

令和6年11月22日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

ベルトや下着などの締め付けによって蕁麻疹が起こるメカニズムを解明

ポイント

蕁麻疹（じんましん）はかゆみを伴う赤みを帯びたふくらみ（膨疹）が皮膚に出現し、しばらくすると消える皮膚疾患です。この症状は、皮膚にいるマスト細胞（肥満細胞）という免疫細胞が何らかの刺激で活性化されヒスタミンという化学物質を放出することで生じます。

蕁麻疹を引き起こす日常的な因子は数多く知られていますが、ベルトや下着などによる締め付けが有名です。それらによる圧迫部に蕁麻疹が出現します。しかしながら、マスト細胞が締め付けという物理的刺激（圧力）で活性化され、ヒスタミンを放出するメカニズムはまったくわかっていませんでした。

山梨大学大学院医工農学総合教育部医学専攻（博士課程）の小林義照大学院生と山梨大学大学院総合研究部医学域中尾篤人教授（免疫学）のグループは、アレルギー疾患の病変部で広く上昇が認められる IL-33 というタンパク質（サイトカイン）が、マスト細胞に作用すると、PIEZ01 という触覚や聴覚、平衡感覚などを感知する圧力センサータンパク質の発現を強く誘導すること、その結果、物理的刺激（圧力）に対するマスト細胞の感受性が高まり、軽微な触圧刺激であっても、マスト細胞からヒスタミンが放出され、痒みや炎症が誘発されることを見出しました。

この知見は、蕁麻疹患者で、ベルトや下着などによる締め付けと言う物理的刺激によって蕁麻疹が誘発されるメカニズムを示す重要な発見です。蕁麻疹患者以外でも、一度痒いところを搔くと余計に痒くなることは日常的によく経験しますが、このメカニズムが関与している可能性があります。将来的には、IL-33 の作用を阻害することにより慢性蕁麻疹の痒みに対する新しい治療法が生まれるかもしれません。より広い視点からは、マスト細胞と言う免疫細胞がアレルゲンや病原体だけではなく「圧力」という目に見えない物理的刺激をも感知出来ることを示した世界初の発見です。本研究の成果は、11月15日に、アレルギー研究で最も権威ある欧州アレルギー学会誌 Allergy (impact factor 12.4) にオンライン発表されました。

概要

研究の背景：

蕁麻疹はかゆみを伴う赤みを帯びたふくらみ（膨疹）が皮膚に出現し、長くても1日以内に跡形なく消えてしまう皮膚疾患です。この症状は、皮膚のマスト細胞（肥満細胞）という免疫細胞が何らかの刺激で活性化されヒスタミンという化学物質を放出することで生じます。日本では、人口の0.5-1%くらいが、6週間以上症状が続く蕁麻疹（「慢性蕁麻疹」）に罹患しています。

蕁麻疹には、原因がわからない特発性の蕁麻疹、ストレスやアレルゲン、温度、光などの刺激によって生じる刺激誘発型の蕁麻疹があります。中でも、ベルトや下着などによる締め付けによって生じる刺激誘発型の蕁麻疹は有名です。しかしながら、マスト細胞が締め付けという物理的刺激（圧力）で活性化され、ヒスタミンを放出するメカニズムはわかっていませんでした。

今回の成果：

山梨大学大学院医工農学総合教育部医学専攻（博士課程）の小林義照大学院生と山梨大学大学院総合研究部医学域中尾篤人教授（免疫学）のグループは、アレルギー疾患の病変部で広く上昇が認められる IL-33 というタンパク質（サイトカイン）により、マウスやヒトのマスト細胞を刺激すると、PIEZ01 という触覚や聴覚、平衡感覚などを感知する圧力センサータンパク質の発現を通常の約 20 倍も強く誘導されることを見つけました。さらに、その PIEZ01 を特殊な化合物によって特異的に刺激すると、ヒスタミンやロイコトリエンといった化学物質や IL-13 というサイトカインが大量に産生されることも見つけました。さらにマウスの皮膚に IL-33 を注射した後では、通常ではマウスが痒がらない軽微な圧力の触刺激であってもマウスに痒み行動が誘発されることを見つけました。このマウスの行動は抗ヒスタミン薬で抑制され、またマスト細胞が遺伝的に欠損しているマウスでは認められませんでした。

