



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2021年3月23日
大阪市立大学

ストレスに関連するアレルギー疾患の新規治療薬開発に期待

アレルギー疾患の症状が
精神的ストレスによって悪化するメカニズムの一端を解明

<本研究のポイント>

- ◇ストレスホルモン（CRH）がヒト鼻粘膜内の肥満細胞の増殖と脱顆粒を誘導することを明らかに。
- ◇モデルマウスでは、アレルギー発症に関わる粘膜型肥満細胞の活性化はストレスによって誘導されることを解明。

<概要>

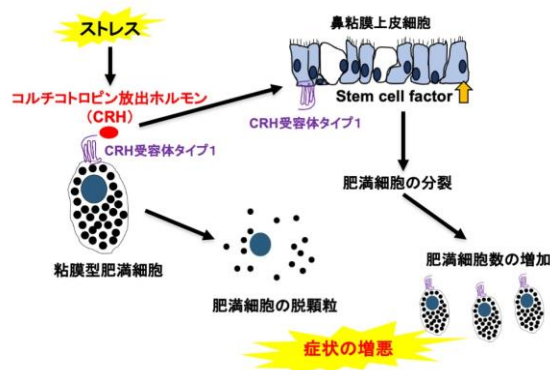
大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学（教授：鶴田 大輔）の高市 美佳大学院生らの研究グループは、ストレスホルモンであるコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）^{*1}が、ヒト鼻粘膜内のアレルギー発症に関わっている肥満細胞^{*2}の増殖と脱顆粒^{*3}を誘導することを明らかにしました。

今回、本研究グループはCRHが粘膜型肥満細胞を活性化してアレルギー性疾患の病態に関与する可能性を考え、ヒト鼻ポリープ組織培養系を用いた研究を行いました。

本研究ではまず、鼻ポリープ組織培養系にCRHを添加したところ、肥満細胞数と脱顆粒が増加したことを発見しました。また、同細胞の増殖因子であるStem cell factor (SCF)の粘膜上皮内での発現の上昇も確認しました。そして、このCRHによる肥満細胞への影響は、CRHR1遺伝子ノックダウン、CRHR1阻害薬またはSCF中和抗体添加によって阻害されました。さらに拘束ストレスモデルマウスを用いた実験も行い、ストレス群のマウス鼻腔粘膜内で肥満細胞数と脱顆粒の増加も確認し、これはCRHR1阻害薬の鼻腔投与で阻害されたことも発見しました。

この成果により、CRHR1を介したCRH-肥満細胞のシグナル制御は、ストレス関連の難治性アレルギー疾患の新規治療薬の開発につながることで期待されます。

本研究成果は2021年3月9日（火）に国際学術雑誌「International Journal of Molecular Sciences」（IF = 4.556）に掲載されました。



<用語解説>

※1. コルチコトロピン放出ホルモン (CRH)

ストレス応答において重要な役割を担うホルモン。corticotropin releasing hormone。

※2. 肥満細胞

アレルギーの発症に関わっている免疫細胞。ストレスホルモンである CRH の受容体、CRH 受容体タイプ 1 (CRHR1) を持っている。

※3. 脱顆粒

細胞内に見られる顆粒の中に含まれる化学物質が放出されること。

<補足説明>

この研究は、高市美佳大学院生と鶴田大輔教授（皮膚病態学）および本学附属病院耳鼻咽喉科、マイアミ大学の共同研究です。

研究者からのコメント

これまでの日常診療で、精神的ストレスで症状が悪くなったとおっしゃるアレルギー疾患の患者様に多く出会った事がきっかけで、この研究の発想に至りました。この研究によって、ストレスによりアレルギーが悪化するメカニズムの一部が解明され、今後の新規治療薬開発に役立つ事を願っております。



高市 美佳大学院生

■掲載誌情報

【雑誌名】 International Journal of Molecular Sciences (IF = 4.556)

【論文名】 Stress and Nasal Allergy: Corticotropin-Releasing Hormone Stimulates Mast Cell Degranulation and Proliferation in Human Nasal Mucosa

【著者】 Mika Yamanaka-Takaichi*, Yukari Mizukami*, Koji Sugawara*(*contributed equally), Kishiko Sunami, Yuichi Teranishi, Yukimi Kira, Ralf Paus and Daisuke Tsuruta

