

慢性アレルギー炎症にかかわる細胞系列とサイトカイン

久保允人

免疫反応においてT細胞は司令塔的役割をもつ細胞として知られており、これまで「アレルギー病態＝Th2（2型ヘルパーT）細胞による反応」と考えられていた。ところが、炎症が慢性化した状況では、必ずしもTh2細胞だけがアレルギー炎症を構成するサイトカインを産生するわけではなく、通常は抑制的に働くと考えられてきたTh1細胞でも、可塑的变化によりアレルギー炎症をひき起こすサイトカインを産生できる能力を獲得することが示された。また、T細胞のみならず肥満細胞（マスト細胞）や好塩基球なども慢性アレルギー炎症にかかわることが示されるようになり、アレルギーに対する考え方を改める必要が出てきたといえる。そこで本稿では、Th1細胞におけるTh2サイトカインの可塑的発現と慢性アレルギーにおける肥満細胞や好塩基球の機能について紹介していく。

キーワード ● ヘルパーT細胞, 肥満細胞, 好塩基球, IL-13

はじめに

喘息やアトピー性皮膚炎には、血中のIgE抗体価が高いI型アレルギーに属するアトピー型とIgE抗体が関与しない非アトピー型が存在することが知られており、従来から考えられていた「アレルギー病態＝Th2細胞による反応」では説明しきれない事象が数多く認められている¹⁾。また、非常に強いショック症状を伴うアナフィラキシー反応においてもIgE抗体によるものと、Th2反応が関与しないIgG抗体によって起こる2つのタイプの存在もこの考え方を裏付けるものとなっている^{2)～4)}。

これまでTh1はどちらかという、サイトカインIFN- γ を産生することでアレルギーを抑制するT細胞と考えられてきた。しかし近年、Th1細胞は、環境次第でアレルギー性炎症を促進してしまうケースがあることが報告されるようになった。実際、喘息モデルマ

ウスにおけるOVA（卵白アルブミン）に対する喘息病態は、同じ抗原特異性をもったTh1細胞の移入によって改善されないだけでなく、ときには増悪につながる⁵⁾。これは、一度Th1に分化したT細胞でも、環境に応じてTh2サイトカインを産生しうることによって説明されようとしている⁶⁾⁷⁾。このことは、Th1は分化の最終段階にあるわけではなく、これまで産生がストップされていたサイトカインを産生する余力を残していることを示すものであった。この考え方は、2004年に中西らのグループによって報告された⁸⁾。これはたとえTh1細胞でもIL-18が存在する環境下に置かれると、Th2サイトカイン、IL-13を産生しはじめるという実験事実に基づくものである。さらに、われわれも、Th1細胞は慢性的な抗原刺激を受けることによりIL-13を産生する能力を獲得することを見出している⁹⁾。このことは、これまでアレルギーとは無関係と考えられてきたTh1反応も、慢性症状が

Regulation of chronic allergic responses by immune cells and cytokines

Masato Kubo : Division of Biotechnology, Research Institute for Biological Sciences, Tokyo University of Science/Research Center for Allergy and Immunology, RIKEN Yokohama Institute (東京理科大学生命科学研究分子病態部門/理化学研究所横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター)

続くことによりアレルギー反応へと転化していくことを示唆していた。

これまで、肥満細胞（マスト細胞）と好塩基球はエフェクター細胞としてアレルギー反応を制御する細胞と考えられていた。最近になって、肥満細胞や好塩基球も慢性アレルギーに関与することが報告されるようになった。本稿では、T細胞、肥満細胞、好塩基球それぞれの細胞が、慢性アレルギーにおいて異なる働きを担っていることについて最近の知見を中心に紹介する。

