アレルギー性炎症における肥満細胞の役割 —肥満細胞の引き起こす炎症を自然免疫の観点から考える—

福石 信之, 吉岡 美乃, 赤木 正明

要約: 肥満細胞は抗原抗体反応によりヒスタミンや脂質メディエーターのみならず, サイトカインやケモカインなどを放出することで, アレルギー・炎症を形成する主な細胞の一つである. 近年, 肥満細胞の持つ貪食機能がクローズアップされ, それに伴い自然免疫系の細胞としての一面に脚光が集まりつつある. 我々は現在ヒト肥満細胞株を用いて, 菌体成分暴露における Toll-like receptor の発現変化, 細菌貪食のメカニズム, 菌体成分暴露による他の免疫系細胞との関わりの変化, および抗菌ペプチドの発現と肥満細胞への作用を検討している. これらの知見を通じて, 肥満細胞は獲得免疫系が IgE を産生した後, その IgE を表面に捕捉してアレルギー・炎症を引き起こす細胞であるという概念から, IgE など獲得免疫系の関与なしに外界からの異物の侵入に対して, 直接的に防御・排除を行う結果として炎症を惹起しているという別の姿が見えてきた.

1. はじめに

肥満細胞はエールリッヒにより発見されたメタクロマジーを呈する大型の細胞である. この細胞の特徴は周知のとおり, 表面に多数の高親和性 IgE 受容体である FcεRI を有していることであり, 多価抗原の架橋により脱顆粒をはじめ, 各種ケミカルメディエーターやサイトカイン産生を引き起こすことでアレルギーや炎症の形成に大きく関わっている(1). 一方, 肥満細胞は皮膚, 粘膜組織など, 外界に非常に近いところに半固着的に存在している免疫系の細胞であることから, 獲得免疫系の始動以前に病原体や異物の生体内への侵入に素早く応答し, 異物処理や獲得免疫系への情報伝達を担っていると考えられる. 本稿では自然免疫系細

胞の一員としての肥満細胞の役割について著者等の結果を交えて概説し, 炎症に至る各イベントにおける肥満細胞の役割について考察を加える.

2. 肥満細胞と Toll-like receptor

Toll-like receptor (TLR) はリポタイコ酸 (LTA), ペプチドグリカン (PGN), リポポリサッカライド (LPS), CpG-DNA など, 微生物の持つ哺乳類には存在しない構造物を認識して自然免疫系を賦活させるパターン認識受容体の一群であり, 現在まで, 11 種類の TLR が同定されている(2). 肥満細胞における TLR の発現パターンはヒトと他の動物種の間で, また, 培養条件や由来などで異なるらしく, 例えばマウスの皮膚由来肥満細胞では TLR2, 3, 4, 7, 9 の機能的発現が認められるが, 同じマウス由来でも骨髓由来肥満細胞では TLR3, 7 の機能的発現は認められない(3, 4). ヒト肥満細胞株である LAD 細胞や HMC-1 では TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 の発現が認められるが(5), 臍帯血由来ヒト肥満細胞や末梢血由来ヒト肥満細胞では TLR4 の発現は認められないとする報告が多い(6, 7). 我々も HMC-1 や LAD 細胞などのヒト肥満細胞株では TLR4 のタンパク発現が認められること, および末梢血由来ヒト肥満細胞では TLR4 の発現が認められないことを確認しているが, 興味深いことに TLR4 タンパク質を発現していないヒト肥満細胞でも mRNA は強く発現している.

TLR4 のヒト肥満細胞での発現については Varadarajalou ら(8)が IL-4 処置したヒト肥満細胞で TLR4 の発現が増加することを観察しており, また Okumura ら(9)も IFN-γ 処置により TLR4 の発現が増強することを報告している. 肥満細胞は TLR4 刺激に

キーワード: 肥満細胞, 自然免疫, 細菌貪食, 抗菌ペプチド, Toll-like receptor

徳島文理大学薬学部薬理学教室 (〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示 180)

e-mail: nobuf@ph.bunri-u.ac.jp

原稿受領日: 2005 年 1 月 20 日, 編集委員会依頼原稿

Title: The role of mast cells in allergic inflammation – from the viewpoint of innate immune system involvement –

