【解説】

マスト細胞活性化機構の解析から 新たなアレルギー治療薬へ

安藤智暁, 川上敏明

マスト細胞が活性化することによって引き起こされる病態が、アレルギー疾患の枠を超えて新たな注目を浴びている。これらの疾患と治療をつなげるには、病態を反映した適切な動物モデルの存在と、マスト細胞の活性化機構の詳細な解析、それに臨床からのフィードバックが欠かせない。近年、網羅的な遺伝子発現レベルでヒトとの類似性を示したアトピー性皮膚炎モデルにおいて、マスト細胞の関与が示されたり、histamine releasing factorなどの新しい標的分子が報告されたりするなど、マスト細胞を標的とする治療戦略の可能性はますます拡がりを見せている。

はじめに

マスト細胞は皮膚や気道粘膜、腸管粘膜など主に外界と接する組織に見られる骨髄由来の細胞で、寄生虫や細菌感染症に対する免疫応答を生理的役割として担っている。しかし一方で、多くのアレルギー反応において、その最終的な反応を引き起こす実行犯となることも知られ

ており、抗アレルギー薬として分類される多くの薬剤が、マスト細胞由来の炎症物質の作用、特にヒスタミン受容体を阻害することを主な作用点としている。本稿では、マスト細胞のアレルギー性炎症における役割を俯瞰しながら、マスト細胞の活性化機構に関する研究がどのようなアレルギー治療の可能性を拓くのか、最新の事例を交えて示したい。

アレルギー疾患におけるマスト細胞の役割

アレルギーとは、通常は人体に無害な抗原に対して異常に免疫応答することで、人体に悪影響を及ぼしてしまうことを言う。代表的な疾患には、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、花粉症などが挙げられる。これらのアレルギー疾患の有病率は、特にアレルギー性鼻炎や気管支喘息において増加が著しく、現在では日本人の約半数が何らかのアレルギー疾患を抱えるに至っている^(1,2)。複数の genome-wide association study (GWAS) などから、アレルギー疾患の発症には複数の遺伝子が関連していることが示されているが、近年の急激な増加は遺伝的要素だけでは説明できず、遺伝的なア

Researches on Mast Cell Activation Pathways Open Doors to the New Therapeutic Strategies for Allergic Diseases
Tomoaki ANDO, Toshiaki KAWAKAMI, Division of Cell Biology,
La Jolla Institute for Allergy & Immunology

図1 ■ マスト細胞

(a) ヒトの皮膚マスト細胞の光学顕微鏡写真。トルイジンブルー染色にてメタクロマジーを呈する多数の顆粒を有する。(b) ヒトマスト細胞から放出される主な炎症物質。ヒトのマスト細胞はトリプターゼ (T) のみをもつMC_Tとトリプターゼとキマーゼ (C) をもつMC_{TC}とに分類される⁽⁵⁾。両者は各組織に混在しているが、粘膜表層にはMC_Tが、粘膜深層や皮膚、血管、結合組織にはMC_{TC}が多い。主にMC_{TC}のもつ酵素を*で示した。これに対し、マウスのマスト細胞は顆粒中のプロテオグリカンの種類によって結合組織型と粘膜型の2つに分類される。前者では主にヘパリンが、後者ではコンドロイチン硫酸が含まれ、ヒトのマスト細胞の分類とは必ずしも対応しない。

アレルギー素因に環境因子が加わって発症するものと考えられている。その環境との接点にあるのが皮膚や粘膜であり、多くのアレルギー疾患がこれらの組織を舞台にして発症することも偶然ではない。

マスト細胞は多くの顆粒を有する比較的大型の細胞である(図1)。その形態から、発見当初は周囲の組織を栄養する細胞と誤解され、周囲を太らせる(ドイツ語で mast) 細胞として名づけられ、日本語では肥満細胞と訳されてきた。しかし実際にはマスト細胞にはその機能はなく、顆粒の内容物はかゆみや浮腫を引き起こすヒスタミンや、TNF α などあらかじめ合成済みのサイトカイン、プロテアーゼなど炎症にかかわる物質であった。これらの顆粒はマスト細胞の活性化によって速やかに内容物を放出(脱顆粒)するほか、顆粒の形のままりンパ節に到達し、免疫応答を促すことも知られている⁽³⁾。マスト細胞は、あらかじめ蓄えられたこれらの炎症物質を放出することで、活性化後速やかに生体反応を引き起こすだけでなく、その後もインターロイキン (IL)-4, -5, -13などのサイトカインや脂質メディエーターを産生するなどしてアレルギー性炎症の継続にもかかわっている⁽⁴⁾。

