



令和2年12月7日

各報道機関 御中

宮崎大学企画総務部
総務広報課長

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（免疫学）と東野哲也教授（耳鼻咽喉・頭頸部外科学）の共同研究チームが、ネイチャー・パブリッシング・グループの*Communications Biology*誌に論文名「*Essential role of submandibular lymph node dendritic cells in protective sublingual immunotherapy against murine allergy*」が受理されました（プレスリリース内容は別紙参照）。

花粉症、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は、体の中に入った無害な異物（アレルゲン）に対する過剰な免疫応答（アレルギー反応）により生じると考えられております。アレルギー疾患はわが国を含む先進国において、約半世紀前から患者数が急増し、今や国民の約30%が罹患している国民病とも言える状態にあります。アレルギー疾患の治療では薬物を用いた対症療法が中心ですが、根本的な治療法に至っておりません。舌下免疫療法は、スギ花粉症とダニアレルギー性鼻炎に対して、近年、保険適用されたアレルギー反応の低下を目指した免疫療法（減感作療法）であり、安全性の高い根治的治療法としての可能性が注目されております。しかしながら、舌下免疫療法の適用疾患は上述のアレルギー疾患に限定されており、他のアレルギー疾患に対する有用性については検証されておらず、また、そのアレルギー反応を抑制する仕組みも不明のままです。本論文では、マウスアレルギー実験モデルを用いて、舌下免疫療法がアレルギー性喘息、食物アレルギー、全身性アナフィラキシーに対して防御効果を示すことを明らかにしました。さらに、舌下免疫療法のアレルギー疾患防御機構には、顎下リンパ節において免疫細胞の一種である「通常型樹状細胞」が免疫寛容を成立させることが重要であることを明らかにしました。

つきましては、本研究成果を取材いただき記事

として取り上げていただければ幸いです。願いたします。尚、解禁日時は2020年12月7日（英国時間10:00、日本時間19:00）でありますことを申し添えます。

敬具

① 問い合わせ先 宮崎大学医部総務係 TEL : 0985-85-9014
② 発信元 宮崎大学企画総務部総務広報課 TEL : 0985-58-7114 FAX : 0985-58-2886

2020年12月7日
国立大学法人宮崎大学

舌下免疫療法のアレルギー疾患を阻止する仕組みを発見

—顎下リンパ節の通常型樹状細胞が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

- 舌下免疫療法はアレルギー性喘息、食物アレルギー、全身性アナフィラキシーを阻止
- 舌下免疫療法の効果には顎下リンパ節の通常型樹状細胞による免疫寛容の誘導が重要
- 舌下免疫療法の潜在的適応疾患とアレルギー防御効果の仕組みを科学的に証明

宮崎大学(池ノ上 克学長)は、スギ花粉症^{※1}やダニ(ハウスダスト)アレルギー性鼻炎^{※2}の根本的な治療法として注目されている舌下免疫療法^{※3}がアレルギー性喘息^{※4}、食物アレルギー^{※5}、全身性アナフィラキシー^{※6}などの他のアレルギー疾患の発症を阻止し、その効果には、顎下リンパ節^{※7}において免疫細胞(白血球)の一種である「通常型樹状細胞^{※8}」が免疫寛容^{※9}を成立させることが重要であることを明らかにしました。これは医学部医学科(片岡寛章医学部長)の佐藤克明教授(免疫学)と東野哲也教授(耳鼻咽喉・頭頸部外科学)の共同研究チームによる研究成果です。

花粉症、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患は、体の中に入った無害な異物(アレルゲン)に対する過剰な免疫応答(アレルギー反応)により生じると考えられております。アレルギー疾患はわが国を含む先進国において、約半世紀前から患者数が急増し、今や国民の約30%が罹患している国民病とも言える状態にあります。アレルギー疾患の治療では薬物を用いた対症療法が中心であります。根本的な治療法に至っておりません。舌下免疫療法は、スギ花粉症とダニアレルギー性鼻炎に対して、近年、本邦において保険適用されたアレルギー反応の低下を目指した免疫療法(減感作療法^{※3})であり、安全性の高い根治的治療法としての可能性が注目されております。しかしながら、舌下免疫療法の適用疾患は上述のアレルギー疾患に限定されており、他のアレルギー疾患に対する有用性については検証されておらず、また、そのアレルギー反応を抑制する仕組みも不明のままです。研究チームは、野生型マウスを用いたアレルギー実験モデルにおいて、舌下免疫療法がアレルギー性喘息、食物アレルギー、全身性アナフィラキシーの発症を防御することを明らかにしました。また、免疫細胞の中で通常型樹状細胞に注目し機能を調べた結果、通常型樹状細胞を欠損したマウスでは野生型マウスとは異なり、舌下免疫療法のアレルギー疾患防御効果が減弱することを認めました。さらに、そのアレルギー疾患防御効果には、顎下リンパ節において通常型樹状細胞が免疫寛容を成立させることが重要であることを明らかにしました。

今回、舌下免疫療法のアレルギー疾患への有用性とこれまでに不明であったアレルギー疾患を阻止する仕組みとして、顎下リンパ節での通常型樹状細胞による免疫寛容成立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、アレルギー疾患に対する舌下免疫療法の新たな臨床応用につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、2020年12月7日(英国時間10:00、日本時間19:00)に英国科学誌『*Communications Biology*』のオンライン速報版で公開されます。

