

綜 説

ヒト肥満細胞の産生機構と
新しい抗アレルギー療法の開発

小池 健一

信州大学医学部小児科学教室

信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻移植免疫感染症学講座

Study of Production System of Human Mast Cells :
Application to Prophylactic Therapy for Allergic Disorders

Kenichi KOIKE

*Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine
Shinshu University Graduate School of Medicine, Institute of Organ Transplants,
Reconstructive Medicine and Tissue Engineering***Key words:** human mast cell, mast cell production, regulatory system, cytokines, retinoids

ヒト肥満細胞, 肥満細胞産生, 制御機構, サイトカイン, レチノイド

ヒト肥満細胞は皮膚, 肺, 腸管, 鼻粘膜など全身に分布し, アトピー性皮膚炎, 気管支喘息, アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患において主要なエフェクター細胞として機能している。このため, 肥満細胞は人体にとって有害な細胞というイメージが一般的であるが, 寄生虫や細菌に対する防御機構の1つとしても重要な役割を演ずる¹⁾²⁾。本稿では, ヒト肥満細胞の産生機構, 肥満細胞を標的とした新しい抗アレルギー療法についてわれわれの成績も含めた最近の知見を中心に解説してみたい。

I ヒト肥満細胞の種類と機能

表1に示すように, ヒト肥満細胞はトリプターゼを特異的に有する細胞として同定され, キマーゼの有無によりT型肥満細胞(トリプターゼ陽性, キマーゼ陰性)とTC型肥満細胞(トリプターゼ陽性, キマーゼ陽性)に分類される。肺胞や小腸粘膜固有層などにはT型肥満細胞が多く, 皮膚や小腸粘膜下層などにはTC型肥満細胞が多く分布している。最近, キマーゼ

のみを持つ肥満細胞が腸粘膜下層と小唾液腺に存在することが報告されている³⁾⁴⁾。

多価抗原が侵入すると, 肥満細胞はIgE介達性刺激により種々のメディエーターを遊離する。メディエーターには2種類あり, 1つは顆粒中にあらかじめ貯蔵されていて脱顆粒により細胞外へ放出されるもの(ヒスタミン, ヘパリン, コンドロイチン硫酸, トリプターゼ, キマーゼなど)である。他の1つはロイコトリエンC4, プロスタグランジンD2, 血小板活性化因子などの脂質メディエーターで, これらは肥満細胞内で新たに合成され放出される。さらに, 肥満細胞はinterleukin (IL)-4, IL-13, IL-5などのTh2サイトカイン, vascular endothelial growth factor (VEGF), macrophage inflammatory protein (MIP)-1, monocyte chemotactic protein (MCP)-3, regulated on activation with normal T cell expressed and secreted (RANTES)などのC-Cケモカインおよびtumor necrosis factor (TNF)- α も産生し, 放出することが明らかとなった⁵⁾。これらのサイトカインの一部は好酸球を中心とした炎症細胞の組織への浸潤を惹起することから, 肥満細胞はアレルギー性炎症の発

別刷請求先: 小池 健一 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部小児科

表1 T型肥満細胞, TC型肥満細胞と好塩基球の相違点

	T型肥満細胞	TC型肥満細胞	好塩基球
トリジンブルー	(+)	(+)	(+)
アルシアンブルー	(+)	(+)	(+)
ヒスタミン (pg/cell)	1.5	1.9	1.2
トリプターゼ (pg/cell)	10	35	0.04
キマーゼ (pg/cell)	<0.05	5	<0.05
カルボキシペプチダーゼ	-	10-20	n.d.
LTC4 (ng/10 ⁶ cells)	10-80	3-5	20-25
PGD2 (ng/10 ⁶ cells)	39	43	-
分布	肺胞, 小腸粘膜固有層	皮膚, 小腸粘膜下層	血管内

