

マスト細胞が産生する脂質メディエーター PAF の皮膚アレルギー病態での検証

鈴木知之

私達は、マウスモデルを用いて、皮膚アレルギー病態におけるリン脂質メディエーターPAF (Platelet-Activating Factor)^{*1} の関与を検証し、新規作用機序の存在を提唱しました。

・ 我が国では、乳幼児から高齢者まで国民の約 2 人に 1 人が何らかのアレルギー性疾患を患っています。特に I 型アレルギー反応^{*2} に分類される花粉症や蕁麻疹は近年上昇の一途を辿っており、本疾患の詳細な病態解明と治療薬開発は喫緊の課題です。

・ リン脂質型の炎症性メディエーターである PAF は、アレルギー症状の一つである血管透過性を亢進させることから、I 型アレルギー病態ではヒスタミンに次ぐ主たるメディエーターと古くから考えられてきました。しかし、PAF の本病態への関与は示唆に止まるのみで、確証は得られていません。

・ 今回、私たちが以前作成した、PAF の産生酵素である LPLAT9 (別名 : LPCAT2) の欠損マウス (Shindou H et al. FASEB J. 2017;31(7):2973-2980) を用いて、I 型アレルギー病態における PAF の関与を検証しました。皮膚においてリピドミクス^{*3} を実施し、アレルゲン投与後に分単位で PAF が産生されることを突き止めました。しかし、産生された PAF ではなく、PAF の受容体の活性化が血管透過性を亢進しました。私たちの研究成果は、I 型アレルギー反応の治療開発に新たな知見をもたらしたと考えられます。

【概要】

日本では喘息や花粉症といったアレルギー性疾患が近年上昇の一途を辿っており、花粉症の有病率は直近 15 年で 15% 以上も上昇しています。さまざまなアレルギー治療薬が開発されてきましたが、依然としてコントロール不良なアレルギー性疾患は数多く存在しており、アレルギー病態の詳細な解析が新たな治療戦略のために必要です。

I 型アレルギーは、アレルゲンに暴露されることによって起こる生体防御反応で、マスト細胞^{*4} などからヒスタミン、脂質メディエーターをはじめとする様々な化学伝達物質が遊離

された結果、皮膚や粘膜で血管透過性や腺分泌の亢進、平滑筋収縮などが引き起こされます。脂質メディエーターの中で PAF (Platelet-Activating Factor) は 1970 年代からアレルギー病態との関連が示唆されていましたが、アレルギーモデルにおける PAF の関与を直接的に検証した報告はありませんでした。そもそも、アレルギー病態において PAF は産生されるのか、産生する場合はその細胞が、なども不明でした。

本研究では、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA : percutaneous anaphylaxis) ^{*5} という I 型アレルギーモデルを用いて、これらの点の検証を行いました。まず、同モデルにおいて、アレルギー投与後に複数のタイムポイントで皮膚を採取し、PAF 量を測定しました。その結果、アレルギー投与後の 10 分をピークとして一過性に PAF 量が増加することを見出しました。次に、LPLAT9 欠損マウスを用いて、アレルギー投与後の皮膚での PAF 量を測定すると、野生型マウスと比べて、著明に減少していました。つまり、I 型アレルギー反応において LPLAT9 が PAF の産生酵素であることが示されました。

皮膚は、角化細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞そしてマスト細胞などで構成されています。産生細胞を特定するために免疫組織染色を実施したところ、LPLAT9 は血管内皮細胞とマスト細胞で発現しており、特に後者で強い発現を認めました。そこでマスト細胞特異的に LPLAT9 を欠損させるマウスを作成して解析を行いました。同マウスにおいて、アレルギー刺激後の PAF 量は著明に減少しており、本モデルにおいてマスト細胞が PAF の産生細胞であることが示されました。

最後に、PAF の本病態における関与を検証するため、LPLAT9 欠損マウスと PAF 受容体の欠損マウスを用いて、I 型アレルギー病態での血管透過性の評価を行いました。予想外なことに、LPLAT9 欠損マウスの血管透過性は野生型マウスと変わらず、PAF 受容体マウスでは血管透過性の低下を認めました。この結果は PAF 産生の本病態への関与に疑問を投げかける一方、PAF 受容体の PAF 以外のリガンド^{*6}の関与を示唆しています。この結果を裏付ける結果が、血管内皮細胞特異的に PAF 受容体を欠損させたマウスでの解析です。血管透過性を最終的に調整するのは血管内皮細胞なので、PAF の目標細胞は血管内皮細胞とこれまで考えられてきました。しかし、同マウスにおいて、I 型アレルギー病態での血管透過性は変わりませんでした。これらの結果は本病態において PAF 受容体の新規作用機序の存在を示唆しています。

本研究成果によって、産生された PAF ではなく、PAF 受容体シグナルが I 型アレルギーの新しい治療標的になり得ることが明らかになりました。PAF 受容体の新規リガンドとその作用機序の解明が次の課題と考えています。

【コメント】

本研究はモデルマウスを用いた検証であり、患者さんにこの知見が応用できるかどうかは、今後の検証が必要です。現在、PAF 受容体阻害剤として認可されている薬はありますが、ヒスタミン受容体拮抗作用も有しており、単独での作用については今後の検証が必要です。

【用語説明】

*1 PAF：リン脂質型の生理活性脂質であり、PAF 受容体に作用することで炎症応答や免疫応答に関わることが知られています。

*2 I 型アレルギー反応：マスト細胞や好塩基球に発現する高親和性免疫グロブリン E (IgE : Immunoglobulin E) 受容体にアレルゲンが結合して、生じる生体反応です。その結果、ヒスタミンや脂質メディエーターが放出され、アレルギー反応が起こります。

*3 リピドミクス：脂質成分の定性や定量分析を網羅的に行う分析技術。

*4 マスト細胞：気管支、鼻粘膜、皮膚など外界と接触する組織の粘膜や結合組織に存在する免疫細胞の一種。アレルギー反応や炎症において中心的な役割を果たします。

*5 PCA：percutaneous anaphylaxis の略でアレルギーの評価によく用いられます。IgE 抗体を投与し、局所で I 型アレルギー反応を誘発させます。

*6 リガンド：特定の標的分子に特異的に結合する分子。

【論文情報】

雑誌名：Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids

論文タイトル：Re-evaluation of the canonical PAF pathway in cutaneous anaphylaxis

著者：Tomoyuki Suzuki, Yoshitaka Taketomi, Keisuke Yanagida, Tomomi Yoshida-Hashidate, Takahide Nagase, Makoto Murakami, Takao Shimizu, Hideo Shindou * (* : 責任著者)

DOI: [10.1016/j.bbalip.2024.159563](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2024.159563)