Author: Nobuyuki Fukuishi, Mino Yoshioka, Masaaki Akagi

表1 肥満細胞に発現している TLR ファミリーとその機能

Receptor	Ligand	Exist in mast cell	Function in mast cell (secretion)
TLR1	see TLR 2 (39)	LAD cell, HMC-1 (5)	unknown
TLR2	lipoprotein (with TLR1), peptidoglycan (with TLR6), lipoteichoic acid (40)	mouse BMMC (10), human CBMC (6) LAD cell, HMC-1 (5)	TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 (48) GM-CSF, IL-1 β , leukotriene, TNF- α , IFN- γ (6, 49)
TLR3	double-strand RNA (5, 41)	mouse FSMC (3) LAD cell, HMC-1 (5)	TNF- α , IL-6, MIP-1 α , MIP-2 (3) IFN- α , IFN- β (5)
TLR4	LPS (42, 43)	mouse BMMC (10) mouse FSMC (3) LAD cell, HMC-1 (5)	IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-13 (10) TNF- α , IL-6, IL-13, MIP-1 α , MIP-2 (3) TNF- α (5)
TLR5	flagellin (44)	LAD cell, HMC-1 (5)	unknown
TLR6	see TLR2 (45)	mouse BMMC (10) LAD cell, HMC-1 (5)	unknown
TLR7	imidazaquinolines, double-strand RNA (46)	mouse FSMC (3) LAD cell, HMC-1 (5)	unknown
TLR8	unknown	mouse BMMC (10)	unknown
TLR9	CpG DNA (47)	mouse BMMC (4) mouse FSMC (3) LAD cell, HMC-1 (5)	IL-6 (4) TNF- α , IL-6, MIP-1 α , MIP-2 (3)
TLR10	unknown	unknown	unknown
TLR11	component of gram (-) bacteria ? (2)	unknown	unknown

BMMC: bone marrow-derived mast cell, CBMC: cord blood-derived mast cell, FSMC: fetal skin-derived mast cell

より TNF- α をはじめケモカインなどの産生を引き起こすことから、前者は IL-4 の増加が認められるアトピー素因を持つ患者での病巣への常在細菌の付着による病態の悪化との関連が、また、後者はウイルス感染によるアレルギーの発症・増悪化との関連が示唆される。

表1には現在までに報告されている各種 TLR リガンド刺激による肥満細胞からのサイトカイン・ケモカインの産生を示す。この表に示すように肥満細胞は TLR リガンドにより様々なサイトカイン・ケモカインを産生するが、これらの産生・放出は、TNF- α を除いていずれも刺激数時間後から 24 時間後に認められることが報告されている。一方、各種 TLR リガンド処置によるヒト肥満細胞からの β -hexosaminidase 遊離を検討すると、ヒト肥満細胞では LTA, PGN, LPS, および CpG ODN などの TLR リガンドは、IgE を介する反応とは異なり、脱顆粒を誘発しない(図1)。TLR リガンド刺激により TNF- α や MIP-1 α などの産生が起こること、また、肥満細胞欠損マウスを用いたマウス腹膜炎モデルでの結果(10)をみても、TLR リガンドによる肥満細胞への刺激は感染初期での生体防御に深く関連していることが容易に想像できるが、それ以外にもアレルギーや喘息における遅延相の形成や遷延化、ならびに細菌やウイルス感染が重なった場合におけるこれら疾患のさらなる増悪化と関連があるのかもしれない。

3. 肥満細胞の貪食作用

肥満細胞の貪食作用に関する報告は 1923 年にさかのぼる(9)。しかしながら、肥満細胞の貪食が生体防御の一端を担うことが示されたのはそれから 50 年以上経った 1970 年代の後半であり、今日では生理学的に重要な肥満細胞の貪食は大きくオプソニン依存性経路と非オプソニン依存性経路の 2 種類に分類される。前者としては補体レセプターによるもの(11)、FcR を介するもの(12)が知られており、後者としては CD 48 を介した経路(13)が示されている。細菌が補体である C3b または C3d でオプソニン化されると、補体レセプターである Cr3 を介して肥満細胞に貪食され、ファゴリソゾーム内に取り込まれて分解される。C3 欠損マウスを用いた検討での結果、肥満細胞は C3 によりオプソニン化された細菌を Cr3 を介して貪食すると同時に、この刺激により TNF- α を遊離して好中球を遊走させることで細菌の駆除に中心的な役割を担うことが示された(14)。IgG によりオプソニン化された細菌は Fc γ R を介してやはりファゴリソゾーム内に取り込まれるが、Fc γ R を介する肥満細胞への刺激は脱顆粒をはじめ種々のサイトカインの産生や脂質メディエータ遊離を引き起こすことから(15,16)、この機構を介する貪食の際には脱顆粒に伴う速やかな TNF- α の遊離やその後起こるロイコトリエン C4 などの産生が引き起こされる可能性が極めて高いと思

図1 LAD2 培養ヒト肥満細胞における抗原抗体反応による脱顆粒 (A) および菌体成分暴露による脱顆粒 (B)

A: Nitrophenyl-bovine serum albumin (NP-BSA) を抗原に用いて, 1 μ g/mL の NP-BSA 特異的ヒト IgE で感作した LAD2 培養ヒト肥満細胞に脱顆粒を惹起させ, β ヘキソサミニダーゼ活性を指標として脱顆粒率を求めた。* P <0.05 vs control. ** P <0.01 vs control.

