

アレルギー阻害受容体アラジン1を発見

～肥満細胞上に恒常的に発現～

アレルギー疾患の罹患者は増加の一途をたどり、花粉症による医療費や労働効率の低下による経済的損失は年間3,000億円と試算されている。しかし、治療の決め手はなく、抗ヒスタミン薬の効果は極めて限定的だ。ところが最近、花粉症だけでなく、あらゆるアレルギー反応を抑制する働きを持つ受容体分子が生体内に存在することを、筑波大学大学院免疫学研究室の渋谷彰教授らが発見した(Nature Immunology 2010; 7: 601-607)。アラジン1と名付けられたこの受容体は肥満細胞上に発現し、肥満細胞の脱顆粒を阻害する。究極のアレルギー抑制装置ともいえるアラジン1について、同教授に聞いた。



渋谷彰氏

アレルギー反応の主役 肥満細胞上に存在

アレルギー反応の主役は、全身の粘膜下組織や結合組織に分布する肥満細胞(mast cell)である。肥満細胞上には、免疫グロブリン(Ig)E抗体に高度の親和性を持つ受容体FcεR1がIgE抗体を結合した状態で存在する。IgE抗体がアレルギー原因物質の抗原を捕捉すると、複数のFcεR1が集合して多量体となり、強力なシグナルを発して肥満細胞を活性化させる。活性化された肥満細胞は、細胞質内の顆粒に蓄えられているヒスタミン、トリプターゼ、カルボキシペプチダーゼA、プロテオグリカンなどの化学物質を細胞外に放出する。これがアレルギーやアナフィラキシー反応を引き起こす脱顆粒と呼ばれる現象である。

肥満細胞の活性化を抑制する分子として、形質転換成長因子(TGF)-βやインターロイキン(IL)-10のような抗炎症性サイトカインなどが指摘されてきた。

渋谷教授は、免疫システムの抑制性シグナル制御が主要な研究テーマ。その一環として肥満細胞の働きを制御するさらに重要な分子があるのではないかと探索を続け、肥満細胞上に存在する未知の受容体を発見した。この受容体は、もっぱら肥満細胞活性化の抑制に特化した分子であることから、アレルギー阻害受容体(Allergy Inhibitory Receptor)-1、略してAllergin-1(アラジン1)と名付けられた。

ITAM-ITIM応答で 肥満細胞の脱顆粒を抑制

アラジン1は、肥満細胞に恒常的に発現しているIgに類似した形の受容体で、ヒトALLERGIN-1は17番染色体にコードされていることが明らかになっている。10個のエクソンからなるロングフォームのほか、それぞれエクソン4とエクソン3を欠く2つのショートフォームがある。

マウスも肥満細胞上にヒト

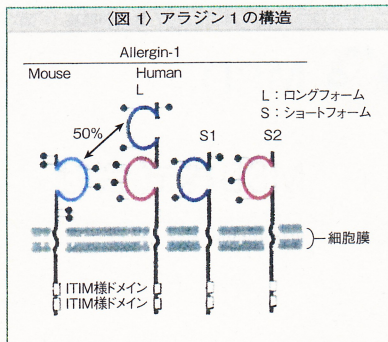
と同じIg様受容体アラジン1を持つ。マウスのアラジン1は、アミノ酸配列がヒトと約50%相同である。どちらのアラジン1も、細胞質の内側の部分にImmunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif(ITIM)様ドメインを持つ(図1)。

一方、肥満細胞上のIgE高親和性受容体FcεR1は、細胞質の内側部分に、Immunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)と呼ばれるチロシン残基を含む独特のアミノ酸配列ドメインを持つ。FcεR1上のIgEがアレルギー抗原と結合すると、このITAMドメイン内のチロシン残基がリン酸化され、それを契機に下流の分子群が順次活性化するシグナル伝達カスケードが生じ、最終的に脱顆粒が起こる。このシグナル伝達を阻害するのが、アラジン1のITIM様ドメインである。

アラジン1のITIM様ドメインもチロシン残基を含む特有のアミノ酸配列を持ち、FcεR1の活性化が生じると、ITIM様ドメインのチロシン残基のリン酸化が起こる。これを契機にSHP-1、SHP-2などのチロシン脱リン酸化酵素がリクルートされ、ITAMのリン酸化チロシン残基からリン酸基を奪う。ITAMシグナルの活性化の起点となるチロシン残基のリン酸化は、脱リン酸化を受けることによってそれ以降のシグナル伝達が遮断され、脱顆粒は起こらなくなる(図2)。