これらのマスト細胞の働きは、どのようにヒトの疾患に関与しているのだろうか。ある特定の免疫細胞やその機能が失われることによって生じる免疫不全症の研究は、T細胞、B細胞、マクロファージ、好中球、NK細胞などのヒトにおける役割を明らかにするうえで、大きな役割を果たしてきた。しかし、これまでマスト細胞を欠損する症例の報告はない。そのため、マスト細胞の疾患における役割の解明には、マスト細胞欠損マウスと疾患モデルが有用である。

たとえば、アトピー性皮膚炎においては、病変部のマスト細胞数が増加していることが知られており^(6,7)、著しい掻痒を伴うアレルギー性炎症であることから、マスト細胞の関与はほとんど当然のものと考えられてきた。しかし驚くべきことに、非鎮静性のヒスタミン拮抗薬は、アトピー性皮膚炎の痒みにはほとんど効果がないことも知られている⁽⁸⁾。では、マスト細胞は本当にアトピー性皮膚炎に重要な役割を果たしているのだろうか。最近われわれは、われわれの開発したアトピー性皮膚炎マウスモデル⁽⁹⁾がヒトのアトピー性皮膚炎と極めてよく類似していることを組織学的解析およびDNAマイクロアレイを用いて示した⁽¹⁰⁾。アトピー性皮膚炎のマウスモデルは多数報告されているが⁽¹¹⁾、網羅的な遺伝子発現レベルでの類似性を示したモデルはこれが初めてである。このモデルを2種類の異なるマスト細胞欠損マウス (*Kit^{W-sh/W-sh}*, および *Mcl1^{fl/fl}; Cpa3-Cre*⁽¹²⁾) に適用したところ、いずれのマスト細胞欠損マウスでも、コントロール群に比べて皮膚炎の症状が軽減した⁽¹⁰⁾。マスト細胞欠損マウスを用いた実験では、培養マスト細胞を移植して反応が戻るかを確かめることが必須である⁽¹³⁾。重要なことに、この皮膚炎症状は、骨髄由来の培養マスト細胞を移植することによってコントロール群と同等に回復した。これらの結果から、マスト細胞がアトピー性皮膚炎モデルの発症に重要な役割を果たしていることが初めて証明された。

マスト細胞の活性化機構

マスト細胞を活性化する刺激のうち、最も重要な経路はIgEとその高親和性受容体Fc ϵ RIを介した刺激であ

図2 ■ IgE-FcεRIによるマスト細胞の活性化と信号伝達経路

マスト細胞は $\alpha\beta\gamma\gamma$ の4つの鎖からなるFcεRIを表出している。抗原によりIgEが架橋されると、FcεRIが凝集し、β鎖に恒常的に会合しているLynがβ鎖およびγ鎖のimmunoreceptor tyrosine based-activation motifs (ITAMs)をリン酸化する。リン酸化されたITAMには、Src-homology 2 (SH2) ドメインをもつLynやSykが呼び寄せられ、これらは互いをリン酸化するなどして活性化される。活性化されたSykは、LAT、SLP76、VAVなど多くのタンパクをリン酸化し、最終的にPI3K、AKT、PLCγ2、ERK、JNK、p38などを介して、脱顆粒、サイトカイン・ケモカイン産生、脂質メディエーター産生などを引き起こす。数字は本文中で述べた薬剤の作用部位を示す。(1) IgEとFcεRIの結合、(2) IgEとHRFの結合、(3) Sykなどの信号伝達分子、(4) 細胞膜電位。図中にはないが、本文中ではさらに(5) 抑制性受容体についても触れる。

