

新たな好酸球細胞死を反映するバイオマーカーの可能性

福地 峰世¹⁾, 植木 重治²⁾

¹⁾秋田大学医学部附属病院 歯科口腔外科, ²⁾秋田大学大学院 総合診療・検査診断学講座

(accepted 14 April 2022)

Possible biomarker reflecting novel eosinophil cell death

Mineyo Fukuchi¹⁾ and Shigeharu Ueki²⁾

¹⁾Department of Dentistry and Oral Surgery, Akita University School of Medicine

²⁾Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Key words : eosinophil, ETosis, galectin-10, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

はじめに

アレルギー疾患に対する治療は近年、生物学的製剤が登場するなど、新たな局面を迎えている。アレルギー疾患の多くは好酸球の関与を伴うが、新しく報告された細胞死である好酸球 ETosis がアレルギーの病態に関与することが報告されている。好酸球は骨髄で成熟した後これ以上分化しない“end-stage”細胞であり、好酸球の細胞死が果たす役割は重要な意義を持つと考えられる。好酸球は galectin-10 と呼ばれる好酸球にほぼ特異的な蛋白を有しており、炎症局所の galectin-10 濃度が病勢を反映するマーカーとなる可能性が報告されている。我々は好酸球 ETosis のメカニズムを検討し、ETosis における galectin-10 の動態を調べるとともに、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における好酸球 ETosis と血清 galectin-10 の意義について検討を行ったので、本研究内容を概説する。

1. 好酸球と ETosis とは

好酸球が白血球の中の独立した細胞として報告されたのは約 140 年前であり、1879 年に Paul Ehrlich により細胞内に好酸性を示す顆粒があることが報告され、以降好酸球、eosinophil と呼ばれるようになった。この報告以降、好酸球に関する研究が盛んとなり、古くから寄生虫感染やアレルギー性炎症に関与することが報告されてきた。好酸球は白血球の 1~4% を占める顆粒球であるが、組織中にはその 100 倍程度存在するとされており、血管内から組織へ遊走して機能を発揮する。好酸球の機能は免疫反応だけではなく、脂質の代謝や組織の再構築など多様な役割を持っていることも分かっていた¹⁾。好酸球を特徴付けるのは顆粒であり、1つの細胞に 200 個ほどの顆粒を持っており、強い細胞傷害作用をもつ 4 種類の顆粒蛋白 MBP (major basic protein), EPO/EPX (eosinophil peroxidase), ECP (eosinophil cationic protein), EDN (eosinophil-derived neurotoxin) が貯蔵されている。これらの顆粒蛋白はそれぞれ抗微生物作用や樹状細胞、好中球の活性化など炎症反応を修飾する作用がある²⁾。好酸球は好中球と比べ貪食能が低く、これらの傷害性のある顆粒を放出すること(脱顆粒)は好酸球の重要な免疫機構である。好酸球の脱顆粒メカニズムは生きた細胞による脱顆粒と細胞崩壊を伴う脱顆粒の大きく 2 つに分けられる。エキソサイトーシス, piecemeal degranulation は生きた好酸球による脱顆粒であり、非選択的に顆粒内

Corresponding Author : Mineyo Fukuchi
Department of Dentistry and Oral Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL : +81-18-884-6188
FAX : +81-18-884-6188
E-mail : mfukuchi@med.akita-u.ac.jp
令和 4 年 2 月 14 日 秋田医学会学術奨励賞受賞記念講演

容物を放出するのがエキソサイトーシスであり、選択的に顆粒内容物を放出するのは *piecemeal degranulation* と考えられている。一方で細胞崩壊を伴う脱顆粒はその名の通り細胞死の結果生じる脱顆粒であり、崩壊型脱顆粒とも呼ばれ、この本態は好酸球 ETosis である。

