

## 脂質を基軸とした免疫調節

武富芳隆,<sup>\*,a,†</sup> 村上 誠<sup>a,b,c</sup>

## Immunological Regulation by Bioactive Lipids

Yoshitaka Taketomi<sup>\*,a,†</sup> and Makoto Murakami<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Lipid Metabolism Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science; 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan; <sup>b</sup>Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan; and <sup>c</sup>AMED-CREST, Japan Agency for Medical Research and Development; 1-7-1 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, Japan.

(Received September 23, 2016)

Mast cells originate from hematopoietic stem cells and undergo terminal maturation in the extravascular tissues, in which they are ultimately resident. Mast maturation, phenotype, and function are dictated by the local microenvironment, which has a significant influence on the ability of mast cells to recognize and respond to stimuli. Activation of mast cells can lead to the release of three distinct classes of mediators, including preformed mediators stored in secretory granules, newly transcribed cytokines and chemokines, and *de novo*-synthesized bioactive lipid mediators. It is currently recognized that bioactive lipids such as arachidonic acid metabolites (prostaglandins and leukotrienes) released from mast cells modulate innate and adaptive immune responses both directly and indirectly through communication with other microenvironmental immune cells or stroma cells. Moreover, mast cells express a variety of lipid receptors and, if activated by bioactive lipids such as arachidonic acid,  $\omega$ 3 fatty acids, lysophospholipids, and their metabolites, can alter the release and production of other mediators including histamine, cytokines, and chemokines, and thereby alter homeostatic or pathophysiological responses. This review focuses on newly identified functional aspects of bioactive lipids with regard to their immune regulation and functional outcomes in both homeostasis and allergic disease.

**Key words**—allergy; mast cell; bioactive lipid

## はじめに

生体は常に物理学的、化学的あるいは生物学的刺激に曝されており、これらの外界からの刺激と生体の恒常性のバランスの上に立ってわれわれの健康は維持されている。通常、異物が侵入すると、生体は自然免疫系を活性化させることで抗原非特異的に異物の除去に努める。それとともに、抗原特異性と免疫記憶に基づく獲得免疫系を発動させることにより、同一異物からの再曝露に対して速やかに排除応

答を示す。なんらかの要因により生体の恒常性維持機構が変容すると、免疫系が暴走することで、アレルギー疾患や自己免疫疾患の病態発症へとつながり得る。

マスト細胞は、外界と接する皮膚や鼻粘膜等の血管周囲に多く常在する免疫担当細胞である。生理下の肺や腸管ではマスト細胞は散見される程度にしか検出されないが、アレルギー性あるいは慢性炎症性の病態局所には著しいマスト細胞の集積と活性化が認められる。このようなマスト細胞が示す局在性は、本細胞が生理的に生体防御としての役割を果たすための戦略の1つであると解釈できる。マスト細胞は骨髓造血幹細胞を起源とし、血中を巡る前駆マスト細胞が血管外組織へとホーミングした後、組織内微小環境の影響を受け、その場に固有の表現型を示すマスト細胞亜群へと成熟する。そのため、マスト細胞はバラエティ豊かなヘテロ性を有する。マスト細胞は、メタクロマジーと呼ばれる異染性を示す

<sup>a</sup>公益財団法人東京都医学総合研究所脂質代謝プロジェクト (〒156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6), <sup>b</sup>東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1), <sup>c</sup>日本医療研究開発機構 (AMED) CREST (〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1)

現所属: <sup>†</sup>東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

\*e-mail: taketomi-ys@igakuken.or.jp

本総説は、日本薬学会第136年会シンポジウム S32 で発表した内容を中心に記述したものである。

分泌顆粒を細胞質に豊富に蓄えており、細胞表面上に高親和性 immunoglobulin E (IgE) 受容体 (FcεRI) や IgG 受容体 (FcγR) 等の獲得免疫系受容体、病原体や damage-associated molecular patterns (DAMPs) に対する自然免疫系受容体 (Toll 様受容体や細胞外 ATP 受容体等)、起痒物質に対する三量体 G タンパク質共役型受容体 (NK1R や MRGPRX2 等) 等を発現し、様々な刺激に応答する。マスト細胞が含有する顆粒内容物の種類や外部刺激に対する応答性は、マスト細胞の亜群や成熟様式により大きく異なっている。齧歯類のマスト細胞は結合組織型 (connective tissue-type mast cells; CTMCs) と粘膜型 (mucosal mast cells; MMCs) の 2 種類、ヒトにはこれらに加え、これらの両方の形質を併せ持つマスト細胞亜群が存在する。

抗原や異物が体表から侵入すると、マスト細胞は IgE 依存的あるいは非依存的に活性化され、脱顆粒によりヒスタミンやプロテアーゼ (キマーゼ, トリプターゼ, カルボキシペプチダーゼ) 等を放出するとともに、プロスタグランジン (prostaglandin; PG), ロイコトリエン (leukotriene; LT) 等の脂質メディエーターを産生し、標的臓器で血管, 神経, 分泌腺等を活性化することで、即時型応答を誘導する。さらにマスト細胞は、サイトカイン [TNF-α, interleukin (IL)-4, IL-6 等] やケモカイン (CCL2, CXCL1/CXCL2 等) を数時間単位で産生する、あるいは細胞間接着を介して免疫細胞や局所環境細胞とクロストークすることで、免疫応答を多様に調節する。これら一連の反応は、生理的には粘液分泌や搔痒により異物を速やかに除去するための防御反応と推察されるが、病的にはこの過剰な反応によって局所性あるいは全身性のアレルギー症状が現れる。

近年、マスト細胞の応答性はマスト細胞自身や局所環境から供給される様々な因子により影響を受け、これにより免疫応答が促進と抑制の二面性に制御されること、これらの調節にはオータコイド性の脂質メディエーター、中でも従来炎症の増悪因子として考えられてきたアラキドン酸代謝物が係わることが明らかとなってきた。本稿では、マスト細胞の脂質メディエーター産生、脂質メディエーターによる免疫調節機構、マスト細胞応答や免疫応答に影響を及ぼす局所環境因子としての脂質メディエーターの作用等、生理活性脂質にまつわる各論的知見を集

約するとともに、脂質を基軸とした免疫統御の概観について詳述してみたい。

### Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) を起点とする脂質代謝経路

これまでに数多くの脂質メディエーターが同定されているが、どの脂質メディエーターも固有の脂質代謝経路を経て産生され、標的細胞上の特異的な脂質受容体 (G タンパク質共役型) を介して細胞固有の応答を誘導する。本脂質代謝系は脂質膜の構成成分であるグリセロリン脂質 [ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine; PC), ホスファチジルエタノールアミン (phosphatidylethanolamine; PE), ホスファチジルセリン (phosphatidylserine; PS) 等] の加水分解によって始動する。リン脂質は一般にグリセロール骨格の *sn*-1 位に飽和脂肪酸, *sn*-2 位に不飽和脂肪酸 [アラキドン酸, エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA), ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) 等] を結合しているが、リン脂質代謝酵素の一群であるホスホリパーゼ (PL) A<sub>2</sub> は、この *sn*-2 位のアシル鎖のエステル結合を分解し、遊離脂肪酸とリゾリン脂質を生成する (Fig. 1)。これらの脂質代謝物は、生理活性脂質としてそのまま作用するか、産生細胞に固有の脂質代謝酵素により各種脂質メディエーターへと変換される。

PLA<sub>2</sub> ファミリーは分類上、細胞質 PLA<sub>2</sub> (cytosolic PLA<sub>2</sub>; cPLA<sub>2</sub>) 群, Ca<sup>2+</sup> 非依存性 PLA<sub>2</sub> (Ca<sup>2+</sup>-independent PLA<sub>2</sub>; iPLA<sub>2</sub>) 群, 分泌性 PLA<sub>2</sub> (secreted PLA<sub>2</sub>; sPLA<sub>2</sub>) 群, その他の PLA<sub>2</sub> 群に大別され、関連分子も含めると哺乳動物には 30 種類以上の PLA<sub>2</sub> 分子種が存在する。cPLA<sub>2</sub> 群及び iPLA<sub>2</sub> 群は細胞内の脂質代謝を担うのに対し、sPLA<sub>2</sub> 群は分泌され、細胞外リン脂質 (リポタンパク質, エクソソーム, 感染細菌膜等) を分解する。cPLA<sub>2</sub> はマイクロモル濃度, sPLA<sub>2</sub> はミリモル濃度の Ca<sup>2+</sup> を酵素活性発現に必要とする。各 PLA<sub>2</sub> は、発現分布や基質特異性 (リン脂質の極性基と脂肪酸側鎖に対する選択性), 活性制御メカニズム等が異なっているため、複数の PLA<sub>2</sub> 分子種が同一空間に発現していたとしても、協調して働くこともあるが、各酵素に固有の機能を担う場合が多い。従来、機能解明が進んでいるごく一部の PLA<sub>2</sub> 分子種を除き、各 PLA<sub>2</sub> が担う脂質代謝や生理機能につい

