



「マスト細胞とカハール介在細胞の分化と癌化」

(平成 12～15 年度特別推進研究「mi 転写因子(MITF)によるマスト細胞の分化制御」)

所属(当時)・氏名：大阪大学生命機能研究科・教授・北村 幸彦
(現所属：塩野義製薬株式会社新薬研究所・顧問)

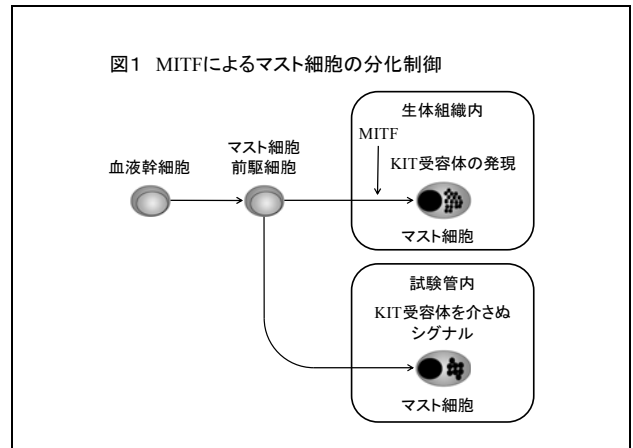
1. 研究期間中の研究成果

・背景

アレルギー反応を引き起こすマスト細胞の形成と機能の発現には、Stem Cell Factor というサイトカインとそのシグナルを伝える KIT 受容体が必須である。さらに KIT 受容体がマスト細胞中で作られるためには MITF という転写因子を必要としている。本研究はマスト細胞における MITF の役割を総合的に調べることを目的として行った。

・研究内容及び成果の概要

MITF を欠損するミュータントマウスの血液幹細胞は、マスト細胞以外の血球には正常に分化するが、マウスの組織内ではマスト細胞に分化しない。試験管内では、MITF を欠損している血液幹細胞も KIT 受容体を經由しないシグナルを用いてマスト細胞に分化するものの、その分化形質は異常であり、そのためマウスの組織内では分化できないと考えられる (図 1)。



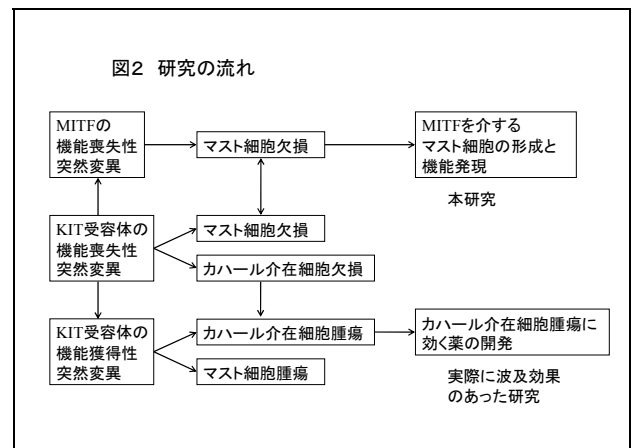
2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

本研究終了と同時に定年退職したので、それ以後自身では研究活動を行っていない。一方、長年にわたるマスト細胞とカハール細胞の分化と癌化の研究により、McCulloch and Till Award と日本学士院賞を授与された。研究分担者の 1 人伊藤彰彦は東京大学医科学研究所准教授として、本研究を続行・発展させており、現在は主に MITF の転写標的でマスト細胞の接着因子である SgIGSF の機能解析を行っている。

・波及効果

本研究自体の直接的な学問的・社会的波及効果が現在までに十分あったとはいえないが、本研究から派生して、平行的に進行したカハール介在細胞の癌化の研究は、それまで治療法のなかったカハール細胞の腫瘍(消化管間質細胞腫、Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST)の治療薬の開発に貢献するということ予想外の結果を生んだ (図 2)。



【科学研究費補助金審査部会における所見】

研究代表者は、マスト細胞（肥満細胞）研究の世界的権威であり、生体内でのマスト細胞の機能解析に必須なアイテムとして現在多くの研究者が利用しているマスト細胞欠損マウスの発見者としても広く知られている。このマウスの解析からマスト細胞分化・増殖にかかわる因子 SCF とその受容体 KIT を同定し、更に本特別推進研究で対象になった転写因子 M I T F の標的遺伝子 SgIGSF の同定に成功するなど、研究期間中に多くの研究成果をあげ、インパクトの高い国際雑誌に多数論文を発表した。研究代表者は、特別推進研究の終了後、所属研究機関を定年退職されたためその後の発展という点では評価対象外ということになるが、研究分担者を中心として研究が継続・発展した。特に、接着分子 SgIGSF を介するマスト細胞と他の細胞（繊維芽細胞、神経細胞、平滑筋細胞）との会合の重要性が明らかにされるなど、多くの論文が発表されている。したがって、グループとして研究は順調に発展したといえる。

また、研究代表者は、実験病理学・血液学の分野において、きわめて高い評価を受けており、平成 17 年には日本学士院賞を授与されている。それまで細胞レベルで研究されていたマスト細胞の分化制御機構を遺伝子発現調節のレベルまで掘り下げて明らかにした功績は高く評価される。特に、マスト細胞の基本原理の解明にとどまらず、アレルギー関連以外でのマスト細胞の生理的意義として、細菌感染症に対する生体防御、ハチ、ヘビ毒に対する解毒作用、紫外線照射によって引き起こされる皮膚炎症の抑制など新しい機能に関与することを見出した功績は大きい。また、医療の分野においても研究代表者の発見を基に、慢性骨髄性白血病治療薬（イマニチニブ）が消化管間質細胞腫に適応されたことは、本特別推進研究を含めた研究代表者の研究の学界への貢献度、波及効果がきわめて大きいことを示している。