

細胞が自らアレルギーの発症を抑える仕組みを発見

研究成果のポイント

1. 死細胞に特徴的なフォスファチジルセリンの細胞膜上の発現が、生きた肥満細胞でも見られるという常識を破る現象を発見しました。
2. 生きた肥満細胞膜上に発現するフォスファチジルセリンは、肥満細胞自身の活性化を抑制し、アレルギー症状を早く軽快させることを見出しました。
3. 新しい発想の革新的なアレルギー治療法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学生存ダイナミクス研究センター（TARA） 渋谷 彰教授、医学医療系 小田 ちぐさ助教らの研究グループは、アレルギー発症の原因となる肥満細胞の活性化を肥満細胞が自ら抑制し、アレルギーを抑える仕組みがあることを世界で初めて発見しました。

アレルギー反応は、アレルギーの原因となる抗原とIgEと呼ばれる抗体が体内で結合し、これらが全身に分布するマスト細胞上のIgE受容体に結合することによって引き起こされます。肥満細胞上のIgE受容体に抗原とIgE抗体が結合すると、肥満細胞が活性化し、ヒスタミンを代表とする種々の化学物質が肥満細胞から放出され、アレルギー症状が出現します。これは、どのアレルギー疾患の発症にも共通の基本的なメカニズムです。これまでアレルギーに対しては、ヒスタミンの働きを抑える薬剤を中心とする治療がなされてきましたが、対症療法の域を出ないため効果も限定されていました。

本研究では、はじめに、死細胞に特徴的なフォスファチジルセリンというリン脂質の細胞膜上への出現が、アレルギー発症の原因となる生きている肥満細胞でも見られるという、これまでの常識を覆す現象を発見しました。また、フォスファチジルセリンが、肥満細胞の細胞膜上にあるCD300aというタンパク分子と結合し、肥満細胞からのアレルギーを誘導する化学物質の放出を抑えることを見出しました。さらに、重篤な全身性アレルギーの一種であるアナフィラキシーを、フォスファチジルセリンと結合したCD300aが抑制することがわかりました。

これらの結果から、CD300aの働きを増強する薬剤の開発が、これらのアレルギー疾患の革新的な治療につながると期待されます。

本研究成果は、2019年5月30日付米国科学誌「*Journal of Allergy and Clinical Immunology*」のオンライン速報版で公開されます。

研究の背景

花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどをはじめとするアレルギー性疾患は、近年、日本のみならず世界的にも増加の一途を辿っており、世界中のおよそ25%以上の人々が何らかのアレルギー性疾患に罹患しているとされています。これらの患者は、慢性的なアレルギー症状に悩まされるばかりでなく、生命の危機にさえさらされることも稀ではありません。また花粉症をひとつとってみても、これによる医療費や労働効率の低下による経済的損失は、本邦では年間3,000億円にも昇ると試算されています。

アレルギー反応は、アレルギーの原因となる抗原とIgEと呼ばれる抗体が体内で結合し、これらが全身に分布する肥満細胞上のIgE受容体に結合することによって引き起こされます。肥満細胞上のIgE受容体に抗原とIgE抗体が結合すると、肥満細胞が活性化し、炎症反応を誘導するヒスタミンを代表とする種々の化学物質が肥満細胞から放出され、アレルギー症状が出現します。これは、どのアレルギー疾患にも共通するアレルギー発症の基本的なメカニズムです。これまでアレルギーに対しては、ヒスタミンの働きを抑える薬剤を中心として治療がなされてきましたが、対症療法の域を出ないため効果も限定され、より根本的な治療法の開発が望まれていました。

研究内容と成果

リン脂質であるフォスファチジルセリン(PS)は、細胞膜の内側に局在する細胞膜構成成分で、いったん細胞が死ぬと細胞膜外側に表出してくることが知られており、死細胞の特異的なマーカーとして考えられてきました(図1)。しかし今回、アレルギー抗原と結合し活性化した肥満細胞では、活性化後10分程度経過すると、生きている状態でもフォスファチジルセリンが細胞膜外に現れてくるという、これまでの常識を覆す現象を初めて見出しました(図2)。

