

ヒト肥満細胞と自然免疫

Human mast cells and innate immunity

理化学研究所
免疫アレルギー科学総合研究センター
アレルギー遺伝子研究チーム

かしわくら じゅんいち さいとう ひろひさ
柏倉 淳一, 斎藤 博久,
おかやま よしみち
岡山 吉道

Key words : 自然免疫, 肥満細胞,
Toll-like receptor (TLR)

はじめに

肥満細胞はその細胞表面にFcεRIを発現している。FcεRIはIgEと結合し、ある抗原を介してFcεRIが架橋されると、肥満細胞からはヒスタミンなどの化学伝達物質が遊離され、血管透過性の亢進、好酸球の局所への浸潤を誘導し、アレルギー反応を惹起する。このように、肥満細胞は獲得免疫において、中心的役割を担っている細胞である。しかし、肥満細胞は獲得免疫だけではなく、自然免疫においても、重要な機能を有していることが報告されている。本稿では、肥満細胞と自然免疫、特にTLRとの関連についての報告を紹介する。

1. 自然免疫における肥満細胞の役割

肥満細胞は抗原とIgEによりFcεRIを架橋することで、ヒスタミンなどの化学伝達物

質を遊離し、アレルギー反応を惹起する細胞である。しかし、肥満細胞は、細菌などに感染した場合には宿主を防御する自然免疫に関わっている重要な細胞でもある¹⁾。Echtenacherらは、肥満細胞を欠損したマウス(W/W^vマウス)を盲腸結紮穿孔刺(caecum ligation and puncture: CLP)により腹膜炎が起こさせると、多くのマウスが死亡すること、培養野生型マウス肥満細胞をW/W^vマウスに移入し、同様にCLPを行うと、腹膜炎の誘発が抑制されることを報告した。さらに、抗TNF-α抗体を投与すると、この腹膜炎抑制作用が消失することも証明した²⁾。一方、Malaviyaらは野生型、W/W^vおよび野生型マウス肥満細胞を移入したW/W^vマウスにおいて細菌を感染させると、W/W^vマウスでのみ、細菌の排除が行われなかったことを報告した。さらに、このメカニズムには、感染局所での肥満細胞からのTNF-α産生が誘導されず、好中球の浸潤が起こらないことが原因であ

ることを報告した³⁾。以上のことから、モデルマウスにおいて、肥満細胞は細菌の排除に非常に重要な役割を担っている可能性が示唆された。

2. TLRと疾患

Toll like receptor (TLR) は自然免疫における免疫応答を惹起する中心的な役割を担っていることが報告されている⁴⁾。TLRは現在までに10種類のTLRが同定されている。図1に代表的なTLRおよび各TLRに対応する病原体特異的分子 (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) を示す。TLR2はグラム陽性菌や酵母の細胞壁成分である peptidoglycan (PGN) や zymosan の受容体であり、特にPGNはマクロファージなどの細胞において非常に強い免疫応答を引き起こし、炎症性サイトカインの産生を誘導する。TLR2のノックアウ

トマウスを使用した報告では、macrophage-activating lipopeptide (MALP) で刺激をした場合、野生型マウスのマクロファージで認められるTNF- α やNOの産生はTLR2欠損マウスのマクロファージでは認められなくなる。一方、グラム陰性菌のlipopolysaccharide (LPS) はTLR4のPAMPsである。TLR4欠損もしくはTLR4変異マウス (C3H/HeJ) では、LPS刺激後のマクロファージからのTNF- α 産生、B細胞の増殖反応が低下している。また、LPSによるサイトカイン産生や細胞増殖にはNF- κ B経路が活性化されることが必要であることが報告された⁵⁾。さらに最近、TLR2に関しては、遺伝子多型とハンセン氏病との関連が報告されている。677番目のアルギニンがトリプトファンに置換しているTLR2では *Mycobacterium leprae* や *Mycobacterium tuberculosis* の細胞壁成分によるNF- κ Bの活性化が消失する⁶⁾。一方、TLR4においては、

