

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分
平成31年3月20日現在

マスト細胞活性化症候群を基盤とする難治性炎症性病態の
比較動物学的再定義

Redefinition of intractable inflammatory diseases
based on mast cell activation syndrome

課題番号：16H06383

松田浩珍（MATSUDA, HIROSHI）

東京農工大学・大学院農学研究院・教授



研究の概要（4行以内）

マスト細胞は難治性炎症性疾患局所病態に関与するが、内在する起炎性物質は多種にわたり、放出動態に動物種を含め物質特異性を有する。マスト細胞活性化症候群という新たな概念に基づき、難治性炎症性疾患の病態解析と再定義を目的に、マスト細胞の活性化機構と機能性分子を同定し、新たな診断法及び治療薬の開発を目指す。

研究分野：農学

キーワード：疾病予防・制御

1. 研究開始当初の背景

難治性炎症性疾患において、局在するマスト細胞が病態形成に関与するが、活性化機構はIgEを主体する単純な反応系では説明できない。また、起炎性物質は多種にわたり、放出動態に動物種を含め物質特異性を有する。放出された起炎性物質は、血液を介し、遠隔部位で病態を誘導する場合もあり、近年「マスト細胞活性化症候群」という新たな概念が提起されている。

2. 研究の目的

マスト細胞の活性化と病態発現部位について、組織微小環境を背景に疾病及び動物ごとの機能性分子を同定し、多種の動物を対象とする獣医領域において未だ解明されていない難治性炎症性疾患の病態解析を行い、新たな視点から再定義をすることを目的とし、病因と病勢評価につながる新奇診断法及び治療薬の開発を目指す。また、得られた新知見は、ヒト疾患への応用が可能であり、トランスレーションモデルとして、医学領域への貢献も期待される。

3. 研究の方法

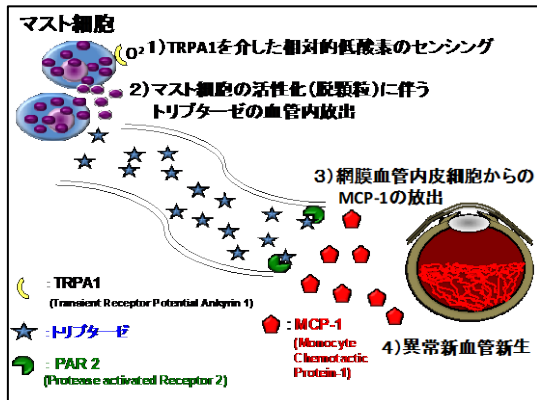
マスト細胞活性化症候群診断パラメータの解析研究では、1) 各種動物に由来するマスト細胞の種特異性、組織特異性、並びに分化特異性を細胞表面分子および内在する起炎性物質の性状と量的差異を検証するとともに、各種刺激物質による反応性の違いについて解明する。2) 各種難治性炎症疾患モデル

ルを用いて、マスト細胞由来化学伝達物質を血液及び組織にて定量し、診断パラメータとしての有効性を評価する。3) 遺伝子操作によってノックインあるいはノックアウトしたマスト細胞をマウスに移入することにより、特異的伝達物質の作用を痒みおよび痛みの観点から明らかにする。さらに、病勢を修飾する主たる化学伝達物質が判明した後、その標的分子および組織を同定し、マスト細胞活性化症候群の有効な制御法を確立する。

4. これまでの成果

1) マスト細胞の亜種の分類法として、特異染色性及びプロテアーゼの種類が基礎となっていた。今回の網羅的解析によってさらに詳細な分類が可能となり、亜種から放出される起炎性因子を分別して慢性炎症への関与を解析することが可能となった。2) 難治性炎症性疾患モデルを用いた解析で、先行して新知見を得られたのは未熟児網膜症である。これまで、この疾患の病態発現機構は謎のままであったが、今回マスト細胞活性化症候群としての全貌が明らかとなった。図に示す通り、超低体重出生児の治療管理及び延命処置として、高濃度酸素量療法が用いられるが、後半には正常濃度環境に移行する。これが所謂相対的低酸素状態を引き起こし、この環境が皮膚マスト細胞を活性化させ、放出されたトリプターゼが血流を介し網膜に到達する。トリプターゼは網膜血管内皮細胞を刺激しMCP-1を産生、そしてautocrineに

