

図2 ARIAによるアレルギー性鼻炎の治療指針

日本スギは沖縄や北海道を除いて日本に広く植生し、また日本ヒノキは関東より以西に広く植生している。そしてこのスギとヒノキは共通抗原をもち、スギ花粉症患者の70%以上がヒノキ花粉に対しても花粉症症状を呈している。通常、スギ花粉飛散は東京では2月上旬に始まり、3月上旬にピークとなり、その後ヒノキ花粉が中心となって4月初めにピークを迎え5月上旬まで花粉飛散が続く。そのため12週間前後にわたりスギ花粉症患者は苦しむことになる。さらに、スギやヒノキの花粉では100km以上もの飛散がみられ、花粉発生源から離れた東京、大阪などの

表1 ARIAと国内の鼻アレルギー診療ガイドラインとの相違点

- ・国内におけるスギ、ヒノキ花粉症の存在
- ・鼻炎の分類
- ・疾患分類: 持続性-間欠性の2分類
  - ・アレルゲンの違い?
  - ・病態?
- ・重症度分類: 軽症-中等症/重症との2分類
  - ・実際の受診患者は中等症/重症
  - ・中等症と重症の区別がない
- ・治療(管理): ステロイド増量の意義? 抗原回避環境整備? (Dランク), 手術?

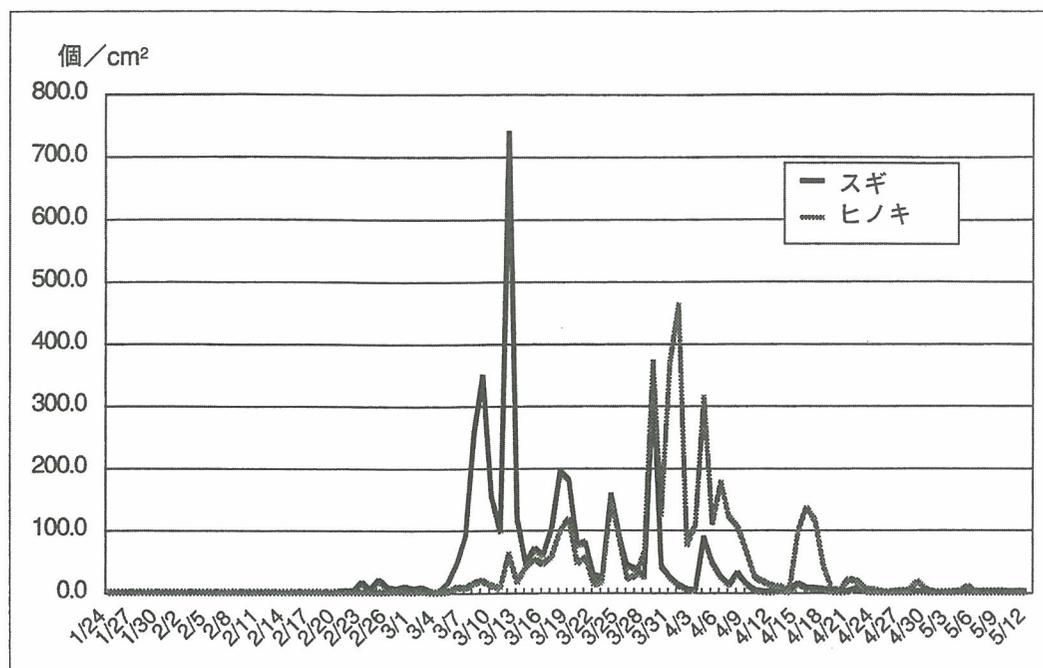


図3 2005年のスギ・ヒノキ花粉飛散(千葉大学医学部屋上でのダーラム法による測定)

大都市にも大量の花粉が飛散し、多数の患者を発症させている<sup>3)</sup>。図3は今年の千葉大学医学部屋上でのダーラム法により測定したスギ、ヒノキ花粉飛散数を示す。花粉飛散開始時は例年より遅かったが総飛散数は8,000個/cm<sup>2</sup>を超え、例年の2倍を示した。

このような状況は他国とは大きく異なる。通常欧米ではブタクサやチモシーなど草本花粉が中心であり、それらの花粉飛散はせいぜい数百メートルであり、花粉飛散期間も4週間以内である。欧米ではシラカバ花粉飛散も問題となるが、飛散数、患者数は日本のスギ花粉症とは大きく異なる。

#### ・鼻炎の分類(表2)

国内のガイドライン<sup>4)</sup>では病態に基づいた分類がされており、「科学的」によく吟味されている。一方、ARIAでは、感染性、アレルギー性、職業性、薬剤性、ホルモン性、本態性、そのほか、など原因別の分類で実務的とも言える。その分使いやすさもあるが、一方で疾患の重複、混乱もみられる。職業性のものにはアレルギー性鼻炎が含まれ、薬剤性鼻炎についてもしかりである。ARIAが目指す「科学性」を考えると疑問が残る。理解には知識が必要であるにせよ、整合性のある病態に基づいた分類がなされていれば、ガイ

表2 鼻炎の分類

#### ARIAによる分類

1. 感染性
2. アレルギー性
3. 職業性
4. 薬剤性
5. ホルモン性
6. その他(好酸球性鼻炎、刺激性などを含む)
7. 本態性

#### 国内鼻アレルギー診療ガイドライン

1. 感染性
2. 過敏性非感染性
  - a. 混合型
    - i) アレルギー性
    - ii) 非アレルギー性
  - b. 鼻汁型
  - c. うっ血型
  - d. 乾燥型
3. 刺激性
4. その他

ドラインと言えども鼻炎分類まで「わかりやすさ」のみを追求する必要性はないのではないかと。

#### ・病態分類

ARIAによればダニによる通年性アレルギー性鼻炎と同様に日本のスギ花粉症はpersistent(持続型)に分類される。ただし、スギ花粉飛散は関東でも2月～5月初旬までで、ダニによる鼻炎を発症していないスギ花粉症患者も20～30%以上

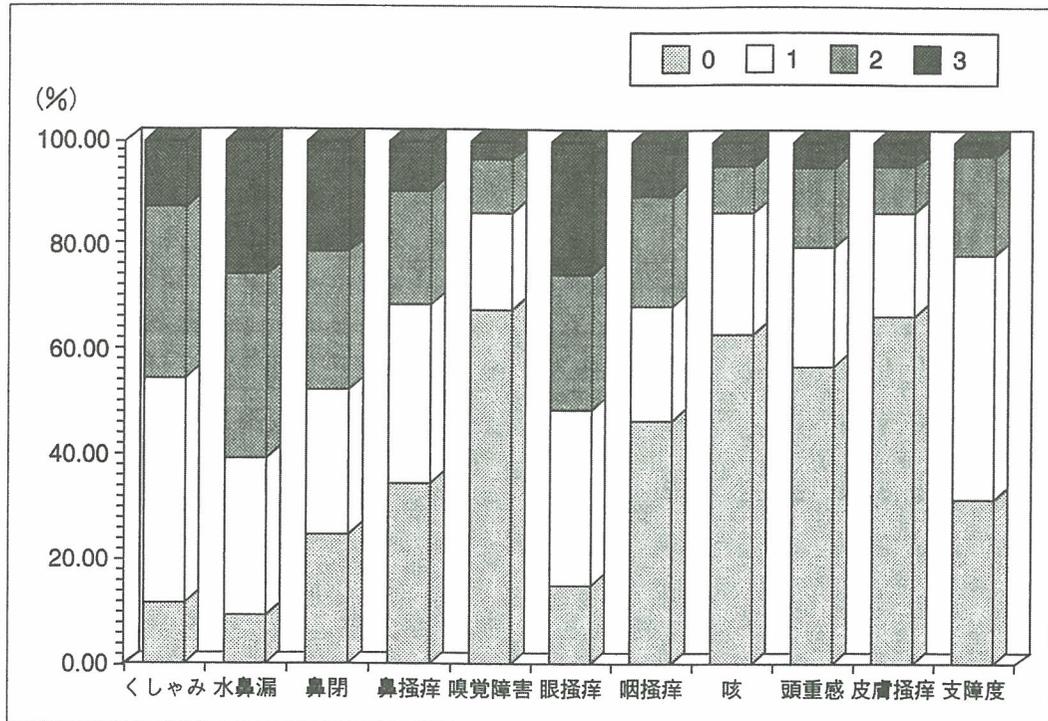


図4 2005年のスギ・ヒノキ花粉症患者の重症度(患者申告による)  
0: 症状なし, 1: 軽症, 2: 中等症, 3: 重症

認められる。また、治療の大きな柱の一つを免疫治療と考えるならば、原因抗原の検索は必要であり、その意味でも通年性、季節性と抗原の違いを含めた分類が望ましいと考えられる。

