



各報道機関 御中

体内時計を標的としたアレルギーの新しい治療研究が The Journal of Allergy and Clinical Immunology 誌に掲載されました

本学大学院総合研究部医学域 中尾篤人教授（免疫学）らの研究グループが、体内時計を標的としたアレルギーに対する新しい治療方法の研究を行い、アレルギー分野で最も権威のある米国アレルギー学会誌（The Journal of Allergy and Clinical Immunology）にオンライン掲載されました。

（The Journal of Allergy and Clinical Immunology 誌掲載 URL : <http://www.jacionline.org/>）

■研究の背景と目的

1 アレルギーは時間の病気

花粉症やぜんそく、じんましんなどのアレルギー疾患は、ある特定の時間帯に症状が出現しやすいという特徴があります（図1）。例えば花粉症では、朝方にくしゃみ、鼻水、鼻詰まりなどの症状がおこりやすく「モーニングアタック」と呼ばれています。またぜんそくの発作やじんましんは夜間にとってもおこりやすいことが知られています。これらのアレルギー症状自体は、花粉やダニ等のアレルギー物質によって免疫細胞の1つであるマスト細胞が刺激され、ヒスタミンなどの化学物質を放出する「脱顆粒反応」と呼ばれる免疫反応によって誘発されます（図2）。

2 体内時計はアレルギーも調節する

一方、私たちの体の1つ1つの細胞はそれぞれ「時計」を持っており、私たち自身が1日の時間に応じてそれぞれの活動を調整するように（昼は働き夜は寝るように）自身の細胞活動を1日の時間に応じて調節しています（「体内時計」と呼ばれています）。

アレルギー症状がなぜ日内変動があるのかは長い間謎でしたが、中尾教授らは、これまでにマスト細胞の持つ体内時計がアレルギー反応の強さ（アレルギー物質に対する脱顆粒反応）を1日の時間の変化に応じて調節していること（昼には弱くして夜には強くする）を世界で初めて明らかにしました（図3、科研費ニュース2014）。この発見は、マスト細胞の体内時計の“時間”を変化させることでアレルギー反応の強さをコントロールできる可能性を示唆します。今回の研究ではその検討を行いました。

■研究成果と意義

「免疫細胞の時間を“夜”から“昼”に変えるとアレルギー症状は緩和する」

今回の研究では、体内時計の時間（時刻）を変化させる化合物をマスト細胞に投与し、マスト細胞の時間を「夜」から「昼」に変えたところ、花粉などのアレルギー刺激によるマスト細胞の脱顆粒反応を弱めることができることをマウス花粉症モデル（図4）やスギ花粉症患者さんの細胞を使って証明しました。本研究成果はこれまでの治療方法とはまったく異なる発想の花粉症などの治療薬の開発につながることを期待されます。