ロイコトリエン C4, LTC4; プロスタグランジン D2, PDG2

現だけでなく、遅発反応の成立にも重要であると考えられるようになった。

II マウスの肥満細胞産生機構

マウスの肥満細胞は多能性造血幹細胞の子孫であることが、*in vivo* と *in vitro* の実験系で明らかにされている⁶⁷⁾。造血幹細胞から派生した肥満細胞の前駆細胞は骨髄を離れ、血管内を流れて、結合組織や粘膜組織へ移行し、そこで分裂し成熟する。Wミュータントマウス (c-kit 受容体異常マウス) と, SI ミュータントマウス (c-kit 受容体のリガンドである stem cell factor [SCF] 異常マウス) では肥満細胞が欠損していることから, SCF/c-kit が最も重要な刺激伝達系と考えられている。一方, 細胞培養法を用いた研究では, SCF/c-kit 刺激は結合組織型肥満細胞の分化には必須であるが, 粘膜型肥満細胞は IL-3刺激により分化成熟することができる⁸⁹⁾。IL-4, IL-9, IL-10, nerve growth factor (NGF) などのサイトカインもマウスの肥満細胞の増殖分化を促進することが報告されている。

III ヒトの肥満細胞産生機構

ヒト肥満細胞も骨髄, 臍帯血, 胎児肝などから SCF が成長因子となって産生されるが, 他のサイトカインに対する応答は必ずしも同一ではない。以下, *in vitro* の実験系より得られた成績を基に, 肥満細胞の前駆細胞の特性と肥満細胞産生を制御するサイトカインについて言及する。

A ヒト肥満細胞の前駆細胞における特徴

Kirshenbaum ら¹⁰⁾はヒト肥満細胞も骨髄 CD34陽性細胞に由来することを示した。Födinger ら¹¹⁾は同種

表2 ヒト肥満細胞の増殖分化に対するサイトカインの作用

	増殖	分化
Stem cell factor	↑	↑
Thrombopoietin	↑	⇒
Interleukin-4	↓	↑
Interleukin-6	↓	↑
Retinoic acids	↓	↓

骨髄移植後198日にドナー由来の肥満細胞を検出できたと報告している。これらの結果はヒト肥満細胞も造血幹細胞から産生されることを意味している。その後, flow cytometer を用いた詳細な検討によりヒト肥満細胞の前駆細胞は CD34に加えて c-kit, CD13や CD38 を発現しているが, HLA-DR は陰性であることが明らかとなった¹²⁾¹³⁾。われわれの検討¹⁴⁾では, ヒト肥満細胞は肥満細胞/好中球/マクロファージ/赤芽球への分化能を有する多能性造血前駆細胞から産生され, これらの前駆細胞は CD34⁺CD38⁻c-kit⁺骨髄細胞分画にも CD34⁺CD38⁺c-kit⁺骨髄細胞分画内にも存在していることが判明した。

B ヒト肥満細胞産生に関与するサイトカイン

ヒト肥満細胞の増殖分化は SCF, thrombopoietin (TPO), IL-4, IL-6, レチノイン酸など多数の生理活性物質により巧妙に制御されていると考えられる (表2)。

1 Stem cell factor (SCF)

ヒト肥満細胞の培養は, 1989年にマウス線維芽細胞を用いた Furitsu ら¹⁵⁾の報告に始まった。その後, 線維芽細胞から産生される成長因子が SCF であることが明らかとなったことから, ヒト肥満細胞の増殖分化