B: LAD2 培養ヒト肥満細胞を各種菌体成分の各濃度で 30 分間 37°C でインキュベートした後, β ヘキソサミニダーゼ活性を指標として脱顆粒率を求めた。1 μ M の A23187 および 100 ng/mL の NP-BSA/IgE を陽性コントロールとした。** P <0.01 vs control.

われる。従って、オプソニン化経路による貪食は両者とも結果として局所に顆粒球を遊走させ、細菌の駆除という主目的を達成する際に副次的に炎症反応を惹起させる。なお、オプソニン化された細菌を貪食する両過程はお互いに独立しており、両者の間に相互作用はみられないようである(17)。一方、Malaviya らにより報告された CD48 を介する非オプソニン経路は FimH を有する *E.coli* や *K.pneumoniae* を貪食する際に利用され、FimH 欠損 *E.coli* では CD48 を介する貪食は起こらない。CD48 はカベオラと呼ばれる脂質ラフトに存在し、細菌がこの経路により肥満細胞に貪食されるとファゴソームに運ばれるものの、ファゴソームとリソゾームの融合が起こらないため、結果として貪食された一部の細菌は破壊されないという(18)。カベオラには GTP 結合タンパクである Cdc42/Rac-1

や IQGAP などシグナルトランスダクション関連タンパク質が多数存在していることから、この貪食経路は細菌が貪食された際にそのシグナルを細胞内に伝達し、サイトカインや他のメディエータ遊離などの引き金になっているかもしれないし、細菌側から見ると、免疫系の細胞に貪食-破壊されないための生き延びる方策として備わってきた機構かもしれない。最近我々は、やはりカベオラに存在するカドヘリンファミリー分子が肥満細胞における細菌貪食に関連があるという証拠を見つけた。カドヘリンはカルシウムイオン依存性に細胞と細胞を接着させる分子群として同定された膜貫通型タンパク質で、細胞質領域では β -カテニン、 α -カテニン、p120 を介してアクチンフィラメントと相互作用しており(19)、カドヘリンとこれら分子間の相互作用は細胞間接着に必須であることが示唆されている(20) (図2)。高度に分化したヒト肥満細胞株である LAD2 細胞を E-カドヘリン、および VE-カドヘリンの中和抗体で処置したところ、肥満細胞への *E.coli* への接着、ならびに貪食が著明に抑制された (図3A)。また、アクチンフィラメントの脱重合剤であるサイトカラシン D は濃度依存的に貪食を抑制するだけでなく、細胞表面への *E.coli* の接着も抑制した (図3B)。この現象はカドヘリンファミリーが細胞間接着分子として機能する以外にも他の機能を有することを示したものであり、今後非オプソニン化貪食経路が生体防御にどのような役割を果たしているかを考える上で興味深い。

4. 肥満細胞による免疫系細胞の活性化

一般に、抗原提示細胞といえば樹状細胞やマクロファージを想像するが、ヒト肥満細胞株である HMC-1 および臍帯血由来肥満細胞 (CBMC) にも MHC class II が発現しており、その発現は IFN- γ 、GM-CSF または IL-4 刺激などにより調節されることが報告されている(21)。Poncet らによれば CBMC は CD4 陽性 T 細胞を活性化させることが出来るが、その際には CBMC の細胞表面に存在する MHC class II と T cell との接触が必須であり、この刺激無しには T cell は IL-2 を産生しない。Frangjji らはヒト臍帯血由来肥満細胞 (BMMC) を IFN- γ 、GM-CSF または IL-4 処置すると、肥満細胞の T cell に対する抗原提示能が変化するのみならず、肥満細胞表面の CD80 の発現変化も観察されることを報告している(22)。CD80 は T cell 表面の CD28 と相互作用することにより T cell 活性化の補助を行うことから、この補助刺激を介することでも T cell を活性化することが出来る可能性があ