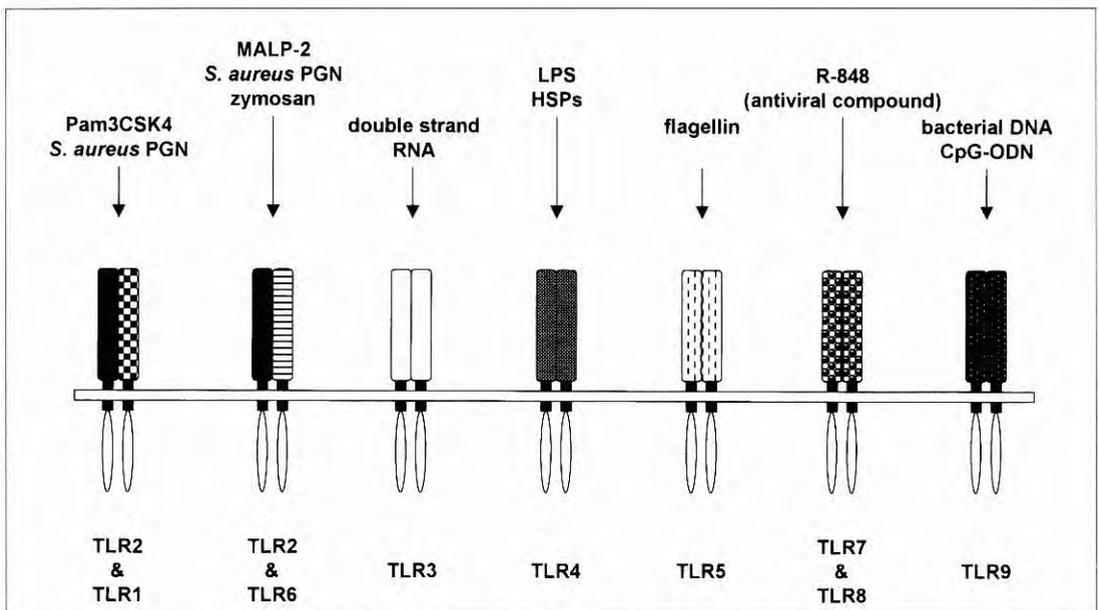


図1 TLRと対応するPAMPs

喘息とLPSとの関連が示唆されてきた。特に、低用量のLPSは喘息を悪化させるのに対して、高用量のLPSはむしろ、気管支炎症反応を抑えるという報告がマウスを用いた実験で証明された⁷⁾。

3. 肥満細胞におけるTLRの発現とその意義

肥満細胞とTLRの関連についても最近多くの報告がなされている。SupajaturaらはC3H/HeNマウスより樹立した骨髄由来培養肥満細胞 (bone marrow-derived mast cells: BMMCs) ではLPS刺激によりTNF- α などのサイトカイン産生は増加するが、ヒスタミンの放出には影響しないこと、TLR4変異マウスであるC3H/HeJマウスより樹立したBMMCsではLPS刺激によるサイトカイン産生は抑制されること、LPS刺激によるBMMCsからのサイトカインの産生にはI κ B- α のリン酸化が関与することを報告した。また、W/W^vマウスにC3H/HeNもしくはC3H/HeJのBMMCsを移入し、CLPにより腹膜炎を起こさせると、C3H/HeNのBMMCsを移入したマウスでは死亡率の低下が認められるが、C3H/HeJのBMMCsを移入したマウスでは劇的な死亡率の低下は認めなかった⁸⁾。また、SupajaturaらはTLR2欠損マウスを用いた実験により、TLR2経路のシグナルは肥満細胞からの脱顆粒を誘導することを証明した⁹⁾。

ヒト肥満細胞においては、臍帯血由来培養肥満細胞 (cord blood-derived cultured mast cells: CBMCs) を用いた研究によりTLR2およびTLR4との関連が示唆された。McCurdyらはCBMCsにおけるTLR mRNAの発現をRT-PCRで確認した結果、CBMCsにはTLR1, 2および6が発現し、TLR4は発現していない

ことを証明した。また、TLR2/TLR6を介して刺激を伝達するPGNもしくはzymosanでは、脱顆粒は起こらずleukotriene C4 (LTC4)の産生のみ誘導されるが、Pam3CysのようなTLR2/TLR1を介する刺激では逆に脱顆粒のみが誘導され、LTC4産生は全く起こらないことを報告した(図2)¹⁰⁾。一方、Varadaradjalouらは、CBMCsをIL-4で処理すると、TLR4の発現も誘導され、血清の存在下、LPSで刺激を加えるとTNF- α の産生が誘導されることを報告した。また、マウスにおける報告と同様、IL-4処理CBMCsではTLR2を介した刺激により脱顆粒が誘導されることを証明した¹¹⁾。これらの結果は、マウスおよびヒト肥満細胞では、抗原に依存しない状況下においても、炎症性サイトカインの産生やヒスタミンの脱顆粒等が誘導されることを示している(図2)。つまり、喘息患者においては、気管支局所に局在している肥満細胞は、ダニなどの抗原が進入しなくても、細菌などの感染により、喘息の症状を悪化させる可能性が考えられる。

