

平成 30 年 2 月 16 日

各報道機関 御中

宮崎大学企画総務部

広報・渉外課長

医学部 佐藤克明教授の論文プレスリリースについて

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃より本学の教育・研究・社会貢献活動についてご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。この度、本学医学部医学科の佐藤克明教授が、米国アレルギー・ぜんそく・免疫学会学術誌の *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 誌に論文名「*Critical role of plasmacytoid dendritic cells in the induction of oral tolerance for the control of allergic sensitization*」が受理されました（プレスリリース内容は別紙参照）。

免疫応答は、免疫細胞（白血球）が生体内に侵入した病原体等の異物を認識して排除し、宿主を病気や感染から守る高度なシステムです。一方、環境物質や自己成分に対して過剰な免疫応答が起こった場合には、アレルギーや自己免疫病に繋がると考えられています。このため、生体には免疫寛容とよばれる不利益な免疫応答を阻止する機構が備わっております。

消化管では摂取した食物に対する免疫反応を抑制する経口免疫寛容が成立しており、通常、食物に対する免疫応答は起こりません。しかしながら、経口免疫寛容が破綻すると食物アレルギーが起こると考えられております。この経口免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節で、免疫細胞の1つであるT細胞の食物に対する過剰な反応を抑えることが重要と考えられていますが、その仕組みは不明のままでした。本論文では、免疫細胞の一種である「形質細胞様樹状細胞」が経口免疫寛容の成立に重要な役割を担っていることを明らかにしました。

つきましては、報道発表していただくようお願いいたします。尚、解禁日時は2018年2月21日（米国時間 07:00、日本時間 21:00）でありますことを申し添えます。

敬具

アレルギーの画期的な治療法につながる経口免疫寛容の仕組みを発見

—形質細胞様樹状細胞が経口免疫寛容の成立に重要な役割を担う—

本研究成果のポイント

- 形質細胞様樹状細胞は経口免疫寛容の誘導に必要
- 経口免疫寛容はアレルギー反応を阻止する
- 経口免疫寛容の仕組みを利用してアレルギーの新たな治療法開発へ手がかり

宮崎大学（池ノ上 克学長）は、免疫細胞（白血球）の一種である「形質細胞様樹状細胞^{※1}」がアレルギーの発症を防ぐ「経口免疫寛容^{※2}」の成立に必要なことを明らかにしました。これは医学部医学科（丸山眞杉医学部長）感染症学講座免疫学分野の佐藤克明教授らによる研究成果です。

免疫応答は、免疫細胞が生体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体（抗原）を認識して排除し、宿主を病原体の感染から守る高度なシステムです。免疫応答では、最初に侵入してきた病原体（抗原）を抗原提示細胞^{※3}である樹状細胞^{※1}やマクロファージ^{※4}が取り込んで活性化し、情報伝達物質（サイトカイン^{※5}）を分泌して自身や他の免疫細胞による捕食、殺菌を促し、適切な炎症を引き起こします。それと同時に、抗原提示細胞がT細胞^{※6}に病原体（抗原）の情報とサイトカインを与えて活性化させ、病原体やその感染細胞を攻撃して排除します。一方、環境物質や自己成分に対して過剰な免疫応答が起こった場合には、アレルギーや自己免疫病の発症に繋がると考えられています。このため、生体には免疫寛容^{※2}とよばれる不利益な免疫応答を阻止する機構が備わっております。

消化管では摂取した食物に対する免疫反応を抑制する経口免疫寛容が成立しており、通常、食物に対する免疫応答は起こりません。しかしながら、経口免疫寛容が破綻すると食物に対する免疫応答が起こり、アレルギー（食物アレルギー^{※7}）が発症すると考えられています。この経口免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節^{※8}で、T細胞の食物に対する過剰な免疫応答を抑えることが重要と考えられていますが、その仕組みは不明のままでした。

研究チームは、免疫細胞の中で形質細胞様樹状細胞に注目し機能を調べた結果、形質細胞様樹状細胞を欠損したマウスは野生型マウスとは異なり、食物抗原に対する経口免疫寛容が誘導されないことを明らかにしました。さらに、経口免疫寛容が誘導された野生型マウスでは食物抗原に対する全身性アレルギー反応が抑制されますが、形質細胞様樹状細胞を欠損したマウスでは、このアレルギー反応が増悪していることも見いだしました。

