



平成 29 年 8 月 30 日

## 慢性蕁麻疹の病態に血液凝固反応が関与する機序を解明

### 【本研究成果のポイント】

- 血管内皮細胞に微生物由来成分とヒスタミンが同時に作用すると、凝固反応を開始する組織因子の発現が相乗的に増加することがわかりました。
- 血管内皮細胞上に高発現した組織因子は周囲の血液凝固反応を促進し、その過程で生じた活性化凝固因子が血管透過性（※1）を高めることがわかりました。
- 血管内皮細胞の組織因子発現は生理活性物質（※2）であるアデノシンによって抑制されることがわかりました。
- 血液凝固反応を制御する薬物やアデノシン類似物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】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科の柳瀬雄輝助教と秀道広教授らの研究グループは、慢性蕁麻疹の発症機序解明に関する研究を行いました。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。発症機序としては、皮膚組織内のマスト細胞からヒスタミンが遊離され、皮膚の微小血管内皮細胞に作用して膨疹が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。

今回の研究では、慢性蕁麻疹の増悪因子として知られるLPS（リポポリサッカライド）（※3）等の微生物由来物質とヒスタミンが同時に血管内皮細胞に作用すると、別々に作用するよりずっと多くの組織因子が発現することを見出しました。また、高発現した組織因子は局所的な血液凝固反応を引き起こし、その過程で生じた活性化血液凝固因子により血管透過性が高まることを証明しました。さらに、この反応は生理活性物質であるアデノシンにより抑制されることも明らかにしました。

これまで血液凝固反応と皮膚アレルギー反応は切り離して考えられてきましたが、今回の研究結果から血液凝固異常とアレルギー反応の密接な関係を説明することができました。

本研究成果は、「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」のオンライン版に、平成29年8月28日に掲載されました。

### 【論文情報】

題目：Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway

著者：Yuhki Yanase, Satoshi Morioke, Kazumasa Iwamoto, Shunsuke Takahagi, Kazue Uchida, Tomoko Kawaguchi, Kaori Ishii, Izumi Hide, Michihiro Hide

掲載誌：The Journal of Allergy and Clinical Immunology

DOI 番号：http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.026

（参考：http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)31314-3/abstract）

### 【背景】

蕁麻疹はありふれた疾患で、その治療には主に抗ヒスタミン薬が用いられますが、慢性蕁麻疹

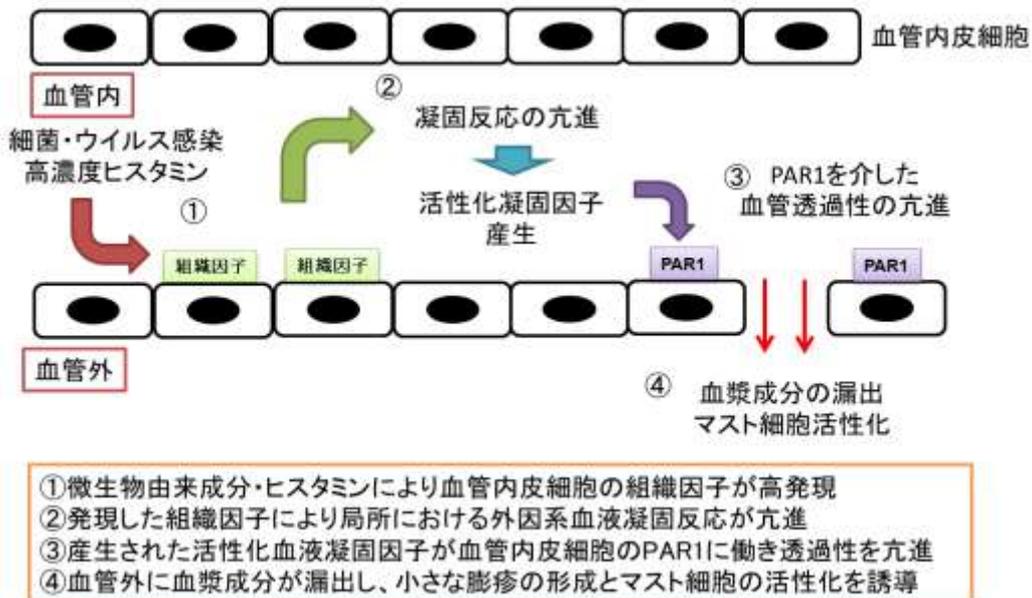
の原因は未だ不明で抗ヒスタミン薬が無効の患者さんは少なくありません。これまで慢性蕁麻疹の病態と凝固異常の関係が指摘されていましたが、局所における血液凝固反応の引き金となる組織因子が発現するしくみと蕁麻疹の膨疹形成の直接的な原因となるマスト細胞の活性化機序は解っていませんでした。