※ 別紙はカラー印刷したものがありますので、ご入用の方は広報担当までご連絡ください。

※ ご不明な点等がございましたら下記問い合わせ先までご連絡ください。

【お問い合わせ先】

国立大学法人山梨大学

大学院総合研究部医学域 教授 中尾篤人

TEL : 055-273-9542

E-mail : anakao@yamanashi.ac.jp

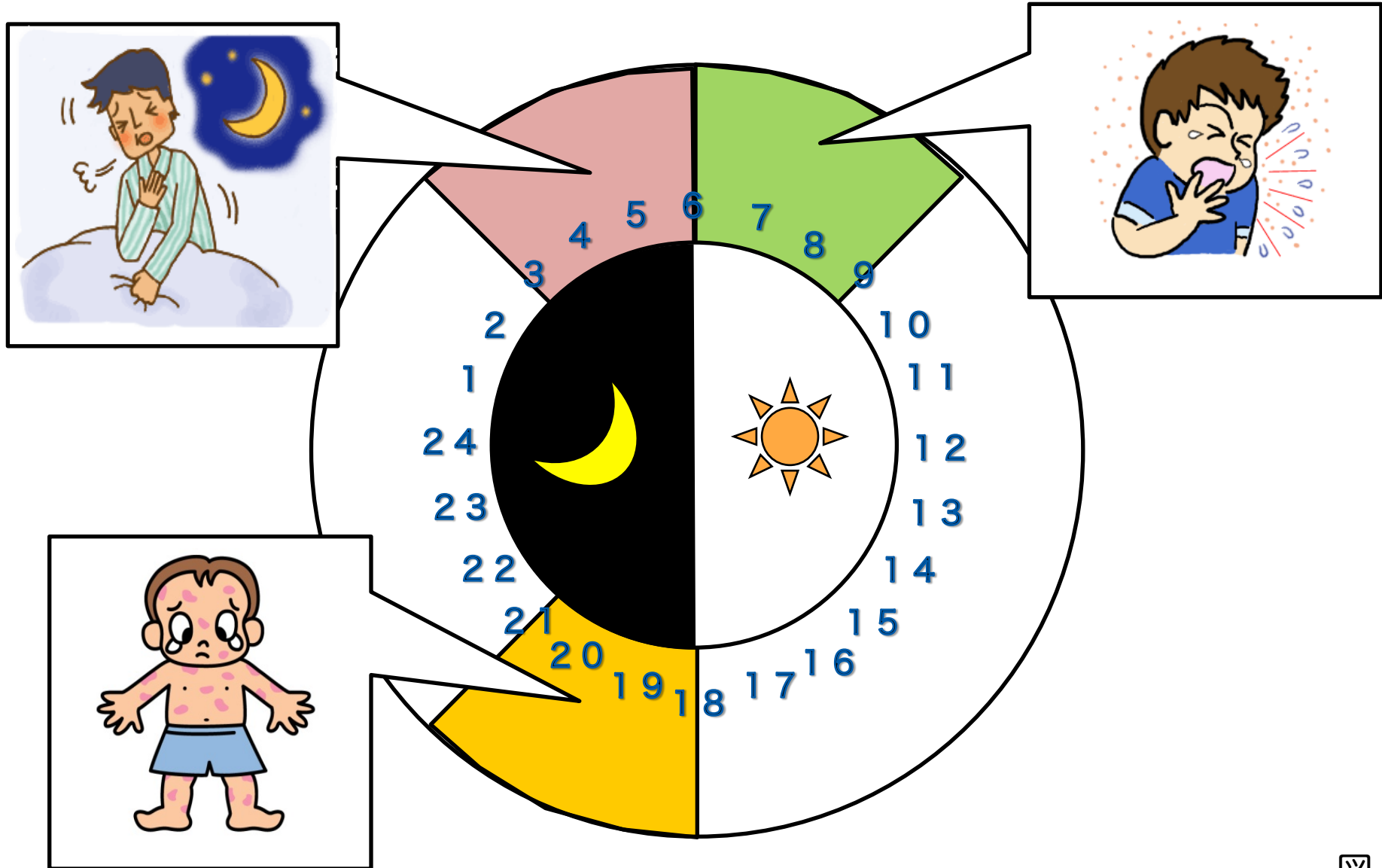
【広報担当】

総務部総務課広報グループ

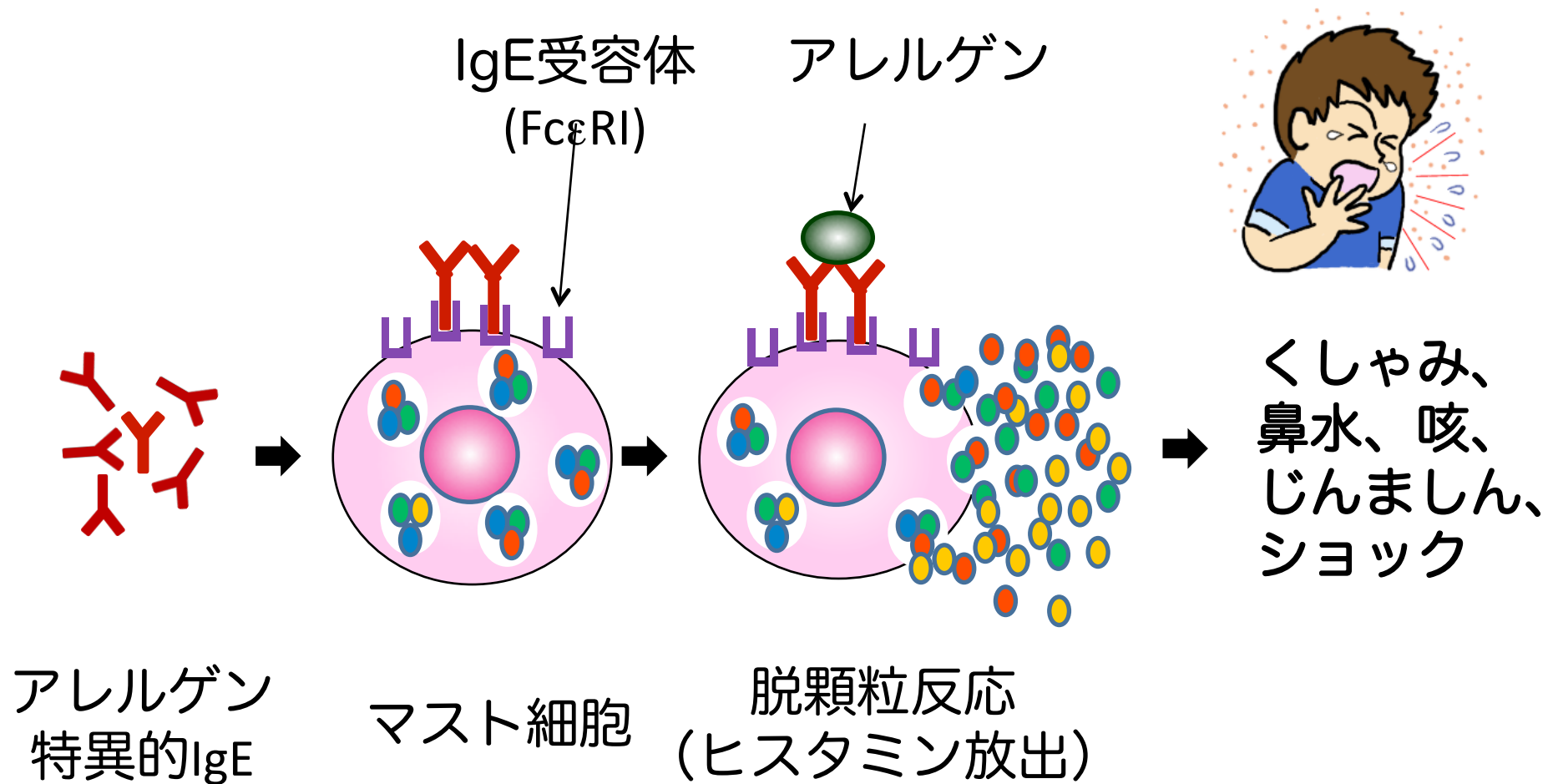
TEL : 055-220-8006

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp

アレルギーはある特定の時間帯におこりやすい