本研究グループは、以前に肥満細胞などの細胞膜上に発現する蛋白分子であるCD300aを世界に先駆けて発見しています(参考文献1)。さらにCD300aはPSと結合することを見出していました(参考文献2、3)。そこで、肥満細胞上のCD300aが、活性化した後に細胞膜外に出てくるPSと結合する可能性を検討するために、アレルギー抗原で活性化させた肥満細胞について、FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer、蛍光共鳴エネルギー移動)を用いて解析しました。その結果、肥満細胞において、CD300aとPSが結合することを示す証拠が得られました(図3)。

肥満細胞は、アレルギー抗原で活性化すると、アレルギーの直接の原因となるヒスタミンなどの化学物質を含む顆粒を放出します(図4)。この際、PSと結合したCD300aは、それらの化学物質の放出を減少させました(図5)。さらに、マウス生体内において、CD300aは肥満細胞膜上のPSと結合し、アナフィラキシーを軽快させました(図6)。

今後の展開

以上の結果から、アレルギーの原因細胞である肥満細胞は自らを制御し、アレルギーを抑える仕組みを持っていることを明らかにしました(図7)。今後、CD300aの働きを增強する薬剤を開発することで、これらのアレルギー疾患の革新的な治療につながると期待されます。

参考図

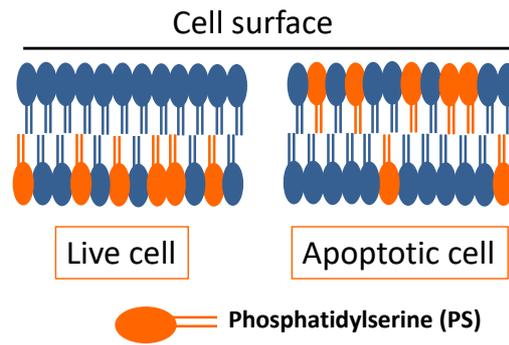


図1. フォスファチジルセリン(PS)は、細胞膜構成成分であるリン脂質である。生細胞(Live Cell)では、細胞膜の内側に局在するが、いったん細胞が死ぬと細胞膜外側に表出してくることが知られ、死細胞(Apoptotic cell)の特異的なマーカーとして考えられてきた。



図2. アレルギー抗原と結合し活性化した肥満細胞では、活性化後10分(600s)程度経過すると、生きている状態でもフォスファチジルセリン(緑色に標識)が細胞膜外に現れてきた。

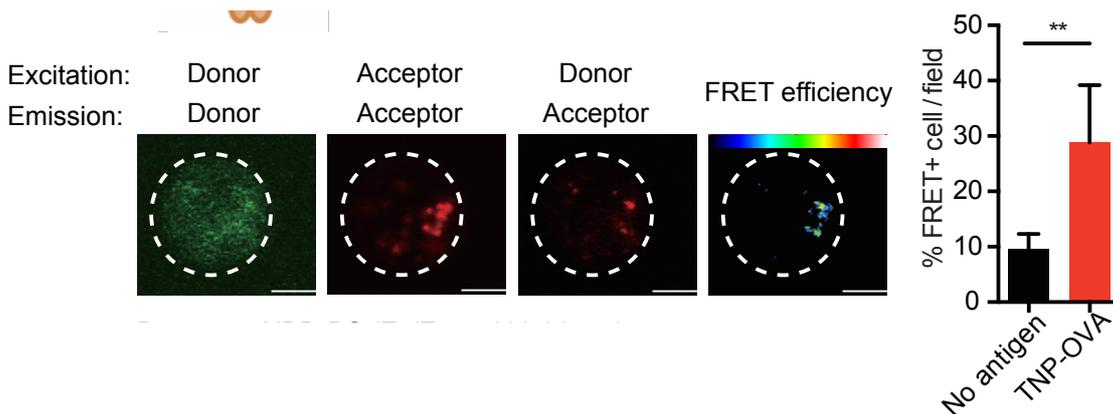


図3. 肥満細胞をアレルギー抗原で活性化させ、FRET を用いて解析した。その結果、CD300a(緑色標識)と PS(赤色標識)は結合すること(緑色と赤色が重なり、青色に変化)が示された(左)。肥満細胞のおよそ30%でこのような現象が見られた(右)。

