

## 慢性アレルギー炎症における好塩基球の新たな役割

鳥 山 一

好塩基球は、末梢血白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎない最少血球細胞であり、またマスト細胞（肥満細胞）と類似性があるため、これまで「血中循環型マスト細胞」と揶揄されるなど、マスト細胞の陰に隠れた脇役としてほとんど注目されることはなかった。活性化された好塩基球がヒスタミンとロイコトリエンを分泌することはすでに知られていたが、最近になって、刺激を受けた好塩基球が即座に大量のTh2タイプのサイトカイン（IL-4やIL-13）を産生・分泌することが明らかにされ、免疫制御やアレルギー疾患、感染防御における好塩基球の重要性が示唆されて、俄然注目を浴びるようになった。筆者らは、アレルギーモデル動物を用いて、炎症の誘導にマスト細胞やT細胞ではなく好塩基球が主役を演じるまったく新しいタイプの慢性アレルギー炎症が存在することをつきとめた。

## 1. はじめに

好塩基球は、好中球や好酸球とともに顆粒球として分類される血球細胞であるが、数の上では、ヒトでもマウスでも末梢血白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎないマイナーな存在である。血液学や免疫学関係の教科書を見ても、好塩基球に関する記載は極めて少なく、その機能の詳細は不明とされている。寄生虫感染症で好塩基球増多症が見られたり、アレルギー炎症巣での好塩基球浸潤が認められることから、寄生虫感染防御やアレルギー病態への関与が示唆されてきたが、その実体はほとんど解明されていない<sup>1,2)</sup>。

そもそも数が少ない上に、その特徴・機能の多くがマスト細胞（肥満細胞）と重複するということから、好塩基球は「末梢血循環型のマスト細胞」などと揶揄され、また臨床検査材料として採取しにくい組織マスト細胞の代用品として末梢血好塩基球が用いられてきた<sup>3)</sup>。このように、好塩基球は、マスト細胞の陰に隠れた脇役として長いあいだ

無視され続けてきた細胞集団といっても過言ではない。マスト細胞の場合には、マスト細胞を欠損する自然変異マウスが存在し、その解析からマスト細胞の生体内での役割が詳細に解明されてきた<sup>4)</sup>。それに対して、好塩基球のみを欠損する実験動物が存在せず、また適切な好塩基球培養細胞株も樹立されていないことから、好塩基球に関する研究は、マスト細胞の研究に比べ非常に遅れていた。ところが最近になって、ヒトでもマウスでも、活性化した好塩基球が大量のTh2サイトカイン（IL-4やIL-13）を分泌することが明らかとなって、好塩基球のアレルギーや寄生虫感染への関与がにわかに注目を集めるようになった<sup>5-8)</sup>。本稿では、筆者らが最近明らかにした「好塩基球を介する新たな慢性アレルギー炎症誘導機構」<sup>9)</sup>を中心に好塩基球の生体内での役割について概説したい。

## 2. 好塩基球の特性：マスト細胞との差異

好塩基球は一見すると確かにマスト細胞とよく似ている。マスト細胞と同様に、ギムザ染色法などで青色に染色される好塩基性の顆粒を細胞内に有し、細胞表面に高親和性IgE受容体(FcεRI)を発現してIgEを結合する。このIgEにアレルゲンが結合することによりFcεRIが架橋されると、好塩基球は活性化されて脱顆粒し、ヒスタミンやロイコトリエンなどアレルギー症状をひきおこすケミカルメディエーターを放出する<sup>1,2,10-12)</sup>。しかし、好塩基球とマス

東京医科歯科大学大学院・免疫アレルギー学分野  
(〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)

The novel role of basophils in chronic allergic inflammation  
Hajime Karasuyama (Department of Immune Regulation, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan)

表1 好塩基球とマスト細胞の相違点

		好塩基球	マスト細胞
発	生	骨髓	骨髓
分	化・成熟	骨髓	末梢組織
局	在	末梢血	末梢組織
寿	命	短い(～5日)	長い(週～月単位)
分	裂・増殖能	-	+

ト細胞の生い立ちとその後の動態を注意深く観察すると、両者には大きな違いがある<sup>1,13)</sup>(表1)。両者とも骨髓の造血幹細胞から派生分化してくるが、好塩基球は骨髓内で成熟を完了するのに対して、マスト細胞の場合には、骨髓でできた前駆細胞が末梢血経路で末梢組織内に入って、末梢組織中で成熟する。骨髓で成熟した好塩基球は骨髓を出て末梢血中を循環し、普段は末梢組織中に侵入することはない。一方、末梢組織中で成熟したマスト細胞は組織中に定住し、成熟マスト細胞が血中を循環することは普通ない。両者は、寿命も大きく異なり、好塩基球の寿命はわずか数日といわれているのに対し、マスト細胞の寿命は週ないし月単位と長い。さらに、いったん成熟した好塩基球は分裂増殖することはないが、マスト細胞は組織内で成熟した後もさまざまな刺激により分裂増殖することができる。

このように好塩基球とマスト細胞は、その局在、寿命、分裂能において大きく異なり、生体内での棲み分けがなされており、それぞれが異なる重要な役割を担っていることが強く示唆される<sup>14,15)</sup>。

