

マスト細胞研究の新たな展開

田中 智之,^{*,a} 西田 圭吾^b

Recent Advances in Mast Cell Research

Satoshi TANAKA^{*,a} and Keigo NISHIDA^b

^aDivision of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama 700-8530, Japan, and ^bLaboratory for Cytokine Signaling, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology, 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0045, Japan

塩基性のアニリン色素による染色によって Ehrlich が結合組織においてマスト細胞を見い出してから 130 年以上が経過した。¹⁾ マスト細胞はその後長い間機能不明の細胞であったが、ヒスタミンがマスト細胞の顆粒に貯留され、アナフィラキシー応答の際には顆粒から細胞外へと放出されることが 1950 年代中頃に明らかとなり、一躍「アレルギー」における主要なエフェクター細胞として注目を集めるようになった。²⁾ 1974 年には、ラットマスト細胞株に IgE が結合することが示され、³⁾ Ishizaka らによって見い出された IgE を介する即時型アレルギー⁴⁾とマスト細胞とのリンクが明らかにされた。1980 年代には、寄生虫感染時に消化管粘膜にマスト細胞が誘導されることが見い出され、寄生虫感染防御における重要な生体防御因子としての研究が進展した。⁵⁾ 現在に至るまでマスト細胞は「即時型アレルギー」と「寄生虫感染防御」に係わる細胞として認識されてきたが、近年の研究の進展を通じてその新たな機能が次々と見い出されており (Table 1)、マスト細胞研究は次の段階に入ろうとしている。例えば、最近の疾患モデルを用いた研究により、多発性硬化症や関節炎などの慢性的な免疫疾患に関与することが示され、こうした従来精確に解析することが困難であった免疫反応におけるマスト細

胞の重要性が再認識されている。また、エネルギー代謝や血圧調節といったマスト細胞との関連が予想されなかった領域における機能の報告にも注目が寄せられている。

こうした背景の下、日本薬学会第 130 年会シンポジウムにおいて「マスト細胞研究の新たな展開」というタイトルで、国際的に活躍する研究者による最新の知見の紹介と展望が発表された。

シンポジウムの冒頭では、マスト細胞の機能、最近の研究、そして研究手法について田中 (岡山大学院・医歯薬) が紹介を行った。筆者らは、マスト細胞研究の今後の展開を考える上で重要なポイントは以下の 2 点と考えている。1 点目は、マスト細胞は非常に幅広い刺激に対する受容システムを有しており、環境の変化をいち早く察知する局所環境のセン

Table 1. Recently Identified Novel Functions of Mast Cells

Functions	References
MHC class I-mediated cross presentation	Stelekati E. <i>et al.</i> (2009) ⁶⁾
Induction of MHC class II molecules and antigen presentation	Kambayashi T. <i>et al.</i> (2009) ⁷⁾
Promotion of diet-induced obesity and diabetic changes	Liu J. <i>et al.</i> (2009) ⁸⁾
IL-10-mediated suppression of inflammatory responses	Grimbaldeston M. A. <i>et al.</i> (2007) ⁹⁾
Promotion of atherosclerosis	Sun J. <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁾
Supportive roles in Treg-mediated immune tolerance	Lu L. F. <i>et al.</i> (2006) ¹¹⁾
Local angiotensin formation through renin release	Mackins C. J. <i>et al.</i> (2006) ¹²⁾
Limiting of endothelin-1-induced toxicity	Maurer M. <i>et al.</i> (2004) ¹³⁾

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (薬学系) 生体機能化学 (〒700-8530 岡山市北区津島中 1-1-1), ^b独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御研究グループ (〒230-0045 横浜市鶴見区末広町 1 丁目 7 番 22 号)

*e-mail: tanaka@pharm.okayama-u.ac.jp

日本薬学会第 130 年会シンポジウム S53 序文

サーとしての特徴を持つことである。マスト細胞を刺激するのはアレルゲンだけではなく、微生物産物や神経ペプチド、サイトカイン、ホルモン、脂質メディエーター、生理活性アミン、物理化学的なストレスなど、実に多彩である。また、一方でマスト細胞は脱顆粒応答を通じて生理活性アミンやプロテアーゼを放出するのみならず、アラキドン酸代謝物や増殖因子、サイトカイン、ケモカインといったメディエーターを新たに合成、放出する。組織に常駐するマスト細胞がこうした特質を持つことは、この細胞が局所環境のホメオスタシスの維持に関与することを示唆するものであり、それが破綻することが様々な疾患の背景にあると考えられる。2点目は、マスト細胞の分布組織に依存した機能の多様性であり、この点に留意した研究を行う必要があることである。Kitamuraらはマスト細胞が造血幹細胞に由来することを見出したが、¹⁴⁾循環血中にはマスト細胞の性質を満たす細胞は検出されない。すなわち、マスト細胞の最終分化は分布する組織へと前駆細胞が浸潤した後に起こると考えられる。このことはマスト細胞が分化過程で周辺の微小環境の影響を受けることを示している。従来のマスト細胞研究では、がん化マスト細胞や、骨髄由来初代培養マスト細胞がモデルとして用いられてきたが、こうした培養細胞は組織内の成熟マスト細胞の性質を十分には反映していない。近年ではマスト細胞を遺伝的に欠くマウスに骨髄由来初代培養マスト細胞を移植することにより得られる再構成モデルを通じて、組織マスト細胞の機能が明らかにされることが多い。