る。IgEは5つある免疫グロブリン（抗体）のクラスの一つで、マスト細胞の表面にあるFcεRIに結合することで、マスト細胞に抗原認識能を与える。多価抗原にIgEを介して結合すると、マスト細胞表面上のFcεRIが凝集するため、受容体に会合しているSrcファミリーチロシンキナーゼLynがリン酸化され、ここから一連の信号伝達が始まり、脱顆粒、サイトカイン産生、脂質メディエーター産生などのマスト細胞活性化が惹起される（図2）。したがって、マスト細胞の活性化を抑制するには、主にこのIgEを標的にする方法と、細胞内の信号伝達経路を抑制するという2つの方法が考えられる。

IgEを標的としたマスト細胞活性化の阻害薬

IgEを標的とする方法はさらにいくつかに分類されるが、その一つはすでに実用化されている。ヒト化マウス抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤であるオマリズマブ（omalizumab）は、わが国でも難治性の気管支喘息⁽¹⁴⁾に対して2009年より保険適応が認められた。オマリズマブはIgEのFcεRI結合部位であるCε3ドメインに対するブロック抗体であり、IgEのFcεRIへの結合を競合阻害するため、マスト細胞の抗原認識能を低下させ、

活性化を抑制することができる。難治性気管支喘息以外に二重盲検法で効果が認められた疾患には、喘息を合併した鼻茸⁽¹⁵⁾、高ヒスタミン薬抵抗性の慢性特発性蕁麻疹（第二相試験）^(16,17)、ピーナッツアレルギー（第二相試験）⁽¹⁸⁾、慢性副鼻腔炎⁽¹⁹⁾などがあり、これらの疾患ではIgE-FcεRIの系が病因と深くかかわることが推定される。

IgEとFcεRIの結合を阻害する手法としては、オマリズマブ以外にも、IgEとFcεRIの結合を競合阻害するペプチドの開発が試みられてきた。結合部位の一部を模倣・改変・化学修飾したものや、ファージ・ディスプレイ法でランダムに結合するアミノ酸配列を探索したもの、既知のFcεRIアゴニストを改変したものなどが報告されているが、現時点では臨床応用に至っていない。

ところで、われわれのアトピー性皮膚炎モデルにおいては、FcεRIのIgE結合部位であるα鎖の欠損マウスにおいて皮膚炎症状が軽減することを示した⁽¹⁰⁾。アトピー性皮膚炎はアレルギー疾患のなかでも最も高いIgE値を示しやすい疾患として知られているが⁽²⁰⁾、ヒトのアトピー性皮膚炎におけるIgE-FcεRI系の関与はいかほどであろうか。これまでオマリズマブを用いた二重盲検試験の報告はないが、治療効果についてはいくつか小規

模な報告があり、特定の患者には効果が認められている。これらの報告によれば、オマリズマブは投与後速やかにIgEと結合し、FcεRIに結合可能な血清中遊離IgEが減少することが知られているが、アトピー性皮膚炎の症状が改善するには数カ月の投与期間が必要らしい^(21, 22)。これは、マスト細胞に結合したIgEの寿命が6週間を超えたとしたマウスでの報告⁽²³⁾と符合することから、マスト細胞上のIgEが減少することが治療効果の発現に重要なかもしれない。さらに、アトピー性皮膚炎患者の血液中のIgEがヒトの臍帯血由来培養マスト細胞に及ぼす影響を調べたところ、健常者の血液を用いた場合に比べ、IL-8の産生が増加することがわかり⁽²⁴⁾、アトピー性皮膚炎患者ではIgEの質そのものも変化していることが判明した。

この「IgEの質」に注目したユニークなアプローチとして期待されるのは、histamine releasing factor (HRF) を阻害する方法である(図3)。HRFはアレルギー患者の患部体液から検出され、ある種のアトピー患者由来のIgEが結合した好塩基球を刺激し、ヒスタミンを遊離したり、IL-4やIL-13を産生させたりすることから名づけられた(好塩基球はマスト細胞に似た血液中の白血球で、マスト細胞と同様にFcεRIを持つ細胞である)。しかし、1995年にクローニングされて以来、長い間その受容体は謎のままであった。

