



本件の報道解禁につきましては、令和2年
9月28日(月)午後8時以降にお願いいたし
ます。

令和2年9月24日

慢性蕁麻疹が血液凝固反応と補体活性化により起こることを解明
～ 慢性蕁麻疹の新しい治療薬として応用されることを期待 ～

【本研究成果のポイント】

- 血液凝固反応の過程で活性化される凝固・線溶因子(※1)が補体成分のC5からC5aを産生することがわかりました。
- 血液凝固・線溶因子の活性化により産生されたC5aは、ヒト皮膚マスト細胞(※2)および末梢血好塩基球(※3)を活性化し、ヒスタミン等の膨疹形成物質を放出することがわかりました。
- 上記の反応は、セリンプロテアーゼ阻害薬(※4)やC5a受容体の拮抗薬で抑制できることがわかりました。
- 血液凝固反応を阻害する物質やC5a受容体の拮抗薬が、慢性蕁麻疹の新しい治療薬として応用されることが期待されます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学の秀道広教授、同治療薬効学の柳瀬雄輝准教授と小澤孝一郎教授らの研究グループは、長い間原因不明とされてきた慢性蕁麻疹が起こるしくみに関する研究を行ってきました。慢性蕁麻疹は明らかな誘因が無く、毎日膨疹が出没する疾患です。膨疹は、皮膚組織内のマスト細胞や末梢血管内を循環している好塩基球からヒスタミンが遊離され、皮膚の微小血管に作用して血漿が皮膚組織内に漏れ出ることによって形成されると考えられていますが、その詳細は良く解っていませんでした。これまでの研究により、血管壁を構成する血管内皮細胞や末梢血単球が外因系凝固反応の開始因子である組織因子(TF)を発現し、局所的な血液凝固反応の駆動と血管透過性(※5)亢進に寄与することを明らかにしてきましたが、血液凝固反応とマスト細胞・好塩基球活性化の関係は不明なままでした。

今回の研究では、血液凝固反応により生じる活性化血液凝固因子(※6)が、これまで考えられてきた直接作用ではなく、補体系(※7)を介してマスト細胞・好塩基球のヒスタミン放出を起こすことを証明しました。これまで血液凝固反応と慢性蕁麻疹の病態は全く別の現象として考えられてきましたが、今回の研究結果から、2つの反応が組み合わさることでマスト細胞・好塩基球の活性化が起こることが明らかになりました。本研究成果は、米国の2020年9月28日(月曜日)午前7時(日本時間:同日午後8時)に「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」オンライン版に掲載されます。

【論文情報】

題目: Coagulation factors induce human skin mast cell- and basophil-degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor

著者: Yuhki Yanase, Yoshimi Matsuo, Shunsuke Takahagi, Tomoko Kawaguchi, Kazue Uchida, Kaori Ishii, Akio Tanaka, Daiki Matsubara, Koichiro Ozawa, Michihiro Hide.

掲載誌: The Journal of Allergy and Clinical Immunology

【背景】

蕁麻疹はありふれた疾患ですが、慢性蕁麻疹ではなぜ毎日の様にかゆみを伴う膨疹が繰り返し出現するのか解っていません。近年、慢性蕁麻疹と血液凝固反応の亢進が関連していることが指摘されていましたが、血液凝固反応が、どのようにして膨疹形成の直接的な原因であるマスト細胞あるいは好塩基球を活性化するかという仕組みは明らかではありませんでした。

血液凝固反応は、血液が組織因子（TF）に触れることで駆動されますが、我々は、これまで慢性蕁麻疹患者の末梢血単球は健常人よりも多くの TF を発現していること、慢性蕁麻疹の増悪因子であるリポポリサッカライド（LPS）、ヒスタミン、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）などが血管内皮細胞に作用すると TF が発現し、外因系血液凝固反応（※8）とそれに続く血管透過性亢進が起きることを明らかにしてきました。