### 3. 好塩基球に関する研究の背景と動向

#### (1) Jones-Mote 反応

1970年代に、Jones-Mote hypersensitivityあるいはcutaneous basophil hypersensitivity (CBH) と呼ばれる、多数の好塩基球浸潤を特徴とする皮膚遅延型アレルギー反応が盛んに研究されたことがある<sup>16,17)</sup>。ヒトとモルモットにおいて観察されたもので、タンパク質抗原を免疫した後に皮膚に抗原を投与した場合、18-24時間後に好塩基球を主体とした皮膚の腫脹・炎症が惹起される。この遅延型アレルギー反応はリンパ球移入によって他の動物に再構築されることから、当初はツベルクリン反応と同様にT細胞依存性であるとされたが、後の研究ではIgG1あるいはIgEの移入でも他の動物に再構築させることができたという。いずれの場合も、好塩基球が優位に浸潤してくる機序に関しては解明されなかった。このJones-Mote反応はマウスでは誘導することが困難であることから、その後、研究はまったくといっていいほどなされておらず、実体はいまだに不明である。

#### (2) Th2 サイトカイン産生細胞としての好塩基球の再認識

最近、ヒトならびにマウスの好塩基球が活性化されると、大量のTh2サイトカイン(IL-4やIL-13)を即座に分泌することが判明し、にわかに注目を集めている<sup>5-8)</sup>。Th2サイトカインはその名が示すごとく、2型ヘルパーT細胞(Th2)が分泌するサイトカインであり、アレルギー病態の形成に極めて重要な役割を果たしている。マスト細胞もTh2サイトカインを分泌することはすでに知られていたが、好塩基球は1細胞当たりTh2細胞の10倍以上ものIL-4を分泌することが明らかとなった。ナイーブT細胞がTh1細胞あるいはTh2細胞に分化する際に、それぞれIL-12とIL-4の作用が重要であることがわかっていたが、Th2細胞分化に必要なIL-4を産生する細胞が何かに関しては明快な証拠がない。ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞、マスト細胞、T細胞自体などいくつかの候補細胞があるが、最近の研究から、好塩基球がTh2分化を誘導するIL-4の分泌細胞の有力候補と考えられるようになった<sup>18,19)</sup>。寄生虫の線虫感染は、免疫系をTh2に偏向させることがよく知られているが、IL-4遺伝子プロモーター下流に蛍光色素(GFP)遺伝子を組み込んだマウスの解析から、線虫感染の初期にIL-4を産生する主たる細胞が好塩基球であることが判明した<sup>7,8)</sup>。したがって、線虫感染と同様に免疫系がTh2に偏向したアレルギー病態の形成にも好塩基球が関与している可能性が強く示唆される。

### 4. アレルギーにおける好塩基球の役割

#### (1) 即時型アレルギーにおける好塩基球の役割

花粉症(季節性アレルギー性鼻炎)や全身性アナフィラキシーショックに代表される即時型アレルギー反応は、アレルギー刺激によるマスト細胞の活性化にともなって分泌されるケミカルメディエーターやサイトカインなどの作用によって引き起こされる。好塩基球もマスト細胞と同様に、細胞表面にFcεRIを発現しており、アレルギーによってIgE/FcεRIが架橋されると、ヒスタミンやロイコトリエンなどのケミカルメディエーターを放出する<sup>1,2,10-12)</sup>。この事実から好塩基球も即時型アレルギー反応に寄与するものと考えられるが、マスト細胞欠損マウスでは好塩基球が存在するにもかかわらず、IgEを介した全身性アナフィラキシーや皮膚局所での即時型アレルギー反応の誘導が観察されない<sup>9,20)</sup>。すなわち、マウスでは即時型アレルギーの主役はマスト細胞である。好塩基球の数がマスト細胞に比べ圧倒的に少ないことによるものと考えられるが、ヒトの場合、同じことが言えるかどうかは不明である。

(2) 慢性アレルギーにおける好塩基球の役割

重症喘息患者の剖検で、肺への多数の好塩基球の浸潤が報告されている<sup>21)</sup>。また、喘息患者におけるアレルゲン吸入誘発試験において、肺組織での好塩基球数が増加することが肺生検で確認されている<sup>22)</sup>。しかし、好酸球など他の炎症性細胞に比べ、数が圧倒的に少ないので、好塩基球が慢性アレルギー病態へどの程度寄与しているのかは明らかでなかった。筆者らは最近、マウスのアレルギーモデルを解析した結果、好塩基球が生体内で mast 細胞とは明らかに異なった機能を果たしており、慢性アレルギー炎症の誘導に必須であるという新事実を見いだした<sup>9)</sup>。

i) IgE は即時型アレルギーだけでなく慢性型アレルギーにも寄与している

生体内でのアレルギー反応における IgE の役割を解明するために、筆者らは抗原特異的なモノクローナル IgE を恒常的に産生する 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立した<sup>23)</sup>。すなわち、卵アレルギーマウスとして卵白アルブミン (OVA) 特異的 IgE トランスジェニックマウス、ダニアレルギーマウスとしてダニ抗原 Derf II 特異的 IgE トランスジェニックマウス、そして化学物質アレルギーマウスとしてハプテン trinitrophenol (TNP) 特異的 IgE トランスジェニックマウスの 3 系統である。本稿では、もっとも解析が進んでいるハプテン TNP 特異的 IgE トランスジェニックマウスの解析から得られた知見を中心に解説する。