今回、これまでに未知だったアレルギーを阻止する経口免疫寛容の成立機構における形質細胞様樹状細胞の重要性に関する知見を得ることができました。この成果を応用することで、アレルギーに対する新しい治療法の開発につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、2018年2月21日（米国時間07:00、日本時間21:00）に米国アレルギー・ぜんそく・免疫学会学術誌『*Journal of Allergy and Clinical Immunology*』のオンライン速報版）で公開されます。

1. 背景

食物中には、生体にとって異物である異種タンパク質が含まれ、飲食により食物に対するアレルギー（食物アレルギー）を引き起こすことがあります。食物の種類や生体の免疫システムの状況によってアレルギーの症状は異なりますが、一般的には下痢、湿疹、じんま疹、咳、ぜんそくを発症します。重篤な場合はアナフィラキシーショック^{*9}を発症し、命にかかわることがあります。卵、ピーナッツ、そばなどがよく知られていますが、こうした食物アレルギーの予防は社会的な課題の1つで、食品衛生法の施行規則により、特定原材料の表示が義務化されるまでに至っています。

消化管では、これらの免疫反応を抑制する経口免疫寛容が成立しており、通常、すべての食物に対するアレルギーは起こりません。しかし、食物アレルギーは、経口免疫寛容が適切に働かないことが原因で引き起こされます。経口免疫寛容の仕組みを応用すると、食物アレルギーの画期的な治療法につながると期待されています。

腸間膜リンパ節を切除したマウスでは、経口免疫寛容が成立しないため、腸間膜リンパ節が経口免疫寛容の成立に重要な腸管粘膜免疫組織であると考えられています。また、経口免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節において、免疫細胞の1つであるT細胞の食物に対する過剰な反応を抑えることが重要であると考えられていました。しかし、その詳細な成立機構は明らかになっていませんでした。

樹状細胞は免疫細胞の中で最初に病原体に出会い、T細胞を最も強く活性化することから「免疫反応の司令塔」としての役割を担っており、機能的に通常型樹状細胞^{*1}と形質細胞様樹状細胞の2つの亜集団に大別されます。

研究チームは、形質細胞様樹状細胞に着目し、アレルギーの発症を阻止する経口免疫寛容成立のメカニズム解明に挑みました。

2. 研究手法と成果

研究チームは、形質細胞様樹状細胞が経口免疫寛容の成立に関与していることを明らかにするために、野生型マウスと形質細胞様樹状細胞を欠損させた遺伝子改変マウス（形質細胞様樹状細胞欠損マウス：図1）を用いて、経口免疫寛容の誘導について検討しました。

野生型マウスに対して、アレルギーの原因物質となる食物タンパク質の卵白アルブミンと免疫強化剤を皮下注射（皮下免疫）すると、卵白アルブミンに対する抗体（抗卵白アルブミン抗体）が大量に産生しました。しかし、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させておくと、卵白アルブミン抗体の誘発が約45%阻害されました。これは、野生型マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させることで、卵白アルブミンに対する経口免疫寛容が成立していることを示しています。しかし、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させても、卵白アルブミンに対する経口免疫寛容が成立していることを示していません。しかし、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させても、卵白アルブミン抗体の誘発阻害効果が約10%にとどまり、免疫寛容が成立しませんでした。これらの結果から、経口免疫寛容の成立には、腸間膜リンパ節にある形質細胞様樹状細胞が必須であることが分かりました。

さらに、卵白アルブミンをあらかじめ経口摂取した野生型マウスでは腸間膜リンパ節において卵白アルブミンに特異的な免疫抑制能をもつ制御性T細胞^{*10}が誘導されますが、形質細胞様樹状細胞欠損マウスではこの誘導が約60%も阻害されました。これらの結果から、腸間膜リンパ節において形質細胞様樹状細胞が制御性T細胞の誘導