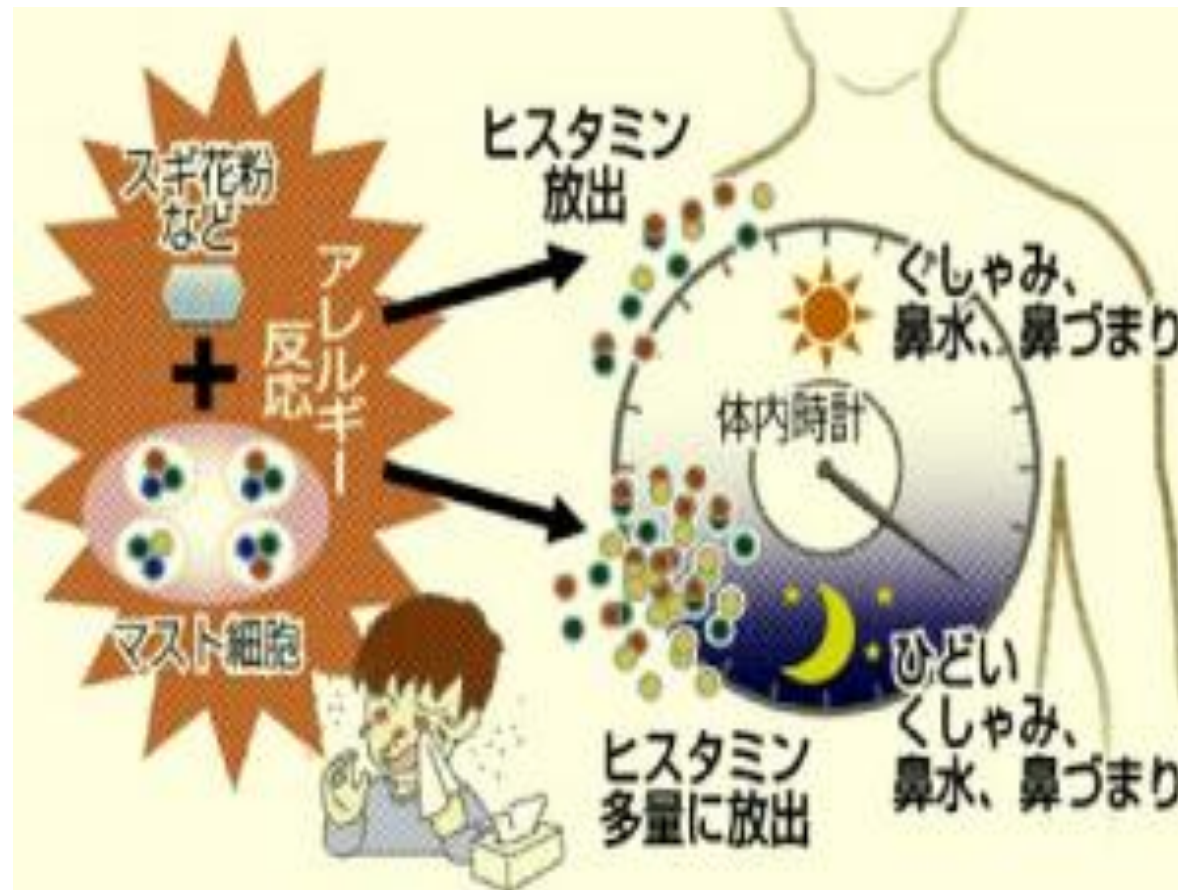


アレルギー/IgEによるマスト細胞の脱顆粒反応



—これまでの成果—

マスト細胞の体内時計がアレルギーに対する反応性を
1日の時間に応じて決定している（昼弱く夜強い）



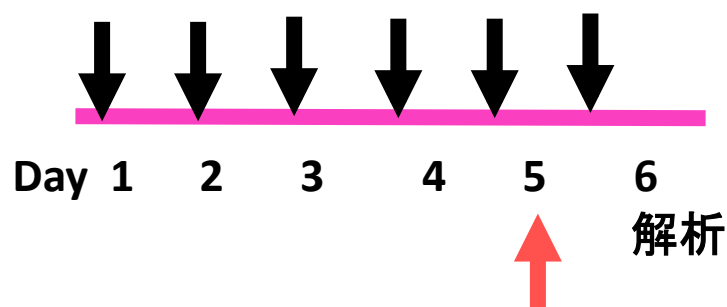
(山梨日々新聞2012年1月16日朝刊紙面より)

