

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：13501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670475

研究課題名(和文)自律的に惹起されるマスト細胞脱顆粒反応機構の解明

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

研究代表者

中尾 篤人 (NAKAO, Atsuhito)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号：80317445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：正常時でも血漿中のヒスタミンの濃度は昼夜において変動し、とりわけ夜間に高くアレルギー症状に相関することが示唆されている。しかしその血漿ヒスタミン濃度を調節するしくみはよくわかっていなかった。

本研究では、マスト細胞が定常状態において時計遺伝子依存的に自発的かつ概日性にヒスタミン放出を起こし血漿ヒスタミン濃度の日内変動を調節していることを明らかにした。本成果は血漿ヒスタミン濃度を標的としたアレルギー疾患の新しい予防や治療に役立つ。

研究成果の概要(英文)：At steady state, plasma histamine levels exhibit circadian variations with nocturnal peaks, which are implicated in the nighttime exacerbation of allergic symptoms. This study determined how steady-state plasma histamine levels are regulated and affected by organic cation transporter 3 (OCT3), which is involved in histamine transport, in mast cells; OCT inhibition abolished circadian variations in plasma histamine levels. Collectively, the mast cell clock is regulated by environmental factors. Plasma histamine levels decreased in mast cell-deficient mice and their circadian variations were lost in mast cell-deficient mice reconstituted with bone marrow-derived mast cells (BMMCs) harboring a mutation in the circadian gene Clock. Clock temporally regulates expression of organic cation transporter 3, which in turn mediates circadian regulation of plasma histamine levels at steady state, in part by controlling OCT3 expression.

研究分野：アレルギー

キーワード：アレルギー ヒスタミン マスト細胞

1. 研究開始当初の背景

正常時でも血漿中のヒスタミンの濃度は昼夜において変動し、とりわけ夜間に高くアレルギー症状に相関することが示唆されている。しかしその血漿ヒスタミン濃度を調節するしくみはよくわかっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では「マスト細胞は定常状態において時計遺伝子依存的に自発的かつ概日性にヒスタミン放出を起こしている」という仮説について検証した。

3. 研究の方法

マスト細胞欠損マウス、マスト細胞特異的時計遺伝子欠損マウスを用いて血漿ヒスタミン濃度を経時的に測定した。マスト細胞からのヒスタミン放出に關与する分子 OCT(organic cation transporter)-3 の発現レベルを経時的に解析し、siRNA や阻害剤を用いてその機能阻害がマスト細胞のヒスタミン放出ならびに血漿ヒスタミン濃度の経時的な変化に及ぼす作用を検討した。

4. 研究成果

マスト細胞が定常状態において時計遺伝子依存的に自発的かつ概日性にヒスタミン放出を起こし、血漿ヒスタミン濃度の日内変動を調節していることを明らかにした。マスト細胞における時計遺伝子は OCT-3 の発現を時間依存的に調節することによって血漿ヒスタミン濃度を経時的にコントロールしていた。本成果は血漿ヒスタミン濃度あるいは OCT03 標的としたアレルギー疾患の新しい予防や治療に役立つ。

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 17 件)

1. Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, Ando N, Katoh R, Suzuki-Inoue K, Koyanagi S, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Nakao A: Inhibition of IgE-mediated allergic reaction by pharmacologically targeting the circadian clock. *J Allergy Clin Immunol* 査読有 137(4)1226-1235, 2016 doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.052
2. Aoki R, Kawamura T, Goshima F, Ogawa Y, Nakae S, Moriishi K, Nakao A, Shimada S: The alarmin IL-33 derived from HSV-2-infected keratinocytes triggers mast cell-mediated antiviral innate immunity. *J Invest Dermatol* 査読有 2016 (Epub ahead of print) doi:10.1016/j.jid.2016.01.030

