

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：基礎研究 C

研究期間：2010～2012

課題番号：22591231

研究課題名（和文） 特発性慢性蕁麻疹の病態解明と新規診断法の確立

研究課題名（英文） The analysis of pathogenesis of idiopathic chronic urticaria and its development of diagnostic methods.

研究代表者

照井 正（TERUI TADASHI）

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30172109

研究成果の概要（和文）：慢性蕁麻疹はいまだに原因が特定できない疾患の一つであるにも関わらず多くの国民が罹患する。自己免疫性蕁麻疹の原因の一つである抗 FcεRIα 鎖抗体を測定し、患者と健常者では量に差がないことが分かった。患者の抗体と健常人の抗体にどのような差があるかをさらに調べている。また蕁麻疹には様々な因子が関与するが、神経ペプチドの一種であるサブスタンス P が蕁麻疹の原因細胞であるマスト細胞に影響することを示した。

研究成果の概要（英文）：Though the idiopathic chronic urticaria is one of the unidentifiable diseases, many people have this disease. We measured the anti-FcεRI antibody, which is one of the antibodies of auto immune urticaria. There are no differences between the patients and controls in quantity of antibody. Further investigations about this antibody are undergone. Many factors are involved in pathogenesis of urticaria, we showed that substance P, one of the neuropeptide, affected the mast cells which played the major role in urticaria.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：皮膚科学

キーワード：皮膚免疫・炎症学

1. 研究開始当初の背景
日本皮膚科学会で「蕁麻疹・血管性浮腫の

治療ガイドライン」が発表され、蕁麻疹の診

断と治療は格段に向上した。2011年6月に改訂がなされ、さらなるエビデンスが追加され、日常診療の向上に役立っている。そのガイドラインでは、病型を以下の4つに分類している：I 特発性の蕁麻疹、II 刺激誘発型の蕁麻疹、III 血管浮腫、IV 蕁麻疹関連疾患。広島大学の調査によれば、I型に属する特発性蕁麻疹が70%以上を占めることが報告されている（田中稔彦、他：アレルギー55:134,2006）。特発性蕁麻疹のほとんどの症例で、抗原特異的IgEが重要な働きをするI型アレルギーが関与しないと言われているが、その原因や誘因を明確にできず、検査法や治療法が必ずしも確立されていない。

英国では特発性慢性蕁麻疹患者の40～50%で発症機序に抗IgE抗体や抗高親和性IgE受容体(FcεRI)鎖抗体など（以下、便宜的にIgE関連自己抗体と略す）が関与するいわゆる自己免疫性蕁麻疹が含まれるのではないかと報告されている（Sabroe & Greaves, Br J Dermatol 154: 823, 2006）。しかし、そのIgE関連自己抗体の測定で汎用性があるアッセイ系は確立されておらず、また日本でどの程度の患者が自己免疫性疾患であるのか、明確にされていない。

また前述のごとく特発性蕁麻疹の原因としてIgEの関与する系はわずかである。実際にマスト細胞の脱顆粒はIgEを介した系だけでなく様々な経路が存在する。その一つとして末梢神経末端から放出されるサブスタンスPや視床下部から放出されるソマトスタチンなどの神経ペプチドによって活性化され脱顆粒が惹起されることが報告されている。特発性慢性蕁麻疹患者において血清中のサブスタンスPやソマトスタチンが上昇していたという報告や、上昇はみられなかったとする報告もあり結論は出ていない。

特発性慢性蕁麻疹におけるIgE関連自己抗

体とサブスタンスPがマスト細胞にどのような作用をするのかも明確にされているとは言えない。IgE関連自己抗体とサブスタンスPのアッセイ系が確立されると特発性慢性蕁麻疹の診断と発症機序、さらには治療法の開発に役立つと考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 慢性蕁麻疹患者の血清中に含まれる抗IgE抗体や抗IgE受容体抗体など（以下、便宜的にIgE関連自己抗体と略す）を高感度で測定できる系を確立すること、および皮膚マスト細胞に発現しているサブスタンスPなどの神経ペプチドの受容体であるMrgX2の関与を証明すること、2) それらのIgE関連自己抗体やMrgX2のリガンドの有無と臨床型や治療に対する反応性について比較検討すること、3) *in vitro*の系を用いてのIgE関連自己抗体がマスト細胞を活性化するメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

