

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08651

研究課題名(和文)好塩基球をターゲットとした蕁麻疹の病態解明と創薬への応用

研究課題名(英文) Pathophysiological elucidation of urticaria targeting basophils and its application to drug discovery

研究代表者

福永 淳 (Fukunaga, Atsushi)

大阪医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：10467649

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：蕁麻疹の病型は特発性と刺激誘発性に分類され抗ヒスタミン薬で症状が寛解しない難治な症例や病型も多く、根本的な治療法は確立されていない。皮膚マスト細胞が蕁麻疹の病態形成に関わるがその全体像は解明されておらず、最も多い病型である慢性特発性蕁麻疹と各種治療に抵抗性である刺激誘発性の蕁麻疹の病態形成における好塩基球の役割に着目し研究を行った。慢性特発性蕁麻疹ではIgE-Fc RI シグナルに異常がある好塩基球が病態形成に関与している一方で刺激誘発性の蕁麻疹では好塩基球機能に異常はなく病態形成への関与が少ない可能性が示唆された。本研究は蕁麻疹の病型特異的な治療法の確立のために寄与するものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蕁麻疹は生涯で多くの方が罹患する痒みが強くQoLを著しく害する病気であるが、本研究においては蕁麻疹の中でも長く続く病型である慢性蕁麻疹に焦点を当て研究を行った。慢性蕁麻疹は明らかな誘因がなく続く慢性特発性蕁麻疹と特定の刺激で誘発される慢性刺激誘発性蕁麻疹に分類されどちらのタイプでも抗ヒスタミン剤の効果が不十分なことが多い。

本研究結果は慢性特発性蕁麻疹では痒みの主成分であるヒスタミンを遊離する細胞で通常血管内に存在する好塩基球が病態の形成に関わる一方で慢性刺激誘発性蕁麻疹では病態の形成に深く関わらないことを証明した。本研究は蕁麻疹の病型に特異的な治療法の確立に寄与する研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Urticaria is classified into spontaneous and inducible types, and there are many intractable cases and disease types in which antihistamines do not relieve symptoms, and no fundamental treatment has been established. Cutaneous mast cells are involved in the pathogenesis of urticaria in urticaria, but the overall picture has not been elucidated. This study focused on the role of basophils in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria, which is the most common disease type, and chronic inducible urticaria, which is resistant to various treatments. In chronic spontaneous urticaria, basophils with abnormal IgE-Fc RI signals are involved in pathogenesis, whereas in chronic inducible urticaria, basophil function is normal and may be less involved in pathogenesis. We believe that this study will contribute to the establishment of disease-type-specific treatments for urticaria.

研究分野：Dermatology, Allergology

キーワード：慢性蕁麻疹 好塩基球 慢性特発性蕁麻疹 慢性刺激誘発性蕁麻疹

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

蕁麻疹の病型は大きく特発性と刺激誘発性に分類され、対処法は蕁麻疹の病型により大きく異なる。基本治療薬である抗ヒスタミン薬でも症状が寛解しない難治な症例や病型も多く、一部の病型ではアナフィラキシーを伴うこともあるが、根本的な治療法は確立されていない。蕁麻疹の病態形成の中心にヒスタミンの供給源である皮膚マスト細胞が存在することは周知の事実であるが、好酸球、好中球、Tリンパ球、そして好塩基球などが慢性蕁麻疹(Chronic spontaneous urticaria: CSU)の皮膚病変に浸潤し病態形成に関与していると考えられている(Zuberbier T et al. Allergy 2009;64:1417-26)。しかし、蕁麻疹の各病型における病態形成の全体像は解明おらず、蕁麻疹の各病型における病態の解明を進めることは疾患さらには病型特異的な治療法の確立のために重要な課題である。