#### ・重症度分類

重症度分類については、ARIAは2分類のみで簡単すぎる、あるいは治療経過を追ったり、治療法の評価を行うには問題があるといった指摘がある。また、たとえば、国内で広く用いられてきた奥田分類<sup>4)</sup>ではスギ花粉症患者で治療機関を受診する患者のほとんどすべては中等症以上、かつ大半は重症と分類されARIAの分類では治療の実態にそぐわないとも考えられる。ただ、ARIAでは医師の評価ではなく患者の評価を重視していること、ガイドラインは治験や詳細な臨床研究のためではなく一般の非耳鼻科医も含めた医師が対象となっている、といった点を考慮する必要がある。図4は、2005年のスギ花粉飛散期に飛散後に診療所を訪れた575名の患者(いわゆる飛散開始前治療群は含まない)を対象として患者自身に症状の重症度を判定してもらったものである(小澤耳鼻咽喉科クリニック;小澤仁先生提供)。大量飛散の2005年でも自身では軽症と判

断している患者も決して少なくない。患者は従来のくしゃみ、鼻かみ回数、口呼吸の程度からの分類とは異なった印象をもっている可能性もあり、ガイドラインの記載として今後改めて検討する意味がある。

#### ・薬物治療

薬物治療については、スギ花粉症で受診する患者の多くは奥田分類では重症に分類され、花粉曝露量の多さからも単剤での対応は困難なことが多い。実際には最初から多剤併用が必要であり、鼻閉が強い患者には血管収縮薬点鼻や経口ステロイドの併用も早期から必要である<sup>4)</sup>。ARIAより詳細丁寧な記載は必要と考えられる。

#### ・QOLの評価

QOLの評価はARIAの重点項目の一つである。アレルギー性鼻炎およびその治療が患者に与える機能的効果を患者自身が評価することの意義が高いことは言うまでもない。従来は患者日常生活の支障度という評価が行われていたが十分ではなく、たとえば疾患の重症度には変化がなくてもQOLには変化が生じているような事例は多数みられる。治療法の評価にもQOL評価は不可欠となっている。国際的にはアレルギー性鼻

炎になる疾患特異的QOL調査票が存在するが、日本の文化的背景を考慮した調査票の開発が不可欠ということから開発が進められてきた。2005年版の国内のガイドラインには記載され今後ますます広く用いられることが期待されている<sup>4)5)</sup>。

#### ・ Evidence based medicine (EBM)

ARIAでは強く推奨されている。当然ではあるが、ただ国内の文献の評価はおのずと低い。国内文献も有意義な内容の報告もあるが、確かに製薬企業ベースでの企画や検討が多かったのは事実であり、反省が必要である。ただ、ガイドラインとしてEBMの重視からのみでは実際の治療に対応することができない、あるいは高いEBMのランクの治療のみが正しいのか、それ以外は受け入れてはいけないのかという疑問がある。ARIAでの薬物治療の指針記載でも、持続型で中等症/重症以上では、噴霧用ステロイドを2~4週使用して改善がなければステロイドの倍量投与が推奨されているが、これ自体に十分なエビデンスがあるのだろうか。また、ARIAではたとえばアレルギー回避は重要なことは言うまでもないが実際にはその有効性を示したデータはなく、文献重視上評価は低くなっている。

#### ・ その他

小児アレルギー性鼻炎や喘息との関連といった項目についても国内のガイドラインの記載は十分ではない。ただ、その背景には疫学調査の不足、プロスペクティブな臨床研究の不足があり、欧米の報告の検証も含めたわが国独自の詳細な検討が今後必要である。

### おわりに

疫学、病態、アレルギー、患者教育、予防、QOLなどARIAで述べられている多くは問題がないばかりかアレルギー性鼻炎の理解に優れた内容となっている。ただ、日常臨床に大きくかわる分類、管理、治療指針においては国内のガイドラインと違いが大きい。しかし、ARIAはそのままではいわゆるガイドラインではなく、ま

た、ARIAはすべての国のガイドラインの基準となるべく意図されたものではないことはARIAの序文にも明確に記載されている。ARIAをこのまま日本の状況にあてはめるには難しい点が存在する。しかし、本文にも記載したがARIAの重点項目の中には今後さらに国内で検討されるべき項目も少なくはない。費用便益なども重要な問題である。ただ、このARIAからガイドラインのような形で日本語ポケット版が作られ一部配布されたが、内容、訳そのものも国内の十分な吟味がされたものではなく、意図が不明といった指摘もあり、現状では普及もしていない。個人的にはガイドラインは1種類ではなく複数存在することはまったく問題ないと考えますが、しかし地域の状況によく適したガイドラインがあれば、ARIAはその優れた部分をむしろ地域のガイドラインに積極的に提供することで、地域のアレルギー性鼻炎診療レベルの向上に寄与し、ARIAの存在意義もより高まると考えられる。今後、患者の治療満足度が向上するようさらに互いが検討を進めていくことが期待される。

### 文 献

- 1) 今野昭義. 患者満足度と鼻アレルギー診療ガイドライン. Prog Med 2003 ; 23 : 3158.
- 2) Bousquet J, Van Cawenberge P, Klaltaev N. ARIA Workshop Group : World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 108 Suppl 5 : S147.
- 3) 岡本美孝. アレルギー性鼻炎・花粉症. In : 山本一彦・編. アレルギー学. 東京 : 朝倉出版 ; 2002. p. 302.
- 4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第4版. 東京 : ライフサイエンス社 ; 2002.
- 5) 奥田 稔. 日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票(2002年度版), アレルギー性鼻炎QOL調査票の開発. アレルギー 2003 ; 補 1 : 21.

\* \* \*

# アレルギー性鼻炎とT細胞up-to-date

Role of T cells in allergic rhinitis



堀口茂俊

Shigetoshi HORIGUCHI

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

◎アレルギー性鼻炎は難治疾患であり、いったん発症すると自然寛解はほとんど見込めず、抗原に曝露されるたびに症状が発現し、長期的にも予後は不良である。この原因のひとつは、免疫記憶をつかさどるT細胞であるといってもよいであろう。アレルギー性鼻炎患者の末梢血からは抗原特異的なIL-4産生T細胞(特異的Th2メモリー細胞)が特異度・鋭敏度とも、血清中IgE検査であるRAST診断に比肩するほどの精度で検出される。これら特異的Th2メモリー細胞のクローンサイズは抗原刺激を受けないでいると減少する。スギ花粉症の非飛散期に測定した特異的Th2メモリー細胞のクローンサイズの減少率は、6カ月間で平均約6割であった。スギアレルギーの免疫学的記憶維持は長命な記憶T細胞によってのみ行われるばかりではなく、反復的な抗原曝露によるメモリーT細胞の分裂と転写が記憶維持に強く関与している可能性が示唆された。メモリーT細胞が抗原再刺激で親細胞と同じ形質のまま転写されるかどうか、クロマチンリモデリングの視点での患者T細胞の検討が待たれている。



アレルギー性鼻炎, T細胞, 免疫記憶

アレルギー性鼻炎の根本的な謎として、さして免疫的な変調のない健康なヒトでも花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎に罹患することはまれではないことや、いったん発症すると毎年かかわらず花粉飛散時期には症状に苦しめられ、さらに症状の寛解する可能性がきわめて低いことがあげられる。なぜ、体のなかで増えもせず直接的な臓器障害を及ぼすことがない空中花粉を患者はこのように激しく排除するのであろうか。

現在の免疫学的な解釈では、このメカニズムは免疫記憶機構に起因すると考えられる。鼻アレルギーでは喘息のようなノンアトピックな病態は存在せず、ほとんどすべて原因アレルゲンをもつアトピックアレルギーである。このようなCoombs I型アレルギーの典型である鼻アレルギーでは、肥満細胞に固着したIgEが外来抗原とふたたび架橋することで、肥満細胞からヒスタミンをはじめとする各種メディエーターが放出され、抗原特異的なアレルギー炎症が起こると理解されている<sup>1)</sup>。