1 アレルギー病態における Th2 サイトカインの役割

Th2細胞から産生されるサイトカインとしては、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13が知られており、アレルギー病態と関連するものが多く含まれる。そのなかでもIL-4とIL-13は特にアレルギー病態と関連が深い。IL-4はBリンパ球に働きIgEの抗体産生を誘導するとともに、T細胞に働くことによりTh2細胞の分化を誘導する。これに対して、IL-13はその受容体は気管支上皮細胞や気管支平滑筋細胞や気道上皮細胞などに恒常的に発現している¹⁰⁾。気道上皮細胞に働いたIL-13は、線維芽細胞におけるeotaxinの産生を誘導して好酸球を集める¹¹⁾。また、線維芽細胞の細胞外マトリクスタンパク質periostinの発現を誘導して線維化を制御することで慢性炎症を惹起する¹²⁾。また、平滑筋細胞に対しては筋収縮亢進をひき起こすことで喘息病態を形成する¹³⁾。IL-13が直接気道上皮に働いて喘息を起こすことは、アンタゴニストとして働くIL-13受容体とIgG1Fcの融合タンパク質の投与は喘息病態を改善することで証明されている^{14) 15)}。これらのことから、IL-4はアレルギー反応の誘導に、IL-13はエフェクターとして機能するTh2サイトカインといえる。近年行われたGWASの結果から、IL-13遺伝子に存在する一塩基多型（SNP）がアレルギー性喘息と遺伝学的に非常に高い相関がみられ、このことはヒトの疾患におけるIL-13のエフェクターサイトカインとしての重要性を直接的に示す事例といえる^{16) 17)}。

2 慢性アレルギー状態における Th1 細胞からのIL-13の誘導メカニズム

これまで長い間、このIL-13を産生するT細胞は、Th2細胞だと信じ込まれてきたが、近年innate lymphoid cell（自然免疫のリンパ系細胞）などを含め、その産生源は多様であることが知られるようになった。T細胞では、Th1細胞においてIL-18が存在する環境下や、慢性的に抗原刺激が続くとIL-13を産生できることが明らかにされている^{8) 18)}。Th2が存在しないIL-4欠損マウスにおいて、OVAを抗原として気道性過敏反応（AHR）を誘導すると、IL-13産生とともに喘息のマーカーとなる気道収縮および気道への好酸球の浸潤が認められる。IL-13遺伝子の発現制御は、これまでTh2細胞分化のマスター転写因子であるGATA3によって制御されると考えられてきた。実際、Th2細胞の場合、GATA3コンディショナル欠損マウスでの解析¹⁹⁾とGATA3によって制御を受けているIL-13遺伝子のプロモーターを欠損させたマウスを使った解析からもその重要性が証明されている。

しかしながら、IL-13を産生できるTh1細胞では、慢性抗原刺激を受けた場合でもGATA3の発現は非常に低いレベルに留まっており、このIL-13の発現は、GATA3以外の因子によって制御されることが想定された。そこで、本村らはマイクロアレイ解析を用いて、GATA3以外のIL-13制御分子として基本ロイシンジッパー転写因子であるE4BP4を、Th1細胞におけるIL-13の発現を制御する分子として同定した（図1）⁹⁾。E4BP4は従来概日リズムを抑制的に制御する転写因子として同定された分子である。ところが、この分子はNK細胞の分化制御因子、CD8樹状細胞（DC）の分化制御因子として働くことなど、免疫系においてもさまざまな局面で活躍している。Th1細胞におけるE4BP4の強制発現はIL-13のみならずIL-10の産生を誘導する一方、E4BP4を欠損したTh1細胞では、IL-10とIL-13の産生が完全に消失した。E4BP4は、Th1細胞におけるIL-10・IL-13の可塑的発現を制御する転写因子であった。