1. 背景

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^{※10}である樹状細胞^{※8}やマクロファージ^{※11}が取り込んで活性化し、情報伝達物質(サイトカイン^{※12})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^{※13}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、無害な異物である環境物質(アレルゲン)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、アレルギー疾患や自己免疫疾患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。

アレルギー疾患は、約半世紀前から先進国を中心にその患者数が急激に増加し、今やわが国の国民の約30%が罹患している国民病とも言える状態にあります。アレルギー疾患の治療では、副腎皮質ステロイドホルモン、免疫抑制剤、抗アレルギー薬、気管支拡張薬などの薬物を用いた対症療法が中心であります。根本的な治療法に至らず、奏功性の向上や副作用の克服が課題であります。また、高齢化社会の加速により将来的に加齢に伴うアレルギー疾患の罹患率がさらに上昇し、医療費の増加やQOL(quality of life)の低下等、その経済的・社会的損失が大きな社会問題となることが危惧されております。従って、アレルギー疾患の発症機構を早急に解明し、副作用を軽減した奏功性の高い根治的治療法の確立が強く望まれております。

アレルギー疾患の免疫学的発症機構では、アレルゲンの暴露により、アレルゲンを捕食した抗原提示細胞がナイーブCD4⁺T細胞^{※13}から2型T(T_H2)細胞^{※14}の分化を誘導します。これらアレルゲン特異的T_H2細胞はアレルゲン特異的B細胞^{※15}の活性化と形質細胞への分化を誘導し、アレルゲン特異的抗体(IgE^{※16})の産生を誘導します。さらにこのアレルゲン特異的IgEが肥満細胞や好塩基球に結合し、感作が成立します。続いて再侵入したアレルゲンによりIgEが架橋されると肥満細胞や好塩基球を活性化し、顆粒中の化学伝達物質(ヒスタミン^{※17}等)を放出(脱顆粒)して様々なアレルギー病態を引き起こします。

100年以上の歴史をもつアレルゲン特異的免疫療法として知られる皮下免疫療法^{※3}はアレルゲン(スギ花粉・ブタクサ花粉・ハウスダスト等)を皮下投与することによりアレルギー反応を低下させる減感作療法であり、その花粉症やダニアレルギー性鼻炎等に対する根治的治療効果が期待されております。また、皮下免疫療法のアレルギー免疫応答修飾として、T_H1/T_H2細胞応答のバランス偏向に基づくアレルゲン特異的IgE抗体産生抑制とIgG^{※16}抗体産生亢進が考えられております。しかしながら、皮下免疫療法の問題点としてアナフィラキシーショック^{※6}などの副作用を常に憂慮しなければならないことが挙げられます。

舌下免疫療法は、スギ花粉症とダニアレルギー性鼻炎に対して、近年、本邦において保険適用された減感作療法であり、これらアレルギー疾患の皮下免疫療法と比較したより安全性の高い根治的治療法としての可能性が注目されております。舌下免疫療法の作用機序において、皮下免疫療法とは異なり、免疫抑制性のT細胞であるCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性T(T_{reg})細胞^{※18}の関与する免疫寛容の誘導、免疫抑制性サイトカインの産生、アレルゲン特異的IgEに対する拮抗抗体の産生などが示唆されておりますが、これらの明確な関与は未だ証明されておらず、不明な点が多く残されております。また、舌下免疫療法の適用

疾患は上述のアレルギー疾患に限定されており、他のアレルギー疾患に対する有用性については検証されていないのが現状でございます。

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抗原提示細胞であることから「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と形質細胞様樹状細胞^{※8}の2つの亜集団に大別されます。

研究チームは、舌下免疫療法の他のアレルギー疾患への有用性および通常型樹状細胞に着目したアレルギー疾患発症を阻止する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、まず初めにアレルギー性喘息に対する舌下免疫療法の効果について、野生型マウスと通常型樹状細胞を欠損させた遺伝子改変マウス(通常型樹状細胞欠損マウス)を用いて検討しました。アレルゲンとして、卵白アルブミンを免疫した野生型マウスでは、卵白アルブミンの経鼻感作により気道抵抗性の増強、肺や気管支肺胞洗浄液中の白血球の増加、肺炎症像(図1A)を呈する卵白アルブミン特異的アレルギー性喘息が発症しましたが、卵白アルブミン免疫前に舌下免疫療法を施行した野生型マウスではこのアレルギー病態は著しく緩和致しました(図1A)。一方、通常型樹状細胞欠損マウスでは、舌下免疫療法のアレルギー性喘息に対する防御効果が抑制されました。以上の結果から、舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎のみならず、重篤な慢性アレルギー病態であるアレルギー性喘息に対して、通常型樹状細胞が関与する防御効果を示すことが明らかとなりました。

臨床的に舌下免疫療法を施行した患者では免疫学的バイオマーカーの明確な挙動変化がほぼ認められておりません。そこで、本マウスモデルを用いて、舌下免疫療法のアレルギー性喘息に対する防御効果の作用機序について検討致しました。アレルギー性喘息を発症した野生型マウスでは、血清中の卵白アルブミン特異的 IgG₁ と卵白アルブミン特異的 IgE の産生(図1B)、脾臓での卵白アルブミン特異的胚中心 B 細胞^{※19} や卵白アルブミン特異的 IgG₁⁺B 細胞の生成、脾臓での胚中心^{※19} の形成(図1C)が認められましたが、舌下免疫療法によりこれらアレルゲン特異的 B 細胞応答が抑制されました(図1B、1C)。以上の結果から、舌下免疫療法はアレルゲン特異的 B 細胞の機能を阻害し、アレルゲン特異的抗体産生に対して抑制効果を示すことが明らかとなりました。さらに、舌下免疫療法のアレルギー病理性 T_H2 細胞の誘導に対する抑制効果について検討致しました。アレルギー性喘息を発症した野生型マウスでは、肺での卵白アルブミン特異的 CD4⁺ST2⁺細胞^{※14} と共に IL-4 産生 CD4⁺T 細胞^{※14}、IL-5 産生 CD4⁺T 細胞^{※14}、IL-13 産生 CD4⁺T 細胞^{※14} の誘導(図1D)が認められましたが、舌下免疫療法によりこれらアレルゲン特異的 T 細胞応答が抑制されました(図1D)。以上の結果から、舌下免疫療法はアレルギー病理性 T_H2 細胞の誘導に対して抑制効果を示すことが明らかとなりました。

