



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2025
NOV
特別号

アトピー性皮膚炎において好塩基球インフラマソームが炎症惹起のトリガーとして働くことを発見

自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部 郡司義尊博士研究員（2025年10月から心血管・遺伝学研究部に異動）、高橋將文教授、心血管・遺伝学研究部 松村貴由教授、医学部生化学講座病態生化学部門 大森司教授、東京科学大学総合研究院 三宅健介准教授、烏山一教授、千葉大学 薬学研究科 丸山貴司客員准教授らの共同研究グループは、アトピー性皮膚炎において好塩基球インフラマソームが炎症惹起のトリガーとして働くことを明らかにしました。今回、その研究成果が Cell Death Discovery 誌に掲載されましたので、郡司義尊博士研究員に研究の意義と経緯を伺いました。

論文名：IL-33-primed NLRP3 inflammasome in basophils drives IL-1 β production and initiates atopic dermatitis inflammation

著者名：Yoshitaka Gunji, Takayoshi Matsumura, Tadayoshi Karasawa, Takanori Komada, Chintogtokh Baatarjav, Satoko Komori, Hidetoshi Aizawa, Yoshiko Mizushima, Hidetoshi Tsuda, Kensuke Miyake, Takashi Maruyama, Tsukasa Ohmori, Hajime Karasuyama and Masafumi Takahashi

掲載誌：Cell Death Discovery (2025)11:346 (DOI: 10.1038/s41420-025-02630-6)

Q1. アトピー性皮膚炎とは

アトピー性皮膚炎は、激しい掻痒感および湿疹性病変を特徴とする慢性炎症性皮膚疾患です。先進国では15-20%、成人の2-10%が罹患するとされ、徐々に増加しています。治療薬はステロイド外用薬が第一選択で、ステロイドの使用を避けたい部位にはタクロリムス軟膏を用います。近年、ステロイドの長期使用を避けるために、サイトカインを標的とした薬剤がいくつか開発、承認されています。しかし、ステロイドと比べると効果が弱く、より効果的で副作用の少ない治療薬の開発が求められています。

Q2. NLRP3 インフラマソームとは

NLRP3 インフラマソームは、様々な病態における炎症を媒介する細胞内分子複合体です。パターン認識受容体である NLRP3、アダプター分子の ASC、および IL-1 β 変換酵素として知られているカスパーゼ-1 から構成されます。この複合体の形成によりカスパーゼ-1 が活性化し、IL-1 β や IL-18 が成熟型に変換され、炎症を引き起こします。主にマクロファージや樹状細胞などにおいて研究が進んでおり、好塩基球におけるインフラマソームについては未解明でした。

Q3. 研究のきっかけは？

好塩基球分化を解析する研究に参加する過程で、シングルセル RNA シーケンス解析という細胞一つ一つに発現する遺伝子を網羅的に解析する方法により、好塩基球において NLRP3 インフラマソーム構成因子が発現していることがわかりました。そこで、好塩基球の専門家である共著者の三宅健介准教授、烏山一教授にご相談したところ、アレルギー応答で重要なサイトカインである IL-33 刺激が好塩基球インフラマソームにおいて重要なのではないかとご提案いただきました。また、アトピー性皮膚炎の患者皮膚に好塩基球浸潤がしばしば観察されることから、アトピー性皮膚炎

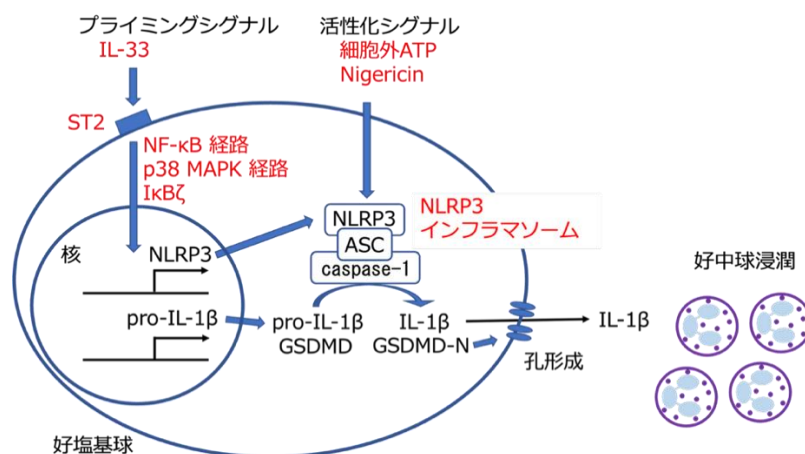
における好塩基球インフラマソームについて研究を開始しました。

Q4. 今回の研究成果を教えてください。

骨髄由来好塩基球を用いた実験で、IL-33 刺激が NF- κ B および p38 MAPK 経路を介して IL-1 β および NLRP3 の発現を誘導することを発見しました。さらに、IL-33 でプライミングされた好塩基球は nigericin や細胞外 ATP などの二次刺激によって成熟型 IL-1 β を分泌することを明らかにしました。この反応は NLRP3、ASC、カスパーゼ-1 およびガスダーミン D を必要とする NLRP3 インフラマソームを介していることがわかりました。加えて、オキサゾロン誘導アトピー性皮膚炎マウスモデルにおいて、好塩基球が IL-1 β を産生すること、また、好塩基球の除去、IL-33 中和抗体、NLRP3 または IL-1 β 欠損、および好塩基球特異的 NLRP3 欠損が皮膚の腫脹や好中球浸潤を有意に抑制することを示しました。これらの結果から、好塩基球インフラマソームがアトピー性皮膚炎における炎症のトリガーとして機能することが示されました（図）。

Q5. 今後、どのような展望が期待されますか？

本研究は、アトピー性皮膚炎の新たな分子機構を明らかにするとともに、IL-33 や好塩基球インフラマソームが治療標的となることを示唆しています。今回の研究はほとんどがマウスでの結果ですが、ヒトの好塩基球も IL-33 の受容体や NLRP3 インフラマソーム構成因子を発現しており、さらなる病態解明、治療薬開発が期待されます。



【発行】

自治医科大学地域医療オープン・ラボ