ハプテン TNP 特異的 IgE トランスジェニックマウスでは、事前に抗原で免疫しなくても、血中には 30~50 $\mu\text{g/ml}$  もの IgE が検出され、そのほとんどは TNP 特異的である (図 1)。このマウスに TNP を結合させた卵白アルブミン (TNP-OVA) を静脈注射すると、30 分以内に数度の体温

低下をともなう典型的な全身性アナフィラキシーショックが誘導された<sup>23)</sup> (図 2)。次に局所でのアレルギー反応を見るために、耳介皮内に TNP-OVA を投与したところ、投与後 1 時間以内に即時相の耳介腫脹が、6~10 時間後に遅発相の耳介腫脹が認められ、局所でも典型的な即時型アレルギー反応がおこることが確認された。さらに観察を続けたところ、アレルゲン投与後 2 日目より再び耳介腫脹がはじまり、3~4 日目をピークとして 1 週間ほど腫脹が継続した<sup>24)</sup> (図 3 上段)。この第 3 相目の耳介腫脹は、第 1 相目、

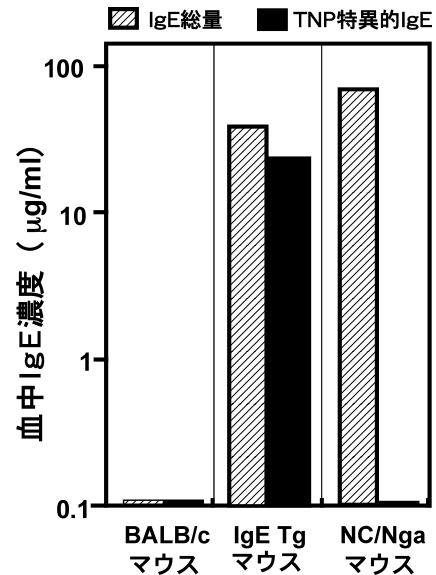


図 1 IgE トランスジェニックマウスにおける抗原特異的 IgE の産生

正常 BALB/c マウス、TNP 特異的 IgE トランスジェニック (Tg) マウスならびにアトピー性皮膚炎自然発症マウス (NC/Nga) の血清中の総 IgE 値と TNP 特異的 IgE 値を示す。(文献 23 より改変)

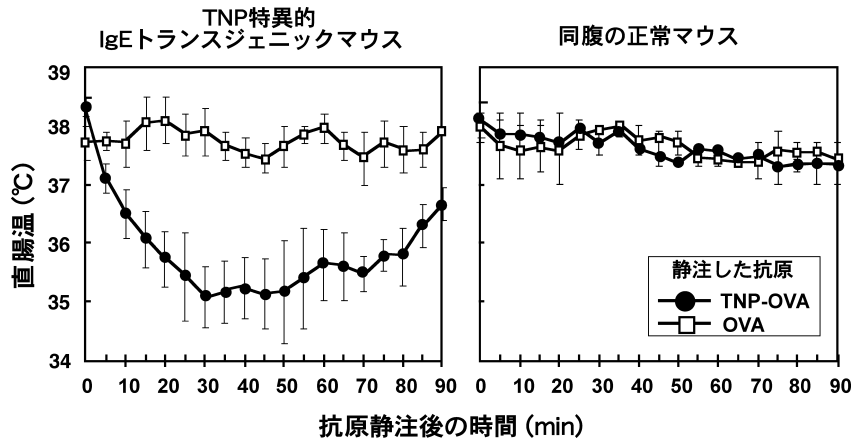


図 2 IgE トランスジェニックマウスにおける抗原特異的全身性アナフィラキシーの誘発

TNP 特異的 IgE トランスジェニック (Tg) マウス (左) ならびに同腹の正常マウス (右) に抗原 TNP-OVA あるいはコントロール抗原 OVA を静脈注射し、直腸温を経時的に測定した。Tg マウスにおいてのみ、抗原特異的な全身性アナフィラキシーショックが誘導された。(文献 23 より改変)

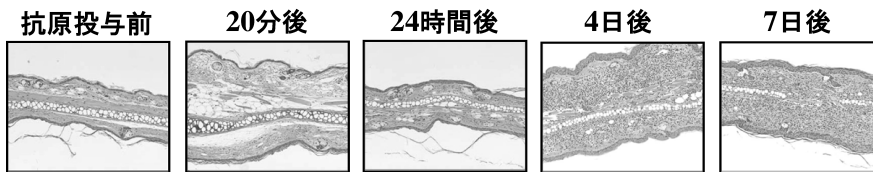
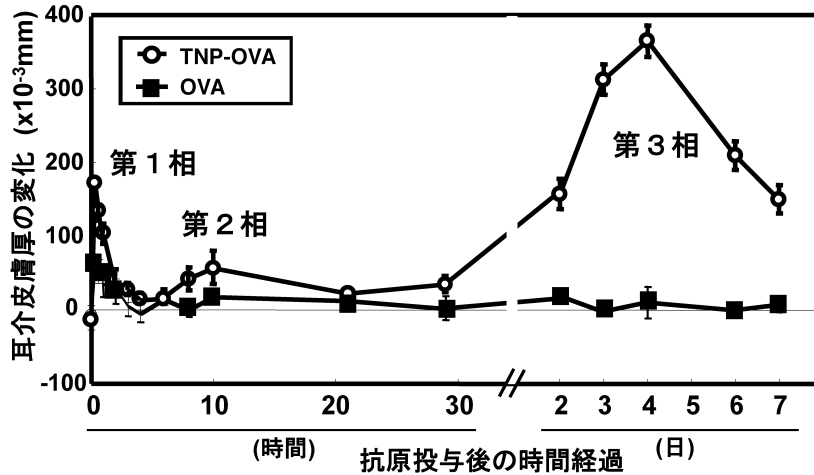