次に舌下免疫療法の食物アレルギーに対する防御効果について検討致しました。卵白アルブミン免疫後の野生型マウスでは、卵白アルブミンの消化管感作により下痢発症頻度(図2A)と糞便スコアを指標とする卵白アルブミン特異的アレルギーが発症し、小腸での肥満細胞浸潤の増加、小腸と大腸における OVA 特異的 CD4⁺ST2⁺細胞の誘導(図2B)が認められましたが、卵白アルブミン免疫前の舌下免疫療法によりこれら食物アレルギー病態が著しく緩和致しました(図2A、2B)。以上の結果から、舌下免疫療法は食物アレルギーに対して防御効果を示すことが明らかとなりました。

さらに、舌下免疫療法の全身性アナフィラキシーに対する防御効果と通常型樹状細胞の関与について検討致しました。卵白アルブミン免疫後の野生型マウスでは、卵白アルブミンの腹腔内感作により体温低下を指標とする卵白アルブミン特異的全身性アナフィラキシー

が発症しましたが(図3A)、卵白アルブミン免疫前の舌下免疫療法によりこのアレルギー病態は著しく緩和致しました(図3A)。一方、通常型樹状細胞欠損マウスでは、舌下免疫療法の全身性アナフィラキシーに対する防御効果が抑制されました。また、全身性アナフィラキシーを発症した野生型マウスでは、血清中のヒスタミンと卵白アルブミン特異的IgG₁の産生(図3B)が認められましたが、舌下免疫療法によりこれらアナフィラキシー性免疫応答が抑制されました(図3B)。以上の結果から、舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎のみならず、重篤な慢性アレルギー病態である全身性アナフィラキシーに対して、通常型樹状細胞が関与する防御効果を示すことが明らかとなりました。

現在までに、舌下免疫療法のアレルギー疾患に対する防御効果におけるアレルゲン捕食抗原提示細胞の動態・機能について、不明な点が多く残されております。そこで、野生型マウスや通常型樹状細胞欠損マウスに舌下免疫療法を施行後、移入した卵白アルブミン特異的CD4⁺T細胞の細胞増殖能を検討致しました。その結果、野生型マウスでは卵白アルブミン特異的CD4⁺T細胞の増殖は顎下リンパ節でのみ認められ、縦隔リンパ節^{※7}や腸間膜リンパ節^{※7}では認められませんでした(図4A)。一方、通常型樹状細胞欠損マウスでは野生型マウスと異なり、卵白アルブミン特異的CD4⁺T細胞の増殖が著しく低下していました(図4B)。さらに、舌下免疫療法を施行後に顎下リンパ節において卵白アルブミンを捕食する主な抗原提示細胞は移動性CD11b⁺通常型樹状細胞であることが判明致しました。以上の結果から、舌下免疫療法を施行後、顎下リンパ節において、抗原捕食移動性CD11b⁺通常型樹状細胞が抗原特異的CD4⁺T細胞の活性化を誘導することが明らかとなりました。

先述の通り、臨床的に舌下免疫療法のアレルギー疾患に対する防御効果における作用機序については明確に示されておりません。このことから、舌下免疫療法による顎下リンパ節における抗原特異的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞の生成と通常型樹状細胞の関与について検討致しました。野生型マウスでは舌下免疫療法の施行後、移入した卵白アルブミン特異的CD4⁺Foxp3^{EGFP}-T細胞^{※18}からの卵白アルブミン特異的CD4⁺Foxp3^{EGFP}+T_{reg}細胞^{※18}の誘導は顎下リンパ節でのみ認められました(図5A)。一方、通常型樹状細胞欠損マウスでは野生型マウスと異なり、この誘導が抑制されました(図5B)。以上の結果から、舌下免疫療法を施行後、顎下リンパ節において、通常型樹状細胞は抗原特異的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞を誘導することが明らかとなりました。

さらに、舌下免疫療法のアレルギー病態制御におけるCD4⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞の関与について、全身性アナフィラキシーモデルを用いて検討致しました。舌下免疫療法の施行後の野生型マウスでは、顎下リンパ節の通常型樹状細胞は卵白アルブミン特異的CD4⁺Foxp3^{EGFP}+T_{reg}細胞誘導能を示しました(図5C)。また、舌下免疫療法の施行後の野生型マウスからのCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞の移入は、全身性アナフィラキシーに対する防御効果を示しますが、舌下免疫療法の施行後の野生型マウスからのCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞、舌下免疫療法未施行の野生型マウスからのCD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞の移入では防御効果は認められませんでした。以上の結果から、舌下免疫療法のアレルギー病態制御効果には、顎下リンパ節通常型樹状細胞によるアレルゲン特異的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞の誘導が関与することが明らかとなりました。