1) 抗IgE抗体や抗IgE受容体抗体など（以下、便宜的にIgE関連自己抗体と略す）の測定系の確立

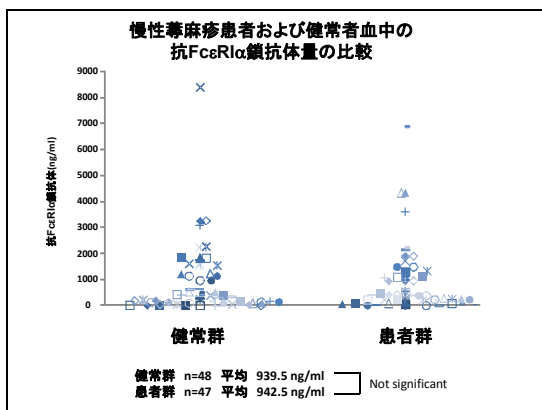
2) 慢性蕁麻疹患者血清中のIgE関連自己抗体とMrgX2のリガンドの測定

3) IgE関連自己抗体やMrgX2のリガンドの有無と臨床型や治療に対する反応性について比較検討する

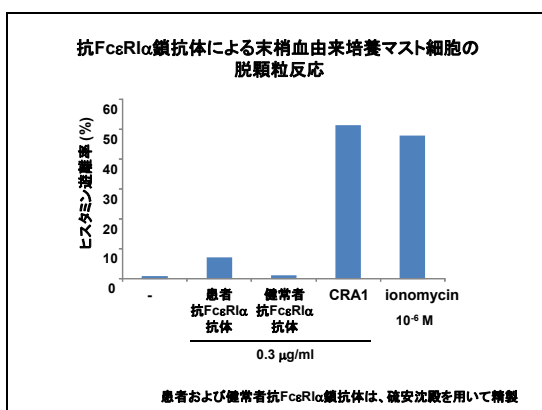
4) *in vitro*の系を用いてのIgE関連自己抗体およびMrgX2のリガンドによるマスト細胞を活性化するメカニズムの解析

4. 研究成果

我々はELISA法を用いて抗FcεRIα鎖抗体の定量を試みた。検出限界10ng/mlのELISAを構築した。その結果、患者群(942.4±201.5 ng/ml, n=48)と健常群(939.5±235.4 ng/ml, n=48)では有意な差はなかった。



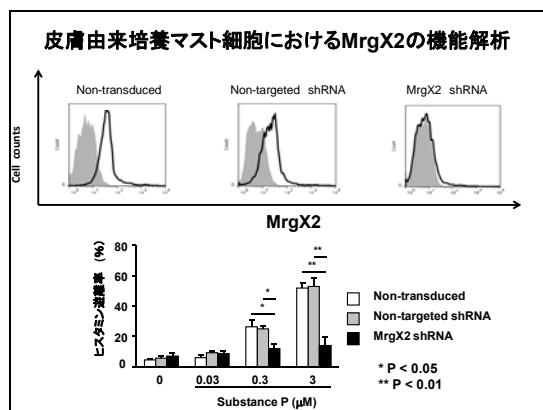
また自己血清皮内テストの陽性群と陰性群でも抗体価に有意な差はなかった。このことから抗FcεRIα鎖抗体には活性型と不活性型が存在すると考えられ、慢性蕁麻疹患者及び健常人から精製した抗FcεRIα鎖抗体をヒトマスト細胞に添加したところ、患者の抗体では脱顆粒を惹起できるものがあつた。