図2 カベオラにおけるカドヘリンファミリーからの刺激に対する細胞内刺激伝達系の変化

るという。

Gauchat らは以前に IL-4 処置した HMC-1 およびヒト肺から単離した肥満細胞で CD40L (CD154) が発現し, B cell の IgE 産生を促進することを報告している(23)。また, 前出の Frandji らは BMMC を GM-CSF で刺激した場合, CD80 のみならず CD86 の表出が増大することを報告している。CD40L のカウンターパートである CD40 への刺激は B 細胞のクラススイッチを誘導すること, ならびに CD86 は B 細胞の活性化抗原として知られていることから, ヒト肥満細胞は T cell に対する抗原提示・活性化以外にも B cell を直接的に活性化することが出来る能力があるらしい。

一方, マウス骨髄由来肥満細胞を用いて Skokos らは肥満細胞由来の exosome が未分化樹状細胞に対して分化誘導因子として働くことを報告している(24)。彼らの一連の報告によると, 抗原を含んだ肥満細胞由来の exosome は, 樹状細胞に対して, T cell や B cell を活性化させる得る MHC class II, CD80, CD86, および CD40 などの表面抗原発現を増強させる。また, 実際に OVA などの抗原を含んだ exosome 存在下に培養した骨髄由来樹状細胞と T cell を共培養すると, T cell からの IL-2 の産生が増加し, T cell の活性化が起こることを観察している。

従来の概念では, 一般に獲得免疫では所属リンパ節にホーミングしたマクロファージ・樹状細胞により抗原提示が行われ, それに続いて T cell および B cell が活性化するという一連のプロセスが必要である。他方, 肥満細胞で見られた上述の能力は, 抗原侵入局所での微小環境において, 肥満細胞が抗原提示細胞とし

図3 細胞表面への細菌の付着と細胞への細菌貪食に対する各種抗カドヘリンファミリー抗体の影響 (A) およびサイトカラシンDの影響 (B)

A: LAD2 ヒト肥満細胞培養液中にカドヘリンファミリーに対する中和抗体を加えた後, *E. coli* を 1:10 の割合で加え, 37°C で 30 分間インキュベートした。2% パラホルムアルデヒドで固定後, *E. coli* に対する特異抗体で染色し, 共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞表面に付着した細菌数と, 細胞内に存在する細菌数を計測した。

B: LAD2 ヒト肥満細胞培養液中に 4 μM のサイトカラシンDを加えた後, *E. coli* を 1:10 の割合で加え, 37°C で 30 分間インキュベートした。2% パラホルムアルデヒドで固定後, *E. coli* に対する特異抗体で染色し, 共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞表面に付着した細菌数と, 細胞内に存在する細菌数を計測した。

て働くことが出来るのみならず, 抗原提示のプロフェッショナルである樹状細胞や T cell, B cell など, 獲得免疫を始動する主要な細胞を活性化させ得る能力を持つことを示唆しており, 抗原侵入局所の微小環境における免疫系のトータルコーディネーターとしての肥満細胞という概念を窺わせる。しかしながらこのような概念の醸造には, 従来の知見と照らし合わせた上で, なおいっそうの証拠の蓄積と注意深い解釈が必要であろう。

5. 抗菌ペプチドと肥満細胞

抗菌ペプチドは Zasloff が 1987 年に *Xenopus* の皮膚で発見したのを皮切りに(25), 現在では 500 以上が報告されている。一般に抗菌ペプチドは両親媒性の分

図4 各種抗菌ペプチド処置後に見られるLAD2培養ヒト肥満細胞の脱顆粒
LAD2培養ヒト肥満細胞を各種抗菌ペプチドの各濃度で30分間37°C、または4°Cでインキュベートした後、 β ヘキソサミダーゼ活性を指標として脱顆粒率を求めた。* $P < 0.01$ vs control. ** $P < 0.01$ vs 37°C incubation.