次に、顎下リンパ節の通常型樹状細胞亜集団の抗原特異的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞誘導能について検討致しました。その結果、移動性CD11b⁺通常型樹状細胞は他の通常型樹状細胞亜集団よりも高い抗原特異的CD4⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞誘導能を示しました。さらに、顎下リンパ節の通常型樹状細胞亜集団の性状について検討した結果、移動性CD11b⁺通常型樹状細胞は他の通常型樹状細胞亜集団よりも抗原特異的CD4⁺Foxp3⁺T_{reg}細胞誘導能に関与する抑制性共刺激分子^{※20}(B7-H1、B7-DC)の高発現、レチノイン酸代謝関連酵素遺伝子(*Aldh1a2*)とトランスフォーミング増殖因子(TGF)-β活性化酵素遺伝子(*Itgb8*)の

高発現、レチノイン酸代謝関連酵素 (ALDH) の高活性が認められました。以上の結果から、顎下リンパ節において、移動性 CD11b⁺通常型樹状細胞は優位な CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T_{reg} 細胞誘導能を示すことが明らかとなりました。

3. 今後の期待

今回、舌下免疫療法が重篤なアレルギー疾患に対しても防御効果を示し、その作用機序として、顎下リンパ節での通常型樹状細胞による免疫寛容成立の重要性を明らかにすることができました(図 6)。今後、この成果を応用することで、アレルギー疾患に対する舌下免疫療法の新たな臨床応用につながる可能性が期待できます。

〈原著論文情報〉

Noriaki Miyanaga, Hideaki Takagi, Tomofumi Uto, Tomohiro Fukaya, Junta Nasu, Takehito Fukui, Yotaro Nishikawa, Tim Sparwasser, Narantsog Choijookhuu, Yoshitaka Hishikawa, Takeshi Nakamura, Tetsuya Tono, and Katsuaki Sato

“Essential role of submandibular lymph node dendritic cells in protective sublingual immunotherapy against murine allergy” *Communications Biology*, in press, 2020

〈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総務広報課

TEL:0985-58-7114 FAX:0985-58-2886

<補足説明>

※1 スギ花粉症

スギ花粉症は、スギの花粉によって生じるアレルギー症状。スギ花粉症は日本で最も多い花粉症で、日本ではおよそ2500万人が患っていると考えられている。症状としては花粉症の4大症状であるくしゃみ・鼻水・鼻詰まりおよび目のかゆみに加え、咳などの喉の疾患や肌のかゆみなどが発生する。

※2 ダニ(ハウスダスト)アレルギー性鼻炎

ダニ(ハウスダスト)アレルギー性鼻炎は、ダニやほこりなどのハウスダストが原因となり鼻粘膜に生じるアレルギー疾患であり、鼻水、鼻詰まり、発作的で連発するくしゃみの3つの症状を主とする。スギ花粉などをアレルゲンとするアレルギー性鼻炎は季節性であるが、ダニ(ハウスダスト)などを原因とするアレルギー性鼻炎は、通年性である。

※3 舌下免疫療法、減感作療法、皮下免疫療法

減感作療法は花粉症、ダニ(ハウスダスト)などによるアレルギー性鼻炎や気管支喘息のアレルギー患者にアレルゲン(スギ花粉・ブタクサ花粉・ハウスダストなど)を含むエキスを少しずつ長期間かけて投与し、アレルギー反応を低下させるアレルゲン特異的免疫療法であり、100年以上の歴史がある。アレルゲンを皮下注射する減感作療法を皮下免疫療法という。治療では極めて低い投与量から開始し、定期的(通常週1~2回)投与ごとに徐々に増量し、維持投与量に達する。維持投与量到達には通常4~6ヶ月を要し、その後投与間隔は隔週~隔月となり、通常は数年間継続する。皮下免疫療法では、アナフィラキシーショックなどの副作用を常に考慮しなければならない。一方、舌下免疫療法は、アレルゲンを含むエキスを舌の下に投与し、体内に吸収させるアレルゲン減感作療法であり、この投与を継続的に行うことで症状を軽減させることを目指す。治療期間は2年以上要する。舌下免疫療法は注射に比べて通院日数はかなり少ないが、治療期間は年単位が必要である。また、皮下免疫療法よりもアナフィラキシーショックの発現率が著しく軽減(稀ではあるが報告)しているが、主な副作用は口腔内炎症・咽頭のかゆみなどの局所的な症状がある。

※4 アレルギー性喘息

吸入することで体内に取り込まれた異物に対するアレルギーが原因となって気道に慢性的な炎症が起こり、発作性の呼吸困難や咳・痰を生じる。

※5 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アレルギー。食物アレルギーでは、口腔粘膜の腫脹や腹痛・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。

※6 全身性アナフィラキシー、アナフィラキシーショック

アレルゲン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。

※7 顎下リンパ節、耳介リンパ節、腸間膜リンパ節

リンパ節は全身の組織から集まったリンパ液が流れるリンパ管の途中にある免疫組織であり、多様な免疫細胞が存在し、異物に対する免疫反応を誘導する。顎下リンパ節は顎下腺の近くにあるリンパ節群のこと。耳介リンパ節は耳下腺部の表層に位置するリンパ節群のこと。腸間膜リンパ節は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。

※8 樹状細胞、通常型樹状細胞、形質細胞様樹状細胞

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。通常型樹状細胞は最も強力な抗原提示細胞。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。

※9 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。

※10 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性複合体(major histocompatibility complex; 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 T 細胞受容体(T-cell receptor; TCR)により認識して活性化し、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。