2. 研究の目的

難治性蕁麻疹患者では抗ヒスタミン薬を中心とした長期にわたる薬物治療が必要となり、それでもコントロール不良で痒みのために日常生活に支障をきたしQOLが著しく障害され、結果としてオマリズマブなどのバイオ製剤や免疫抑制剤を導入せざるを得ないことをしばしば経験する。オマリズマブは難治性CSUに対して比較的高い有効性が確認されているが、中止により症状が再燃することが多く根本的な治療法ではない。オマリズマブはIgEに作用する薬剤であるためIgEのターゲットとなる皮膚マスト細胞や好塩基球への作用機序が推測されているがその作用機序は明らかとなっていない。さらに各病型の蕁麻疹における皮膚マスト細胞や好塩基球の病態形成における役割・位置付けも解明されていない。オマリズマブはCSUのみでなく刺激誘発性の蕁麻疹でも有効性が確認されているが、中止後の症状の再燃までの期間が刺激誘発性ではCSUよりも短いことが報告されており(Metz M et al. JAMA Dermatology 2014;150:288-290)、これは同じ蕁麻疹でもCSUと刺激誘発性の蕁麻疹では発症に関わる細胞やオマリズマブの作用点が異なる可能性を示唆している。本研究では特発性の蕁麻疹で最も多い病型である慢性蕁麻疹(CSU)と刺激誘発性の蕁麻疹である物理性蕁麻疹(日光蕁麻疹、寒冷蕁麻疹などを含む)・コリン性蕁麻疹の病態形成における好塩基球の役割に着目し研究を進め、蕁麻疹全体の病態解明と新規治療法の開発のための基盤とすることを目的とした。

3. 研究の方法

以上のような学術的背景から各種蕁麻疹の病態形成における好塩基球の役割と好塩基球に影響を与えると想定される難治性治療薬の治療薬である抗IgE抗体たるオマリズマブの好塩基球に対する役割を明らかにする。

(1)好塩基球にも作用することが想定される蕁麻疹の治療薬であるオマリズマブによる治療介入前後の各種蕁麻疹患者の好塩基球を用いて好塩基球のFcεRIを介した反応性の変化(BATの変化)とFcεRIに関連する細胞表面マーカーの変化の解析を行う。