マスト細胞の時間を化合物投与によって夜から昼に変えることで花粉症症状が抑制できる

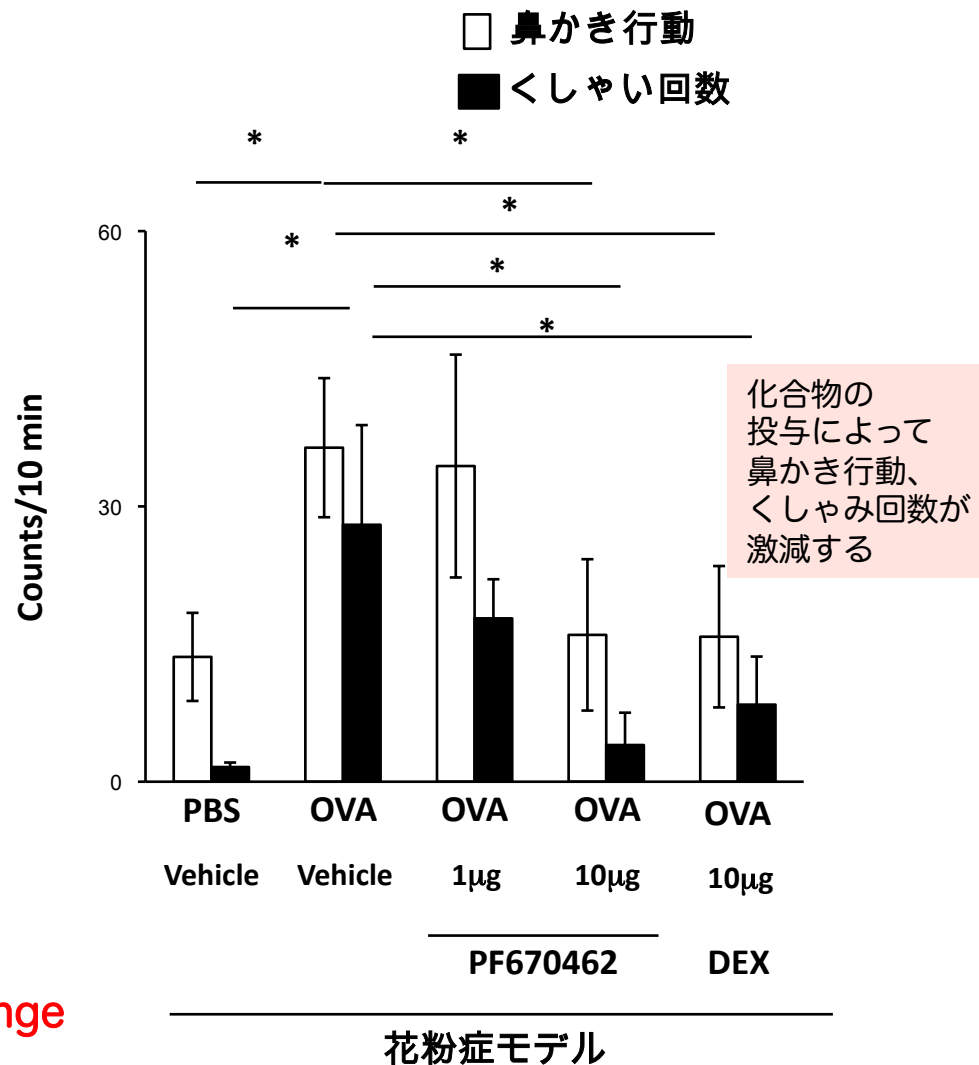
花粉症モデルマウス



花粉(アレルゲン)添加



PF670462 or DEX i.n
4 hrs before the final challenge
(時間を変える化合物の投与)



マスト細胞の体内時計は1日の時間に応じてアレルギー反応の強さを決めている



山梨大学 医学部免疫学講座 教授
中尾 篤人

研究の背景

花粉症やぜんそく、じんましんなどのアレルギー疾患には、特定の時間帯に症状が出現しやすいという特徴があります。例えば花粉症では、朝方にくしゃみ、鼻水、鼻詰まりなどの症状がおこりやすく「モーニングアタック」と呼ばれています。しかしながら、なぜこのように時間依存的にアレルギー症状が誘発されるのかは謎でした。

研究の成果

花粉症やぜんそく、じんましんなどの症状は、花粉などのアレルゲンによって免疫細胞の1つであるマスト細胞が刺激され、ヒスタミンなどの化学物質を放出する「脱顆粒反応」と呼ばれる免疫反応によって誘発されます(図1)。

私たちは、以前の研究で(平成21-22年度科研費)、生物における約24時間周期性(概日性)のリズムを持つ生命活動(睡眠や覚醒、血圧、代謝活動など)を司っている時計遺伝子(体内時計)が、このマスト細胞のアレルゲン刺激依存的な脱顆粒反応の強さを1日の時間に応じて調節していることを明らかにしました。

今回の研究では、体内時計がアレルギー反応を調節するメカニズムをより詳細に解析しました。具体的には、マスト細胞の体内時計だけが異常であるマウスを作製し(図2)、このマウスにPCA反応という皮膚におけるマスト細胞脱顆粒反応のモデルをAM10時、PM4時、PM10時、AM4時に導入しPCA反応の強さを解析しました。その結果、体内時計が正常なマウスではPCA反応の強さがPM10時を最低値とする日内変動が観察されましたが、マスト細胞の体内時計に異常があるマウスではこのような日内変動が観察されませんでした(図3)。このような実験から、マスト細胞自身が持つ体内時計がアレルゲン刺激による脱顆粒反応の時間依存的な調節の中心にあることおよびそのメカニズムをさらなる詳細な実験によって解明しました(平成23-24年度科研費)。