※11 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。

※12 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。サイトカインは、インターフェロン(interferon; IFN)、インターロイキン(interleukin; IL)、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)、コロニー刺激因子(colony stimulating factor; CSF)に分類される。

※13 T細胞、CD4⁺T細胞

T細胞はリンパ球の一種で、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞に分けられる。CD4⁺T細胞は抗原の感作を受けていないナイーブCD4⁺T細胞からヘルパー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⁺T細胞はナイーブCD8⁺T細胞からキラー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。

※14 2型T(T_H2)細胞

CD4⁺ヘルパーT細胞は機能的にIFN- γ を産生する1型ヘルパーT細胞(type 1 T helper cell; T_H1細胞)とIL-4、IL-5、IL-13などを産生する2型ヘルパーT細胞(type 2 T helper cell; T_H2細胞)に分類される。産生されるサイトカインによりT_H1細胞はマクロファージを活性化し、T_H2細胞はB細胞を活性化する。T_H1細胞は細胞内寄生細菌やウイルスに対する感染防御や自己免疫疾患、T_H2細胞は寄生虫に対する感染防御やアレルギー疾患に関与する。ST2を発現するT_H2細胞はアレルギー疾患の病態形成・維持に関与する病原性記憶T_H2細胞。

※15 B細胞

B細胞はリンパ球の一種で、免疫グロブリン(immunoglobulin; Ig)を発現する。T_H2細胞により活性化されたB細胞は形質細胞に分化し、分泌型の免疫グロブリンである抗体を産生する。

※16 IgE、IgG

ヒトのB細胞は5種類の免疫グロブリン(IgM、IgD、IgG、IgA、IgE)を発現し、形質細胞に分化後、5種類の抗体(IgM、IgD、IgG、IgA、IgE)を産生する。IgGは細菌やウイルスに対する抗体、IgEは寄生虫やアレルゲンに対する抗体として作用する。

※17 ヒスタミン

ヒスタミンは生体内で、アミノ酸であるヒスチジンから合成される。末梢では主に肥満細胞に貯えられ、刺激に応じて放出されアレルギー反応に関与する。

※18 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性T(T_{reg})細胞、CD4⁺Foxp3^{EGFP}-T細胞、CD4⁺Foxp3^{EGFP}+T_{reg}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。自己免疫疾患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(regulatory T; T_{reg})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。CD4⁺Foxp3^{EGFP}-T細胞とCD4⁺Foxp3^{EGFP}+T_{reg}細胞はFoxp3遺伝子座に緑色蛍光タンパク質(enhanced green fluorescent protein; EGFP)遺伝子を導入した遺伝子改変マウス(Foxp3^{EGFP}ノックインマウス)のCD4⁺T細胞であり、EGFP遺伝子はFoxp3遺伝子とともに発現する。

※19 胚中心B細胞、胚中心

胚中心は免疫応答の際に脾臓やリンパ節などの免疫組織に形成される微小な構造であり、抗原に対する高親和性の抗体を産生するB細胞が分化する場である。

※20 抑制性共刺激分子

抗原提示細胞によりナイーブ T 細胞が活性化される場合、TCR を介した抗原 MHC 複合体の認識だけでは不十分で、抗原提示細胞上と T 細胞上に発現する活性化共刺激分子を介した補助シグナルを必要とする。代表的な活性化共刺激分子には T 細胞に発現する CD28、抗原提示細胞に発現する CD80 と CD86 がある。一方、抑制性共刺激分子は T 細胞の活性化を抑制する共刺激分子であり、代表的な抑制性共刺激分子には T 細胞に発現する CTLA-4 や PD-1、抗原提示細胞に発現する B7-H1 や B7-DC がある。