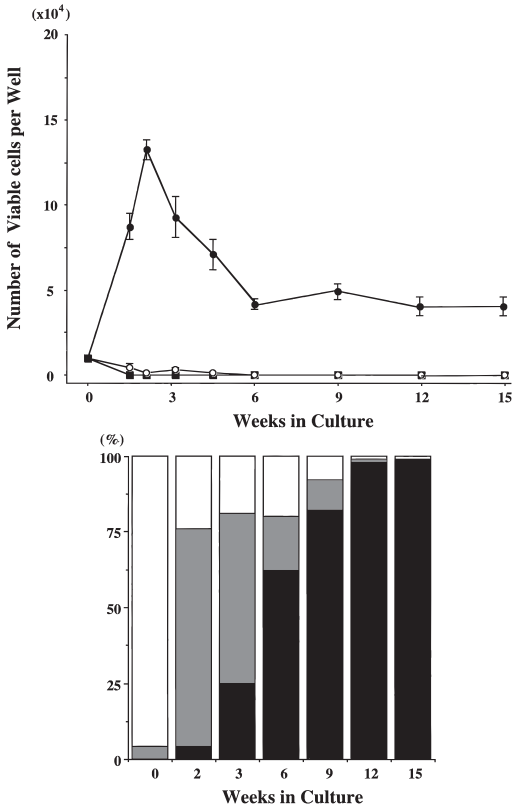
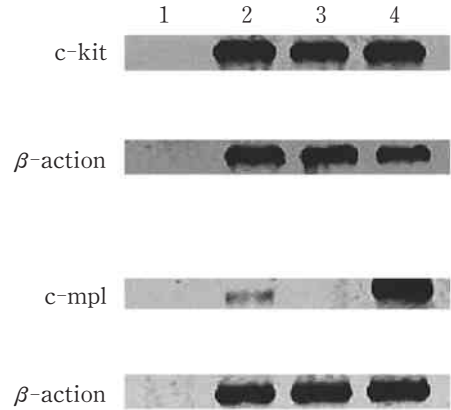


図1 Stem cell factor と thrombopoietin の併用による骨髄 CD34陽性細胞からの肥満細胞産生

(上) 骨髄 CD34陽性細胞 (1×10^4 個) を, SCF (○), TPO (■) および SCF+TPO (●) 存在下で無血清培養し, 経時的に細胞数を算定した。

(下) 総細胞中に占めるペルオキシダーゼ陽性細胞 (gray column, 好中球系細胞) とトリプターゼ陽性細胞 (black column, 肥満細胞) の比率

に関する研究は飛躍的に進展した^{16)–19)}。しかし, SCF 存在下で産生される肥満細胞の純度は約40%から85%にとどまっていたことから, ヒト培養肥満細胞を用いて生理的薬理的研究を展開するには, より高純度の肥満細胞産生系が求められていた。われわれは, トロンボポエチン (TPO) による巨核球の産生機構と機能解析を進めている中で, CD34陽性細胞を TPO と SCF 共存下で刺激すると, 好中球産生とともに肥満細胞が増殖することを見出した²⁰⁾。この対照として, SCF 単独でも同様の検討を行ったところ, ほぼ100%純度のヒト肥満細胞が大量に産生された。他の報告と異なり, 高純度の肥満細胞が得られたのは無血清培養法を用いたことに起因していると思われる。SCF に



lane 1, no RNA
lane 2, 骨髄 CD34陽性細胞
lane 3, 培養肥満細胞
lane 4, 培養巨核球

図2 骨髄 CD34陽性細胞, 培養肥満細胞における c-kit と c-mpl の発現 RT-PCR 法で得られた結果を示す。

より臍帯血 CD34陽性細胞から産生される細胞は, 培養開始 4 週後にはほぼすべての細胞がトリプターゼ陽性となり, 36 週後には抗キマーゼ抗体にも反応するようになった²¹⁾。しかし, Tリンパ球, Bリンパ球, 好中球, マクロファージ, 赤芽球, 巨核球はほとんど認められなかった。

SCF はヒト肥満細胞の生存維持においても重要なサイトカインである。最近, Zhang ら²²⁾は肥満細胞自身が SCF を産生すると報告していることから, SCF が autocrine mechanism により肥満細胞のアポトーシスを抑制しているものと思われる。

2 トロンボポエチン (TPO)

ヒト骨髄 CD34陽性細胞を標的細胞として無血清培養法を用いたわれわれの検討¹⁴⁾では, SCF に TPO を添加することが十分な肥満細胞数を得るための必要条件であった (図 1)。CD34陽性細胞には c-kit と c-mpl (TPO の受容体) 両者の発現がみられたのに対して, 培養肥満細胞上には c-kit のみが発現していた (図 2)。また, SCF は肥満細胞の生存を保持することができたが, TPO は無効であったことから, SCF は広範囲の分化段階で作用するのに対して, TPO の作用点は肥満細胞産生の早期に限られていると思われる。Flt3 ligand, IL-6, IL-11, G-CSF, GM-CSF は, SCF や TPO と同様に, 未分化造血前駆細胞にも

