

## 特集I マスト細胞・好塩基球の活性化と制御

# アレルギー反応における マスト細胞と好塩基球の 異なった役割\*

原田 康代\*\*  
本村 泰隆\*\*  
久保 允人\*\*\*

**Key Words** : mast cell, basophil, IgE, Th2 cytokine, allergy

### マスト細胞と好塩基球

マスト細胞は哺乳類の粘膜下組織や結合組織などに存在する造血幹細胞由来の白血球細胞で、細胞内に多くの顆粒を保有している。顆粒は高度に硫酸化されたヘパリンの存在により、塩基性色素で強く染色され、好塩基性顆粒を持ち流血中に存在する好塩基球と同様、骨髓造血幹細胞由来であることが知られる<sup>1)~3)</sup>。ヒトのマスト細胞にはいくつかの異なるタイプがあるとされ、粘膜型と結合織型に大別される。マスト細胞はimmunoglobulin E (IgE) に高親和性を持つFc受容体FcεRIを細胞表面に持つことを特徴とする顆粒球で、抗原特異的なIgEにアレルゲンが結合することでその架橋が成立することがトリガーとなって細胞膜酵素の活性化がうながされ、脱顆粒を起こすことがI型アレルギー反応を構成している(図1)。そのため、マスト細胞は顆粒内に多くの化学伝達物質を備蓄する。これら化学伝達物質は炎症や免疫反応を構成する上で重要な役割を持つ。

化学伝達物質(ケミカルメディエーター)にはヒスタミンをはじめとした各種があり、アレル

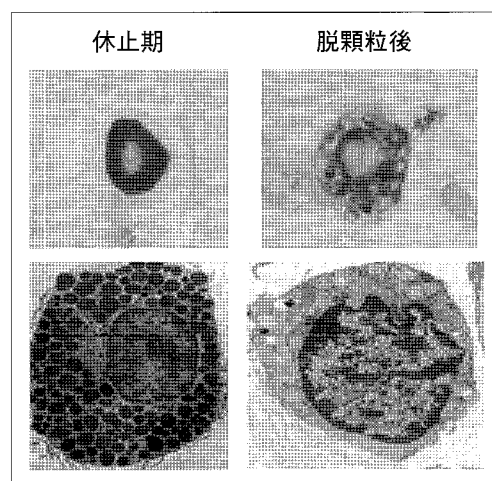


図1 マスト細胞が保有する顆粒の形状と脱顆粒した細胞

ゲンによるIgEの架橋は細胞膜酵素を活性化することで、アラキドン酸の生成と代謝を亢進させ(アラキドン酸カスケード)、代謝物であるロイコトリエン、血小板活性化因子(PAF)、プロスタグランジン、トロンボキサン<sub>A2</sub>などを細胞膜から遊離する。こうしたマスト細胞から遊離されたケミカルメディエーターのうち、ヒスタミンやロイコトリエン<sub>C4</sub>などは気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用、粘液分泌作用などを有し、アレルギーにおける即時型反応をひき起

\* The distinct roles of mast cells and basophils in allergy.

\*\* Yasuyo HARADA, Yasutaka MOTOMURA, Ph.D. & Masato KUBO, Ph.D.: 東京理科大学生命科学研究分子病理態部門(☎278-0022 野田市山崎2669); Division of Molecular Pathology, Research Institute for Biological Sciences, Tokyo University of Science, Noda 278-0022, JAPAN

\*\*\* 独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー総合研究センター

表1 マスト細胞と好塩基球の違い

	マスト細胞	好塩基球
発生系列	造血系幹細胞	造血系幹細胞
成熟場所	結合組織	骨髄
寿命	月	数日
分布	粘膜組織・結合組織	血流中
核の形状	卵形・円形	断片的
顆粒	小さいものが沢山	大きいものが少数
ペプチドグリカン	ヘパリンと コンドロイチン硫酸	コンドロイチン硫酸
トリプターゼ	高発現	定発現あるいは 無し
脂質メディエーター	PGD <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>	LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> , PAF