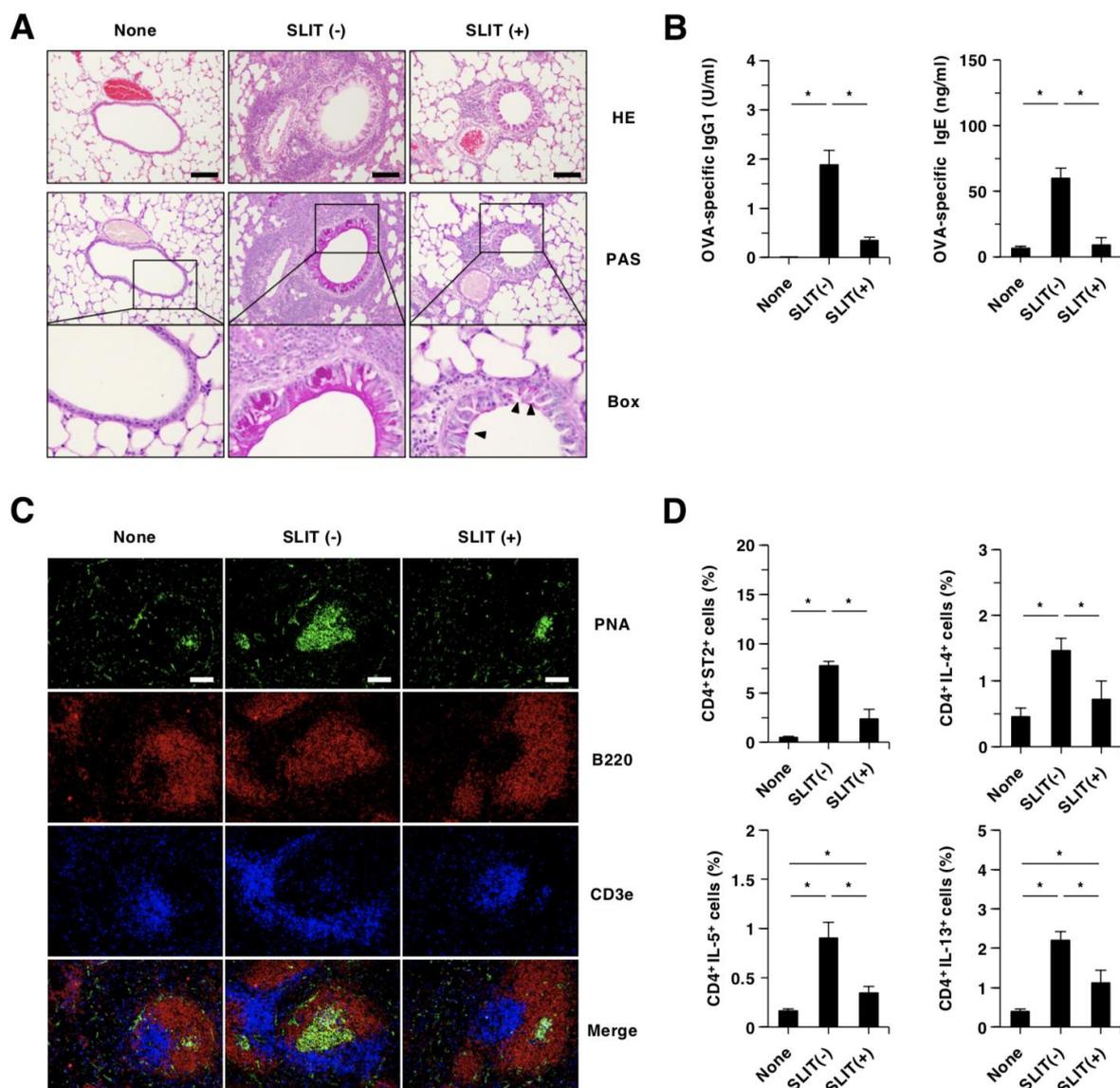


図 1 舌下免疫療法のアレルギー性喘息に対する防御効果

卵白アルブミン(OVA)を免疫した野生型(WT)マウスにOVAの経鼻感作によりアレルギー性喘息を発症させた結果。実験群は正常マウス(None)、舌下免疫療法(SLIT)未施行の免疫後のマウス

【SLIT(-)】、SLIT 施行の免疫後のマウス【SLIT(+)]。 (A) 肺炎症像を示す。肺病理組織をヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色と PAS (Periodic acid Schiff) 染色にて解析した (20 倍倍率)。Box は PAS 染色した肺病理組織枠内の拡大を示す。Bar は 100 μ m を示す。矢印は粘液沈着を示す。【SLIT (+)】では【SLIT(-)】と比較して、肺炎症像の緩和が認められる。 (B) 血清中の OVA 特異的 IgG₁ と OVA 特異的 IgE の産生を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)】と比較して、OVA 特異的 IgG₁ と OVA 特異的 IgE の産生抑制が認められる。 (C) 脾臓での胚中心の形成を示す。脾臓を免疫染色にて解析した (20 倍倍率)。緑色は PNA (peanut agglutinin)、赤は B220 (B 細胞マーカー)、青色は CD3 ϵ (T 細胞マーカー) を示す。Merge はそれぞれの免疫染色を重ねた。Bar は 100 μ m を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)】と比較して、胚中心 (緑色; PNA) の形成抑制が認められる。 (D) 肺組織における CD4⁺T 細胞中の CD4⁺ST2⁺細胞、IL-4 産生 CD4⁺T 細胞、IL-5 産生 CD4⁺T 細胞、IL-13 産生 CD4⁺T 細胞の割合を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)】と比較して、CD4⁺ST2⁺細胞、IL-4 産生 CD4⁺T 細胞、IL-5 産生 CD4⁺T 細胞、IL-13 産生 CD4⁺T 細胞の誘導抑制が認められる。 $P < .05$; 正常マウス (None) との比較、各実験群間の統計学的有意差を示す。

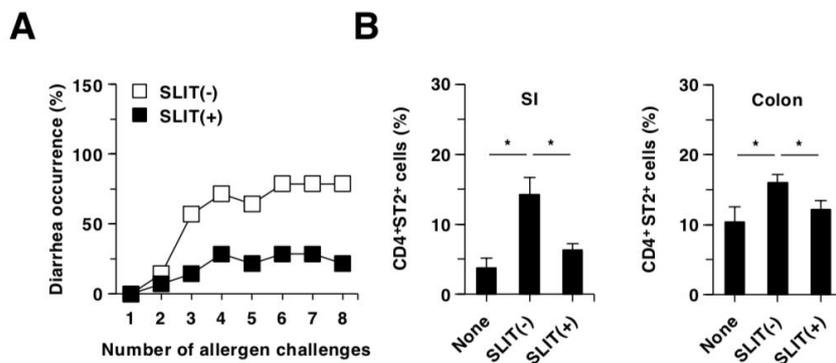


図 2 舌下免疫療法の食物アレルギーに対する防御効果

OVA を免疫した WT マウスに OVA の消化管感作により食物アレルギーを発症させた結果。実験群は正常マウス (None)、舌下免疫療法 (SLIT) 未施行の免疫後のマウス【SLIT(-)】、SLIT 施行の免疫後のマウス【SLIT(+)]。 (A) 下痢発症頻度を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)】と比較して、下痢発症頻度の低下が認められる。 (B) 小腸 (SI; small intestine) と大腸 (Colon) の CD4⁺T 細胞中の CD4⁺ST2⁺細胞、の割合を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)】と比較して、CD4⁺ST2⁺細胞の誘導抑制が認められる。 $P < .05$; 正常マウス (None) との比較、各実験群間の統計学的有意差を示す。