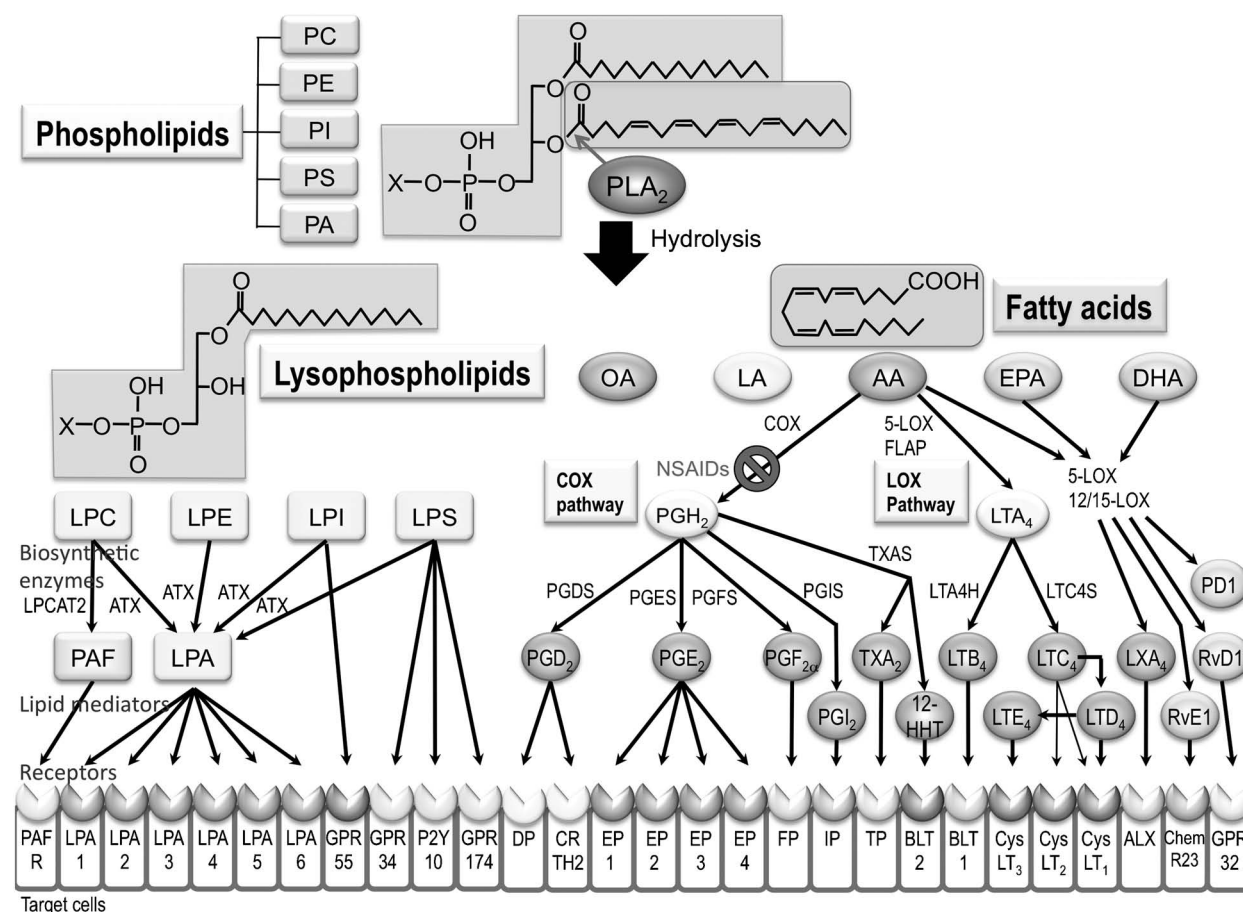


Fig. 1. Biosynthesis of Lipid Mediators

PLA<sub>2</sub> enzymes hydrolyze the *sn*-2 position of phospholipids to yield free fatty acids and lysophospholipids. In view of signal transduction, polyunsaturated fatty acids liberated such as arachidonic acids (AA), EPA, and DHA can be metabolized by COXs or LOXs into fatty acid-derived lipid mediators such as eicosanoids, resolvins and protectins. Lysophospholipids act as another class of lipid mediators by themselves [such as LPC and lysophosphatidylserine (LPS)] or are metabolized to lysophospholipid-derived lipid mediators (such as PAF and LPA). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin and indomethacin inactivate COX enzymes, and thereby the synthesis of PGs and TXs.

ではほとんど理解されていなかったが、近年の筆者らを含めた研究グループによる PLA<sub>2</sub> 分子群の包括的解析により、各種 PLA<sub>2</sub> が多様な脂質代謝を介して、脂質メディエーターの既存概念からは予想もつかない様々な生理機能を担うことが次第に明らかになってきた。本稿では誌面の関係上、マスト細胞と係わり合いが深い PLA<sub>2</sub> 分子種のみを取り上げ、それ以外の PLA<sub>2</sub> 分子種が担う新機能については他の優れた総説を参照されたい。<sup>1,2)</sup>

#### マスト細胞の脂質メディエーター産生

PLA<sub>2</sub> 分子群のうち、解析した限り、マスト細胞には cPLA<sub>2</sub>α が最も高発現している。cPLA<sub>2</sub>α はアラキドン酸代謝の中心酵素として位置付けられており、その活性制御や生理機能はほぼ完全に解明されている。cPLA<sub>2</sub>α の活性制御には細胞質から核周縁膜への局在変化やリン酸化制御が係わり、アラキド

ン酸含有リン脂質を選択的に分解し、アラキドン酸とリゾリン脂質を遊離する。マスト細胞の活性化に伴うアラキドン酸由来脂質メディエーター（後述）の産生は cPLA<sub>2</sub>α によって担われ、本酵素欠損によりほぼ消失する。<sup>3-5)</sup> cPLA<sub>2</sub>α 欠損マウスでは喘息応答が軽減することから、本酵素依存的に生じる脂質メディエーターの産生は喘息病態の進展に重要な役割を担う。<sup>3)</sup>

アラキドン酸は、核周縁膜に局在しているシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase; COX）の作用を受け、中間脂質代謝産物である PGH<sub>2</sub> へと代謝される。COX には常在型の COX-1 と誘導型の COX-2 が存在するが、一般に即時応答には COX-1、遅発応答には COX-2 が係わる。PGH<sub>2</sub> は各種 PG 合成酵素により各プロスタノイドへと変換される。このうち、マスト細胞は主に PGD<sub>2</sub> を産

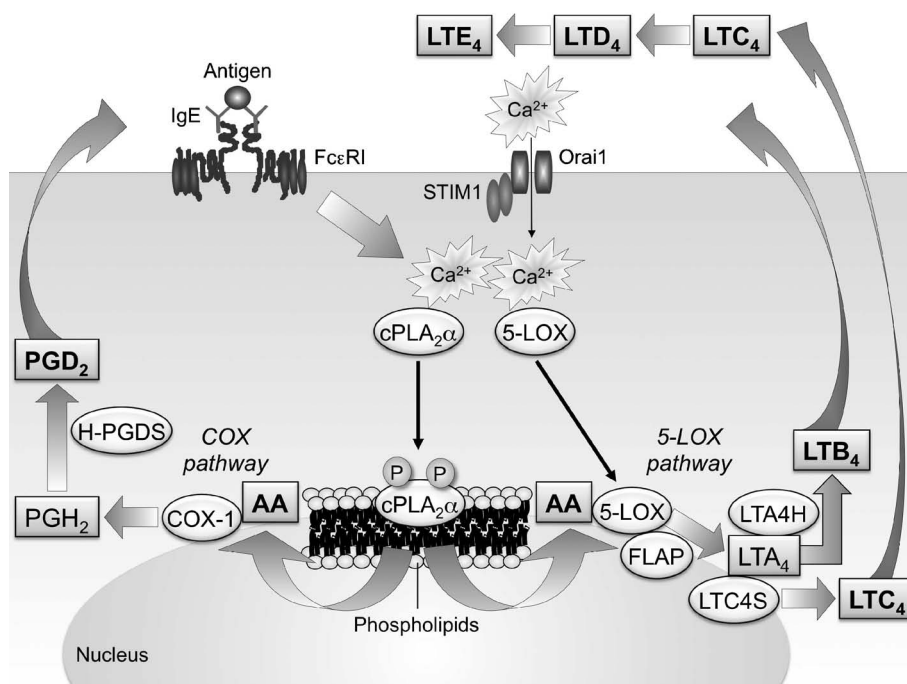


Fig. 2. cPLA<sub>2</sub>α-dependent Eicosanoid Biosynthesis in Mast Cells

Following FcεRI crosslinking, cPLA<sub>2</sub>α translocates from the cytosol to perinuclear membrane in response to STIM1/Orai1-mediated store-operated Ca<sup>2+</sup> entry and is phosphorylated for optimal activation. The AA released from membrane phospholipids by cPLA<sub>2</sub>α is then converted to PGD<sub>2</sub> by the sequential activation of COX-1 (or COX-2) and H-PGDS, and then converted to LTB<sub>4</sub> and LTC<sub>4</sub> through the sequential action of 5-LOX in corporation with FLAP and terminal LTA4H or LTC4S. LTC<sub>4</sub> is exported from the cells, and then undergoes extracellular metabolism to LTD<sub>4</sub> and then to LTE<sub>4</sub>.

生する。PGD 合成酵素 (PGDS) には、主に免疫細胞に発現している造血器型 hematopoietic PGDS (H-PGDS) と局所環境細胞に発現しているリポカリン型 lipocalin-type PGDS (L-PGDS) が存在する。マスト細胞の PGD<sub>2</sub> 産生は H-PGDS によって担われる。

白血球において、アラキドン酸は 5-リポキシゲナーゼ (5-LOX) と 5-LOX 活性化タンパク質 (FLAP) の協調作用により LTA<sub>4</sub> を経て、LTA<sub>4</sub> 水解酵素 (LTA4H) により LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> 合成酵素 (LTC4S) により LTC<sub>4</sub> へと変換される。LTC<sub>4</sub> は輸送体を介して細胞外へと放出され、酵素的に順次 LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> へと変換される。これらはシステニルロイコトリエン (cys-LTs) と総称される。

マスト細胞の脂質メディエーター産生について Fig. 2 に示した。

マスト細胞が産生する脂質メディエーターによる免疫調節

**1. PGD<sub>2</sub>** PGD<sub>2</sub> は DP1 と CRTH2/DP2 の 2 種類の PGD 受容体に作用する。どちらの受容体もともに複数の免疫細胞に発現しているが、これに加え、DP1 の発現は微小血管内皮細胞や気道上皮細胞等の局所環境細胞にも認められる。DP1 は Gs タンパク質共役型受容体であり、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。一方、CRTH2 は Gi 共役型で、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度を上げて cAMP 濃度を低下させる。このように、PGD<sub>2</sub> 経路は相反する細胞内シグナルを伝達し得ることから、PGD<sub>2</sub> が病態の促進と抑制のどちらに働くかは、1 つは PGD<sub>2</sub> 産生細胞の周縁環境に存在する標的細胞にどちらの PGD 受容体が発現しているかによる。

獲得免疫応答が密接に係わる接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患は、H-PGDS や DP1 の欠損マウスで増悪し、反対に CRTH2 欠損マウスで改善する。<sup>6)</sup> 獲得免疫応答は、①樹状細胞の抗原取り込みと所属リンパ節への遊走→②樹状細胞のナイーブ T 細胞への抗原提示と抗原特異的ヘルパー T 細胞サブセット (Th1/Th2/Th17) への増殖分化→③抗原再曝露による Th 細胞を始めとする免疫細胞の遊走→④アレルギー性炎症、の一連のプロセスを辿る。PGD<sub>2</sub> は樹状細胞の DP1 を介してリンパ節への遊走と獲得免疫応答を抑制することで、皮膚炎に拮抗的に係わる。<sup>7)</sup> また、樹状細胞の DP1 は制御性 T 細胞 (T<sub>reg</sub>) の誘導にも関与し、

獲得免疫応答が密接に係わる接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患は、H-PGDS や DP1 の欠損マウスで増悪し、反対に CRTH2 欠損マウスで改善する。<sup>6)</sup> 獲得免疫応答は、①樹状細胞の抗原取り込みと所属リンパ節への遊走→②樹状細胞のナイーブ T 細胞への抗原提示と抗原特異的ヘルパー T 細胞サブセット (Th1/Th2/Th17) への増殖分化→③抗原再曝露による Th 細胞を始めとする免疫細胞の遊走→④アレルギー性炎症、の一連のプロセスを辿る。PGD<sub>2</sub> は樹状細胞の DP1 を介してリンパ節への遊走と獲得免疫応答を抑制することで、皮膚炎に拮抗的に係わる。<sup>7)</sup> また、樹状細胞の DP1 は制御性 T 細胞 (T<sub>reg</sub>) の誘導にも関与し、

IL-10 依存的に免疫応答を抑制する.<sup>7)</sup> 一方, CRTH2 は各種免疫細胞の病態局所への集積を促進することにより, 皮膚炎を増悪させる.<sup>6)</sup>

マスト細胞は, IgE 受容体や IgG 受容体 (FcR $\gamma$  鎖) を介して喘息を増悪させる.<sup>8)</sup> 肺中の PGD<sub>2</sub> 量は喘息の重症度と相関する. PGD<sub>2</sub> は喘息の増悪因子であり, DP1 及び CRTH2 のどちらの欠損マウスでも喘息が軽症化する.<sup>9)</sup> PGD<sub>2</sub> は DP1 を介して気道上皮からの Th2 細胞遊走ケモカイン (CCL22/MDC) の産生を誘導するとともに, マクロファージの炎症応答を通じて好中球の病態局所への集積を促進する.<sup>10)</sup> 近年, 自然免疫応答は, 獲得免疫系の抗原特異的 T 細胞サブセットに対応したサイトカイン産生パターンを示す自然リンパ球 (ILC1-3) により制御されることが明らかとなってきた. このうち, ILC2 は Th2 細胞と同様の Th2 サイトカイン (IL-5, IL-13 等) を産生し, 2 型自然免疫応答の中軸を担う.<sup>11)</sup> この 2 型自然免疫応答は Th2 応答の発動に必須である. ILC2 は上皮由来の 2 型サイトカイン (IL-25, IL-33, TSLP) により活性化されるが, PGD<sub>2</sub> は CRTH2 を介して ILC2 の活性化をさらに促進することで, 寄生虫感染に伴う 2 型自然免疫応答と肺炎を増悪する.<sup>12,13)</sup> CRTH2 拮抗薬は好酸球性の気道炎症に有効であることが大規模臨床試験で証明されている.

マスト細胞は炎症性腸疾患の病態形成に協調的又は相反的に係わり得る. 食物アレルギーには上皮系サイトカインである IL-33 依存的に増殖する IL-9 産生型の粘膜型マスト細胞が係わり, マスト細胞症 (mastocytosis) と過剰活性化により重度の腸炎とアナフィラキシーを誘起する.<sup>14)</sup> マスト細胞由来の PGD<sub>2</sub> は主に病態の抑制に係わり, H-PGDS 欠損により食物アレルギーによる腸炎が増悪する.<sup>15)</sup> この PGD<sub>2</sub> は, 腸管マスト細胞のホーミング因子である CXCL12/SDF-1 及び微小環境ニッチの維持に係わるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-9) 依存的に食物アレルギーによるマスト細胞症を抑制する. さらに, マスト細胞の H-PGDS 欠損によって, 大腸炎のみならず, 大腸がんモデルによる腫瘍形成も増悪する.<sup>16)</sup> H-PGDS 欠損マウスの大腸がん増悪は DP1 作動薬の投与によって寛解する.<sup>15)</sup> また, DP1 欠損マウスにおいても H-PGDS 欠損マウスと同様に大腸がんが増悪することから, マスト細

胞由来 PGD<sub>2</sub>→DP1 経路は大腸組織の恒常性の維持に重要であるものと推察される. 一方, 腸内細菌や傷害された腸管上皮から放出される ATP は, イオンチャンネル型の細胞外 ATP 受容体 (P2X<sub>7</sub>) を介してマスト細胞の活性化を誘導する.<sup>17)</sup> P2X<sub>7</sub> 欠損やマスト細胞欠損によって大腸炎は改善する.<sup>17)</sup>

PGD<sub>2</sub> は非酵素的に脱水反応を受け, 15d-PGJ<sub>2</sub> (15-deoxy- $\Delta$ -12,14-PGJ<sub>2</sub>) へと変換される. 15d-PGJ<sub>2</sub> は核内受容体 PPAR $\gamma$  の活性化や転写因子 NF- $\kappa$ B 経路の抑制を通じて抗炎症作用を及ぼす. H-PGDS 由来 PGD<sub>2</sub> による病態抑制は, 本来 PGD<sub>2</sub> が持つ免疫抑制作用に加えて, 慢性炎症時には 15d-PGJ<sub>2</sub> を介する抗炎症及び炎症収束作用に係わるものと考えられる.<sup>18)</sup>

**2. LTB<sub>4</sub>** LTB<sub>4</sub> 受容体には BLT1 と BLT2 の 2 種類が知られている. 両受容体は, 隣接した遺伝子座にコードされ, とともに Gi 共役型であるが, LTB<sub>4</sub> に対する親和性や発現分布が大きく異なる. BLT1 は LTB<sub>4</sub> に高親和性, BLT2 は低親和性である. BLT2 は LTB<sub>4</sub> の作用を担う受容体と誤解されがちであるが, 高親和性の内因性の生理的リガンドは LTB<sub>4</sub> ではなく, PGH<sub>2</sub> からトロンボキサン合成酵素 (TxAS2S) の作用を受け TXA<sub>2</sub> とともに生じる 12-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT) である. BLT1 は白血球に局限して発現している一方, BLT2 の発現は全身組織に普遍的に認められ, 特に皮膚や腸管等の上皮系組織で高い.

喘息患者の肺や喀痰中には高濃度の LTB<sub>4</sub> が検出される. マスト細胞由来の LTB<sub>4</sub> は喘息時の肺中の LTB<sub>4</sub> 量の大部分を占める.<sup>19)</sup> LTB<sub>4</sub> は免疫細胞の走化性と免疫応答の誘導に係わる. 5-LOX や BLT1, あるいはマスト細胞の LTA4H の欠損により喘息が改善する.<sup>19,20)</sup> LTB<sub>4</sub>-BLT1 経路は, 樹状細胞や CD4<sup>+</sup> 及び CD8<sup>+</sup> T 細胞, 好酸球等の遊走あるいは活性化を促進する.<sup>20)</sup>

皮膚中の LTB<sub>4</sub> 量は, 人工的に角質バリアを破壊することにより増加する. BLT1 の欠損又は BLT1 拮抗薬の投与によって, 獲得免疫応答のタイプによらず一貫して皮膚炎が改善する.<sup>21,22)</sup> 好中球は創傷部位において集団連携しつつ血管外移動するが (swarming), 好中球に発現している BLT1 は好中球の遊走及びクラスター形成に必須の役割を担う.<sup>23)</sup> 好中球の遊走には, 好中球自身が産生する

LTB<sub>4</sub> がフィードフォワード的に係わる。さらに、LTB<sub>4</sub>-BLT1 経路は好中球のエラスターゼ依存的にタイトジャンクションアセンブリーを切断し、血管内皮細胞間隙遊走 (transendothelial migration) を促進する。<sup>24)</sup> EPA 由来の炎症収束性脂質メディエーターであるレゾルビン E1 (RvE1) は、樹状細胞の BLT1 経路を抑制することにより、樹状細胞の遊走と接触性皮膚炎を抑制する。<sup>22)</sup>

**3. Cys-LTs** Cys-LTs は、CysLT<sub>1-3</sub> の 3 種類の受容体を介して作用を及ぼす。どの受容体も Gi 又は Gq 共役型であり、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動員を介して細胞応答を引き起こす。LTC<sub>4</sub> は CysLT<sub>2</sub> に高い親和性を有し、LTD<sub>4</sub> は CysLT<sub>1</sub> に選択的に作用する。LTE<sub>4</sub> は両受容体に親和性を持たない。5-LOX, LTC<sub>4</sub>S, CysLT<sub>1</sub> の欠損マウスでは喘息が改善する。<sup>25)</sup> CysLT<sub>1</sub> は気管支平滑筋に最も高く発現しており、強力な気管支収縮作用を誘導する。ダニ抗原 (β-グルカン) は、樹状細胞の C 型レクチン受容体 (Dectin-2) を介して Th2 応答を誘導するが、これは LTD<sub>4</sub>-CysLT<sub>1</sub> オートクリン/パラクリン経路依存的である。<sup>25)</sup> さらに、LTD<sub>4</sub> は ILC2 の活性化を促進することによっても Th2 応答の誘導に係わる。<sup>26)</sup> なお、IL-33 と異なり、LTD<sub>4</sub> は ILC2 からの IL-4 の産生を直接誘導することができる。CysLT<sub>1</sub> 拮抗薬はアレルギー喘息の第一選択薬として臨床の場で用いられている。一方、CysLT<sub>2</sub> 欠損マウスでは喘息が増悪する。<sup>27)</sup> CysLT<sub>2</sub> はマスト細胞や樹状細胞等に高発現しており、CysLT<sub>1</sub> とヘテロダイマーを形成して CysLT<sub>1</sub> の発現と機能を抑制する。<sup>27)</sup> CysLT<sub>2</sub> 欠損によって CysLT<sub>1</sub> 依存的な Dectin-2 の活性化が増強され、それにより喘息応答は増悪する。皮膚において、好酸球由来の LTC<sub>4</sub> は、線維芽細胞の CysLT<sub>2</sub> を介してアトピー性皮膚炎における皮膚の線維化を促進する。<sup>28)</sup> 線維化病変部位では Th2 サイトカインによりペリオスチンが大量に分泌されるが、このペリオスチンはインテグリンを介して表皮細胞からの TSLP 産生を誘導し、Th2 細胞の活性化を増強することで、アトピー性皮膚炎を増悪させる。<sup>29)</sup>

近年、cys-LTs が持つ血管透過作用は CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> の両欠損によって消失するどころかさらに増強することや、これまで単なる不活性代謝物と考えられてきた LTE<sub>4</sub> が cys-LTs の中で最も強力な生

理活性を持つこと等が判明し、LTE<sub>4</sub> 受容体として CysLT<sub>3</sub>/GPR99 が同定された。<sup>30,31)</sup> CysLT<sub>3</sub> は気管支平滑筋や気道上皮細胞に高発現しており、強力な気管支収縮作用や血管透過作用を及ぼすとともに、生理的及び病理的な粘液分泌を担うことで、喘息病態に協調的に働く。<sup>32)</sup> また、LTE<sub>4</sub>-CysLT<sub>3</sub> 経路は PGD<sub>2</sub> による Th2 細胞の活性化を相乗的に増強し、それにより好中球の機能を亢進させる。<sup>33)</sup> LTE<sub>4</sub> は間接的に P2Y<sub>12</sub> (ADP 受容体) を介して血小板の活性化を促進することによっても気道炎症を増強する。<sup>30)</sup>

マスト細胞が産生する脂質メディエーターの機能について Table 1 にまとめた。

### 脂質によるマスト細胞応答調節

**1. アラキドン酸代謝物** マスト細胞は局所環境の線維芽細胞から供給される幹細胞増殖因子 (stem cell factor; SCF) によって定着や増殖が促進され、成熟にはこれに加え局所環境中で L-PGDS 依存的に産生される PGD<sub>2</sub> を必要とする。<sup>5)</sup> この PGD<sub>2</sub> は、マスト細胞から分泌される sPLA<sub>2</sub>-III を起点として動員され、マスト細胞の DP1 受容体を介してマスト細胞の成熟を促進する。マスト細胞は線維芽細胞依存的な CTMCs への成熟に伴い、①ヘパリンに富む顆粒を含有する、②高濃度のヒスタミンを含む、③強いキマーゼ活性を示す、④LTC<sub>4</sub> よりも PGD<sub>2</sub> 優位の脂質メディエーター産生様式を示す、⑤カチオン性刺激 (Gi 共役型作動薬) に応答する、等の形質を獲得する。このマスト細胞と線維芽細胞の相互作用依存的に生じる sPLA<sub>2</sub>-III→L-PGDS→(PGD<sub>2</sub>)→DP1 からなる脂質ループのどのステップを阻害しても、マスト細胞は成熟不全を生じ、アナフィラキシー応答性が著減する。<sup>5)</sup>

アナフィラキシー誘起物質として知られるハチ毒 sPLA<sub>2</sub> (III 型) は、ハチ毒成分の 10% 以上を占める。ハチ刺傷に伴い、ハチ毒 sPLA<sub>2</sub> が局所中にリゾリン脂質を大量に生成すると、その細胞膜溶解作用により周縁の細胞はネクロシスを起こし、IL-33 依存的に ILC2 を活性化・増殖させる。<sup>34)</sup> これに伴い、炎症局所には好酸球や好塩基球が集積し、IL-4 産生によって Th2 応答が誘導される。また、ハチ毒 sPLA<sub>2</sub> は直接マスト細胞の脱顆粒を誘導するが、このマスト細胞応答はプロテアーゼの遊離により毒素を速やかに分解除去するための生体防御反

