

受賞講演 1

共生と排除を司る粘膜マスト細胞の研究

倉島洋介

千葉大学大学院医学研究院 イノベーション医学研究領域

マスト細胞（肥満細胞）は、消化管粘膜や皮膚といった生体の最前線のバリア機構を担う部位に存在している。粘膜面に存在するマスト細胞は、コンドロイチン硫酸やプロテアーゼによって古くから寄生虫や細菌感染の排除に関わることが知られており、病原体「排除」に重要な機能を有する。その一方で、食物アレルギーをはじめとしたアレルギー反応の中核として働くことも知られており、アレルギー・炎症疾患においては我々に不利益をもたらす炎症性メディエーターを分泌し「悪玉」として働く。マスト細胞の活性化には今から50年ほど前に発見されたIgE抗体を介した反応が主たる機序として考えられているが、最近IgEを介さないマスト細胞の活性化がアレルギーや炎症疾患の増悪化に関わることも報告されている。

我々は消化器疾患の1つであるクローン病において活性化したマスト細胞が粘膜面に散見されるという過去の知見から、マスト細胞の活性化因子の同定を目指した。その結果、細胞外に放出されたアデノシン3リン酸（ATP）が深く関わるが見出された。細胞外ATPはダメージを受けた細胞からだけでなく一部の腸内細菌からも放出されることが報告されており、「共生」関係（commensal mutualism）の形成に重要な因子としても近年注目されている。

興味深いことに、マスト細胞の細胞外ATPへの反応性は粘膜に比べ皮膚では低く保たれていることが明らかとなっている。これはマスト細胞の「組織特異性」を示す新たな知見であり、この組織特異性は間葉系細胞の働きによって賦与されていることが明らかとなった。この組織特異性が破たんした状態では、重度の慢性炎症が導かれるが常在菌がない状態では炎症が起こらないことが示されている。すなわち、常在菌との共生ニッチである生体バリアの恒常性維持には、間葉系細胞によるマスト細胞の機能調整が重要であることが明らかとなっている。今後、「共生と排除」制御破綻ともいえる様々な慢性炎症性疾患の発症部位において、マスト細胞をはじめとする免疫細胞の「組織特異性の攪乱」といった視点から間葉系細胞との相互作用に着目し解析することが新たな治療法の確立につながると期待される。

Elucidation of the function of mucosal mast cells for symbiosis and elimination

Yosuke Kurashima

Department of Innovative Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University

Mast cells are mainly located at the front line of our surface barriers, such as the skin and gut mucosa. Mucosal mast cells are important for the clearance/elimination of parasites and pathogens via release of chondroitin sulfate and proteases. On the contrary, those mediators are also involved in the pathogenesis of allergy and inflammatory symptoms.

The main activator of mast cells, IgE, was discovered about 50 years ago; however, recent evidence revealed the importance of IgE-independent activation pathways for the aggravation of allergy and inflammation.

Based on past findings that mast cells were activated in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease, we screened out the activator of mast cells in intestinal inflammation and found that extracellular Adenosine Tri-Phosphate (ATP) was involved. Extracellular ATP is released from damaged cells, but also some species of commensal bacteria actively release ATP to the extracellular space and require it for commensal mutualism.

Intriguingly, the response to extracellular ATP was limited in the skin mast cells. This phenotype was considered as a tissue specific regulation of mast cell function which was mediated by mesenchymal cells. The disruption of the skin specific regulation of mast cells caused chronic inflammation in the skin and depends on skin commensal bacterial stimulation. Taken together, the maintenance of surface barriers in our bodies is tightly regulated by immune-mesenchymal interactions. From now on, the novel therapeutic approach for chronic inflammation, considered as the disruption of "symbiosis and elimination" mechanisms, can be targeted as the error of tissue specific immune (e.g. mast cells) responses and mesenchymal cells interactions.