

2024 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2023 年度採択研究代表者

三宅 健介

東京科学大学 総合研究院
テニユアトラック准教授

好塩基球の分化・成熟における機能性転写因子の解明

研究成果の概要

好塩基球は末梢血白血球中にわずか 0.5%ほどしか存在しない白血球集団である。これまでの研究にて、マウス好塩基球の 1 細胞 RNA シーケンス解析を行い、新たな好塩基球前駆細胞として「プレ好塩基球」を同定した (Miyake et al. *Nat Commun.* 2023)。本研究では、新たに同定されたプレ好塩基球が成熟好塩基球へと分化する機構を解明すると同時に、ヒト好塩基球の分化機構も 1 細胞解析により解き明かす。2023 年度の研究にて、マウス好塩基球の成熟をつかさどる候補転写因子として FoxO1 を同定し、好塩基球特異的 FoxO1 欠損マウスを樹立した。2024 年度には、2023 年度に同定した FoxO1 の好塩基球における機能を解析するために、好塩基球特異的 FoxO1 欠損マウスを樹立し、そのマウスにおける骨髄・脾臓の好塩基球の 1 細胞解析を行った。その結果、FoxO1 欠損好塩基球では、細胞運動能・浸潤能が障害され、その結果末梢における好塩基球数の低下、さらには好塩基球依存的皮膚アレルギー炎症の減弱が引き起こされている可能性が強く示唆された。2025 年度には、さらに、FoxO1 による好塩基球分化制御機構を解明していく。

さらに、マウスの機能解析と同時に、ヒト好塩基球に関する 1 細胞 RNA シーケンス解析も行った。2023 年度の検討にて、ヒト骨髄細胞を IL-3 とともに培養することで誘導した培養骨髄由来好塩基球細胞の 1 細胞 RNA シーケンス解析の結果が得られている。2024 年度の検討では、*in vitro* の培養系だけでなく、より生体内での好塩基球分化を模倣したモデルとして、改変型ヒト化マウスを用いた解析を行った。NOG-EXL マウスにヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を移入し、20 週間後の骨髄・脾臓・末梢血に存在する好塩基球集団を単離し、高感度 1 細胞 RNA シーケンス解析に供した。2025 年度にはさらに、本解析データを用いてヒト好塩基球の前駆細胞の同定を試みる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Takahashi, K., Miyake, K., Ito, J., Shimamura, H., Suenaga, T., Karasuyama, H., Ohashi, K.: Topical application of a PDE4 inhibitor ameliorates atopic dermatitis through inhibition of basophil IL-4 production. *J. Invest. Dermatol.* 144, 1048-1057.e8 (2024)