

# 論 文 内 容 要 旨

Increase of tissue factor expression on the surface  
of peripheral monocytes of patients with chronic  
spontaneous urticaria

(慢性蕁麻疹患者における末梢血単球の組織因子の  
発現増強)

Allergy, in press.

主指導教員：秀 道広教授

(医系科学研究科 皮膚科学)

副指導教員：田中 純子教授

(医系科学研究科 疫学・疾病制御学)

副指導教員：酒井 規雄教授

(医系科学研究科 神経薬理学)

齋藤 怜

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景： 蕁麻疹の皮疹は限局した膨疹ないし紅斑で一般的に癢痒を伴い、皮膚マスト細胞、好塩基球から放出されるヒスタミンをはじめとするケミカルメディエーターが、局所の血管や神経に作用し症状を引き起こすと考えられている。慢性蕁麻疹は、自発的な膨疹ないし紅斑の出没が 6 週間以上続く病型で、マスト細胞の脱顆粒を引き起こすメカニズムには不明な点が多い。かねてより慢性蕁麻疹と凝固能異常との関わりが指摘されており、重症慢性蕁麻疹患者では血中 D ダイマー、FDP が上昇している、抗凝固薬であるワーファリンやナファモスタットが一部の患者に奏効するという報告は、血液凝固系が慢性蕁麻疹の症状誘発に深く関わることを示している。

申請者の共同研究者らは、これまでにいくつかの toll-like receptor (TLR) アゴニストやサイトカインが、ヒスタミンと相乗的に作用してヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells; HUVECs) の組織因子発現を増強させ外因系を駆動すること、さらに活性化した第 X 因子 (Xa) や第 II 因子 (IIa; トロンビン) が HUVECs の細胞間隙を開大させることを見出した。本研究では、血液中の主たる組織因子発現細胞である単球について、血管内皮細胞の透過性亢進に及ぼす作用を検討した。

方法： 慢性蕁麻疹患者 79 名、健常コントロール 10 名より末梢血単球を採取した。この単球の組織因子の mRNA 発現量と、細胞膜における TF タンパク発現量を、それぞれリアルタイム PCR、フローサイトメトリを用いて検出した。また、その組織因子の外因系凝固駆動能を ACTICHROME® TF assay で、HUVECs の細胞間隙の変化をインピーダンスセンサーにより定量した。ACTICHROME® TF assay では第 Xa 因子特異的に分解される基質の蛍光量を、インピーダンスセンサーでは電極上の細胞接着面積を反映する交流電流に対するインピーダンスを iCellgence を用いて測定した。

結果： 慢性蕁麻疹患者の末梢血単球では組織因子の RNA 発現量、タンパク発現量ともに健常人と比べ有意に上昇していた。健常人の末梢血単球を TLR アゴニストで刺激すると、TLR 1,2,4,5 アゴニストは組織因子発現を増強し、TLR 3,6,7,8,9 アゴニストでは変化が見られなかった。一方、ヒスタミンによる刺激は単球の組織因子発現を増強せず、TLR 1,2,4,5 アゴニストの作用に対する増強効果も見られなかった。TLR 4 アゴニストであるリポポリサッカライド (LPS) で刺激した単球は、外因系凝固経路を活性化した。さらに、LPS 刺激した単球は、血漿存在下で HUVECs の細胞間隙を開大させた。これらの反応はヒスタミン非依存性に誘発された。

考察： IgE およびそのレセプターの活性化は皮膚マスト細胞の脱顆粒を引き起こし、慢性蕁麻疹の病態に関わることが知られている。また、血中にはその他のマスト細胞活性化因子が存在することも報告されているが、これらの因子がマスト細胞の存在する皮膚組織へと移動するためには血漿成分が血管外へ漏出する必要がある。本研究で明らかにした、単球による外因系凝固反応

の亢進と、それに次ぐ血管内皮細胞の透過性亢進は、これらの因子の組織内への移動をもたらし、皮膚マスト細胞からの多量のヒスタミンならびに血管作動生物質の放出による膨疹形成の引き金となり得る。

これまで慢性蕁麻疹と慢性的な細菌感染の関連が指摘され、特にヘリコバクターピロリ菌の除菌が一部の慢性蕁麻疹の寛解をもたらすことが多数のグループから報告されてきた。本研究で用いた TLR アゴニストのうち、グラム陰性菌由来の LPS、FLA-ST は特に強い効果を示したことから、抗ヒスタミン薬による治療に抵抗する難治性の慢性蕁麻疹の病態には、ヘリコバクターピロリ菌をはじめとするグラム陰性桿菌に関わる可能性も考えられる。

結論： 本論文では、慢性蕁麻疹患者の末梢血単球の組織因子発現が増強していること、組織因子の発現が増強した単球はヒスタミン非依存性に外因系凝固経路を活性化して血管内皮細胞の透過性を亢進することを証明した。この結果は、抗ヒスタミン薬による治療に抵抗する慢性蕁麻疹に対し、単球の組織因子が新たな治療標的となり得ることを示唆する。