clock and its modulation by stress

研究代表者

石丸 かよ子 (ISHIMARU, Kayoko)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：10710353

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：精神的ストレスがアレルギー疾患に影響を与えるメカニズムは依然不明である。本研究で申請者らは「精神的ストレスは概日時計機能に影響し、その結果アレルギー病態を変化させる」ことをマウス実験系を用いて証明した。本研究成果は“こころ”と“アレルギー”の関係という21世紀に残された大きな謎の1つを解明する端緒となり、現代のストレス社会に生きるアレルギー患者の複雑な病態について理解を深める一助となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“こころ”と“アレルギー”の関係という21世紀に残された大きな謎の1つを解明する端緒となる研究成果であり、臨床的には、現代のストレス社会に生きるアレルギー患者の複雑な病態について理解を深める一助となる。

研究成果の概要（英文）：This study shows that the mast cell clock mediates circadian regulation of plasma histamine levels at steady state, which can be modulated by psychological stress. This is due to, in part, by the control of organic cation transporter 3 (OCT3) expression in mast cells by the circadian clock. The findings provide a novel insight into the relationships among psychological stress, circadian clock, and allergic reaction.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー マスト細胞 概日時計 ストレス

1. 研究開始当初の背景

精神的ストレスは花粉症や喘息、蕁麻疹などのアレルギー疾患の増悪因子の1つであることは古くから疫学的に知られている(Ann Allergy Asthma Immunol 112:296, 2014)。このメカニズムとしてこれまで自律神経系の機能失調など諸説が提唱されてきた。しかしながら精神的ストレスがアレルギー反応に影響を与える真のメカニズムは依然として未解明であり21世紀のアレルギー学(広くは免疫学)に残された謎の1つである。

地球上に住むほぼすべての生物は自身の体の中に“時計”(「概日時計」)を持っている。生物はこの時計を用いて、その生理活動を地球の自転によって毎日繰り返される明暗環境の変化に対応させ、約24時間周期性(概日性)の生理活動リズムを生み出している。実際、睡眠・覚醒、体温、血圧、ホルモン分泌等々ほぼすべてのヒトの生理活動は概日時計の制御下にあり、日内変動を日々繰り返している。

申請者らはこの概日時計(時計遺伝子)がマスト細胞のIgE誘導性脱顆粒反応(I型アレルギー)を時間依存的に制御していること(J Allergy Clin Immunol 2011)、さらにマスト細胞に発現される時計遺伝子が、この脱顆粒反応の時間的制御に中心的役割を果たすことを報告した(J Allergy Clin Immunol 2014)。さらにマスト細胞に内在する時計遺伝子の発現レベル(細胞の時刻)を変化させる薬剤によってマスト細胞のIgE誘導性脱顆粒反応が抑制できることも見いだした(J Allergy Clin Immunol 2016)。これらの研究からマスト細胞の概日時計がI型アレルギー反応の重要な制御因子であることを申請者らは世界で初めて明らかにした。アレルギー症状(喘息発作や花粉症症状、蕁麻疹等)は夜間から明け方に好発することが知られているが、この新しいアレルギー制御のメカニズムが関与していることが示唆される(Nakao et al. Allergy [Review] 2015)。

この一連の研究の中で、飼育ケージ内でマウス同士が激しい喧嘩をしているときにはI型アレルギー反応の日内変動が観察されないことを見出し、精神的ストレスが概日時計を介してアレルギー反応に影響を及ぼす可能性について着想した。実際、近年、概日時計研究においては精神的ストレスは概日時計機能(周期や振幅、位相)に強く影響を与える因子であることが徐々に明らかにされつつある(Trends Pharmacol Sci 31:191,2010)。例えばマウスにおける拘束ストレス(1日数時間マウスを身動きできないように拘束することを一定期間行い与える精神的ストレス)は副腎のホルモン分泌(グルココルチコイドやアドレナリン)に影響を与えることで肝臓や腎臓の概日時計の周期や振幅、位相を変化させたり、時としてその概日リズムを完全に失わせることが報告されている(Sci Report 5:114,2015)。