一方、IL-18もまたTh1細胞におけるIL-13の可塑的発現を制御する経路として報告されている。しかし

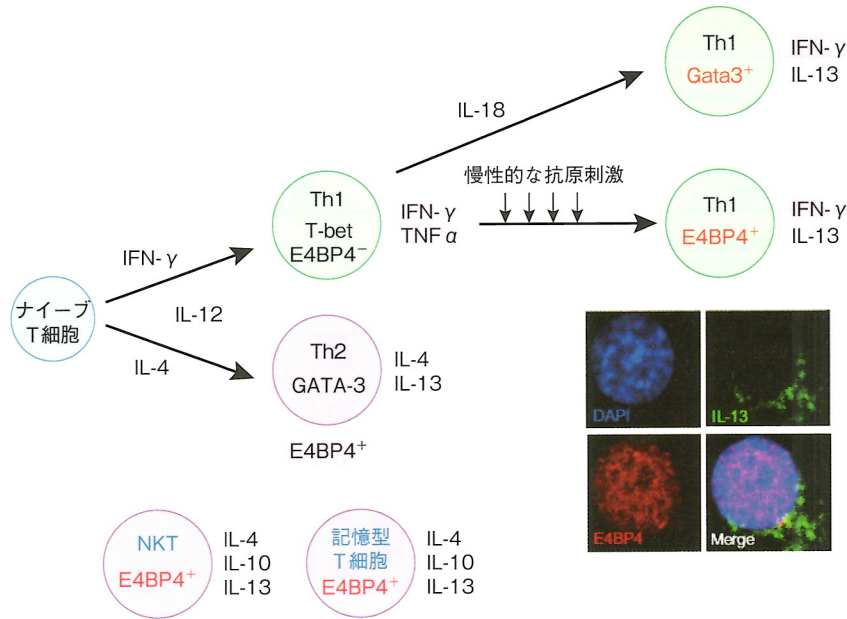


図1 T細胞サブセットにおけるIL-13産生

Th2サイトカインIL-13は、主にTh2細胞から産生されると考えられてきたが、Th1細胞でも慢性的抗原刺激が加わることでIL-13を産生できるようになる。また、このサイトカインはNK細胞や記憶型T細胞からも産生され、その産生は転写因子E4BP4で制御される

ながらこの可塑的発現には、E4BP4は関与せず、従来から知られるGATA3が関与することが近年報告された²⁰⁾。IL-18はTh1細胞において微量のIL-4発現を誘導することにより、GATA3を発現させ、IL-13の発現が起こす働きをもっている(図1)。したがって、Th1細胞は置かれた環境下によって、可塑的発現を介して通常Th2から産生されるIL-13を産生することによって、炎症の慢性化に伴うアレルギー病態を構成することができる。

3 肥満細胞と好塩基球によるアレルギー制御

IgE抗体に対して高い親和性をもつFc受容体FceRIは、われわれの身体のなかで2種類の白血球だけが細胞表面にもつことがわかっている。その1つは肥満細胞、もう1つは好塩基球である。IgE抗体によるアレルギー反応は、即時型の耳介腫脹を伴うアレルギー反応、受身皮膚アナフィラキシー(PCA)が良く認知さ

れており、この反応は肥満細胞によって制御される。また、肥満細胞はIgE抗体によって起こるアナフィラキシーショックにも関与する。花粉症などのI型アレルギー反応では、肥満細胞上に存在するIgE抗体のアレルゲンによる架橋が、細胞内の顆粒に存在するヒスタミンを遊離するだけでなく、細胞膜酵素を活性化することで、アラキドン酸代謝を亢進させ代謝物であるロイコトリエン、血小板活性化因子(PAF)、プロスタグランジン、トロンボキサン_{A2}などを細胞膜から遊離することで起こるアレルギー反応である。即時型反応が肥満細胞によるものであることは、肥満細胞を欠失させたマウスシステムで確認できる(図2、梶島・大塚の稿参照)。マウス喘息モデルでみられるタンパク質抗原の反復免疫によって誘導される喘息反応も肥満細胞によるアレルギー反応である。

IgE抗体によって起こるアレルギー性の耳介腫脹には、2日目以降に起こってくる遅発性の反応があり、この反応はIgE依存性慢性アレルギー炎症IgE-CAI(IgE-mediated chronic allergic inflammation)と定義

