

慢性蕁麻疹病態における血液凝固反応の役割解明

柳瀬雄輝

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学

【研究の背景】

慢性蕁麻疹は、明らかな誘因無く膨疹が毎日繰り返して出現する疾患であり、肥満細胞から遊離されるヒスタミンが血管内皮に作用して膨疹が形成されと考えられている。肥満細胞の活性化機序として、一部の症例では肥満細胞膜上の高親和性 IgE 受容体や IgE 抗体に対する自己抗体が認められる。また、疲労・ストレスや感染症などが増悪因子となる症例もあるが、多くの慢性蕁麻疹の発症機序は依然不明であり、治療では抗ヒスタミン薬に抵抗する症例も多い。近年、慢性蕁麻疹の病態に血液凝固系が関与していることが報告されており、患者血漿ではトロンビンの産生が増強し、フィブリンの分解により生じる D-dimer が上昇する。さらに、病変部皮膚の炎症細胞に、凝固系を開始する因子である組織因子 (Tissue Factor:TF) が発現しているという免疫組織学的報告もある。これまで我々は、血漿中の凝固関連分子である、D-dimer と FDP が、慢性蕁麻疹の重症度に相関して上昇し、さらに *in vitro* での凝固進行速度が病勢に並行して変動することを見出した。また、一部の慢性蕁麻疹ではヘパリン、ワーファリン等の抗凝固剤により症状が抑制されることが示されている。これらの知見は蕁麻疹における凝固能の亢進が蕁麻疹の結果ではなく原因として作用することを示唆する。

【目 的】

これまでに慢性蕁麻疹の病態と凝固異常の関係が指摘されているが、局所における凝固開始因子である TF の発現メカニズムと、蕁麻疹病態の引金になると考えられている、局所での肥満細胞を含む免疫細胞活性化メカニズムには不明な点が多く残されている。本研究では、TF 発現因子として最近我々が見出した、末梢血好塩基球と血管内皮細胞の働きに着目し、好塩基球活性化による血管内皮細胞の TF 発現メカニズムの解明と、TF 発現により駆動される血液凝固系が肥満細胞等の免疫細胞を活性化し、局所的な蕁麻疹を誘発する仕組みを解明する。

【方 法】

血管内皮細胞として、ヒト臍帯血由来血管内皮細胞 (Huvec) とヒト皮膚微小血管内皮細胞 (HDMEC) を使用した。血管内皮細胞の刺激には、Lipopolysaccharides (LPS)、ヒスタミンを使用した。血管内皮細胞の TF の発現は RT-PCR 法、フローサイトメトリ法により、それぞれ mRNA レベル、膜発現レベルの発現を測定した。ヒスタミン受容体遮断薬にはオロパタジン (H1 受容体遮断) とファモチジン (H2 受容体遮断) を使用した。TRL4 受容体を介した活性化経路の阻害薬には TAK-242 を使用した。発現した TF 発現の凝固系駆動能は、Actichrome® TF (American diagnostic inc) を利用して測定した。ヒト好塩基球は、ヒト末梢血から磁気ビーズ分離法を利用して回収し、血管内皮細胞と共培養した。好塩基球の活性化には抗ヒト IgE 抗体を使用した。

【結 果】

血管内皮細胞の TF 発現は、ヒスタミン単独の刺激によって引き起こされ、さらにその発現は H1 受容体拮抗薬により阻害され、H2 受容体拮抗薬では抑制されないことが示された。また、その発現は、LPS 存在下で顕著に増強され、その増強は TAK-242 処理によって抑制されることが示された。また、血管内皮細胞と末梢血由来好塩基球を共培養し、好塩基球を活

性化すると、血管内皮細胞のTF発現が誘導され、その発現も H₁ 受容体拮抗薬によって抑制されることが示された。さらに、これらの刺激により血管内皮細胞上に発現した TF は、外因系凝固系を駆動し、VIIa、Xa、活性化トロンビン等の活性化凝固因子を産生し得ることが示された。

【考 察】

本研究により、血管内皮細胞の TF 発現においては、H₁ 受容体を介したヒスタミンと LPS 等の病原体由来物質の働きが極めて重要であることが示された。TF により活性化される VII 因子、Xa 因子、トロンビン等の活性化凝固因子は全てプロテアーゼであり、それらは **Protease-Activated Receptor (PAR)** を介して肥満細胞を含む炎症細胞を活性化することができる。そのため、今回示した機序により発現した血管内皮細胞上の TF が、PAR を介して肥満細胞をはじめとする免疫担当細胞を活性化し、アレルギー反応を引き起こすことが考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまでの研究では、血液凝固反応とアレルギー反応は切り離して考えられることが多かったが、本研究を通して、血液凝固異常とアレルギー反応の密接な関係を証明することができれば、これまでほとんど解明されていなかった慢性蕁麻疹の発症・増悪サイクルの一端を明らかにし、難治性アレルギー疾患である慢性蕁麻疹の病態解明、さらには効果的な薬物治療ターゲットの探索に繋がると期待できる。

【参考・引用文献】

Iwamoto K, Morioka S, Yanase Y, Uchida K, Hide M. Tissue factor expression on the surface of monocytes from a patient with hereditary angioedema. *J Dermatol.* 2014;41(10):929-32.

Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioka S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2010;65(5):649-56.