

平成 22 年 6 月 3 日
筑波大学

アレルギー発症抑制分子の発見

発表者 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 教授 渋谷 彰
筑波大学 大学院人間総合科学研究科 助教 田原 聡子

このたび、筑波大学・大学院人間総合科学研究科の研究グループ（渋谷 彰教授、田原聡子助教）は、アレルギーの発症を抑制する受容体分子を発見しました。

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、およそ世界中の 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、生命の危機にさえ晒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。

研究グループは肥満細胞に発現する新しい受容体分子を世界に先駆けて発見し、これをアラジン-1 と名付けました。さらにアラジン-1 の遺伝子欠損マウスを作製し、これに抗原と IgE 抗体を投与しアレルギー反応を誘導してみたところ、野生型マウスと比較し、より強く激しいアレルギー症状が出現しました。詳細な解析の結果、アラジン-1 は IgE 受容体に抗原と IgE 抗体が結合して生じる肥満細胞からの化学物質の放出を強力に抑制する分子であることが明らかとなりました。

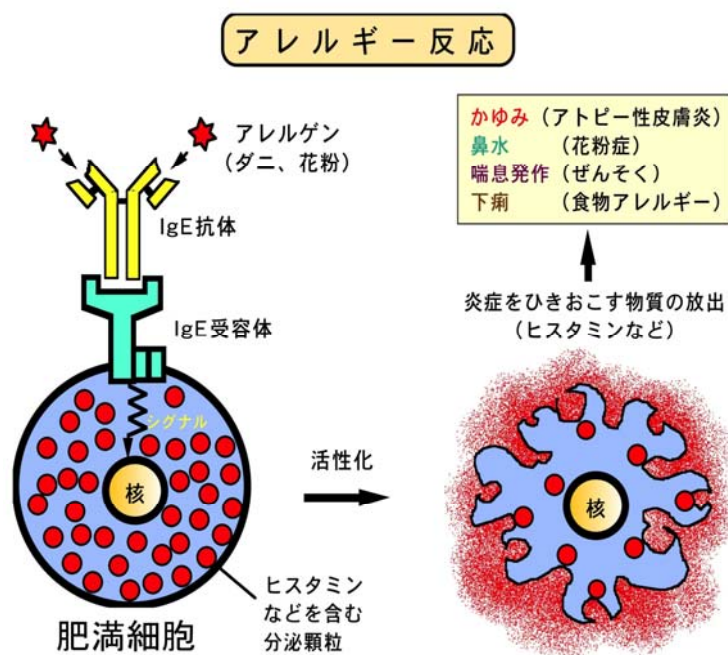
このことは、アラジン-1 がアレルギー反応を抑制する分子であることを示しています。本研究成果は、アラジン-1 の機能を賦活化する薬剤によって、すべてのアレルギー疾患の発症メカニズムを阻止できる根本的な治療法の開発につながります。

なお、これらの研究成果は、6 月 6 日の米国のネイチャーイムノロジー誌オンライン版に掲載される予定です。

<研究の背景>

アレルギーを引き起こす原因物質としては、花粉、ダニ、ハウスダスト、食物蛋白、薬剤などをはじめとして、極めて多種多様なものがあります。アレルギー反応は、これらのアレルギーの原因となる抗原が体内に侵入することから始まります。抗原が侵入すると、IgE と呼ばれる抗体と結合し、これが全身に分布する肥満細胞上の IgE 受容体に結合します。肥満細胞は細胞内にヒスタミンを代表とする種々の化学物質が充満する大きな顆粒を多数有しています。肥満細胞上の IgE 受容体に抗原と抗体との複合体が結合すると、肥満細胞が活性化し、顆粒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メカニズムです(図1)。アレルギーの治療としては、これまでヒスタミンの働きを抑える薬剤(抗ヒスタミン剤)などが中心的に使われてきましたが、すでに肥満細胞から顆粒が放出された後に働く薬剤であることから対症療法で効果も限定的であり、肥満細胞から顆粒を放出しないような根本的な治療法の開発が待たれていました。

図1：アレルギー反応の仕組み



<研究内容>

研究グループは、アレルギーの発症を抑えることを目的として、肥満細胞上に発現し、肥満細胞からの顆粒の放出を抑制する分子の探索を行ってきました。その結果、ヒトおよびマウスの肥満細胞に発現するこれまで知られてこなかった新しい分子を世界に先駆けて発見しました。これはアレルギー抑制受容体 (Allergy Inhibitory Receptor-1) であることから Allergin-1 (アラジン-1) と命名しました(図2)。実際、肥満細胞上のアラジン-1を刺激すると、肥満細胞からの顆粒の放出が約半分ほどに減少しました(図3)。

