



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

平成29年11月13日

報道関係者 各位

学校法人 東北医科薬科大学  
広報室

## アレルギー反応を恒常的に制御するタンパク質の発見

—慢性アレルギー性疾患の新たな治療薬の開発に期待—

### 【概要】

東北医科薬科大学・医学部の中村 晃 教授（免疫学教室）と金沢医科大学の松葉慎太郎 助教（免疫学講座）からなる研究グループは、九州大学生体防御医学研究所，東北大学加齢医学研究所，新潟大学との共同研究により，**低分子タンパク質・SLPI (serine leukoprotease inhibitor)**が，**アレルギー反応を引き起こす免疫細胞を恒常的に制御していることを発見しました。**気管支喘息や皮膚アレルギー，指定難病で近年増加している好酸球性副鼻腔炎などの慢性アレルギー疾患の新たな治療標的となることが期待されます。

本研究結果は免疫学の2017年11月13日付けで専門誌（Frontiers in Immunology 誌 doi: 10.3389/fimmu.2017.01538）のオンライン版で公表されます。

### 【研究内容】

アレルギー反応は、肥満細胞、好塩基球、好酸球と呼ばれる3つの免疫細胞が主体となって引き起こされます。なかでも好塩基球と好酸球は、通常血液を循環していますが、ハウスダストや花粉などの刺激に伴い、上皮構造を破壊するタンパク質分解酵素（セリンプロテアーゼ）を産生し、血液中から鼻粘膜や気道粘膜組織に大量に侵入します。特に難治性の慢性気管支喘息や嗅覚障害を伴う慢性副鼻腔炎では、好酸球が粘膜に大量に浸潤し、また過剰に活性化していることが明らかになっています。一方、生体には、セリンプロテアーゼインヒビターと呼ばれるタンパク質分解酵素を制御するタンパク質も発現していますが、アレルギー反応に関わる免疫細胞ではその発現や作用は全く不明のままでした。

本研究では、12kDの小さなタンパク質で、代表的なセリンプロテアーゼインヒビターであるSLPIが、好塩基球と好酸球に発現していることを明らかにしました。研究グループらが作製したSLPI欠損マウスを用いて解析を行ったところ、好塩基球が引き起