今回の研究では、組織因子を発現させる因子として、末梢血好塩基球（※4）から放出されるヒスタミンと、慢性蕁麻疹の悪化因子として知られるLPS等の微生物由来成分の働きに着目し、これらが血管内皮細胞の組織因子発現とそれに続く血液凝固反応への影響について検討し、これまでは断片的であった蕁麻疹を巡る様々な臨床的背景因子を分子レベルで解明・掌握することを目指しました。

### 【研究成果の内容】

臍帯血由来、皮膚微小血管等のヒト血管内皮細胞を、ヒスタミンと微生物由来成分であるLPS等のToll-like receptorアゴニスト（※5）で同時に刺激すると、それぞれ単独で刺激する場合に比べはるかに多くの組織因子を発現することを見出しました。また、血管内皮細胞上に高発現した組織因子は、血管内皮細胞の周囲で血液凝固反応を駆動し、活性化凝固因子を産生することを見出しました。さらに、活性化凝固因子（Xa因子、IIa因子等）はタンパク質を分解するプロテアーゼであるため、血管内皮細胞上に発現するプロテアーゼ受容体（PAR1; Protease Activated Receptor 1）（※6）を介して血管内皮細胞同士の結合状態に影響し、血管透過性を高めることを見出しました。

血管外に漏出した血漿成分は小さな膨疹を形成し、さらに血管外に存在するマスト細胞を刺激して大量のヒスタミンを放出させ、蕁麻疹を形成するものと予想されます。また、ヒスタミンとLPSの同時刺激によって引き起こされる組織因子発現は生理活性物質であるアデノシンによって制御されることも明らかとなりました。



### 【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、血液凝固反応とそれに続く血管透過性亢進が重要であることが示されました。

今後、より詳細な組織因子発現機序の解明を行うと共に、血液凝固反応を抑制する薬や活性化凝固因子が血管透過性を亢進する過程をブロックする薬、また、アデノシンと同様の働きをする化合物が慢性蕁麻疹の効果的な治療薬になり得るか検討し、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 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、腫瘍血管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。
- ※2 生理活性物質：  
生体に作用種々の生体反応を制御する物質のこと。例えばビタミンやミネラル、核酸、酵素など。
- ※3 LPS：グラム陰性桿菌細胞壁外膜の構成成分。免疫細胞等が発現する Toll-like receptor に結合し、様々な生理活性を発現する。
- ※4 好塩基球：  
白血球の中で顆粒を産生する事ができる顆粒球の1つ。細胞内の顆粒の中に炎症を引き起こすヒスタミンやプロテアーゼ等を貯蔵している。それらが刺激等により細胞外に放出されるとアナフィラキシーショック・じんましん・気管支喘息などを引き起こす。
- ※5 Toll-like receptor アゴニスト：Toll-like receptor に結合し、細胞に情報を伝える物質。
- ※6 プロテアーゼ受容体：プロテアーゼが結合することにより活性化される受容体。

## 【参考資料】

- ①森桶 聡, 秀 道広「蕁麻疹・血管性浮腫における血液凝固系の関わり」 Derma. 227号, 15-21, 2015.
- ②Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy. 2010;65(5):649-56.
- ③Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J, Yoshida K, Yoshioka A, Hide M, Shima M. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2011;66(3):428-33.

## 【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 助教 皮膚科学 柳瀬 雄輝 電話：082-257-5237 FAX：082-257-5239 Mail：yyanase@hiroshima-u.ac.jp 発信枚数：A4版 3枚（本票含む）
---