われわれは以前からIgEのもつ生物学的作用が均一でないことを報告してきたが⁽²⁵⁻²⁸⁾、その成果として、

IgEのレパートリーの2〜3割程度に自己抗原であるHRFと交叉反応するものがあることを発見し、これがHRFの受容体として働くことを発見した⁽²⁹⁾。HRFは二量体を形成してIgEを架橋するため、抗原の侵入がなくても、炎症によりHRFが放出されるとマスト細胞を活性化することができる。マスト細胞依存性の喘息マウスモデルでは、HRFのIgE結合部位のペプチドを競合阻害薬として用いると、炎症の改善が認められた⁽²⁹⁾。HRF反応性のIgEはヒトでも見つかった⁽³⁰⁾。この結合を阻害することは、マスト細胞上のIgEの減少を待つことなく直ちにHRF依存性の炎症を抑えることから、より即効性のある新規治療薬となる可能性がある。

信号伝達経路を標的としたマスト細胞活性化の阻害薬

FcεRI-IgE刺激の信号伝達経路が判明すれば、その構成分子を標的とした創薬を試みるのは自然な流れであろう。信号伝達経路の構成要素のうち、直接的にチロシンキナーゼ(protein tyrosine kinases; PTKs)を阻害してマスト細胞の活性化を抑制しようとする試みも行われている。マスト細胞の活性化のみならず、分化・増殖にも大きくかわるc-KITや、FcεRIのすぐ下流で活性化されるSykなどのPTKsは、全身性肥満細胞症や慢性リンパ性白血病(CLL)などの血液腫瘍増殖のメカニズムにもかかわっており、これらの阻害薬の多くは主に抗腫瘍薬として研究・開発されてきた歴史がある。抗アレルギー

図3 ■ HRFの働きとその拮抗薬

(a) HRFは遅延型反応における鼻汁、水疱液や、喘息患者の気管支肺胞洗浄液などの体液中に検出される。HRFを分泌する細胞にはマクロファージ(Mφ)が知られているが、HRFはほとんどの細胞に発現しているため、破壊された細胞や組織からもHRFは放出される。(b) HRF反応性IgEは特異的な抗原とHRFの両方に結合できる。(c) HRF反応性IgEはIgEのレパートリーの2〜3割を占める。(d) HRF反応性IgEとHRFの結合は抗原との結合に比して弱いが、より多くのIgEと反応し、マスト細胞を活性化できる。(e) HRFは二量体を形成し、N末の19アミノ酸(N19)およびαヘリックス構造H3の2カ所でHRF反応性IgEと結合する。(f) N19ペプチドとH3ペプチドは拮抗的にHRFの作用を阻害し、マスト細胞の活性化を抑制する。

ギー作用を主眼として開発された薬剤の例を挙げると、Syk阻害薬であるR112は季節性のアレルギー性鼻炎に対する経鼻投与において、速やかに症状を改善した（第二相試験）⁽³¹⁾。Sykはマスト細胞以外にも、マクロファージや好中球のFcγRのシグナルにかかわるほか、B細胞受容体のシグナル経路における主要な分子でもあることから、Syk阻害薬は関節リウマチや特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患にも応用が期待されている。

ところで、IgE-FcεRIの活性化経路（図2）を眺めると、その最初に活性化されるのはLynであり、次にSykが続くことがわかる。ではなぜSykの阻害薬は開発が進んでいるのに、Lynは標的となっていないのだろうか。その理由は、Lynの二面性にある。IgEの結合したマスト細胞を抗原などで刺激すると、Lynは刺激の強度によって反応を調整する。すなわち、弱い刺激では反応を増強させ、強い刺激では反応を抑制するという二つの顔をもつことがわかった⁽³²⁾。マスト細胞に豊富に発現しているLynは、弱い刺激では信号伝達の開始にかかわるが、強くLynが活性化されると、脱リン酸化酵素であるSHIPやSHP-1を呼び寄せ、過剰な信号伝達分子のリン酸化を抑制するのである。したがって、強い刺激が入った場合にLynの活性が阻害されていると、ブレーキが外れたマスト細胞はさらに強い反応をしてしまい、逆効果になってしまう。この刺激強度とLynの両面性の関係は、リン酸化酵素活性がほとんどない改変Lynで置き換えたノックインマウスや、阻害薬を用いた実験でも確かめられた⁽³³⁾。したがって、Lynは適切な活性化レベルを保つことが重要な分子で、薬剤の標的には適さない。最近ではその適切な活性化レベルを保つためにPLCβ3が足場となって常にSHP-1をLynに会合させていることもわかり⁽³⁴⁾、生体はLynの恒常性の維持のために相当な気をつけているようである。このように、信号伝達経路の研究は、一見標的となりそうな分子が対象として適切かどうかについても重要な知見を与えてくれる。

