

概論

アレルギー反応を舞台に働く役者たち

久保允人

異物からわれわれの体を守る「免疫」というシステムには「アレルギー」という不都合な反応を起こす場合がある。アレルギーには即時型アレルギーと慢性アレルギーとがあり、かかわるメカニズムが異なっていることがわかってきた。本特集では、IgE抗体を介する急性アレルギーに加え、慢性アレルギーにかかわる免疫細胞たち、T細胞、肥満細胞（マスト細胞）、好塩基球やアレルギーにかかわるサイトカインの背景を紹介する。

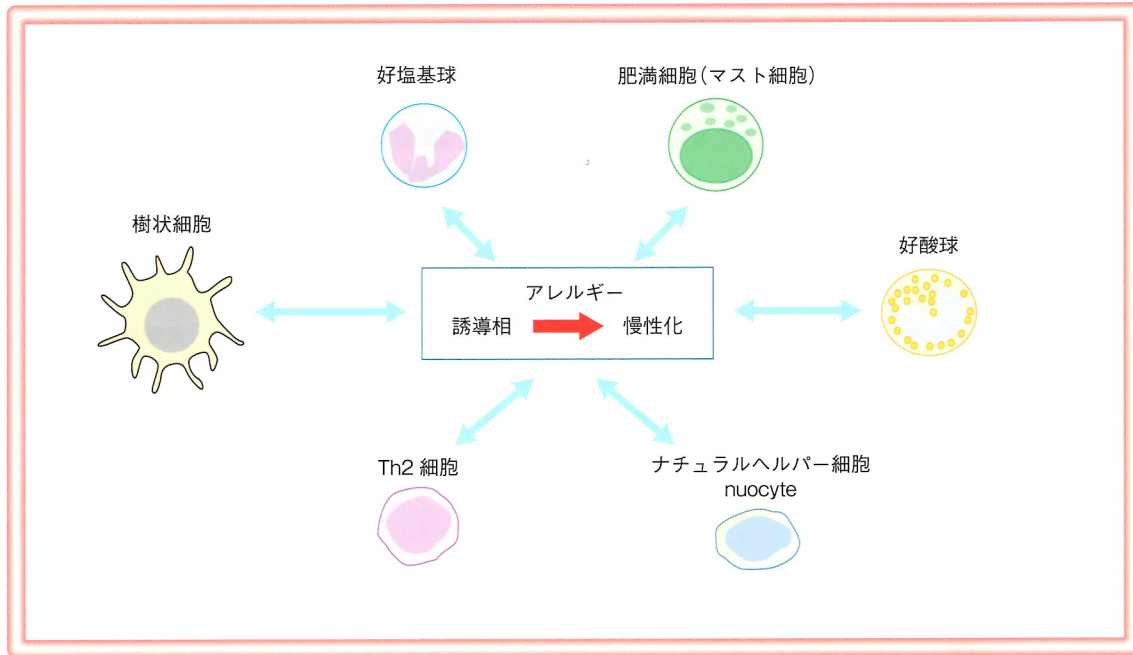
はじめに

われわれの体には、異物から体を守る「免疫」というシステムが備わっている。この免疫システムはときどき、われわれの体に不都合な反応を起こす。その1つが、花粉症などで知られる「アレルギー」である。アレルギー反応は、IgE抗体によって引き起こされる免疫反応で、IgE抗体はBリンパ球でつくられる。Bリンパ球は免疫グロブリンを産生するリンパ球で、抗体は病原体などの異物のある部分に結合できる分子で、その働きによって病原体を失活させたり、病原体を直接攻撃する目印になったりする。そのため、抗体を産生するBリンパ球は免疫系のなかで間接的生体防御の役割を担っており、その働きは液性免疫ともよばれる。Bリンパ球は細胞ごとに産生する抗体の種類が決まっており、抗体タイプに見合った病原体が出現した場合にのみ活性化して抗体を産生する。IgE抗体は寄生虫感染などに際して産生される抗体で、健康人の血液中には非常に低濃度しか存在しない特殊な抗体として知られている。アレルギー患者の血液中にはアレルギーの発端となる抗原「アレルゲン」に反応するIgE抗体がたくさん含まれている。このIgE抗体が白血球である肥満細胞や好塩基球がもつ受容体に結合することで、アレルゲン特異的にヒスタミンなどの化学伝達物質が血液中に放出され、アレルギー反応が起こると考えられてきた。