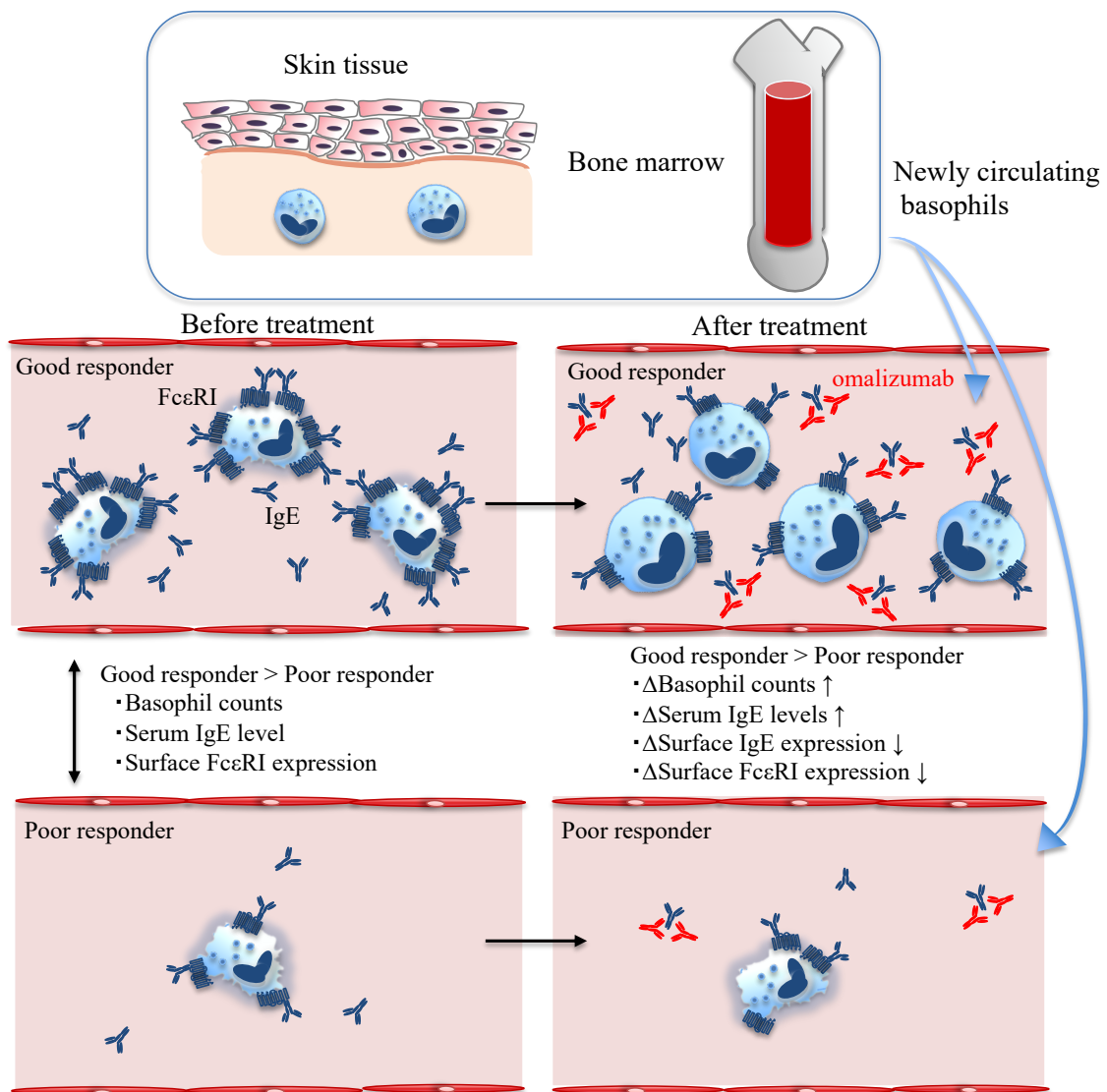
(2)治療介入前(ベースライン)の慢性蕁麻疹(CSU)、刺激誘発性の蕁麻疹である物理性蕁麻疹・コリン性蕁麻疹患者と健常人の好塩基球における無刺激時のCD203c・CD63の発現、抗IgE抗体や抗FcεRI抗体によるFcεRIを介した血球刺激時のCD203c・CD63の発現をFACSで観察することで、各病型における好塩基球のFcεRIを介した刺激に対する反応性の差異を調べる。

(好塩基球活性化試験:BAT)さらに治療介入前の慢性蕁麻疹(CSU)、刺激誘発性の蕁麻疹と健常人の好塩基球上の血球の活性化に関わるIgE・FcεRIの好塩基球の表面の発現量を比較検討す