アレルギー性鼻炎において“感作”という、アレルゲン特異的IgEが肥満細胞へ固着した状態を指しているのであるが、この状態が完成するずっと以前にアレルゲンを認識した免疫記憶細胞が成立している。抗原記憶のイベントの上流には抗原特異的なIgE産生細胞(B細胞系列)が存在し、さらにその上流には抗体クラススイッチを起こすため、抗原特異的なT細胞の出現が必要であると考えられている<sup>2)</sup>。

このように、T細胞は免疫記憶機構の源流に近い位置で作用している中心的な細胞であると考えられるが、ヒトでのアレルギー性鼻炎の免疫記憶成立の詳細や、なぜ記憶が維持されるのか、という詳細はまだわかっていないことが多い。さらに、T細胞は免疫記憶機構の中心の細胞のひとつであるとともに、アレルギー性鼻炎においては鼻粘膜炎症局所に集積し、炎症巣を形成するエフェクター細胞としても重要な細胞である。

本稿では鼻アレルギーにおけるT細胞につい

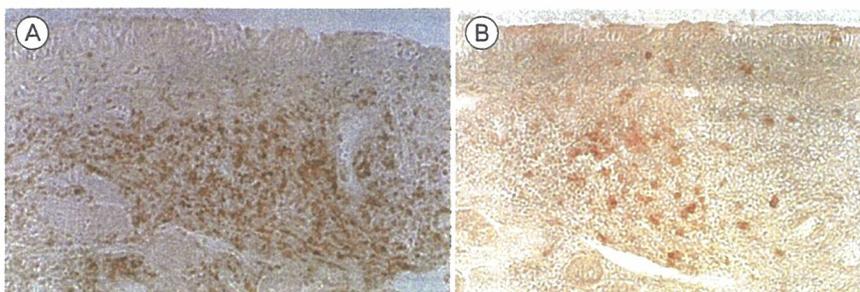


図 1 鼻アレルギー粘膜には活性化T細胞が認められる  
A : CD3, B : CD25.

て、自験例を中心に考察する。

### ● 鼻アレルギー炎症のエフェクター細胞としてのT細胞

アレルギー性鼻炎の症状は即時相と遅発相に分けられている。くしゃみ、鼻みず、鼻づまりという症状は抗原特異的 IgE に関連した即時相の症状である。これに対して遅発相の症状は、抗原曝露 6~8 時間後に好酸球、好塩基球、T 細胞などが抗原曝露された鼻粘膜に集積して起こる。T 細胞は免疫記憶機構の中心である一方、アレルギー性炎症の遅発相の炎症細胞として重要である。

鼻アレルギー患者の鼻閉に対する手術を行った患者から鼻粘膜の免疫組織染色をしてみると T 細胞の集簇が認められ、このなかには IL-2 レセプター (CD25) を発現するものも検出される (図 1)。この T 細胞の活性化マーカーである可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) に注目しアレルギー性鼻炎患者の有症時の鼻洗浄液中の濃度を測定してみると、肥厚性鼻炎患者の鼻洗浄液からは血清レベルしか検出されないのに対し、アレルギー性鼻炎患者では有意に高い濃度で検出される。その一方で、同時に測定された血液中の sIL-2R の濃度は健常人とアレルギー性鼻炎とで有意差はなかった (図 2)。このことから、アレルギー性鼻炎にとって T 細胞の活性化はアレルギーの曝露を受ける粘膜で重要な働きがあることが予想された。

そこで、鼻粘膜に浸潤する T 細胞をさらに詳細に検討してみた。マウスヘルパー T 細胞が産生するサイトカインで Th1 あるいは Th2 とに二分されるのを受けて、近年ではあらゆる疾患が Th1/Th2 という尺度で理解されるようになってきてい

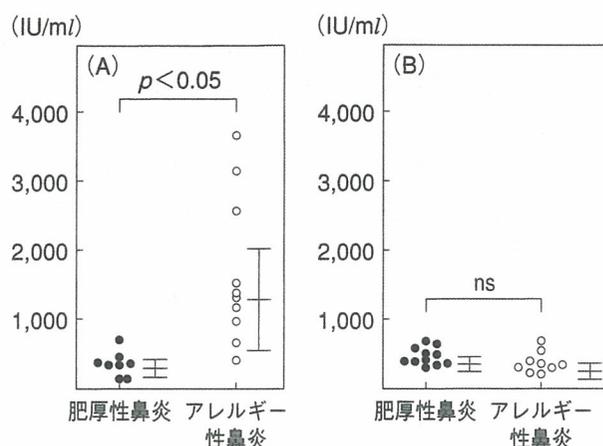


図 2 鼻アレルギー患者の鼻汁には可溶性CD25が多く検出される  
A : 鼻汁, B : 血清.

る。アレルギー性鼻炎は Th2 サイトカイン優位な炎症とされ、その根底には Th1/Th2 細胞の dys-regulation がシーソーのバランスのように考えられている<sup>3,4)</sup>。鼻アレルギーにおいて炎症の契機となる刺激、たとえばアレルギー、アジュバンド、環境などに対して Th1 応答に傾けば健常人、Th2 応答に傾けば鼻アレルギーとされる (図 3)。この Th2 細胞がアレルギー炎症の好酸球や好塩基球の集積に関与していると考えられ、他のアレルギー性炎症疾患と同様、鼻アレルギーもいわゆる “Th2 病” と考えられている。もちろんこの説にもいくつかの重大な指摘もある。たとえば、鼻アレルギーの患者のリンパ球からは抗原特異的な Th1 サイトカイン産生がしばしば健常人よりも高く測定されることや、健常人に対する皮内反応では Th1 反応である遅発型免疫応答が観察されないことなどである<sup>5)</sup>。

そこで、実際の鼻アレルギーでの Th1/Th2 の

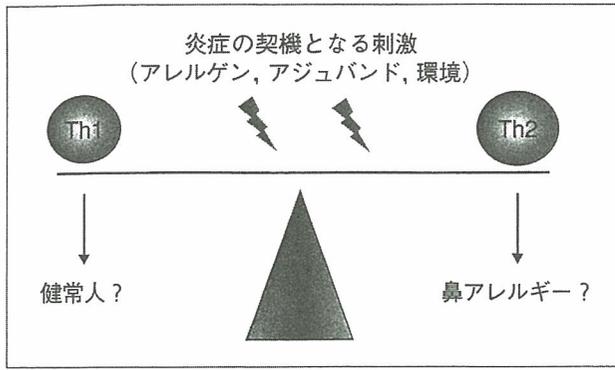


図 3 鼻アレルギーはTh2病か

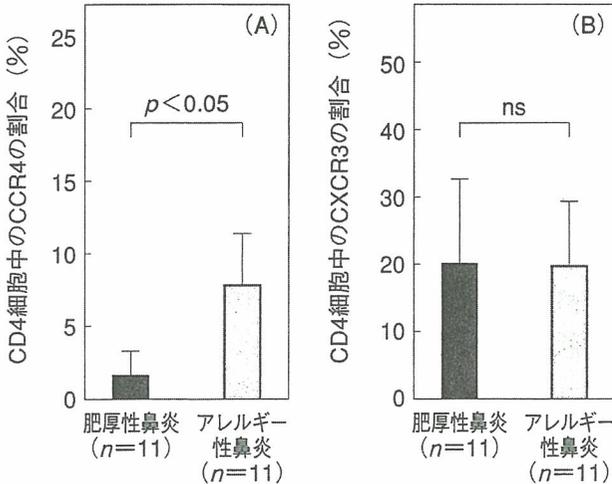


図 5 鼻粘膜組織でのTh1とTh2の分布

A: CD4 細胞中の CCR4 割合(Th2), B: CXCR3 割合(Th1).