以上は、IgE-FcεRIの活性化経路を直接制御する試みであったが、マスト細胞にはその過剰な活性化をコントロールするための抑制性受容体も備わっており、これらを刺激することで活性化を抑制する方法も考えられる。マスト細胞上の抑制性受容体には、PIR-B, gp49B1, FcRγIIb, Allergin I, LMIR3などが知られており、これらはimmunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) と呼ばれるモチーフを通じてSHIPやSHP1などの脱リン酸化酵素を呼び寄せ、活性化したシグナル分

子を脱リン酸化して抑制性に働く。興味深いことに、最近細胞外のセラミドがLMIR3のリガンドとして働くことが報告された⁽³⁵⁾。アトピー性皮膚炎では皮膚のセラミド含有量が減少していることが知られており⁽³⁶⁾、セラミドの重要性は表皮のバリア機能の維持のみならず、マスト細胞の活性化を抑制することにもあるのかもしれない。

このように、マスト細胞の活性化機構の研究の成果として新たな薬剤が生まれつつある一方、既存の薬剤に関しては、先にマスト細胞に対する抑制効果が示され、後からその作用機序が研究されるという歴史をたどっているものが多い。その代表例としては、古くから臨床で用いられてきたクロモグリク酸ナトリウム（DSCG）が挙げられる。今もその作用機序については不明な点が多いが、膜電位の安定化などを通じて間接的にカルシウムイオンの細胞内への流入を阻害し、マスト細胞の脱顆粒を抑制すると考えられている⁽³⁷⁾。DSCGはGタンパク質共役受容体GPR35のアゴニストとなることも報告され⁽³⁸⁾、GPR35はGiと共役していることから、これを介して抑制的な役割を果たしている可能性もある。

このほか、日本で認可されているマスト細胞の抑制を目的とした薬剤には、レピリナスト、トラニラスト、ベミロラストなどがある。その作用機序は必ずしも明らかでないが、ベミロラストについては、イノシトールリン脂質代謝を阻害することにより、細胞内のカルシウム濃度上昇を阻害することが報告されている⁽³⁹⁾。また、抗ヒスタミン薬のなかにはマスト細胞に対する抑制作用をもつものも報告されているが、これらの特性は抗ヒスタミン薬に共通ではなく、ヒスタミンH1受容体を介する作用ではないと考えられている⁽⁴⁰⁾。DSCGやこれらの薬剤の標的分子の解明が進めば、より強力で特異性の高い薬剤の開発に役立つかもしれない。

マスト細胞を軸とした新しい疾患分類の試み

マスト細胞の活性化は、アレルギー疾患のみならず、ほかの炎症性疾患や、全身性肥満細胞症などでも認められる。3年ほど前から、アレルギー学、皮膚科学、血液学、病理学、分子医学の各分野から専門家が集まり、臨床概念としてマスト細胞活性化状態（mast cell activation; MCA）あるいはマスト細胞活性化症候群（mast cell activation syndromes; MCAS）を定義しようとする試みがなされている⁽⁴¹⁾。これによると、MCASを示唆する症状には、蕁麻疹、発赤、掻痒、頭痛、腹痛、下痢、呼吸器症状、血圧低下などが挙げられ