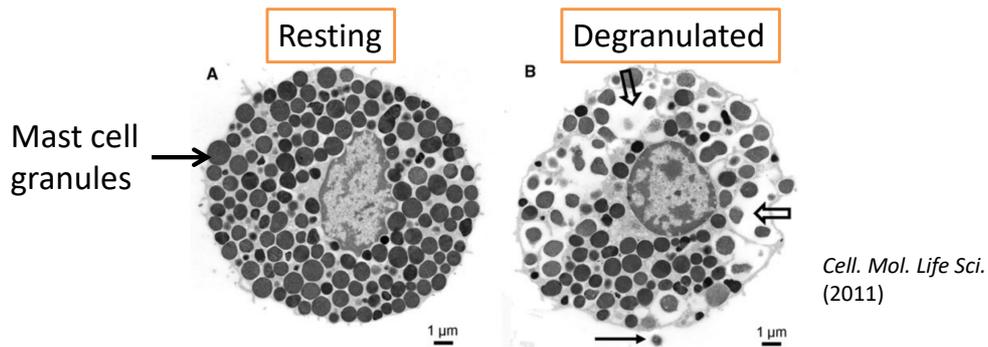


図4. 肥満細胞は細胞質内に多数の大きな顆粒（アレルギーの直接の原因となる化学物質が含まれている）が充満した細胞であることから、肥満細胞と呼ばれている（左）。アレルギーの原因となる抗原が結合すると、顆粒が放出され（右）、アレルギーが発症する。

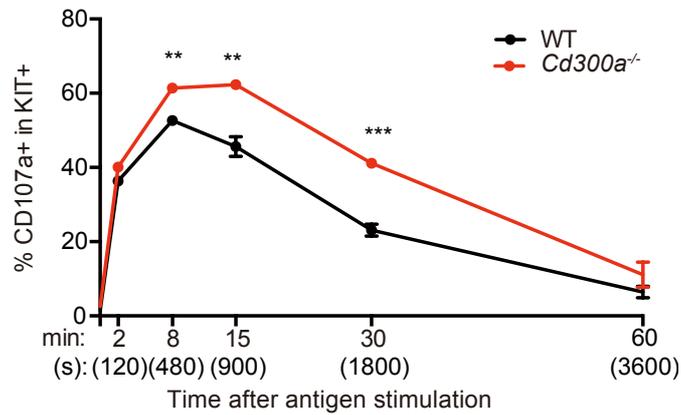


図5. 肥満細胞にアレルギーの原因となる抗原が結合すると、野生型の肥満細胞(黒線)から顆粒(CD107aで標識)が放出されはじめ8分程度でピークを示した(縦軸は顆粒を放出する肥満細胞の割合)。CD300aを欠損する肥満細胞(赤線)では、8分ごろからさらに多くの肥満細胞が顆粒を放出した。この結果は、PSと結合したCD300aは顆粒の放出を抑制したことを示す。

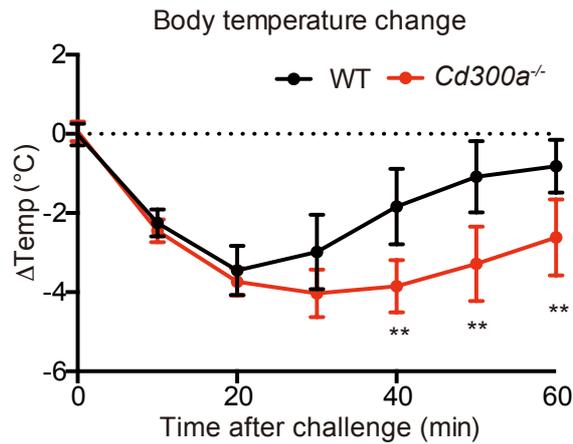


図 6. 重篤な全身性アレルギーであるアナフィラキシーが発症すると、野生型のマウス（黒線）では、体温（直腸温）が急激に低下し、発症後 20 分ごろにピークに達した。CD300a を欠損したマウス（赤線）では、体温低下の回復が著明に遅れた。この結果は、CD300a がアナフィラキシーの症状から早期に回復察せていることを示す。