population について検討してみた。近年のケモカインレセプターの研究成果からは、T 細胞上に発現するケモカインレセプター分子から Th1 あるいは Th2 が弁別しうることを示されている<sup>6)</sup>。鼻アレルギー患者、あるいは肥厚性鼻炎患者の手術時に得られた鼻粘膜浸潤リンパ球と同時に得られた末梢血リンパ球を CD4 抗原とともにケモカインレセプター抗原を指標に蛍光標識抗体で染色し、flow cytometry で解析を行った。その結果、末梢血では全例で Th1 優位であり、また、Th2 比率、あるいは Th1/Th2 比率ともに鼻アレルギー群、非鼻アレルギーでは有意差がなかった(図 4)。しかし一方で、鼻粘膜浸潤リンパ球では Th2 比率はアレルギー鼻粘膜局所で優位に高いという結果であった(図 5)<sup>6)</sup>。同一の鼻粘膜中の CD4 の Th1・Th2 細胞の分布を散布図でとってみると、Th1 が高いと Th2 が低い、あるいは Th2 が高いと Th1 が

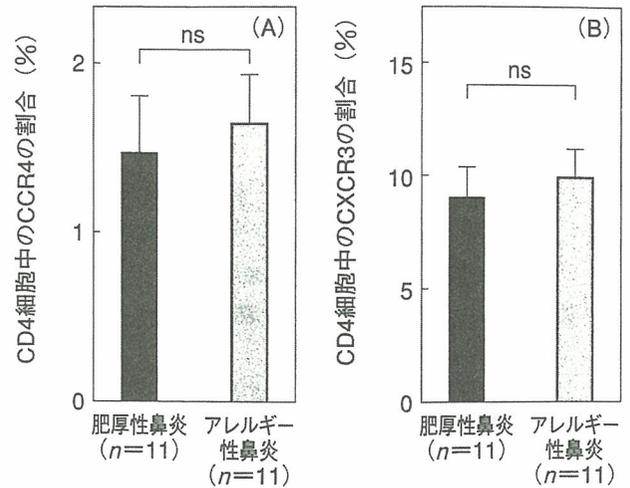


図 4 末梢血でのTh1とTh2の分布

A: CD4 細胞中の CCR4 割合(Th2), B: CXCR3 割合(Th1).

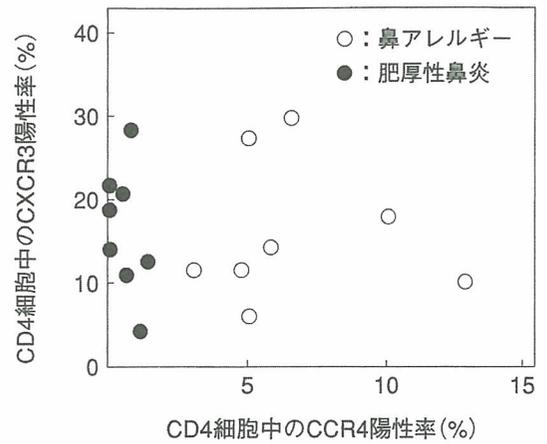


図 6 鼻粘膜Th1/Th2細胞にはシーズー的バランスはみられない

低いといったシーズーのような分布は得られず、さらにアレルギー群でも Th1 ドミナントであった(図 6)<sup>7)</sup>。さらに、Th 細胞のなかで共刺激分子レセプターの CD28 と CTLA-4 などを検討してみると、CTLA-4 陽性 CD4 細胞鼻アレルギー炎症鼻粘膜からは検出される一方、患者末梢血や非アレルギー性鼻炎の鼻粘膜では検出されなかった(図 7)。詳細にこの細胞を検討してみると、CD4 陽性 GITR 陽性 CD25 陽性であった。鼻アレルギー炎症で特徴的に検出されるこの系列の細胞は、調節性 T 細胞の表面形質と一致している<sup>8)</sup>。

このように、鼻アレルギーをめぐる T 細胞の動態は Th2 偏位説のように単純明快な分布はしておらず、Th のなかにもたいへん特徴的な傍観者 T 細胞が存在する。しかし、鼻粘膜のようにたくさ

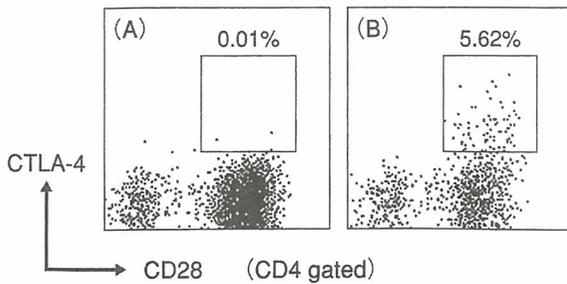


図7 アレルギー性鼻炎の粘膜中Th細胞の共刺激分子受容体の発現の検討

A: peripheral blood, B: nasal mucosal lymphocyte.

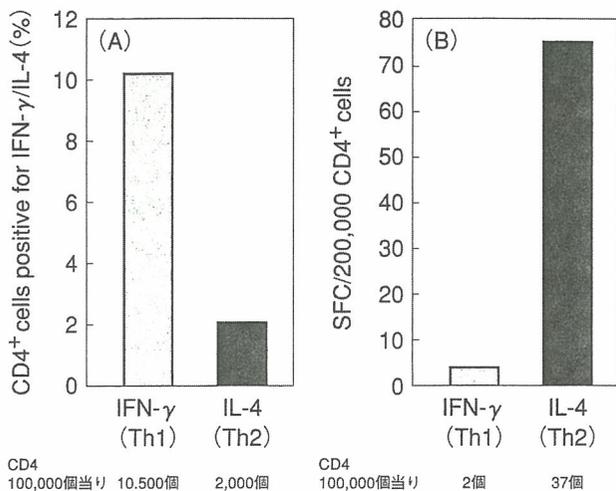


図8 末梢血中の特異的または非特異的Th細胞検出の典型例

A: 非特異刺激による total Th1 または Th2 の検出, B: 特異刺激による specific Th1 または Th2 の検出.

んの外来抗原と対峙している部位では、アレルギーを認識する特異的 T 細胞の頻度はかならずしも高くないことが予想され、抗原特異性を考慮に入れた検討が必要と考えられた。

### 鼻アレルギー炎症の特異的 T 細胞

アレルギー特異的 T 細胞の数量的分布の検討は容易ではない。他の細胞の産生する Th1/Th2 サイトカインが結果に影響する可能性や、長時間の T 細胞培養の系では生体内の動態を正確に反映しているとはいえないからである。著者らは主要抗原のクラス 2 エピトープを数種つなげたハイブリッドペプチドを用いて生体内の T 細胞と極短時間反応させる系を準備し、アレルギー特異的 T 細胞を直接エリスポット法で測定することに成功

表 1 ダニペプチド特異的 IL-4 クローン診断と特異的 IgE 診断の相関 (56 名からの検討)

B 細胞診断 (IgE 陽性)	T 細胞診断 (スポット陽性)	
	spot > 10	spot < 10
特異 IgE がクラス 2 以上	29	6
特異 IgE がクラス 2 未満	1	20

循環血中のダニペプチド特異的 IL-4 クローンの存在診断は、特異的 RAST スコアに比肩するほどの患者特異性がある (特異度: 95.2%, 鋭敏度: 82.9%)。

した。アレルギー特異ペプチドはスギ用とダニ用を準備した。スギでは 7 種類、ダニでは 14 種類のエピトープのコンビネーションであるが、これらのポリペプチドは広く日本人患者をカバーし、T 細胞に対するサイトカイン産生応答も粗抗原とほぼ同等であることが確かめられている。当科アレルギー外来受診中の 56 名の成人ボランティアを対象に、本法で行う末梢血中特異的 IL-4 産生 T 細胞クローンの存在診断を試みたところ、既存の特異 IgE 応答で行う RAST 診断基準に対しても特異度 95.2%, 鋭敏度 82.9% と、遜色のない患者特異性と鋭敏度をもつ検査法を確立しえた (表 1)。

この方法によりスギ花粉症患者を調査したところ、末梢血中のアレルギー特異的 T 細胞はそのほ

### サイドメモ

#### アレルギー性鼻炎において健常人とはなにか

“健常人” (非鼻アレルギー患者) とはどのような特異的 T 細胞のメモリー分布の状態であろうか。抗原特異的 IgG 抗体はほとんどすべての“健常人”がもつとされるので、特異的 Th1 のみが見られるのであろうか。結果は予想に反して健常人の大半は特異的 Th1 のクローンサイズは概して検出限界以下であった。しかし、なかには特異的 Th1 のクローンサイズが大きく、Th2 クローンサイズが小さく、特異 IgE はクラス I にとどまるといった症例も存在した。したがって、“健常人”にはアレルギーに対してメモリー T 細胞そのものをほとんどもたないヒトと、Th1 を優勢にもつヒトと、すくなくとも 2 種類が存在しそうである。こういった症例が今後発症するのだろうか、アレルギー性鼻炎の“感作”の免疫学的イベントの上流ではなにか起こっているか、たいへん興味深い。