ところが、最近になってアレルギーにも即時型アレルギーと慢性アレルギーとがあり、かかわるメカニズムが異なっていることがわかってきた。そこで、まず本特集の話題としてあげられた慢性アレルギーとそれにかかわる免疫細胞達の背景を紹介する。各論で展開される新しくわかってきたそれぞれの免疫細胞のアレルギーにおける役割を理解することに役立つ

Role of immune cells regulating allergic responses

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所分子病態部門/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)



概念図1 アレルギーを構成する細胞系列

アレルギー反応はIgEがつくられる誘導相からはじまり、慢性化して行く疾患である。その過程には抗原提示細胞としての樹状細胞とT細胞の関係から誘導相が構成され、慢性化するに伴い肥満細胞、好塩基球などの機能型細胞などがかかわってくる

ていただきたい（概念図1）。

1 即時型アレルギーと慢性アレルギー

これまでアレルギー反応はIgE抗体によって起こる即時型の反応（I型アレルギー）に対する研究に焦点が集まっていた。このI型アレルギーには、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎やアレルギー性結膜炎を伴う花粉症、アナフィラキシーショック等が知られている。いずれのI型アレルギー反応の場合でも、アレルギーの原因となる抗原「アレルゲン」特異的に反応するIgE抗体の存在が中核となると考えられている。IgE抗体は、健常人の血液中には非常に低濃度しか存在しないが、アレルギー患者の血液中には大量に含まれている。IgE抗体はBリンパ球でつくられ、その過程には、T細胞から産生されるサイトカインIL-4（インターロイキン4）の存在が必須であるため、Th2（2型ヘルパー）細胞はアレルギー病態形成の鍵となるT細胞として考えられていた。肥満細胞はIgE抗体が結合できる受容体（Fc受容体）をもっており、そこにアレルゲンが結合することで、アレルギー反応は説明されてきた。本特集でも、IgE抗体の産生抑制、IgE受容体の結合抑制からアレルギーの治療ワクチンを設計する戦略を紹介する（石井の稿）。

しかしながら、喘息やアトピー性皮膚炎には、血中のIgE抗体が関与しない非アトピー型が存在するなど、従来の「アレルギー病態 = Th2 → IL-4 → IgE」では説明しきれない事象が

数多く認められている。また喘息やアトピー性皮膚炎はいずれも炎症が慢性化することによって起こる、アレルギー炎症を伴う病態も含んでいることが明らかにされてきている。接触性皮膚炎は腫脹反応を伴うこともあり、遅延性過敏症を主体とするIV型アレルギーに分類され、従来はIFN- γ を産生するTh1細胞によってその反応は制御されるため、本来的なアレルギーとは一線を画していた。ところが、Th1細胞でも慢性化することでアレルギー性炎症を誘導することが可能となることや、反応初期ではTh1反応であったものが、炎症が慢性化するにしたがってTh2サイトカインの可塑的発現等が起こり、反応自体がアレルギー性炎症へと転化していく現象がわかってきている。また、最近になって、これまであまり注目を集めることがなかった好塩基球、ナチュラルヘルパーなどのinnate lymphoid cell（自然免疫のリンパ系細胞）の関与、IL-18やIL-33など抗原の関与なしにアレルギー性サイトカインを誘導する経路など、アレルギー性炎症を構成する新しい側面が注目を集めるようになってきた。そこで、本特集では、免疫研究のなかでも今、注目を集めているこれらの経路に焦点を当て、最近の知見を紹介する。

