

2006年6月21日

独立行政法人 理化学研究所

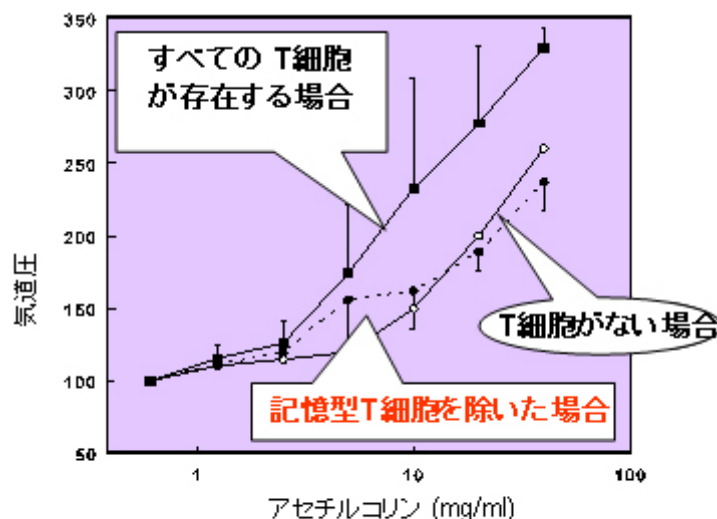
アレルギー反応を制御する新たなメカニズムを発見

- 謎の免疫細胞「記憶型T細胞」がアレルギー反応に必須 -

カビが猛威を振るう梅雨の季節。「この時期に限って喘息がでるんですよ」というあなたは「カビ」アレルギー。アレルギーを引き起こす原因物質は、ハウスダストや食べ物、アクセサリなどとさまざま、この季節だけではない。一年中です」とかゆみやぶつぶつなどに悩まされるあなたにも明るいニュースをひとつ。

免疫・アレルギー科学総合研究センターのシグナルネットワーク研究チームがアレルギー発症の本質に迫る発見をしました。免疫細胞のひとつとして知られていた「記憶型T細胞」という細胞群が、体内に入り込んだ異物の侵入を伝える「インターロイキン-4」の生産を上昇させているという新たなメカニズムを見出したのです。さらに、この記憶型T細胞を持たないマウスを作った様子を見ると、アレルギー反応の原因である「免疫グロブリン-E (IgE)」もほとんど生産されないということも明らかになりました。このことは、記憶型T細胞がアレルギー反応を引き起こすために必要な細胞であることを示します。

これらの細胞の動きを知ることも可能なマウスも開発したので、この研究がさらに進めばアレルギーの根本的な病態が解明されることにもなりそうです。かゆみやぶつぶつなどの悩みから開放される日が近くなったかもしれません。



(図) 喘息モデルマウスでは、記憶型T細胞を持たない場合に、喘息が起こらなくなる

2006年6月21日
独立行政法人 理化学研究所

アレルギー反応を制御する新たなメカニズムを発見

- 謎の免疫細胞「記憶型T細胞」がアレルギー反応に必須 -

◇ポイント◇

- ・アレルギー発症の細胞を可視化する緑色蛍光マウスの開発により解明
- ・分化・発生等で重要なノッチ分子への情報伝達がアレルギー反応を制御
- ・喘息やアレルギーに新たな治療方法の可能性

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、機能の詳細が不明だった「記憶型T細胞^{*1}」と呼ばれる細胞群が、アレルギー反応を制御する機能を持つことを発見しました。これは、理研横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長）シグナル・ネットワーク研究チーム 久保允人(まさと)チームリーダー、京都大学大学院医学研究科 本庶佑教授らによる共同研究の成果です。

