

医療研究★最前線 未来医療を拓く



長い間謎であった好塩基球の生体内での役割を解明 鳥山一教授

大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学分野

鳥山一教授

アレルギーは、アレルギーの原因となる物質（アレルゲン）に対して免疫系が過敏に反応することで引き起こされる。花粉症（アレルギー性鼻炎）やアナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、喘息などが代表的なアレルギー疾患である。

これまでの研究で、抗体の一種であるIgE、肥満細胞（マスト細胞）、好酸球、2型ヘルパーT細胞などがアレルギーの発症にかかわることが明らかとなったが、それだけでアレルギー病態をすべて説明できるわけではないことも分かってきた。

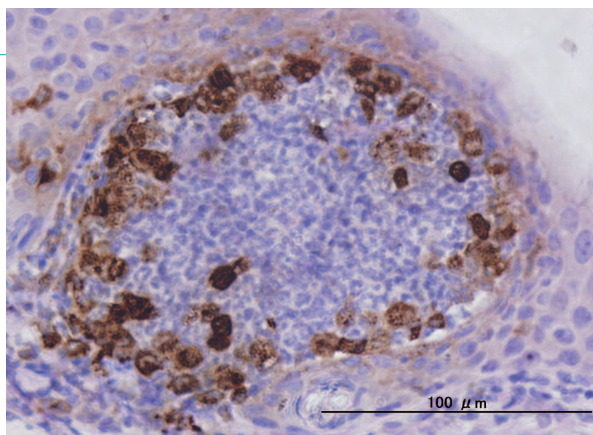
免疫学・アレルギー学を研究する鳥山一教授は、血中を循環する白血球の中にくわすか（1%未満）しか存在しない好塩基球という細胞が、アレルギーの発症に極めて重要な役割を果たしていることを最近の研究で突き止めた。さらに、好塩基球の本来の働きが寄生虫感染に対する生体防御にあることを明らかにし

て、注目されている。好塩基球は120年も前にその存在が明らかにされた血球細胞であるが、その特性の一部が肥満細胞とよく似ていて、数も極端に少ないことから、長い間その存在意義が疑問視されていた。数が少ない上に、好塩基球の役割を解析するのに都合の良いモデル動物も存在しなかったため、研究の対象になりにくかった。

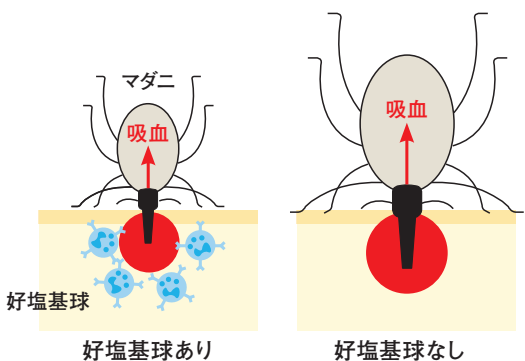
思いもよらなかった好塩基球との出会い

今こそ好塩基球研究の第一人者と称される鳥山教授であるが、10年前までは好塩基球には全く興味なかったという。その当時、アレルギー抗体であるIgEを生まれながらにしてたくさん作る遺伝子改変マウスの開発に成功して、それを用いてアトピー性皮膚炎の発症メカニズムを解析していた。

「アレルギー炎症に重要な働きを



↑マダニに吸血されたマウスの皮膚組織の顕微鏡写真。茶色に染まった細胞が好塩基球。



↑二度目のマダニ感染では、マダニ吸血部位に沢山の好塩基球が集まる。モデルマウスを使って好塩基球を除去すると、マダニに対する抵抗力が消失して、一度目の感染の時のように大量に吸血される。

で、ショック状態に陥ることもある危険な病態である。そこで抗生物質のペニシリンに対するアナフィラキシーの動物モデルを開発して調べたところ、好塩基球がIgE抗体ではなくIgG抗体を介したアナフィラキシーに深く関与していることを明らかにした。

