



平成 28 年 11 月 18 日

## 接触性皮膚炎の新たな治療法の開発につながる発見 炎症誘発物質を放出するマスト細胞の活性化メカニズムを解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）の田中智之教授、古田和幸准教授と東北大学、東京大学の共同研究グループは、アレルギーである 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB) が、ラットのマスト細胞を直接活性化し接触性皮膚炎を引き起こすことを発見しました。本研究成果は 10 月 17 日、欧州の学術誌「*European Journal of Immunology*」に掲載されました。

接触性皮膚炎ではさまざまな化学物質がアレルギーとなることから、その病態形成は多様ですが、本研究では DNFB などの低分子化学物質が直接マスト細胞に作用することで、ヒスタミンをはじめとする炎症誘発物質の放出を促進することを解明しました。マスト細胞の活性化は一部の接触性皮膚炎の更なる悪化に寄与することが知られており、本研究成果は新たな接触性皮膚炎の治療方法の開発に貢献する発見と考えられます。

### <業績>

田中教授、古田准教授らの共同研究グループは、接触性皮膚炎の標準的なモデル抗原として用いられる DNFB が、ラットのマスト細胞の脱顆粒応答を惹起することを発見しました。DNFB は、三量体型 G タンパク質である  $G_i$  を活性化し、サイトゾルの  $Ca^{2+}$  濃度の上昇を介して脱顆粒応答を誘導することが明らかとなりました。

### <背景>

ウルシによるかぶれや金属によるアレルギー反応を総称して接触性皮膚炎といますが、そのメカニズムはアレルギーとして作用する物質によって異なることが近年明らかにされています。アレルギーとなる物質は、皮膚組織内に浸透、周囲の環境と反応することにより、炎症反応を促進する生理活性物質の産生を誘導すると考えられています。また、アレルギーと生体内のタンパク質との複合体は、皮膚組織の樹状細胞に取り込まれ、リンパ節で樹状細胞が T 細胞と相互作用することにより、アレルギーを標的とした獲得免疫のシステムが起動し接触性皮膚炎を引き起こします。従来、皮膚組織に分布するマスト細胞がこの過程にどのように関与するかは不明でした。

本研究では、DNFB をはじめとする一部のアレルギーが直接マスト細胞を活性化し、ヒスタミンをはじめとする炎症促進作用をもつ生理活性物質が放出されることを明らかにしました。これらのマスト細胞由来の生理活性物質は、樹状細胞の皮膚組織からリンパ節への移行を促進する作用を有しており、接触性皮膚炎の病態形成を促進する要因となることが推察されます。



## PRESS RELEASE

### <見込まれる成果>

本研究成果は、マスト細胞を標的とした接触性皮膚炎の新たな治療法の開発に寄与するものです。また、得られた知見は、マスト細胞には DNFB のような低分子化合物に対する未知の受容体が発現することを示唆しており、その同定は化学物質に対する皮膚組織の感受性を決めるメカニズムの解明につながるものです。

### <論文情報等>

論文名：1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene and its derivatives act as secretagogues on rodent mast cells

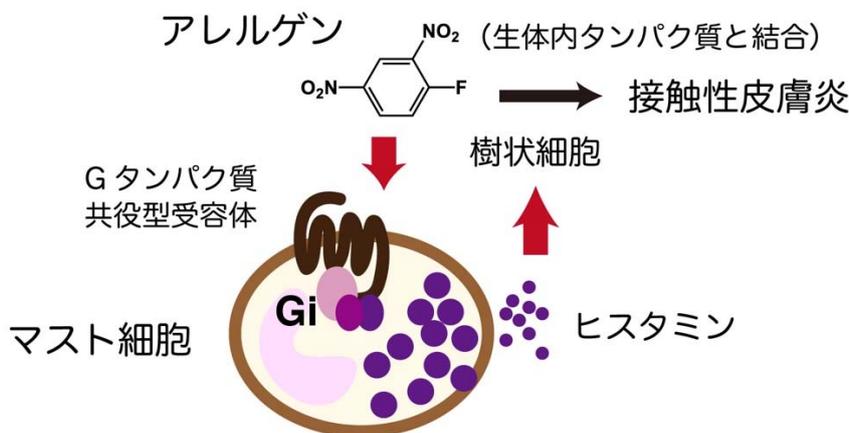
掲載誌：European Journal of Immunology

著者：Yohei Manabe, Marie Yoshimura, Kazuma Sakamaki, Asuka Inoue, Aya Kakinoki, Satoshi Hokari, Mariko Sakanaka, Junken Aoki, Hiroyuki Miyachi, Kazuyuki Furuta, and Satoshi Tanaka

D O I：10.1002/eji.201646536

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<http://doi.wiley.com/10.1002/eji.201646536>



図：アレルギーが直接マスト細胞の G タンパク質を活性化し、ヒスタミンなどの生理活性物質を放出させることによって、皮膚組織の樹状細胞のリンパ節への移行が促進され、接触性皮膚炎が増悪する。

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬)

教授 田中 智之

(電話番号) 086-251-7960



## PRESS RELEASE

### <補足・用語説明>

#### 1) マスト細胞

全身のさまざまな組織に分布する血球系細胞であり、刺激を受けると細胞内の顆粒に蓄積しているヒスタミンをはじめとする種々の炎症促進物質を細胞外へと放出する。花粉症や食物アレルギー、アレルギー性喘息といった即時型アレルギーにおいて重要な役割を果たす。

#### 2) 脱顆粒応答

マスト細胞は細胞内の小胞である顆粒にさまざまな炎症促進物質を貯留するが、刺激に応じてこの小胞は形質膜（細胞の一番外側の膜）と融合し、その内容物が細胞外へと放出される。この応答のことを脱顆粒応答という。

#### 3) 樹状細胞

全身のさまざまな組織に分布する血球系細胞であり、感染応答の際には病原体の断片を取り込み、リンパ節に移行後、病原体由来のタンパク質の部分ペプチドを T 細胞に提示することにより、病原体に対する獲得免疫応答を開始させる役割をもつ。

#### 4) 三量体型 G タンパク質

多くの生理活性物質は、細胞表面のそれぞれの受容体に結合してその作用を発揮する。一部の受容体には三量体型 G タンパク質と呼ばれるタンパク質が結合しており、生理活性物質が受容体に結合することで生じる変化を細胞内に伝えるスイッチとしての役割を果たしている。

#### 5) 生理活性物質

生体内において細胞間のコミュニケーションに用いられる分子を生理活性物質という。アミノ酸やアミン、脂質のような低分子のものもあれば、タンパク質がその役割を担うこともある。ヒスタミンは強い炎症惹起作用をもつ生理活性物質である。