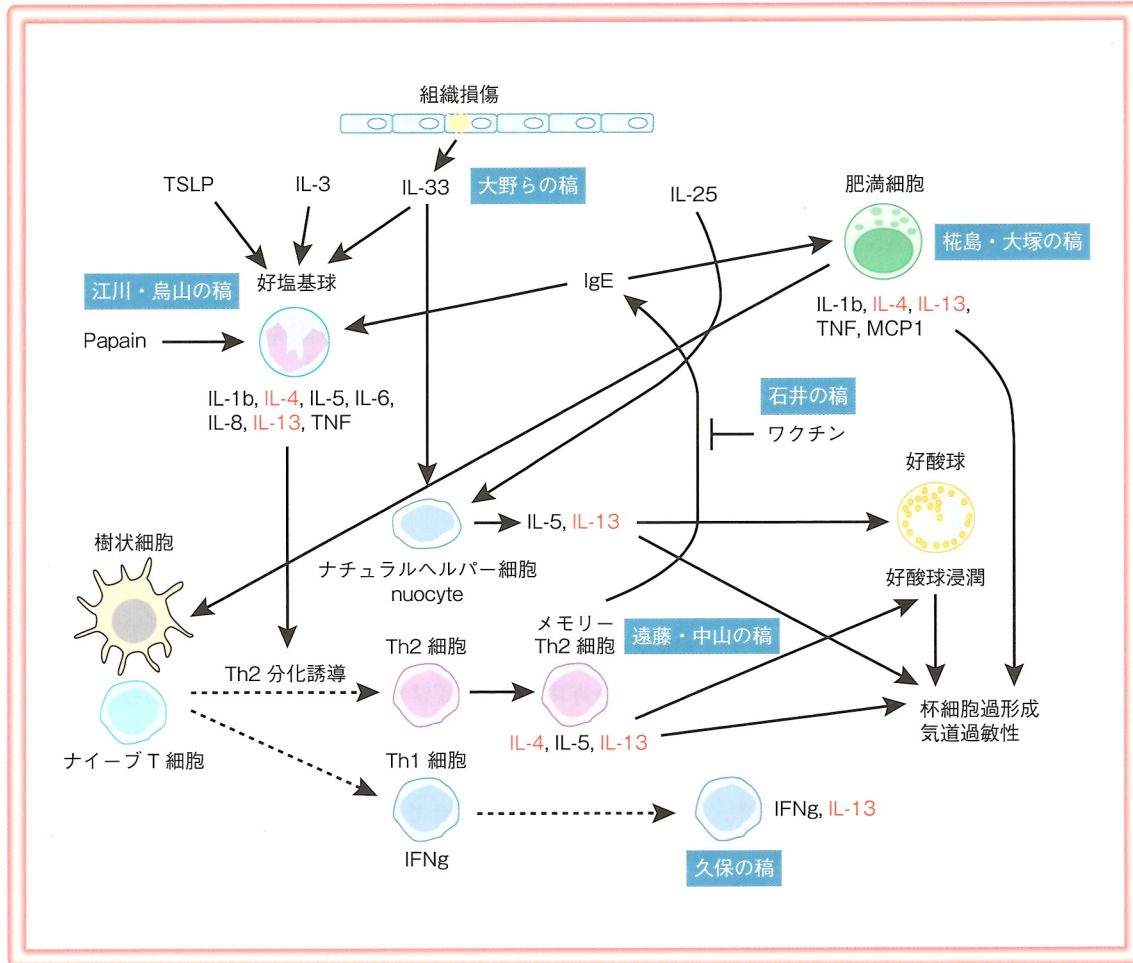
2 T細胞—免疫反応の司令塔

T細胞は免疫反応の司令塔的役割を担う細胞で、そのなかでもヘルパーT細胞は、反応本体に直接連結するサイトカインを産生することにより獲得免疫系の主役ともいえる免疫細胞である。特にTh2（2型ヘルパーT）細胞は、アレルギー疾患にかかわるT細胞として知られ、アレルギー病態に関与する一連のサイトカインIL-4、IL-5、IL-13を産生する¹⁾。IL-4はB細胞に働くことでIgE抗体産生を促し、アレルギー反応の誘導期を構成するのに対し、IL-5やIL-13は炎症病態を構成するサイトカインである^{2) 3)}。同様のセットのサイトカインを産生するT細胞としては、NKT細胞の存在の重要性も提示されており、特に最近ではサイトカインIL-25による刺激は、NKT細胞からIL-13が誘導して気道過敏反応を構成することが報告され⁴⁾、Th2の関与なしに起こる喘息病態の存在が示されるようになってきた。

本特集では、久保の稿では慢性アレルギー状態がつくり出すTh1細胞でみられるTh2サイトカインの可塑的発現制御について、一方、遠藤・中山の稿では慢性アレルギー状態に働くメモリーTh2細胞の特性とサイトカイン産生メカニズム、その制御機構について紹介する（概念図2）。

3 肥満細胞—アレルギー炎症の直接的なエフェクター

肥満細胞（マスト細胞）は哺乳類の粘膜下組織や結合組織などに存在する造血幹細胞由来の白血球細胞で、細胞内に多くの顆粒を保有している。顆粒は高度に硫酸化されたヘパリンの存在により、塩基性色素で強く染色され、好塩基性顆粒をもち流血中に存在する好塩基球と同様、骨髓造血幹細胞由来である⁵⁾。ヒトの肥満細胞にはいくつかの異なるタイプがあるとされ、粘膜型と結合型に大別される。顆粒内に存在する化学伝達物質にはヒスタミンをはじめとした各種があり、アレルゲンによるIgE抗体の架橋は細胞膜酵素を活性化することで、アラキドン酸の生成と代謝を亢進させ（アラキドン酸カスケード）、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



