

2023 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

東京医科歯科大学 高等研究院
特任助教

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。近年の研究により、特にマウスにおいて好塩基球がアレルギー炎症の誘導や寄生虫感染防御に重要であることが認識されてきたものの、その分化機構には不明点が数多く存在している。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ことを目的とする。

本年度の研究にて、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。このマウスでは、骨髄中の好塩基球数はコントロールと変わらなかった一方で、脾臓や末梢血における好塩基球数が激減しており、好塩基球の成熟や、骨髄外への流出が障害されていることが示唆された。さらに、好塩基球特異的FoxO1マウスに好塩基球依存的皮膚アレルギー炎症モデルを誘導すると、皮膚の腫脹や炎症細胞の浸潤数が顕著に減少することが明らかになった。以上より、好塩基球の分化成熟をつかさどる可能性のある転写因子としてFoxO1を同定した。

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シーケンス解析やその条件検討も行った。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シーケンス解析を施行したほか、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について経時的にフローサイトメトリー解析を行い、好塩基球分化の解析に最適な条件を検討した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Miyake, K., Ito, J., Takahashi, K., Nakabayashi, J., Brombacher, F., Shichino, S., Yoshikawa, S., Miyake, S., Karasuyama, H. Single-cell transcriptomics identifies the differentiation trajectory from inflammatory monocytes to pro-resolving macrophages in a mouse skin allergy model. *Nat Commun.* **15**: 1666 (2024)