

46 アレルギーの多様性を担うアレルゲン親和性の役割	鈴木 亮
----------------------------	------

【目的】花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息などのアレルギー疾患は、国民の半数以上が何らかのアレルギー症状を示しているにもかかわらず、その根治療法は未だ確立されていないのが現状である。その要因の一つとして、発症部位、病態、重症度など、アレルギー反応が示す多様性が挙げられる。これらアレルギー疾患には、マスト細胞が中心的な役割を担い、アレルゲン、アレルゲン特異的 Immunoglobulin E (IgE)、IgE 受容体 (FcεRI) の3者の関係が、IgE 受容体の活性化調節をはじめ多様性制御に重要な役割を担っていると考えられる。そのような中、我々はアレルゲン親和性がアレルギー反応の「強弱」だけでなく「質的」にも異なるアレルギー応答を示すことを明らかにした。

本研究では、先に得られた研究成果をさらに発展・展開し、個々の分泌顆粒の不均質性とその分泌制御メカニズム、また、アレルゲン親和性特異的に誘導される浸潤細胞とマスト細胞の相互作用など、アレルギー反応における各ステップでの分子メカニズムを追究することによって、アレルギーの多様性制御メカニズムを明らかにすることを試みた。

【方法】本研究では、骨髄由来マスト細胞やマウス耳介組織、そして相互作用の解析には骨髄好中球を用いた。骨髄由来マスト細胞は、マウス骨髄細胞をサイトカイン存在下で培養・分化させたものを用いた。また、骨髄好中球の単離・精製は、骨髄細胞の密度勾配遠心法により行った。画像解析機器としては、共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM-510、LSM-800)、走査型 (HITACHI、S-4300) 及び透過型電子顕微鏡 (HITACHI、H-7600) を用いた。

【結果】アレルゲンと IgE の親和性によって、分泌するサイトカイン (高親和性アレルゲン) やケモカイン (低親和性アレルゲン) の種類が厳密に制御されていることが明らかになった。このことから、外来アレルゲン情報によって複雑な分泌反応が誘導されることによって、多様なアレルギー反応が誘導されている可能性が示唆された。本研究では、単一分泌顆粒レベルでの分泌制御機構を追究し、個々の分泌顆粒には特異的なケミカルメディエータや分泌機能蛋白質 SNARE (soluble NSF attachment protein receptor) が局在していることが明らかになった。また、多様性の一因と考えられるアレルゲン親和性選択的な浸潤細胞 (ここでは好中球) とマスト細胞の相互作用についても独自の共存培養システムを構築し追究した。アレルゲンによってアレルギー反応を誘導したマスト細胞では、脱顆粒反応 (ケミカルメディエータの開口放出) が誘導され、それに伴って浸潤細胞 (好中球) がマスト細胞と相互作用していることが明らかになった。さらに、マスト細胞と好中球は、接着部位を介して細胞間シグナル伝達を行っていることが、両者の生細胞カルシウムイメージングをはじめとする画像解析によって明らかになった。

マスト細胞の分泌顆粒の不均質性