概念図2 アレルギーを構成する細胞たちとサイトカイン

膜から遊離する。こうした肥満細胞から遊離されたヒスタミンやロイコトリエンC₄は気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用、粘液分泌作用をもち、アレルギーにおける即時型反応をひき起こす。一方、血小板活性化因子やロイコトリエンB₄などは遊走因子として好酸球や好中球などの炎症細胞を反応局所によび寄せ、アレルギーの遅延層反応（アレルギー性炎症）をひき起こす^{6) 7)}。また、トリプターゼは肥満細胞がもつタンパク質重量の約10%に達するタンパク質で、顆粒内にヘパリンやプロテオグリカンと結合して存在し、トリプシン残基を有するすべてのタンパク質に対して作用する分解酵素となる。通常はヘパリンと結合した巨大分子構造をとるため、その作用は局所に限定するが、PAR (proteinase-activated receptor) と二量体を形成した場合、低濃度で広範囲に機能することができる。

肥満細胞は皮膚や胃粘膜下に身体にの至る所に分布している細胞で、直接的にアレルギー炎症のエフェクターとして働くだけでなく、樹状細胞の働きを修飾することにより、その抗原提示能に影響を与える機能をもつことが知られている。そこで本特集では、梶島・大塚の稿で接触性過敏反応における肥満細胞の役割、特に樹状細胞が抗原提示細胞として働いた

表 肥満細胞と好塩基球の違い

	肥満細胞	好塩基球
発生系列	造血系幹細胞	造血系幹細胞
成熟場所	結合組織	骨髄
寿命	数カ月	数日
分布	粘膜組織・結合組織	血流中
核の形状	卵形・円形	断片的
顆粒	小さいものがたくさん	大きいものが少数
ペプチドグルカン	ヘパリンと コンドロイチン硫酸	コンドロイチン硫酸
トリプターゼ	高発現	低発現あるいはなし
脂質メディエーター	PGD2, LTB4, LTC4, LTD4, LTE4	LTC4, LTD4, LTE4, PAF