こす。一方、血小板活性化因子やロイコトリエンB<sub>4</sub>などは遊走因子として好酸球や好中球などの炎症細胞を反応局所に呼び寄せ、アレルギーの遅延層反応(アレルギー性炎症)をひき起こす<sup>4)</sup>。また、トリプターゼはマスト細胞蛋白質重量の約10%に達する蛋白質で、顆粒内にヘパリンやプロテオグリカンと結合して存在し、トリプシン残基を有するすべての蛋白質に対して作用を与えるトリプシン用蛋白分解酵素である。通常はヘパリンと結合した巨大分子構造をとるため、その作用は局所に限定するが、proteinase-activated receptor (PAR) と2量体を形成した場合、低濃度でも機能できるようになる。

好塩基球は塩基性色素により暗紫色に染まる大型の顆粒(好塩基性顆粒)を持つ白血球のことをいい、一般にその数はウサギを除き非常に少なく正常ヒトの白血球のうち0.5%程度しか存在していない<sup>5)6)</sup>。この顆粒は、メチレンブルーやトルイジンブルーなどの塩基性色素の本来の色調である青色ではなく暗紫色に染まる。顆粒の中には、ヒスタミン、ヘパリン、ヒアルロン酸などが含まれており、アレルギー反応の際このヒスタミンが放出され、アナフィラキシーショック・気管支喘息などをひき起こすと考えられてきた<sup>7)</sup>。この細胞もIgE抗体が結合できるFc受容体を細胞表面に持つことを特徴とする顆粒球で、抗原による架橋が脱顆粒をひき起こすと考えられており、このことからマスト細胞に近い造血系細胞と考えられてきた。しかしながら、分布する組織や寿命などいくつかの異なる点も知られ

ている。細胞の分布を考えると好塩基球は主に血流中に分布するのに対し、マスト細胞は粘膜や皮膚などの結合組織に分布している。また、好塩基球は短命であるのに対して、マスト細胞の寿命は月単位と格段と長いことが知られる。これまで、知られているマスト細胞と好塩基球の異なる点を表1にまとめた。

### 好塩基球の新たな役割

これまで好塩基球はその細胞数の少なから機能については不明とされてきた。IgEによるアレルギー反応としてこれまでよく知られていた受身皮膚アナフィラキシー(PCA)などの即時型の耳介腫脹を伴うアレルギー反応のほかに、2日目以降に起こってくる遅発性の反応があることが示され、この反応はFceRI欠損マウスでは起こらないことからIgE依存性の反応であることが明らかにされた<sup>8)9)</sup>。そこで、この反応はIgE依存性慢性アレルギー炎症(IgE-mediated chronic allergic inflammation; IgE-CAI)と定義づけされた。FceRI欠損マウスに種々の細胞を移入することにより、この反応系の責任細胞が好塩基球であることが明らかにされた<sup>8)</sup>。また、吸血ダニに対する抵抗性を獲得する上で好塩基球が重要な働きを持つことが示されている<sup>10)</sup>。

アレルギー反応を構成するうえで、Th2細胞の重要性は従来からいわれてきたことであるが、アレルギーに曝露された樹状細胞が抗原情報をCD4<sup>+</sup>T細胞へと受け渡すとともに、Th2細胞への分化を方向づけるためにはIL-4の存在が必要と考えら