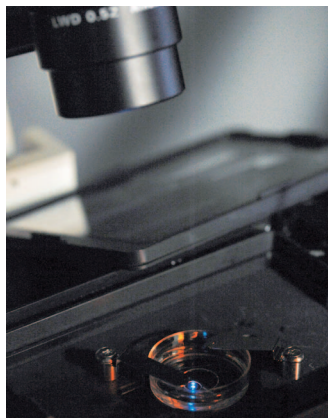
「肥満細胞がヒスタミンを分泌するのに対して、好塩基球はもっと強力な血小板活性化因子を分泌してアナフィラキシーショックを起こすことが分かりました。抗ヒスタミン薬と血小板活性化因子阻害薬を組み合わせて使うと、効率よくアナフィラキシーを予防できると思います」

好塩基球の本来の存在意義を解明

「好塩基球が、アレルギーという私たちの体にとって良くないことを引き起こすために存在しているとはとても考えられません」

そこで好塩基球のみを欠損する遺伝子改変マウスを樹立して、様々な感染実験を行い、好塩基球が寄生虫に対する生体防御に非常に重要な役割を果たしていることを突き止めた。

例えば、マダニは吸血性の寄生虫で、吸血



↑鳥山教授の研究室では、モデルマウスを用いた免疫細胞の機能解析を進めている。

しているとされる肥満細胞やT細胞が欠損しているマウスでもアトピー性皮膚炎が発症することが分かり、その原因細胞が何であるかが大問題となりました。しらみつぶしに様々な細胞を調べた末、最終的に好塩基球が犯人であることが分かりました。鳥山教授は、この報告を初めて大学院生から受けたときに「よりによって、好塩基球などという誰も見向きもしない細胞が慢性アレルギー炎症の責任細胞だとは……。これでは良い論文にまとめることは無理かもしれない」と肩を落としたという。気を取り直して文献を調べた結果、好塩基球の解析が進んでおらず、生体内での好塩基球の役割はほとんど分かっていないことを知った。

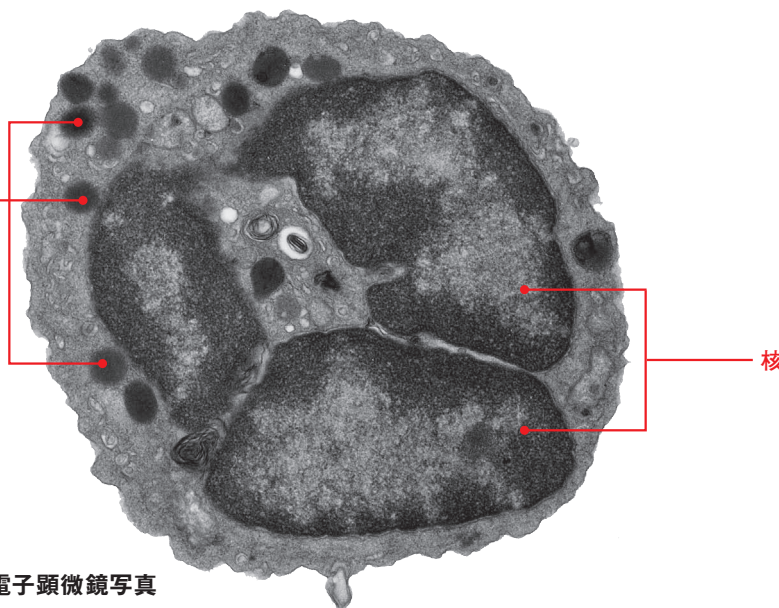
「それならば挑戦する価値がある

アナフィラキシーショックにも好塩基球が関与

好塩基球が皮膚の慢性アレルギーの発症に重要な役割を果たしていることが分かり、「ひよつとすると急性のアレルギーにも関係しているかも知れない」と鳥山教授は考えた。アナフィラキシーは、食物（ソバやピーナッツ）やハチ毒、薬物などに

■図1 好塩基球の電子顕微鏡写真

↑好塩基球の形態（電子顕微鏡写真）。小さくて丸い顆粒を持っているのが分かる。



分泌顆粒 アレルギー炎症を引き起こす物質が詰まっている

核

●からすやま・はじめ

1978年東京医科歯科大学医学部卒業。医学博士。筑波大学医学専門学群附属病院研修医、スイス・バーゼル免疫学研究所研究員、東京大学医学部免疫学教室助手、東京都臨床医学総合研究所免疫研究部門長などを歴任。2000年より現職。