図3 抗原特異的でIgE依存性の慢性アレルギー炎症

ハプテン TNP 特異的 IgE トランスジェニックマウスに抗原 TNP-OVA を皮内注射すると、第1相目 (30分以内)、第2相目 (数時間後) の耳介腫脹にひきつづき、抗原 (TNP-OVA) 投与後2日目より非常に強い第3相目の耳介腫脹が出現した (図上)。第3相耳介腫脹病変部には、好酸球を含む強い細胞浸潤、表皮の肥厚と角化が認められた (図下)。(文献24より改変)

第2相目に比べ腫脹の程度が激しく、皮膚厚が正常時の2倍以上となった。病理組織学的には、多数の好酸球を含む細胞浸潤、表皮の増殖や角化亢進など慢性アレルギー炎症の像を呈していた (図3下段)。この第3相耳介腫脹は、TNP 特異的 IgE トランスジェニックマウスに OVA を皮内投与した場合や、正常マウスに TNP-OVA を投与した場合には誘導されなかったことから、抗原特異的で IgE 依存性慢性アレルギー炎症であることが明らかとなった。さらに、正常マウスにアレルギー特異的 IgE を静注して感作しておいてからアレルギーを皮内投与した場合にも、IgE トランスジェニックマウスの場合と同様に第3相耳介腫脹が誘導されることが判明し、この現象がより普遍的なものであることが確認された<sup>9)</sup>。以上のことから、IgE が即時型のみならず慢性型のアレルギー炎症反応にも寄与することが証明された。ただし、どんなアレルギーでも第3相耳介腫脹を誘導するというわけではなく、アレルギーが多価の場合に限って第3相耳介腫脹が観察された<sup>24)</sup>。すなわち、即時型の耳介腫脹は TNP<sub>2</sub>-OVA でも TNP<sub>12</sub>-OVA でも誘導されたが、第3相耳介腫脹は後者でのみ誘導された。

ii) IgE 依存性慢性アレルギー炎症は、マスト細胞も T 細胞も必要としない新しいタイプの慢性アレルギーである

各種薬物投与の実験から、第3相耳介腫脹には抗ヒスタミン剤は無効であるが、免疫抑制剤のシクロスポリンやステロイドが著効を示すことがわかった<sup>24)</sup> (図4)。筆者らの系では IgE トランスジェニックマウスあるいは IgE 感作マウスを用いているので、事前にマウスを抗原で免疫してお

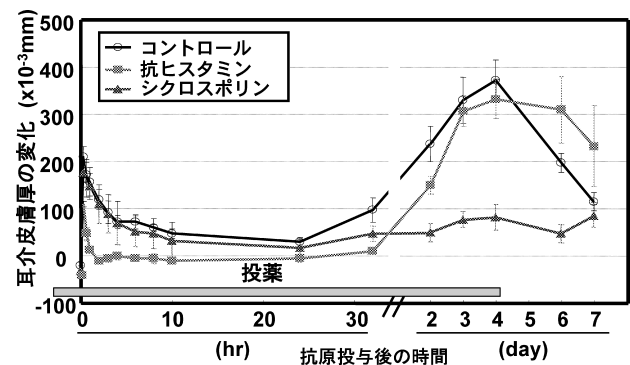


図4 第3相耳介腫脹に対する薬物効果

シクロスポリンの経口投与により、第3相耳介腫脹ならびに細胞浸潤がほぼ完全に抑制されることが判明した。一方、抗ヒスタミン剤シプロヘプタジンは第3相に対しては無効であった。(文献24より改変)