を介して食物抗原反応性T細胞の活性化を抑制することにより、経口免疫寛容が成立することが分かりました。

また、卵白アルブミンと免疫強化剤を皮下免疫した野生型マウスの耳介皮膚に卵白アルブミンを皮内注射すると皮膚アレルギーの遅延型過敏反応^{*11}が誘発されますが、卵白アルブミンをあらかじめ経口摂取した野生型マウスではこのアレルギー反応がほぼ完全に抑制されました(図2)。しかしながら、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させても、このアレルギー反応が60%しか抑制されませんでした(図2)。同様に卵白アルブミンと免疫強化剤を皮下免疫した野生型マウスの腹腔内に卵白アルブミンを注射するとアナフィラキシーショックが発症しますが、卵白アルブミンをあらかじめ経口摂取した野生型マウスではアナフィラキシーショックが約50%緩和されました(図3)。一方、あらかじめ卵白アルブミンを経口摂取させた形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは約25%しか緩和されませんでした(図3)。これらの結果から、経口免疫寛容を誘導することにより食物抗原に対する全身性アレルギー反応が抑制されますが、この誘導には形質細胞様樹状細胞が必要であることが分かりました。

3. 今後の期待

今回、アレルギーを阻止する経口免疫寛容の成立機構における形質細胞様樹状細胞の重要性を明らかにすることができました(図4)。今後、この知見を応用して、アレルギーに対する新しい治療法の開発につながる可能性が期待できます。

〈原著論文情報〉

Tomofumi Uto, Hideaki Takagi, Tomohiro Fukaya, Junta Nasu, Takehito Fukui, Noriaki Miyanaga, Keiichi Arimura, Takeshi Nakamura, Narantsog Chojookhuu, Yoshitaka Hishikawa, and Katsuaki Sato
“Critical role of plasmacytoid dendritic cells in the induction of oral tolerance for the control of allergic sensitization” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, in press, 2017

<報道担当・問い合わせ先>

(問い合わせ先)

国立大学法人宮崎大学

医学部医学科

感染症学講座免疫学分野

教授 佐藤 克明 (さとう かつあき)

TEL : 0985-85-9815 FAX : 0985-85-9815

国立大学法人宮崎大学

医学部総務係

TEL : 0985-85-9014 FAX : 0985-85-3101

(報道担当)

国立大学法人宮崎大学企画総務部広報・渉外課

TEL : 0985-58-7114 FAX : 0985-58-2818

<補足説明>

※1 形質細胞様樹状細胞、樹状細胞、通常型樹状細胞

樹状細胞は樹状突起を持つ白血球で、通常型樹状細胞と形質細胞様樹状細胞に大別される。通常型樹状細胞はもとから樹木の枝のような形（樹状形態）を示しているが、形質細胞様樹状細胞は球形を示し、活性化後に樹状形態を示す。形質細胞様樹状細胞は、いくつかのサイトカインを産生するが、なかでも他の白血球と比較してウイルス感染防御に重要な I 型インターフェロンの産生能が高い。

※2 経口免疫寛容、免疫寛容

免疫寛容とは特定の異物（抗原）に対する特異的免疫応答の欠如あるいは抑制状態のこと。経口免疫寛容は経口摂取した食物などの生体にとって必要なものを異物として認識せず免疫応答を起こさない消化管で誘導される免疫寛容。

※3 抗原提示細胞

樹状細胞やマクロファージなどを含む白血球の一種。体内に侵入してきた病原体（細菌やウイルス）やその感染細胞などの断片を異物（抗原）として自己の細胞表面上に提示し、T 細胞を活性化する細胞。抗原提示細胞は細胞表面上に主要組織適合抗原分子（MHC 分子）を持ち、これに抗原をのせて提示する。T 細胞は MHC 分子上に提示された抗原を認識して活性化し、異物（抗原）を攻撃して排除する。抗原提示細胞の中で樹状細胞が最も強力に T 細胞を活性化する。

※4 マクロファージ

大食細胞とも呼ばれ、微生物・異物、死んだ細胞の貪食作用を示す白血球。

※5 サイトカイン

サイトカインは免疫細胞から分泌されるタンパク質で、特定の受容体を発現する細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫や炎症に関係したものが多い。また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。

※6 T細胞

T 細胞はリンパ球の一種で、CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞に分けられる。CD4 陽性 T 細胞はヘルパー T 細胞に分化し、サイトカインを産生して他の免疫細胞の活性化を調節する。CD8 陽性 T 細胞はキラー T 細胞に分化し、宿主にとって異物になる細胞（ウイルス感染細胞、がん細胞など）や、病原体を認識して破壊する。