3. Matsuoka S, Ishii Y, Nakao A, Abe M, Ohtsuji N, Momose S, Jin H, Arase H, Sugimoto K, Nakauchi Y, Masutani H, Maeda M, Yagita H, Komatsu N, Hino O: Establishment of a therapeutic anti-pan HLA-class II monoclonal antibody that directly induces lymphoma cell death via large pore formation. *PLoS One* 査読有 11(3):e0150496, 2016 doi: 10.1371/journal.pone.0150496.
4. Tanabe K, Kitagawa E, Wada M, Haraguchi A, Orihara K, Tahara Y, Nakao A, Shibata S: Antigen exposure in the late light period induces severe symptoms of food allergy in an OVA-allergic mouse model. *Scientific Reports* 査読有 5 Article number:14424, 2015 doi: 10.1038/srep14424.
5. Ando N, Nakamura Y, Aoki R, Ishimaru K, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Shimada S, Nakao A: Circadian Gene Clock Regulates Psoriasis-like Skin Inflammation in Mice. *Journal of Investigative Dermatology* 査読有 135:3001-3008, 2015 doi: 10.1038/jid.2015.316
6. Nakao A: IL-7:AhR We Ready for a New Cytokine to Fight Colitis? [Editorial] *Dig Dis Sci* 査読有 60(7)1876-1877, 2015 doi: 10.1007/s10620-015-3721-x.
7. Koyama K, Ohba T, Haro H, Nakao A: Positive Association of Serum Thymic Stromal Lymphopoietin with Anti-Citrullinated Peptide Antibody in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Experimental Immunology* 査読有 181(2)239-243, 2015 doi: 10.1111/cei.12632
8. Hanihara M, Kawataki T, Oh-oka K, Mitsuka K, Nakao A, Kinouchi H: Synergistic anti-tumor effect with indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition and temozolomide in a murine glioma model. *Journal of Neurosurgery* 査読有 2015 (Epub ahead of print) <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2015.5.JNS141901?journalCode=jns>
9. Nakao A, Nakamura Y, Shibata S: The Circadian Clock Functions As A Potent Regulator of Allergic Reaction.

- [Review] Allergy 査読有 70(5)467-473, 2015 doi: 10.1111/all.12596.
10. Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, Ogawa H, Okumura K, Shimada S, Nakao A: Allergen-specific basophil K, Hara M, Yamagata Z, Nakao A: Comparison of colostrum TGF- β 2 levels between lactating women in Japan and Nepal. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 査読有 32(2)178-184, 2014 doi: 10.12932/AP0367.32.2.2013.
 12. Fukumoto S, Toshimitsu T, Matsuoka S, Maruyama A, Oh-oka K, Takamura T, Nakamura Y, Ishimaru K, Fujii-Kuriyama Y, Ikegami S, Ito H, Nakao A: Identification of a probiotic bacteria-derived activator of the aryl hydrocarbon receptor that inhibits colitis. Immunology and Cell Biology 査読有 92(5)460-465, 2014 doi: 10.1038/icb.2014.2.
 13. Oh-oka K, Kono H, Ishimaru K, Miyake K, Kubota T, Ogawa H, Okumura K, shibata S, Nakao A: Expressions of tight junction proteins Occludin and Claudin-1 are under the circadian control in the mouse large intestine: implications in intestinal permeability and susceptibility to colitis. PLoS One 査読有 9(5)e98016, 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0098016
 14. Nakamura Y, Ishimaru K, Tahara Y, Shibata S, Nakao A: Disruption of the Suprachiasmatic Nucleus Blunts A Time of Day-Dependent Variation in Systemic Anaphylactic Reaction in Mice. Journal of Immunology Research 査読有 vol.2014 Article ID474217, 2014 doi: 10.1155/2014/474217
 15. Nakao A: Temporal regulation of cytokines by the circadian clock. [Review] Journal of Immunology Research 査読有 vol.2014 Article ID 614529, 2014 doi: 10.1155/2014/614529
 16. Aihara Y, Oh-oka K, Kondo N, Sharma J, Shrestha N, Ishimaru K, Hara M, Yamagata Z, Nakao A: Residential area, birth order, and dietary habit may influence TSLP levels in colostrum: Comparative study between Japan and Nepal. Allergology International 査読有 63(2)283-285, 2014 doi: reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. Allergy 査読有 70(3)319-322, 2015 doi: 10.1111/all.12552
 11. Aihara Y, Oh-oka K, Kondo N, Ishimaru 10.2332/allergolint.13-LE-0577
 17. Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, Hara M, Ikegami T, Tahara Y, Katoh R, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Nishiyama C, and Nakao A: Circadian regulation of allergic reaction by the mast cell clock in mice. J Allergy Clin Immunol 査読有 133(2)568-575.e12, 2014 doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.040
- [学会発表](計 11 件)
1. Nakao A: The mast cell-clock regulates blood histamine levels: implication for stress-induced exacerbation of allergy. 31th symposium of the Collegium Internationale Allergologicum 2016 年 4 月 3-8 日 Charleston, USA
 2. Ihara T, Kira S, Miyamoto T, Sawada N, Nakagomi H, Mitsui T, Kobayashi H, Yoshiyama M, Takeda M, Nakamura Y, Nakao A, Shigetomi E, Shibata K, Shinozaki Y, Koizumi S: Clock genes regulate the circadian rhythm of Piezo1 and TRPV4 expressions and intracellular Ca²⁺ influx after stretch stimulation in cultured urothelial cells. 31th Annual Congress of the European Association of Urology Abstracts 2016 年 3 月 11-15 日 Munich, Germany
 3. Nakamura Y, Shibata S, Nakao A: Inhibition of IgE-Mediated Allergic Reaction By Pharmacologically Targeting the Circadian Clock. 2016 AAAA Annual Meeting 2016 年 3 月 4-7 日 Los Angeles, USA
 4. 中村勇規, 中尾篤人, 柴田重信: 薬理学的概日時計制御による IgE 依存性アレルギー反応の制御. 第 22 回日本時間生物学会学術大会 2015 年 11 月 21-22 日 東京大学本郷キャンパス伊藤国際学術研究センター (東京都文京区)
 5. Nakao A: [Overview Talk] Allergy: From Bench to Bedside and Beyond. 第 44 回日本免疫学会学術集会 2015 年 11 月 18-20 日 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

