

令和 6 年度若手研究者表彰奨学金 受賞記念講演要旨

IL-33 Sensitizes Mast Cells to Piezo1 Stimulation Leading to Degranulation

小林 義照

山梨大学医学部免疫学講座 / リウマチ膠原病内科

PIEZO1 は細胞膜上に存在する機械刺激応答性イオンチャネルであり、心臓、肺、神経など全身の組織に発現し、生命の維持に重要な役割を担っている。興味深いことに、PIEZO1 は単球や T 細胞などの自然免疫や獲得免疫に関与する細胞にも発現しており、機能調節に関わることが知られている。一方で、アレルギー疾患の中心的な役割を担うマスト細胞との関係についてはこれまで明らかにされていなかった。一般的にマスト細胞は、細胞表面の IgE 抗体とアレルゲンとの結合により、ヒスタミンや脂質メディエーターを放出し（脱顆粒）、アレルギー症状を引き起こす。しかし、アレルゲン非特異的に機械的刺激により惹起される蕁麻疹も存在し、その病態機序は解明されていなかった。そこで我々は、マスト細胞に発現する PIEZO1 が圧力を感知し、脱顆粒を誘導するという仮説を立て検証を行った。

アレルギー疾患の重要なサイトカインである、IL-33 の刺激をマウス骨髄由来マスト細胞や末梢血幹細胞から分化させたヒトマスト細胞

に加えると、PIEZO1 の発現が強く誘導され、その結果、PIEZO1 アゴニストの刺激により、細胞内カルシウム濃度が上昇し、脱顆粒が誘導されることを見出した。またプロスタグランジン D2 やロイコトリエン C4、IL-13 などのサイトカインも大量に産生された。さらにマウスに IL-33 を皮下投与した後、PIEZO1 アゴニストを皮下注射あるいは特殊なブラシで IL-33 投与箇所に加えると、血管透過性亢進並びにアロネーシス（弱刺激でかゆみを感じる知覚過敏現象）が引き起こされた。これらの事象は、抗ヒスタミン薬や PIEZO1 アンタゴニスト投与、マスト細胞欠損マウスで減弱した。

これらの結果から、IL-33 はマスト細胞の PIEZO1 発現を誘導し、圧刺激に対するマスト細胞の感受性を高めることが示唆された。本知見は、搔抓や圧迫で生じる蕁麻疹の病態解明に繋がり、広い意味では、マスト細胞が病原体やアレルゲンだけでなく“圧力”という物理的刺激も感知出来ることを初めて示す研究となった。