れている。しかし、樹状細胞はIL-4を産生する能力を持たないため、好塩基球がTh2反応をひき起こすうえでIL-4の産生源となるとともに、抗原提示としても働くことができるのではないかと考えられるようになった<sup>11)~13)</sup>。Sokolらは、パパイヤやパイナップルに含まれる蛋白質分解酵素(プロテアーゼ)パパインが寄生虫由来のプロテアーゼと似た活性を持ち、好塩基球を活性化することでIL-4産生を促すとともに、MHC class 2を発現して抗原提示細胞としてTh2細胞への分化を誘導することを報告している<sup>13)14)</sup>。実際、好塩基球はIL-4を産生する能力を持つことは従来知られていたが、その生理学的意味については不明であった。寄生虫感染の際、IgE抗体が高産生されるが、これがどのように制御されているのかは不明であった。この発見により、好塩基球はIL-4を産生することによりTh2反応を亢進する働きを持つと考えられるようになった。しかしながら、その機能についてはいろいろな論議があり、実験系によっては異なる結果が得られている。

### マスト細胞と好塩基球欠損マウスの構築

われわれは、マスト細胞と好塩基球における*Il4*遺伝子の発現が、異なる制御エレメントによってコントロールされていたことを見出した<sup>15)</sup>。*Il4*遺伝子座のイントロン2に存在するイントロニックエンハンサーHS2はマスト細胞特異的エンハンサーであり、エクソン4下流4 Kbpに位置する領域(3'UTR)は好塩基球特異的エンハンサーであった。それぞれ*Il4*遺伝子発現を制御する領域であった。そこで、この細胞系列特異的エンハンサーを基盤に、ジフテリア毒素(DT)に対する受容体(DTR)を発現させるトランスジェニック(Tg)マウスを作製し、DT投与によってマスト細胞または好塩基球を選択的に除去できるシステムを樹立し、マスト細胞特異的DTR TgマウスをMast cell Specific-Toxin Receptor mediated Conditional cell Knock out(Mas-TRECK)、好塩基球特異的DTR TgマウスをBasophil Specific-TRECK(Bas-TRECK)とした。

Mas-TRECKとBas-TRECKマウスについてそれぞれの特異性を検討したところ、Mas-TRECKで

は低濃度のDTRが好塩基球でも発現されるため、好塩基球もDTにより消失していたが、Bas-TRECKではマスト細胞を含めたほかの細胞集団に顕著な影響はみられなかった。このことから、Mas-TRECK Tgはマスト細胞と好塩基球を、およびBas-TRECK Tgは好塩基球をDT投与によって消失させることができるシステムである。このシステムを用いることにより、IgE抗体により誘導されるアナフェラキシーおよびPCA反応はマスト細胞がなくなると反応自体が消失する。一方、好塩基球によって制御される反応として報告された慢性的アレルギー炎症反応IgE-CAIは、Bas-TRECK Tgにおいてみられないことからこの反応が、好塩基球によって制御されることが確認された(図2)。

### マスト細胞と好塩基球のサイトカイン産生能とIgE抗体産生

マスト細胞と好塩基球はいずれもIL-4, IL-5, IL-10, IL-13などのTh2サイトカインを主に産生する白血球である。その産生誘導は一般に抗原によるIgEの架橋によって制御される。しかしながら、好塩基球はFceRのITAMを介した活性化経路以外に、サイトカインIL-3刺激によってもIL-4などのTh2サイトカイン産生が誘導されることが報告されている<sup>16)</sup>。この好塩基球はIL-3のみならず、IL-33やIL-18などのサイトカインでもTh2サイトカイン産生は誘導される<sup>17)</sup>。IL-3によるTh2サイトカインの誘導にはsykキナーゼによるFceRとIL-3受容体の連携が示されている<sup>18)</sup>。しかしながら、同じ分子機構がほかのサイトカインによるTh2サイトカイン産生に関しても同様の機構が働いているのかどうかは今のところ不明である。マスト細胞と好塩基球のIL-4産生メカニズムについては、その産生制御にかかわるエンハンサーが異なっていることを示唆するデータが示されている<sup>15)</sup>。このことは、マスト細胞と好塩基球は異なる分子メカニズムを使ってIL-4産生を制御している可能性が考えられる。

前述した好塩基球によるTh2反応形成における必要性について、Bas-TRECK Tgマウスは好塩基球の重要性を解析しうるシステムである。そこで、Bas-TRECKマウスをDTで処理したマウスに