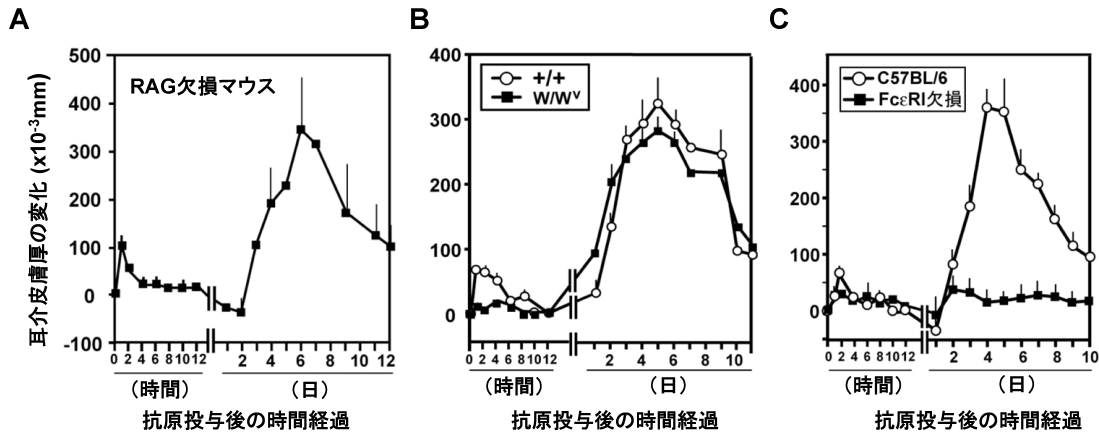


図5 IgE依存性慢性アレルギー炎症にはT細胞もマスト細胞も必須ではないが、高親和性IgE受容体FcεRIが必要である

T細胞欠損マウス(A)、マスト細胞欠損マウス(B)、FcεRI欠損マウス(C)をTNP特異的IgEで受動感作した後に、TNP-OVAを皮内投与し、耳介皮膚厚の変化を経時的に測定した。(文献9より改変)

く必要がなく、抗原を投与する時点で、マウスT細胞は抗原で感作されてはいない。しかしながら、第3相耳介腫脹の出現するタイミングが遅延型アレルギー反応(ツベルクリン型反応)と似ていることとシクロスポリンの有効性を考え合わせると、第3相耳介腫脹反応へのT細胞のなんらかの関与が疑われた。そこで、T細胞欠損マウス(RAG-2ノックアウトマウスやヌードマウス)をTNP-特異的IgEで感作後、TNP-OVAを皮内投与したところ、第1相、第2相にひきつづき第3相目の耳介腫脹も正常マウスの場合と同等のレベルで出現した<sup>9)</sup>(図5A)。病理組織学的にも、T細胞がなくても好酸球浸潤がはっきりと認められた。すなわち、IgE依存性慢性アレルギー炎症の場合には、他の慢性アレルギーの場合とは異なり、T細胞の関与は必須ではないことが明らかとなった。

次に、第3相耳介腫脹はIgEが関与するアレルギー反応であることから、マスト細胞の関与を検証するために、マスト細胞欠損マウス(WBB6F1-W/Wvマウス)を用いて同様の実験を行った。このマウスでは、第1相と第2相の耳介腫脹が誘導されず、即時型アレルギー反応(即時相と遅延相)には確かにマスト細胞が必須であることが確認された。一方、マスト細胞欠損マウスでも正常マウスの場合と同程度の第3相耳介腫脹が観察され、病理組織学的にも好酸球を含む強い細胞浸潤が認められた<sup>9)</sup>(図5B)。すなわち、IgE依存性慢性アレルギー炎症にはT細胞のみならずマスト細胞も必須ではないことが判明した。

IgE受容体として、低親和性のCD23(FcεRII)と高親和性のFcεRIの二つが知られている。いずれの受容体がIgE依存性慢性アレルギー炎症に寄与しているかを明らかにするために、CD23ノックアウトマウスならびにFcεRIを欠損するFcRγノックアウトマウスを用いた解析を行った。第3相耳介腫脹は、前者では正常マウスと同程度に観

察されたが、後者ではまったく誘導されなかった<sup>9)</sup>(図5C)。さらにヒト型化したTNP-IgEを発現させたマウスとヒトFcεRIを発現させたマウスを作製したところ、両者を同時に発現させたマウスでのみ第3相耳介腫脹が誘導された。以上のことから、第3相耳介腫脹はIgEならびにFcεRIを介した反応であり、したがって責任細胞は細胞表面にFcεRIを発現していることが強く示唆された。アレルギー患者では、マスト細胞と好塩基球以外にも、マクロファージ、単球、樹状細胞(ランゲルハンス細胞など)、好中球や血小板など多数の細胞種でFcεRIの発現が報告されており<sup>25)</sup>、IgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞として種々の可能性が考えられた。

### iii) 好塩基球がIgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞である

IgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞を同定するために、FcεRIを欠損するFcRγノックアウトマウスに正常マウス由来のさまざまな細胞を移入して、第3相耳介腫脹が再構築されるかどうかを調べた<sup>9)</sup>。放射線照射したFcεRI欠損マウスに正常マウスの骨髄細胞を移入し、3週間後にIgE感作ならびに抗原投与を行ったところ、第3相耳介腫脹が誘導された。このことから、IgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞は造血幹細胞由来の血球系細胞であることが強く示唆された。さらに、骨髄細胞移入後3日目にIgE感作ならびに抗原投与を行った場合でも、第3相耳介腫脹が誘導された。すなわち、骨髄の中でかなり成熟が進んだ細胞の移入でもIgE依存性慢性アレルギー炎症が再構築された訳である。そこで、各種細胞表面マーカーを用いて骨髄細胞を分画して個別にFcεRI欠損マウスに移入した。その結果、DX5(CD49b)陽性細胞分画を移入した場合にのみ第3相耳介腫脹が誘導され、逆にDX5(CD49b)