こす皮膚アナフィラキシー反応が増悪していました (図 1)。

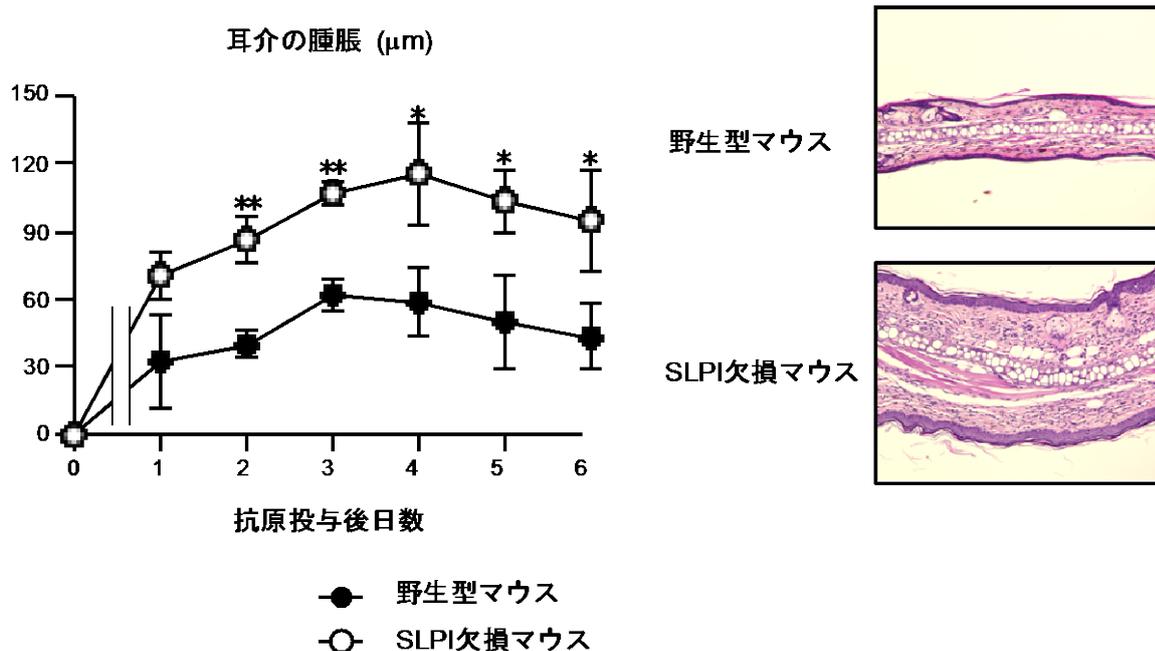


図 1：好塩基球による皮膚（耳介）アレルギーモデル

SLPI 欠損好塩基球を移入されたマウスでは、耳介の腫脹（左グラフ）の亢進や病理組織（右図）では、耳介の肥厚とともに炎症細胞の浸潤も認められました。

また、ハウスダストによる気管支喘息モデルでは、SLPI 欠損マウスにおいて好酸球の浸潤が顕著に増加していました (図 2)。

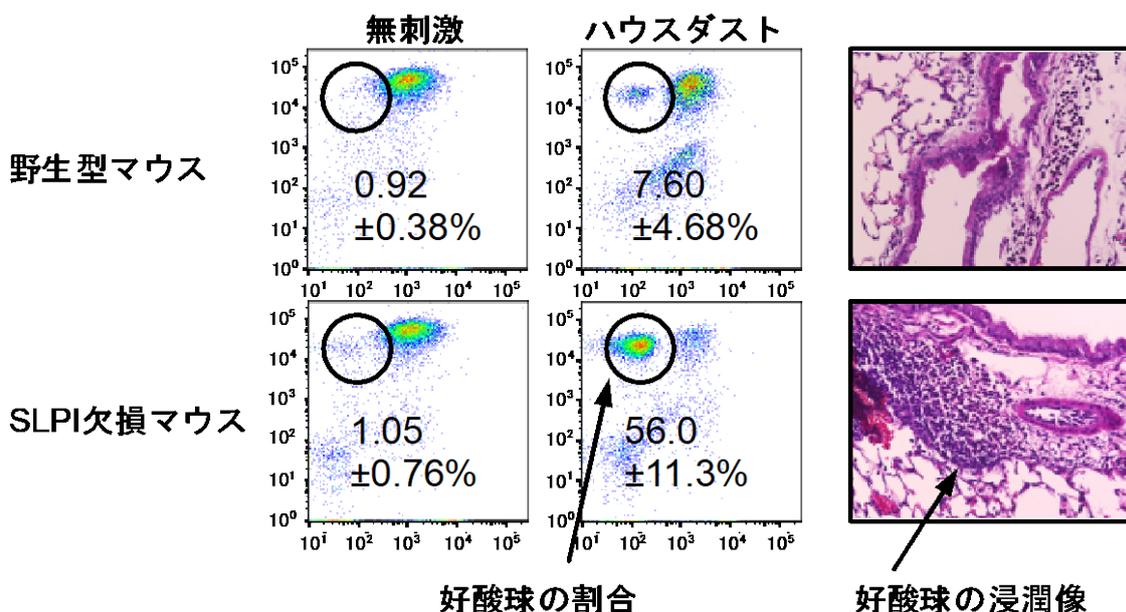


図 2：ハウスダストによる気管支喘息モデル

SLPI 欠損マウスではハウスダスト投与後に肺に侵入する好酸球の割合が顕著に増加していました。組織像でも好酸球の浸潤が亢進していました。

さらに、SLPI を欠損した好酸球では、Elk-1 と呼ばれる転写因子<sup>注1)</sup>が活性化していました。一方、正常細胞では、SLPI は Elk-1 を活性化するシグナル伝達物質<sup>注2)</sup>の調節に重要な足場タンパク質<sup>注3)</sup>である JIP (JNK-interacting protein)3 に結合しており、Elk-

1の活性化が殆ど起きていないことが判明しました。これらの結果から、SLPIは、JIP3に結合することにより、Elk-1の活性化に至るシグナル伝達経路を恒常的に制御し、好酸球の過剰な反応を抑制していると考えられました(図3)。