Allergin-1欠損マウスは アナフィラキシーを起こす

渋谷教授らは、アラジン1が本当に肥満細胞の脱顆粒を抑制できるか



どうかを、まずin vitroの実験で調べた。マウスの肥満細胞上でアラジン1とFcεR1を結合させると、肥満細胞からの化学物質の放出が通常の約半量に減ったことが確認された。

次いで、Allergin-1欠損マウスを作製し、抗原に曝露した際の直腸温の変化を野生型マウスと比較した。直腸温は全身性のアナフィラキシー反応を正確に反映する指標として知られている。

野生型マウスもAllergin-1欠損マウスも、単に卵白アルブミンを静注しただけでは直腸温はいずれもフラットで変化は見られない。しかし、IgE抗体と卵白アルブミンを同時に静注すると、両者に急激な直腸温の低下が起こった。直腸温の低下は野生型マウスでは速やかに回復したが、Allergin-1欠損マウスでは直腸温の低下は有意に強く(P<0.05)、かつ実験開始後3時間近く経過しても元に戻らなかった(図3)。同教授は「Allergin-1欠損マウスでは、FcεR1のシグナルが非常に強く出るため、この結果が誘導されたと考えられる。ということは、アラジン1が常になんらかの形で機能して、アレルギー反応やアナフィラキシー反応を抑制していることを示唆しており、野生型マウスでは一過性に直腸温が低下しても速やかに回復したと考えられる」と指摘する。

またIgE抗体投与後に、野生型マウスとAllergin-1欠損マウスの耳介

にアセトンとオリーブオイルなどの抗原を塗布したところ、両者とも塗布から4時間後までに耳介の腫れを生じた。腫れの程度はAllergin-1欠損マウスで著明で(P<0.0005)、50時間の観察でも腫れが持続した。

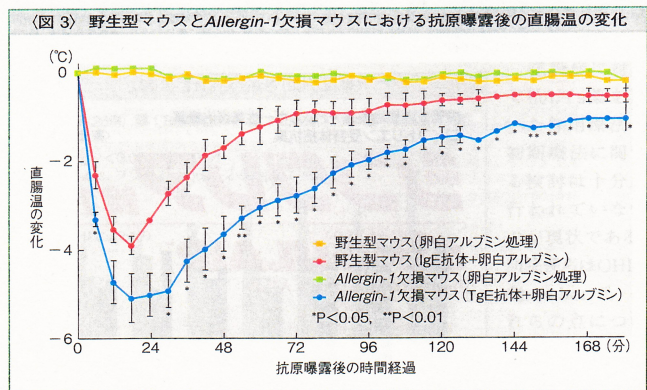
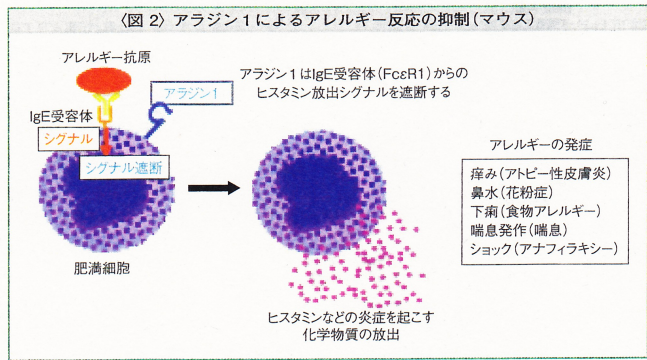
これらの実験結果は、アラジン1が即時型過敏反応でも、皮膚の遅発型アナフィラキシーでも、アレルギー反応の種類を問わず抑制的に機能していることを示している。

すべてのアレルギー疾患の 根治に向けて

抗アレルギー薬として現在汎用されている抗ヒスタミン薬は、脱顆粒によって肥満細胞からヒスタミンが放出された後に働く薬剤であるため、効果は限定的で対症療法の域を出ない。これに対して、脱顆粒に向けたシグナルそのものをブロックするアラジン1は、花粉症だけでなくすべてのアレルギーの根治療法への道を開く可能性を持っている。

渋谷教授は「現在のところ、アラジン1に結合するリガンドがまだ見つからないのが最大の課題」として、「リガンドが判明すれば、FcεR1との相互作用やシグナル阻害メカニズムもより詳細に解明でき、アラジン1の機能を強化する薬剤の開発も可能になるのではないか」と述べている。

また、アラジン1が肥満細胞上に恒常的に発現して機能しているにもかかわらず、なぜ花粉症に罹患する人と罹患しない人がいるのか。そこにはなんらかの個体差が関連する可能性も考えられるため、同教授らはヒトALLERGIN-1の一塩基多型(SNPs)の解析も同時に進めている。



(図1～3とも渋谷彰氏提供)