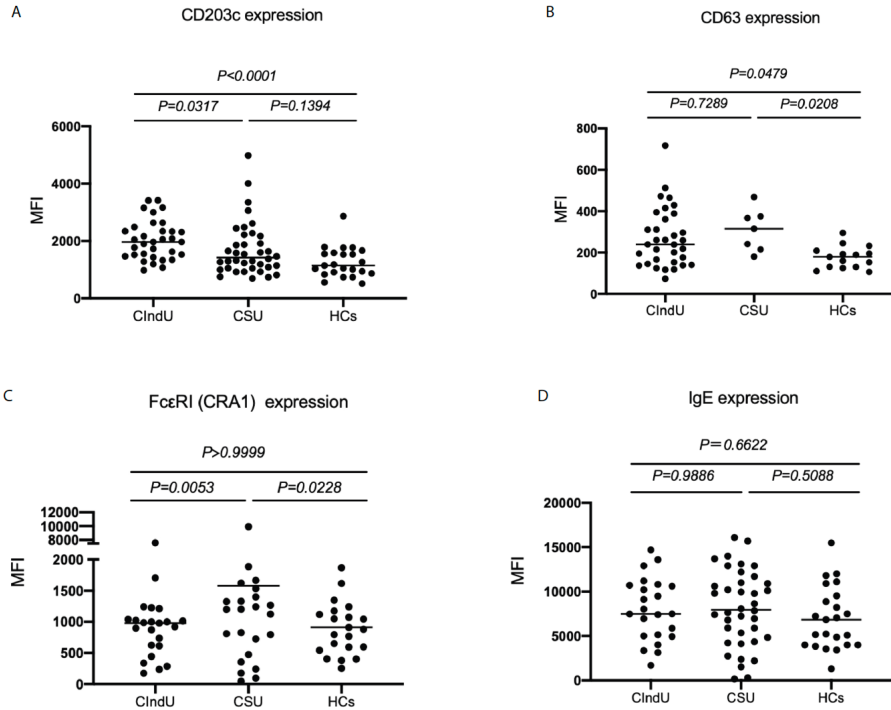
る。

4. 研究成果

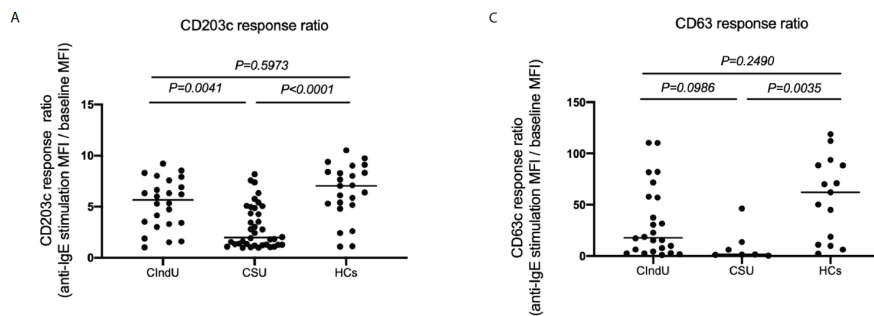
(1) 我々は近年、慢性蕁麻疹(CSU)の病態解明の研究を進めてきている。その中で重症の慢性蕁麻疹患者の好塩基球にFcεRI シグナルに異常があること、FcεRI を介した各種刺激に対して低反応性になっていることを報告した。難治性慢性蕁麻疹の治療薬である抗IgE抗体オマリズマブの好塩基球への作用に関する研究で、オマリズマブ の治療反応性が得られる難治性慢性蕁麻疹患者ではオマリズマブ の奏功機序に好塩基球のIgE-FcεRIシグナル反応性の正常化が関わることを示した。さらにオマリズマブ の治療反応性が得られないもしくは十分な治療反応性が得られない慢性蕁麻疹患者では、IgE-FcεRI シグナル反応性の改善は認めないことを証明した。さらにオマリズマブ の投与で体内の好塩基球の反応性が改善した患者において、オマリズマブ 治療前の好塩基球に試験管内でオマリズマブ を加えても好塩基球の反応性の改善は認めなかったことを証明した。したがって、オマリズマブは慢性蕁麻疹患者の末梢循環血液中にすでに存在し反応性に異常が認められる好塩基球への直接作用ではなく、新たに骨髄などから動員される好塩基球の応答性を間接的に改善することで症状の緩和に寄与している可能性が示唆された。



(2) 慢性蕁麻疹(CSU)、刺激誘発性の蕁麻疹である物理性蕁麻疹・コリン性蕁麻疹患者と健常人の好塩基球の無刺激の状態における CD203c, CD63 などの活性化マーカー加えて IgE・Fc ϵ RI の発現量の検討を行った。活性化マーカーである CD203c, CD63 は刺激誘発性の蕁麻疹で健常者よりも高い傾向が認められた。IgE・Fc ϵ RI の発現量は刺激誘発性の蕁麻疹と健常者で同等であった。既報告と同様に CSU では健常者よりも Fc ϵ RI の発現量が高かったが、IgE の発現量には差がなかった。