ETosis の研究は 2004 年に Brinkmann が好中球から網状の DNA (Neutrophil extracellular traps, 細胞外トラップ) が放出され、細菌を捕捉することを報告したのが始まりである³⁾。2007 年には細胞外トラップを伴う細胞死はアポトーシスやネクローシスとは異なる細胞死によるものであることが報告され、ETosis (Extracellular trap cell death) と呼ばれるようになった^{4,5)}。ETosis はアポトーシスのようなカスパーゼ経路の活性化や核の濃縮、DNA の断片化は伴わず、ETosis の過程で核の脱凝集が生じ、最終的には細胞膜が破綻し、網状の DNA が細胞外に放出される (図 1)。2013 年に植木らは好酸球でも ETosis が生じることを報告したが⁶⁾、好中球と好酸球では異なる点がある (図 2)^{7,8)}。好中球 ETosis では顆粒の膜は細胞内にて崩壊し、線

維状の DNA に付着した状態で放出されるが、好酸球では顆粒膜は保たれたまま放出される⁷⁾。この好酸球由来の遊離顆粒は組織に沈着し、細胞外で IFN- γ などの刺激によって ECP などの傷害性のある顆粒蛋白を放出し、好酸球性炎症を増幅させる作用がある⁹⁾。好酸球 ETosis により形成された細胞外トラップは好中球と比べて太く、安定であり、組織に長く沈着し、粘性の高い分泌物を形成に寄与することが示唆されている⁷⁾。好酸球 ETosis が炎症局所で確認された疾患は様々な報告があるが、喘息や COPD、好酸球性副鼻腔炎、線維索性唾液管炎など管腔内で粘調性の高い粘液を生じる疾患が多いのが特徴である¹⁰⁻¹²⁾。ETosis の本来の目的は網状の DNA により微生物を捕捉し、殺菌作用を発揮する免疫機構であるが、過剰な場合には顆粒蛋白やヒストンによる組織傷害や管腔内に貯留した分泌物の粘性を高めるなど病的となる。近年、好酸球に関する研究は盛んに行われているが、好酸球はヒトとマウスでは細胞内構造や含有する蛋白に違いがあるため、ヒト末梢血好酸球を用いて研究を行うことが必要となる。従来は様々なステップを経て末梢血から好

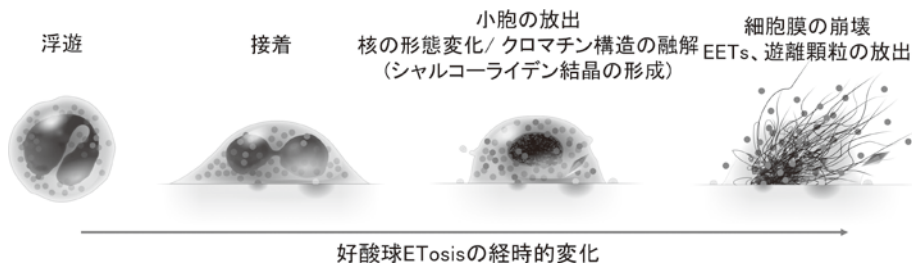


図 1 好酸球 ETosis のプロセス
活性化した好酸球は核の形態変化が生じ、最終的には細胞崩壊を来す。30～120 分程度で比較的早い時間で反応が生じる。(文献 23 より改変)

	好中球ETosis (NETosis)	好酸球ETosis (EETosis)
誘導因子	LPS、真菌、細菌、PMA、GM-CSF+C5a、IL-8、PAF、S100蛋白、MPO-ANCAなど	PMA、A23187、IL-5+PAF、Immobilized IgG、Immobilized IgA、 <i>A.fumigatus</i> など
顆粒の状態	細胞内で崩壊、細胞外トラップに付着して放出	顆粒膜は保持
細胞外トラップの太さ	5-10nm	25-35nm
細胞外トラップの安定性	エラスターゼなどのプロテアーゼを放出・付着するため経時的に崩壊	プロテアーゼをあまり有しておらず安定
細胞外トラップの性状	粘性が低い	粘性が高い
関連疾患	自己免疫疾患、敗血症、感染症、肺炎、COPD、虫垂炎、糖尿病、アルツハイマー病、歯周炎など	喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性副鼻腔炎、クローン病、好酸球増多症、好酸球性胃腸炎、黄砂乳性中耳炎、COPD、ABPAなど

