科学新聞
KAGAKU SHIMBUN
2011. 8. 26

好塩基球の分化・増殖機構発見
新たなアレルギー治療に期待

東京理科大

東京理科大学生命科学研究所の久保允人教授らは、ペンシルバニア大学免疫研究所のデビッド・アーティス准教授と共同で、アレルギー性炎症反応を制御する好塩基球（白血球）の分化・増殖が、気管支喘息などを引き起こすサイトカインTSLPによって制御されていることを発見した。14日付けのNature（オンライン版）に掲載された。

花粉症などのアレルギー反応は、IgE抗体により引き起こされる。IgE抗体は、造血幹細胞由来の肥満細胞や好塩基球の受容体に結合することでアレルギー反応を起こす。好塩基球は、ヒトでは白血球の中に0・5％以下しか存在しないことや寿命が短いことから、その機能や生物学特性は謎だ。また、肥満細胞の分化・増殖には、サイトカインIL3が分化・増殖の制御因子として働いているが、好塩基球で同様の作用を起こす因子は、わかっていない。

アレルギー性の気道炎症で気道上皮から産出されるサイトカインTSLPがないマウスでは、寄生虫感染防護反応が減弱するが、好塩基球を導入すれば防御反応が修復されることから、研究グループでは、TSLPが好塩基球の分化・増殖に関与するのではないかと考えた。

造血系幹細胞をIL3あるいはTSLPの存在下で培養し、肥満細胞や好塩基球の分化・増殖能を調べた。IL3では以前から知られるように肥満細胞の分化増殖を誘導したが、好塩基球でも同様の効果があった。

さらに、TSLP存在下で好塩基球への分化能を持つ細胞も確認した。それぞれのサイトカインから誘導される2種類の好塩基球の違いを遺伝子発現パターンから検討したところ、TSLPから誘導される好塩基球は、より機能性の高い表現型を持っていた。これは、喘息などの気道上皮から遊離されるサイトカインIL33に対して高い反応性があり、高濃度のTh2（アレルギー性）サイトカインを作る能力を持つことから、この好塩基球は、より炎症病態を反映する細胞ということがわかった。

また、ジフテリア毒素によりマウスの体から好塩基球を取り除く手法（Bas－TRECK）を用い、TSLPの発現を誘導すると、毒素を投与したマウスでは好塩基球が消失し、Th2サイトカインの産出が抑制されるなど、TSLPは生体内でも、好塩基球の分化・増殖に重要であることが示された。

今回の結果から、アレルギー発症の一部のメカニズムが明らかになったことで、新しい視点からのアレルギー治療や根本的予防につながると期待できる。TSLPは、慢性の気道炎症を持つ患者によく発現しており、今回の発見がこれらの遺伝性疾患治療にも役立つと考えられる。

朝日新聞 東京
ASAHI SHIMBUN Tokyo
2011. 8. 16

慢性アレルギー
反応の仕組み発見

理科大教授ら

体内に異物が入った後、時間が経ってから炎症が起きる慢性アレルギー反応の仕組みを、東京理科大の久保允人教授らがマウスの実験で見つけた。15日の英科学誌「ネイチャー」で発表した。

原因物質が体内に入るとすぐに目がかゆくなったり皮膚が赤くなったりするアレルギー反応は、主に肥満細胞の働きで起きることが知られている。一方、長い間炎症が続く慢性アレルギー反応では、白血球の一種「好塩基球」が関わっているが、どのように活発化するかはなぞだった。

久保教授らは、気管支ぜんそくやアトピー性皮膚炎などの患者の患部でよく確認される「TSLP」というたんぱく質に注目。TSLPが好塩基球の働きを引き出すことをマウスを使った実験で確かめた。久保教授は「TSLPの働きを抑えたり好塩基球をなくしたりする薬が出来れば、慢性アレルギーの新しい治療や予防につながる」と話している。（下司佳代子）

