

潰瘍性大腸炎やクローン病患者の腸管では、マスト細胞が増加していることから、マスト細胞がこれらの炎症性疾患の発症や増悪に関与していることが、かねてより示唆されていた。

マスト細胞は、蕁麻疹や花粉症といった即時型アレルギーにおいて刺激に応じてヒスタミンをはじめとする多様な炎症性メディエーター（起炎症性物質）を細胞外に放出することから、アレルギー応答における主要なエフェクター細胞<sup>\*1</sup>として機能することが知られている。しかし、即時型アレルギー以外におけるマスト細胞の生体内での役割については不明であり、現在少しずつ解明されている。近年、遺伝的にマスト細胞を欠損したマウス（C57BL/6<sup>W<sup>sh</sup>/W<sup>sh</sup></sup> マウス）を用いて実験的に炎症性腸疾患を誘導したところ、野生型マウスと比較して炎症が軽減されることが報告されたことから、マスト細胞が炎症性腸疾患の病態の悪化に関与していることが示されている<sup>3)</sup>。

多発性硬化症は、脳や脊髄などの中枢神経系が炎症を起こすことにより、神経が障害される難治性疾患である。手足の麻痺や視力の低下などの重篤な症状が現れ、その症状は悪化と好転を繰り返すことを特徴とする。多発性硬化症の発症原因に関しては明らかになっていないが、近年の研究によりアレルギーや炎症性腸疾患だけでなく、多発性硬化症の発症や増悪にもマスト細胞が関与していることが示唆されている<sup>4)</sup>。実際、多発性硬化症の患者の脳に発現する遺伝子プロファイルを解析した研究では、ヒスタミン受容体、マスト細胞が有するプロテアーゼ、その他の炎症性メディエーターなど、マスト細胞由来の遺伝子やアレルギー炎症で発現が上昇する遺伝子の発現量が増加していることも報告されている。

## ES/iPS 細胞由来マスト細胞

前述したように、マスト細胞は種々の疾患の発症や増悪に関与していることが報告されていることから、これらの疾患においてマスト細胞を標的とした新規治療薬の開発が期待される。しかしながら、マスト細胞は、生体では皮膚等の組織に浸潤して存在しており、その数も少ないため生体から取り出して培養することは容易ではない。そこで我々は、iPS 細胞から効率良くマスト細胞を分化誘導可能な培養系の確立を試みた<sup>5)</sup>。iPS 細胞からマスト細胞を得るには、様々な血液細胞への分化能を有する血液前駆細胞、マスト細胞前駆細胞を分化誘導する必要がある。まず、マウス ES 細胞あるいは iPS 細胞から血液細胞を得る際に汎用され