本研究室では最近、ヒト末梢血由来培養肥満細胞におけるTLRの発現を解析し、数種類のTLRの発現を検出している。また、これらのTLRに対するPAMPsで刺激を行うと、いくつかの自然免疫に関与する遺伝子の発現が誘導されることを確認している (Okumura S. *et al.*, 投稿中)。

おわりに

本研究室では、現在、さまざまな組織よりヒト肥満細胞を樹立し、その遺伝子発現パターンを解析している最中である。組織に局在している肥満細胞は、その組織特異的な反応

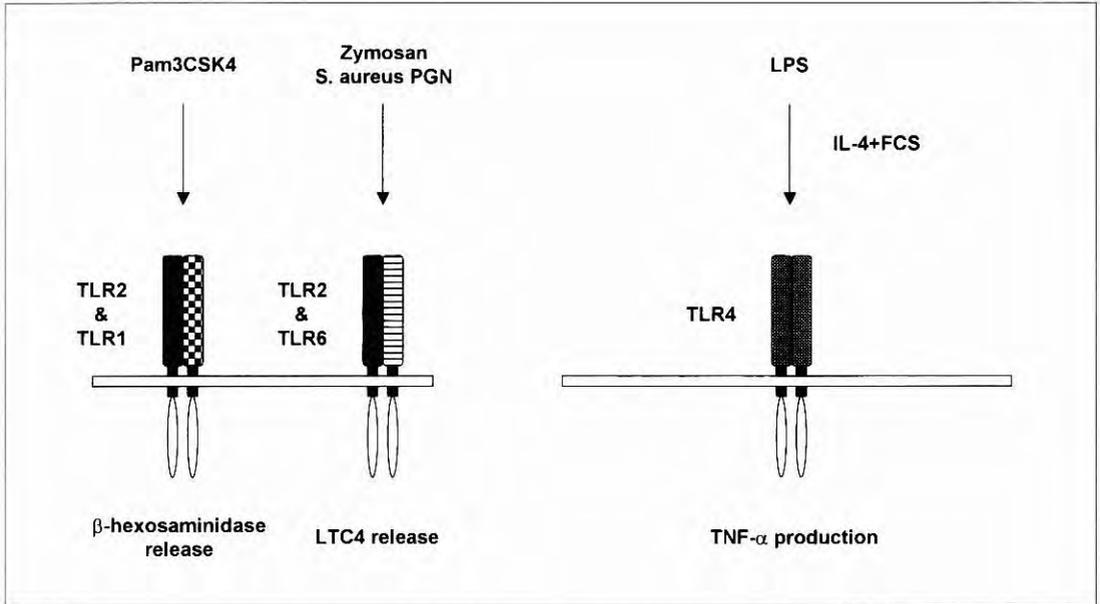


図2 ヒト肥満細胞におけるTLR刺激での脱顆粒およびサイトカイン産生の関連

に深く関わっている可能性が考えられる。たとえば、扁桃は細菌感染における初期バリアーの役割を担っている組織である。このことから、扁桃に局在する肥満細胞はFc ϵ RIを介した刺激によりヒスタミンの脱顆粒を誘導するだけでなく、細菌感染時に細菌を排除する機能を有している可能性が考えられる。扁桃組織由来培養肥満細胞の樹立および転写レベルでの解析を行うことで、扁桃における肥満細胞の免疫学的役割、特に自然免疫との関与を解析することは非常に重要なことであると思われる。今後、組織における自然免疫と肥満細胞との関連を解明することは、さまざまな疾患の治療や予防において非常に有用となると考えられる。

文 献

- 1) Galli S.J., *et al.*: *Curr. Opin. Immunol.* 11 : 53-59, 1999.
- 2) Echtenacher B., *et al.*: *Nature* 381 : 75-77, 1996.
- 3) Malaviya R., *et al.*: *Nature* 381 : 77-80, 1996.
- 4) Akira S.: *Curr. Opin. Immunol.* 15 : 5-11, 2003.
- 5) Hoshino K., *et al.*: *J. Immunol.* 162 : 3749-3752, 1999.
- 6) Bochud P.Y., *et al.*: *J. Immunol.* 170 : 3451-3454, 2003.
- 7) Eisenbarth S.C., *et al.*: *J. Exp. Med.* 196 : 1645-1651, 2002.
- 8) Supajatura V., *et al.*: *J. Immunol.* 167 : 2250-2256, 2001.
- 9) Supajatura V., *et al.*: *J. Clin. Invest.* 109 : 1351-1359, 2002.
- 10) McCurdy J.D., *et al.*: *J. Immunol.* 170 : 1625-1629, 2003.
- 11) Varadaradjalou S., *et al.*: *Eur. J. Immunol.* 33 : 899-906, 2003.