

**【目的】** 我が国において、アレルギー疾患の罹患者はおよそ3人に1人と数多く、根本的治療法の開発は喫緊の課題である。本課題の解決のため筆者らは以前、IgE依存性慢性皮膚アレルギー炎症モデル (IgE-dependent chronic allergic inflammation : IgE-CAI) を樹立した。この皮膚アレルギー炎症を誘導する責任細胞を検索した結果、希少な顆粒球の一種である好塩基球が慢性アレルギー炎症の誘導に重要な役割を果たしていることを解明した。本モデルでは、誘導後3日ほどで著明な皮膚腫脹と炎症細胞浸潤をきたすが、誘導後1週間ほど経過すると皮膚の腫脹や炎症細胞浸潤は収束する。このアレルギー炎症収束のメカニズムを検索したところ、好塩基球由来の IL-4 が炎症性単球に作用することで炎症抑制型の M2 マクロファージを誘導し、炎症を終息させることを明らかにした (Immunity 2013)。以上より好塩基球によって誘導された M2 マクロファージはアレルギー炎症の抑制に重要な役割を果たす。炎症性単球の皮膚への浸潤が障害されている CCR2 欠損マウスでは、M2 マクロファージが誘導できず、IgE-CAI が悪化することが明らかになっている。しかしながら、この M2 マクロファージがどのようにして炎症抑制機能を果たしているのかはほとんどわかっていなかった。そこで本研究では、1細胞 RNA シーケンス解析を活用することで解明し、好塩基球-M2 マクロファージのネットワークによるアレルギー炎症収束機構を解明することを目的とする。

**【方法】** 本研究では、野生型マウスと CCR2 欠損マウスそれぞれに IgE-CAI を誘導し、炎症ピーク時 (3日目) と炎症収束時 (5日目) の皮膚炎症局所を1細胞 RNA シーケンス解析に供した。さらに、得られたトランスクリプトームデータから、単球-マクロファージ系列の細胞クラスターを詳細に解析し、RNA 速度解析や擬似時間軸解析を行った。さらに、野生型マウスに IgE-CAI を誘導し、経時的にフローサイトメトリー解析を行った。

**【結果】** 炎症性単球が皮膚に浸潤できない CCR2 欠損マウスでは、耳介皮膚炎症の増悪・遷延化が認められたが、野生型マウス由来単球を移入すると炎症が改善した。このことから単球由来マクロファージが皮膚炎症抑制に重要であると考えられた。1細胞解析やフローサイトメトリー解析の結果から、単球由来マクロファージには炎症ピーク時に存在する早期 M2 と炎症収束時に存在する後期 M2 が存在し、炎症性単球は早期 M2 を経て後期 M2 へと分化することが明らかになった。さらに後期 M2 は、早期 M2 と比較して GAS6 や MERTK を高発現し、高い死細胞貪食能を持っている。MERTK 阻害薬の投与により IgE-CAI は増悪することから、炎症性単球から早期 M2 を経て後期 M2 へと分化し、後期 M2 が速やかに死細胞をクリアランスすることで IgE-CAI を収束に導くことが示唆された。

炎症性単球は死細胞貪食能の高い後期 M2 マクロファージへと段階的に分化し、アレルギー炎症を抑制する