るが、これらの症状は必ずしもマスト細胞の活性化に特異的な症状ではない。そこで、診断を補うために、検査値としては血清トリプターゼ値の上昇がMCAに特異的とされており、これより特異性では劣るがヒスタミン（血漿中、尿中）、ヒスタミン代謝物（尿中）、プロスタグランジンD2も参考になるとされている。そして、MCASの確定診断には、これら (i) 症状と (ii) 検査値のほかに、(iii) マスト細胞の活性化を抑制する薬剤か、マスト細胞が放出する炎症メディエーターを標的とした薬剤の効果があること、とされる。

この臨床概念の提案は直ちに今日の診療を変えるものではない。しかし、多岐にわたる症状や疾患概念をマスト細胞の活性化という軸で縦断することにより、症候群レベルの疾患概念をより病因に即した疾患単位に分けられる可能性を秘めている。たとえば、気管支喘息は症候群レベルにとどまっている疾患の一つで、血中ペリオスチン値の上昇の有無が抗IL-13抗体 (lebrikizumab) 治療の成否と関連する⁽⁴²⁾ など、適切なパラメータを用いて分類することがオーダーメイド医療 (personalized medicine) につながることを示す好例となっている。前述のオマリズマブもすべての気管支喘息症例に有効というわけではない。少なくともマウスにおいてはマスト細胞依存性の喘息モデルと非依存性モデルの存在が知られている⁽⁴³⁾。ヒトにおいても、マスト細胞をターゲットとした治療が奏功する患者群を再定義できれば、オマリズマブなどの高価な新薬を用いる際にも、より有効で無駄のない治療が行える可能性がある。一方で、適切な層別化を行わずに治験を行っても、本来は特定の患者群に効能のある薬剤を埋もれさせてしまう危険性にも留意する必要がある。

おわりに

アレルギー疾患におけるマスト細胞の役割から始まり、既存の薬剤から開発が期待される薬剤まで、また、臨床から得られる知見から臨床概念そのものの再編まで広く概観してきた。マスト細胞の活性化機構の解明は、HRFや信号伝達分子など新しい治療薬のターゲットを示すばかりか、その分子がターゲットとして適切であるかどうかについても洞察を与えてくれる。また、ヒトの疾患を適切に模した動物モデルを利用することで、マスト細胞の疾患における役割を明らかにし、適応疾患を考えることができる。さらには、一つのアレルギー疾患のなかでも、マスト細胞依存性の動物モデルと非依存性の動物モデルを使い分けたり、ヒトの疾患でマスト細胞の

関与を見極めたりすることで、さらなる疾患の理解と治療薬の有効な選択が可能になるだろう。

マスト細胞活性化機構の解析から新たなアレルギー治療薬が生まれ、またその治療薬からアレルギー疾患のより深い理解が生まれる時代が今ここにある。基礎研究と臨床研究の両輪がその成果を十分に活かし合い、次世代の医学、創薬を発展させていけるよう、われわれも微力を尽くしたい。

