

花粉症最近の話題

# 体内時計は花粉症を制御するカギの一つ

山梨大学医学部 免疫学講座 中尾篤人

花粉症は日本の「国民病」である。特に筆者の住む山梨県は、2人に1人が花粉症で、花粉症罹患率日本一の県と自慢(?)されている。したがって、早く花粉症の複雑な仕組みを解明し、有効な予防や治療を見つけて欲しいと多くの人が願っていると思う(筆者もその1人)。

さて、花粉症に限らずアレルギー性疾患の特徴として、1日のうちある特定の時間帯に症状が起こりやすいことがある。たとえば、喘息や慢性蕁麻疹の症状は夜間に悪化する。花粉症は明け方に、鼻水、鼻詰まり、くしゃみなどが起こりやすく(“モーニングアタック”)、息苦しくなって目が覚めた経験がある方も多いと思う。

どうして、このような約24時間周期性(専門用語で「概日性」)の症状が起こるのだろうか? 花粉症は、花粉アレルギー特異的IgEによって惹起されるマスト細胞の脱顆粒反応によって生じる、典型的なI型アレルギー反応である。では、この脱顆粒反応に日内変動(概日リズム)があるのか? また、そのリズムを制御する機構は何なのだろうか?

ヒトを含む哺乳動物では、“時計遺伝子”と呼ばれる遺伝子群が、睡眠や体温、コルチゾールなどのホルモン分泌などの概日性的リズムをコントロールしている。この「体内時計」の中心は、脳の視交叉上核(SCN)に存在する。SCNの神経細胞では、*Period*や*Cryptochrome*といった時計遺伝子が約24時間周期で発現の増減を繰り返すことで概日リズムを作り出し、その結果、周期性のある電気活動を行い、生体の様々なリズム性の生理機能を調節している。また、「体内時計」(時計遺伝子)は、実は体中のほぼすべての細胞が有しており(「末梢時計」)、肝臓や副腎といった個々の臓器や組織における固有の生理機能に参与している。これらの末梢時計は、外界の光を感じ時刻を調整できるSCNの「中枢時計」によって同調さ

れ、体全体で調和のとれた一つの時計システムが構成されている。

以上の背景から、筆者らは、「体内時計が脱顆粒反応を時間依存的にコントロールしている」という仮説を立て、マウスを用いて実験を行った。その結果、脱顆粒反応は概日性の日内変動を示すこと(マウスの活動期に弱く、休息期に強い反応を示す)、この日内変動は、時計遺伝子によって精緻に調節されていることが明らかになった(図)1, 2)。

これらの知見は、花粉症症状が概日リズムを示すことを上手く説明する。つまり、体内時計(時間)は花粉症を制御するカギの一つであることが判明した。時計遺伝子に変異したマウスでは、脱顆粒反応が1日中強く起こることから、明日からでもできる花粉症を悪化させない方法は、早寝早起きして体内時計のリズムをしっかり保つことかもしれない。

現在筆者らは、時計遺伝子の働きに基づいた新しい花粉症治療法を見出すべく、くしゃみや鼻水と聞

い、自分の体内時計を壊しつつ(昼も夜も働き)奮闘中である。

文献

- 1) Nakamura Y, Harama D, Shimokawa N, Hara M, Suzuki R, Tahara Y, Ishimaru K, Katoh R, Okumura K, Ogawa H, Shibata S, Nakao A: Circadian clock gene *Period2* regulates a time-of-day-dependent variation in cutaneous anaphylactic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 127: 1038-1045, 2011
- 2) Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, Hara M, Ikegami T, Tahara Y, Katoh R, Ogawa H, Okumura K, Shibata S, Nishiyama C, Nakao A: Circadian regulation of allergic reactions by the mast cell clock in mice. *J Allergy Clin Immunol in press* 2013

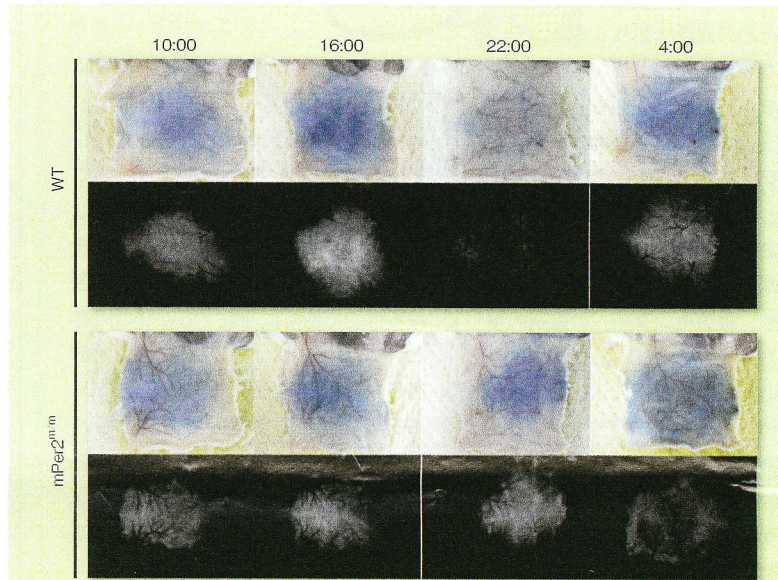


図 PCA反応(マウスの皮膚マスト細胞の脱顆粒反応)の日内変動とPeriod2遺伝子による制御(文献1より)

野生型(WT)マウスでは、22時にPCA反応を行う(アレルギーを投与すると、日中と比べて反応が著明に低下している(青色の部分)。Period2遺伝子の変異(mPer2<sup>mut</sup>)マウスでは、22時でもPCA反応が顕著に認められる。(それぞれの下段の写真は、定量用に反応を強調したもの)