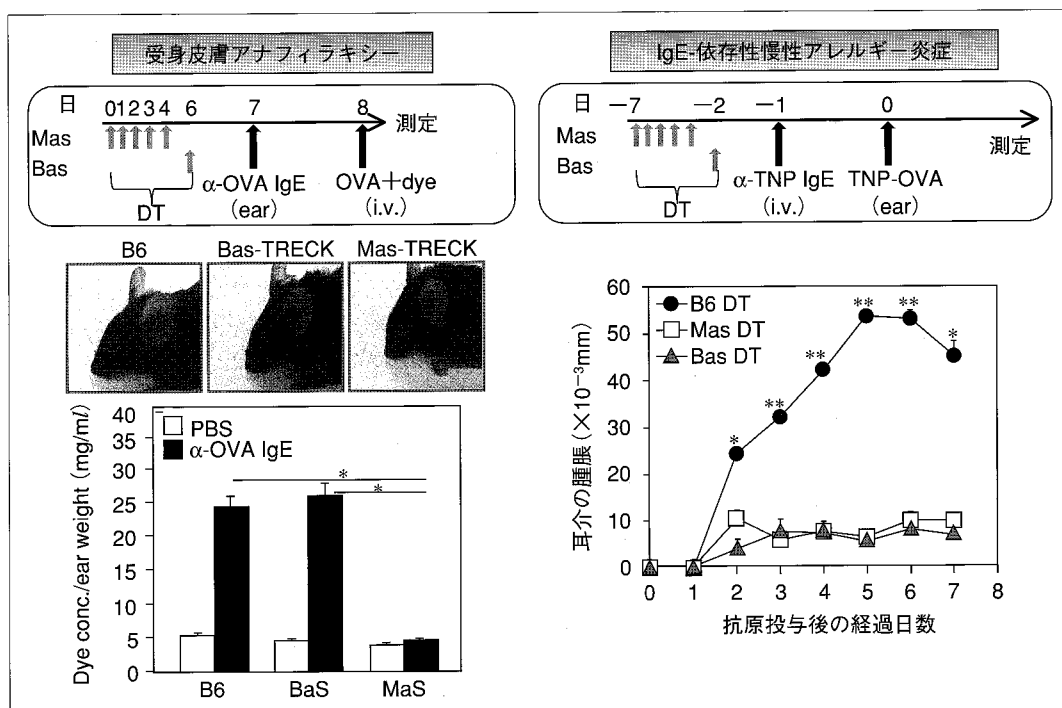


図2 マスト細胞と好塩基球による受身皮膚アナフィラキシーとIgE-依存性慢性アレルギー炎症

おける抗体産生反応, 特にIL-4が関与するIgG1とIgE抗体の産生を解析したところ, 好塩基球が欠損状態にあってもこれら抗体の産生にはまったく影響はみられなかった(Sawaguchi, in press). このことは好塩基球がなくともIL-4依存的に起こるIgG1とIgE抗体産生は正常に起こることを示していた. しかしながら, Bas-TRECKマウスをDTで処理したマウスをパバインで処理した場合, T細胞からのIL-4産生は優位に抑制が観察されることから, 好塩基球がTh2分化過程におけるIL-4の産生源の一つである可能性は残っている.

好塩基球に関するもう一つの論議は, 抗原提示能を持つか否かであろう. これに関しては3つのグループが独立して, 抗体を用いた欠損システムと精製した好塩基球による再構築の系を使って, 好塩基球の抗原提示能を証明している<sup>11)~13)</sup>. しかしながら, その後, MCP8-creの系を使った好塩基球特異的欠損システムを使って, 好塩基球の抗原提示能を全面的に否定する結果が報告されており<sup>19)</sup>, 好塩基球が抗原提示能を持つか持たないかについての論議はいまだに結論に至っていない. 一方, マスト細胞には, 樹状細胞

の抗原提示能を修飾する能力があることが知られており, われわれが構築したMas-TRECKのシステムを使って, マスト細胞を欠失させた条件では樹状細胞の抗原提示能が低下することが証明されている<sup>20)</sup>.