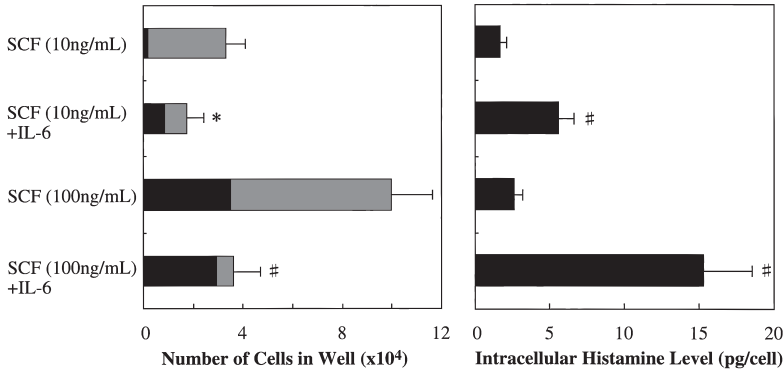


図3 ヒト肥満細胞の増殖能および細胞内ヒスタミン含有量に対するIL-6の影響
SCFにより臍帯血CD34陽性細胞から産生された10週の培養肥満細胞を用いて、肥満細胞の増殖能および細胞内ヒスタミン含有量に対するIL-6の影響を2週後に検討した。
Tryptase⁺ chymase⁻細胞, gray column; Tryptase⁺ chymase⁺細胞, black column
Significantly different from SCF alone (*p<0.05, #p<0.001)。

作用を及ぼすことが知られている。しかし、これらのサイトカインにはSCF依存性の肥満細胞産生に対する明らかな作用は認められなかった。これらのことから、SCF+TPOが最も強力な肥満細胞産生刺激であると思われる。

3 IL-4, IL-6

Nakahataら²³⁾はSCFにIL-6を添加することにより、臍帯血CD34陽性細胞から牛胎児血清存在下ではほぼ100%純度のヒト肥満細胞が産生されることを報告した。その後多くの研究者がこの方法を用いてヒトの肥満細胞に関する研究を行っている。無血清培養法を用いたわれわれの検討²¹⁾では、IL-6はIL-6受容体/gp130を介してSCF依存性の肥満細胞の増殖能を抑制した(図3)。しかし、キマーゼ陽性細胞の比率や細胞内ヒスタミン含有量は明らかな増加を示した。IL-4にも同様の作用がみられたが、IL-6に比べるとその作用は低いものであった。また、IL-4は高親和性IgE受容体(FcεRI), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1やleukocyte function-associated antigen (LFA)-1の発現を高めることが報告されている。また、Toruら²⁴⁾はIL-4はT型肥満細胞からTC型肥満細胞への転換も誘導すると述べていることから、IL-4やIL-6は肥満細胞の分化促進因子と考えられる。

4 IL-3

好塩基球も肥満細胞と同様に多能性造血幹細胞由来し、細胞内にヒスタミンを含み、細胞表面にFcεRIを発現しているなど多くの共通点がある。一方、明らかな差異は好塩基球は骨髄で成熟した後に流血中に入

るのに対して、前述したように肥満細胞は前駆細胞のままで血流中に入り、組織内で成熟する。このことから、以前は好塩基球が組織に入ると肥満細胞に転換するのではないかと考えられていた。しかし、電顕所見、細胞表面抗原の違いに加え、成熟した肥満細胞と好塩基球では増殖能が全く異なる(好塩基球は分裂能を持たないが、肥満細胞は分化を完了した後も脱顆粒した後も増殖能を保持する)ことから、別種の細胞と結論づけられている。