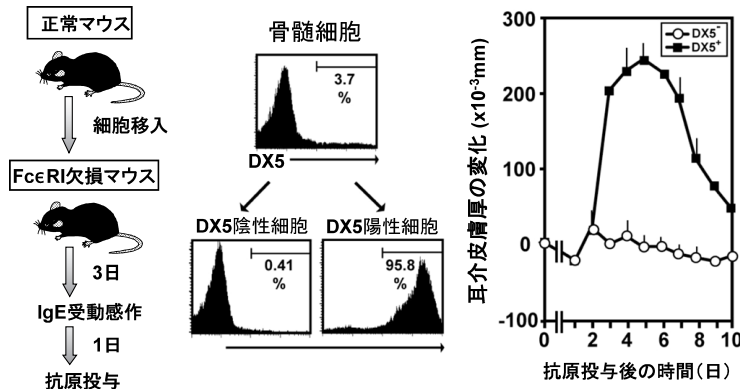


図6 細胞移入法による責任細胞の同定

正常マウスの骨髄細胞をDX5陽性と陰性分画に分け、それぞれを放射線照射したFcεRI欠損マウスに細胞移入し、IgE受動感作ならびに抗原投与を行い、耳介皮膚厚の変化を経時的に測定した。DX5陽性骨髄細胞を移入した場合のみ、第3相耳介腫脹が認められた。(文献9より改変)

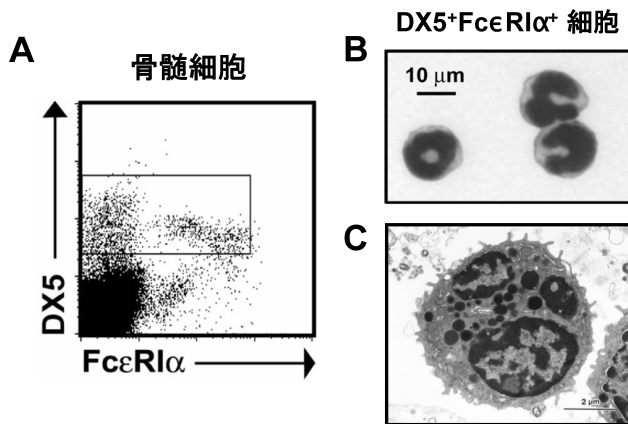


図7 好塩基球がIgE依存性慢性アレルギー炎症をひきおこすDX5陽性骨髄細胞の約20%がFcεRIを発現する(A)。DX5陽性FcεRI陽性細胞は、分葉核を有し(B)、電子顕微鏡解析で好塩基球に特徴的な分泌顆粒を有することが確認された(C)。(文献9より改変)

陽性細胞分画を除いた骨髄細胞では第3相耳介腫脹が再構築されなかった(図6)。このことから、DX5(CD49b)陽性細胞が責任細胞であると判断される。DX5(CD49b)というのはNK細胞のマーカーであるが、NK細胞を欠損するマウスでも第3相耳介腫脹が誘導されたことから、NK細胞は責任細胞ではない<sup>9)</sup>。

そこで骨髄のDX5(CD49b)陽性細胞分画を詳細に解析したところ、約20%の細胞が表面にFcεRIを発現しており、一方マスト細胞のマーカーであるc-kitやNK細胞のマーカーであるNK1.1は発現していないことがわかった(図7A)。このDX5陽性FcεRI陽性細胞は、顆粒球にみられる分葉核を持ち(図7B)、さらに電子顕微鏡による解析から好塩基球に特徴的な分泌顆粒を有することが明らかとなった<sup>9)</sup>(図7C)。すなわち、予想外なことに、IgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞は好塩基球であった。

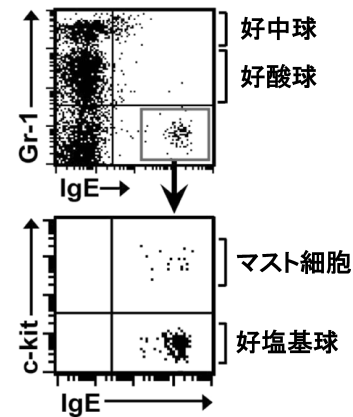


図8 好塩基球は皮膚炎症巣に浸潤している細胞のわずか2%を占めるに過ぎない

抗原投与後4日目に耳介皮膚を単離し、浸潤細胞を蛍光抗体法で識別・同定した。(文献9より改変)

iv) 好塩基球は炎症のエフェクター細胞としてではなく、ニシエーター細胞として機能している

上記のように細胞移入実験により、好塩基球がIgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞であることが判明したが、炎症をおこしている皮膚病変部に浸潤している細胞を解析したところ、好塩基球はわずか1-2%を占めるに過ぎず、好酸球と好中球が大部分を占めていることが判明した<sup>9)</sup>(図8)。とすると、このような少数の好塩基球がいったいどうやって慢性アレルギー炎症をひきおこすのかという大きな疑問が生じた。

筆者らの研究室で最近、好塩基球に対するモノクローナル抗体を樹立し、そのうちのひとつをマウスに投与すると好塩基球数が激減することを見いだした<sup>26)</sup>。この好塩基球除去抗体をあらかじめ投与したマウスでは、第3相耳介腫脹が完璧に抑制された。さらに、第3相耳介腫脹がすでにおこっているマウスに好塩基球除去抗体を投与した場合で