現在、活性型と不活性型の差異を明らかにすべくさらなる研究を進めている。

前述のごとく慢性蕁麻疹の一部は自己免疫性と考えられているが、大半が特発性に分類される。アレルゲン-IgE系を介した刺激以外にもマスト細胞の刺激因子が多数想定されており、神経ペプチドの一種であるサブスタンスPも刺激因子の一つとして知られている。実際、慢性蕁麻疹の病変部でサブスタンスP濃度が上昇しているという報告がある。最近、サブスタンスPの受容体としてMrgX2が同定された。我々はMrgX2

がヒト皮膚マスト細胞に発現していることを確認した。さらにMrgX2 mRNAをノックダウンしたヒト培養マスト細胞ではサブスタンスPによる脱顆粒が有意に抑制された。



したがって病変部位でサブスタンスP濃度が上昇している慢性蕁麻疹の症例ではMrgX2を介した脱顆粒反応が蕁麻疹の原因として考えられた。また慢性蕁麻疹患者の皮膚マスト細胞におけるMrgX2の発現を調べたところ、慢性蕁麻疹患者ではMrgX2の発現が亢進していた。今後、病勢や罹病期間との関連との関連を調べる予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

① Okayama Y, (他11名, 1番目) The interaction between Lyn and FcεRIβ is indispensable for FcεRI-mediated human mast cell activation. *Allergy*. 67(10): 1241-9, 2012. 査読有

② Okayama Y (他9名, 1番目) Omalizumab inhibits acceleration of FcεRI-mediated responsiveness of immature human mast cells by immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 108(3): 188-94, 2012. 査読有

③ Okayama Y (他10名, 8番目) Heregulin activation of ErbB2/ErbB3 signaling potentiates the integrity of airway epithelial barrier. *Exp Cell Res*. 317(13): 1947-53, 2012. 査読有

④ Washio H, Terui T. (他5名, 7番目) Transcriptional inhibition of hypertrophic scars by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeting the TGF-β1 promoter. *J Invest Dermatol*

131(10):1987-95, 2011. 査読有

⑤ Hayama K, Terui T. (他 4 名、5 番目)
Gold activates mast cells via calcium
influx through multiple H2O2-sensitive
pathways including L-type calcium
channels. Free Radic Biol Med.

50(10):1417-28, 2011. 査読有

⑥ Shinojima Y, Terui T. (他 14 名、2 番
目) Identification and analysis of an early
diagnostic marker for malignant melanoma:
ZAR1 intra-genic differential methylation.
J Dermatol Sci. 59(2):98-106, 2010. 査読
有

⑦ Kitahata Y, Terui T. (他 2 名、3 番目)
Prolonged culture of mast cells with
high-glucose medium enhances the Fc
epsilon RI-mediated degranulation
response and leukotriene C4 production.
Int Arch Allergy Immunol. 152 Suppl
1:22-31, 2010. 査読有

⑧ Kajiwara N, Okayama Y
Activation of human mast cells through the
platelet activating factor receptor. J
Allergy Clin Immunol 125(5):1137-1145,
2010. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

① 畠田優子、照井 正、岡山吉道、慢性蕁
麻疹患者における自己反応性 IgE の検討、第 62
回日本アレルギー学会秋季学術大会
2012. 12. 1 大阪

② 藤澤大輔、照井 正、岡山吉道、ヒト皮膚
マスト細胞に発現している MrgX2 受容体の慢
性蕁麻疹の病態への関与第 62 回日本アレル
ギー学会秋季学術大会 2012. 12. 01 大阪

③ 岡山 吉道、ヒトマスト細胞の多様性、
第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2011. 11. 01 東京

④ 葉山惟大、照井 正、金属イオンによるマ
スト細胞の活性化、第 61 回日本アレルギー
学会秋季学術大会 2011. 11. 01 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

照井 正 (TERUI TADASHI)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30172109

(2) 研究分担者

岡山 吉道 (OKAYAMA YOSHIMICHI)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：80292605

稲富 徹 (INADOMI TORU)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：10451345