※7 食物アレルギー

飲食することで体内に取り込まれた食物に対する過剰な免疫反応（過敏反応：アレルギー）。食物アレルギーでは、口腔（くう）粘膜の腫脹や腹痛・下痢など口腔・消化管の炎症、皮膚の湿疹や浮腫などが代表的な症状。重篤な場合には、毛細血管の拡張による血圧の低下などでアナフィラキシー症状を誘発することもある。

※8 腸間膜リンパ節

多様な免疫細胞が存在し、食物や腸内細菌に対する免疫反応を誘導する腸管免疫組織で、小腸の管をつなぐ膜（腸間膜）に存在する結節状のリンパ節のこと。ちなみに腸管は、大腸、小腸、結腸、回腸などからなる。

※9 アナフィラキシーショック

外部から異物（抗原）が体内に入ることによって急激に引き起こされる全身性の強いアレルギー反応のためにじんましん・呼吸困難・下痢・低血圧などが起こり、生命の危険をともなうショック状態になること。ハチに刺されたり、特定の食物を口にしたり、あるいは薬物の投与などが原因となる。アナフィラキシーショックにより、呼吸困難や意識障害といった症状が現れたらすぐにアドレナリンを筋肉注射する必要があり、処置が遅れると早い場合で15分ほどで死亡することもある。

※10 制御性 T 細胞

CD4 陽性 T 細胞の 5～10%を占める T 細胞亜集団で免疫抑制能を示す。膠（こう）原病などの免疫病の発症を阻止することが示されている。制御性 T 細胞を特定するマーカー分子は、表面抗原分子の CD25 と転写因子の Foxp3 である。

※11 遅延型過敏反応

遅延型過敏反応は異物（抗原）が体内に侵入後、24～72 時間後に発症するアレルギー反応。ツベルクリン反応や接触性過敏反応などが該当する。

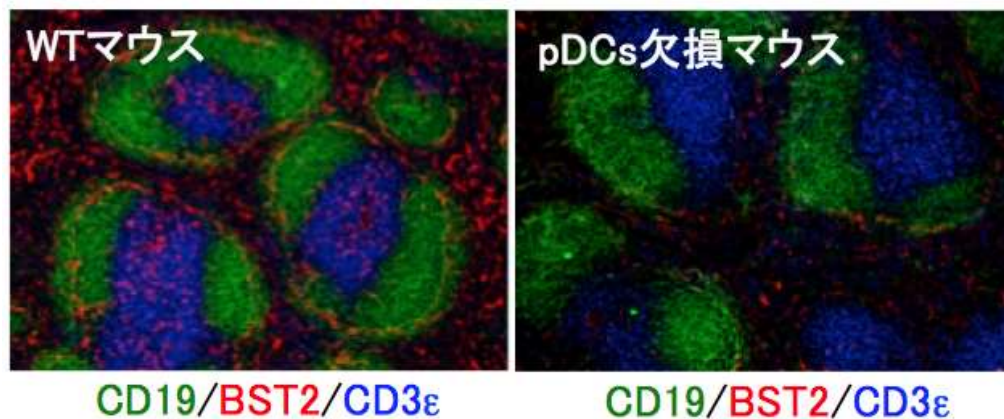


図 1 形質細胞様樹状細胞欠損マウスの脾臓の免疫組織染色

野生型（WT）マウスと形質細胞様樹状細胞（pDCs）欠損マウスの脾臓を免疫組織染色した結果。青はT細胞（CD3ε）、緑はB細胞（CD19）、赤は形質細胞様樹状細胞（BST2）を示す。WTマウスでは認められる形質細胞様樹状細胞はpDCs欠損マウスの脾臓では認められない。