IL-3はヒト好塩基球の増殖分化を特異的に刺激する造血因子として知られている²⁵⁾。ヒト肥満細胞に対するIL-3の作用として、Durandら²⁶⁾はSCFにIL-3を添加してはじめてヒト肥満細胞が産生されると報告した。しかし、われわれの検討²¹⁾では、IL-3自身にはヒト肥満細胞産生能はなく、SCF依存性増殖に対する刺激効果もみられなかった。Valentら¹⁸⁾によっても同様な結果が報告されていることから、IL-3にはヒト肥満細胞への分化誘導能はなく、好塩基球成長因子として機能しているものと思われる。この結果はヒトとマウスの肥満細胞産生系が同一ではないことを示している。

IV ヒト肥満細胞を標的とした新しい抗アレルギー療法の開発

A レチノイド

レチノイドはビタミンAの誘導体であり、核内のRAR/RXR受容体あるいはRXR/RXR受容体を介して、造血幹細胞を含む種々の細胞の増殖分化に影響を

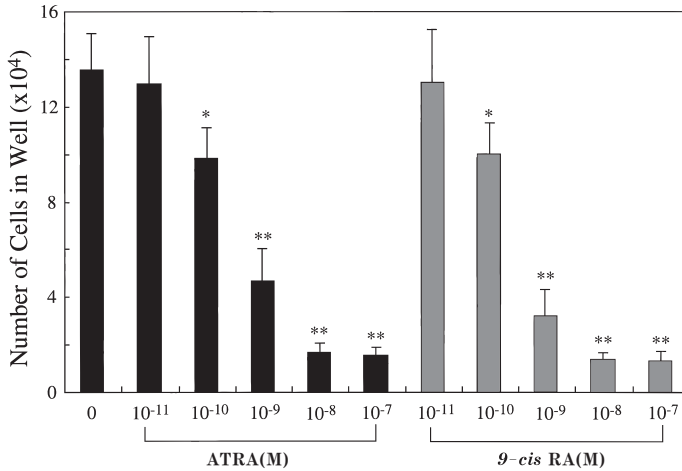


図4 ヒト肥満細胞の増殖能に対するレチノイン酸の影響

SCFにより臍帯血CD34陽性細胞から産生された10週の培養肥満細胞を用いて、肥満細胞の増殖能に対する *all-trans* RA (ATRA) と *9-cis* RA の影響を2週後に検討した。Significantly different from SCF alone (* $p < 0.0005$, ** $p < 0.0001$)。

表3 ヒト肥満細胞の形質に対するレチノイン酸の影響

Stimuli	Cell Size (μm)	Histamine Content (pg/cell)	Chymase ⁺ Cells (%)
SCF	21.5 \pm 3.6	3.00 \pm 0.47	33.9 \pm 7.5
SCF+ATRA	13.3 \pm 3.3**	1.44 \pm 0.18*	31.2 \pm 8.4
SCF+9-cisRA	13.0 \pm 3.2**	1.41 \pm 0.10*	32.8 \pm 7.2
SCF+IL-4	25.0 \pm 3.3**	6.24 \pm 0.96**	72.4 \pm 9.1**
SCF+IL-6	29.7 \pm 5.3**	15.84 \pm 2.17**	82.5 \pm 9.8**

SCFにより臍帯血CD34陽性細胞から産生される10週の培養肥満細胞を用いて、肥満細胞のサイズ、ヒスタミン含有量、キマーゼ陽性率への *all-trans* RA (ATRA) と *9-cis* RA の影響を2週間後に検討した。Significantly different from SCF alone (* $p < 0.005$, ** $p < 0.0001$)。

及ぼしている。特に、*all-trans* retinoic acid (RA) は急性前骨髄性白血病の寛解導入に必須の薬剤として日常臨床で用いられている。われわれの検討²⁷⁾では、*all-trans* RA や *9-cis* RA は SCF 依存性肥満細胞産生を著明に抑制した (図4)。これはアポトーシスの誘導によるものではなく、DNA 合成に対する抑制に基づいていた。この RA の抑制効果は CD34 陽性細胞の増殖過程よりもトリプターゼ陽性となった肥満細胞の増殖過程に対してより顕著であった。興味深いことに、RA は細胞内ヒスタミン含量をも低下させた (表3)。RAR と RXR にはそれぞれ3つの subset (α , β , γ) があるが、RA の肥満細胞の増殖能と細胞内ヒスタミン量に対する作用は主に RAR α を介していた。これらの結果から、RA は肥満細胞の増殖だけでなく分化に対する inhibitor の1つと考えられ、肥満細胞の産