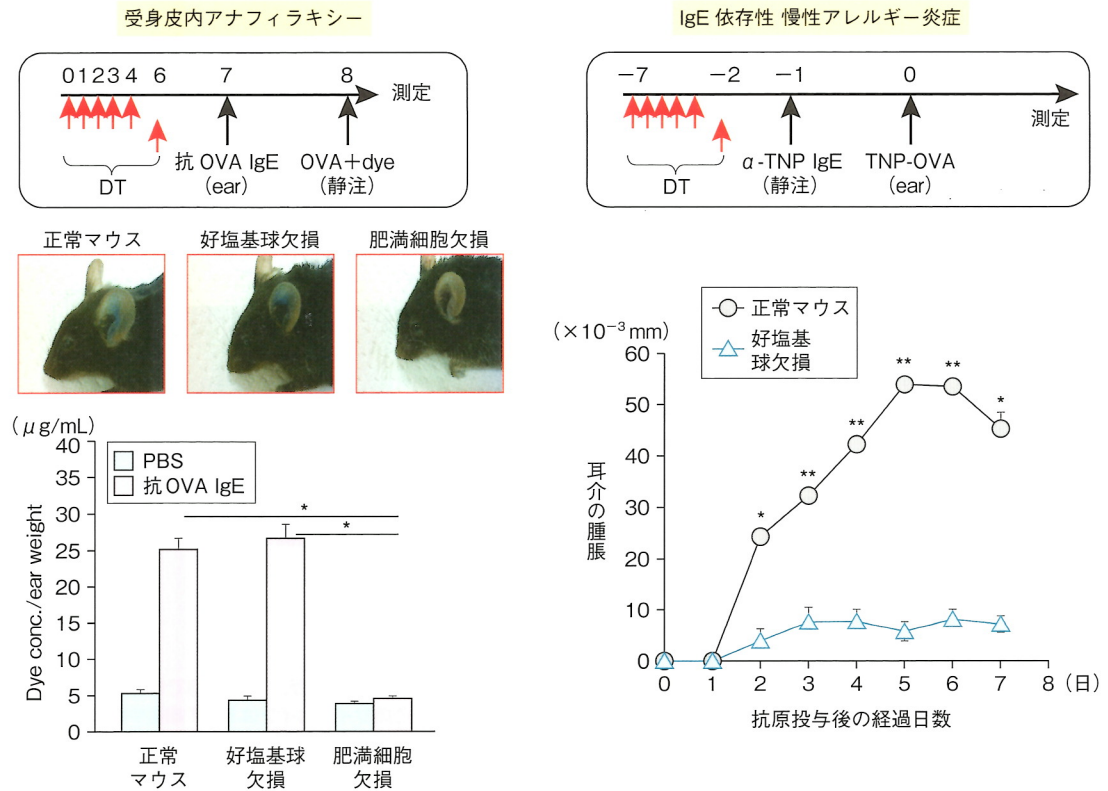


図2 肥満細胞と好塩基球による受身皮内アナフィラキシーとIgE依存性慢性アレルギー炎症

DT (ジフテリア毒素) により好塩基球、肥満細胞を欠失させるシステムを使い、それぞれの細胞を欠失させたマウスで、OVA 特異的 IgE 抗体と OVA を投与することで受身皮内アナフィラキシー (左側) と IgE 依存性慢性アレルギー炎症 (右側) を誘導した。受身皮内アナフィラキシーは肥満細胞がないと、そして IgE 依存性慢性アレルギー炎症がないと反応は起こらない。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

され、FcεRI 欠損マウスに種々の細胞を移入した実験から、責任細胞が好塩基球であることがわかってきた²¹⁾。このことは好塩基球を欠失させたマウスシステムで確認することができる (図2, 江川・烏山の稿参照)。アレルギー反応において Th2 細胞の重要性は従来から言われてきたことであるが、Th2 細胞への分化を方向付けるための IL-4 の産生源については長い間議論がなされていた。肥満細胞と好塩基球のいずれもが、IL-4 を産生する白血球であり、その産生はアレルゲンによる IgE 抗体の架橋によって制御される。Sokol らは、パパイヤやパイナップルに含まれるタンパク質分解酵素 (プロテアーゼ) papain が寄生虫由来のプロテアーゼと似た活性をもち、この活性が好塩基球における IL-4 産生を促すとともに、MHC class 2 を発現する

ことで、好塩基球自身が抗原提示細胞としてナイーブ T 細胞の Th2 細胞への分化を誘導することを発見した^{22) 23)}。実際、好塩基球が IL-4 を産生する能力をもつことは従来知られていたが、その生理学的意味については不明であった。また同時に寄生虫感染の際、IgE 抗体が高産生されるが、これがどのように制御されているのかも明らかではなかった。この発見により、好塩基球は IL-4 を産生することで Th2 反応を亢進する働きをもつ細胞と考えられるようになり、いくつかそれを裏付ける報告が蓄積されてきた²⁴⁾。そこで、われわれは遺伝子工学的技術を活用して、好塩基球を欠失させたマウスを作製し、このマウスにおける抗体産生反応、特に IL-4 が関与する IgE 抗体の産生を解析した。ところが予想に反して、好塩基球を欠くマウスにあって