図 2 好中球 ETosis と好酸球 ETosis の違い
好中球と好酸球は刺激の種類や構造に違いがあり、それぞれの関連疾患の病態と関連する可能性がある (文献 7, 8 より引用)。

酸球を分離していたが、最近では比較的短時間で少ないステップで分離可能なキットも登場しており、好酸球研究は発展してきている¹³⁾。しかし、ETosisのメカニズムについて未だ明らかではない部分が多い。

2. 好酸球 ETosis とヒストンのシトルリン化

好中球 ETosis ではヒストンのシトルリン化はクロマチン構造を弛緩させ、細胞外トラップの形成を促進することが報告されており、好中球 ETosis におけるヒストンのシトルリン化には Ca イオンや活性酸素が関係し、PAD4 を介するとされている¹⁴⁾。2018 年にアレルギー性気管支肺アスペルギルス症患者の粘液栓を免疫染色すると、シトルリン化ヒストン H3 陽性像が認められることが報告されたが、アポトーシスとの相違など詳細な検討は未だなされていなかった¹⁵⁾。本研究では末梢血より好酸球を高純度分離し、アポトーシス、ネクローシス、ETosis をそれぞれ誘導し、シトルリン化ヒストン H3 による免疫染色、ウェスタンブロッ

ティングにより検討した。ETosis、アポトーシスではヒストンのシトルリン化は認めるが、ネクローシスではヒストンのシトルリン化は認めなかった。線維状のシトルリン化陽性の細胞外トラップは認めたのは ETosis のみであり、線維状のヒストンのシトルリン化陽性像は ETosis を示す指標となることが示された(図 3)。

3. 好酸球 ETosis における galectin-10 の動態

好酸球におけるプロテオミクス解析によると顆粒蛋白である EDN は 2 番目、MBP は 9 番目に多く、好酸球に特徴的な主要な蛋白であると言える。そのほか上位を占めるのはアクチンやヒストンが主であるが、galectin-10 は 5 番目を占める蛋白であり、好酸球構成蛋白のうち顆粒以外の 10% を占めることから好酸球の主要な蛋白であると考えられる^{16,17)}。Galectin-10 は好酸球性炎症の病理学的特徴であるシャルコーライデン結晶を構成する蛋白であり、galectin-10 は好酸球の