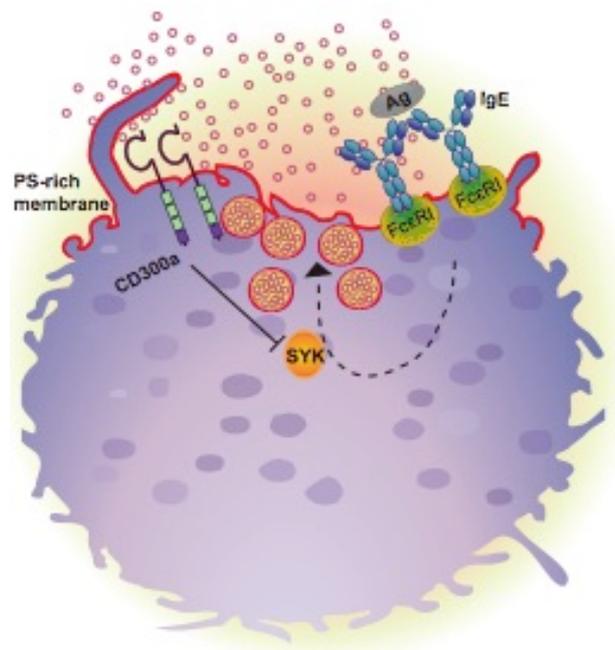


図 7. まとめ

肥満細胞がアレルギー抗原(Ag)と結合すると活性化し顆粒を放出する。この際、細胞表面に PS が出現し CD300a と結合する。PS と結合した CD300a は顆粒を放出させる細胞内シグナル (SYK) に働き、これを抑制することで、顆粒の放出を抑え、アレルギー症状を軽快させる。これは肥満細胞が自律的に顆粒の放出を抑制し、アレルギー症状を終結させる仕組みと言える。

参考文献

1. Yotsumoto, K. Okoshi, Y. Shibuya, K. Yamazaki, S. Tahara-Hanaoka, S. Honda, S. Osawa, M. Kuroiwa, A. Matsuda, Y. Tenen, D. G. Iwama, A. Nakauchi, H. Shibuya, A. Paired activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors, MAIR-I and MAIR-II, regulate mast cell and macrophage activation. **J Exp Med**, 198(2):223-233, 2003
2. Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S, Shoji M, Okoshi Y, Nakano-Yokomizo T, Ohkohchi N, Yasui T, Kikutani H, Honda S, Shibuya K, Nagata S, Shibuya A. Apoptotic cells suppress mast cell inflammatory responses via the CD300a immunoreceptor. **J Exp Med**, 209(8):1493-1503, 2012
3. Nakahashi-Oda C, Udayanga KGS, Nakamura Y, Nakazawa Y, Miki H, Iino S, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shibuya A. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. **Nature Immunol**, 17(4):441-450, 2016

掲載論文

- 【題名】 Autonomous regulation of immunoglobulin E-mediated mast cell degranulation and immediate hypersensitivity reaction by an inhibitory receptor CD300a
(CD300a による IgE 誘導性マスト細胞脱顆粒と即時型アレルギーの自己調節機構)
- 【著者名】 Wang Y, Nakahashi-Oda C, Okayama Y, Shibuya A.
- 【掲載誌】 *Journal of Allergy and Clinical Immunology*

問い合わせ先

渋谷 彰 (シブヤ アキラ)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター (TARA) 教授