

# 松本逸郎論文内容の要旨

## 主論文

Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs

(イヌの脳内肥満細胞は視床下部-下垂体-副腎系への免疫情報の入り口の一つとして働く)

松本逸郎、井上靖久、嶋田敏生、相川忠臣

(J. Exp. Med. 194, 71-78, 2001)

長崎大学大学院医学研究科生理系専攻

(指導教授: 相川忠臣教授)

## 緒言

肥満細胞は花粉症や喘息、アナフィラキシーなど IgE 依存性のアレルギー症を惹起し長い間“やっかいもの”とされて来た。しかし最近の研究で、寄生虫感染以外にも腸内細菌による炎症の抑制など宿主防衛を担っていることが明らかになった。脳内では肥満細胞は脳室周囲器官に多数存在するがその機能は不明であった。アナフィラキシーやヒスタミンの投与による副腎皮質ホルモン分泌亢進は脳内の神経由来のヒスタミンによるとされてきたが、脳内ヒスタミンの半分は肥満細胞に由来する。本研究は視床下部正中隆起部の肥満細胞から IgE 依存性に放出されたヒスタミンが視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系を活性化することを明らかにした。このことは正中隆起部の肥満細胞は脳内抗原センサーとして働き、HPA 系を活性化して I 型アレルギー誘発の炎症を抑える可能性を示唆したものである。

## 実験方法

動物は全て雑種の成犬を用いた。脳をパラホルムアルデヒドで還流固定したのち冠状連続切片としトルイジンブルーで染色し肥満細胞の脳内分布を精査した。ネンプタール麻酔下で、Comp.48/80 の脳内投与と免疫的刺激法によって脳内肥満細胞を刺激し、副腎皮質ホルモンの分泌応答を観察した。免疫的刺激は予め別のイヌで卵白アルブミンを抗原として作製した IgE 抗体で脳室と静脈経由で肥満細胞を受動感作したのち、無処理または各種の拮抗剤(抗喘息薬やヒスタミン拮抗薬および抗 CRF 抗体)で前処理した動物に脳室と静脈経由で抗原 challenge を組み合わせて行った。

## 結果

1.イヌの脳内の肥満細胞は視床下部の第三脳室底部いわゆる正中隆起部(隆起部と漏斗部)に高密度に集中して存在した。肥満細胞は隆起部と漏斗部ともに毛細血管(いわゆる視床下部-下垂体門脈の第一次毛細血管叢)壁に沿って一列に播種したように居住していた。2.受動感作した脳内肥満細胞は抗原 challenge によって脱顆粒し、コルチソール分泌を昂進した。脳室経由(icv)と静脈経由(iv)による、感作(S)と抗原 challenge (C)のそれぞれの組み合わせ(Sicv/Cicv, Sicv/Civ, Siv/Cicv, Siv/Civ) のどの組み合わせでも、コルチソール分泌が著明に上昇した。3. IgE で感作した動物に H1-blocker 又は H2-blocker を投与したのち OA challenge を行うと、IgE 依存性の副腎皮質の応答は H1-blocker で阻止されたが、H2-blocker では阻止されなかった。同様に Anti-CRF 抗体は IgE 依存性コルチソール分泌亢進を阻止した。4.肥満細胞の選択的刺激剤である Comp.48/80 の脳室内投与は HPA axis を賦活し、この反応は Anti-CRF 抗体又は H1-blocker によって完全に阻止されたが H2-blocker では抑制されなかった。肥満細胞の安定化剤であるケトチフェンは Comp. 48/80 誘発のコルチソール分泌を減弱させた。

## 考察

肥満細胞は正中隆起部に多数存在し、脳室経由でも静脈経由でも IgE によって受動感作され、脳室経由又は静脈経由のいずれの抗原 challenge によっても脱顆粒する。放出されたヒスタミンは H1receptor を介して CRF を放出し、下垂体-副腎系を活性化する。さらに脳内肥満細胞によって上昇したコルチソールはこの反応の引き金となった末梢での I 型アレルギー誘発の過剰な免疫応答をネガティブフィードバック的に抑制して、炎症反応を終息させるかもしれない。本報告では正中隆起に存在する肥満細胞による副腎皮質の活性化と肥満細胞が正中隆起に存在することの意義について

次のように仮説を提案している。正中隆起部は血液・脳関門を欠くので神経系、内分泌系、免疫系が偶然・必然を問わずここで出会い、中枢神経系のより上位中枢（辺縁系や大脳）にも、下位器官（下垂体、延髄）に対しても影響を及ぼすだろう。しかも正中隆起は免疫系の脳への重要な出入口の一つであることから、正中隆起部に高密度に居住する肥満細胞は脳への入り口で抗原の侵入を監視するとともに、I型アレルギー発症時の視床下部-下垂体-副腎系及び自律神経系の統合的調節機能の一端を担っていると考えられる。