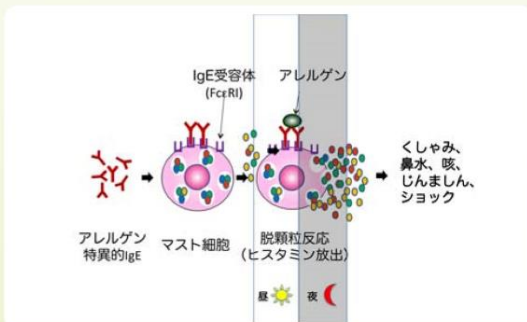


図1 アレルゲン刺激によるマスト細胞の脱顆粒反応は、マスト細胞の体内時計によって時間依存的に調節されている。マスト細胞の脱顆粒反応は、夜間にアレルゲンによって刺激されたとき昼間より反応が強くなる。

今後の展望

本研究によって、体内時計がアレルギー反応の強さを時間依存的にコントロールする仕組みが世界で初めて解明されました。この仕組みの理解によって、「体内時計を制御することでアレルギーを治す」という斬新な方法が開発されることが期待されます。また、アレルギーと時間の関係を深く掘り下げる「時間アレルギー学」という新しい研究分野が私たちの一連の研究によって誕生しました。

関連する科研費

平成21-22年度 挑戦的萌芽研究「体内時計とアレルギー性疾患」

平成23-24年度 挑戦的萌芽研究「体内時計による神経-内分泌-免疫系の制御」

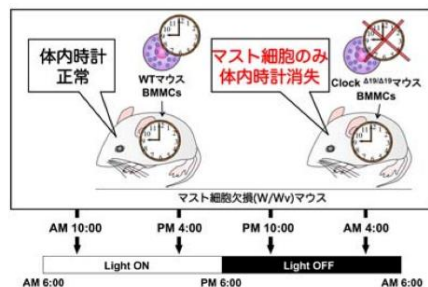


図2 マスト細胞の体内時計のみが異常なマウスの作製。マスト細胞欠損マウスに正常、時計遺伝子Clock変異マウスの骨髓細胞を試験管内でマスト細胞に分化誘導させた細胞(BMMCs: bone marrow-derived cultured mast cells)を皮下に移入した。このマウスにPCA反応を図に示した時間に誘導した。マウスは朝6時にライト点灯、夕方6時に消灯の部屋で飼育している(マウスは夜行性なのでマウスにとっての夜はヒトでは昼)。

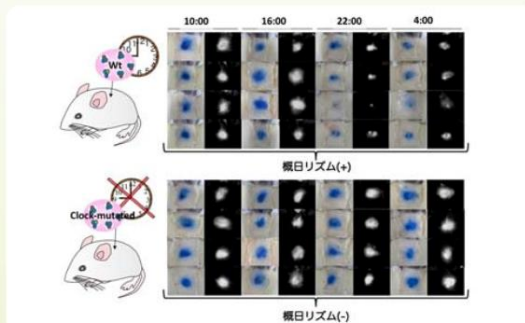


図3 マスト細胞自身が持つ体内時計は、アレルゲン刺激によるマスト細胞の脱顆粒反応の時間依存的な制御の中心にある。上段は、体内時計が正常なマスト細胞を移入したマスト細胞欠損マウスのPCA反応の結果。ある時間帯(例えば10時)における群はマウス4匹ずつで、個々のマウスにおけるPCA反応の結果(皮膚における青色の色素反応)を示している。下段は、体内時計が異常なマスト細胞を移入したマスト細胞欠損マウスにおけるPCA反応の結果(黒色のパネルはPCA反応の強さを定量化するための画像)。体内時計が正常なマウスではPCA反応の強さがPM10時を最低値とする日内変動が観察されたが、マスト細胞の体内時計に異常があるマウスではこのような日内変動が観察されなかった。