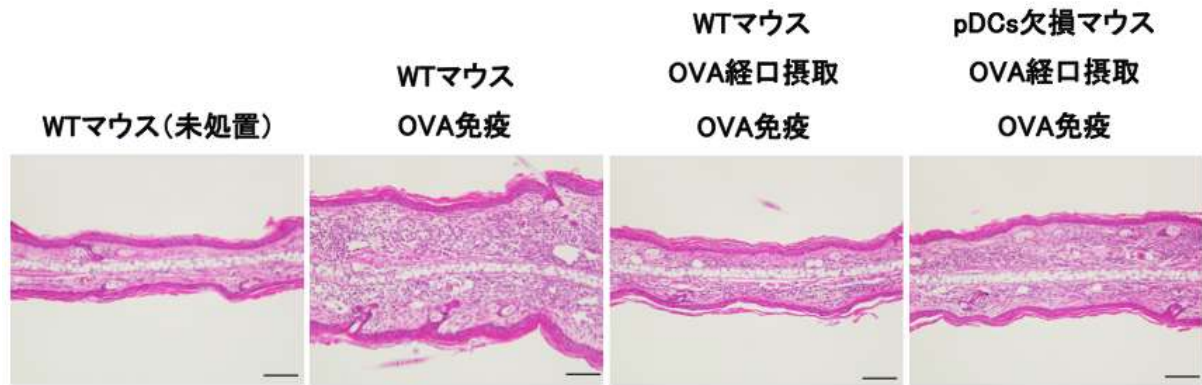


図 2 遅延型過敏反応発症後の皮膚病理組織

卵白アルブミンを経口摂取した野生型 (WT) マウスと形質細胞様樹状細胞 (pDCs) 欠損マウスの遅延型過敏反応発症 3 日後の皮膚病理組織をヘマトキシリン・エオジン染色にて解析した結果。

WTマウス (未処置 : 左から1番目) と比較して、OVAを免疫したWTマウス (左から2番目) では遅延型過敏反応による皮膚炎症像 (皮膚肥厚と白血球浸潤) が観察されるが、OVAを経口摂取したWTマウス (左から3番目) ではこのアレルギー反応がほぼ完全に抑制される。一方、OVAを経口摂取したpDCs欠損マウスではこのアレルギー反応に対する抑制効果が減弱している。

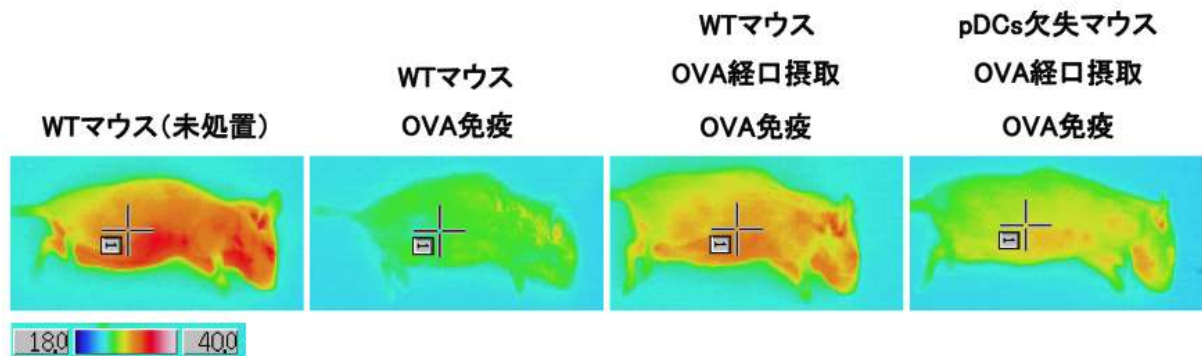


図 3 アナフィラキシーショック発症後の全身体温低下

卵白アルブミンを経口摂取した野生型 (WT) マウスと形質細胞様樹状細胞 (pDCs) 欠損マウスのアナフィラキシーショック発症後の全身体温低下をサーモグラフィーにて解析した結果。

WTマウス (未処置 : 左から1番目) と比較して、OVAを免疫したWTマウス (左から2番目) ではアナフィラキシーショックによる全身体温低下が認められるが、OVAを経口摂取したWTマウス (左から3番目) ではこのアレルギー反応が抑制される。一方、OVAを経口摂取したpDCs欠損マウスではこのアレルギー反応に対する抑制効果が減弱している。