生過程を標的とする新しい抗アレルギー療法の開発の糸口となると思われる。

B soluble Fc ϵ RI α 鎖, 抗ヒト IgE 抗体

肥満細胞上の IgE/Fc ϵ RI シグナルを遮断する戦略として、soluble Fc ϵ RI α 鎖²⁹⁾や抗ヒト IgE 抗体が開発されている。IgE との結合は Fc ϵ RI α 鎖により行われるので、遺伝子組み換えにより作製された細胞外領域のみの Fc ϵ RI α 鎖は、IgE を捕捉し抗原刺激を遮断する。抗ヒト IgE 抗体は、IgE の Fc ϵ RI 結合部位に対するヒト型化抗体で、遊離した IgE を捕捉する。Phase III の臨床試験ではダニ特異的 IgE 抗体陽性患者の血清中の遊離 IgE 値は限界値以下となった。週1回の静脈投与でこの効果は維持可能であったと報告されている²⁹⁾。

V 肥満細胞が発症に関与すると考えられる他の疾患

A 動脈硬化, 心肥大, 高血圧

ヒト循環血中でのアンギオテンシン I からアンギオテンシン II への変換の大部分はアンギオテンシン変換酵素 (ACE) に依存している。最近, alternative アンギオテンシン II 産生系として, キマーゼ, カリクレインやカテプシン G が報告されているが, 特にキマーゼの役割が大きく注目されている³⁰⁾。血中コレステロールの上昇に伴い, マクロファージがコレステロールを貪食すると活性化され, 種々のサイトカインを放出する。これらに反応して, 肥満細胞は遊走し, 組織キマーゼ活性が増加し, アンギオテンシン I をアンギオテンシン II へ変換する。アンギオテンシン II には血管収縮作用だけでなく, 血管平滑筋の肥大や増殖も促進することから, 動脈硬化や心肥大へと進展していくものと思われる。また, 先天性心疾患でみられる肺血管病変の成立にも同様の機序で肥満細胞が関与しているものと思われる³¹⁾。最近, 肥満細胞内のキマーゼは心筋細胞のアポトーシスを誘導することが報告され³²⁾, 心機能低下の要因の 1 つとなると考えられる。

B 多発性硬化症

Myelin oligodendrocyte glycoprotein 誘導性の自己免疫性脳脊髄炎は多発性硬化症のモデルマウスとし

て知られている。Secor ら³³⁾は, 正常の野生型マウスに比べ, 肥満細胞を欠損した W ミュータントマウスでは脳脊髄炎の発症頻度が低く, より軽症であったと報告している。このことは肥満細胞が多発性硬化症の発症に関連していることを示唆している。

C 乳児突然死候群 (SIDS)

SIDS の発症には多くの要因が関与していると考えられるが, 死因が明らかな乳児例に比して, SIDS 例では血中トリプターゼ濃度が高い³⁴⁾³⁵⁾ことから, 肥満細胞によるアナフィラキシーも一因と思われる。

終わりに

ヒト肥満細胞は気管支肺胞液や皮膚から採取されてきたが, 得られる細胞数と純度に限界があり, 詳細な検討は困難であった。培養方法を工夫することにより, 大量の肥満細胞が得られるアッセイ系が確立したことから, アレルギー性疾患患者における肥満細胞の特性が明らかとなり, 個々の患者に応じたオーダーメイドの治療も可能になると期待される。