アレルギー反応が起きた際、異物の侵入を全身に伝えるサイトカイン^{*2}である「インターロイキン-4 (IL-4) ^{*3}」が体内で作られ出されます。IL-4は抗体産生細胞であるB細胞を刺激し、アレルギー反応の原因である「免疫グロブリンE (IgE) ^{*4}」という抗体の産出を促します。さらに、IL-4自身を産生するT細胞も増加させ、アレルギーを起こしやすい体内環境を作り出します。今回の研究では、免疫細胞の一つとして知られていた記憶型T細胞と呼ばれる細胞群が、IL-4の産生を制御していることを明らかにしました。アレルギーを引き起こす抗原が体内に侵入すると、記憶型T細胞はその刺激を受け取り、分化・発生等に重要な役割を果たすことで知られる「ノッチ (Notch) ^{*5}」という分子を用いて細胞内でシグナルを伝達し、IL-4産生の上昇を引き起こさせる新たなメカニズムを発見したのです。また、記憶型T細胞を持たないマウスにおいては、IgEがほとんど産生されず、アレルギー反応がほぼ完全に消失することが明らかになりました。さらに、喘息のモデルマウスにおいては、抗原を与えたときにだけ記憶型T細胞が炎症部位やリンパ節に移動しており、この細胞が局所的なアレルギー反応を迅速に引き起こしているものと考えられました。

このように、ノッチを介した記憶型T細胞の機能が、アレルギー反応を引き起こすために必須であることを明らかにしたことで、今後、アレルギー疾患の新たな治療法として、記憶型T細胞やノッチシグナル系の機能を制御することが考えられます。また、今回研究チームが、アレルギー発症にかかわる細胞を可視化する事を可能とするGFPマウスを作製したことから、これら細胞の動きを知ることができ、今後アレルギーの病態が解明されるものと期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Immunity*』（6月号）に掲載されます。

1.背景

アレルギーを引き起こすアレルゲン（抗原）が体内に侵入すると、樹状細胞等の抗原提示細胞と呼ばれる細胞が抗原を取り込んで分解し、リンパ球の一種である「T細胞」

に抗原の情報を伝えます。するとT細胞はこの情報をもとに「1型ヘルパーT (Th-1)」あるいは「2型ヘルパーT (Th-2)」と呼ばれる二種類の機能型T細胞^{*6}へ分化します。Th-1とTh-2は互いに抑制しあっていますが、アレルギーの人や動物では、Th-2が多く産生され、そのTh-2が産生する「インターロイキン-4 (IL-4)」というサイトカインが放出されやすい環境になっています。IL-4は、アレルギー性疾患の原因となっている抗体「免疫グロブリンE (IgE)」を作るよう抗体産生細胞に命令します。そして、IgEが分泌されると、くしゃみ、鼻水、かゆみといったアレルギー症状が起きます。

このように、Th-2の増加がアレルギーを起こしやすくすると考えられ、T細胞のTh-2への分化の機構がこれまで問題となっていました。Th-1あるいはTh-2への分化を決定する要因としては、T細胞が初めて抗原からの刺激(感作)を受けて機能型T細胞へ分化する際の環境が重要だと言われています。つまり、最初の感作の際に、Th-1が分泌するサイトカインである「インターフェロン- γ (IFN- γ)」 γ が存在しているとTh-1へ分化しやすくなり、IL-4が存在しているとTh-2へ分化しやすくなります。このように、アレルギーの発症を考える上で、最初の感作の際、IL-4放出がどこでどのように起こるのかという問題は大変重要ですが、その機構は明らかになっていませんでした。

2. 研究手法および研究成果

本研究ではまず、IL-4の発現を制御するために重要と予測される遺伝子部位をマウスに導入し、その部位が発現すると緑色の蛍光を発色する「GFP」という遺伝子を用い、可視化して解析しました。その結果、IL-4遺伝子の下流のCNS-2という領域を導入したマウスでは、「記憶型T細胞」という免疫細胞でGFPの発現が認められ、記憶型T細胞が初めて出会った抗原に対してかなり高い濃度のIL-4を産生することがわかりました。記憶型T細胞は、免疫細胞の一つと知られていましたが、その機能の詳細は不明のままでした。さらに解析したところ、抗原の刺激を受け取った記憶型T細胞では、「ノッチ(Notch)」という発生・分化に重要なシグナル伝達系が活性化し、ノッチシグナル伝達経路の一員である「RBP-J^{*5}」という遺伝子結合タンパク質がIL-4遺伝子の下流の領域に結合することで、IL-4が発現していました。このRBP-J遺伝子を欠損させたマウスでは、最初の感作によるIL-4の産生がほぼ完全に消失しており、そのために、機能型T細胞は、Th-2が減少しTh-1が増加していることがわかりました(図1)。

