

【基盤研究(S)】

生物系(農学)



研究課題名 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

東京農工大学・大学院農学研究院・教授

まつだ ひろし
松田 浩珍

研究課題番号: 16H06383 研究者番号: 80145820

研究分野: 農学

キーワード: 疾病予防・制御

【研究の背景・目的】

マスト細胞は結合組織に広く分布するが、病原体成分や IgE 抗体により多種多様な起炎性物質を細胞外に放出し、生体防御に関与するだけでなく、アレルギー反応のような非特異性炎を誘導・修飾することが知られている。この反応は、特異顆粒に含まれるヒスタミンなど、刺激直後に放出されるものと、サイトカインなど遅発性に新たに合成・放出される化学伝達物質によって惹起される。

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ことは周知であるが、活性化機構は上述した単純な反応系だけで理解することはできない。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た。本研究では、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。

【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化学伝達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) 各種難治性炎症性疾患モデルを用いて、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(図1)。

【期待される成果と意義】

本研究プロジェクトは、これまでに得られた多くの知見に立脚し、動物の難治性炎症性疾患の発症と

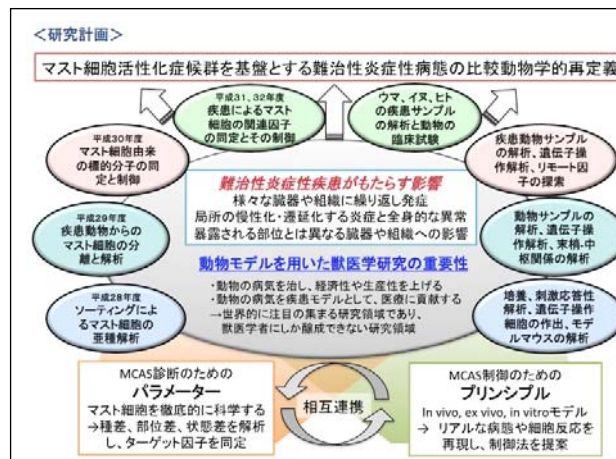


図1 研究計画

病勢悪化のプロセスを体系的に明らかにしようとするもので、特にマスト細胞の動物種、局所、分化段階での違いを生化学的観点だけでなく、生物物理化学的観点を加味した視点は他に例をみない。マスト細胞活性化症候群の関与を明らかにし、有効な診断パラメータを同定することは、これまでの難治性炎症性疾患の治療方針を大きく変化させる可能性がある。即ち、基礎治療と並行し、疾病特異的なマスト細胞活性化症候群誘発物質を定量し、病態修飾作用を制御することで病勢を制御出来れば、難治性炎症性疾患治療に新しい道を切り開くことが可能となる。コンパニオン診断によって予防および早診完治を目指す現代において、学術的意義のみならず、社会的意義が極めて大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hamilton, M.J. *et al.* Mast cell activation syndrome: A newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128:147-152 (2011).
- Tanaka, A. *et al.* Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 301:C1360-C1367 (2011).

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 144,900千円

【ホームページ等】

http://web.tuat.ac.jp/~mol_path/hiro@cc.tuat.ac.jp