とんどが Th2 であった。その一方で、末梢血中のアレルゲン特異的 T 細胞の頻度は CD4 細胞 1 万～10 万個に 1 個の頻度であった。一方、同じ単核球から抗原非特異的な Th1/Th2 を FACS で細胞内サイトカイン染色を行ってみると、Th1 ドミナントであることがわかった(図 8)。これらの結果からは、抗原特異的な Th1/Th2 の偏奇はたしかに存在するものの、抗原特異的な T 細胞のクローンサイズはたいへんに小さいもので、これらが抗原特異的 IgE 産生や肥満細胞の脱顆粒などに関与しているものと考えられた(「サイドメモ」参照)。

### ● メモリー T 細胞による免疫記憶

アレルギー性鼻炎は純粋な I 型アレルギーと考えられ、免疫応答としては獲得免疫に分類される。獲得免疫応答にはメモリー細胞の形成と維持が重要である。いったんメモリー T 細胞が形成されると、あらたにナイーブ T 細胞からメモリー T 細胞が形成されることはほとんどなく、もっぱらメモリーからエフェクターが動員される<sup>9)</sup>。抗原原罪とよばれるこの原理は、ヘルパー T 細胞(Th)でも同様であると考えられる。メモリーヘルパー T 細胞(メモリー Th)は初回感作後のエフェクターのごく少数から形成され(1/1,000 個～1/10,000 個)、長期間生き残る、あるいはクローン継代されると考えられている。アレルゲン特異的な Th1/Th2 細胞の分化と維持のメカニズムが抗原特異的アトピックアレルギーの根本原因であり、毎年忘れずにスギ花粉症になったり特異性をもった反応が時間を隔てても起こるといふ謎の本体であるといえる。ただ、この免疫記憶の維持が長命のメモリー T 細胞によって維持されるのか、あるいはメモリー T 細胞の転写によって維持されるのかはわかっていない。アレルゲンの記憶細胞の寿命の見積りがなされてはいないからである。スギ花粉症では患者は 1 年に一時期、花粉に強く曝露を受けると考えられるので、非飛散期のスギ特異的クローンサイズの減衰はメモリークローンの自然寿命のひとつの指標にはなりうると考えられる。

そこで、2003 年の飛散期以後 3 カ月ごとに採血を行い、1 年後にそれぞれの時点でのスギ抗原ペプチド特異的クローンサイズの変化を前述の方法

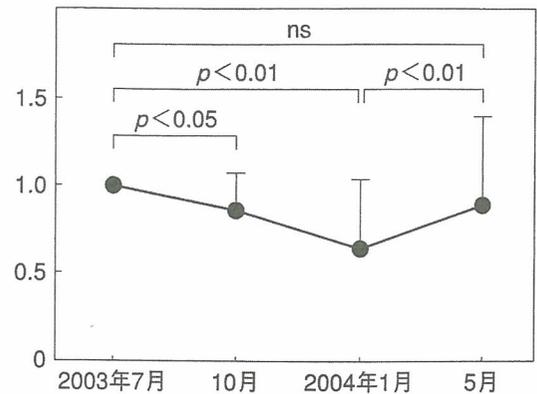


図 9 スギ由来ペプチドに対するクローンサイズの年間変動  
2003 年 7 月を 1 とする各月の相対値。

で測定してみた。23 名のスギ花粉症患者から検討してみると、スギ由来ペプチド特異的クローンサイズは 2003 年 7 月の時点からなだらかに減少し、2004 年飛散期直前に最低になり、飛散でふたたび大きくなった。半年での変化率は約 6 割であった(図 9)。クラス I 抗原を認識するウイルス特異的メモリー T 細胞は非感染期のメモリーサイズが 1 年でもほとんど一定なのに比べて、たいへん興味深い結果である(投稿中)。

スギ特異的メモリーがスギ刺激を受けたときのみ分裂・増殖するとすれば、メモリー Th2 細胞のハーフライフは長くとも数年しかない結果となる。スギ特異的メモリークローンがある一定量維持されるためには、年 1 回の繰り返しの刺激が必要なのかもしれない。2005 年も同様な検討を行っているので、検証したい。

### ● 抗原特異的減感作治療による免疫記憶の修飾

特異減感作治療をはじめとするアレルギー性鼻炎に対する免疫治療は、その長い歴史から一定の効果が評価されている一方で、奏効機序は完全には解明されていない。特異減感作治療は十分な効果発現には維持量に達したあと数年を要する一方、奏効例をもってしても特異 IgE は減少しないなど、わかっていない部分も多い。多くの報告では減感作奏効例に末梢血単核球のアレルゲン刺激培養を行ってみると、上清中の IL-4 や IL-5 の産生が抑えられてくるという報告がなされている。著者らの見積りでは、アレルゲンを直接認識する

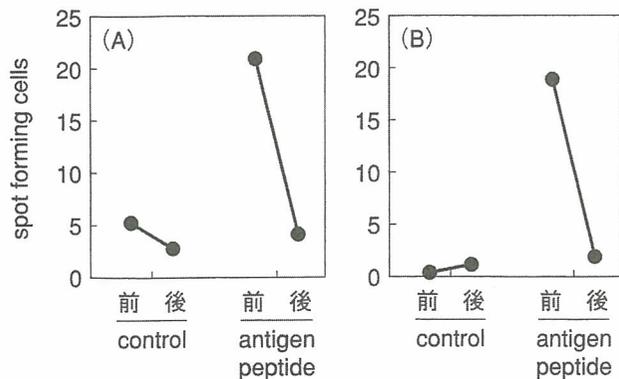


図 10 小児舌下減感作の前と維持量後3カ月の特異的スポット数  
A : IL-5( $5 \times 10^5$ /well), B : IL-4( $5 \times 10^5$ /well).

メモリー T 細胞の頻度は末梢血 CD4 当り, 多くとも数千個に 1 個であるため, 多くの報告でなされている IL-4 や IL-5 のソースを特異的 T 細胞のみに求めることは困難かもしれない。近年, 減感作の奏効機序の有力な候補である抑制性 T 細胞であるが<sup>10)</sup>, この実態もよくわかっていない。この抑制性 T 細胞が抗原特異的であるとすれば, その由来はあらたにナイーブからプライミングされ, 新規に生成されるのか, あるいはすでに Th2 メモリーとして存在しているメモリーがクロマチンの転写の過程において抑制性の形質の遺伝子座がオープンするのといった検討は, これからの課題である。

特異抗原を用いた減感作療法は, メモリー Th2 細胞のクローンサイズにどのような変化をもたらすのであろうか。スギ花粉抗原で行った舌下減感作治療症例からは特異刺激によるクローンサイズ増大がみられず, 維持量まで到達後わずか約 3 カ月で Th2 クローンが有意に減少する症例がみつまっている (図 10)。現段階ではこの反応が免疫不応答の誘導なのかクローンサイズの減少なのかは予想の域を出ないが, 今後, 症例を蓄積し検討していきたい。ともあれ, 特異抗原の投与経路や抗原刺激の強さによっては, 特異 T 細胞クローンの修飾は意外に速やかに行われる可能性がある。

## ● おわりに

アレルギー性鼻炎は難治疾患であり, いったん

発症すると自然寛解はほとんど見込めず, 長期的にも予後は不良である。このキーを担う細胞の中心のひとつに, 免疫記憶をつかさどる T 細胞があるといってもよいであろう。アレルギー性鼻炎に対する根本的な治療戦略には安全で奏効率の高い免疫介入治療の開発が望まれているが, そのターゲットは免疫記憶の維持機構に対する介入ということにほかならない。

著者らの施設では BCG 投与治療, 特異抗原による舌下減感作治療の臨床試験を開始している。効果の確認と機序解明に T 細胞からのアプローチを続けていきたい。

## 文献

- 1) Ishizaka, K. and Ishizaka, T. : Biological function of gamma E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, **6** : 25-42, 1970.
- 2) Bacharier, L. B. and Geha, R. S. : Molecular mechanisms of IgE regulation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105** (2 Part 2) : S547-S558, 2000.
- 3) Coffman, R. L. et al. : B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J. Immunol.*, **136** : 4538-4541, 1986.
- 4) Vercelli, D. et al. : Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor/CD3 complex and MHC class II antigens. *J. Exp. Med.*, **169** : 1295-1307, 1989.
- 5) Nakai, Y. et al. : Cry j 1-induced synthesis of interleukin-5 and interferon-gamma by peripheral blood mononuclear cells of patients with seasonal allergic rhinitis due to Japanese cedar pollens. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, **538** : 143-151, 1998.
- 6) Kaplan, A. P. : Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **124** (4) : 423-431, 2001.
- 7) Horiguchi, S. et al. : Expression of membrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **94** (2) : 286-291, 2005.
- 8) Taams, L. S. and Akbar, A. N. : Peripheral generation and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulatory T cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, **293** : 115-131, 2005.
- 9) McMichael, A. J. : The original sin of killer T cells. *Nature*, **394** (6692) : 421-422, 1998.
- 10) Jutel, M. et al. : IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.*, **33** (5) : 1205-1214, 2003.

