

論文内容要旨

Basophils activation of patients with chronic spontaneous urticaria in response to C5a despite

failure to respond to IgE-mediated stimuli

(IgE を介する刺激に応答しない慢性特発性蕁麻疹患者の好塩基球でも C5a による刺激応答は維持されている)

Frontiers in Immunology, 2022, in press.

主指導教員：竹野 幸夫 教授

(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：一戸 辰夫 教授

(原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科)

副指導教員：柳瀬 雄輝 准教授

(医系科学研究科 治療薬効学)

松原 大樹

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

蕁麻疹は特に誘引なく自発的に膨疹が出現する皮膚疾患である。蕁麻疹のうち、特に原因がなく症状が出現し、かつ、罹病期間が6週間以上のものは慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticaria: CSU）という。CSUはありふれた疾患ではあるがその病態には様々な細胞やサイトカインが関わっており、中でも細胞膜上に高親和性IgE受容体（the high affinity IgE receptor: FcεR1）を発現する肥満細胞と好塩基球が中心的な役割を担っているとされる。さらに最近の知見から、好塩基球は膨疹形成時に血管内から皮膚に移動し、蕁麻疹の膨疹の発生・持続に寄与していること、抗IgEモノクローナル抗体薬であるオマリズマブによるFcεR1発現の抑制効果は肥満細胞の場合数十日後とされる一方、好塩基球のFcεR1発現の抑制は数日以内に現れること、好塩基球由来ヒスタミンやLPS(lipopolysaccharide)で血管内皮細胞を刺激すると血管内皮細胞上の組織因子（tissue factor: TF）が相乗的に上昇すること、TFは外因系凝固経路を活性化させ、プロテアーゼ活性化受容体（protease activated receptor 1: PAR1）を介して血管透過性の亢進を促すこと、さらに、活性化血液凝固因子により補体因子（C5）からC5aが産生され、肥満細胞・好塩基球のC5a受容体を介してヒスタミン遊離を促進し、血管透過性の亢進を促すこと、が示されている。これらの知見は、CSUの病態において、C5aを介した好塩基球の活性化が肥満細胞と同様、あるいはそれ以上に重要な役割を担っていることを示唆している。

【目的・方法】

これまで、FcεR1関連刺激によるヒスタミン遊離が低下しているCSU患者群（non/low-responder）ではどのように好塩基球が活性化されているか不明だった。そこで、健常人、CSU患者の好塩基球を用いてC5aに対する反応性、血中ヒスタミン量や好塩基球から自然遊離されるヒスタミン量について液体クロマトグラフィーを用いて検討した。好塩基球の活性化表面マーカーはフローサイトメトリーを用いて検討した。

研究には、広島大学病院皮膚科を受診したCSU患者および健常人ボランティアの血液を使用した。2群間の比較はStudentのt検定、多群間の比較はTukeyの範囲検定で行った。

【結果】

まず健常人とCSU患者で、好塩基球の活性化を示すマーカー（CD203c, CD63）の発現量を測定した結果、それぞれの活性化マーカーは健常人とCSU患者の間で差が無いことがわかった。また、CSU患者の末梢血白血球中の好塩基球の割合は健常人より低いことがわかった。さらに、好塩基球のヒスタミン自然遊離量と血漿中ヒスタミン濃度はCSU患者の方が健常人と比較して有意に高いことがわかった。次に、健常者とCSU患者の好塩基球を抗IgEおよびC5aで刺激した際のヒスタミン遊離活性を調べたところ、どちらも一定の濃度以上のC5aによる刺激で好塩基球からのヒスタミン遊離が誘導された。CSU患者では、健常者と比較してIgE受容体を介した刺激に応答しないnon responder および low responder の割合が多い傾

向にあった。しかし、IgE 受容体を介した刺激に応答しない患者の好塩基球でも、C5a による刺激に応答し、ヒスタミンを遊離することがわかった。

【考察】

一部の CSU 患者 (non/low responder) では、IgE 受容体刺激にほとんど反応しないが、IgE-FcεR I 経路を介さない C5a には反応してヒスタミンを遊離することを示した。また、血漿ヒスタミン量や好塩基球からのヒスタミン自然遊離量は CSU 患者の方が高い傾向にあった。本研究で得られた結果とこれまでの知見から予想される CSU 患者における膨疹発生機序は以下と考えられる。

IgE-FcεR I 経路を主経路としない好塩基球では血管内皮細胞近傍の好塩基球からヒスタミンが放出される (ヒスタミンの自然遊離) と、LPS や TNF(tumor necrosis factor)などの炎症性物質とともに、血管局所において血管内皮細胞上の TF 発現が相乗的に誘導される。高発現した TF は外因性凝固経路を活性化し、血管内皮細胞上の PAR-1 を介した活性型凝固因子 (II a, Xa) による血管透過性の上昇を引き起こす。さらに、活性型凝固因子は補体系をも活性化 (C5→C5a) し、好塩基球や肥満細胞膜上にある C5aR を介し、大量のヒスタミン遊離を引き起こし、膨疹形成に寄与する。

【まとめ】

一部の CSU 患者の好塩基球では、IgE 受容体を介した刺激に抵抗性を示すため、好塩基球の活性化機構は不明だった。本研究により、それらの好塩基球においても C5a に対するヒスタミン遊離能は保たれている事が示されたため、IgE-FcεRI 経路が障害されている CSU 患者では、活性化凝固因子によって産生される C5a が蕁麻疹の発生に寄与している可能性が考えられる。