めの肥満細胞の役割について紹介する（概念図2）。

4 好塩基球—明らかにされつつある役割

好塩基球は塩基性色素により暗紫色に染まる大型の顆粒（好塩基性顆粒）をもつ白血球のことをいい、一般にその数はウサギを除き非常に少なく正常ヒトの白血球のうち0.5%程度しか存在していない。顆粒の中には、ヒスタミン、ヘパリン、ヒアルロン酸などが含まれており、アレルギー反応の際このヒスタミンが放出され、アナフィラキシーショック・気管支喘息などを引き起こすとされ⁸⁾。この細胞もIgE抗体が結合できるFc受容体を細胞表面にもつことを特徴とする顆粒球で、抗原による架橋が脱顆粒を引き起こすとされ、このことから肥満細胞に近い造血系細胞と考えられてきた⁹⁾。しかしながら、分布する組織や寿命などいくつかの異なる点もあり、例えば好塩基球は主に血流中に分布するのに対し、肥満細胞は粘膜や皮膚などの結合組織に分布している。また、好塩基球は短命であるのに対して、肥満細胞の寿命は月単位と格段と長いことが知られている（表）。

本特集では、最近注目を集めている好塩基球のアレルギー炎症における役割、また好塩基球の分化・増殖におけるサイトカインの役割について肥満細胞と異なる点を中心に（久保の稿）、またダニ感染、特に2次応答における好塩基球の役割について（江川・烏山の稿）、最近の知見を紹介する（概念図2）。

5 自然免疫のリンパ系細胞 (innate lymphoid cell)

ILC (innate lymphoid cell, 自然免疫のリンパ系細胞) は最近新たに明らかにされたCD3⁻, NK1.1⁻, CD19⁻, CD4⁻, CD8 α を発現せずThy1⁺c-Kit⁺Sca-1⁺のT細胞でもB細胞でもないリンパ球である。Rag2^{-/-}には存在して γ c^{-/-}Rag2^{-/-}に存在しない細胞で、ナチュラルヘルパー、neocyteとよばれ、T細胞やB細胞とは異なり、抗原認識レセプターではなくIL-33やIL-25などのサイトカインにより、非常に高濃度のTh2サイトカイン、IL-5・IL-13を産生することができる^{10) 11)}。インフルエンザウイルス感染時にはこの細胞がIL-13を産生することが気道過敏反応を惹起していることが報告されており¹²⁾、気道過敏反応を伴うアレ

アレルギー病態においても初期相を制御するリンパ球として注目を集めている。

この細胞からのTh2サイトカイン産生を最も効率よく誘導するのがIL-1ファミリーに属するサイトカインIL-33である。IL-33は上皮細胞などの核内に発現するサイトカインで、細胞がネクロシスなどで破壊されたときに細胞外に放出される。したがって、気道上皮などが破壊されたときに産生され、ILCや肥満細胞、好塩基球はIL-33に対するレセプターを介して、これら細胞を活性化させる。本特集では、大野らの稿でIL-33の機能について紹介する(概念図2)。

■ おわりに

本特集で扱う慢性アレルギーという現象は、アレルギーにかかったヒトが、慢性的にアレルギーから逃れられないことを考えると、至極当たり前のコンセプトともいえる。すなわち、ヒトの場合一度特定のアレルギーに対するIgE抗体を獲得すると、一生アレルギーであり続ける。しかしながら、マウスではIgE抗体が慢性的に存在するようなことは実際にはありえない。その意味では、マウスで行ってきた基礎研究がどこまで臨床研究にフィードバックされるのかよくわからなくなっていることも事実ではある。