# 花粉症への BCG ワクチン療法

堀口茂俊

ほりぐち しげとし：千葉大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## ● はじめに

花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎は、いったん感作が成立し発病すると、自然寛解する可能性がきわめて低い予後不良な難治疾患である。千葉大学で行った同一地区に居住する日本人の住民検診の横断的・縦断的調査でも花粉症の治りにくさが報告されている<sup>1)</sup>。

アレルギー性鼻炎に対する唯一の根治治療として、特異的抗原を用いた減感作を目的とした免疫治療が行われているが、作用機序が依然不明なこと、治療用抗原の標準化が行き渡っていないこと、治療に伴う苦痛、治療頻度と期間の長さ、少ないながら副作用があること、といった克服せねばならない課題もあり、現実には日本では免疫治療そのものの行われる割合は高くないばかりか、施行数も減ってきている。それゆえに新規の免疫療法の開発が望まれている。

それでは、なぜ BCG ワクチンが花粉症治療に効果があると考えられるのか。これまでの経緯と私たちの取組みについて概説する。

## ● Th1 と Th2

マウス Th 細胞は産生するサイトカインパターンによって Th1 と Th2 の 2 種類に分類され、さらにそのサイトカインが互いに競合し、その場のもう一方の Th 細胞を効果的に排除することが Mosmann らによって報告されて以来<sup>2)</sup>、Th1/Th2 バランス理論はさまざまな疾患の病態解明に大きく寄与してきたといえる。その後、この Th1/Th2 バランス理論は、その概念

を拡大していった。この免疫学的原理を広くヒトの炎症反応にあてはめて考え、炎症性疾患を整理しようとする流れがあり、現在主流を占めている。

ヒトで起こるあらゆる炎症は、Th1 炎症あるいは Th2 炎症に分けて考えられている。すなわち、免疫反応が Th1 サイトカイン側に傾いた疾患は Th1 病、反対に免疫反応が Th2 側に傾いた疾患は Th2 病とよばれるようになった。Th1 病とは細胞内に寄生する微生物に対する炎症、すなわち、ウイルス感染やリケッチア、結核などの疾患で、自己免疫疾患としてはインスリン依存型糖尿病が該当する。一方、Th2 病とは細胞外に寄生する微生物に対する炎症で、寄生虫症、真菌症、マイコプラズマ感染症がある。自己免疫疾患としては SLE (全身性エリテマトーデス) などで、気道アレルギーであるアレルギー性鼻炎や気管支喘息も Th2 病といわれている。

実際、結核患者のリンパ球や結核感染マウスのリンパ球を用いた研究から、結核免疫に対するおもなエフェクター細胞は Th1 細胞であり、ここから産生されるインターフェロン (IFN) $\gamma$  や TNF- $\alpha$  がエフェクター分子であることがわかっている<sup>3,4)</sup>。一方、鼻アレルギーの局所炎症組織、あるいは洗浄液中のサイトカインを測定してみると、IL-4 や IL-5 といった Th2 サイトカインが非アレルギー炎症に比べて高く検出される<sup>5)</sup>。

すなわち、このパラダイムにおいて、結核感染の免疫応答は Th1 炎症の代表であり、花粉症

の免疫応答は Th2 炎症の代表であり、互いに対極に位置している。

### ● 衛生仮説（結核とアレルギー疾患の疫学調査）

近年、西側先進国ではアレルギー疾患の罹病率増加が問題となっているが、この理由をうまく説明する仮説として衛生仮説がある。衛生仮説は、妊娠の成立・継続の際、母-胎の間の排除免疫から逃れるために胎児は Th2 応答に傾いており、したがって新生児は Th2 優位な免疫系で生まれてくる。生後、獲得免疫を形成する際、さまざまな外来微生物抗原と出会って、Th1 免疫系を強化してくると考えられる。しかし、近年の衛生的なライフスタイルは新生児から小児期に感染の機会を減らしたので十分な Th1 応答が起こらず、アレルギー疾患が増加した、というものである<sup>6)</sup>。この衛生仮説を支持する疫学調査は多い。結核の罹患とアレルギー疾患に絞ってみても、かなりの数の報告がなされている。結核菌に対する個体の免疫応答性の検査にツベルクリン反応検査（ツ反）があるが、この検査結果を指標に、日本人中学 1 年生を対象にツ反と各種アレルギー疾患を疫学的に調査した報告では、ツ反陰性群は陽性群に比較してアレルギー疾患の割合が高く、IgE 反応の亢進と血中 Th2 サイトカイン値の上昇がみられた。この結果はアレルギーとツ反の間に負の相関が存在することを示唆している<sup>7)</sup>。

この報告を受けて、各国で同様な結核とアレルギー疾患の疫学調査が追試されたが、調査対象や方法などが異なり、その結果はまちまちで一定していない。個人ごとの結核菌に対する応答性と喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の発現については関連なしとするものも多い<sup>8,9)</sup>。その一方、WHO への結核症届け出率を指標とした問診によるアレルギー症状の有症率について、日本を含む 55 カ国で調査を行ったところ、喘息や喘鳴、アレルギー性鼻炎の有症率には結核との有意な逆相関が認められている<sup>10)</sup>。それでは、結核ワクチンである BCG の接種は、アレルギー疾患の発症や治療に効果

があるのだろうか。

### ● BCG 接種とアレルギー発症予防

ヒトでの幼少期の BCG ワクチンがその後のアレルギー疾患の発症を予防するかどうかについては報告が少なく、また意見も割れている<sup>11~14)</sup>。ギニア・ビサウ共和国で行われたスタディでは幼少期に接種した BCG がその後のアレルギー疾患を抑制するという報告をしている。ドイツで行われたスタディでは、新生児に対する BCG ワクチンの効果は小さかった。とりえず喘息には効果を示したが、アトピー性皮膚炎や、枯れ草熱には効果がなかった。このデータからは 15% くらい喘息発症のリスクを下げるとしている。しかし、これらのスタディには問題点もある。どれも二重盲検試験ではないし、BCG 株の種類や量が異なること、投与した年齢が異なること、などである。

さらに、アレルギー発症予防とすでに発症したアレルギー疾患への治療効果とは臨床医学的にはいくぶん隔たりがあるのは事実で、それでは、花粉症への BCG 接種は治療的效果があるのであろうか。

### ● アレルギー疾患の治療を目的とした BCG 接種・BCG 再接種

すでに発症したアレルギー疾患への免疫的介入のために行われた BCG 接種・再接種の報告はかなり限定されている。小規模な臨床試験ながら鼻アレルギー患者への BCG 接種は特異、非特異な IgE を減らすとする報告<sup>15)</sup>がある一方、成人の喘息に BCG 接種を治療として行ったランダム化試験では、1 秒率の増加などの呼吸機能の改善と内服の減量などが有意差をもって認められたが、症状スコアには改善がみられなかった<sup>16)</sup>。最近中国で行われたランダム化二重盲検試験では、BCG 接種はアレルギー性鼻炎に対し有意に症状を低減したと報告されている<sup>17)</sup>。ともあれ、現時点では BCG 接種・BCG 再接種がアレルギー性鼻炎に臨床的效果があるのかどうかを結論づけることは時期尚早であろう。