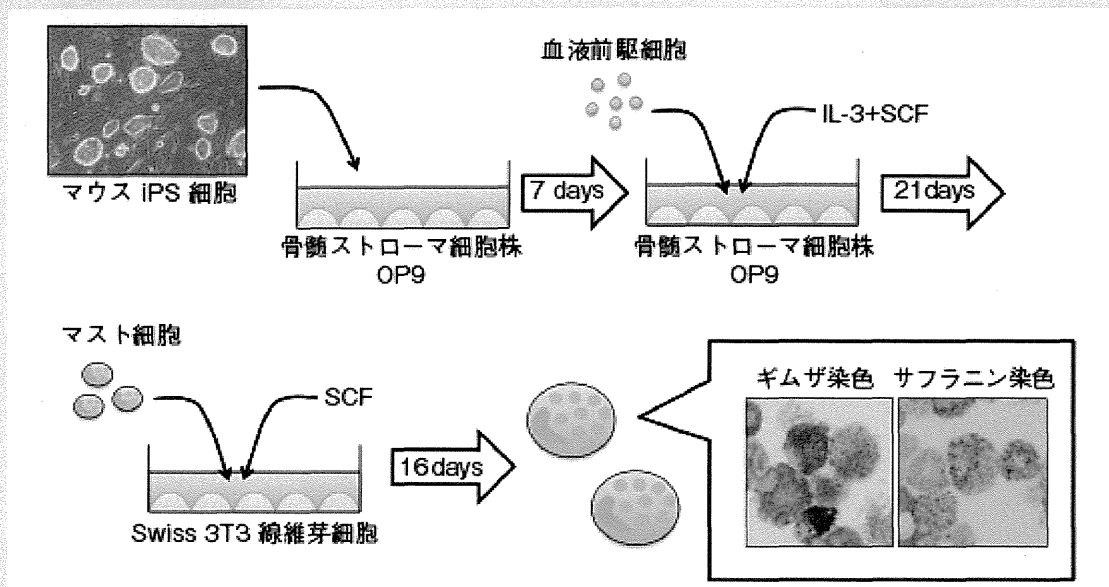


図2 iPS細胞からマスト細胞への分化誘導法

ている骨髄ストローマ細胞株である OP9 細胞と共培養することにより血液前駆細胞を誘導した。その後、マスト細胞への分化に有用とされているインターロイキン 3 (IL-3) や幹細胞増殖因子 (stem cell factor; SCF) 存在下で、血液前駆細胞を OP9 細胞と 21 日間共培養することでマスト細胞を得た (図 2)。得られた iPS 細胞由来マスト細胞は、マスト細胞研究で汎用されている IL-3 依存性骨髄由来マスト細胞と比較し、マスト細胞特異的酵素活性やマスト細胞の重要な機能である脱顆粒 (細胞内に蓄積している顆粒を刺激に応じて細胞外に放出する) 応答能の亢進が観察されたことから、より成熟度の高いマスト細胞であることが明らかとなった。さらに、得られた iPS 細胞由来マスト細胞を SCF 存在下で Swiss 3T3 線維芽細胞と共培養することで、生体に存在するマスト細胞と同様に、ヒスタミンなどの炎症性メディエーターを豊富に含む顆粒が多く存在するマスト細胞を分化誘導可能であることが示された (図 3)。

上述したように、炎症性腸疾患や多発性硬化症などの発症や悪化にマスト細胞が関与していることから、ヒト iPS 細胞由来マスト細胞を用いることで、これらの疾患に対してこれまでの治療薬とは作用点が異なる新規治療薬の開発が可能となる。

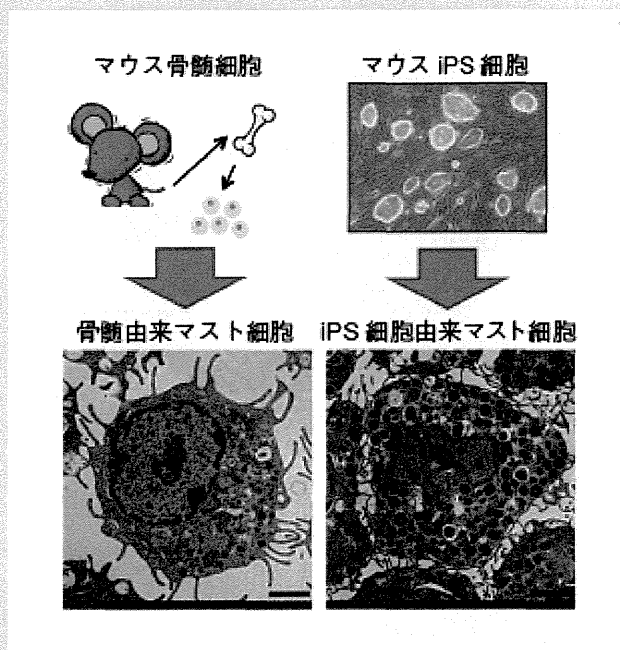


図3 IPS細胞由来マスト細胞の表現型

マスト細胞のように、生体から取り出し培養することが困難な細胞は、iPS細胞を用いた創薬応用に適した標的細胞であると考えられる。今後、ヒトiPS細胞由来マスト細胞を効率良く分化誘導する方法が確立され、それを用いた難治性疾患の新しい治療薬が開発されることを期待している。

#### 【参考文献】

- 1) Imaizumi Y, et al: Mol Brain, 5, 35, 2012.
- 2) Kondo T, et al: Cell Stem Cell, 12, 487-496, 2013.
- 3) Kurashima Y, et al: Nat Commun, 3, 1034, 2012.
- 4) Steinman L, et al: Nat Immunol, 2, 762, 2001.
- 5) Yamaguchi T, et al: Stem Cells Dev, 22, 726-734, 2013.

#### 【用語解説】

- \*1 エフェクター細胞：T細胞のうち、細胞性抗体が反応に関係する遅延型アレルギー（IV型アレルギー）に関与するサイトカインを産生する細胞。