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.3390/ijms22052773>

<研究の背景>

アレルギー性鼻炎や気管支喘息といったアレルギー疾患は、精神的ストレスによって増悪することが知られています。しかし、その詳細なメカニズムについては明らかになっていません。コルチコトロピン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone ; CRH) は、ストレス応答において重要な役割を担うホルモンです。本研究グループが実施した先行研究では、ヒトの皮膚において、アレルギーの発症に関わっている肥満細胞という免疫細胞が、このストレスホルモンの受容体である CRH 受容体タイプ 1 (CRHR1) を持ち、それを介したシグナルで制御されることを報告しました。肥満細胞はアレルゲンと反応すると“脱顆粒”を生じ、化学物質を放出してアレルギーの症状を引き起こします。本研究では、CRH が皮膚型の肥満細胞同様に、粘膜型の肥満細胞を活性化してアレルギー性疾患の病態に関与する可能性を考え、ヒト鼻ポリープ組織培養系を用いて研究を行いました。

<研究の内容>

本研究では以下のことが明らかになりました。

- ① ヒト鼻粘膜の粘膜型肥満細胞は、CRHR1 を発現していました。
- ② 鼻ポリープ組織培養系への CRH 添加により、粘膜型肥満細胞の細胞分裂が促進され、肥満細胞の数が著明に増加しました。さらに、同細胞の脱顆粒の割合も増加しました。(図 1)
- ③ CRH 添加によって、肥満細胞の増殖因子である Stem cell factor (SCF) の鼻粘膜上皮内での発現が上昇しました。
- ④ この CRH による粘膜型肥満細胞への影響は、CRHR1 遺伝子ノックダウン、CRHR1 阻害薬または SCF 中和抗体の添加によって有意に阻害されました。また、SCF の粘膜上皮内の発現は CRHR1 遺伝子ノックダウンにより阻害されました。
- ⑤ 慢性拘束ストレスモデルマウスを用いた実験の結果、ストレス群のマウスでは、鼻腔粘膜内での粘膜型肥満細胞数が増加していた上、同細胞の脱顆粒の割合も増加していました。また、これらの肥満細胞への影響は、CRHR1 阻害薬であるアンタラルミンの鼻腔投与で阻害されました。(図 2、図 3)

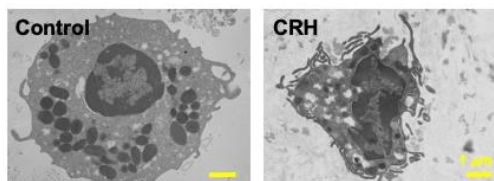


図 1. CRH 添加により脱顆粒を生じた肥満細胞 (右)

これらの結果より、CRH による粘膜型肥満細胞の増殖と脱顆粒の促進は、CRHR1 依存性であり、さらに SCF によっても制御されていることが明らかになりました。また、マウスを用いた実験では、実際の精神的ストレス (拘束ストレス) が CRH-CRHR1 のシグナルを介して鼻腔粘膜内の肥満細胞を活性化している可能性を示しました。

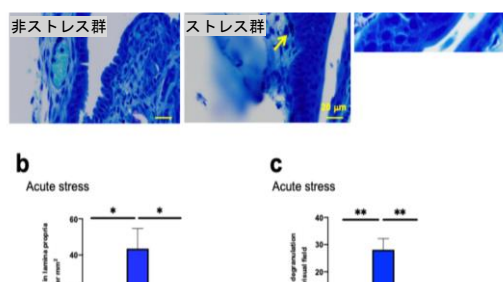


図 2 拘束ストレスモデルマウスにおける鼻腔粘膜内の肥満細胞数と脱顆粒

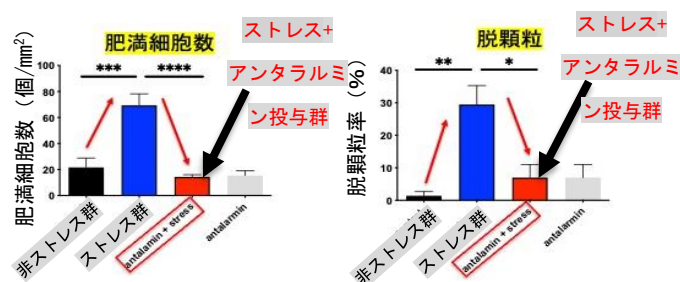


図 3. 慢性拘束ストレスモデルマウスにおける鼻腔粘膜内の肥満細胞数と脱顆粒に対するアンタラルミンの効果

<今後の展開>

本研究で、ストレスホルモンである CRH が粘膜型肥満細胞を活性化することが示され、さらにモデルマウスを用いた実験では、実際にストレスによって粘膜型肥満細胞の活性化が誘導されることがわかりました。CRHR1 を介した CRH-肥満細胞のシグナル制御は、アレルギー性鼻炎をはじめとする、ストレスに関連した難治性アレルギー疾患の新規治療薬開発につながる可能性が期待されます。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学 医学研究科 皮膚病態学
 担当：教授 鶴田 大輔
 TEL：06-6645-3826
 E-mail：dtsuruta@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課
 担当：上嶋 健太
 TEL：06-6605-3411
 E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp