

【目的】 好塩基球は最も数の多い末梢血中でも0.5%と非常に数の少ない細胞集団の一つであるが、近年我々を中心として好塩基球特異的な抗体、欠損マウスの樹立、好塩基球のイメージング技術が確立され、好塩基球がアレルギー疾患や寄生虫感染防御応答において重要な役割を果たしていることが明らかになった (Blood 2007, Proc. Natl. Acad. Sci. 2013)。しかしながら、好塩基球の分子生物学的解析となると数の少なさがハードルとなり、まだまだ明らかになっていないことが多い。我々は、好塩基球を制御する転写制御因子の解析に取り組み、好塩基球の分子制御メカニズムを明らかにした。

【方法】 1. [マウス] BALB/c background の Δ dblGATA マウスを Jackson laboratory より購入し、実験に用いた。2. [定量PCR法 (qRT-PCR)] フェノールクロロホルム法を用いて RNA を抽出し、cDNA を作製した。得られた cDNA を HPRT および GATA1 の遺伝子発現をサイバークリーン法で測定し、相対値を測定した (Proc. Natl. Acad. Sci. 2013)。3. [フローサイトメトリー実験] CantoII (BD) にて解析した。4. [*in vivo* 試験] マウスに抗原特異的 IgE を投与して抗原を耳介皮内に投与後、耳介の厚さを経日的に測定した。

【結果】 転写因子 GATA1 は赤血球および顆粒球の一つである好酸球の分化制御因子として知られているが、好塩基球の機能に GATA1 が関与するかについては十分に解析されていなかった。我々は、好塩基球は GATA1 を好酸球ほどではないが、好中球よりも強く発現していることを見出した。さらに、GATA1 の転写調節領域に遺伝子変異の入った Δ dblGATA マウスの好塩基球の GATA1 の発現が低下していることを見出し、好塩基球の機能における GATA1 の機能を *in vivo* および *in vitro* で解析した。その結果、GATA1 の発現低下によって、好塩基球数の減少と、抗原刺激によるサイトカイン IL-4 および IL-6 の産生の低下に影響することを見出した。さらに、好塩基球誘導性の慢性アレルギー炎症のモデルでも炎症が低下した。

以上のことから、好塩基球の分子制御に関与する分子として、転写因子 GATA1 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。GATA1 は好塩基球の分化および機能を制御することが明らかとなり、通常好酸球欠損マウスとして用いられてきた Δ dblGATA マウスが好塩基球も数の面でも機能の面でも欠損したマウスであることが明らかとなった。好塩基球はアレルギー疾患や寄生虫感染防御応答に深く関与することが知られていることから、GATA1 を利用したアレルギー疾患および寄生虫感染症の新たな治療薬、ワクチンの開発が非常に有意義であることが示唆された。また、この結果は Δ dblGATA マウスによって見出される実験結果は好塩基球欠損マウスもしくはその他の好酸球欠損マウスで検討をすることが有意義であることを強く示唆した。

GATA1 の発現が低下する (Δ dblGATA) では好塩基球の形成と機能が抑制される