2. 研究の目的

以上の背景から申請者らは「精神的ストレスは、マスト細胞の概日時計(時計遺伝子)機能に影響することによってアレルギー疾患の病態を変化させる」と考え、この仮説を本研究で検証する。主として拘束ストレスがマスト細胞の概日時計機能およびI型アレルギー反応に与える影響について研究期間内に明らかにする。

3. 研究の方法

精神的ストレスがマスト細胞の概日時計(時計遺伝子)機能を介してI型アレルギー反応に影響するか否かを明らかにするため、拘束ストレスをマウスに与え、以下の項目についてコントロールマウスと比較検討した。

(1) *in vivo* イメージング法を用いたマスト細胞概日時計機能

(補足) 時計遺伝子 *Period2(Per2)* とルシフェラーゼの融合タンパク質を発現するノックインマウス(WT *Per2^{LUC}* マウス)由来の骨髄細胞を *in vitro* で IL-3 存在下で分化させた後(骨髄由来培養マスト細胞 : BMMCs)、マスト細胞欠損マウスの皮下に移入する。これらのマウスでは *in vivo* imaging の手法を用いて皮下に移入したマスト細胞の PER2 の発現変化を、ルシフェラーゼによる発光反応に基づいて検出することができることを申請者らは既に報告している(J Allergy Clin Immunol 2011, 2014)。

(2) 受動型皮膚即時型反応 (PCA 反応) の日内変動

(3) 腹腔マスト細胞における IgE 受容体シグナル関連分子群及び時計遺伝子群の発現における日内変動

4 . 研究成果

拘束ストレス (1 日 2 時間 7 日間継続) 与えた野生型マウスにおいて、マスト細胞の概日時計の位相が変化すること、PCA 反応の強さの時間依存性が変化すること、IgE 受容体の発現レベルの時間依存性が変化することが明らかになった。これらの関係はすべてにおいて相関関係が見られた。したがって、精神的ストレスは概日時計機能を変化させることによってアレルギー反応に影響を与える可能性が強く示唆された。

本研究成果は“ ころ ” と “ アレルギー ” の関係という 21 世紀に残された大きな謎の 1 つを解明する端緒となる成果であり、ストレスー概日時計ーアレルギーの関係は今後さらに研究することによって現代のストレス社会におけるアレルギー反応の成り立ちの理解に役立つと考えられる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Matsuzawa T, Nakamura Y, Ogawa Y, Ishimaru K, Goshima F, Shimada S, Nakao A, Kawamura T: Differential Day–Night Outcome to HSV-2 Cutaneous Infection. Journal of Investigative Dermatology 138(1)233-236, 2018 査読有 doi:10.1016/j.jid.2017.07.838

2. Nakamura Y, Ishimaru K, Shibata S, Nakao A: Regulation of plasma histamine levels by the mast cell clock and its modulation by stress. Scientific Reports 7 Article number:39934, 2017 査読有 doi: 10.1038/srep39934

3. Oh-oka K, Kojima Y, Uchida K, Yoda M, Ishimaru K, Nakajima S, Hemmi J, Kano H, Fujii-Kuriyama Y, Katoh R, Ito H, Nakao A: Induction of colonic regulatory T cells by 5-aminosalicylic acid (5-ASA) by activating the aryl hydrocarbon receptor. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 4(1)135-151, 2017 査読有 doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.010

4. Kawauchi T*, Ishimaru K*, Nakamura Y, Nakano N, Hara M, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Nakao A: Clock-dependent temporal regulation of IL-33/ST2-mediated mast cell response. Allergy International 66(3)472-478, 2017 (*equal contribution) 査読有 doi: 10.1016/j.alit.2017.02.004

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

https://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/para0imm/kenkyuu/kenkyuu.php

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中尾 篤人

ローマ字氏名：NAKAO ATSUHITO