Table 1. The Roles of Lipid Mediators in Immune Regulation

Bioactive lipids	Biosynthetic enzymes	Receptors	Diseases	Function	References	
PGD <sub>2</sub>	cPLA <sub>2</sub> α		Asthma	Anti-allergic	Initiation of arachidonic acid metabolism	3
	H-PGDS		Anaphylaxis	Anti-allergic	Inhibition of mast cell activation	5
	H-PGDS		Dermatitis	Anti-allergic	Inhibition of development of Th1 or Th17 immunity during sensitization phase	6
	H-PGDS in mast cells		Food allergy	Anti-allergic	Inhibition of mast cell hyperplasia and subsequent anaphylaxis by inhibiting CXCL12 production and MMP-9 activity	15
	H-PGDS in mast cells		Colorectal cancer	Anti-tumor	Inhibition of prolonged colitis and subsequent tumor formation by inhibiting TNFα production	16
		DP1 on dendritic cells	Dermatitis	Anti-allergic	Inhibition of migration and maturation of dendritic cells	6, 7
		DP1 on dendritic cells	Asthma	Anti-allergic	Promotion of differentiation of Treg cells with anti-inflammatory potential	7
		DP1 on epithelial cells	Asthma	Pro-allergic	Increase bronchial expression of the Th2-attracting chemokine CCL22	9
		DP1 and CRTH2 on macrophages	Pneumonia	Pro-inflammatory	Amplification of pro-inflammatory responses in macrophages and subsequent neutrophil recruitment	10
		DP1	Colorectal cancer	Anti-tumor	Inhibition of prolonged colitis and subsequent tumor formation	16
15d-PGJ <sub>2</sub>		CRTH2	Dermatitis	Pro-allergic	Enhancement of immune cell recruitment to inflamed skin	6
					Augmentation of proliferation of γδT cells producing IL-17	
		CRTH2 on ILC2	Pneumonia	Pro-allergic	Elicitation of ILC2 activation by PGD <sub>2</sub> and subsequent pulmonary type 2 inflammation	12, 13
		PPARγ	Peritonitis	Anti-inflammatory	Inhibition of inflammation mediated by AP-1, STAT1 and NF-κB transcriptional factors	18
LTB <sub>4</sub>	LTA4H in mast cells	BLT1 on CD8 <sup>+</sup> T cells	Asthma	Pro-allergic	Exacerbation of Th2-type plumonary inflammation by enhancing effector CD8 <sup>+</sup> T cell recruitment	19, 20
	LTA4H in neutrophils	BLT1 on neutrophils	Asthma	Pro-allergic	Aggravation of neutrophil accumulation in inflamed skin	21
		BLT1 on neutrophils	Dermatitis	Pro-inflammatory	Driving swarm-like interstitial neutrophil recruitment and clustering	21, 23
					Driving neutrophil reverse transendothelial cell migration and subsequent local sterile inflammation	24
LTC <sub>4</sub>		BLT1 on T cells	Asthma	Pro-allergic	Enhancement of effector T cell recruitment to inflamed lung	20
	LTA4H in dendritic cells	BLT1 on dendritic cells	Asthma	Pro-allergic	Enhancement of dendritic cell migration and activation during sensitization phase	22
		CysLT <sub>2</sub> on mast cells and dendritic cells	Asthma	Anti-allergic	Negative regulation of suface expression of CysLT <sub>1</sub>	27
	LTC4S in eosinophils	CysLT <sub>2</sub> on fibroblasts	Dermatitis	Pro-allergic	Driving collagen synthesis and secretion of factors that elicit keratinocyte proliferation	28
LTD <sub>4</sub>	LTC4S in dendritic cells	CysLT <sub>1</sub> on dendritic cells	Asthma	Pro-allergic	Potentialtion of development of Th2 immunity in a Dectin-2 dependent mannar	25
		CysLT <sub>1</sub> on ILC2	Pneumonia	Pro-allergic	Elicitation of ILC2 activation and subsequent pulmonary type 2 inflammation	26
LTE <sub>4</sub>		CysLT <sub>3</sub> on smooth muscle cells	Asthma	Pro-allergic	Elicitation of vascular leakage and smooth muscle contraction by LTE <sub>4</sub>	30, 31
		CysLT <sub>3</sub> on epithelial cells	Asthma	Pro-allergic	Exacerbation of allergen-induced pulmonary inflammation by eliciting submucosal swelling	32
		CysLT <sub>3</sub> on Th2 cells	Asthma	Pro-allergic	Potentialtion of Th2 activation and subsequent neutrophil migration and survival	33

応である。<sup>35)</sup>

肺中の  $\text{PGE}_2$  量は、生理下でも十分量が検出されるが、喘息時では重症度に相関してさらに増加する。 $\text{PGE}_2$  は、3 種類の  $\text{PGE}$  合成酵素のうち  $\text{mPGES-1}$  により主に産生され、4 種類の  $\text{PGE}$  受容体 ( $\text{EP1-4}$ ) に作用する。 $\text{EP1}$  は  $\text{Gq}$ 、 $\text{EP2}$  及び  $\text{EP4}$  は  $\text{Gs}$ 、 $\text{EP3}$  は  $\text{Gi}$  に共役する。齧歯類のマスト細胞には  $\text{EP3}$  及び  $\text{EP4}$  が構成的に発現しているが、マスト細胞を  $\text{PGE}_2$  で刺激すると、 $\text{EP3}$  依存的に接着や活性化が増強される。<sup>36)</sup> また、 $\text{PGE}_2$  と  $\text{LTD}_4$  の協調作用によって、このマスト細胞の  $\text{EP3}$  依存的な脱顆粒や  $\text{CysLT}_1$  依存的な  $\text{PGD}_2$  産生、ケモカイン産生が相乗的に増強される。<sup>37)</sup> 一方、生理下の組織には十分量の  $\text{PGE}_2$  が検出され、生体の恒常性維持に重要な役割を担う。マスト細胞を取り巻く局所環境からの生理的な  $\text{PGE}_2$  産生には、マスト細胞の  $\text{cPLA}_2\alpha$  が部分的に係わる。マスト細胞の  $\text{cPLA}_2\alpha$  依存的に動員されるアラキドン酸は、マスト細胞と線維芽細胞の相互作用に伴い細胞間移行することによって線維芽細胞に取り込まれ、 $\text{mPGES-1}$  依存的に  $\text{PGE}_2$  へと変換される。<sup>3)</sup>  $\text{mPGES-1}$  及び  $\text{EP3}$  欠損マウスでは、マスト細胞の  $\text{IgE}$ -抗原依存的な脱顆粒やアナフィラキシー応答が増悪する。<sup>5,38)</sup> 気管支喘息を基礎疾患に持つ患者では、アスピリンを始めとした非ステロイド性抗炎症薬 ( $\text{NSAIDs}$ ) の服用により、重篤な喘息を引き起こすことがある (アスピリン喘息)。 $\text{mPGES-1}$  欠損マウスでは、アスピリン喘息患者と同様に、抗原曝露による気道上皮からの  $\text{IL-33}$  の遊離量が著増する。<sup>39)</sup>  $\text{IL-33}$  受容体 ( $\text{ST2}$ ) は  $\text{ILC2}$  とマスト細胞に高発現している。 $\text{IL-33}$  は  $\text{ILC2}$  の増殖及び  $\text{Th2}$  サイトカインの産生を促すと同時に、マスト細胞の増殖及び  $\text{cys-LTs}$  産生を促進し、 $\text{Th2}$  優位の免疫バランスを誘導する。加えて、 $\text{mPGES-1}$  欠損マウスでは  $\text{LTE}_4$  依存的に血小板の活性化が生じ、これに伴い産生される  $\text{TXA}_2$  が気道炎症をさらに悪化させる。<sup>40)</sup> 従来、アスピリン喘息は、 $\text{COX}$  経路の遮断によって基質シャunting現象が生じ、 $\text{LOX}$  経路由来の脂質メディエーターの産生が増加するために生じるものと考えられてきたが、これら一連の研究によって、 $\text{COX}$  経路の下流で産生される  $\text{PGE}_2$  が消失することで肺の恒常性が乱れ、 $\text{IL-33}$  を起点として複数の脂質経路が活性化されるために 2 型免疫応答と気道

