



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/>

令和元年10月30日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

敗血症モデルマウスでヒスタミン産生好中球が増加することを発見
～敗血症の病態理解や新しい治療法の開発に期待～

【発表のポイント】

- ヒスタミン産生細胞を可視化できるモニターマウス樹立に成功しました。
- ヒスタミン産生好中球が敗血症時に増加することを明らかにしました。
- 本学医学部と薬学部が連携し共同研究を行った成果です。

【概要】

東北医科薬科大学医学部の高井 淳（たかい じゅん）助教、森口 尚（もりぐち たかし）教授（医化学教室）、同薬学部の藤村 務（ふじむら つとむ）教授（臨床分析化学教室）らの研究グループは、東北大学医学系研究科との共同研究により、ヒスタミン産生好中球が敗血症時に増加することを明らかにしました。本研究の成果は敗血症の病態理解や新しい治療法の開発に役立つことが期待されます。本研究成果は2019年10月30日付けで国際専門誌 Scientific Reports 誌 (<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51716-6>) のオンライン版に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費（16H05147, 18H05041, 18K15068）、JST 戦略的創造研究推進事業「慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤」の助成を受けて行われました。

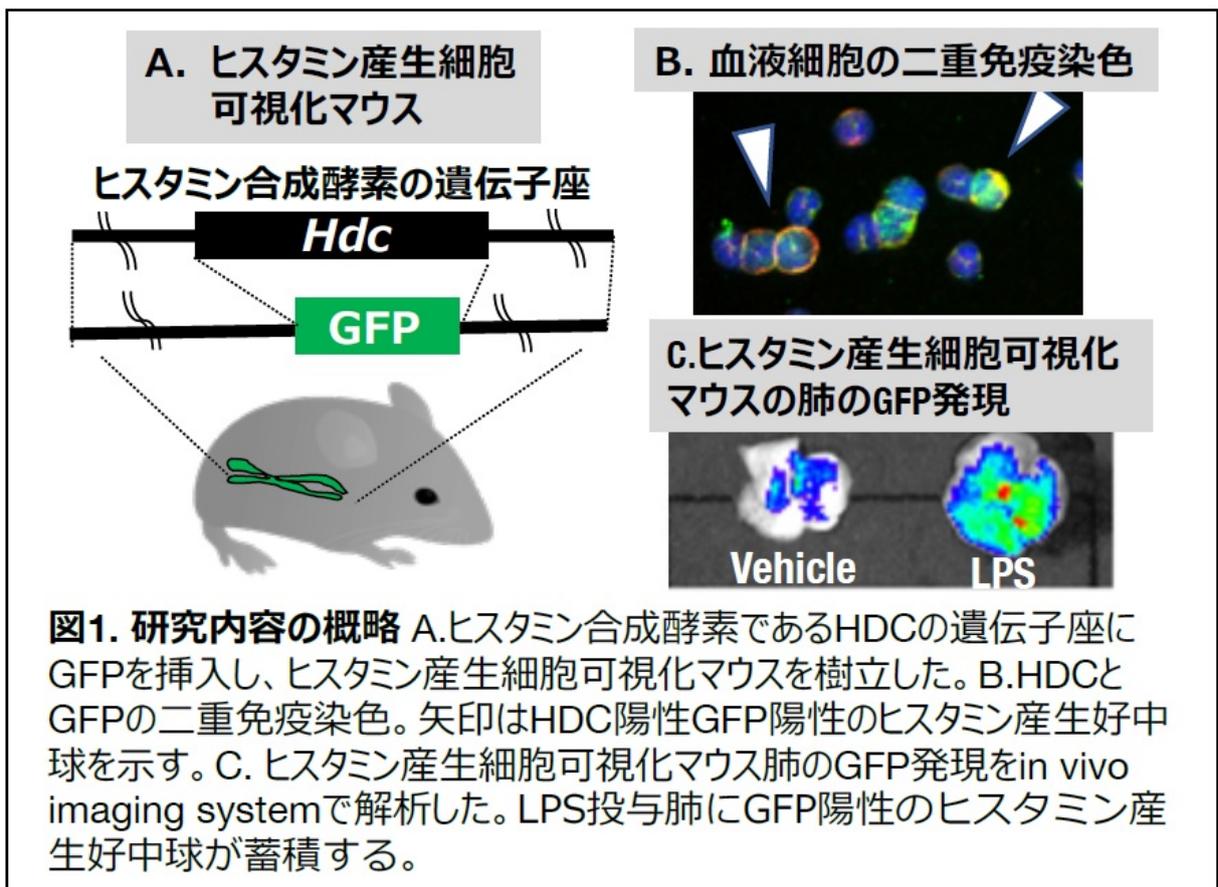
【研究背景】

敗血症は細菌感染に続発する制御不能な宿主反応による多臓器不全です。高齢者人口の増加、がん化学療法などによる免疫機能の低下、多剤耐性菌の出現などによ

り増加傾向にあり、現在でも高い死亡率を有しています。しかし、個々の臓器不全発症のメカニズムは十分に理解されていません。ヒスタミンは生体内において炎症・アレルギー反応を含む多様な生理活性をもち、さまざまな病態薬理的役割が報告されています。敗血症の病態形成においてもヒスタミンが関与し、主要臓器の組織傷害の進展に寄与することが想定されてきましたが、敗血症時のヒスタミン産生細胞の実体は未解明でした。

【研究内容（図1）】

今回我々は、ヒスタミン合成酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素遺伝子座を含む大腸菌人工染色体を用い、ヒスタミン産生細胞を緑色蛍光タンパク質（GFP）で可視化できるヒスタミンモニターマウスの樹立に成功しました。また、リポ多糖（LPS）^{注1}により誘導された敗血症時に、これまでヒスタミンを産生しないと考えられてきた好中球が末梢血や肺で増加し、ヒスタミン産生に寄与することを明らかにしました。