日本経済新聞 東京
NIHON KEIZAI SHIMBUN Tokyo
2011. 8. 15夕刊

アレルギー起こす白血球
成長促す仕組み解明

東京理科大

東京理科大の久保允人教授らは米ペンシルベニア大と共同で、骨髄にある造血系幹細胞がアレルギーを起こす白血球に成長（分化）する仕組みを解明した。特殊なたんぱく質が分化を促しておりこの働きを抑える物質を作れば、新たなアレルギー治療薬の開発につながる。研究成果は14日付の英科学誌ネイチャー（電子版）に掲載された。

分化する仕組みを解明した白血球は好塩基球で、アレルギーを起こすことが知られている。研究チームはアトピー患者の患部などにあるTSLPと呼ばれるたんぱく質に注目。このたんぱく質を含む培養液で造血系幹細胞を培養したところ、幹細胞は好塩基球に分化した。このことからTSLPが好塩基球への分化を促すことが分かった。このたんぱく質の働きを抑える抗体などを作れば、アレルギーの新薬になる可能性がある。

化学工業日報 東京
KAGAKU KOGYO NIPPO Tokyo
2011. 8. 15

サイトカイン TSLP
好塩基球増殖を制御
アレルギー治療に応用へ

東京理科大

久保教授

東京理科大学生命科学研究所の久保允人教授（分子病態学研究部門）らは、アレルギー反応を引き起こす白血球の1つである好塩基球の分化増殖メカニズムを解明した。皮膚や上皮細胞から分泌されるサイトカイン（細胞間情報伝達物質）の「TSLP」が、好塩基球の分化増殖を制御する仕組みを明らかにした。アトピー性皮膚炎などアレルギー性疾患の治療法研究で新たなアプローチが可能になるという。米ペンシルバニア大学免疫研究所のデビッド・アーティス博士との共同研究で、14日付（現地時間）「ネイチャー」誌オンライン版に掲載された。

花粉症などのアレルギー反応はIgE抗体により引き起こされる免疫反応で、同抗体は肥満細胞、好塩基球の受容体に結合することでアレルギー反応を起こす。肥満細胞についてはインターロイキン（IL）3というサイトカインが分化増殖因子として関与することが知られているが、白血球の0・5％以下でしか存在しない好塩基球の分化増殖メカニズムは明確でなかった。またTSLPが皮膚などに存在することは知られていたが、「皮膚の中で何をしているかは知られていなかった」（久保教授）という。

久保教授らの研究チームはまず、TSLPが存在しないマウスでは感染防御が機能せず、好塩基球を注入すると感染を修復できることを検証。TSLPが好塩基球の分化増殖に関与すると推測して、造血系幹細胞をIL3とTSLPの存在下でそれぞれ培養したところ、両方とも好塩基球の分化増殖を誘導したが、TSLPにより増えた好塩基球のほうが高い機能を持つことが分かった。アトピー性皮膚炎の上皮細胞や喘息などの気道上皮から生じるIL33に対し強く反応する性質を持ち、炎症病態を高濃度で反映する細胞であることが示された。

研究チームはまた、好塩基球特異的にジフテリア毒素に対する受容体を発現するマウスを作製し、ジフテリア毒素を投与してマウスから好塩基球を消失させるシステムを発明した。好塩基球を除去したマウスにビタミンDを塗って皮膚にTSLPを発現させ、アレルギー性サイトカインを測定。好塩基球があるマウスでは同サイトカインが産生されたのに対し、消失したマウスでは同サイトカインの産生が抑制された。このことから生体内においてもTSLPが重要な増殖因子として働くことを証明した。

久保教授らは今回の研究でアレルギー発症に関する新たなメカニズムが明らかになり、アレルギー性疾患の根本的予防・治療を目指すうえで新たなアプローチが可能になったとしている。また遺伝的にTSLPが亢進していると慢性の気道炎症を引き起こすことも分かっており、こうした遺伝性疾患の治療法研究にも生かせるという。