

横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学 田村智彦教授らの研究グループが、 アレルギー疾患を引き起こす免疫細胞である好塩基球やマスト細胞の 産生・分化の仕組みを解明！

～ 『Blood』 オンライン版（米国 11 月 14 日：日本時間 11 月 15 日）に掲載～

横浜市立大学大学院医学研究科 免疫学 佐々木 悠（大学院生）、黒滝 大翼 助教や田村 智彦教授らの研究グループは米国国立衛生研究所・東京大学・大阪大学と共同で、転写因子 IRF8 が、アレルギー疾患を引き起こす免疫細胞である好塩基球・マスト細胞の分化において、重要な役割を果たすことを明らかにしました。本研究成果は米国の科学雑誌『Blood』（平成 26 年 11 月 14 日オンライン版）に掲載されました。

☆研究成果のポイント

- ・ 転写因子（*1）IRF8 欠損マウスでは好塩基球の数が著しく減少する
- ・ IRF8 は顆粒球前駆細胞（好塩基球やマスト細胞のもとになる細胞）において別の転写因子 GATA2 の発現を誘導することで、好塩基球及びマスト細胞の分化・産生を促進する
- ・ 好塩基球やマスト細胞はアレルギー疾患を引き起こす細胞であり、今回得られた知見をさらに発展させることで、将来的には好塩基球やマスト細胞の分化・産生を標的とした新規アレルギー疾患治療法の開発が期待される

【研究の背景】

日本人のおよそ二人に一人は何らかのアレルギー疾患に罹患しており、それにより生活の質の著しい低下と多大な経済的損失がもたらされています。現在の治療法はほとんどが抗ヒスタミン薬やステロイドの投与など対症療法であり、より効果的な治療法が求められています。

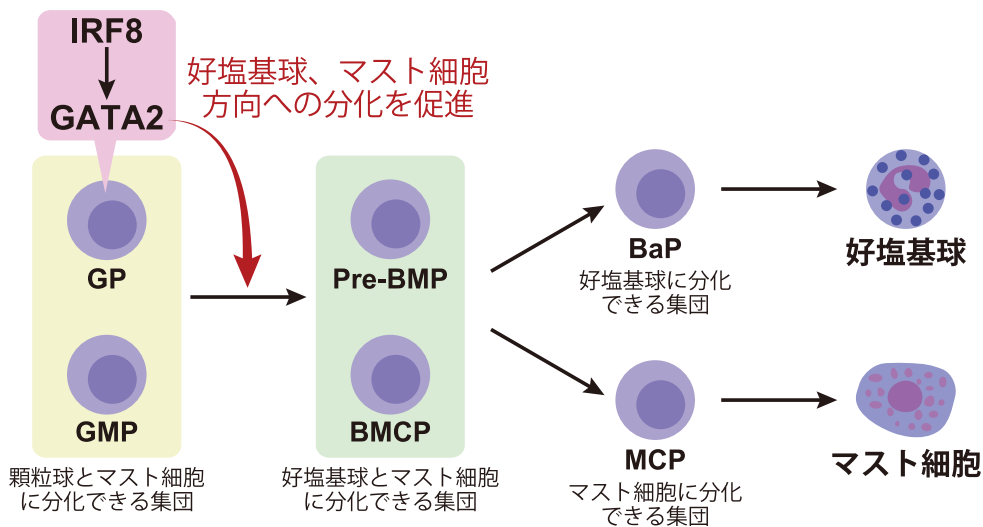
アレルギーを引き起こす免疫細胞としてマスト細胞と好塩基球が知られています。マスト細胞（肥満細胞とも呼ばれる）は主に花粉症や食品アレルギーなどの即時型アレルギー反応を引き起こすことが良く知られています。もう一方の好塩基球は顆粒球の 1 つで、血中白血球の 1% 以下と少数ながら、最近の研究から気管支ぜんそくやアトピー性皮膚炎などに見られる慢性アレルギー炎症の発症に重要な役割があることがわかってきています。本研究グループでは、アレルギーを引き起こすこの二種類の細胞が体の中でどのように産生されるのかを明らかにすれば、これらの細胞の数を制御してアレルギー疾患を治療できる可能性があると考えて研究を進めてきました。

マスト細胞や好塩基球が骨髄で産生されるためには、造血幹細胞から顆粒球・単球やマスト細胞に分化できる顆粒球-単球前駆細胞（GMP）、顆粒球やマスト細胞に分化できる顆粒球前駆細胞（GP）、さらには好塩基球やマスト細胞にしか分化しない好塩基球-マスト細胞共通前駆細胞（Pre-BMP と BMCP が知られる）を経る必要があると考えられています（図 1）。Pre-BMP や BMCP の下流には好塩基球前駆細胞（BaP）とマスト細胞前駆細胞（MCP）が存在し、それぞれ好塩基球とマスト細胞を産生します。このように多段階の変化を伴う細胞の分化においては、転写因子と呼ばれるたんぱく質が遺伝子の発現を調節することが重要と考えられていますが、好塩基球やマスト細胞の分化・産生を調節する転写因子に関する理解はまだ不十分なのが現状です。