【今後の展望】

今回の研究から、マウス個体内でヒスタミン産生細胞を可視化できるモデル動物が樹立されました。今後はこのモデル動物を活用して、敗血症をはじめとした炎症・アレルギーの分子メカニズムを明らかにしていくことが可能となりました。また、今回

の研究から敗血症誘導時にヒスタミン産生好中球^{注 2}が末梢血や肺に蓄積することが分かったため、好中球でのヒスタミン産生に関わる因子を明らかにすることにより、炎症・アレルギーの病態理解や治療法開発の進展につながることを期待されます。

【用語説明】

注 1. リポ多糖; グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり、脂質及び多糖から構成される(糖脂質)。LPSは内毒素(エンドトキシン)であり、ヒトや動物など他の生物の細胞に作用すると、多彩な生物活性を発現する。炎症性サイトカインの分泌を促進する作用を持つ。サイトカインの産生が過剰になった場合に毒性が発現し、ショック状態に陥る(エンドトキシンショック)

注 2. 好中球; 好中球は炎症性サイトカインや細菌などの成分に対し遊走性を示し、炎症部に集合し、細菌などの異物の貪食・殺菌・分解を行い生体防御に働く。

【論文名】

Lipopolysaccharide-induced expansion of histidine decarboxylase-expressing Ly6G⁺ myeloid cells identified by exploiting histidine decarboxylase BAC-GFP transgenic mice

(敗血症時に好中球がヒスタミン産生を担うことを新規モニターマウスにて明らかにした)

掲載誌: *Scientific Reports* (<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51716-6>)

【著者名】

Jun Takai, Hiroshi Ohtsu, Atsushi Sato, Satoshi Uemura, Tsutomu Fujimura, Masayuki Yamamoto and Takashi Moriguchi^{1*}

*責任著者

【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 医学部 医化学教室 教授 森口 尚 TEL: 022-290-8850 (福室) E-mail: moriguchi@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: 多田(ただ)、関根(せきね) TEL: 022-727-0357(直通) FAX: 022-727-2383
---	--