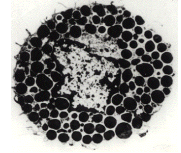


# シングルセル発現プロファイルから炎症メカニズムを解明

薬学生化学分野 杉本幸彦

- ・マスト細胞は、アレルギー発症に重要な役割を果たす白血球として知られる。
- ・マスト細胞は、未成熟な前駆細胞として末梢組織に遊走し、その局所環境に応じて成熟するため、存在部位によって異なる機能を発揮する。
- ・我々は、同一組織内に存在する二種類のマスト細胞クラスの遺伝子発現プロファイルの世界で初めて明らかにした。
- ・我々は、未成熟なマスト細胞が分泌するホスホリパーゼが線維芽細胞に作用してプロスタグランジン (PG)<sub>2</sub> 産生を促し、これがマスト細胞成熟を促進することを見出した。
- ・我々は、古くから知られる PGE<sub>2</sub> の炎症惹起作用が、EP3 受容体を介した抗原非依存的なマスト細胞の直接活性化によることを発見した。



マスト細胞は、全身のほとんど全ての組織に存在する免疫細胞で、細胞膜の IgE 受容体に IgE を結合した状態で存在する。抗原が IgE-IgE 受容体複合体に結合すると、速やかにマスト細胞の活性化が起こり、ヒスタミン等の放出(脱顆粒)、サイトカインを産生し、アレルギー性炎症を引き起こす。近年、マスト細胞は、IgE 応答のみならず、抗体非依存的な刺激性接触皮膚炎にも関与し、皮膚免疫応答に重要な役割を果たすことがわかってきた。マスト細胞は、骨髓造血幹細胞に由来し、前駆マスト細胞として未成熟なまま全身組織に移行し、局所環境に応じて最終成熟する。従って、マスト細胞の性質は、組織により異なることが知られていたが、その詳細は不明であった。

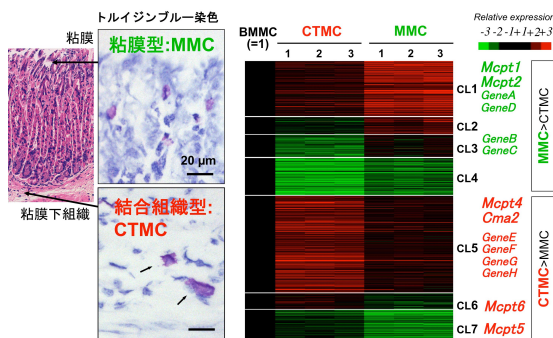
我々は、シングルセルからのマイクロアレイ解析を可能にする RNA 増幅法を開発し<sup>1)</sup>、本法を用いて、マウス骨髓由来培養マスト細胞(BMMC)、および胃組織内に存在する二種類のマスト細胞サブクラス(粘膜型 MMC と結合組織型 CTMC)の遺伝子発現プロファイルの世界に先駆けて明らかとし、各クラスに特異的に発現するマーカーを同定した<sup>2)</sup>。こうした一連の発現プロファイル解析を足掛かりとして、マスト細胞の成熟・機能を制御する分子の同定解析を行い、以下のような知見をえた。

- ・未成熟マスト細胞が皮膚組織に移行すると、マスト細胞由来の分泌型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> が線維芽細胞に作用し、アラキドン酸遊離ならびに PGD<sub>2</sub> を産生させ、PGD<sub>2</sub> がマスト細胞の DP 受容体に作用することでマスト細胞の最終成熟を促進することを見出した<sup>3)</sup>。
- ・PGE<sub>2</sub> は、血管弛緩による局所血流上昇の結果、炎症を増悪させると考えられてきた。我々は、PGE<sub>2</sub> がマスト細胞の EP3 受容体に作用しただけで、マスト細胞を直接脱顆粒させ、血管透過性亢進により炎症を惹起することを見出した<sup>4)</sup>。

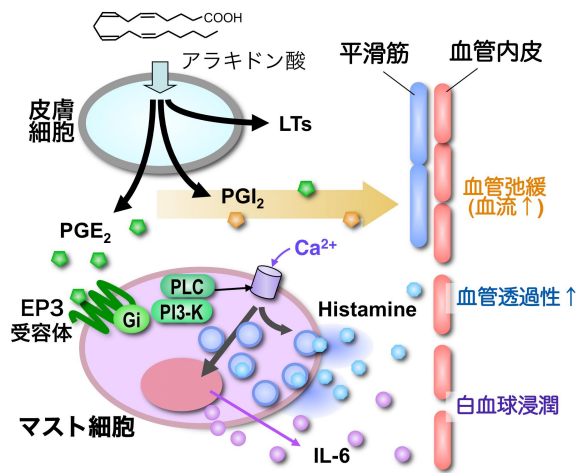
これらの成果は、皮膚免疫で中心的に働くマスト細胞機能を制御する鍵分子を同定した例であり、今後、全身のマスト細胞や稀少免疫細胞の解析に応用することで、難治性の重症自己免疫疾患等に対するバイオマーカー探索や治療戦略の手掛かりとなることが期待される。

## 【文献】

- 1) Tsuchiya H et al. J Biol Chem 283:11064, 2008.
- 2) Tsuchiya S et al. BMC Genomics 10: 35, 2009.
- 3) Taketomi Y et al. Nat Immunol. 14: 印刷中 2013.
- 4) Morimoto K et al. 投稿中 (改訂中).



胃粘膜に存在する二種類のマスト細胞サブクラス(粘膜型: MMC と結合組織型: CTMC)の遺伝子発現プロファイルを解明し、各サブクラスに固有のマーカーを発見した。



アラキドン酸炎症では PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> が産生され、このうち、PGE<sub>2</sub> はマスト細胞の EP3 受容体に直接作用してマスト細胞を直接活性化する。