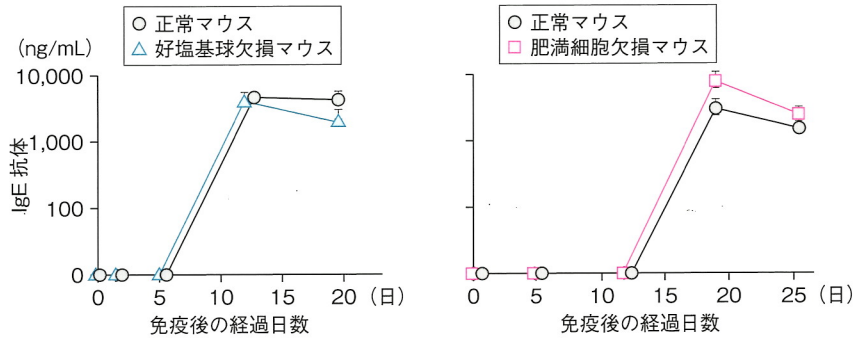


図3 OVA 特異的 IgE 抗体産生における肥満細胞と好塩基球の役割

DT (ジフテリア毒素) により好塩基球、肥満細胞を欠失させるシステムを使い、それぞれの細胞を欠失させたマウスで、OVA 特異的 IgE 抗体産生を観察した。いずれのマウスでも正常マウスと同等の IgE 抗体が認められた

でも抗原特異的に起こる IgE 抗体の産生は全く影響を受けることはなかった (図3)²⁵⁾。このことから、好塩基球が誘導する Th2 反応が IgE 抗体産生にまでつながるかについては、まだまだ議論の余地が残る課題といえるであろう。また、好塩基球がもつ抗原提示能に関しても、生体では樹状細胞の方が主な抗原提示能として働くことも示されている²⁶⁾。

4 サイトカインと肥満細胞と好塩基球

肥満細胞は末梢血中には成熟細胞としては存在せず、未分化な形態のまま各組織に移行し、その場所で分化成熟、そして機能を発現する細胞として知られる。この分化過程において肥満細胞の主要な増殖因子は IL-3 と SCF (stem cell factor) であるため、c-kit はすべての肥満細胞で発現している。マウスの系を使った解析において、IL-3 は骨髓細胞中の肥満細胞の前駆細胞を非常に効率良く増幅するサイトカインであり、SCF はより成熟型に機能分化を進める因子である。

IL-3 は肥満細胞の時と同様、好塩基球の増殖因子としても働く。一方、骨髓細胞内に存在する好塩基球の前駆細胞 (CD34⁺, c-Kit⁻, FcεRI⁺, non-B, non-T 細胞) は、IL-3 あるいは TSLP によって好塩基球へと分化・増殖させることができる²⁴⁾。TSLP によって分化した好塩基球は、アラキドン酸の生成と代謝系にかかわる分子、細胞接着にかかわる分子群、炎症部位への集積に関与する分子の発現が亢進していた。このこ

とから、TSLP は好塩基球の機能分化を制御するサイトカインであり、この過程がアレルギー病態を構成する要因とも考えられる²⁴⁾。

また、最近になって IgE 抗体の存在自体が好塩基球の増殖をコントロールしていることが示された²⁷⁾。同様の現象は肥満細胞でも認められており、肥満細胞上の Fcε に結合した IgE 抗体は分子自体の半減期が飛躍的に伸びるとともに、IgE 抗体が結合した肥満細胞の寿命も延長されることが報告されている。これらのことは、産生された IgE 抗体分子自身が好塩基球の増殖や肥満細胞の寿命を延ばすことで、さらにアレルギー反応を慢性化の方向に導いていくことを想像させてくれる。