【研究の内容と成果】

本研究グループはまず様々な転写因子の欠損マウスを用いて好塩基球とマスト細胞を解析しました。その結果、インターフェロン調節因子ファミリーの一つである **IRF8** を欠損するマウスでは好塩基球が著しく減少することがわかりました。**IRF8** 欠損マウスにおける好塩基球分化抑制がどの段階の前駆細胞で起こるのか調べると、**BaP** や **Pre-BMP** はやはり著しく減少する一方で、**GP** の数は野生型マウスと比較して変化しないことがわかりました。次に **IRF8** タンパク質の発現を調べたところ、意外なことに好塩基球やマスト細胞自身、そして **BaP**, **MCP**, **Pre-BMP**, **BMCP** は **IRF8** を発現せず、**GP** のみで **IRF8** の発現が認められました。以上の結果は **IRF8** は **GP** で発現することで好塩基球分化を促進する可能性を示しています。実際、**IRF8** 欠損マウスから **GP** を単離して、生体内及び試験管内における好塩基球産生能を解析すると野生型 **GP** と比較して著しく好塩基球産生能が減少していることがわかりました。

<図 1. 研究内容の概略>



IRF8 は **GP** より下流の細胞では発現しないため、**GP** において好塩基球分化に必要な因子を誘導することが考えられます。そして本研究グループではその因子は転写因子なのではないかと推測しました。そこで野生型マウスと **IRF8** 欠損マウスから **GP** を単離し、マイクロアレイ (*2) による網羅的遺伝子発現解析を行った結果、300 以上の遺伝子の発現が **IRF8** 欠損 **GP** において低下しており、その中に転写因子をコードするものが 20 個含まれていました。この転写因子の中で **GP** において **IRF8** の下流で好塩基球分化を制御する可能性が高い転写因子をバイオインフォマティクス (*3) によって予測しました。具体的には、**IRF8** の欠損によって発現の低下している 300 個の遺伝子の発現を制御しているゲノム領域 (近位エンハンサー・プロモーター領域) における転写因子結合モチーフ解析を行いました。その結果、**GATA2** が **IRF8** の下流で機能する最も重要な転写因子であるという予測結果が得られました。**GATA2** は好塩基球やマスト細胞の分化に必要なことが知られる数少ない転写因子のひとつです。そこで **IRF8** 欠損前駆細胞に **GATA2** を強制的に発現させたところ、好塩基球の産生能が野生型と同程度に回復したことから、予測は正しかったことがわかりました。

IRF8 欠損マウスではマスト細胞の数自体は変化がありませんでしたが、骨髄における **MCP** の数は著しく減少していました。また **IRF8** 欠損マウスから単離した **GP** など前駆細胞におけるマスト細胞産生能も低下していました。しかし **IRF8** 欠損前駆細胞に **GATA2** を導入すると、好塩基球のみならずマスト細胞産生能もやはり回復することがわかりました。マスト細胞は好塩基球と異なり生体内において増殖してその数を維持でき、その際に免疫グロブリンの一種でアレルギーに重要な **IgE** が促進的な役割を持つことが知られています。**IRF8** 欠損マウスでは産生された少数のマスト細胞が、**IRF8** 欠損マウスで高値を呈することが知られている **IgE** の影響もあって増殖することで、最終的には野生型と同程度の数を維持しているのではないかと考えています。

【今後の展開】

今回研究グループは IRF8 が GP において別の転写因子である GATA2 の発現を誘導することで好塩基球やマスト細胞の産生を促進することを初めて明らかにしました。重要なことに、ヒトの IRF8 遺伝子変異においても、解析症例数は少ないものの血中の好塩基球が検出できないことが最近報告されており、IRF8 による好塩基球分化制御はヒトとマウスで共通の仕組みであることが考えられます。IRF8 は樹状細胞や単球等他の免疫細胞の分化にも必須なので、IRF8 の発現そのものや機能すべてを抑制してしまうことは治療法として必ずしも適さない可能性があります。今回の発見をさらに発展させ好塩基球やマスト細胞の分化・産生の仕組みをより深く理解することで、新しいアレルギー疾患の治療法開発の糸口にしていきたいと考えています。

用語解説

(*1) 転写因子

ゲノム上の DNA 配列を認識・結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質。

(*2) マイクロアレイ

2 万以上ある遺伝子の発現量を全て調べることができる技術です。遺伝子はメッセンジャー RNA が発現し (転写)、そこからタンパク質ができる (翻訳) ことで機能します。マイクロアレイではメッセンジャー RNA の量を調べることができます。

(*3) バイオインフォマティクス

応用数学、統計学、計算機科学などを応用して生物・医学の問題を解こうとする手法。

※ 本研究は、文部科学省科学研究費や横浜市立大学先端医科学研究センター研究開発プロジェクトなどの助成を受け、また文部科学省「イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の一環として行なわれました。

※ 論文著者ならびにタイトルなど

Haruka Sasaki*, Daisuke Kurotaki*, Naoki Osato, Hideaki Sato, Izumi Sasaki, Shin-ichi Koizumi, Hongsheng Wang, Chika Kaneda, Akira Nishiyama, Tsuneyasu Kaisho, Hiroyuki Aburatani, Herbert C. Morse III, Keiko Ozato, and Tomohiko Tamura: "Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells" *Blood*. Nov 14, 2014 [Epub ahead of print], doi: 10.1182/blood-2014-02-557983. (*Co-1st authors)

YCU
横浜市立大学

お問い合わせ先
(本資料の内容に関するお問い合わせ) 公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学 教授 田村 智彦 TEL : 045-787-2614 E-Mail meneki@yokohama-cu.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課長 立石 建 TEL : 045-787-2527 E-Mail sentan@yokohama-cu.ac.jp

【横浜市立大学先端医科学研究センター】

横浜市の中期計画に基づき、「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて取り組んでいる大学の研究施設です。基礎的研究を推進し、さらにその成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元する「橋渡し研究 (トランスレーショナルリサーチ)」体制の構築を目指しています。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 22 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>