しかし、これらの反応が、慢性蕁麻疹の直接的原因となる皮膚マスト細胞の活性化にどのようにつながるのか、そのメカニズムは未解明のままです。そこで今回の研究では、活性化凝固因子と補体の関係に着目し、TF により駆動された血液凝固反応が補体を介して皮膚マスト細胞および好塩基球にもたらす影響を検討しました。

【研究成果の内容】

まず、ヒト皮膚マスト細胞・末梢血好塩基球には、活性化凝固・線溶因子の受容体としても知られる、プロテアーゼ受容体（PAR1,2）（※9）と補体受容体（C3aR, C5aR）を発現することを mRNA レベルで確認しました。

しかし、外因系凝固反応により生じる活性化凝固因子、Xa、IIa（トロンビン）、線溶因子であるプラスミンや補体成分（C3, C5）単独では、ヒト皮膚マスト細胞・好塩基球を活性化できないことが解りました。そこで、これらの活性化凝固・線溶因子と補体（C3, C5）の両方で同時にマスト細胞・好塩基球を刺激すると、ヒスタミン等の放出が起きることを見出しました。さらに、活性化凝固因子と補体の組み合わせによって起きるマスト細胞・好塩基球の活性化は、セリンプロテアーゼ阻害薬や C5a 受容体の拮抗薬によって抑制されることが解りました。これらの結果は、慢性蕁麻疹においては、外因系凝固反応が亢進しており、その結果生じる活性化凝固因子が、補体系の C5 から C5a を生じ、マスト細胞・好塩基球からのヒスタミン放出を促し、膨疹を形成する経路があることを示しています（図1）。

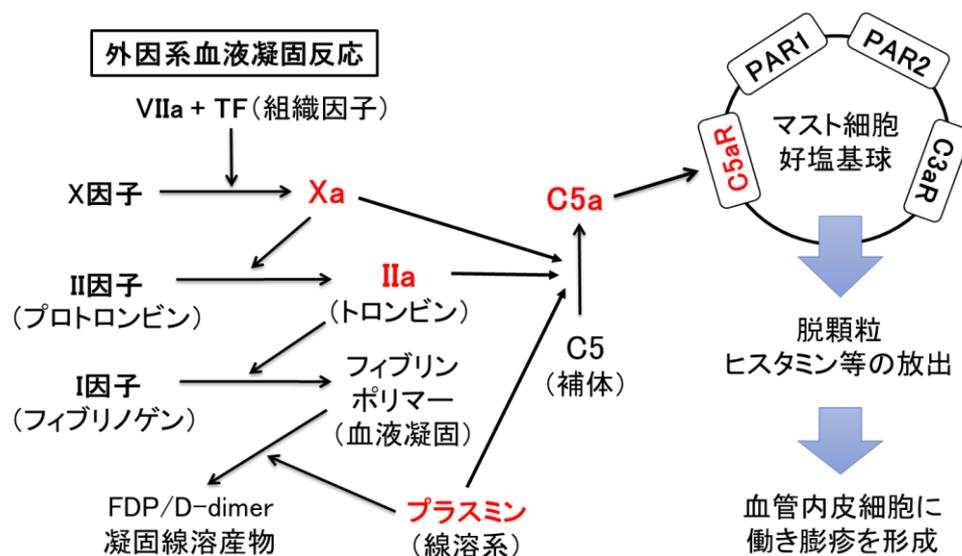


図1 活性化凝固・線溶因子であるXa、IIaやプラスミンは、自身が持つセリンプロテアーゼ活性により、補体成分であるC5を分解し、C5aを産生する。C5aはマスト細胞・好塩基球のC5a受容体（C5aR）に結合して、ヒスタミン放出を促進する。放出されたヒスタミンは、血管内皮細胞のヒスタミン受容体を介して血管透過性を亢進し、膨疹を形成する。