さらに研究グループはアラジン-1の働きを詳細に解明するために、アラジン-1の遺伝子欠損マウスを作製しました。この遺伝子欠損マウスに抗原とIgE抗体を投与し全身性アナフィラキシーと呼ばれるアレルギー反応を誘導してみました。このアレルギー反応の強さは体温(直腸温)を測定することによって判定できますが、野生型マウスと比較

し、より急激な体温の低下が認められ、より強く激しいアレルギー症状が出現したことがわかりました (図4)。さらにアラジン-1 の遺伝子欠損マウスに IgE 抗体を投与した後に、抗原を耳介に塗布し、異なるタイプのアレルギー反応を誘導してみました。その結果、アラジン-1 の遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較し、耳の腫れがより強く出現することを突き止めました (図5)。これらの結果から、アラジン-1 の遺伝子欠損マウスではアレルギー反応がより強力に起きることが判明しました。

以上のことから、アラジン-1 は肥満細胞からの顆粒の放出を抑制し、アレルギー反応を抑える働きのある分子であることが明らかになりました。これは、アラジン-1 の働きを強める薬剤を開発すれば、すべてのアレルギー反応を根本から抑えることが可能になることを示しています。

図2：アラジン-1 の構造

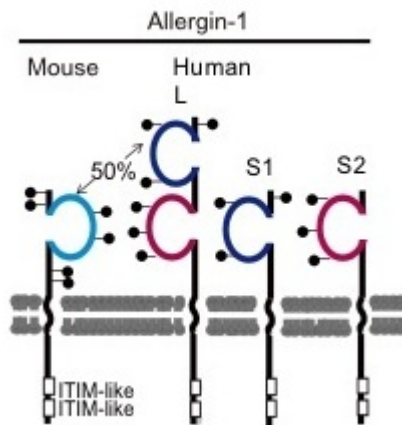


図3：アラジン-1 は肥満細胞からの顆粒の放出を抑制する。

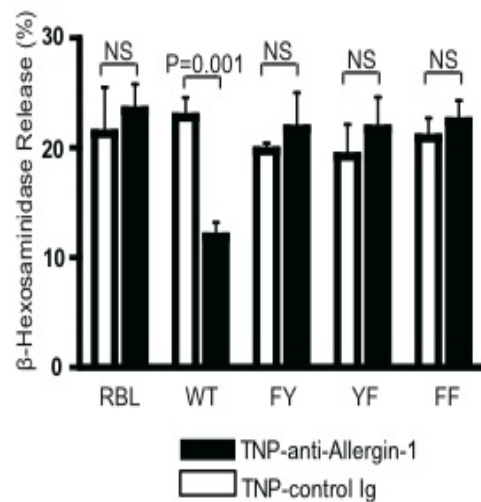


図4：アラジン-1 遺伝子欠損マウスは全身性アナフィラキシーによる低温低下が著しい

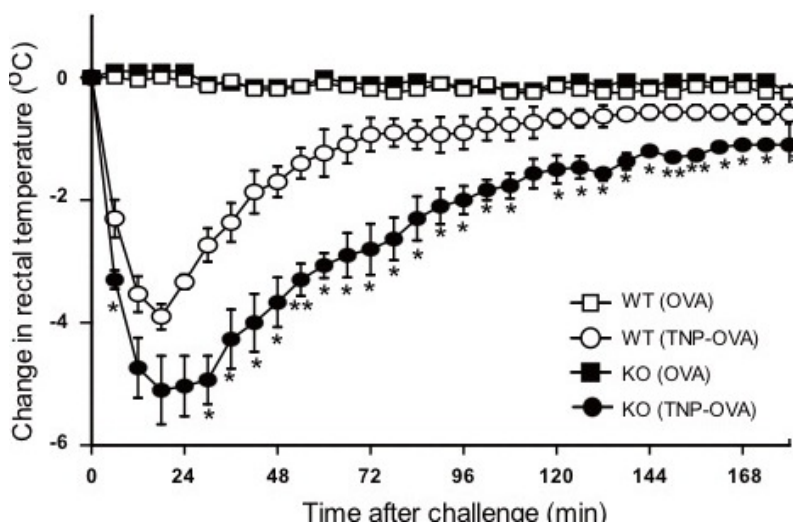


図5：アラジン-1 遺伝子欠損マウスはアレルギーによる耳介の腫脹が激しく起きる。

