

「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」  
平成22年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

竹田 潔

大阪大学大学院医学系研究科  
教授

自然免疫系を標的とした腸管免疫疾患の制御技術の開発

## § 1. 研究実施体制

(1) 「研究代表者」グループ (研究機関別)

- ① 研究代表者: 竹田 潔 (大阪大学医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・腸管特異的な炎症を抑制する新規ミエロイド細胞の機能解析
  - ・ヒト腸管自然免疫細胞の解析
  - ・腸管上皮のバリア維持機能の解析

## § 2. 研究実施の概要

従来細胞内のエネルギー交換因子として考えられていた ATP が腸内環境因子として腸管 Th17 細胞の誘導に関与するという発見をもとに、腸管腔内 ATP レベルが腸管上皮に発現する膜型 ATP 分解酵素 ENTPDase7 により制御されていることをこれまでに見出してきた。そこで腸管上皮に選択的に高発現する膜型 ATP 分解酵素の発現を解析したところ、ATP から AMP を産生する膜型酵素 ENPP3 が小腸に高発現していることを見出した。そして ENPP3 が小腸だけでなく、活性化好塩基球に高発現する報告があったことから、ENPP3 のアレルギー反応における機能を解析した。

ENPP3 は、マウスの骨髄由来のマスト細胞・好塩基球でアレルギーによる活性化により発現が誘導された。ENPP3 を欠損するマウスを作製すると、このマウスではマスト細胞・好塩基球の数が増加した。ENPP3 を欠損するマウスでは、皮膚アレルギー、食物アレルギー、喘息が重症化した。また、これらのアレルギー炎症の誘導時には、炎症部位のマスト細胞・好塩基球の数が増加するとともに、血清中の ATP 濃度が著明に増加した。ENPP3 欠損マウスでは、アレルギーを投与する際に、ATP の阻害剤を投与するとアレルギー炎症が抑制されることから、増加した ATP がアレルギー炎症の悪化に関与していることが示唆された。

次に、マスト細胞・好塩基球の機能を調べたところ、アレルギー刺激により ATP を分泌すること、ENPP3 欠損細胞では、ATP の分解が進まないため ATP 濃度が高くなること、さらに ATP がマスト細胞・好塩基球自身に作用し、さらに活性化させアレルギー炎症を誘導することが判明した。

ATP は P2 受容体群を介して細胞に作用するが、P2 受容体のひとつである P2X7 を欠損させると、ENPP3 欠損マスト細胞・好塩基球の活性が減弱し、その数も減少した。

これらの結果より、(1) マスト細胞・好塩基球は、アレルギー刺激によって活性化され、ATP を分泌すること、(2) 分泌された ATP は自身を分泌した細胞に作用し、さらに活性化してアレルギー反応を誘導すること、(3) アレルギー刺激によって ATP 分解酵素である ENPP3 がマスト細胞・好塩基球の細胞膜上に発現するため、分泌された ATP を速やかに分解し、過剰なアレルギー反応を抑えること、が明らかになった。

代表的な論文

Tsai, S. H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada, Y., Takeda, A., Yoshikawa, S., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H. and **Takeda, K.**: Ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. *Immunity* 42, 279-293 (2015). (doi: 10.1016/j.immuni.2015.01.015).