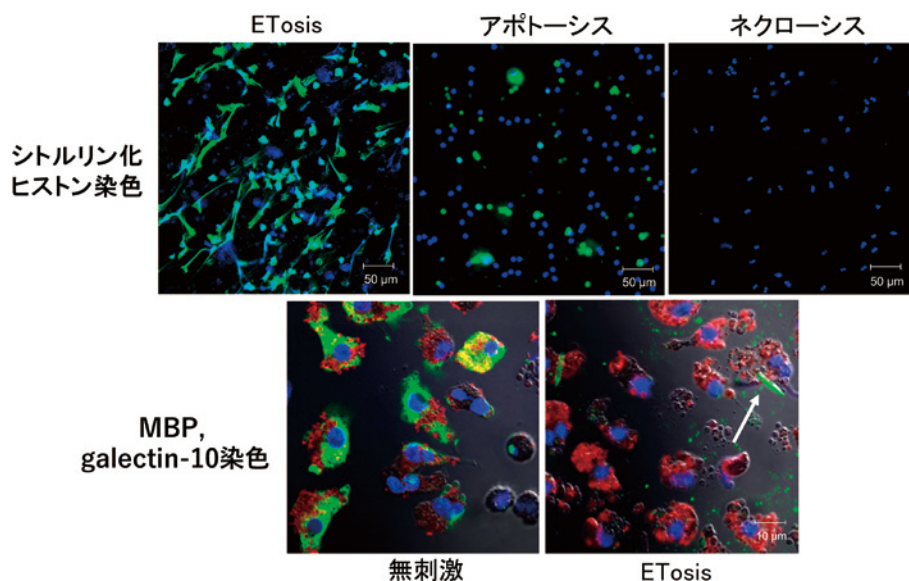


図3 好酸球 ETosis におけるヒストンのシトルリン化と galectin-10、MBP 染色 (文献 28 より改変)

上段：末梢血好酸球に対して各細胞死を誘導し、シトルリン化ヒストン H3 による免疫染色を行うと、ETosis のみ線維状のシトルリン化ヒストン陽性像が認められる。(青：DNA、緑：シトルリン化ヒストン H3)

下段：末梢血好酸球に ETosis を誘導すると galectin-10 は染色されず、MBP のみ陽性となる。顆粒はその内容を保ったまま放出され、galectin-10 は細胞崩壊に伴って細胞外に放出される。(赤：MBP、青：DNA、緑：galectin-10) ETosis を来した細胞の周囲に galectin-10 陽性のシャルコーライデン結晶が認められる (矢印)。

ほかには好塩基球や制御性 T 細胞にも含まれることが分かっているが¹⁸⁾、好酸球では特に大量に含まれている¹⁹⁾。好酸球における galectin-10 の局在については長年議論されていたが、2020 年に galectin-10 は好酸球の細胞質に存在しており、顆粒内には存在しないことが分かった¹⁷⁾。2018 年にはシャルコーライデン結晶の形成は好酸球 ETosis の過程で生じることも分かっており、好酸球 ETosis とシャルコーライデン結晶、構成蛋白 galectin-10 は関連が深いことも示唆される²⁰⁾。好酸球に特徴的な蛋白である顆粒蛋白と galectin-10 に着目し、好酸球 ETosis の過程における蛋白の動態を調べることとした。

末梢血より高純度分離した好酸球を用いて ETosis を誘導し、顆粒蛋白 MBP、galectin-10 による免疫染色を行い、共焦点顕微鏡で観察した。無刺激の好酸球では細胞質内に顆粒蛋白と galectin-10 の存在が確認されたが、ETosis を誘導した好酸球では MBP のみ陽性であり、galectin-10 は染色されなかった (図 3)。MBP と galectin-10 で染色された面積比を画像処理ソフトにて算出し、MBP/galectin-10 面積比を Cytolysis index とした。無刺激の好酸球と ETosis を誘導した好酸球では有意に Cytolysis index が高くなることが分かり、Cytolysis index は好酸球 ETosis の免疫染色における客観的指標となる可能性が考えられた。次に末梢血好酸球に ETosis を誘導し、その培養液上清中に含まれる蛋白を調べたところ、分離した好酸球を粉碎して作製したライセートの蛋白量を 100% とすると、LDH は 51%、galectin-10 は 45% が ETosis によって放出されることが分かったが、顆粒蛋白はわずか 7% であった。この結果より、galectin-10 は細胞外に放出されるが、顆粒蛋白は顆粒膜が保たれたまま放出されることが示唆された。

4. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫における好酸球 ETosis

これまでの研究結果をもとに実際の病理組織でもヒストンのシトルリン化、galectin-10、MBP 染色で in vitro と同様の所見が得られるのか検討を行うこととした。本研究では好酸球性多発血管炎性肉芽腫 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) 患者から得られた病理組織を用いた。EGPA は好酸球が関連する難治性の血管炎であり、肺や消化管、皮膚など多臓器を傷害する²¹⁾。好酸球が関連することは分