次に、記憶型T細胞のアレルギーへの関与を調べることを目的として、記憶型T細胞を持つマウスと持たないマウスとで、抗原特異的なIgEの産生量を比較しました。その結果、記憶型T細胞を持たないマウスではIgEの産生がほとんど消失しており、記憶型T細胞がアレルギー反応に必須であることが明らかになりました。さらに、抗原特異的なアレルギー症状の一つである喘息モデルマウスでは、記憶型T細胞を持たない場合に、喘息が起こらなくなります(図2)。このことは、この細胞が局所的なアレルギー反応を迅速に引き起こすものと考えられました。

3. 今後の期待

今回の研究で、この記憶型T細胞がアレルギーの発症を制御する重要性が明らかになったことから、今後、記憶型T細胞とアレルギーの病態との関連について、研

究の進展が期待されます。また、今回研究チームが作製した GFP マウスは、アレルギー発症にかかわる細胞を可視化させるので、このマウスを活用することで、記憶型 T 細胞やノッチシグナル系の機能を制御するというアレルギー疾患の新たな治療法の開発が期待できるとともに、アレルギー発症にかかわる細胞の動態を視覚的に捕らえ症状の改善などを解明することに貢献できるでしょう。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

免疫・アレルギー科学総合研究センター

シグナル・ネットワーク研究チーム

チームリーダー

久保 允人

Tel : 045-503-7047 / Fax : 045-503-7046

横浜研究推進部

溝部 鈴

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 記憶型 T 細胞

2000年に Tough(タフ)らによって報告された免疫細胞群のこと。メモリー様 CD4T 細胞とも言う。免疫細胞の細胞表面に存在するマーカーである CD44 が高く、CD62 が低く、CD4 が高く、CD8 が低い表現型を示すが、この細胞の機能の詳細は不明なままであった。

※2 サイトカイン

免疫反応における細胞間相互作用をつかさどる種々の体液性因子の総称。

※3 インターロイキン-4(IL-4)

リンパ球の一つで抗体を産生する B 細胞を活性化し、IgE を作るよう指示を出す体内タンパク質。

※4 免疫グロブリン E(IgE)

アレルギー性疾患の原因となっている抗体。極めて低濃度で血中に存在するが、アトピー性疾患や寄生虫感染で増加する。古くからアレルギーと反応する抗体の存在が予想され、「レアギン」と呼ばれていたが、石坂公成博士によってレアギンの正

体は IgE であることが 1966 年に発見された。

※5 Notch/RBP-J

Notch は、発生や分化に重要なシグナル伝達分子で、広範な生物種で保存されている。Notch は細胞表面に受容体として存在しており、リガンドが結合することで活性化し、細胞内ドメインが切り出される。遊離した Notch の細胞内ドメインは核へ移行し、転写因子である RBP-J と結合し、遺伝子の転写を活性化する。

※6 機能型 T 細胞 (Th-1、Th-2)

抗原と出会ったことのない T 細胞 (ナイーブ T 細胞) は、体内に抗原が侵入するとその刺激を受けて増殖し、機能型 T 細胞へと分化する。機能型 T 細胞には Th-1 と Th-2 という二つのサブセットが存在し、Th-1 は細胞性免疫の調節に、Th-2 は体液性免疫の調節に重要な役割を担う。Th-1、Th-2 によって調節される免疫バランス (Th-1/Th-2 バランス) により生体の恒常性が保たれている。