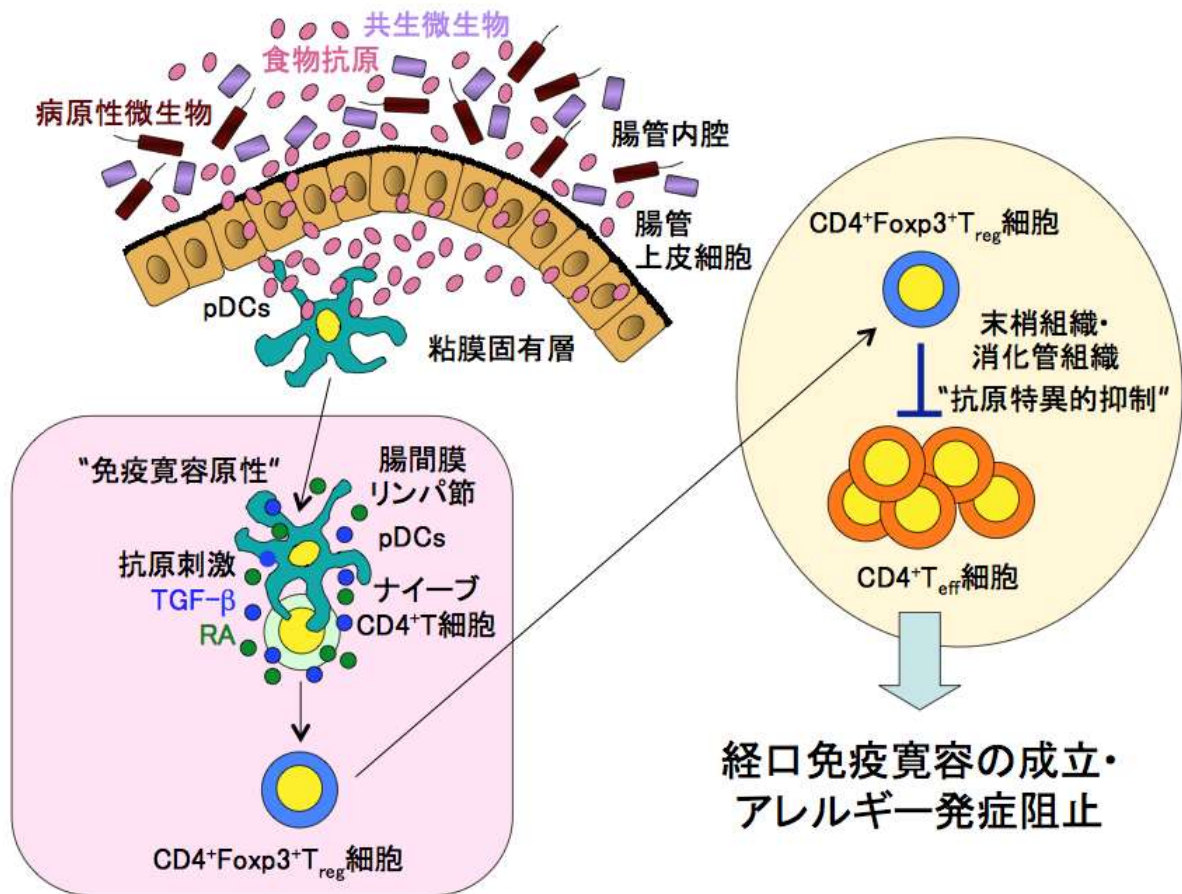


図4 形質細胞様樹状細胞による経口免疫寛容成立機構とアレルギー発症阻止

食物抗原を捕食した形質細胞様樹状細胞 (pDCs) は腸間膜リンパ節においてナイーブ CD4⁺T 細胞へ抗原刺激とともにサイトカイン (トランスフォーミング増殖因子[TGF]-β) とレチノイン酸 (RA) を与えることにより CD4⁺Foxp3⁺制御性 T (T_{reg}) 細胞を生成する。CD4⁺Foxp3⁺T_{reg} 細胞は末梢組織と消化管組織において活性化エフェクター CD4⁺T (CD4⁺T_{eff}) 細胞の機能を阻害して経口免疫寛容を成立させ、アレルギー発症を阻止する。従って、形質細胞様樹状細胞 (pDCs) の免疫寛容原性を標的とするアレルギーに対する新しい治療法の開発が期待できる。