以上の実験結果から、IL-33 というタンパク質が、マスト細胞に作用すると、圧力センサータンパク質 PIEZ01 が強く発現され、その結果、物理的的刺激（圧力）に対するマスト細胞の感受性が高まり、軽微な触圧刺激であっても、マスト細胞からヒスタミンなどが放出され、痒み（や炎症）（「参考図」を参照）が誘発されることがわかりました（「用語解説」も参照）。

今回の成果の意義：

今回の成果は、ある特定の蕁麻疹の患者さんに見られる、「ベルトや下着などによる締め付けによって蕁麻疹が誘発されるのはなぜか？」という古くからあった謎を解明した重要な発見です。また私たちは、時に、痒いところを一度搔くと、余計にその場所が痒くなることは日常的によく経験しますが、このメカニズムが関与している可能性があります。将来、IL-33 の作用を阻害することが慢性蕁麻疹の新しい治療法になるかもしれません。免疫学的には、マスト細胞という免疫細胞が、アレルゲンや病原体だけではなく「圧力」という目に見えない物理的的刺激をも感知出来ることを示した画期的な発見でもあります。

論文情報：

[掲載誌]

Allergy (欧州アレルギー学会誌)

[タイトル]

IL-33 sensitizes mast cells to Piezo1 stimulation leading to degranulation

(IL-33 は圧力を感知する受容体 PIEZ01 の発現をマスト細胞において誘導し

マスト細胞の物理的的刺激に対する感受性を高める)

Allergy. 2024 Nov 15. doi: 10.1111/all.16397.

[著者]

Yoshiaki Kobayashi^{1,2}, Kent Sakai³, Nguyen Quoc Vuong Tran¹, Kayoko Ishimaru¹, Takuya Sato⁴, Yuki Nakamura¹, Daiki Nakagomi², Satoshi Tanaka⁵, Schuichi Koizumi^{3,6}, and Atsuhito Nakao^{1,3,7*}

¹Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi 409-3898, Japan.

² Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi 409-3898, Japan.

³ Yamanashi GLIA Center, University of Yamanashi, Yamanashi 409-3898, Japan.

⁴Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi 409-3898, Japan.

⁵Laboratory of Pharmacology, Division of Pathological Sciences, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto 607-8414, Japan

⁶ Department of Neuropharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi, 409-3898, Japan

⁷Atopy Research Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan

(山梨大学、順天堂大学、京都府立薬科大学との共同研究：山梨大学が主体)