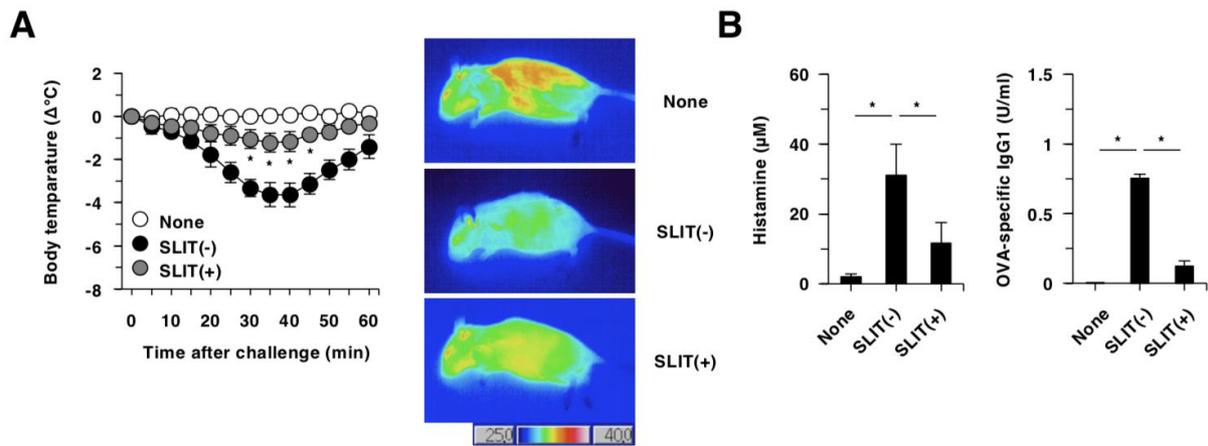


図3 舌下免疫療法の全身性アナフィラキシーに対する防御効果

OVAを免疫したWTマウスにOVAの腹腔内感作により全身性アナフィラキシーを発症させた結果。実験群は正常マウス(None)、舌下免疫療法(SLIT)未施行の免疫後のマウス【SLIT(-)】、SLIT施行の免疫後のマウス【SLIT(+)]。 (A)体温低下を示す。左パネルは直腸体温変化、右パネルは全身体温低下をサーモグラフィーにて解析した。【SLIT(+)]では【SLIT(-)]と比較して、体温低下の緩和が認められる。(B)血清中のヒスタミンとOVA特異的IgG₁の産生を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)]と比較して、ヒスタミンとOVA特異的IgG₁の産生抑制が認められる。P<.05; 正常マウス(None)との比較、各実験群間の統計学的有意差を示す。

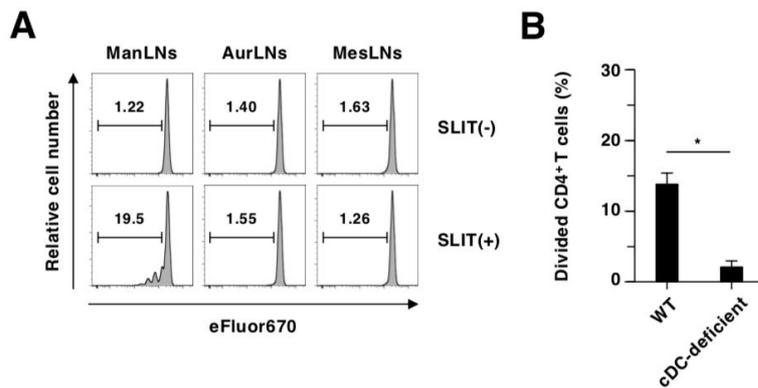


図4 舌下免疫療法による顎下リンパ節での抗原特異的CD4⁺T細胞の活性化

(A)蛍光色素(eFluor670)標識OVA特異的CD4⁺T細胞を移入したWTマウスにおけるOVA特異的CD4⁺T細胞増殖能を解析した結果。実験群は舌下免疫療法(SLIT)未施行のマウス【SLIT(-)】、SLIT施行のマウス【SLIT(+)]。移入したOVA特異的CD4⁺T細胞中の蛍光色素希釈を指標とした細胞分裂を呈するCD4⁺T細胞を示す。OVA特異的CD4⁺T細胞の増殖は顎下リンパ節(ManLNs)でのみ認められ、耳介リンパ節(AurLNs)や腸間膜リンパ節(MesLNs)では認められない。(B)eFluor670標識OVA特異的CD4⁺T細胞を移入したWTマウスや通常型樹状細胞欠損(cDC-deficient)マウスに

におけるOVA特異的CD4⁺T細胞増殖能をフローサイトメトリー法により解析した結果。実験群は舌下免疫療法(SLIT)施行のWTマウス【WT】、SLIT施行の通常型樹状細胞欠損マウス【cDC-deficient】。移入したOVA特異的CD4⁺T細胞中の蛍光色素希釈を指標とした細胞分裂を呈するCD4⁺T細胞の割合を示す。【cDC-deficient】では【WT】と比較して、顎下リンパ節におけるOVA特異的CD4⁺T細胞増殖の低下が認められる。 $P < .05$; WTマウス(WT)との比較の統計学的有意差を示す。