6. 安藤典子, 中村勇規, 石丸かよ子, 島田眞路, 中尾篤人: スギ花粉症患者好塩基球のスギ花粉に対する反応性の日内変動. 第64回日本アレルギー学会学術大会 2015年5月26-28日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)
7. 河内貴広, 中村勇規, 中尾篤人: IL-33依存性マスト細胞応答は時計遺伝子Clockにより制御される. 第64回日本アレルギー学会学術大会 2015年5月26-28日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)
8. 齋藤一步, 大岡杏子, 久本雅嗣, 奥田徹, 中尾篤人: レスベラトロール二量体である-βニフェリンによるIgE依存性アレルギー反応の抑制効果. 第64回日本アレルギー学会学術大会 2015年5月26-28日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)
9. 中尾篤人: [シンポジウム講演]Temporal regulation of allergic reaction by the circadian clock. アレルギーと概日時計. 第21回日本時間生物学会学術大会 2014年11月8-9日 九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)
10. 福留博文, 渡辺汐美, 中埜拓, 石丸かよ子, 中尾篤人: 授乳婦への乳酸菌・ビフィズス菌投与による母乳成分への影響. 日本食品免疫学会設立10周年記念学術大会 2014年10月16-17日 伊藤謝恩ホール(東京都文京区)
11. 中尾篤人: [ランチョンセミナー]アレルギー疾患発症予防と母乳中TGF-β~母親の乳酸菌摂取の可能性~. 第55回日本母性衛生学会総会 2014年9月13-14日 幕張メッセ国際会議場(千葉県千葉市)

〔図書〕(計1件)

1. 中尾篤人: 免疫担当細胞。膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート (シリーズ総監修)永井良三、(責任編集)上阪等、(分野編集)渥美達也、亀田秀人、中島裕史、藤本学、山口正雄 診断と治療社 p53-55, 2016

〔その他〕

ホームページ等
山梨大学免疫学講座ホームページ
http://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/para0imm/kenkyuu/kenkyuu.php

6. 研究組織

(1)研究代表者

中尾 篤人 (NAKAO Atsuhito)