炎症が増強されることがアスピリン喘息の大きな要因の 1 つであることが示唆された。

マスト細胞と  $\text{ILC2}$  は恒常的に相互作用しており、互いの活性化を沈静化することで自然免疫の恒常性を維持する。マスト細胞の脱顆粒によって遊離されたキマーゼは、局所中に遊離された  $\text{IL-33}$  を活性増強型に変換することで  $\text{ILC2}$  の活性化を促進する。それとともに、マスト細胞由来の  $\text{PGD}_2$  及び  $\text{cys-LTs}$  が  $\text{ILC2}$  を増殖・活性化を増強する。活性化された  $\text{ILC2}$  は、 $\text{IL-13}$  依存的にマスト細胞の活性化を抑制する。<sup>41)</sup> 一方、 $\text{IL-33}$  はマスト細胞の  $\text{ST2}$  を介して  $\text{IL-2}$  産生を誘導する。<sup>42)</sup> この  $\text{IL-33}$  依存的なマスト細胞の活性化には、 $\text{ST2}$  と  $\text{SCF}$  受容体  $\text{c-Kit}$  の相互作用が必要であり、 $\text{IL-33}$  は  $\text{SCF}$  が  $\text{c-Kit}$  に結合することで初めて効率的に  $\text{ST2}$  を活性化することができる。<sup>43)</sup> 産生された  $\text{IL-2}$  は、 $\text{T}_{\text{reg}}$  細胞の増殖を通じて  $\text{IL-10}$  依存的に  $\text{ILC2}$  の活性化・増殖を抑制する。また、 $\text{T}_{\text{reg}}$  細胞は、マスト細胞と  $\text{OX40-OX40L}$  依存的に直接相互作用することで、マスト細胞の活性化を抑制する。<sup>44)</sup> このように、マスト細胞の脂質メディエーター産生は、近傍の細胞の機能を修飾するのみならず、 $\text{ILC2}$  や  $\text{T}_{\text{reg}}$  細胞との相互作用を通じて間接的に自身の活性化の沈静化にも役立っている。

**2.  $\omega 3$  脂肪酸** EPA や DHA 等の多価高度不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids; PUFAs) は魚油に豊富に含まれるほか、必須脂肪酸である  $\alpha$ -リノレン酸を原料として生合成される。 $\omega 3$  脂肪酸は生体膜のリン脂質プールに恒常的に蓄えられ、必要時にリン脂質から  $\text{PLA}_2$  の作用によって内因性に動員される。 $\omega 3$  PUFA は含有リン脂質を多く含む生体膜は流動性に富み、膜の輸送や形態変化、膜タンパク質の機能に影響を及ぼすことが想定されているほか、強力な抗炎症作用を有するレゾルビンやプロテクチン等の  $\omega 3$  系の脂質代謝物が注目を集めている。筆者らは、この内因的な  $\omega 3$  脂肪酸の動員に  $\text{sPLA}_2$  依存的な細胞外での脂質代謝に係わり、それ依存的に自然免疫応答あるいは獲得免疫応答が抑制されることを明らかにした。<sup>2)</sup>

$\alpha$ -リノレン酸の含有量が多い亜麻仁油をマウスに摂取させると、腸管では EPA 代謝物である 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid (EpETE) が産生される。<sup>45)</sup> この EPA 由来の脂質メディエーターは、食



Table 2. Modulation of Mast Cell Functions by Bioactive Lipids

Bioactive lipids	Biosynthetic enzymes	Receptors	Diseases	Function	References	
PGD <sub>2</sub>	Bee venom sPLA <sub>2</sub>		Anaphylaxis	Pro-allergic	Direct elicitation of mast cell activation	5
	sPLA <sub>2</sub> -III in mast cells and L-PGDS in fibroblasts	DP1 on mast cells		Maturation	Fibroblast-mediated mast cell maturation	5
PGE <sub>2</sub>		EP3 on mast cells	Anaphylaxis	Pro-allergic	Induction of IgE-independet mast cell activation	36, 37
	cPLA <sub>2</sub> α in mast cells and mPGES-1 in fibroblasts		Anaphylaxis	Anti-allergic	Microenvironmal PGE <sub>2</sub> production	4
		EP3	Anaphylaxis	Anti-allergic	Inhibition of IgE-mediated mast cell-dependent anaphylaxis	4, 5, 38
	mPGES-1		Asthma	Anti-allergic	Involvement in lung homeostasis and subsequent protection from aspirin-sensitive asthma	39, 40
LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>		CysLT <sub>1</sub> and CysLT <sub>3</sub> on mast cells		Activation	Induction of PGD <sub>2</sub> production from mast cells in a PPARγ-dependent manner	37
LTE <sub>4</sub>		CysLT <sub>3</sub> on mast cells		Pro-allergic	Potentialtion of PGE <sub>2</sub> -induced mast cell activation	37
ω3 PUFA				Anti-allergic	Inhibition of IgE-mediated mast cell activation by inhibiting shuttling of FcεRI to lipid rafts	46
17,18-EpETE			Food allergy	Anti-allergic	Inhibition of mast cell activation and allergic diarrhea	45
LPC	Bee venom sPLA <sub>2</sub>		Anaphylaxis	Pro-allergic	Activation of ILC2 by eliciting necrosis in sting sites	34
PAF			Anaphylaxis	Pro-allergic	Elicitation of IgG-dependent anaphylaxis	50, 51
		PAFR on mast cells		Activation	Elicitation of mast cell activation	52
LysoPS				Activation	Potentialtion of IgE-mediated mast cell activation	53
LPA		LPA <sub>1</sub> on mast cells	Anaphylaxis	Pro-allergic	Elicitation of mast cell activation	54
		LPA <sub>1</sub> on mast cells	Atherosclerosis	Pro-atherogenic	Enhancement of macrophage migration into atherosclerotic plaques	55
		LPA <sub>1</sub> on mast cells		Differentiation	Acceleration of mast cell proliferation and differentiation through a PPARγ-dependent pathway	56
		LPA <sub>5</sub> on mast cells		Activation	Promotion of CCL4 production	

物アレルギーによる腸管マスト細胞の活性化と腸炎を抑制する。<sup>45)</sup> また、この食物アレルギーの改善は、EPA や DHA を豊富に含む魚油の投与によっても認められる。IgE-抗原依存的なマスト細胞の活性化は、ω3 脂肪酸の添加、あるいは線虫由来の脂肪酸不飽和化酵素 (Fat-1) の過剰発現を通じた ω3 脂肪酸生合成の促進によって抑制される。<sup>46)</sup> これらのマスト細胞では、FcεRI の脂質ラフトへの移行が妨げられるため、FcεRI シグナリングを仲介するアダプター分子のリクルートやリン酸化が減弱し、マスト細胞が十分に活性化されない。また、ω3 脂肪酸は、PPARγ と直接的に相互作用することにより遺伝子発現を制御する。<sup>47)</sup> EPA の添加によってマスト細胞の COX-2 依存的 PGD<sub>2</sub> 産生が低下するが、

これは PPARγ の活性化により COX-2 発現が抑制されたことに起因するものと考えられる。加えて、ω3 脂肪酸は長鎖脂肪酸受容体 (GPR40 や GPR120 等) を介して抗炎症作用を及ぼす。<sup>48)</sup> 以上のことから、ω3 脂肪酸は、①脂質ラフトにおける膜脂質組成の変化を通じたシグナル伝達調節、②PPARγ を介した遺伝子発現制御、③長鎖脂肪酸受容体を介した抗炎症作用、等を介してマスト細胞の活性化を抑制するものと推察される。

**3. リゾリン脂質** リゾ PC は、リゾ PC アシル転移酵素 (LPCAT2) の作用を受けて血小板活性化因子 (platelet activating factor; PAF) へと変換される。アナフィラキシーを起こした患者の血清中には、重症度に相関して高い濃度の PAF が検出さ

れる。生体が抗原に曝露されると、抗原特異的 IgE、IgG 抗体が産生される。IgE-抗原依存的なアナフィラキシーにはマスト細胞由来のヒスタミンが中軸を担う。<sup>49)</sup> 抗原は抗 IgG 抗体と免疫複合体を形成するが、IgG<sub>1</sub>-免疫複合体は FcγRIII を介して好塩基球や好中球、マスト細胞を活性化させる。<sup>50)</sup> また、IgG<sub>2</sub>-免疫複合体は FcγRV を介して好中球を活性化させる。<sup>51)</sup> PAF はこの IgG 依存的なアナフィラキシーの主要なメディエーターであり、PAF 受容体の欠損や阻害によってアナフィラキシーが改善する。<sup>50,51)</sup> PAF はマスト細胞の PAF 受容体を介して、Gi 依存的に活性化を誘導する。<sup>52)</sup>

リゾ PS は古くより齧歯類のマスト細胞 (CTMCs) の IgE-抗原依存的な活性化を増強することが知られてきた。<sup>53)</sup> この定量的構造活性相関も解明されている。リゾ PS 受容体には LPS<sub>I-3</sub> の 3 種類が同定されている。リゾ PS によるマスト細胞の活性化は、LPS<sub>I-3</sub> のいずれの受容体の欠損によっても影響を受けず、未知のリゾ PS 受容体を介するか、他の動作原理に係わるようである。

