



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 10 月 7 日

岡 山 大 学

### アナフィラキシー反応のメディエータ物質であるヒスタミンは、 血管内皮細胞から HMGB1 を放出し症状を増悪する

#### ◆発表のポイント

- ・アナフィラキシー反応のメディエータ物質であるヒスタミンは、組織障害分子パターン(DAMP)の代表的存在である HMGB1 を血管内皮細胞核から細胞外へ放出する。
- ・ヒスタミンの血管内皮細胞に対する作用は、典型的な H1 サブタイプ受容体を介して出現する。
- ・肥満細胞からの全身性ヒスタミン遊離によって重篤な症状を生じるアナフィラキシー反応では、ヒスタミンによって放出される HMGB1 が反応を増幅する。この増幅作用は抗 HMGB1 抗体で遮断できる。

High Mobility Group Box-1 (HMGB1)<sup>(1)</sup> は、あらゆる細胞核に普遍的に存在する核内因子ですが、ある種の刺激や細胞・組織障害に応じて細胞外に放出され、炎症反応を多様に増幅する性質を持ち、DAMP (組織障害関連分子パターン)<sup>(2)</sup> とも呼ばれています。岡山大学学術研究院医歯薬学域の西堀正洋特任・特命教授の研究グループは、中国清華大学高尚澤博士との共同研究で、アレルギーやアナフィラキシー反応<sup>(3)</sup> の重要な媒介因子であるヒスタミンが培養血管内皮細胞<sup>(4)</sup> に働くと、細胞核内の HMGB1 が細胞外へ放出されることを世界ではじめて明らかにしました。ヒスタミンによる HMGB1 の放出反応は、4 種類あるヒスタミン受容体サブタイプのうち、典型的な H1 サブタイプ受容体を介しており、臨床でアナフィラキシーの治療に用いられるアドレナリンなどのカテコールアミンの添加で抑制されました。

本研究成果が、抗 HMGB1 抗体を用いたアナフィラキシーやアナフィラキシー様反応の治療法開発につながることで、強く期待されます。本研究成果は、2022 年 10 月 6 日 (日本時間) に国際学術誌 *Frontiers in Immunology* に掲載されました。

#### ◆研究者からのひとこと

アナフィラキシーショックの標準治療は、一定量のアドレナリンの筋肉注射です。今回の研究で、ショックを惹き起こす主要な活性物質であるヒスタミンに DAMPs の代表である HMGB1 遊離作用があることがわかったことから、抗 HMGB1 抗体という新たな治療薬の選択肢が加わる可能性があります。



西堀特任・特命教授



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

血管内皮細胞は、組織の血流・代謝調節や血液凝固・線溶の調節、炎症反応の場の形成等に重要な働きをすることがよく知られています。内皮細胞に働く因子の中で、ヒスタミンは、組織内の肥満細胞や循環血中の好塩基球と呼ばれる細胞の顆粒内に貯蔵されており、刺激に応じて周囲組織に向けて放出されます（図1）。花粉症の場合には、感作抗原分子が刺激となってヒスタミンの分泌反応が生じます。ヒスタミンは、血管内皮細胞を強く刺激する性質を持っており、特に血管拡張や血管の内皮細胞同士の間隙が広がる血管透過性亢進反応を引き起こします。アナフィラキシー反応では、広範囲かつ全身性にヒスタミンが放出されるため、血圧低下や呼吸困難などの重篤な症状を呈します（図1）。

#### <研究成果の内容>

High Mobility Group Box-1（HMGB1）は、あらゆる細胞核に普遍的に存在する核内因子ですが、刺激や細胞・組織障害に応じて細胞外に放出され、RAGE や TLR-4 と呼ばれる受容体に直接作用して炎症反応を引き起こすだけでなく、炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$ やケモカインの CXCL12 と複合体を形成しそれら因子の作用を高めるなど、炎症反応を多様に増幅する性質を持っています。本研究では、アレルギー反応の重要な情報伝達物質・メディエータであるヒスタミンが培養血管内皮細胞に働くと、HMGB1 を細胞外へ放出することを世界ではじめて明らかにしました（図1）。ヒスタミンによる HMGB1 の放出反応は、4 種類あるヒスタミンのサブタイプ受容体の内で典型的な H1 サブタイプ受容体を介しており、アナフィラキシーの治療に用いられるアドレナリンなどのカテコールアミンの添加で抑制されました。ラットに compound 48/80 を投与すると、ヒスタミンを多量に貯蔵している肥満細胞を全身性に活性化することができるためアナフィラキシー様の低血圧反応を引き起こすことができます。この低血圧反応を起こしたラットでは、血液中の HMGB1 のレベルが 4~5 倍上昇していることがわかりました。このラットに抗 HMGB1 抗体を投与すると、低血圧の程度が減弱し、回復も早まることがわかりました（図2）。これらの結果から、抗 HMGB1 抗体をアナフィラキシーショックの治療に使える可能性が示唆されました。

#### <社会的な意義>

アドレナリンの筋注療法によって多くのアナフィラキシーショック患者さんは救命されています。しかし、薬物や食物、蜂毒による激しいアナフィラキシー反応で一定数の患者さんが亡くなっている現実があります。抗 HMGB1 抗体治療法の安全性を確立することによって、アドレナリンの筋注療法にさらに治療法が加わることが期待されます。