よって血管新生を異常に誘導し、結果として網膜症を惹起するのである。本研究成果は、国際的な科学雑誌（Journal of Clinical Investigation 127:3987, 2017）に発表し、2018年には特許を取得（特許第6284341号）した。そして、この報告は国際的に高く評価され、アレルギー分野のトップジャーナルである Journal of Allergy and Clinical Immunology 141:874, 2018の News Beyond Our Pages に特筆すべき発見として紹介された。



3) トリプターゼが重要な起炎性因子として判断されたことから、酵素活性を検出することができれば、より病勢を正確に検証できるものと考えられた。そこで、特異的に分解されるペプチド基質シークエンスを割り出し、これに蛍光色素を結合させ分解された際に発光する超短時間微量測定システムを構築した。この技術を用いれば、ヒト及びウマのトリプターゼ介在性の疾患及びアレルギー疾患全般のリスク診断に適応できるものとなる。

4) 全身性炎症反応症候群に分類されるエンドトキシンショックでは、血液中に存在する histidine-rich glycoprotein に焦点を当て研究を進めている。この因子は、近年エンドトキシンショック抑制因子として推論されているが、マスト細胞がエンドトキシン受容体を発現していることから、マスト細胞の増殖・分化や活性化を制御している可能性がある。ウマの histidine-rich glycoprotein のクローニングに成功しており、今後はその生理活性を明らかにすることで、エンドトキシンショックの新たな診断及び治療法の基礎を構築できるものとする。

5. 今後の計画

1) プロテオーム解析により、マスト細胞の亜種における含有物質と表面マーカーが明らかになったことから、これらの新知見をもとに分類法を確立する。

2) パッチクランプ法などの技術を用いて、TRPA1 の相対的低酸素センシング機構の詳細を明らかにする。

3) 確立した遺伝子改変マウスを用いて、未熟児網膜症及びアトピー性皮膚炎発症誘導を行い、その病状を評価する。

4) アトピー性皮膚炎自然発症モデルマウスを用いて、マスト細胞由来痒み物質の同定、さらにうつ病など中枢神経異常との関連性を引き続き解析する。

5) ウマエンドトキシンショックモデルにおける血中 histidine-rich glycoprotein の定量とマスト細胞に対する作用を検討する。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1 Muko R, Amagai Y, Matsuda K, Matsuda H, Tanaka A. Cloning and detection of equine histidine-rich glycoprotein. J Equine Vet Sci 73: 121–126 (2018).

2 Sato H, Matsuda K, Amagai Y, Tanaka A, Matsuda H, Suppressive effect bortezomib on LPS-induced inflammatory responses in horses. J Equine Vet Sci 61: 114–120 (2018).

3 Takamori A, Nambu A, Sato K, Yamaguchi S, Matsuda K, Numata T, Sugawara T, Yoshizaki T, Arae K, Morita H, Matsumoto K, Sudo K, Iwakura Y, Kitaura J, Matsuda H, Nakae S. IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity. Sci Rep DOI:10.1038/s41598-018-25094-4 (2018).

4 Matsuda K, Okamoto N, Kondo M, Arkwright PD, Karasawa K, Ishizaka S, Yokota S, Matsuda A, Jung K, Oida K, Amagai Y, Jang H, Noda E, Kakinuma R, Yasui K, Kaku U, Mori Y, Onai N, Ohteki, T, Tanaka A, Matsuda H. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. J Clin Invest 127: 3987–4000 (2017). 他20報

2017年に日本獣医学会越智賞受賞

特許第6284341号「未熟児網膜症の治療又は予防剤、未熟児網膜症の検査方法及び未熟児網膜症の治療又は予防物質のスクリーニング方法」発見者「松田浩珍、田中あかね」登録日2018年2月9日

7. ホームページ等

http://web.tuat.ac.jp/~mol_path/basicresearch.html