

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17829

研究課題名（和文）肥満細胞をターゲットとした周術期アナフィラキシーのメカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of perioperative anaphylaxis targeting mast cells

研究代表者

南雲 一洋（Nagumo, Kazuhiro）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10827588

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）：本研究の目的は、アナフィラキシー発症にかかわる肥満細胞の役割を調べ、肥満細胞が活性化するタイプのアナフィラキシー症例において原因薬物を同定するための手法を開発することである。今回の研究では、培養した肥満細胞を用いて肥満細胞活性化試験をおこない、主に肥満細胞が活性化するタイプのアナフィラキシーの仕組みを調べた。

まず培養した肥満細胞を用いた予備試験で肥満細胞活性化試験に必要な受容体の発現を確認した。次に実際にアナフィラキシー患者の血清を用いて肥満細胞活性化試験を実施することで、健康人とは異なる傾向の反応を示すことを確認した。このことは、今後有効な診断方法の一つとなりうる結果であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アナフィラキシーは重篤で命にかかわる全身性の過敏（アレルギー）反応である。原因薬物を特定できない場合、アナフィラキシーを再現してしまう可能性がある。したがって、原因薬物を同定することは非常に重要である。今回の研究期間では肥満細胞活性化試験の反応性について解明できていない点もまだ残されており、学会や論文で発表できる段階ではないのが現状である。しかし、アナフィラキシーの症例のデータは確実に蓄積できているため、今後も研究を継続することで成果をまとめることができると考えている。本研究により、アナフィラキシー発生機序についての理解が進み、予防法や治療薬の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aims to investigate the role of mast cells in the development of anaphylaxis, and to develop a method to identify causative drugs in cases of anaphylaxis that are mainly activated by mast cells. In this study, we performed mast cell activation tests using cultured mast cells to investigate the mechanism of anaphylaxis. First, we confirmed the expression of the receptors required for the mast cell activation test in a preliminary test using cultured mast cells. Next, by conducting mast cell activation tests using the serum of anaphylaxis patients, we confirmed that the response tended to differ from that of healthy subjects. This result helps establish an effective diagnostic tool for cases of anaphylaxis that are negative in basophil activation test.

研究分野：麻酔

キーワード：周術期アナフィラキシー 肥満細胞 好塩基球

1. 研究開始当初の背景

アナフィラキシーは重篤で命にかかわる全身性の過敏(アレルギー)反応である。原因薬物を特定できない場合、アナフィラキシーを再現してしまう可能性がある。したがって、原因薬物を同定することは非常に重要である。

これまで当研究チームはアナフィラキシーを診断するための方法の一つとして好塩基球活性化試験をおこなってきた。一般に好塩基球活性化試験は特異度が高い検査であり、アナフィラキシーの診断に有用であるが、好塩基球活性化試験で陽性とならないアナフィラキシー症例も一定数存在していた。

このことから、アナフィラキシーの発症には主に好塩基球が活性化するタイプ、主に肥満細胞が活性化するタイプの2種類が存在するのではないかと仮説を立てた。この場合、好塩基球と肥満細胞のどちらが主役になるかは、アナフィラキシーの原因薬剤ごとに分かれるのか、あるいは個人の免疫細胞の反応性に依存するのかが不明であり、本研究で明らかにできる可能性を考えた。

さらに、免疫反応を引き起こす血漿蛋白にはIgE、IgG、補体があり、それらのうちどの蛋白が介在して免疫細胞の活性化が起きるのかを症例ごとに調べれば新たな知見が得られると考えた。

このようにして、周術期アナフィラキシーの患者において、発症に関与する免疫細胞、免疫細胞と被疑薬を介在する蛋白を調べる研究を考案した。

本研究により、アナフィラキシー発生機序についての理解が進み、予防法や治療薬の開発につながることを期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アナフィラキシー発症にかかわる肥満細胞の役割を調べ、肥満細胞が活性化するタイプのアナフィラキシー症例において原因薬剤を同定するための手法を開発することである。

これまで好塩基球活性化試験により周術期アナフィラキシーの発生機序を解明する研究を行ってきたが、一部のアナフィラキシー患者では、好塩基球ではなく肥満細胞が活性化してアレルギー症状が引き起こされたことが示唆された。しかし、そうした症例では原因薬剤を同定することが難しかった。

そこで本研究では培養した肥満細胞を使用する実験により、肥満細胞を活性化させる薬剤を調べる。さらに、主に肥満細胞が活性化するタイプのアナフィラキシーにおいても原因薬剤を同定するために、肥満細胞活性化試験を行い、アナフィラキシーの発生機序を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

培養した肥満細胞を用いて、主に肥満細胞が活性化するタイプのアナフィラキシーの原因薬剤を同定するために、肥満細胞活性化試験をおこなった。

肥満細胞活性化試験は、患者の血清で肥満細胞を受身感作させ、その肥満細胞に被疑薬を加えて、活性化の程度をCD203cとCD63の活性化マーカーで定量した。

また、事前に同一患者の血液を用いて好塩基球活性化試験も実施し、活性化の程度をCD203cとCD63の活性化マーカーで定量した。好塩基球活性化試験と肥満細胞活性化試験の結果と比較した。

4. 研究成果

研究開始当初は肥満細胞の培養に苦慮したが、現在は安定して培養することができるようになった。培養した肥満細胞を用いた予備試験で肥満細胞活性化試験に必要な受容体の発現を確認した。その上で、実際にアナフィラキシー患者の血清を用いて肥満細胞活性化試験を実施することで、健常人とは異なる傾向の反応を示すことを確認した。

これらの結果は、今後アナフィラキシー症例の有効な診断方法の一つとなりうる結果であると考えられた。今回の研究期間では肥満細胞活性化試験の反応性について解明できていない点もまだ残されており、学会や論文で発表できる段階ではないのが現状である。しかし、アナフィラキシーの症例のデータは確実に蓄積できているため、今後も研究を継続することで成果をま

とめることができると考えている。

本研究が進めば、好塩基球活性化試験で陰性のアナフィラキシー症例の診断にも肥満細胞活性化試験を役立てることができるであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------