文献

- 1) 赤澤 晃, 小田嶋博, 斎藤博久, 足立雄一, 海老澤元宏, 大矢幸弘, 秀道広, 秋山一男, 高橋 清, 西村正治, 谷口正実, 山本 健: 厚生労働科学研究 (2010).
- 2) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀 道広, 大槻マミ太郎, 中村敏明, 佐々木りか子, 須藤 一, 竹原和彦: 日皮会誌, **118**, 325 (2008).
- 3) C. A. Kunder, A. L. St John, G. Li, K. W. Leong, B. Berwin, H. F. Staats & S. N. Abraham: *J. Exp. Med.*, **206**, 2455 (2009).
- 4) S. J. Galli & M. Tsai: *Nat. Med.*, **18**, 693 (2012).
- 5) A. A. Irani, N. M. Schechter, S. S. Craig, G. DeBlois & L. B. Schwartz: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4464 (1986).
- 6) M. C. Mihm, Jr., N. A. Soter, H. F. Dvorak & K. F. Austen: *J. Invest. Dermatol.*, **67**, 305 (1976).
- 7) T. E. Damsgaard, A. B. Olesen, F. B. Sorensen, K. Thstrup-Pedersen & P. O. Schiotz: *Arch. Dermatol. Res.*, **289**, 256 (1997).
- 8) L. Krause & S. Shuster: *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **287**, 1199 (1983).
- 9) Y. Kawakami, K. Yumoto & T. Kawakami: *Allergol. Int.*, **56**, 403 (2007).
- 10) T. Ando, K. Matsumoto, S. Namiranian, H. Yamashita, H. Glatthorn, M. Kimura, B. R. Dolan, J. J. Lee, S. J. Galli, Y. Kawakami, C. Jamora & T. Kawakami: *J. Invest. Dermatol.*, in press (2013).
- 11) T. Kawakami, T. Ando, M. Kimura, B. S. Wilson & Y. Kawakami: *Curr. Opin. Immunol.*, **21**, 666 (2009).
- 12) J. N. Lilla, C. C. Chen, K. Mukai, M. J. BenBarak, C. B. Franco, J. Kalesnikoff, M. Yu, M. Tsai, A. M. Piliponsky & S. J. Galli: *Blood*, **118**, 6930 (2011).
- 13) T. Kawakami: *J. Immunol.*, **183**, 6861 (2009).
- 14) G. J. Rodrigo, H. Neffen & J. A. Castro-Rodriguez: *Chest*, **139**, 28 (2011).
- 15) P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele, K. Blomme, N. De Ruyck, W. Bauters, P. Hellings, G. Brusselle, D. De Bacquer, P. van Cauwenberge *et al.*: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **131**, 110 (2013).
- 16) S. Saini, K. E. Rosen, H. J. Hsieh, D. A. Wong, E. Conner, A. Kaplan, S. Spector & M. Maurer: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**, 567 (2011).
- 17) M. Maurer, S. Altrichter, T. Bieber, T. Biedermann, M. Brautigam, S. Seyfried, R. Brehler, J. Grabbe, N. Hunzelmann, T. Jakob *et al.*: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**, 202 (2011).
- 18) H. A. Sampson, D. Y. Leung, A. W. Burks, G. Lack, S. L. Bahna, S. M. Jones & D. A. Wong: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **127**, 1309 (2011).