おわりに

最近になって、慢性アレルギーを構成する新しいメカニズムがだんだんとわかってきた。T 細胞に関しては、これまで考えられてきた IL-13 産生細胞である Th2 細胞や NKT 細胞以外の細胞でも抗原特異的に IL-13 が産生されるメカニズムを生体が備えていることがわかってきたといえる。また、肥満細胞が気道過敏反応のエフェクターとして働く一方で、好塩基球が IgE 抗体によって誘導される遅延性過敏反応に関与するように、慢性アレルギー病態におけるそれぞれ異なる細胞系列が異なる役割をもつことも明らかにされてきている。しかしながら、慢性アレルギー病態の場で働いているエフェクター分子は特定されていないのが現状といえ

る。そのため、慢性アレルギーの全体像を理解して行くには、新たなメカニズムを明らかにするとともに、これらエフェクター分子の同定が次なる目標となるといえる。また、アレルギー炎症の多くがIgE抗体を起点とする反応であることはわかっているが、IgE抗体がどのようにつくられるのかについては、未だ解決できていない問題点である。

文献

- 1) Bataineh, A. B. & al-Dwairi, Z. N. : J. Ir. Dent. Assoc., 48 : 126-131, 2002
- 2) Finkelman, F. D. : J. Allergy Clin. Immunol., 120 : 506-15; quiz 516-517, 2007
- 3) Ishikawa, R. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 402 : 742-746, 2010
- 4) Jönsson, F. et al. : J. Clin. Invest., 121 : 1484-1496, 2011
- 5) Randolph, D. A. et al. : J. Clin. Invest., 104 : 1021-1029, 1999
- 6) Anderson, C. F. et al. : J. Exp. Med., 204 : 285-297, 2007
- 7) Jankovic, D. et al. : J. Exp. Med., 204 : 273-283, 2007
- 8) Sugimoto, T. et al. : J. Exp. Med., 199 : 535-545, 2004
- 9) Motomura, Y. et al. : Nat. Immunol., 12 : 450-459, 2011
- 10) Aman, M. J. et al. : J. Biol. Chem., 271 : 29265-29270, 1996
- 11) Pope, S. M. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 108 : 594-601, 2001
- 12) Takayama, G. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 118 : 98-104, 2006
- 13) Laporte, J. C. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 164 : 141-148, 2001
- 14) Wills-Karp, M. et al. : Science, 282 : 2258-2261, 1998
- 15) Ford, J. G. et al. : J. Immunol., 167 : 1769-1777, 2001
- 16) Noguchi, E. et al. : PLoS Genet., 7 : e1002170, 2011
- 17) Hirota, T. et al. : Nat. Genet., 43 : 893-896, 2011
- 18) Hayashi, N. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104 : 14765-14770, 2007
- 19) Zhu, J. et al. : Nat. Immunol., 5 : 1157-1165, 2004
- 20) Nakahira, M. & Nakanishi, K. : Int. Immunol., 23 : 761-772, 2011
- 21) Mukai, K. et al. : Immunity, 23 : 191-202, 2005
- 22) Sokol, C. L. et al. : Nat. Immunol., 10 : 713-720, 2009
- 23) Yoshimoto, T. et al. : Nat. Immunol., 10 : 706-712, 2009
- 24) Siracusa, M. C. et al. : Nature, 477 : 229-233, 2011
- 25) Sawaguchi, M. et al. : J. Immunol., 188 : 1809-1818, 2012
- 26) Feyerabend, T. B. et al. : Immunity, 35 : 832-844, 2011
- 27) Hill, D. A. et al. : Nat. Medicine, in press (2012)

Profile

著者プロフィール

久保允人：概論のプロフィールを参照。

Book Information

理系なら知っておきたい
ラボノートの
書き方【改訂版】


論文作成，データ捏造防止，特許に役立つ書き方+管理法がよくわかる！

編集／岡崎康司，隅藏康一

ラボノートはなぜ必要？ ルーズリーフでも大丈夫？
どこまで詳細に書けばいい？ 必ず記載すべきことは？
ノートに貼れない実験データはどうする？
家に持ち帰ってもOK？ 異動する時は？ 等々

なぜ書く？ どう書く？ が実例とポイントで一目瞭然！

好評発売中



ラボノートの
書き方【改訂版】

◆ 定価 (本体 3,000円 + 税)
◆ 3色刷り B5判 148頁
◆ ISBN978-4-7581-2028-9

発行 羊土社