### サイトカインによる マスト細胞と好塩基球の分化

マスト細胞は末梢血中には成熟細胞としては存在せず, 未分化な形態のまま各組織に移行し, その場所で分化成熟, そして機能を発現する細胞として知られる. この分化過程においてマスト細胞の主要な増殖因子はIL-3とstem cell factor (SCF)であるため, c-kitはすべてのマスト細胞で発現している. マウスの系を使った解析において, IL-3は骨髄細胞中のマスト細胞の前駆細胞を非常に効率よく増幅するサイトカインであり, SCFはより成熟型に機能分化を進める因子である.

一方, IL-3はマスト細胞の時と同様, 好塩基球の増殖因子として働く. われわれは最近, 骨髄細胞内に存在する好塩基球の前駆細胞(CD34<sup>+</sup>, c-Kit<sup>-</sup>, FcεRI<sup>+</sup>, non-B, non-T細胞)を, IL-3あ

るいはTSLPによって好塩基球へと分化・増殖させることができることを見出した。TSLPによって分化した好塩基球は、アラキドン酸の生成と代謝系にかかわる分子、細胞接着にかかわる分子群、炎症部位への集積に関与する分子の発現が亢進していた。このことから、TSLPは好塩基球の機能分化を制御するサイトカインであることが証明された<sup>21)</sup>。

#### 文 献

- 1) Galli SJ. Mast cells and basophils. *Curr Opin Hematol* 2000 ; 7 : 32.
- 2) Kitamura Y. Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. *Annu Rev Immunol* 1989 ; 7 : 59.
- 3) Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997 ; 77 : 1033.
- 4) Bischoff SC, Krämer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol Rev* 2007 ; 217 : 329.
- 5) Karasuyama H, Mukai K, Obata K, et al. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011 ; 29 : 45.
- 6) Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils : a neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 9.
- 7) Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008 ; 28 : 581.
- 8) Mukai K, Matsuoka K, Taya C, et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. *Immunity* 2005 ; 23 : 191.
- 9) Matsuoka K, Taya C, Kubo S, et al. Establishment of antigen-specific IgE transgenic mice to study pathological and immunobiological roles of IgE in vivo. *Int Immunol* 1999 ; 11 : 987.
- 10) Wada T, Ishiwata K, Koseki H, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 2867.
- 11) Perrigoue JG, Saenz SA, Siracusa MC, et al. MHC class II-dependent basophil-CD4<sup>+</sup> T cell interactions promote Th2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 697.
- 12) Yoshimoto T, Yasuda K, Tanaka H, et al. Basophils contribute to Th2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 706.
- 13) Sokol CL, Chu NQ, Yu S, et al. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 713.
- 14) Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 310.
- 15) Yagi R, Tanaka S, Motomura Y, Kubo M. Regulation of the IL-4 gene is independently controlled by proximal and distal 3' enhancers in mast cells and basophils. *Mol Cell Biol* 2007 ; 27 : 8087.
- 16) Hida S, Tadachi M, Saito T, Taki S. Negative control of basophil expansion by IRF-2 critical for the regulation of Th1/Th2 balance. *Blood* 2005 ; 106 : 2011.
- 17) Hida S, Sullivan BM, Locksley RM. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway. *J Leukoc Biol* 2009 ; 86 : 769.
- 18) Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, et al. Fc receptor gamma-chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 214.
- 19) Ohnmacht C, Schwartz C, Panzer M, et al. Basophils Orchestrate Chronic Allergic Dermatitis and Protective Immunity against Helminths. *Immunity* 2010 ; 33 : 364.
- 20) Otsuka A, Kubo M, Honda T, et al. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25538.
- 21) Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil hematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature* 2011 ; 477 : 229.