謝 辞

本稿で紹介したヒト肥満細胞に関する研究成果は, 信州大学医学部小児科教授 小宮山 淳先生の御指導, 沢井信邦先生, 木下達也先生など多数の先生方との共同研究の結果であり, ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN: Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 381: 77-80, 1996
- 2) Echtenacher B, Mannel DN, Hultner L: Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 381: 75-77, 1996
- 3) Weidner N, Austen KF: Heterogeneity of mast cells at multiple body sites. Fluorescent determination of avidin binding and immunofluorescent determination of chymase, tryptase, and carboxypeptidase content. *Pathol Res Pract* 189: 156-162, 1993
- 4) Li L, Meng XW, Krilis SA: Mast cells expressing chymase but not tryptase can be derived by culturing human progenitors in conditioned medium obtained from a human mastocytosis cell strain with c-kit ligand. *J Immunol* 156: 4839-4844, 1996
- 5) Galli SJ: Mast cells and basophils. *Curr Opin Hematol* 7: 32-39, 2000
- 6) Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ: Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 291: 159-160, 1981
- 7) Suda T, Suda J, Ogawa M: Single-cell origin of mouse hemopoietic colonies expressing multiple lineages in variable combinations. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 6689-6693, 1983
- 8) Zsebo KM, Wypych J, McNiece IK, Lu HS, Smith KA, Karkare SB, Sachdev RK, Yuschenkov VN, Birkett NC, Williams LR: Identification, purification, and biological characterization of hematopoietic

- stem cell factor from buffalo rat liver-conditioned medium. *Cell* 63 : 195-201, 1990
- 9) Razin E, Ihle JN, Seldin D, Mencia-Huerta JM, Katz HR, LeBlanc PA, Hein A, Caulfield JP, Austen KF, Stevens RL : Interleukin 3 : a differentiation and growth factor for the mouse mast cell that contains chondroitin sulfate E proteoglycan. *J Immunol* 132 : 1479-1486, 1984
 - 10) Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD : Demonstration of the origin of human mast cells from CD34⁺ bone marrow progenitor cells. *J Immunol* 146 : 1410-1415, 1991
 - 11) Födinger M, Fritsch G, Winkler K, Emminger W, Mitterbauer G, Gadner H, Valent P, Mannhalter C : Origin of human mast cells : development from transplanted hematopoietic stem cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84 : 2954-2959, 1994
 - 12) Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD : Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34⁺, c-kit⁺, and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood* 94 : 2333-2342, 1999
 - 13) Kempuraj D, Saito H, Kaneko A, Fukagawa K, Nakayama M, Toru H, Tomikawa M, Tachimoto H, Ebisawa M, Akasawa A, Miyagi T, Kimura H, Nakajima T, Tsuji K, Nakahata T : Characterization of mast cell-committed progenitors present in human umbilical cord blood. *Blood* 93 : 3338-3346, 1999
 - 14) Sawai N, Koike K, Mwamtemi HH, Kinoshita T, Kurokawa Y, Sakashita K, Higuchi T, Takeuchi K, Shiohara M, Kamijo T, Ito S, Kato T, Miyazaki H, Yamashita T, Komiyama A : Thrombopoietin augments stem cell factor-dependent growth of human mast cells from bone marrow multipotential hematopoietic progenitors. *Blood* 93 : 3703-3712, 1999
 - 15) Furitsu T, Saito H, Dvorak AM, Schwartz LB, Irani AM, Burdick JF, Ishizaka K, Ishizaka T : Development of human mast cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 10039-10043, 1989
 - 16) Irani A-MA, Nilsson G, Miettinen U, Craig SS, Ashman LK, Ishizaka T, Zsebo KM, Schwartz LB : Recombinant human stem cell factor stimulates differentiation of mast cells from dispersed human fetal liver cells. *Blood* 80 : 3009-3021, 1992
 - 17) Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Mican JM, Zsebo KM, Metcalfe DD : Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34⁺ pluripotent progenitor cells. *J Immunol* 148 : 772-777, 1992
 - 18) Valent P, Spanblochl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H, Strobl H, Geissler K, Bettelheim P, Lechner K : Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 80 : 2237-2245, 1992
 - 19) Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, Irani A-MA, Schwartz LB, Inagaki N, Takei M, Ishizaka K, Zsebo KM, Gillis S, Ishizaka T : Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 735-739, 1993
 - 20) Sawai N, Koike K, Ito S, Mwamtemi HH, Kurokawa Y, Kinoshita T, Sakashita K, Higuchi T, Takeuchi K, Shiohara M, Miyazaki H, Kato T, Komiyama A : Neutrophilic cell production by combination of stem cell factor and thrombopoietin from CD34⁺ cord blood cells in long-term serum-deprived liquid culture. *Blood* 93 : 509-518, 1999
 - 21) Kinoshita T, Sawai N, Hidaka E, Yamashita T, Koike K : Interleukin-6 directly modulates stem cell factor-dependent development of human mast cells derived from CD34⁺ cord blood cells. *Blood* 94 : 496-508, 1999
 - 22) Zhang S, Anderson DF, Bradding P, Coward WR, Baddeley SM, MacLeod JD, McGill JI, Church MK, Holgate ST, Roche WR : Human mast cells express stem cell factor. *J Pathol* 186 : 59-66, 1998
 - 23) Nakahata T, Tsuji K, Tanaka R, Muraoka K, Okumura N, Sawai N, Takagi M, Itoh S, Ra C, Saito H :