各種リゾリン脂質は、分泌性のリゾホスホリパーゼ D であるオートタキシンの作用を受け、ゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acids; LPA) へと変換される。また、ホスファチジン酸 (PA) の PLA<sub>1</sub> 又は PLA<sub>2</sub> による加水分解によって LPA が生じる場合もある。LPA は 6 種類の LPA 受容体 (LPA<sub>1-6</sub>) を介して作用を及ぼす。LPA は、LPA<sub>1</sub> を介してマスト細胞の脱顆粒を誘導することで、血管透過性を亢進させる。<sup>54)</sup> この LPA<sub>1</sub> 依存的なマスト細胞の活性化によって動脈硬化巣へのマクロファージの集積が促進される。<sup>55)</sup> ヒトマスト細胞には LPA<sub>5</sub> が最も高発現しており、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 動員系シグナルを介してケモカイン産生を促進する。このほか、LPA はヒトマスト細胞の増殖分化に係わり、顆粒の育成を促すとともに、c-Kit やサイトカインの発現を増強する。<sup>56)</sup>

局所環境由来の脂質メディエーターによるマスト細胞の作用について Table 2 にまとめた。

#### おわりに

最後に、脂質メディエーターの機能を中心にマスト細胞の生体における役割について考えてみたい。マスト細胞は異物の侵入に応答し、ヒスタミンの遊離あるいは cys-LTs の産生を介して血管透過性を亢

進させ、浮腫等の即時的応答を引き起こす。それとともに、PGD<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub>、cys-LTs の産生を通じて免疫細胞の遊走・活性化を促すとともに、2 型自然免疫応答の誘導に協調的に働くことで、異物の除去に努める。このマスト細胞の応答性は、局所環境との相互作用による固有の亜群への成熟によっても制御され、局所環境由来 PGD<sub>2</sub> はこのマスト細胞の成熟を促進する。さらに、リゾ PS や LPA 等のリゾリン脂質は、マスト細胞応答に協調的に係わる。局所環境由来 PGE<sub>2</sub> は、組織恒常性の維持に重要な役割を担うとともに、マスト細胞応答や免疫応答を調節する。2 型自然免疫応答は場合によって 2 型獲得免疫応答へと遷移していくが、PGD<sub>2</sub> は樹状細胞の遊走を抑制することにより獲得免疫系の発動を抑制し、免疫恒常性を維持する。持続的なマスト細胞の活性化や抗原特異性のない 2 型自然免疫応答は生体にとって危険であるため、マスト細胞は ILC2 とクロストークすることで互いにブレーキをかけ合い、自然免疫系の恒常性を維持している。この火付け役は局所環境由来 IL-33 であり、マスト細胞は IL-33 依存的に PGD<sub>2</sub>、cys-LTs を産生し、ILC2 の IL-13 産生を介して自身の活性化を沈静化する。また、マスト細胞由来 PGD<sub>2</sub> あるいは IL-2 は T<sub>reg</sub> 細胞の増殖・活性化を促進し、IL-10 及び直接的な相互作用 (OX40) を介してマスト細胞の活性化を抑制する。局所環境由来 ω3 脂肪酸は、マスト細胞の活性化及び局所環境の急性炎症を沈静化し、生体恒常性の維持に係わる。このように、マスト細胞は近傍の免疫細胞あるいは局所環境と相互に関連し合うことで、外界刺激に対する生体の恒常性を維持しており、脂質メディエーターがその仲介役として使われている。

脂質研究領域は脂質の分析技術の向上や脂質研究ツールの充実によって着実に進歩しつつある。今後、マスト細胞が産生する、あるいはマスト細胞機能を調節する新規生理活性脂質の同定や、それによる新しい動作原理の解明、脂質の動員から受容に至るまでの時空間的な脂質フローの理解、脂質シグナル軸を応用した画期的な創薬の開発、等が期待される。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) Murakami M., Taketomi Y., Miki Y., Sato H., Hirabayashi T., Yamamoto K., *Prog. Lipid Res.*, **50**, 152–192 (2011).
- 2) Murakami M., Sato H., Miki Y., Yamamoto K., Taketomi Y., *J. Lipid Res.*, **56**, 1248–1261 (2015).
- 3) Uozumi N., Kume K., Nagase T., Nakatani N., Ishii S., Tashiro F., Komagata Y., Maki K., Ikuta K., Ouchi Y., Miyazaki J., Shimizu T., *Nature*, **390**, 618–622 (1997).
- 4) Ueno N., Taketomi Y., Yamamoto K., Hirabayashi T., Kamei D., Kita Y., Shimizu T., Shinzawa K., Tsujimoto Y., Ikeda K., Taguchi R., Murakami M., *J. Biol. Chem.*, **286**, 37249–37263 (2011).
- 5) Taketomi Y., Ueno N., Kojima T., Sato H., Murase R., Yamamoto K., Tanaka S., Sakanaka M., Nakamura M., Nishito Y., Kawana M., Kambe N., Ikeda K., Taguchi R., Nakamizo S., Kabashima K., Gelb M. H., Arita M., Yokomizo T., Nakamura M., Watanabe K., Hirai H., Nakamura M., Okayama Y., Ra C., Aritake K., Urade Y., Morimoto K., Sugimoto Y., Shimizu T., Narumiya S., Hara S., Murakami M., *Nat. Immunol.*, **14**, 554–563 (2013).
- 6) Yamamoto Y., Otani S., Hirai H., Nagata K., Aritake K., Urade Y., Narumiya S., Yokozeki H., Nakamura M., Satoh T., *Am. J. Pathol.*, **179**, 302–314 (2011).
- 7) Hammad H., Kool M., Soullié T., Narumiya S., Trottein F., Hoogsteden H. C., Lambrecht B. N., *J. Exp. Med.*, **204**, 357–367 (2007).
- 8) Yu M., Tsai M., Tam S. Y., Jones C., Zehnder J., Galli S. J., *J. Clin. Invest.*, **116**, 1633–1641 (2006).
- 9) Matsuoka T., Hirata M., Tanaka H., Takahashi Y., Murata T., Kabashima K., Sugimoto Y., Kobayashi T., Ushikubi F., Aze Y., Eguchi N., Urade Y., Yoshida N., Kimura K., Mizoguchi A., Honda Y., Nagai H., Narumiya S., *Science*, **287**, 2013–2017 (2000).
- 10) Jandl K., Stacher E., Bálint Z., Sturm E. M., Maric J., Peinhaupt M., Luschnig P., Aringer I., Fauland A., Konya V., Dahlen S. E., Wheelock C. E., Kratky D., Olschewski A., Marsche G., Schuligoi R., Heinemann A., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**, 833–843 (2016).
- 11) Halim T. Y., Steer C. A., Mathä L., Gold M. J., Martinez-Gonzalez I., McNagny K. M., McKenzie A. N., Takei F., *Immunity*, **40**, 425–435 (2014).
- 12) Xue L., Salimi M., Panse I., Mjösberg J. M., McKenzie A. N., Spits H., Klennerman P., Ogg G., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **133**, 1184–1194 (2014).
- 13) Wojno E. D., Monticelli L. A., Tran S. V., Alenghat T., Osborne L. C., Thome J. J., Willis C., Budelsky A., Farber D. L., Artis D., *Mucosal Immunol.*, **8**, 1313–1323 (2015).
- 14) Chen C. Y., Lee J. B., Liu B., Ohta S., Wang P. Y., Kartashov A. V., Mugge L., Abonia J. P., Barski A., Izuhara K., Rothenberg M. E., Finkelman F. D., Hogan S. P., Wang Y. H., *Immunity*, **43**, 788–802 (2015).
- 15) Nakamura T., Maeda S., Horiguchi K., Maehara T., Aritake K., Choi B. I., Iwakura Y., Urade Y., Murata T., *Nat. Commun.*, **6**, 7514 (2015).
- 16) Iwanaga K., Nakamura T., Maeda S., Aritake K., Hori M., Urade Y., Ozaki H., Murata T., *Cancer Res.*, **74**, 3011–3019 (2014).
- 17) Kurashima Y., Amiya T., Nochi T., Fujisawa K., Haraguchi T., Iba H., Tsutsui H., Sato S., Nakajima S., Iijima H., Kubo M., Kunisawa J., Kiyono H., *Nat. Commun.*, **3**, 1034 (2013).
- 18) Rajakariar R., Hilliard M., Lawrence T., Trivedi S., Colville-Nash P., Bellingan G., Fitzgerald D., Yaqoob M. M., Gilroy D. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 20979–20984 (2007).
- 19) Miyahara N., Ohnishi H., Miyahara S., Takeida K., Matsubara S., Matsuda H., Okamoto M., Loader J. E., Joetham A., Tanimoto M., Dakhama A., Gelfand E. W., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **40**, 672–682 (2009).
- 20) Tager A. M., Bromley S. K., Medoff B. D., Islam S. A., Bercury S. D., Friedrich E. B., Carafone A. D., Gerszten R. E., Luster A. D., *Nat. Immunol.*, **4**, 982–990 (2003).
- 21) Oyoshi M. K., He R., Li Y., Mondal S., Yoon J., Afshar R., Chen M., Lee D. M., Luo H. R., Luster A. D., Cho J. S., Miller L. S., Larson A., Murphy G. F., Geha R. S., *Immunity*,

