



慢性蕁麻疹の病態における血液凝固系・補体系の役割解明

柳瀬 雄輝 大学院医系科学研究科 薬学分野 治療薬効学 准教授

慢性蕁麻疹は明らかな誘因が無く、ほぼ毎日かゆみを伴う膨疹が出没して跡形もなく消失する疾患です。膨疹は皮膚真皮内のマスト細胞や末梢血管内を循環する好塩基球から放出されるヒスタミンが皮膚微小血管に作用して、皮膚組織内に血漿成分が漏れ出る（血管透過性亢進）ことで形成されると考えられています。最近の研究から、慢性蕁麻疹の病態において外因系血液凝固反応が亢進していること、また、抗凝固薬であるヘパリンやワルファリンによって一部の慢性蕁麻疹が緩和されることから、血液凝固反応と慢性蕁麻疹の間に密接な関わりがあると考えられます。また、ウイルス・細菌等の感染も病態の増悪に関与していると考えられています。

これまでの我々の研究では、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、血管内皮増殖因子（VEGF）、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）等は、外因系凝固反応の開始因子である組織因子（TF）を血管内皮細胞や末梢血単球に発現させ、局所的な血液凝固反応の駆動と血管透過性亢進に寄与することを明らかにしてきましたが、血液凝固反応の活性化と皮膚マスト細胞・好塩基球の活性化の関係は不明なままでした（図）（Yanase et al., J Allergy Clin Immunol. 2017, Saito R, et al., Allergy. 2020, Kamegashira A et al., J Dermatol.2020）。

今回我々は、ヒト皮膚マスト細胞・末梢好塩基球には、活性化凝固因子（ほとんどがプロテアーゼ）の受容体である、プロテアーゼ受容体（PAR1,2）と補体受容体（C3aR,C5aR）が発現していることを確認しました。しかし、活性化凝固因子であるXa、IIaや、補体成分であるC3、C5単独では、ヒト皮膚マスト細胞・末梢好塩基球が活性化されないことが解りました。一方、XaもしくはIIaと、C5の両方でマスト細胞・好塩基球を刺激すると、細胞の活性化に伴うヒスタミン等の放出が見出しました（図）。さらに、このようにして起こる皮膚マスト細胞・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、慢性蕁麻疹の病態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C5を分解してC5aを産生し、C5aRを介して皮膚マスト細胞・好塩基球からのヒスタミン放出を促して、蕁麻疹として認識される膨疹を形成する経路があることを示しています（図）。

今後、血液凝固反応、補体系とマスト細胞・好塩基球のより詳細な関係解明を進めることで、難治性の慢性蕁麻疹発症機序の解明と、より効果的な治療薬の開発に繋がると期待されます。

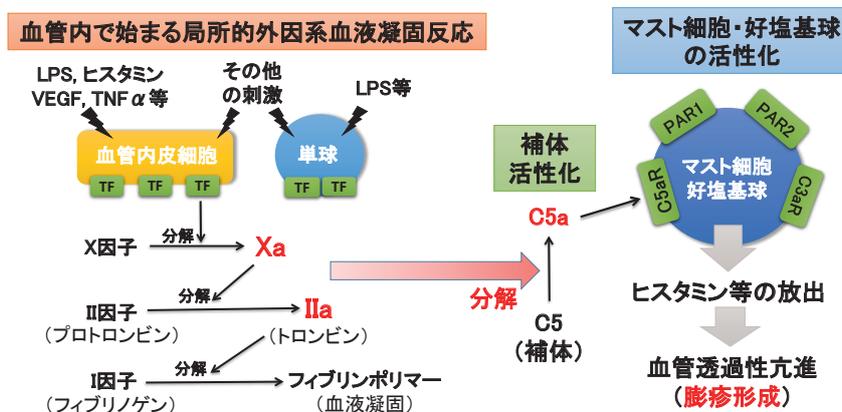


図 外因系血液凝固反応が補体を介してマスト細胞・好塩基球を活性化するモデル

【論文情報】

雑誌名：The Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル：Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor

著者名：Yanase Y, Matsuo Y, Takahagi S, Kawaguchi T, Uchida K, Ishii K, Tanaka A, Matsubara D, Ozawa K, Hide M.

DOI番号：10.1016/j.jaci.2020.08.018.