## ● Th1/Th2 バランス是正説以外の BCG が奏功するメカニズム

近年の自然免疫系の理解の発展はめざましく、生体の炎症応答の新しい側面に光を当てている。TOLL 様受容体の研究によって、BCG の接種は IL-12 産生性樹状細胞の増殖を促し、NKT 細胞の活性化をもたらすことが明らかとなってきた<sup>18)</sup>。最近、理化学研究所の谷口らのグループは、この BCG 活性化 NKT 細胞をソースとする IL-21 産生は IgE 産生 B 細胞の特異的アポトーシスを誘導する一方、IgG 産生型 B 細胞には影響しないことを見いだした。このことから BCG 接種による免疫調節効果には NKT 細胞の活性化を介したダイレクトな IgE 産生 B 細胞の機能抑制作用が存在することが判明し、従来の Th1/Th2 パラダイムによらない BCG のアレルギー疾患制御の可能性が示唆されている。

以上の結果をふまえて理化学研究所と千葉大学免疫学教室では BCG 接種と血清中 IgE 変動について小規模臨床試験を行った。スギ花粉症ボランティア 6 名に対し、乾燥 BCG ワクチンを初回 40 mg/mL、2 回目以降 8 mg/mL の濃度で 3 ヶ月ごとに皮下注射した。血清 IgE 値、スギ特異的 IgE 値をモニターしたところ、いずれの患者からも 2 回目接種以降に血清総 IgE 値あるいはスギ特異的 IgE 値の低下をみた。

そこで、BCG 接種が花粉症に効果があるかどうか、大規模検証に入った。千葉大学免疫学講座と理化学研究所、および私たち千葉大学耳鼻咽喉科で 1 年間 150 名規模のプラセボ対照ランダム化試験を 2004 年度から 2 年間行ってい

る。現在臨床症状および資料の解析の結果の集計を行っている最中であり、結論が待たれる。

## 文献

- 1) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, Numata T, Terada N, Shima M. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 ; 131 : 39-45.
- 2) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. *J Immunol* 1986 ; 136 : 2348-57.
- 3) Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 2249-54.
- 4) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. *Immunity* 1995 ; 2 : 561-72.
- 5) Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. *J Immunol* 1992 ; 148 : 2390-4.
- 6) Strachan DP. *BMJ* 1989 ; 299 : 1259-60.
- 7) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. *Science* 1997 ; 275 : 77-9.
- 8) Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. *Allergy* 2000 ; 55 : 664-7.
- 9) Wong GW, Hui DS, Tam CM, Chan HH, Fok TF, Chan-Yeung M, et al. *Thorax* 2001 ; 56 : 770-3.
- 10) Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. *Respirology* 2002 ; 7 : 153-5.
- 11) Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. *Lancet* 1997 ; 350 : 400-3.
- 12) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 644-50.
- 13) Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 ; 13 : 177-81.
- 14) Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U ; MAS-90 Study Group. *Pediatrics* 2001 ; 107 : E36.
- 15) Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 1058-60.
- 16) Choi IS, Koh YI. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 88 : 584-91.
- 17) Li J, Luo DF, Li SY, Sun BQ, Zhong NS. *Chin Med J* 2005 ; 118 : 1595-603.
- 18) Dieli F, Taniguchi M, Kronenberg M, Sidobre S, Ivanyi J, Fattorini L, et al. *J Immunol* 2003 ; 171 : 1961-8.

## 特集

## 花粉症の病態と治療

スギ花粉症患者における  
免疫記憶応答の維持機構\*

堀口茂俊\*\*

Key Words : allergic rhinitis, memory Th2 clone

## はじめに

スギ花粉症の根本的な謎として、さして免疫的な変調のない健康な人でもスギ花粉症に罹患することは稀ではないことや、いったん発病すると毎年必ず花粉飛散時期には症状に苦しめられ、さらに症状の寛解する可能性がきわめて低いことがあげられる。なぜ、体の中で増えもせず直接的な臓器障害を及ぼすことがない空中花粉を、患者はこのように激しく排除するのであろうか。

現在の免疫学的な解釈では、このメカニズムは免疫記憶機構に起因すると考えられる。アレルギー性鼻炎には喘息のようなノンアトピックな病態は存在せず、ほとんどすべて原因アレルゲンをもつアトピックアレルギーである。このようなクームス1型アレルギーの典型である鼻アレルギーでは、肥満細胞に固着したIgEが外来抗原と再び架橋することで、肥満細胞からヒスタミンをはじめとする各種メディエーターが放出され抗原特異的なアレルギー炎症が起きると理解されている<sup>1)</sup>。アレルギー性鼻炎において「感作」とはアレルゲン特異的IgEが肥満細胞へ固着した状態を指しているのであるが、この状態が完成するずっと以前にアレルゲンを認識した免

疫記憶細胞が成立している。アレルゲン記憶のイベントの上流にはアレルゲン特異的なIgE産生細胞(B細胞系列)が存在し、さらにその上流にはIgE抗体へとクラススイッチを起こすため、アレルゲン特異的なT細胞の出現が必要であると考えられている<sup>2)</sup>。

このように、T細胞は免疫記憶機構の源流に近い位置で作用している中心的な細胞であると考えられるが、ヒトでのアレルギー性鼻炎の免疫記憶成立の詳細や、なぜ記憶が維持されるのか、という詳細はまだわかっていないことが多い。

本稿ではスギ花粉症におけるメモリーT細胞の維持の実態について自験例を中心に考察する。

## メモリーT細胞の起源

T細胞には抗原を認識するレセプターがあり、個々のリンパ球は1つの特異性しかもたないが、リンパ球が骨髄や胸腺で発生する過程でレセプター分子をコードしている遺伝子の変異体が多数産生されるために、リンパ球全体としてみると体内には何百万という抗原特異的レセプターの多様性をもつリンパ球が存在することになる。これが、たまたま外来抗原と特異的に結合すると、そのたまたま結合できたT細胞のみが活性化されエフェクターT細胞へと分化増殖することがわかっている。T細胞はT細胞レセプター

\* Maintenance mechanism of immunologic memory response in the Japanese cedar pollinosis patient.

\*\* Shigetoshi HORIGUCHI, M.D., Ph.D.: 千葉大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室[〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1]; Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN

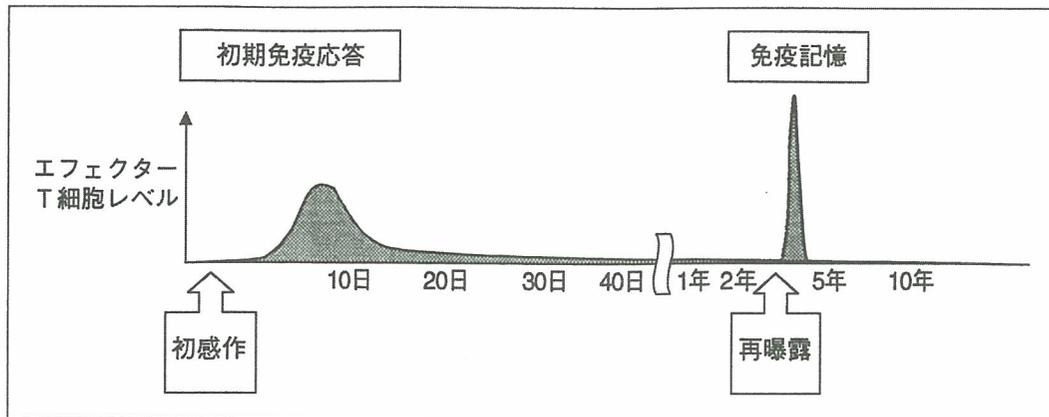


図1 抗原特異的 T細胞の時間的統合

上で9~20個のアミノ酸配列(抗原決定基: エピトープ)を認識するので, クローン増殖を起こしたT細胞はまったく同じT細胞レセプターをもち, まったく同じエピトープを認識する。

このようなエフェクターT細胞の寿命は短く, そのほとんどが特異抗原刺激を受けないでいるとすみやかにアポトーシスを起こす。しかし, その中のほんの一部がメモリーT細胞として生き残り(1/1,000個~1/10,000個), 再び同様な抗原の侵入に対して備えていると考えられている。長期間を隔てても同じ抗原がやってきた場合にはすみやかに爆発的なクローン増殖を果たし, 抗原排除に働くと考えられる<sup>3)</sup>(図1)。