- Synergy of stem cell factor and other cytokines in mast cell development, In : Kitamura Y, Yamamoto S, Galli SJ, Greaves MW (eds) : Biological and molecular aspects of mast cell and basophil differentiation and function. pp 13-24, Raven Press Ltd, New York, 1995
- 24) Toru H, Eguchi M, Matsumoto R, Yanagida M, Yata J, Nakahata T : Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 91 : 187-195, 1998
 - 25) Valent P, Schmidt G, Besemer J, Mayer P, Zenke G, Liehl E, Hinterberger W, Lechner K, Maurer D, Bettelheim P : Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood* 73 : 1763-1769, 1989
 - 26) Durand B, Miglificio G, Yee NS, Eddleman K, Huima-Byron T, Miglificio AR, Adamson JW : Long-term generation of human mast cells in serum-free cultures of CD34⁺ cord blood cells stimulated with stem cell factor and interleukin-3. *Blood* 84 : 3667-3674, 1994
 - 27) Kinoshita T, Koike K, Mwamtemi HH, Ito S, Ishida S, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Higuchi T, Takeuchi K, Sawai N, Shiohara M, Kamiyo T, Kawa S, Yamashita T, Komiyama A : Retinoic acid is a negative regulator for the differentiation of cord blood-derived human mast cell progenitors. *Blood* 95 : 2821-2828, 2000
 - 28) Ra C, Kuromitsu S, Hirose T, Yasuda S, Furuichi K, Okumura K : Soluble human high-affinity receptor for IgE abrogates the IgE-mediated allergic reaction. *Int Immunol* 5 : 47-54, 1993
 - 29) Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA : The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early-and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1828-1834, 1997
 - 30) Urata H, Nishimura H, Ganten D : Chymase-dependent angiotensin II forming systems in humans. *Am J Hypertens* 9 : 277-284, 1996
 - 31) Hamada H, Terai M, Kimura H, Hirano K, Oana S, Niimi H : Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 1303-1308, 1999
 - 32) Hara M, Matsumori A, Ono K, Kido H, Hwang MW, Miyamoto T, Iwasaki A, Okada M, Nakatani K, Sasayama S : Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells in vitro. *Circulation* 100 : 1443-1449, 1999
 - 33) Secor VH, Secor WE, Gutekunst CA, Brown MA : Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med* 191 : 813-822, 2000
 - 34) Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, Irani AM, Smialek J, Mirchandani HG, Schwartz LB : Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 250-256, 1994
 - 35) Holgate ST, Walters C, Walls AF, Lawrence S, Shell DJ, Variend S, Fleming PJ, Berry PJ, Gilbert RE, Robinson C : The anaphylaxis hypothesis of sudden infant death syndrome (SIDS) : mast cell degranulation in cot death revealed by elevated concentrations of tryptase in serum. *Clin Exp Allergy* 24 : 1115-1122, 1994

(H 12. 9. 28 受稿)