臨床研究の立場からすると、これまで積み上げられてきた基礎研究が治療へとつながった実績が少なく、治療とかけ離れたところで基礎研究が一人歩きをしていた感があると思われることであろう。アレルギーの臨床研究の分野では、以前からアレルギーの根幹をなすIgEやIL-4の関与に疑問を抱く声が上がっていた。しかしながら、基礎研究はあくまで実験医学である故の限界からか、実験に使いやすいマウスを使った解析ばかりが先行してしまった。今になって多くの基礎研究者がヒトとマウスの違いに気がつくという事態に至っている。ただ、現在ある臨床研究の基盤は基礎研究によって築かれたものであることは紛れもない事実である。

本特集で扱ったさまざまなアレルギーに関与する細胞集団やサイトカインの多くはマウスの基礎研究に基づいてそのコンセプトが築かれている。したがって、全く同様の基本原理がヒトでも働いているかは疑問ではあるが、新しい視点、これまでわからなかった生命現象に新しい切り口を与えていることは間違いのないことである。その意味で、研究フィールドとしてのアレルギー分野、免疫分野にはまだまだ沃野が広がっている。GWAS解析など網羅的なSNPs解析が飛躍的に進んできた現在、基礎研究と臨床研究の距離はどんどん縮まってきているといえる。ぜひとも、ここでも取りあげたような基礎研究で積み上げられた知識・情報が、有効に臨床研究に役立てられるようになることを祈って、概論を締めくくることとする。

文献

- 1) Ansel, K. M. et al. : Annu. Rev. Immunol., 24 : 607-656, 2006
- 2) Jutel, M. & Akdis, C. A. : Curr. Allergy Asthma Rep., 11 : 139-145, 2011
- 3) Larche, M. et al. : Nat. Rev. Immunol., 6 : 761-771, 2006
- 4) Terashima, A. et al. : J. Exp. Med., 205 : 2727-2733, 2008
- 5) Abraham, S. N. & St John, A. L. : Nat. Rev. Immunol., 10 : 440-452, 2010
- 6) Hakim-Rad, K. et al. : Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 9 : 427-430, 2009
- 7) Bischoff, S. C. & Kramer, S. : Immunol. Rev., 217 : 329-337, 2007

- 8) Karasuyama, H. et al. : Nat. Rev. Immunol., 9 : 9-13, 2009
- 9) Karasuyama, H. et al. : Annu. Rev. Immunol., 29 : 45-69, 2011
- 10) Koyasu, S. & Moro, K. : Immunology, 132 : 475-481, 2011
- 11) Neill, D. R. & McKenzie, A. N. : Trends Parasitol., 27 : 214-221, 2011
- 12) Chang, Y. J. et al. : Nat. Immunol., 12 : 631-638, 2011

Profile

著者プロフィール

久保允人：日本大学農獣医学部卒業，東京農業大学修士課程修了後，東京大学医学部免疫学教室，多田富雄教授の下1991年，東京大学大学院医学系研究科にて医学博士を取得，その間，米トロント大学に続き Syntex Research 研究所に留学，日本シンテックス新治リサーチセンター免疫研究所にて研究員を経て，'95年より東京理科大学生命科学研究科，2000年より同助教授，'03年より理研横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー，'09年より東京理科大学生命科学研究科分子病態学部門教授を担当，プロ野球選手になりたかった免疫学者（日本ハム・西武のプロテストを受けるが落選），阪神タイガース／柏レイソルファン。

Book Information

糖尿病学 イラストレイテッド

—発症機序・病態と治療薬の作用機序

新刊



編／春日雅人

- ◆基本のインスリン作用から炎症，代謝，アディポカイン，インクレチン等の分子機序まで，豊富なイラストと簡潔な解説でよくわかる！
- ◆薬の作用機序や，病態・治療の理解に欠かせない発症メカニズムを徹底解説！

- ◆定価（本体 6,400 円＋税）
- ◆2色刷り B5 変型判 309 頁
- ◆ISBN978-4-7581-2031-9

目で見て分かる豊富なイラストと用語解説で，糖尿病がわかる！

発行  羊土社