

終了報告書<概要>

施設・所属: 岐阜薬科大学・薬理学研究室 氏名 山下 弘高

概要の構成は自由ですが、研究目的、研究手法、研究成果などを1ページでまとめてください。
(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

<背景・研究目的>

Histamine releasing factor (HRF) は、好塩基球などからヒスタミンの放出を促す因子として発見された。HRF は細胞内外に存在し、細胞内では細胞の生存や増殖に関与し、細胞外では、ヒスタミンだけではなく、IL-4 や IL-13 の産生にも関与している。HRF の存在は30年以上前から知られていたが、HRF の受容体は特定されておらず、アレルギー反応における役割についても詳細は解明されていなかった。最近、留学先である Kawakami 研究室では、HRF がダイマーとして存在し、HRF の N 末ペプチドの 19 残基 (N19) と H3 領域の 2 つのドメインがそれぞれ FcεRIα と結合することを報告した。すなわち、HRF ダイマーは 4 つの FcεRIα と結合することが推測された。また、IgE には HRF と結合するものと、結合しないものが存在することを報告した。加えて、N19 や H3 ペプチド単独では HRF と FcεRIα の結合を阻害することを報告した。本研究では、N19 や H3 ペプチドが、マウスを用いた喘息と皮膚炎モデルにおいて、アレルギー症状を軽減できるかを検討した。

<研究成果>

1) 喘息モデル

3 つのマウス喘息モデルで HRF inhibitor の作用を検討した。マスト細胞依存喘息モデルは、ovalbumin (OVA) をアジュバントなしで腹腔内投与することで感作し、OVA を経鼻投与することで喘息症状を誘発した。本モデルは、マスト細胞欠損マウスを用いた場合、気道過敏性や好酸球の浸潤が野生型マウスに比して低いことが知られている。本モデルを用いて、HRF inhibitor として N19 ペプチドを惹起前に経鼻投与した。N19 を惹起時に投与することで、炎症性細胞の浸潤や杯細胞の過形成を抑制し、気道過敏症を改善した。一方で、アジュバントを用いて喘息症状を惹起する T 細胞依存性の喘息モデルでは、同様に HRF を投与しても、炎症症状は抑制されなかった。また、病態形成にマスト細胞が一部関与する *Aspergillus fumigatus* を経鼻投与するモデルでは、N19 の投与によって、その症状が一部寛解した。これらの結果から、HRF はマスト細胞に依存する気道炎症の発症・増悪に関与することが示唆された。

2) 接触性皮膚炎モデル

接触性皮膚炎は、低分子の化合物のハプテンなどが表皮のタンパク質と結合してアレルギーとなり、急性の皮膚炎が惹起されるアレルギーである。接触性皮膚炎の病態は、初めてハプテンが接触したときの sensitization phase と、再度接触したときに皮膚炎が誘導される elicitation phase によって構成される。一般的に、接触性皮膚炎の浮腫のピークは 24-72 時間であるとされているが、惹起後 0.5-1 時間に "early phase" があることが報告されている。接触性皮膚炎におけるマスト細胞の役割は不明な点が多い。我々のマスト細胞欠損マウスを用いた検討では、early phase だけではなく、24-72 時間の "delayed phase" も減弱した。また一方で、接触性皮膚炎における感作の成立には、non-specific IgE が関与することが報告されていた。これらのことから、接触性皮膚炎の感作には、non-specific IgE ではなく、HRF reactive IgE が関与すると仮説をたて、HRF inhibitor である N19 ペプチドを、接触性皮膚炎の sensitization もしくは elicitation phase おいて処理することで、その作用を検討した。接触性皮膚炎は、ハプテンである dinitrofluorobenzene (DNFB) を腹部に塗布して感作し、感作 1 週間後に耳介に DNFB を塗布して惹起した。炎症の評価は、経時的な耳介の浮腫の変化で評価した。

N19 ペプチドを sensitization phase に処理すると、接触性皮膚炎の early phase だけではなく、delayed phase も減弱した。一方で、N19 ペプチドを elicitation phase に処理すると delayed phase の浮腫に対して抑制傾向を示したものの、有意な差は得られなかった。これらの結果から、HRF は接触性皮膚炎の感作 (および惹起) において重要な役割を演じていることが推測された。

喘息モデルや接触性皮膚炎モデルを通じて、HRF はアレルギー反応において様々な役割を有していると推測され、HRF は新しい抗アレルギー薬の標的になりうると考えられた。