かっているが、好酸球 ETosis との関連は検討されたことはなかった。EGPA 患者から得られた病理組織を in vitro と同様にシトルリン化ヒストン H3 染色、MBP、galectin-10 による染色を行った。シトルリン化ヒストン H3 染色では同一視野を HE 染色に観察し、崩壊した好酸球と線維状のヒストンのシトルリン化陽性像が一致することが確認でき、好酸球 ETosis が生じていることが示された。MBP、galectin-10 による染色においても崩壊した好酸球は MBP のみが陽性となる様子が観察され、in vitro と同様の結果が得られた。電子顕微鏡による観察でも EGPA 患者の病理組織では好酸球 ETosis が生じていることが分かり、EGPA では好酸球 ETosis が生じていることが示された。一方で電子顕微鏡による観察ではアポトーシスやネクローシスしている細胞は確認できなかった。ETosis はアポトーシスと異なり、find-me シグナルを出さないため、マクロファージに処理されず、組織中に長くその痕跡が残ることがその理由と考えられる。過去の報告でも喘息患者の病的な気道粘膜でも好酸球のアポトーシスが認められることは稀であると報告されている²²⁾。

今回の検討では免疫染色による手法で好酸球 ETosis が生じることを示したが、従来は電子顕微鏡観察にて好酸球の崩壊像を示すことが確実な方法であり、好酸球 ETosis の標準的な評価方法は確立されていなかった。シトルリン化ヒストン H3 や MBP、galectin-10 による免疫染色による方法は電子顕微鏡観察よりも比較的簡便に施行でき、アポトーシスやネクローシスとも区別可能な方法であることから、この免疫染色による手法は病理組織において好酸球 ETosis を評価する方法になると考えている²³⁾。

5. 好酸球 ETosis の血清バイオマーカー

In vitro と EGPA の病理組織の検討から、galectin-10 は ETosis の際に細胞外に放出することが分かったため、顆粒蛋白や galectin-10 は血清中の濃度に影響するのか検討することにした。健常群と喘息群、活動性 EGPA 群と寛解 EGPA 群に分けて顆粒蛋白と galectin-10 濃度を検討すると、好酸球数で補正して算出した結果、galectin-10 濃度は活動性 EGPA 群で他の群と比べて有意に高値であることがわかった。また、EGPA の疾患重症度スコア (BVAS スコア) は血清顆粒蛋白濃度では有意差がなかったが、血清 galectin-10

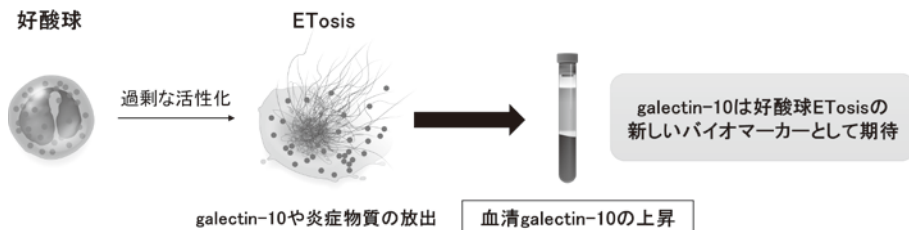


図4 好酸球 ETosis における galectin-10 の放出とバイオマーカーとしての可能性 (文献 28 より改変)
過剰に活性化した好酸球は galectin-10 を細胞外に放出し、疾患重症度に応じて血清 galectin-10 は有意に高値となる。血清 galectin-10 濃度は好酸球 ETosis のバイオマーカーとなる可能性がある。

濃度のみ正の相関を示した。さらに、好酸球を正に調節するサイトカインである IL-5 の血清中の濃度を調べてみると活動性 EGPA 群での有意に高値であり、血清 galectin-10 濃度と IL-5 濃度は正の相関を示すことがわかった。EGPA においては IL-5 やそのほか自己抗体などとの共刺激によって好酸球 ETosis が誘導されると考えられた。galectin-10 は顆粒内には存在せず、ETosis 以外の脱顆粒では放出されないため¹⁶⁾、血清 galectin-10 濃度は組織中での好酸球 ETosis の程度を反映するバイオマーカーとなり得ることが示唆された (図 4)。