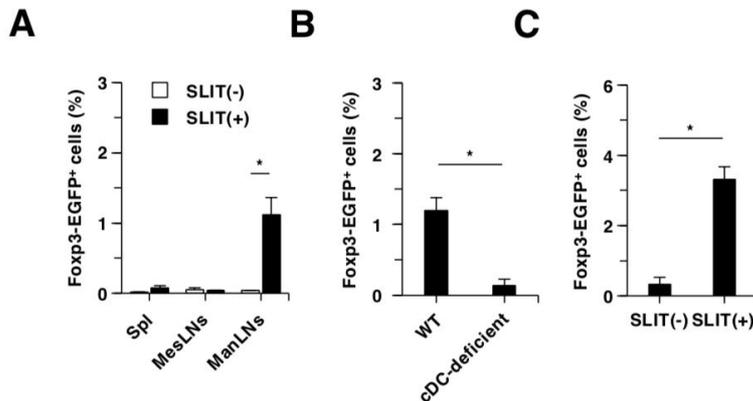


図5 舌下免疫療法による顎下リンパ節での抗原特異的 CD4⁺Foxp3⁺T_{reg} 細胞の誘導

(A)OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞を移入した WT マウスにおける OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の生成を解析した結果。実験群は舌下免疫療法(SLIT)未施行のマウス【SLIT(-)】、SLIT 施行のマウス【SLIT(+)]。移入した OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞中の OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の割合を示す。OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の生成は ManLN でのみ認められ、脾臓(Spl)や MesLN では認められない。 $P < .05$; 【SLIT(-)】との比較の統計学的有意差を示す。(B)OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞を移入した WT マウスや cDC-deficient マウスにおける OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の生成を解析した結果。実験群は舌下免疫療法(SLIT)施行の WT マウス【WT】、SLIT 施行の通常型樹状細胞欠損マウス【cDC-deficient】。移入した OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞中の OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の割合を示す。【cDC-deficient】では【WT】と比較して、OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞生成の低下が認められる。 $P < .05$; WT マウス(WT)との比較の統計学的有意差を示す。(C)WT マウスから得られた ManLN の通常型樹状細胞と OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞との試験管内培養による OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の生成を解析した結果。実験群は舌下免疫療法(SLIT)未施行のマウス【SLIT(-)】、SLIT 施行のマウス【SLIT(+)]。試験管内での OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞中の OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞の割合を示す。【SLIT(+)]では【SLIT(-)]と比較して、OVA 特異的 CD4⁺Foxp3^{EGFP+}T 細胞生成が認められる。 $P < .05$; 【SLIT(-)]との比較の統計学的有意差を示す。

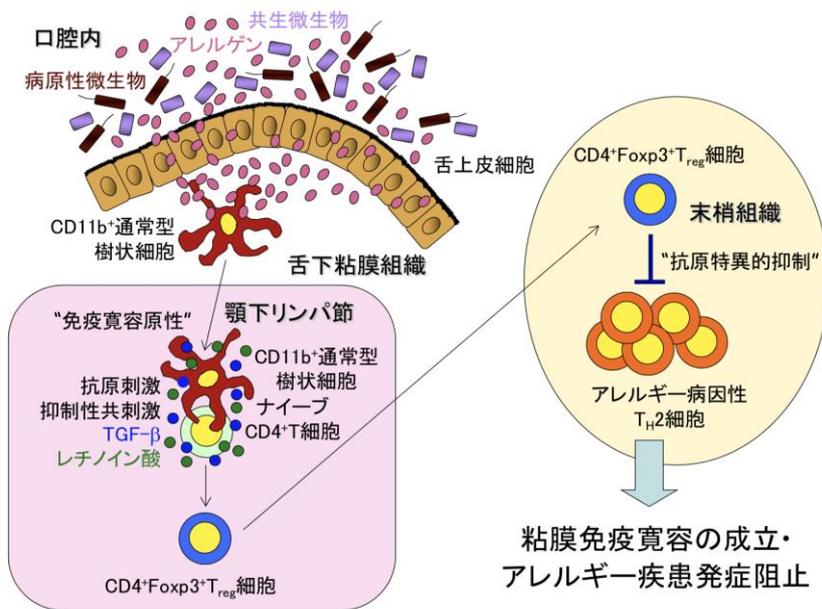


図 6 舌下免疫療法によるアレルギー疾患の制御における通常型樹状細胞の重要性

舌下免疫療法では、舌下粘膜組織の移動性 CD11b⁺通常型樹状細胞が舌上皮細胞から吸収されたアレルギーを捕食し、顎下リンパ節に移行する。アレルギー捕食移動性 CD11b⁺通常型樹状細胞はナイーブ CD4⁺T 細胞へ抗原刺激や抑制性共刺激とともに TGF-β とレチノイン酸を供与することによりアレルギー特異的 CD4⁺Foxp3⁺ T_{reg} 細胞を生成し、粘膜免疫寛容を成立させる。アレルギー特異的 CD4⁺Foxp3⁺ T_{reg} 細胞は末梢組織においてアレルギー特異的病因性 T_H2 細胞の機能を阻害して、アレルギー発症を阻止する。すなわち、舌下粘膜組織の移動性 CD11b⁺通常型樹状細胞は顎下リンパ節内粘膜免疫寛容の成立を制御し、舌下免疫療法のアレルギー疾患に対する防御効果に重要な役割を担う。