子で、分子内に疎水性の部分と親水性の部分併せ持っている。さらに、これらペプチドはカチオン部分を有しているため高いpI値を持つものが非常に多い。細菌の多くはその外壁に多量の酸性リン脂質を有しているため、上述した抗菌ペプチドのカチオン部と静電的に相互作用して結合するが、一方、哺乳類など動物細胞は両性リン脂質で覆われているため、抗菌ペプチドが静電的な相互作用を起こしにくい。抗菌ペプチドの細菌に対する選択性は細菌の特定の表面タンパクなどに対する親和性によるのではなく、このような物理的な理由により決定されているとされるが、このことは、抗菌ペプチドが特定の細菌や病原体に対する選択的な防御機構として存在するのではなく、むしろ幅広い種類の細菌に対する防御機構として存在することを裏付けていると思われる。

近年になり、抗菌ペプチドに抗菌活性以外に走化性やヒスタミンのようなケミカルメディエーター遊離活性があることが相次いで報告され、生理活性ペプチドとしての側面がクローズアップされつつある。ScottらはLL-37ペプチドがLPS刺激によるマクロファージからのTNF- α 産生を濃度依存的に抑制すること、および肺上皮からのLPS刺激によるIL-8、MCP-1の産生を抑制することを報告している(26)、Shinらはヒト β -デフェンシン2(hBD2)が角膜でIL-1 β の産生を増強させることを報告している(27)。前述のように抗菌ペプチドが自然免疫の最前線で働く機能的分子であること、その分泌は外界と生体の境界面であり、いち早く生体に危険情報を伝達することが出来る位置に存在することなどから、位置的にも機能的にも肥

満細胞と密接な相互作用を持っていることが十分予想される。我々はLL-37ペプチド、およびヒト β -デフェンシン3(hBD3)がLAD細胞を脱顆粒させること、およびこの脱顆粒はエネルギー依存性であることを観察しているが(図4)、このように肥満細胞と抗菌ペプチドとの関連に目を移してみると、Di Nardoらは、マウス骨髄由来肥満細胞にcathelicidinが発現していること、およびLPS、LTA処置によりその発現が増強することを観察している(17)。またNiyonsabaらはhBD2がラット腹腔肥満細胞でヒスタミン遊離、およびPGD2の産生を引き起こすことを確認している(28)だけでなく、肥満細胞に対して遊走活性を示すことを報告している(29)。彼らはこの報告の中で、肥満細胞上には抗菌ペプチドに対して特異的に結合するタンパクが存在することを示唆しており、この結合部位にペプチドが結合すると、細胞内カルシウム濃度の上昇を伴って肥満細胞が遊走するという。しかしながら、この結合部位は好中球に存在するものとは異なり親和性が低い点や、使用した抗菌ペプチドがヒト由来のものであるのに対し使用した肥満細胞がラット由来であるなど、今後、さらに詳細に検討すべき点も残されているように思われる。

皮膚の炎症性疾患であるpsoriasisでhBD2やLL-37が増加していることや、アトピー性皮膚炎で逆に減少していることが報告されていることから(30)、抗菌ペプチドは炎症局所の病態形成にも密接に関与することが予想され、各種炎症巣における肥満細胞と抗菌ペプチドとの相互作用に興味を持たれるところである。

6. おわりに

1960年代から肥満細胞はその表面に高親和性IgE受容体であるFc ϵ RIを有し、表面に結合した抗原特異的IgEが多価抗原を介して架橋されることにより、脱顆粒を引き起こすことが明らかにされてきた。また、1980年代にBrownらが肥満細胞がIL-4を発現していることを報告して以来(31)、肥満細胞が種々の刺激によりサイトカイン類、ケモカイン類を産生することが広く知られるようになり(32,33)、肥満細胞にはI型アレルギーのエフェクター細胞としての位置づけだけでなく、局所における炎症のコンダクターとしての概念が付与されることになった。さらに1990年代に入り、Erbら(34)、Metcalf(1)、Mekori(35)、Galliら(36)の総説にも述べられているように、肥満細胞の感染防御系としての側面がクローズアップされると、肥満細胞における細菌貪食機構やTNF α を介する感染初期での局所免疫応答など、自然免疫系の一

員としての肥満細胞にも興味が広がりつつある。Marx (37) や Feldmann ら (38) により示されているがんの成因としての慢性炎症と細菌感染との関わりを肥満細胞に重ねてみても、肥満細胞は免疫応答に関連した様々な局面でダイナミックな働きをする多才な細胞であろうことが容易に推測できる。今後の肥満細胞研究がアレルギー炎症や感染防御にとどまらない感があるのである。