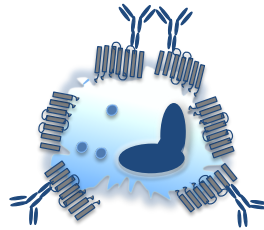
慢性蕁麻疹(CSU)、刺激誘発性の蕁麻疹である物理性蕁麻疹・コリン性蕁麻疹患者と健常人の好塩基球の抗 IgE 抗体や抗 Fc ϵ RI 抗体による Fc ϵ RI を介した刺激に対する反応性の検討を行った。既報告と同様に CSU では健常者よりも Fc ϵ RI を介した刺激に対する反応性は低かったが、刺激誘発性の蕁麻疹では好塩基球の反応性は健常者と同等であった。



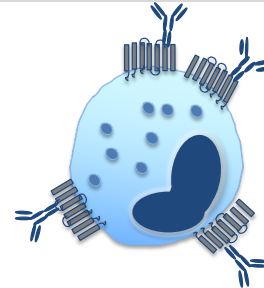
以上の結果を下記に模式図としてまとめた。

慢性蕁麻疹と慢性刺激誘発性蕁麻疹における循環好塩基球の特徴

慢性蕁麻疹 好塩基球
(特に重症患者)



健常人 好塩基球
慢性刺激誘発性蕁麻疹



IgE発現	同程度	=	同程度
FcεRI発現	やや高発現	>	普通
好塩基球の 反応性	低反応	<	正常反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Imamura S, Washio K, Mizuno M, Oda Y, Fukunaga A, Nishigori C.	4. 巻 70
2. 論文標題 Activated steady status and distinctive Fc RI-mediated responsiveness in basophils of atopic dermatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 327-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2021.01.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kocaturk E, Fukunaga A, Maurer M et al.	4. 巻 76
2. 論文標題 The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 816-830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14687.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Atsushi Fukunaga	4. 巻 70
2. 論文標題 ADVANCES IN THE TREATMENT AND ELUCIDATION OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC URTICARIA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alerugi	6. 最初と最後の頁 1363-1370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.70.1363.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Yoshiko, Washio Ken, Fukunaga Atsushi, Mizuno Mayuko, Hirai Hiroyuki, Imamura Shinya, Hatakeyama Mayumi, Ogura Kanako, Nishigori Chikako	4. 巻 8
2. 論文標題 Establishment of the basophil activation test to detect photoallergens in solar urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 2817 ~ 2819.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2020.04.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwahara Saki, Fukunaga Atsushi, Ohata Marie, Nakatani Shoko, Yokoyama Daisuke, Nakauchi Emi, Yoshioka Ai, Kinoshita Masako, Nishigori Chikako	4. 巻 69
2. 論文標題 High prevalence of epilepsy in HAE with normal C1?INH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 630 ~ 632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.04.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oda Yoshiko, Fukunaga Atsushi, Washio Ken, Imamura Shinya, Mizuno Mayuko, Hatakeyama Mayumi, Ogura Kanako, Nishigori Chikako	4. 巻 9
2. 論文標題 Improved Fc RI-Mediated CD203c Basophil Responsiveness Reflects Rapid Responses to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1176.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2020.08.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno M., Fukunaga A., Washio K., Imamura S., Oda Y., Nishigori C.	4. 巻 34
2. 論文標題 A visual analogue scale for itch and pain in 23 cases of cholinergic urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e493-e495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.16410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekiya Reina, Nagano Tatsuya, Moriyama Tatsuya, Kishi Toshiyuki, Shinke Haruko, Yano Erika, Hatano Naoya, Katsurada Masahiro, Umezawa Kanoko, Katsurada Naoko, Hori Suya, Hazeki Nobuko, Fukunaga Atsushi, Yamamoto Masatsugu, Kamiryō Hiroshi, Shinohara Masakazu, Kobayashi Kazuyuki, Kotani Yoshikazu, Nishimura Yoshihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Occupational respiratory allergy to lettuce in lettuce farmers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 932 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukunaga A, Oda Y, Imamura S, Mizuno M, Fukumoto T, Washio K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Cholinergic Urticaria: Subtype Classification and Clinical Approach.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Clin Dermatol.	6. 最初と最後の頁 41-54.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40257-022-00728-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno M, Oda Y, Imamura S, Washio K, Fukumoto T, Fukunaga A.	4. 巻 23
