

## すぐれた論文



## 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

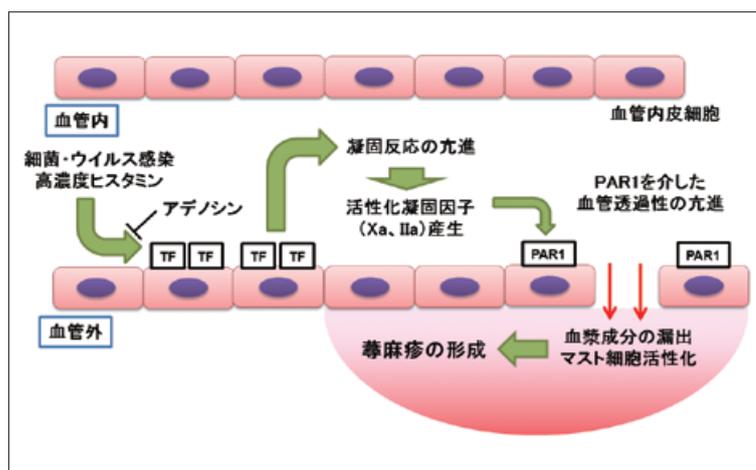
柳瀬 雄輝

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻  
医学講座 皮膚科学 助教

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(TF)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。

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TFを発現することを見出しました。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相乗的TF発現は、生理活性物質であるアデノシン3リン酸(ATP)の代謝産物であるアデノシンによって強力に抑制されることも発見しました。さらに、血管内皮細胞上に高発現したTF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。さらに産生された活性化凝固因子(Xa、IIa等)は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)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(図参照)。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。

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TF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。



## 【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 Morioka, 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>