も、耳介腫脹ならびに炎症の抑制がみとめられ、しかも好塩基球のみならず好酸球や好中球の浸潤が抑えられた<sup>26)</sup>。これは、好塩基球がIgE依存性慢性アレルギー炎症の責任細胞であることを直接的に証明するものであるとともに、好塩基球が炎症のエフェクター細胞（実行部隊）というよりはむしろイニシエーター細胞（指揮官）として機能していることを強く示唆している。アレルゲンによるIgE/FcεRIの架橋で活性化された好塩基球が、サイトカインやケモカインなどの液性因子を分泌し、それらが直接的あるいは間接的に好酸球や好中球の浸潤に寄与しているものと考えられる。現在、それら液性因子ならびに標的細胞の同定を進めている。

## 5. おわりに

従来より、マスト細胞と好塩基球は即時型アレルギー反応の主たるエフェクター細胞と考えられてきたが、最近の研究から、マスト細胞が細菌やウイルスなどの病原体に対する自然免疫応答に積極的に寄与していることが明らかとなった<sup>27)</sup>。さらにエフェクター細胞としてだけでなく、マスト細胞が免疫制御にも関与していることがわかってきた<sup>28)</sup>。すなわち獲得免疫の感作段階に関与したり<sup>29)</sup>、自己免疫疾患の発症に関与したり<sup>30-32)</sup>、さらに臓器移植における免疫寛容の成立にも制御性T細胞を介して寄与していることが明らかとなり<sup>33)</sup>、マスト細胞の幅広い役割が注目されている。これに比べ、好塩基球に関する研究は適切な解析モデルがなかったこともあり非常に立ち遅れていた。

本稿で紹介した遺伝子改変モデル動物を用いた解析から、好塩基球は数の上では極めてマイナーな細胞ではあるが、生体内においてマスト細胞とは明らかに異なるユニークかつ重要な役割を果たしており、T細胞・マスト細胞非依存性に、好塩基球が主役を演じる新たな慢性アレルギー誘発機構があることが判明した<sup>9)</sup>。ヒトにおいて、①臨床疫学的研究で、アトピー性皮膚炎や喘息患者では、疾患の重症度と血中IgE値に正の相関があること<sup>34,35)</sup>、②重篤喘息症例で抗IgE抗体療法が著効を示したとの報告が少なからずあること<sup>36,37)</sup>、③喘息患者への抗原投与による誘発試験において肺への好塩基球の細胞浸潤が観察されること（ただし数は好酸球の1/10以下<sup>22)</sup>）が報告されている。したがって、ヒトにおいてもマウスと同様に、好塩基球が関与するIgE依存性慢性アレルギー炎症反応が存在する可能性が考えられる。これまでアトピー性皮膚炎や喘息などの慢性アレルギー炎症部位において好塩基球の浸潤が観察されているが、好酸球や好中球に比べて絶対数が極めて少なかったために、これまで重要視されることは全くなかった。筆者らのマウスモデルの解析結果に基づいて、ヒトの慢性アレルギー疾患においても好塩基球の役割を再評価する必要があると思われる。治療という観点からみると、実

行犯である多数の好酸球・好中球を標的とするよりは、少数の指揮官を標的とする方が有効であると考えられ、好塩基球あるいはその産物を標的とした新規アレルギー治療法の開発が期待される。

慢性アレルギー炎症といった病的状態を生み出すために好塩基球が存在するとは到底考えられない。寄生虫をはじめとする病原体に対する防御など本来の好塩基球の存在意義があるはずである。本研究で樹立に成功した好塩基球除去抗体を応用して、生理的、病的状態における好塩基球の役割を解明できるのではないかと期待している。好塩基球が末梢血白血球のわずか0.5%に抑えられているのにも、実は深い意味があるのではないかと思いを巡らしている。