## PRESS RELEASE

図1：肥満細胞の活性化によるヒスタミンの放出反応とその下流で生じる HMGB1 遊離

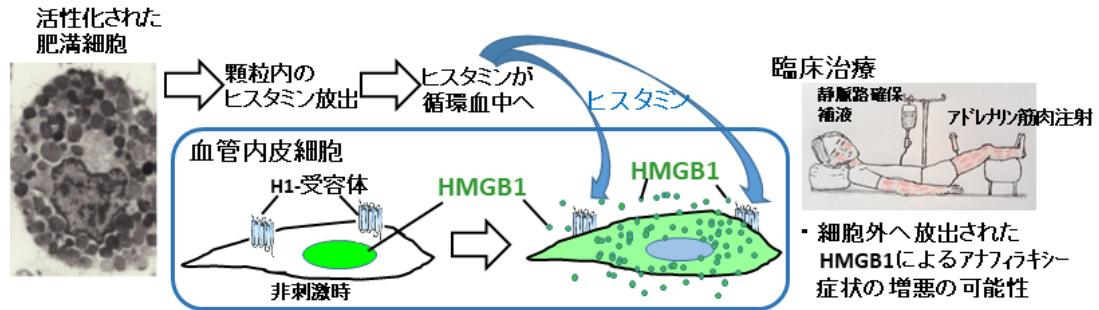
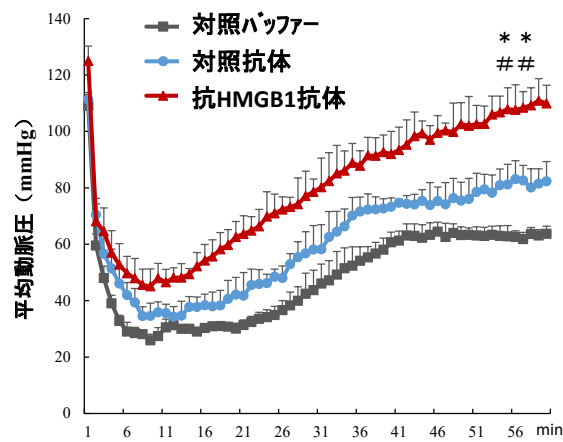


図2：ラット肥満細胞の活性化によるアナフィラキシー様症状に対する抗 HMGB1 抗体の投与効果



↑  
Compound 48/80, 0.5mg/kg, 静脈内投与でアナフィラキシー様  
血圧低下反応を誘導。抗HMGB1抗体の投与によって、血圧低下の  
程度が減少し、血圧の回復が早まっている。

### ■論文情報

論文名：Histamine induced high mobility group box-1 release from vascular endothelial cells through H1 receptor

掲載紙：Frontiers in Immunology, 2022.

著者：Gao S, Liu K, Ku W, Wang D, Wake H, Qiao H, Teshigawara K, Nishibori M.

DOI：10.3389/fimmu.2022.930683

URL：<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.930683/full>

### ■研究資金

本研究は、厚生労働科学研究費（JPMHLW22FG1003）、日本学術振興会科学研究費（19H03408; 17K15580）および中国 National Key R&D Program (2021YFE0109300) の支援を受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

#### (1) High mobility group box-1 (HMGB1):

High mobility group box-1 (HMGB1) は、細胞の核内にある染色体 DNA と結合して存在するタンパク質で、DNA の構造維持、遺伝子の転写調節や DNA の修復等で重要な役割を果たす。一方、細胞・組織障害に応じて細胞外に放出された HMGB1 は、多様な炎症惹起作用を発揮すると考えられている。

#### (2) DAMP :

DAMP は、Damage-associated molecular pattern の略称で、邦訳では組織障害関連分子パターンと呼ばれることが多い。細胞内には非常に多くの種類の分子が存在しているが、それら分子の中にストレスや細胞障害で細胞外へ放出された時、細胞内での働きとは異なった炎症反応の増強や抑制に働く分子群が存在することが明らかになってきている。それらを総称して DAMPs と呼ぶ。

#### (3) アナフィラキシー:

生体組織中に存在する肥満細胞と血液中の白血球の一種である好塩基球は、生理活性アミンの一つであるヒスタミンを細胞内顆粒に大量に貯蔵している。ある種の抗原物質に対し生体は IgE クラスの抗体を産生する場合がある。IgE 抗体は、肥満細胞と好塩基球の細胞表面に結合する性質があり、感作されたヒトの場合、抗原物質が大量に血中に入ってくると両細胞の活性化が全身性に生じる。その結果、貯蔵顆粒内のヒスタミンが細胞外へ放出され、全身性の強い血管拡張反応（低血圧）や気道収縮（呼吸困難）、搔痒を伴う全身性膨疹、腹痛を生じさせる。この抗原誘発性の即時型全身アレルギー反応をアナフィラキシーと呼ぶ。

#### (4) 血管内皮細胞

あらゆる血管の内面を一層覆っている細胞である。大血管から毛細血管に至るまですべての血管床はこの細胞で覆われ、血管内を流れる血液は、内皮細胞と接触することになる。血管内皮細胞は、組織の血流・代謝調節や血液凝固・線溶の調節、炎症反応の場の形成等に重要な役割を果たすことがわかっている。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域

特任・特命教授 西堀 正洋

(電話番号) 086-235-7393



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。