今回の検討では、血清中の galectin-10 濃度と顆粒蛋白濃度は異なる結果となったが、顆粒蛋白は採血後の試験管内で凝固する過程でも脱顆粒することにより放出されるため²⁴⁾、ETosis を反映したものではない可能性がある。また、ETosis により放出された遊離顆粒はカチオン性が強く、炎症組織に沈着しやすい。特に MBP は皮膚組織に 6 週にわたり沈着しており、顆粒蛋白は末梢循環に入りにくいことも血清顆粒蛋白濃度が galectin-10 と比較して低い原因であると考えられる^{25,26)}。我々の検討では EGPA で血清 galectin-10 濃度が上昇することが示されたが、今後様々な好酸球性炎症疾患でも血清 galectin-10 濃度の上昇が認められるのか検討できれば好酸球 ETosis のマーカーとして確立できるかもしれない。例えば、EGPA におけるメボリズムの国際共同第 III 相試験として行われた MIRRA 試験において寛解となった患者は 3 割程度であるため²⁷⁾、高価な分子標的薬の使用に際して血清 galectin-10 が治療効果予測や治療効果判定に使用可能となることが期待される。

さいごに

本研究では、好酸球 ETosis では galectin-10 が細胞外に放出されることを in vitro から実際の病理組織、血液検体で示すことができた²⁸⁾。Galectin-10 は体内では好酸球しかほぼ保有せず、ほかの脱顆粒様式では放出されないことから、血清 galectin-10 濃度は全身的に好酸球 ETosis が生じていることを反映している可能性が高い。また、今回の研究では好酸球 ETosis とシトルリン化ヒストンの関連についても初めて示すことができ、好酸球 ETosis が生じるメカニズムの一部が解明されたと言える。今後も好酸球 ETosis のメカニズムを調べることによって血清 galectin-10 のバイオマーカーとしての有用性、ETosis を抑制する治療法や傷害性を有する遊離顆粒や細胞外トラップを除去する治療法など、好酸球性炎症疾患・アレルギー疾患の診断、治療のさらなる進歩を目指したいと考えている。

謝 辞

本研究は総合診療・検査診断学講座植木重治教授のご指導の下、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座宮部結先生、実験助手の丹典子様、見澤里美様を始め、研究室の皆様のご指導、ご協力により今回の研究結果報告に至りました。また、相模原病院の上出庸介先生を始め他施設の先生方にも多大なるご協力を賜りました。皆様に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Weller, P.F. and Spencer, L.A. (2017) Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat. Rev. Immunol.*,