以下、講演の順に従いシンポジウムの概要を紹介する。田中は、皮膚型マスト細胞のモデル培養系の確立と、それをを用いた解析を報告し、マスト細胞に発現するヒアルロン酸受容体 CD44 が皮膚組織におけるマスト細胞数の制御に係わることを報告した。武富芳隆先生（都臨床研）は、分泌型ホスホリパーゼ A₂ の遺伝子欠損マウスを用いた解析を中心に、マスト細胞の機能・分化制御が脂質ネットワークによりいかに制御されるかについて講演された。西田（理研・免疫・アレルギー）は、亜鉛トランスポーターである Znt5/Slc30a5 がマスト細胞に高発現し、抗原刺激によるサイトカイン産生に係わること、及びその遺伝子欠損マウスでは遅延型アレルギー応答、及びサイトカイン産生が減弱しているこ

とを報告した。中江 進先生（東大・医科研）は、一般的には Th2 型の免疫応答が優位であると考えられている喘息において、炎症性サイトカインである Th17 の産生を特徴とする Th17 型の免疫応答が優位であるタイプに関する解析結果を紹介され、Th17 細胞によるマスト細胞活性化と喘息の病態形成との係わりを講演された。岡山吉道先生（日本大院・医）は、ヒトマスト細胞における FcεRI 受容体 β 鎖に関する解析結果をご紹介され、アレルギー患者ではマスト細胞における β 鎖の発現が有意に増加していることを示した。一方、β 鎖を欠くマスト細胞は FcεRI の発現低下を示し、刺激による活性化レベルも低下することを報告された。

本誌上シンポジウムでは、武富先生と筆者らが、講演内容に加えて、周辺領域の進展や最新の知見を紹介している。近年再び注目を集めているマスト細胞に関する知見のアップデートの一助となれば幸いである。

REFERENCES

- 1) Ehrlich P., *Arch. mikr. Anat.*, **13**, 263–277 (1877).
- 2) Riley J. F., “The Mast Cells,” E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, 1959.
- 3) Kulczycki A., Isersky C., Metzger H., *J. Exp. Med.*, **139**, 600–616 (1974).
- 4) Ishizaka K., Ishizaka T., *J. Immunol.*, **99**, 1187–1198 (1967).
- 5) Woodbury R. G., Miller R. P., Huntley J. F., Newlands G. F. J., Palliser A. C., Wakelin D., *Nature*, **312**, 450–452 (1984).
- 6) Stelekati E., Bahri R., D’Orlando O., Orinska Z., Mittrücker H. W., Langenhan R., Glatzel M., Bollinger A., Paus R., Bulfone-Paus S., *Immunity*, **31**, 665–676 (2009).
- 7) Kambayashi T., Allenspach E. J., Chang J. T., Zou T., Shoag J. E., Reiner S. L., Caton A. J., Koretzky G. A., *J. Immunol.*, **182**, 4686–4695 (2009).
- 8) Liu J., Divoux A., Sun J., Zhang J., Clément K., Glickman J. N., Sukhova G. K., Wolters P. J., Du J., Gorgun C. Z., Doria A., Libby P., Blumberg R. S., Kahn B. B., Hotamisligil G. S., Shi G. P., *Nat. Med.*, **15**, 940–945 (2009).
- 9) Grimbaldston M. A., Nakae S., Kalesnikoff

- J., Tsai M., Galli S. J., *Nat. Immunol.*, **8**, 1095–1104 (2007).
- 10) Sun J., Sukhova G. K., Wolters P. J., Yang M., Kitamoto S., Libby P., Macfarlane L. A., Clair J. M., Shi G. P., *Nat. Med.*, **13**, 719–724 (2007).
- 11) Lu L. F., Lind E. F., Gondek D. C., Bennett K. A., Gleeson M. W., Pino-Lagos K., Scott Z. A., Coyle A. J., Reed J. L., Van Snick J., Strom T. B., Zheng X. X., Noelle R. J., *Nature*, **442**, 997–1002 (2006).
- 12) Mackins C. J., Kano S., Seyedi N., Schäfer U., Reid A. C., Machida T., Silver R. B., Levi R., *J. Clin. Invest.*, **116**, 1063–1070 (2006).
- 13) Maurer M., Wedemeyer J., Metz M., Piliponsky A. M., Weller K., Chatterjea D., Clouthier D. E., Yanagisawa M. M., Tsai M., Galli S. J., *Nature*, **432**, 512–516 (2004).
- 14) Kitamura Y., Shimada M., Hatanaka K., Miyano Y., *Nature*, **268**, 442–443 (1977).