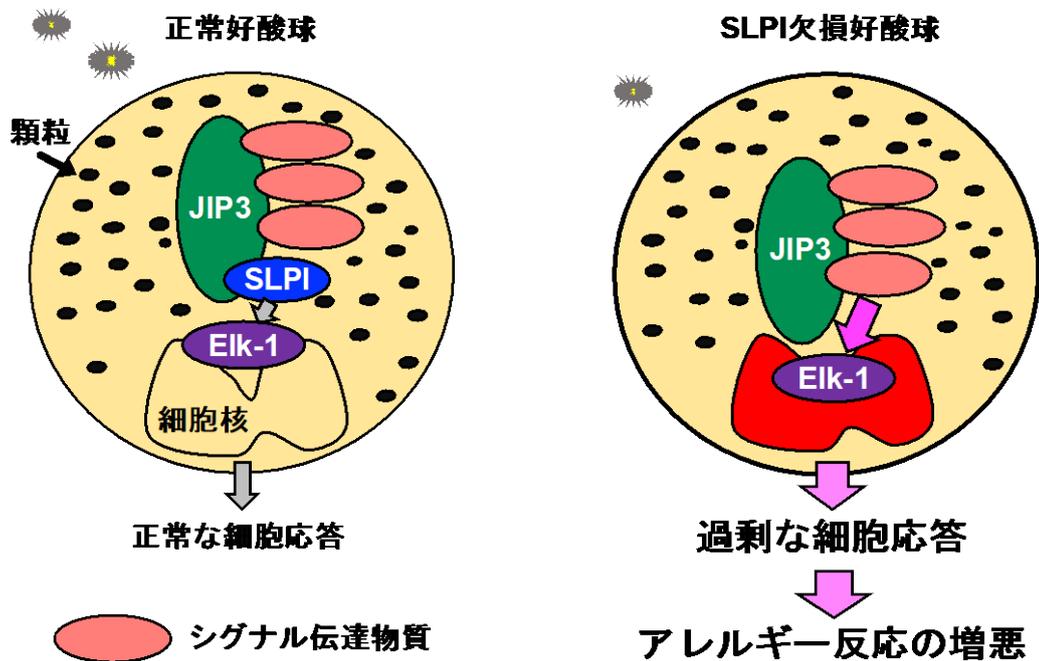


図3：SLPIは足場タンパク質JIP3に結合して好酸球の活性化を制御する

SLPIは、足場タンパク質JIP3に常に結合し、シグナル伝達物質の輸送を制御し、転写因子Elk-1の活性化を抑制します。好酸球の過剰な活性化を抑えています(右)。

一方、SLPIを欠損するとJIP3を介したシグナル伝達が活性化し、過剰な細胞応答、さらにはアレルギー反応の増悪につながります(右)。

#### 【用語説明】

注1. 転写因子：DNAに特異的に結合し、目的の遺伝子発現を制御するタンパク質。

注2. シグナル伝達物質：細胞内に存在し、外部からの刺激をさらに別のタンパク質に伝える物質。転写因子の活性化や抑制に関わっている。

注3. 足場タンパク質：シグナル伝達物質と複合体を形成し、シグナル伝達を調整するタンパク質。

#### 【今後の展望】

SLPIが好塩基球や好酸球に発現し、慢性アレルギー反応を抑制していることが判明しました。最近になり、難治性の喘息患者さんではSLPIの産生が低下していることが報告されました。この事実は、本研究結果とあわせてアレルギーの治療薬としてのSLPIの可能性を示すものです。一方、治療効果や副作用の観点からも、より標的を絞った治療薬が理想的です。今回、明らかになったSLPIとJIP3の相互作用について研究を進めることにより、特に好酸球が主体となる慢性アレルギー疾患の新たな治療薬の開発につながることを期待されます。

なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金、日本化学工業協会LRI(Long-range Research Initiative)、金沢医科大学、九州大学生体防御医学研究所、東北大学加齢医学研究所による共同利用・共同研究の支援を受けて行われたものです。

**【論文名】**

Identification of Serine Leukoprotease Inhibitor As an Endogenous Negative Regulator in Allergic Effector Cells

(Serine leukoprotease inhibitor はアレルギーエフェクター細胞の内因性制御分子である)

**【著者名】**

Shintaro Matsuba, Toshiki Yabe-Wada, Kazuya Takeda, Tetsuya Sato, Mikita Suyama, Toshiyuki Takai, Toshiaki Kikuchi, Toshihiro Nukiwa, \*Akira Nakamura

\*責任著者

**【搭載誌】**

*Front. Immunol.* doi: 10.3389/fimmu.2017.01538

**【本件に関するお問い合わせ先】**

東北医科薬科大学 医学部 免疫学教室

担当者：中村 晃

TEL：022-234-4181（小松島）

E-mail：[aki-n@tohoku-mpu.ac.jp](mailto:aki-n@tohoku-mpu.ac.jp)

〈機関窓口〉

学校法人東北医科薬科大学 広報室

担当：皆原（みなはら）

TEL：022-727-0186(直通) FAX：022-727-2383