【今後の展開】

今回の研究成果から、慢性蕁麻疹の病態において、血液凝固反応の駆動と、それに続く補体系の活性化により生じた C5a が皮膚マスト細胞および末梢血好塩基球を活性化し、ヒスタミン等の蕁麻疹形成に必要な分子の放出が起こることが解りました。今後、より詳細な血液凝固反応、補体系とマスト細胞・好塩基球の関係解明を進めると共に、それらの反応を抑制する物質が、慢性蕁麻疹の治療薬になり得ることを検証し、さらなる慢性蕁麻疹発症機序の解明と、より効果的な治療薬の探索に繋げていきます。

【用語解説】

- ※1 凝固・線溶因子：凝固因子は血液凝固反応に関わり、線溶因子は凝固反応によって生じた血液凝固物の分解に関わる。
- ※2 マスト細胞：組織に存在し、細胞内でヒスタミンやプロテアーゼを産生・貯蔵し、刺激等により細胞外に放出する。即時型アレルギーの原因細胞と考えられている。
- ※3 好塩基球：血液中にわずかに存在する白血球の一種。細胞内でヒスタミンを産生・貯蔵し、刺激等により細胞外に放出する。
- ※4 セリンプロテアーゼ阻害薬：セリンプロテアーゼとは、アミノ酸のセリンに作用してタンパク質を分解する酵素の総称。凝固因子の多くは活性化するとセリンプロテアーゼ活性を持ち、下流の凝固因子を分解する。セリンプロテアーゼ阻害薬は、それらの反応を阻害することにより血液凝固反応を抑制する。臨床的には、ナファモスタット（フサン）等が使われている。
- ※5 血管透過性：血管の内壁は血管内皮細胞が互いに結合してバリア構造を形成することにより、通常は細胞・血漿タンパク質等の物質は通過できない。一方で、炎症、アレルギー反応等の病的な状態になると、血管内皮細胞同士の結合が弱まり、血管外に血液成分が漏出して、炎症の増悪・浮腫・膨疹を生じる。
- ※6 活性化血液凝固因子：活性化血液凝固因子の多くはセリンプロテアーゼ活性を持ち、下流の凝固因子を分解して活性化型の凝固因子を産生する。
- ※7 補体系：生体に侵入した病原微生物などを排除するための免疫反応を媒介するタンパク質。補体は C1 から C9 の 9 種類あり、C5 がセリンプロテアーゼ（蛋白分解酵素）によって分解されると C5a と C5b が産生され、特に C5a は C5a 受容体（C5aR）を介してマスト細胞を活性化することが知られている。
- ※8 外因系血液凝固反応：血管が損傷し、血液と血管外組織に発現する組織因子（TF）と VIIa の複合体によって開始される凝固反応。活性化血液凝固因子の多くはセリンプロテアーゼ活性を持ち、下流の凝固因子を分解して活性化型の凝固因子を産生する。
- ※9 プロテアーゼ受容体：プロテアーゼ（蛋白分解酵素）が結合することにより活性化される受容体。PAR1,2,3,4 の 4 種類あり、活性化血液凝固・線溶因子の大部分はプロテアーゼであるため、PAR を介して対象細胞に情報を伝達することが知られている。

【参考資料】

- ① Yanase Y, Morioke S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Hide I, Hide M. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1115-1118.
- ② Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int*. 2018;67(2):191-194.
- ③ Kamegashira A, Yanase Y, Takahagi S, Saito R, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Tanaka A, Ozawa K, Hide M. Histamine- or VEGF-induced tissue factor expression and gap formation between vascular endothelial cells are synergistically enhanced by LPS, TNF- α , IL-33 or IL-1 β . *J Dermatol*. 2020. In press.

- ④ Saito R, Yanase Y, Kamegashira A, Takahagi S, Tanaka A, Uchida K, Kawaguchi T, Hide M. Increase of tissue factor expression on the surface of peripheral monocytes of patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(4):971-974.

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科准教授 柳瀬 雄輝

電話：082-257-5338

Mail：yyanase@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）