文 献

- 1) Metcalfe DD, et al. Physiol Rev. 1997;77:1033-1079.
- 2) Zhang D, et al. Science. 2004;303:1522-1526.
- 3) Matsushima H, et al. J Immunol. 2004;173:531-541.
- 4) Ikeda RK, et al. J Immunol. 2003;171:4860-4867.
- 5) Kulka M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:174-182.
- 6) McCurdy JD, et al. J Immunol. 2003;170:1625-1629.
- 7) Okumura S, et al. Blood. 2003;102:2547-2554.
- 8) Varadaradjalou S, et al. Eur J Immunol. 2003;33:899-906.
- 9) Tsuda S. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1923;247:123.
- 10) Supajatura V, et al. J Immunol. 2001;167:2250-2256.
- 11) Sher A, et al. Lab Invest. 1979;41:490-499.
- 12) Daeron M, et al. J Immunol. 1994;152:783-792.
- 13) Malaviya R, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:8110-8115.
- 14) Prodeus AP, et al. Nature. 1997;390:172-175.
- 15) Tkaczuk C, et al. Int Arch Allergy Immunol. 2004;133:305-315.
- 16) Woolhiser MR, et al. Eur J Immunol. 2001;31:3298-3307.
- 17) Di Nardo A, et al. J Immunol. 2003;170:2274-2278.
- 18) Shin JS, et al. Science. 2001;293:1447-1448.
- 19) Rimm DL, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:8813-8817.
- 20) Gooding JM, et al. Bioessays. 2004;26:497-511.
- 21) Poncet P, et al. J Leukoc Biol. 1999;66:105-112.
- 22) Frandji P, et al. Eur J Immunol. 1996;26:2517-2528.
- 23) Gauchat JF, et al. Nature. 1993;365:340-343.
- 24) Skokos D, et al. J Immunol. 2003;170:3037-3045.
- 25) Zasloff M. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:5449-5453.
- 26) Scott MG, et al. J Immunol. 2002;169:3883-3891.
- 27) Shin JS, et al. Exp Mol Med. 2004;36:204-210.
- 28) Niyonsaba F, et al. Eur J Immunol. 2001;31:1066-1075.
- 29) Niyonsaba F, et al. Int Immunol. 2002;14:421-426.
- 30) Ong PY, et al. N Engl J Med. 2002;347:1151-1160.
- 31) Brown MA, et al. Cell. 1987;50:809-818.
- 32) Plaut M, et al. Nature. 1989;339:64-67.
- 33) Kulmburg PA, et al. J Exp Med. 1992;176:1773-1778.
- 34) Erb KJ, et al. Curr Biol. 1996;6:941-942.
- 35) Mekori YA, et al. Immunol Rev. 2000;173:131-140.
- 36) Galli SJ, et al. Curr Opin Immunol. 1999;11:53-59.
- 37) Marx J. Science. 2004;306:966-968.
- 38) Feldmann M, et al. Nat Med. 2003;9:1245-1250.
- 39) Takeuchi O, et al. J Immunol. 2002;169:10-14.
- 40) Werts C, et al. Nat Immunol. 2001;2:346-352.
- 41) Alexopoulou L. Nature. 2001;413:732-738.
- 42) Hoshino K. J Immunol. 1999;162:3749-3752.
- 43) Chow JC, et al. J Biol Chem. 1999;274:10689-10692.
- 44) Hayashi F, et al. Nature. 2001;410:1099-1103.
- 45) Takeuchi O, et al. Int Immunol. 2001;13:933-940.
- 46) Hemmi H, et al. Nat Immunol. 2002;3:196-200.
- 47) Takeshita F, et al. J Immunol. 2001;167:3555-3558.
- 48) Supajatura V, et al. J Clin Invest. 2002;109:1351-1359.
- 49) Yoshikawa H, et al. Eur J Immunol. 2003;33:2149-2159.

著者プロフィール

福石 信之 (ふくいし のぶゆき)

徳島文理大学薬学部薬理学教室, 助教授, 博士 (薬学)。

◇1989 年大阪薬科大学薬学研究科 (薬理学専攻) 修士課程修了, '89 年中外製薬研究員, '92 年徳島文理大学薬学部助手, '99 年徳島文理大学薬学部助教授, '01 年米国国立衛生研究所 (NIH) アレルギー免疫部門博士研究員, '03 年より現職。

◇研究テーマ: 肥満細胞と自然免疫に関する研究。肥満細胞と自己免疫疾患との関わりに関する研究。

◇趣味: 車, スキューバダイビング。

吉岡 美乃 (よしおか みの)

徳島文理大学大学院薬学研究科 (薬理学専攻), 博士前期課程 2 年

◇2003 年徳島文理大学薬学部 卒業。

◇研究テーマ: 肥満細胞と自然免疫に関する研究。

◇趣味: 料理。

赤木 正明 (あかぎ まさあき)

本誌 111 巻 4 号 227 頁 (1998) をご参照下さい。