- 37, 747–758 (2012).
- 22) Sawada Y., Honda T., Hanakawa S., Nakamizo S., Murata T., Ueharaguchi-Tanada Y., Ono S., Amano W., Nakajima S., Egawa G., Tanizaki H., Otsuka A., Kitoh A., Dainichi T., Ogawa N., Kobayashi Y., Yokomizo T., Arita M., Nakamura M., Miyachi Y., Kabashima K., *J. Exp. Med.*, **212**, 1921–1930 (2015).
- 23) Lammermann T., Afonso P. V., Angermann B. R., Wang J. M., Kastenmüller W., Parent C. A., Germain R. N., *Nature*, **498**, 371–375 (2013).
- 24) Colom B., Bodkin J. V., Beyrau M., Woodfin A., Ody C., Rourke C., Chavakis T., Brohi K., Imhof B. A., Nourshargh S., *Immunity*, **42**, 1075–1086 (2015).
- 25) Barrett N. A., Rahman O. M., Fernandez J. M., Parsons M. W., Xing W., Austen K. F., Kanaoka Y., *J. Exp. Med.*, **208**, 593–604 (2011).
- 26) Doherty T. A., Khorram N., Lund S., Mehta A. K., Croft M., Broide D. H., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **132**, 205–213 (2013).
- 27) Barrett N. A., Fernandez J. M., Maekawa A., Xing W., Li L., Parsons M. W., Austen K. F., Kanaoka Y., *J. Immunol.*, **189**, 4556–4565 (2012).
- 28) Oyoshi M. K., He R., Kanaoka Y., ElKhal A., Kawamoto S., Lewis C. N., Austen K. F., Geha R. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 4992–4997 (2012).
- 29) Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S., Suzuki S., Arima K., Aoki S., Toda S., Inagaki N., Kurihara Y., Hayashida S., Takeuchi S., Koike K., Ono J., Noshiro H., Furue M., Conway S. J., Narisawa Y., Izuhara K., *J. Clin. Invest.*, **122**, 2590–2600 (2012).
- 30) Paruchuri S., Tashimo H., Feng C., Maekawa A., Xing W., Jiang Y., Kanaoka Y., Conley P., Boyce J. A., *J. Exp. Med.*, **206**, 2543–2555 (2009).
- 31) Kanaoka Y., Maekawa A., Austen K. F., *J. Biol. Chem.*, **288**, 10967–10972 (2013).
- 32) Bankova L. G., Lai J., Yoshimoto E., Boyce J. A., Austen K. F., Kanaoka Y., Barrett N. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 6242–6247 (2016).
- 33) Xue L., Fergusson J., Salimi M., Panse I., Ussher J. E., Hegazy A. N., Vinall S. L., Jackson D. G., Hunter M. G., Pettipher R., Ogg G., Klenerman P., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **135**, 1358–1366 (2015).
- 34) Palm N. W., Rosenstein R. K., Yu S., Schenten D. D., Florsheim E., Medzhitov R., *Immunity*, **39**, 976–985 (2013).
- 35) Metz M., Piliponsky A. M., Chen C. C., Lamme V., Abrink M., Pejler G., Tsai M., Galli S. J., *Science*, **313**, 526–530 (2006).
- 36) Morimoto K., Shirata N., Taketomi Y., Tsuchiya S., Segi-Nishida E., Inazumi T., Kabashima K., Tanaka S., Murakami M., Narumiya S., Sugimoto Y., *J. Immunol.*, **192**, 1130–1137 (2014).
- 37) Kondeti V., Al-Azzam N., Duah E., Thodeti C. K., Boyce J. A., Paruchuri S., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**, 289–298 (2016).
- 38) Kunikata T., Yamane H., Segi E., Matsuoka T., Sugimoto Y., Tanaka S., Tanaka H., Nagai H., Ichikawa A., Narumiya S., *Nat. Immunol.*, **6**, 524–531 (2005).
- 39) Liu T., Kanaoka Y., Barrett N. A., Feng C., Garofalo D., Lai J., Buchheit K., Bhattacharya N., Laidlaw T. M., Katz H. R., Boyce J. A., *J. Immunol.*, **195**, 3537–3545 (2015).
- 40) Liu T., Laidlaw T. M., Katz H. R., Boyce J. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 16987–16992 (2013).
- 41) Roediger B., Kyle R., Yip K. H., Sumaria N., Guy T. V., Kim B. S., Mitchell A. J., Tay S. S., Jain R., Forbes-Blom E., Chen X., Tong P. L., Bolton H. A., Artis D., Paul W. E., Fazekas de St. Groth B., Grimbaldston M. A., Le Gros G., Weninger W., *Nat. Immunol.*, **14**, 564–573 (2013).
- 42) Morita H., Arae K., Unno H., Miyauchi K., Toyama S., Nambu A., Oboki K., Ohno T., Motomura K., Matsuda A., Yamaguchi S., Narushima S., Kajiwara N., Iikura M., Suto H., McKenzie A. N., Takahashi T., Karasuyama H., Okumura K., Azuma M., Moro K., Akdis C. A., Galli S. J., Koyasu S., Kubo M., Sudo K., Saito H., *Immunity*, **43**, 175–186 (2015).
- 43) Drube S., Heink S., Walter S., Löhn T., Grusser M., Gerbaulet A., Berod L., Schons J., Dudeck A., Freitag J., Grotha S., Reich

- D., Rudeschko O., Norgauer J., Hartmann K., Roers A., Kamradt T., *Blood*, **115**, 3899–3906 (2010).
- 44) Gri G., Piconese S., Frossi B., Manfroi V., Merluzzi S., Tripodo C., Viola A., Odom S., Rivera J., Colombo M. P., Pucillo C. E., *Immunity*, **29**, 771–781 (2008).
- 45) Kunisawa J., Arita M., Hayasaka T., Harada T., Iwamoto R., Nagasawa R., Shikata S., Nagatake T., Suzuki H., Hashimoto E., Kurashima Y., Suzuki Y., Arai H., Setou M., Kiyono H., *Sci. Rep.*, **5**, 9750 (2015).
- 46) Wang X., Ma D. W., Kang J. X., Kulka M., *J. Nutr. Biochem.*, **26**, 1580–1588 (2015).
- 47) Kliewer S. A., Sundseth S. S., Jones S. A., Brown P. J., Wisely G. B., Koble C. S., Devchand P., Wahli W., Willson T. M., Lenhard J. M., Lehmann J. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 4318–4323 (1997).
- 48) Oh D. Y., Talukdar S., Bae E. J., Imamura T., Morinaga H., Fan W. Q., Li P., Lu W. J., Watkins S. M., Olefsky J. M., *Cell*, **142**, 687–698 (2010).
- 49) Makabe-Kobayashi Y., Hori Y., Adachi T., Ishigaki-Suzuki S., Kikuchi Y., Kagaya Y., Shirato K., Nagy A., Ujike A., Takai T., Watanabe T., Ohtsu H., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **110**, 298–303 (2002).
- 50) Tsujimura Y., Obata K., Mukai K., Shindou H., Yoshida M., Nishikado H., Kawano Y., Minegishi Y., Shimizu T., Karasuyama H., *Immunity*, **28**, 581–589 (2008).
- 51) Jönsson F., Mancardi D. A., Kita Y., Karasuyama H., Iannascoli B., Van Rooijen N., Shimizu T., Daëron M., Bruhns P., *J. Clin. Invest.*, **121**, 1484–1496 (2011).
- 52) Kajiwarra N., Sasaki T., Bradding P., Cruse G., Sagara H., Ohmori K., Saito H., Ra C., Okayama Y., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **125**, 1137–1145 (2010).
- 53) Boarato E., Mietto L., Toffano G., Bigon E., Bruni A., *Agents Actions*, **14**, 613–618 (1984).
- 54) Hashimoto T., Ohata H., Honda K., *J. Pharmacol. Sci.*, **100**, 82–87 (2006).
- 55) Bot M., de Jager S. C., MacAleese L., Lagraauw H. M., van Berkel T. J., Quax P. H., Kuiper J., Heeren R. M., Biessen E. A., Bot I., *J. Lipid Res.*, **5**, 1265–1274 (2013).
- 56) Bagga S., Price K. S., Lin D. A., Friend D. S., Austen K. F., Boyce J. A., *Blood*, **104**, 4080–4087 (2004).