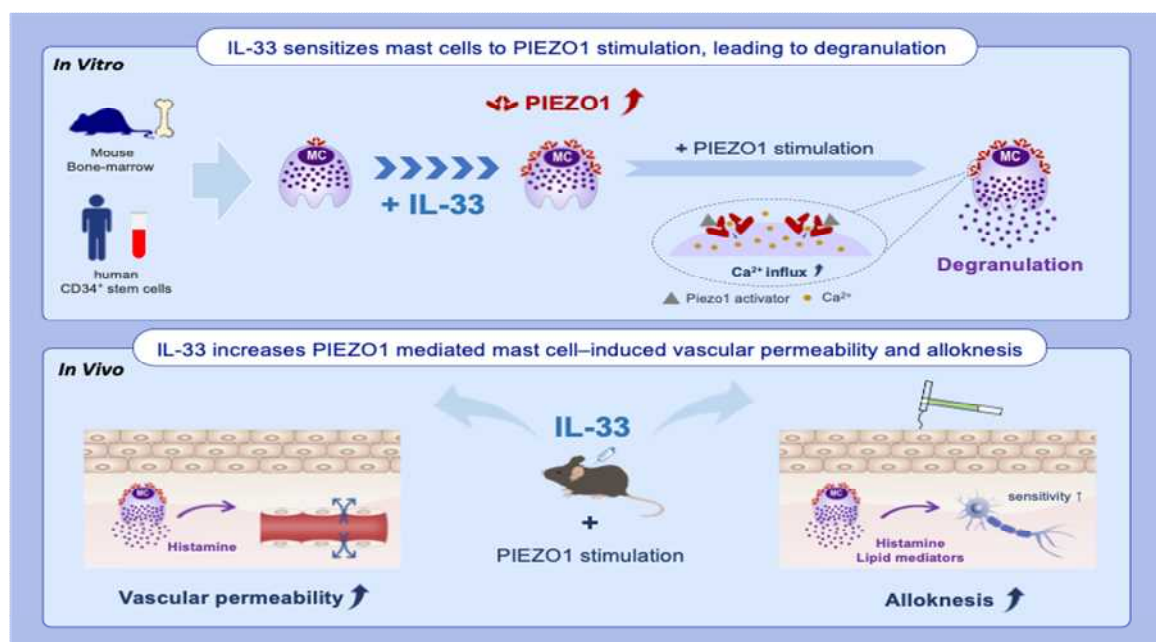
用語解説：

マスト細胞：マスト細胞（肥満細胞）は免疫細胞の1つで、通常、多くの身体組織に存在し、特に外界とからだの接点である皮膚、肺、腸の粘膜に数多く存在する。マスト細胞は、アレルゲン刺激によりアレルギー反応に関与する物質であるヒスタミンやロイコトリエン、IL-13などを産生する。これにより痒みや膨疹、くしゃみ、鼻水、咳、呼吸困難、アナフィラキシーショックなど多くのアレルギー疾患（蕁麻疹、花粉症、喘息、食物アレルギーなど）の症状を引き起こす。

IL-33：IL-33は細胞同士のコミュニケーションを担うサイトカインと呼ばれるタンパク質の1つで2005年に発見された。主に皮膚や気管支などの上皮細胞が産生する。IL-33のシグナルはレセプターであるST2を介して伝達される。ST2を発現する細胞には、マスト細胞やT細胞などがある。慢性蕁麻疹やアトピー性皮膚炎、気管支喘息などの病変部ではIL-33が過剰に産生され、マスト細胞やT細胞に作用することでアレルギー疾患の発症や維持に重要な役割をしている。

PIEZO1：PIEZO1は生物が物理的な力（触覚）を読み取るための感覚センサーとして2010年に発見された。発見者は2021年のノーベル生理学医学賞を受賞している。PIEZO1が活性化するとカルシウムなどの正電荷を持ったイオンが細胞内に入り込み、これによりイオン濃度が変化しこれが細胞の感覚応答を起こす引き金となる。

[参考図]



参考図の説明

上パネル：細胞を用いた(in vitro)実験結果

IL-33 というタンパク質（サイトカイン）が、マウスやヒトのマスト細胞に作用すると、PIEZ01 という触覚や聴覚、平衡感覚などを感知する圧力センサータンパク質の発現が強く誘導する。さらに、その PIEZ01 を特殊な化合物によって刺激するとカルシウム (Ca^{2+}) の細胞内濃度が高まり、それを引き金としてヒスタミンなどの化学物質を放出する (degranulation)。

下パネル：マウスを用いた(in vivo)実験結果

マウスの皮膚に IL-33 を注射した後に、PIEZ01 を刺激する特殊な化合物を皮膚に注射するとマスト細胞がヒスタミン(histamine)を放出し、その結果、皮膚の血管透過性(vascular permeability)が亢進する。血管透過性の亢進とは、血液成分が血管外へ流出することを言い、蕁麻疹においては皮膚の膨らみ（膨疹）や炎症を誘発する。同様にマウス皮膚に IL-33 を注射した後に、PIEZ01 を刺激する特殊な化合物を皮膚に注射すると、通常ではマウスが痒がらない軽微な圧力の触刺激であってもマウスに痒み行動が誘発される(alloknesis と呼ばれる現象)。これはマスト細胞から放出されたヒスタミンが皮膚の感覚神経の痒みに対する感受性を高めるためと考えられる。

<研究についての問い合わせ先>

山梨大学医学部免疫学講座 中尾篤人

TEL : 055-273-9542(直通)

E-mail: anakao@yamanashi.ac.jp

<広報についての問い合わせ先>

山梨大学総務企画部総務課広報・渉外室

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp