

アトピー性皮膚炎モデルを用いた好塩基球の機能解析研究

分担研究者 烏山 一 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎のマウスモデルである IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症 (IgE-CAI) の病態解析を進めた。炎症性単球が末梢組織に浸潤すると炎症性の 1 型マクロファージ (M1) に分化することは、これまでよく知られていたが、本研究では好塩基球由来の IL-4 の作用によって炎症性単球が M2 マクロファージに分化するという新事実が明らかとなった。従来、M2 マクロファージは、アレルギー炎症を誘導あるいは悪化させるものと考えられていたが、本研究により、過剰なアレルギー反応を抑制する働きがあることが判明した。今後、M2 マクロファージによるアレルギー炎症抑制のメカニズムを解明することで、アトピー性皮膚炎の新規治療法の開発が進展するものと期待される。

A. 研究目的

私たちは、これまでに、アトピー性皮膚炎のマウスモデルである IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症 (IgE-CAI) の病態解析を進め、その原因細胞が、皮膚浸潤細胞のわずか 1 - 2% を占めるに過ぎない好塩基球であることをつきとめた。本研究では、好塩基球がどのようにしてアレルギー炎症をひきおこすのか、またどのようにして炎症を収束させていくのか、そのメカニズムを明らかにする。これにより新たな治療標的が同定され、アトピー性皮膚炎の新規治療法の開発が促進されるものと期待される。

B. 研究方法

IgE-CAI 皮膚病変部に浸潤・集積している細胞の種類を Flow cytometry で解析した。それぞれの細胞に発現しているケモカイン受容体を解析した。ケモカイン受容体 CCR2 を欠損するマウスにおいて IgE-CAI を誘導し、炎症の程度、浸潤細胞の種類を調べた。CCR2 欠損マウスに、野生型マウス由来の細胞を移入し、炎症の程度、浸潤細胞の変化を調べた。

（倫理面への配慮）動物実験はすべて東京医科歯科大学動物実験指針に則り、実験動物委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

IgE-CAI 皮膚病変部に浸潤・集積している細胞でもっとも多いのは単球・マクロファージであった。それらは Ly-6C ならびにケモカイン受容体 CCR2 を発現していることから、血中を循環している炎症性単球に由来することがわかった。IgE-CAI 皮膚病変部に浸潤・集積している好塩基球も CCR2 を発現していることから、好塩基球と炎症性単球が CCR2 を介して皮膚病変部に遊走し、その結果アレルギー炎症が誘発されるものと推察された。そこで CCR2 欠損マウスを解析したところ、当初の予想に反して、IgE-CAI は軽減されず、むしろ増悪・遷延化することが判明した。CCR2 欠損マウスでは、予想通り炎症性単球の浸潤が阻害されていたが、好塩基球浸潤はむしろ亢進していた。次に、CCR2 欠損マウスに野生型マウス由来の炎症性単球を移入したところ、IgE-CAI の増悪・遷延化が寛解した。すなわち、IgE-CAI では、炎症性単球が抗炎症作用を発揮して、炎症を沈静化することが判明した。さらなる解析から、IgE-CAI 皮膚病変部において IgE とアレルギーによって活性化された好塩基球から分泌された IL-4 が、浸潤してきた炎症性単球に作用して 2 型マクロファージ (M2) へと分化誘導すること、この炎症性単球の M2 への分化が抗炎症作用発揮には必

須であることが明らかとなった。

D . 考察

炎症性単球が末梢組織に浸潤すると炎症性の1型マクロファージ(M1)に分化することは、これまでよく知られていたが、本研究では好塩基球由来のIL-4の作用によって炎症性単球がM2マクロファージに分化するという新事実が明らかとなった。従来、M2マクロファージは、アレルギー炎症を誘導あるいは悪化させるものと考えられていたが、本研究により、過剰なアレルギー反応を抑制する働きがあることが判明した。今後、M2マクロファージによるアレルギー炎症抑制のメカニズムを解明することで、アトピー性皮膚炎の新規治療法の開発が進展するものと期待される。

E . 結論

皮膚アレルギー炎症部位に浸潤した炎症性単球が、好塩基球由来のIL-4の働きによって、M2マクロファージへと分化し、アレルギー炎症を終焉に向かわせることが明らかとなった。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawaguchi, M., Tanaka, S., Nakatani, Y., Harada, Y., Mukai, K., Matsunaga, Y., Ishiwata, K., Oboki, K., Kambayashi, T., Watanabe, N., Karasuyama, H., Nakae, S., Inoue, H., and Kubo, M.: Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 188:1809-1818, 2012.
- 2) Ogawa, H., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Th2-inducing cytokines IL-4 and IL-33 synergistically elicit the expression of transmembrane TNF- α on macrophages through the autocrine action of IL-6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420: 114-118, 2012.
- 3) Etori, M., Yonekubo, K., Sato, E., Mizukami, K., Hirahara, K., Karasuyama, H., Maeda, H., Yamashita, M.: Melanocortin Receptors 1 and 5 might mediate inhibitory effects of α -melanocyte-stimulating hormone on antigen-induced chronic allergic skin inflammation in IgE transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.* 132: 1925-1927, 2012.
- 4) Mukai, K., BenBarak, M., Tachibana, M., Nishida, K., Karasuyama, H., Taniuchi, I., Galli, S.J.: Critical role of P1-Runx1 in mouse basophil development. *Blood* 120: 76-85, 2012.
- 5) Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M.: Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction. *J. Dermatol. Sci.* 67: 181-189, 2012.
- 6) Kawano, Y., Ouchida, R., Wang, J-Y, Yoshikawa, S., Yamamoto, M., Kitamura, D., and Karasuyama, H.: A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression via induction of lysosomal-associated protein transmembrane 5. *Mol. Cell. Biol.* 32: 4462-4471, 2012.
- 7) Shiraishi, Y., Jia, Y., Domenico, J., Joetham, A., Karasuyama, H., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: Sequential engagement of Fc ϵ RI on mast cells and basophil histamine H4 receptor and Fc ϵ RI in allergic rhinitis. *J. Immunol.* in press.
- 8) Egawa, M., Mukai, K., Yoshikawa, S., Iki, M., Mukaida, N., Kawano, Y., and Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived IL-4. *Immunity* in press.
- 9) 江川真由美、烏山一：「好塩基球研究のアップデート」実験医学 30(6)：905-911, 2012
- 10) 壺岐美紗子、烏山一：「好塩基球研究の進

展」特集「自然免疫 Update-研究最前線」医学のあゆみ 243(1): 78-83, 2012

- 11) 烏山 一：「免疫系における好塩基球の重要性」免疫学 Update -分子病態の解明と治療への展開 南山堂 pp46-51, 2012

2.学会発表

- 1) Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in immunity: a neglected minority gains new respect. The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists, Seoul, Korea. 2012.04.13.
- 2) Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in protective and pathological immune responses. Innovation Summit Tokyo 2012-Chronic Inflammation and Autoimmune Diseases. Tokyo, 2012.04.18.
- 3) 烏山 一：特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～山椒は小粒でもぴりりと辛い」第24回アレルギー学会春季臨床大会 大阪 2012.05.12.
- 4) Karasuyama, H.: The role of basophils revisited. EAACI Congress 2012. Geneva, Switzerland, 2011.06.17.
- 5) 烏山 一：「皮膚のアレルギー炎症ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 軽井沢 2012.07.14.
- 6) 烏山 一：「アレルギー疾患ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割～山椒は小粒でもぴりりと辛い」第51回日本鼻科学学会幕張 2012.09.27.
- 7) Karasuyama, H.: Critical roles for basophils in allergy and protective immunity as revealed by the basophil-engineered mice. 29th Symposium CIA. Jeju, Korea, 2012. 10.19.
- 8) 烏山 一：教育講演「アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の役割～日陰者が一気に檜舞台に」第74回日本血液学会学術集会. 2012. 10.21.
- 9) 烏山 一：特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一気に檜舞台に」第76回小児アレルギー同好会 2012.11.10.
- 10) 烏山 一：教育講演「新たな脚光を浴びる好塩基球～山椒は小粒でもぴりりと辛い」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.11.30.
- 11) Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in immunity: a neglected minority gains new respect. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium. Fukuoka, 2012. 12.04.