2. 論文標題 IgE receptor responsiveness of basophils in chronic inducible urticaria.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 995596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.995596. eCollection 2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計18件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 北尾 陸将、織田 好子 有吉 綾香 藤井 翔太郎 田井 志正 鷲尾 健 小野 竜輔 福永 淳、錦織 千佳子
2. 発表標題 慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの治療反応性予測因子と長期的使用実態に関する後方視的解析
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秀 道広、福永 淳、鈴木 孝幸、中村 紀子、木村 美音、笹島 隆義、高崎 真由美、家串 和真、五十嵐 敦之
2. 発表標題 オマリズマブの安全性及び有効性を検討した特定使用成績調査
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永淳
2. 発表標題 慢性蕁麻疹の鑑別と治療
3. 学会等名 第15回相模原臨床アレルギーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永淳
2. 発表標題 病型鑑別に力点を置いた蕁麻疹診療の実際と病態解明の進歩
3. 学会等名 第109回日本皮膚科学会大分地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永淳
2. 発表標題 アドレナリン蕁麻疹の診断と治療
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Fukunaga, Michihiro Hide, Takayuki Suzuki, Noriko Nakamura, Mine Kimura, Takayoshi Sasajima, Mayumi Takasaki, Kazuma Iekushi, Atsuyuki Igarashi
2. 発表標題 Real-world safety and effectiveness of omalizumab in Japanese patients
3. 学会等名 2021 GA2LEN UCARE Urticaria Conference（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinya Imamura, Yoshiko Oda, Mayuko Mizuno, Mariko Suzuki, Ken Washio, Takeshi Fukumoto, Chikako Nishigori, Atsushi Fukunaga
2. 発表標題 Solar urticaria: prognosis and DLQI change among 29 Japanese patients
3. 学会等名 2021 GA2LEN UCARE Urticaria Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 汗アレルギーからみたコリン性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福永 淳、織田 好子
2. 発表標題 慢性蕁麻疹の治療と病態解明の進歩
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (第69回日本アレルギー学会学術大会) (教育講演) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 3.日本におけるUCAREセンター(蕁麻疹国際診療センター)の現状と今後の課題～蕁麻疹患者の診断、治療、医療連携
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (第69回日本アレルギー学会学術大会) (Educational Seminar) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 蕁麻疹、血管性浮腫の診断と治療
3. 学会等名 第4回日本アレルギー学会地方会近畿支部学術講演会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiko Oda, Atsushi Fukunaga, Ken Washio, Shinya Imamura, Mayumi Hatakeyama, Kanako Ogura, Chikako Nishigori
2. 発表標題 Improved Fc RI-mediated basophil reactivities reflect rapid-responses to omalizumab in chronic spontaneous urticaria.
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hide M, Fukunaga A, Murakami M, Severin T, Igarashi A
2. 発表標題 Efficacy and safety of Ligelizumab for CSU in Japanese patients: Subgroup analysis of Phase 2b study
3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福永淳, Marcus Maurer, Ana Gimenez -Arnau, Gordon Sussmann, Weily Soong, Jonathan A Bernstein, Eva Hua; Tian Liu, Avantika Barv, Thomas Severin
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹患者のリゲリズマブ治療反応性に影響を与えるベースライン特性の解析
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 なぜ人には蕁麻疹が必要か？ 蕁麻疹関連の最新のトピックスから蕁麻疹の本質について考える
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会（モーニングセミナー）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinya Imamura, Takeshi Fukumoto, Yoshiko Oda, Ken Washio, Mayuko Mizuno, Akiharu Kubo, Atsushi Fukunaga
2. 発表標題 Steady-state activation and suppressed responsiveness of basophils from patients with atopic dermatitis
3. 学会等名 ESDR（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 日光蕁麻疹：病態から治療まで
3. 学会等名 第73回日本皮膚科学会総会中部支部 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福永 淳
2. 発表標題 UCAREセンター/ACAREセンターの目指すところ
3. 学会等名 第52回 日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------