

【基盤研究(S)】

生物系（医歯薬学）



研究課題名 **これまで見逃されていた好塩基球の存在意義と病態形成における役割**

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

からすやま はじめ  
鳥山 一

研究課題番号：15H05786 研究者番号：60195013

研究分野：実験病理学・免疫学

キーワード：炎症、アレルギー・免疫関連疾患、感染免疫、疾患モデル動物

【研究の背景・目的】

顆粒球のひとつである好塩基球は、数が極端に少ない上に末梢組織常在のマスト（肥満）細胞と類似の特徴を有するため、血中循環型のマスト細胞亜系あるいはマスト細胞前駆細胞であると誤解され、生体内での存在意義が長い間疑問視されていた。最近、私たちは世界に先駆けて好塩基球機能解析ツールを独自に開発し、好塩基球が寄生虫感染防御、アレルギー反応、炎症反応の誘導と終焉においてマスト細胞とは異なる固有かつ重要な役割を果たしていることを明らかにした。これにより、これまで日陰者であった好塩基球が一躍脚光を浴びるようになったが、いったいどのような分子メカニズムによって生体反応に寄与しているのかに関しては、まだよくわかっていない。そこで本研究では、新規解析ツールを駆使して生理的条件下ならびに疾患病態における好塩基球の動態、活性化、エフェクター機能に関わる分子機構を明らかにし、それに基づき好塩基球ならびにその産物を標的とした炎症性疾患や感染症の人為的制御の可能性を探求する。

【研究の方法】

(1) 好塩基球による炎症惹起・制御機構の解明

ごく少数の好塩基球がどのようにして強烈な炎症反応をひきおこすのかを明らかにするために、好塩基球が産生・分泌する液性因子の標的細胞・分子とその作用機序を解析し、炎症性疾患の治療への応用を検討する。

(2) 好塩基球による生体防御機構の解明

好塩基球が産生・分泌する液性因子のいずれが寄生虫攻撃に重要であるのかを遺伝子改変マウスなどを用いて解析し、その作用機序を明らかにすることで、寄生虫ワクチン開発への応用を検討する。

(3) 好塩基球の遊走・組織浸潤機構の解明

好塩基球がどのようにして血中から末梢組織に遊走・浸潤して炎症巣や寄生虫感染部位に集積するか、そのメカニズムを明らかにし、遊走惹起分子を標的とした炎症制御の可能性についても検討する。

(4) 好塩基球の活性化機構の解明

好塩基球とマスト細胞に選択的に発現する活性型受容体 CD200R3 のリガンドを同定するとともに、CD200R3 を介した好塩基球活性化に関わるシグナル伝達経路を明らかにし、好塩基球活性化分子を標的とした炎症制御の可能性を検討する。

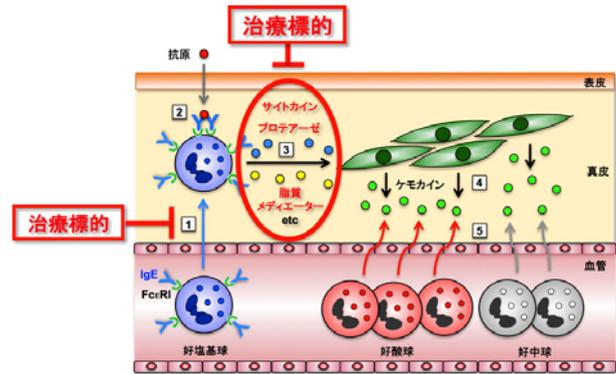


図1. 好塩基球を標的とした創薬の可能性

【期待される成果と意義】

日本を含む先進諸国では人口の3割近くがアレルギー疾患に罹患し、一方、開発途上国ではいまだに多くの寄生虫感染症が蔓延しており、医療上のみならず経済面からも大きな社会問題となっている。本研究において生体内における好塩基球の動態、活性化、エフェクター機能に関わる分子機構を明らかにすることで、新たな抗アレルギー薬の開発ならびに寄生虫に対するワクチンの開発が促進されるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Karasuyama, H., and Yamanishi, Y.: Basophils have emerged as a key player in immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 31: 1-7, 2014.
2. 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 an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity* 38: 570-580, 2013.

【研究期間と研究経費】

平成27年度－30年度 154,000千円

【ホームページ等】

<http://immune-regulation.org>