- 17, 746-760.
- 2) Miyabe, Y., Kobayashi, Y., Fukuchi, M., *et al.* (2021) Eosinophil-mediated inflammation in the absence of eosinophilia. *Asia Pac. Allergy*, **11**, e30.
- 3) Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., *et al.* (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, **303**, 1532-1535.
- 4) Fuchs, T.A., Abed, U., Goosmann, C., *et al.* (2007) Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.*, **176**, 231-241.
- 5) Steinberg, B.E. and Grinstein, S. (2007) Unconventional roles of the NADPH oxidase : signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci. STKE*, **2007**, pe11.
- 6) Ueki, S., Melo, R.C., Ghiran, I., Spencer, L.A., Dvorak, A.M. and Weller, P.F. (2013) Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*, **121**, 2074-2083.
- 7) Ueki, S., Konno, Y., Takeda, M., *et al.* (2016) Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps : Their presence in secretions and functional attributes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**, 258-267.
- 8) 松久明生, 奥井 文, 堀内祥行 (2018) 感染と NETs (neutrophil extracellular traps) 形成の関わりから敗血症と自己免疫疾患を眺める. *日本細菌学雑誌* **73**, 171-191.
- 9) Neves, J.S., Perez, S.A., Spencer, L.A., *et al.* (2008) Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated secretory organelles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **105**, 18478-18483.
- 10) 有馬実咲, 福地峰世, 植木重治 (2021) 好酸球の細胞死からみた好酸球性肺炎患. *呼吸器内科* **40**, 264-269.
- 11) 川村善宣, 植木重治, 福地峰世ら (2020) 先端医学講座 線維索性唾液腺管炎 好酸球細胞外トラップによる唾液管閉塞の可能性. *アレルギーの臨床* **40**, 1087-1091.
- 12) Kawamura, Y., Ikeda, R., Hori, T., *et al.* (2020) Sialodochitis fibrinosa : Salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps? *Oral Dis.*, **26**, 1459-1463.
- 13) Fukuchi, M., Ueki, S., Saito, H., *et al.* (2019) Comparison of CD16-negative selection vs. MACSpress system for isolation of blood eosinophils. *Allergol. Int.*, **68s**, S11-s3.
- 14) Rohrbach, A.S., Slade, D.J., Thompson, P.R. and Mowen, K.A. (2012) Activation of PAD4 in NET formation. *Front. Immunol.*, **3**, 360.
- 15) Muniz, V.S., Silva, J.C., Braga, Y.A.V., *et al.* (2018) Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 571-585 e7.
- 16) Wilkerson, E.M., Johansson, M.W., Hebert, A.S., *et al.* (2016) The Peripheral Blood Eosinophil Proteome. *J. Proteome Res.*, **15**, 1524-1533.
- 17) Melo, R.C.N., Wang, H., Silva, T.P., *et al.* (2020) Galectin-10, the protein that forms Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J. Leukoc. Biol.*, **108**, 139-149.
- 18) Kubach, J., Lutter, P., Bopp, T., *et al.* (2007) Human CD4+CD25+ regulatory T cells : proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood*, **110**, 1550-1558.
- 19) 福地峰世, 古谷千香子, 植木重治 (2020) 注目される Charcot-Leyden 結晶 歴史的背景と最新研究. *臨床免疫・アレルギー科* **74**, 394-399.
- 20) Ueki, S., Tokunaga, T., Melo, R.C.N., *et al.* (2018) Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*, **132**, 2183-2187.
- 21) Furuta, S., Iwamoto, T. and Nakajima, H. (2019) Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol. Int.*, **68**, 430-436.
- 22) Erjefält, J.S. and Persson, C.G. (2000) New aspects of degranulation and fates of airway mucosal eosinophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, 2074-2085.
- 23) Fukuchi, M., Miyabe, Y., Furutani, C., *et al.* (2021) How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergol. Int.*, **70**, 19-29.
- 24) Imai, C., Yamazaki, H., Tanaka, Y., Matsunaga, M., Numata, O. and Torigoe, K. (1999) Ratio of eosinophil cationic protein/eosinophil count as a new marker in children with acute asthma. *Pediatr. Int.*, **41**, 142-146.
- 25) Klion, A.D., Ackerman, S.J. and Bochner, B.S. (2020) Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu. Rev. Pathol.*, **15**, 179-209.
- 26) Davis, M.D., Plager, D.A., George, T.J., Weiss, E.A.,

- Gleich, G.J. and Leiferman, K.M. (2003) Interactions of eosinophil granule proteins with skin : limits of detection, persistence, and vasopermeabilization. *J. Allergy Clin Immunol.*, **112**, 988-994.
- 27) Wechsler, M.E., Akuthota, P., Jayne, D., *et al.* (2017) Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N. Engl. J. Med.*, **376**, 1921-1932.
- 28) Fukuchi, M., Kamide, Y., Ueki, S., *et al.* (2021) Eosinophil ETosis-mediated release of galectin-10 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.*, **73**, 1683-1693.