- 19) J. M. Pinto, N. Mehta, M. DiTineo, J. Wang, F. M. Baroody & R. M. Naclerio : *Rhinology*, **48**, 318 (2010).
- 20) H. E. Jones, J. C. Inouye, J. L. McGerity & C. W. Lewis : *Br. J. Dermatol.*, **92**, 17 (1975).
- 21) P. G. Vigo, K. R. Girgis, B. L. Pfuetze, M. E. Critchlow, J. Fisher & I. Hussain : *J. Am. Acad. Dermatol.*, **55**, 168 (2006).
- 22) D. H. Kim, K. Y. Park, B. J. Kim, M. N. Kim & S. K. Mun : *Clin. Exp. Dermatol.*, (2012) doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x
- 23) S. Kubo, T. Nakayama, K. Matsuoka, H. Yonekawa & H. Karasuyama : *J. Immunol.*, **170**, 775 (2003).
- 24) J. Kashiwakura, Y. Kawakami, K. Yuki, D. M. Zajonc, S. Hasegawa, Y. Tomimori, B. Caplan, H. Saito, M. Furue, H. C. Oettgen, Y. Okayama & T. Kawakami : *Allergol. Int.*, **58**, 411 (2009).
- 25) K. Asai, J. Kitaura, Y. Kawakami, N. Yamagata, M. Tsai, D. P. Carbone, F. T. Liu, S. J. Galli & T. Kawakami : *Immunity*, **14**, 791 (2001).
- 26) J. Kitaura, J. Song, M. Tsai, K. Asai, M. Maeda-Yamamoto, A. Mocsai, Y. Kawakami, F. T. Liu, C. A. Lowell, B. G. Barisas, S. J. Galli & T. Kawakami : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 12911 (2003).
- 27) J. Kitaura, T. Kinoshita, M. Matsumoto, S. Chung, Y. Kawakami, M. Leitges, D. Wu, C. A. Lowell & T. Kawakami : *Blood*, **105**, 3222 (2005).
- 28) J. Kitaura, K. Eto, T. Kinoshita, Y. Kawakami, M. Leitges, C. A. Lowell & T. Kawakami : *J. Immunol.*, **174**, 4495 (2005).
- 29) J. C. Kashiwakura, T. Ando, K. Matsumoto, M. Kimura, J. Kitaura, M. H. Matho, D. M. Zajonc, T. Ozeki, C. Ra, S. M. MacDonald, R. P. Siraganian, D. H. Broide, Y. Kawakami & T. Kawakami : *J. Clin. Invest.*, **122**, 218 (2012).
- 30) J. Kashiwakura, Y. Okayama, M. Furue, K. Kabashima, S. Shimada, C. Ra, R. P. Siraganian, Y. Kawakami & T. Kawakami : *Allergy Asthma Immunol. Res.*, **4**, 332 (2012).
- 31) E. O. Meltzer, R. B. Berkowitz & E. B. Grossbard : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **115**, 791 (2005).
- 32) W. Xiao, H. Nishimoto, H. Hong, J. Kitaura, S. Nunomura, M. Maeda-Yamamoto, Y. Kawakami, C. A. Lowell, C. Ra & T. Kawakami : *J. Immunol.*, **175**, 6885 (2005).
- 33) M. Poderycki, Y. Tomimori, T. Ando, W. Xiao, M. Maeda-Yamamoto, K. Sauer, Y. Kawakami & T. Kawakami : *J. Immunol.*, **184**, 84 (2010).
- 34) W. Xiao, J. Kashiwakura, H. Hong, H. Yasudo, T. Ando, M. Maeda-Yamamoto, D. Wu, Y. Kawakami & T. Kawakami : *Immunity*, **34**, 893 (2011).
- 35) K. Izawa, Y. Yamanishi, A. Maehara, M. Takahashi, M. Isobe, S. Ito, A. Kaitani, T. Matsukawa, T. Matsuoka, F. Nakahara, T. Oki, H. Kiyonari, T. Abe, K. Okumura, T. Kitamura & J. Kitaura : *Immunity*, **37**, 827 (2012).
- 36) J. Hara, K. Higuchi, R. Okamoto, M. Kawashima & G. Imokawa : *J. Invest. Dermatol.*, **115**, 406 (2000).
- 37) E. W. Alton & A. A. Norris : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **98**, S102 (1996).
- 38) Y. Yang, J. Y. Lu, X. Wu, S. Summer, J. Whoriskey, C. Saris & J. D. Reagan : *Pharmacology*, **86**, 1 (2010).
- 39) H. Fujimiya, S. Nakashima, T. Kumada, Y. Nakamura, H. Miyata & Y. Nozawa : *Arerugi*, **43**, 142 (1994).
- 40) F. M. Baroody & R. M. Naclerio : *Allergy*, **55**(Suppl. 64), 17 (2000).
- 41) P. Valent : *Allergy*, **68**, 417 (2013).
- 42) J. Corren, R. F. Lemanske, N. A. Hanania, P. E. Korenblat, M. V. Parsey, J. R. Arron, J. M. Harris, H. Scheerens, L. C. Wu, Z. Su *et al.* : *N. Engl. J. Med.*, **365**, 1088 (2011).
- 43) C. M. Williams & S. J. Galli : *J. Exp. Med.*, **192**, 455 (2000).

プロフィール

安藤 智暁 (Tomoaki ANDO)

<略歴>2002年東京大学医学部医学科卒業／小児科医として6年間勤務の後、2008年より米国サンディエゴに留学し、川上研究室にてアレルギーの基礎研究に携わる<研究テーマと抱負>アトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患のメカニズム、マスト細胞の生物学<趣味>登山、写真、博物館めぐり

川上 敏明 (Toshiaki KAWAKAMI)

<略歴>1978年東京大学医学部医学科卒業／東大医学部助手、NIH留学、京大医学部助手、La Jolla Institute for Allergy & Immunology 教授<研究テーマと抱負>マスト細胞の生物学、アレルギーの治療法の開発<趣味>ボスドクを“いじる”こと