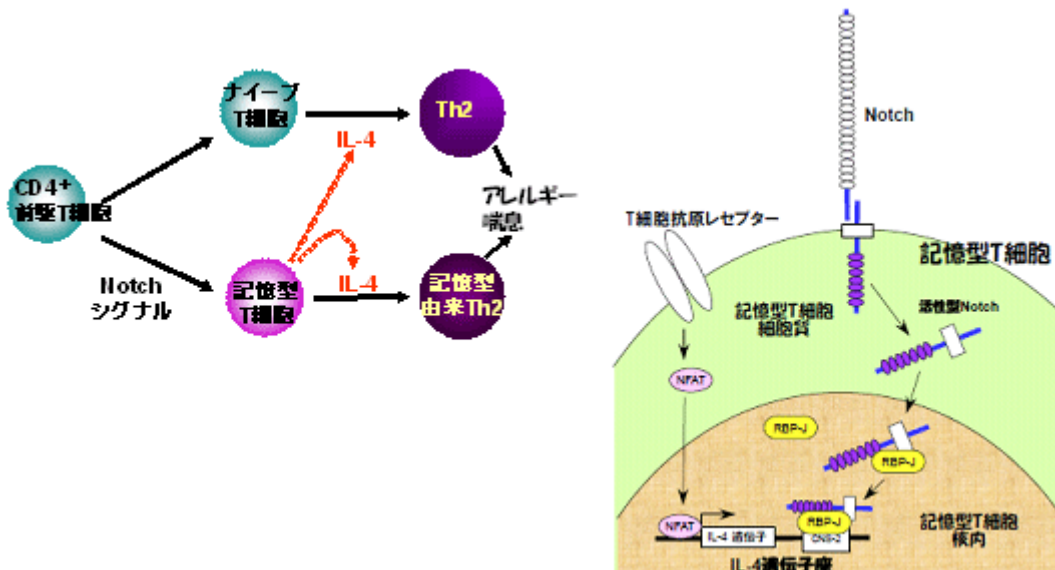


図 1 T 細胞分化過程における記憶型 T 細胞とその細胞内シグナル伝達系

(左) 細胞表面上に CD4 マーカーを発現する前駆 T 細胞は、ナイーブ T 細胞と記憶型 T 細胞の 2 種類の T 細胞サブセットに成熟する。ナイーブ T 細胞は IL-4 の存在下で抗原刺激を受けると 2 型機能性 T 細胞 (Th2) へと分化する。今回、記憶型 T 細胞が IL-4 を産生し、ナイーブ T 細胞から Th2 への分化を促進するとともに、自身も Th2 へと分化し、アレルギー反応の誘発に関わることが明らかとなった。

(右) 抗原刺激によって産生される IL-4 産生は、T 細胞抗原レセプターを介して活性化された NFAT によって誘導が制御されている。今回の研究から、記憶型 T 細胞では T 細胞抗原レセプター経路に加え、Notch シグナル経路が IL-4 の産生に関与することが明らかとなった。Notch は、遺伝子結合タンパクである RBP-J を介して、IL-4 遺伝子座の調節領域 CNS-2 に結合し、IL-4 の産生を NFAT 経路と協調して制御していると考えられる。

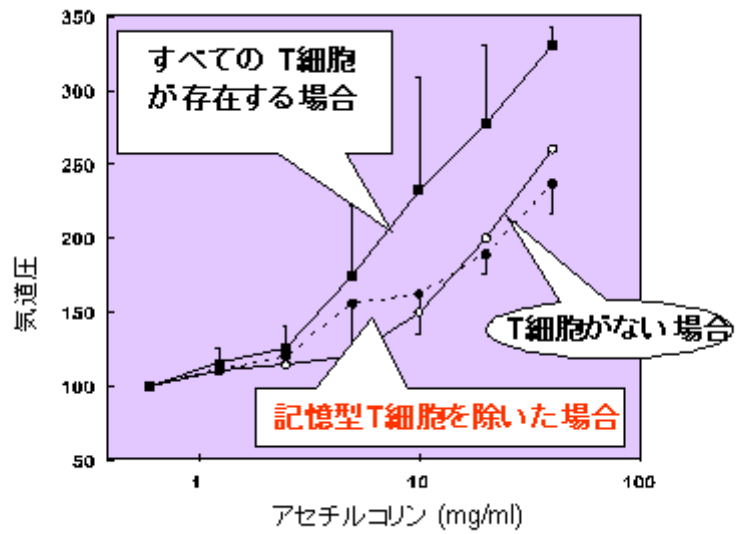


図2 アセチルコリンの吸入量と気道圧との関係

喘息モデルマウスに、神経伝達物質アセチルコリンを吸入させると、通常の場合（すべての T 細胞が存在している場合）は喘息症状（高い気道圧）が引き起こされる。しかし、記憶型 T 細胞が存在しないと喘息は起こらない。