## 文 献

- 1) Prussin, C. & Metcalfe, D.D. (2003) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, S486-494.
- 2) Wedemeyer, J., Tsai, M., & Galli, S.J. (2000) *Curr. Opin. Immunol.*, **12**, 624-631.
- 3) Falcone, F.H., Haas, H., & Gibbs, B.F. (2000) *Blood*, **96**, 4028-4038.
- 4) Grimaldeston, M.A., Chen, C.C., Piliponsky, A.M., Tsai, M., Tam, S.Y., & Galli, S.J. (2005) *Am. J. Pathol.*, **167**, 835-848.
- 5) Seder, R.A., Paul, W.E., Dvorak, A.M., Sharkis, S.J., Kagey-Sobotka, A., Niv, Y., Finkelman, F.D., Barbieri, S.A., Galli, S.J., & Plaut, M. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 2835-2839.
- 6) Schroeder, J.T., MacGlashan, D.W., Jr., & Lichtenstein, L.M. (2001) *Adv. Immunol.*, **77**, 93-122.
- 7) Min, B., Prout, M., Hu-Li, J., Zhu, J., Jankovic, D., Morgan, E. S., Urban, J.F., Jr., Dvorak, A.M., Finkelman, F.D., LeGros, G., & Paul, W.E. (2004) *J. Exp. Med.*, **200**, 507-517.
- 8) Voehringer, D., Shinkai, K., & Locksley, R.M. (2004) *Immunity*, **20**, 267-277.
- 9) Mukai, K., Matsuoka, K., Taya, C., Suzuki, H., Yokozeki, H., Nishioka, K., Hirokawa, K., Etori, M., Yamashita, M., Kubota, T., Minegishi, Y., Yonekawa, H., & Karasuyama, H. (2005) *Immunity*, **23**, 191-202.
- 10) Gould, H.J., Sutton, B.J., Beavil, A.J., Beavil, R.L., McCloskey, N., Coker, H.A., Fear, D., & Smurthwaite, L. (2003) *Annu. Rev. Immunol.*, **21**, 579-628.
- 11) Oettgen, H.C. & Geha, R.S. (1999) *J. Clin. Invest.*, **104**, 829-835.
- 12) Turner, H. & Kinet, J.P. (1999) *Nature*, **402**, B24-30.
- 13) Galli, S.J. (2000) *Curr. Opin. Hematol.*, **7**, 32-39.
- 14) Falcone, F.H., Zillikens, D., & Gibbs, B.F. (2006) *Exp. Dermatol.*, **15**, 855-864.
- 15) Marone, G., Triggiani, M., & de Paulis, A. (2005) *Trends Immunol.*, **26**, 25-31.
- 16) Richerson, H.B., Dvorak, H.F., & Leskowitz, S. (1970) *J. Exp. Med.*, **132**, 546-557.
- 17) Katz, S.I. (1978) *J. Invest. Dermatol.*, **71**, 70-75.
- 18) Hida, S., Tadachi, M., Saito, T., & Taki, S. (2005) *Blood*, **106**, 2011-2017.
- 19) Oh, K., Shen, T., Le Gros, G., & Min, B. (2006) *Blood*, **109**, 2921-2927.
- 20) Galli, S.J., Kalesnikoff, J., Grimaldeston, M.A., Piliponsky, A.

- M., Williams, C.M., & Tsai, M. (2005) *Annu. Rev. Immunol.*, **23**, 749–786.
- 21) Kepley, C.L., McFeeley, P.J., Oliver, J.M., & Lipscomb, M.F. (2001) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **164**, 1053–1058.
- 22) Macfarlane, A.J., Kon, O.M., Smith, S.J., Zeibecoglou, K., Khan, L.N., Barata, L.T., McEuen, A.R., Buckley, M.G., Walls, A.F., Meng, Q., Humbert, M., Barnes, N.C., Robinson, D.S., Ying, S., & Kay, A.B. (2000) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105**, 99–107.
- 23) Matsuoka, K., Taya, C., Kubo, S., Toyama-Sorimachi, N., Kitamura, F., Ra, C., Yonekawa, H., & Karasuyama, H. (1999) *Int. Immunol.*, **11**, 987–994.
- 24) Sato, E., Hirahara, K., Wada, Y., Yoshitomi, T., Azuma, T., Matsuoka, K., Kubo, S., Taya, C., Yonekawa, H., Karasuyama, H., & Shiraishi, A. (2003) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 143–148.
- 25) Bieber, T. (1997) *Immunol. Today*, **18**, 311–313.
- 26) Obata, K., Mukai, K., Tsujimura, Y., Ishiwata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., Watanabe, N., & Karasuyama, H. (2007) *Blood*, **110**, 913–920.
- 27) Dawicki, W. & Marshall, J.S. (2007) *Curr. Opin. Immunol.*, **19**, 31–38.
- 28) Grimaldeston, M.A., Metz, M., Yu, M., Tsai, M., & Galli, S.J. (2006) *Curr. Opin. Immunol.*, **18**, 751–760.
- 29) Bryce, P.J., Miller, M.L., Miyajima, I., Tsai, M., Galli, S.J., & Oettgen, H.C. (2004) *Immunity*, **20**, 381–392.
- 30) Secor, V.H., Secor, W.E., Gutekunst, C.A., & Brown, M.A. (2000) *J. Exp. Med.*, **191**, 813–822.
- 31) Chen, R., Ning, G., Zhao, M.L., Fleming, M.G., Diaz, L.A., Werb, Z., & Liu, Z. (2001) *J. Clin. Invest.*, **108**, 1151–1158.
- 32) Lee, D.M., Friend, D.S., Gurish, M.F., Benoist, C., Mathis, D., & Brenner, M.B. (2002) *Science*, **297**, 1689–1692.
- 33) 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. (2006) *Nature*, **442**, 997–1002.
- 34) Burrows, B., Martinez, F.D., Halonen, M., Barbee, R.A., & Cline, M.G. (1989) *N. Engl. J. Med.*, **320**, 271–277.
- 35) Schafer, T., Heinrich, J., Wjst, M., Adam, H., Ring, J., & Wichmann, H.E. (1999) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104**, 1280–1284.
- 36) Holgate, S.T., Chuchalin, A.G., Hebert, J., Lotvall, J., Persson, G.B., Chung, K.F., Bousquet, J., Kerstjens, H.A., Fox, H., Thirlwell, J., & Cioppa, G.D. (2004) *Clin. Exp. Allergy*, **34**, 632–638.
- 37) Finn, A., Gross, G., van Bavel, J., Lee, T., Windom, H., Everhard, F., Fowler-Taylor, A., Liu, J., & Gupta, N. (2003) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 278–284.
-