いったんメモリーT細胞が形成されると, 新たにナイーブT細胞からメモリーT細胞が形成されることはほとんどなく, もっぱらメモリーからエフェクターが動員される<sup>4)</sup>。抗原原罪と呼ばれるこの原理はヘルパーT細胞(Th)でも同様であると考えられる。メモリーヘルパーT細胞(メモリーTh)は初回感作後のエフェクターのごく少数から形成され, 長期間生き残る, あるいはクローン継代されると考えられている。

### アレルギー性鼻炎のメモリーTh2細胞クローンの検出

アレルギー特異的T細胞クローンの数量的分布の検討は容易ではない。T細胞はT細胞レセプター上でエピトープを認識するが, この認識はヘルパーT細胞ではひとごとに異なるHLAクラスII分子に拘束性である。したがって, 1つのエピトープですべての日本人スギ患者をカバー

表1 ダニペプチド特異的IL-4クローン診断と特異的IgE診断の相関

56名からの検討	T細胞診断(スポット陽性)		
	Spot>10	Spot<10	
B細胞診断 (IgE陽性)	特異IgEが クラス2以上	29	6
	特異IgEが クラス2未満	1	20

特異度95.2%, 鋭敏度82.9%。循環血中のダニペプチド特異的IL-4クローンの存在診断は特異的RASTスコアに比肩するほどの患者特異性がある。

することはできない。また, メモリーTh2細胞クローンは刺激後数日でクローン増殖しエフェクター化をしてしまうので, 特異刺激後わずかな時間で検出しないと, 正確な数量を反映しない。

われわれはアレルギー主要抗原のクラス2エピトープを数種つなげたハイブリッドペプチドを用いて, 生体内のT細胞とごく短時間反応させる系を準備し, アレルギー特異的T細胞を直接エリスロット法で測定することに成功した。アレルギー特異ペプチドはスギ用とダニ用を準備した。スギでは7種類, ダニでは14種類のエピトープのコンビネーションであるが, これらのポリペプチドは広く日本人患者をカバーし, T細胞に対するサイトカイン産生応答も粗抗原とほぼ同等であることが確認されている。当科アレルギー外来受診中の56名の成人ボランティアを対象に, 本法で行う末梢血中特異的IL-4産生T細胞クローンの存在診断を試みたところ, 既存の特異IgE応答で行うRAST診断基準に対しても特異度95.2%, 鋭敏度82.9%と遜色ない患者

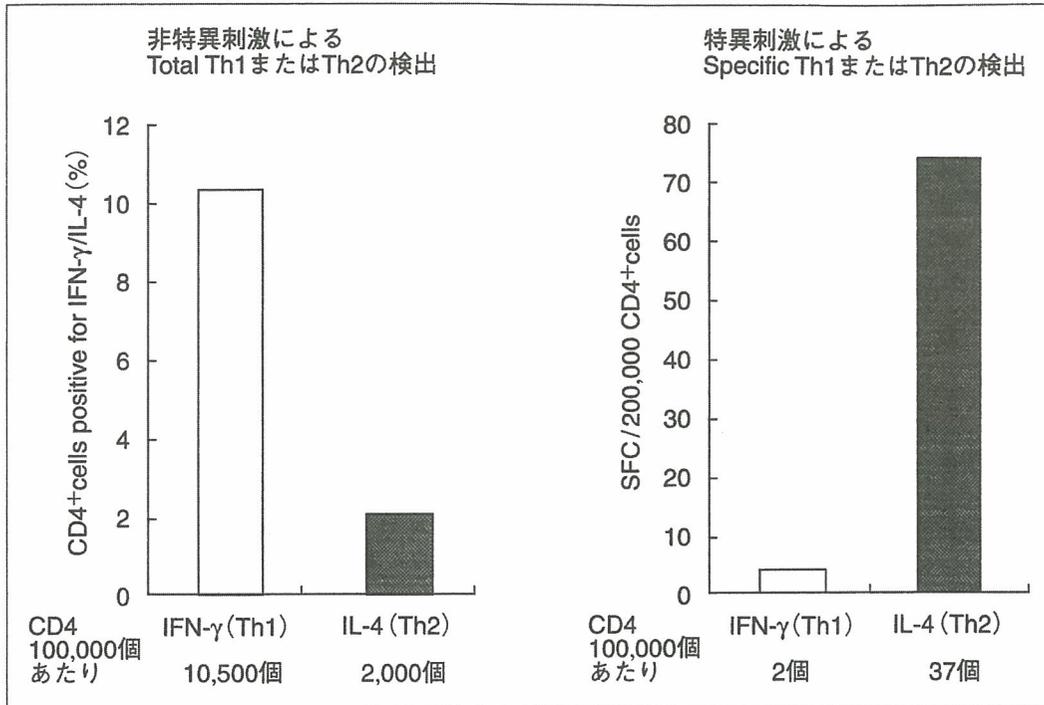


図2 スギ花粉症患者の一例

特異性と鋭敏度をもつ検査法を確立しえた(表1)。

この方法によりスギ花粉症患者を調査したところ、末梢血中のアレルゲンペプチド特異的T細胞はそのほとんどがTh2であった。一方、末梢血中のアレルゲンペプチド特異的T細胞の頻度はCD4細胞1万個~10万個に1個の頻度であった。一方、同じ単核球から抗原非特異的なTh1/Th2をFACSで細胞内サイトカイン染色を行ってみるとすべての患者でTh1ドミナントであることがわかった。典型例を示す(図2)。

これらの結果からは抗原特異的なTh1/Th2の偏奇は確かに存在するものの、特異的なT細胞のクローンサイズは非常に小さいもので、全体のTh1/Th2比は健常者とアレルギー性鼻炎患者とは有意な差がなかった。この数少ない特異的細胞クローンが、抗原特異的IgE産生や局所の炎症細胞遊走に関与しているものと考えられた。

一方、「健常者」(非鼻アレルギー患者)とはどのような特異的T細胞のメモリー分布の状態であろうか。抗原特異的IgG抗体はほとんどすべての「健常者」がもつとされるので、特異的Th1のみが得られるのであろうか。結果は予想に反して、健常者の大半は特異的Th1のクローンサイズは概して検出限界以下であった。しかし、なか

には特異的Th1のクローンサイズが大きく、Th2クローンサイズが小さく、特異IgEはクラス1にとどまるといった症例も存在した。したがって、「健常者」にはアレルゲンに対してメモリーT細胞そのものをほとんどもたない者と、Th1を優勢にもつ者と、少なくとも2種類の「健常者」が存在しそうである。後者の「健常者」は今後発症のするかどうか、アレルギー性鼻炎の「感作」の免疫学的イベントの上流では何が起きているか大変興味深い。

### スギ花粉症における メモリーT細胞クローンの維持の実態

アレルギー性鼻炎は純粋な1型アレルギーと考えられ、免疫応答としては獲得免疫に分類される。獲得免疫応答にはメモリーT細胞の形成と維持が重要である。アレルゲン特異的なTh1/Th2細胞の分化と維持のメカニズムが抗原特異的アトピックアレルギーの根本原因であり、毎年忘れずにスギ花粉症になったり、特異性をもった反応が時間を隔てても起こるといった謎の本体であると言える。ただ、この免疫記憶の維持が長命のメモリーT細胞によって維持されるのか、あるいはメモリーT細胞の転写によって維持さ

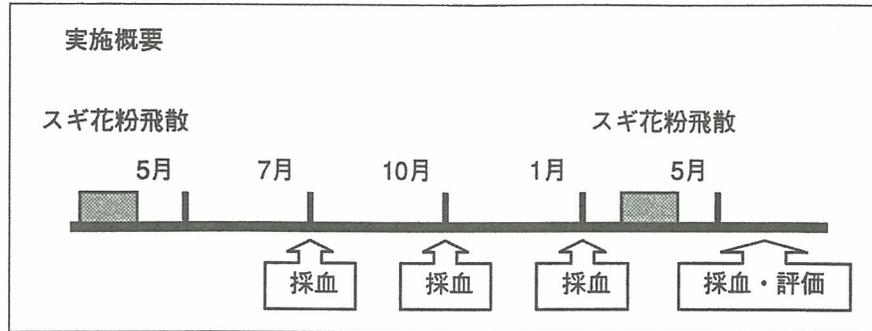


図3 アレルギー性鼻炎患者のメモリー維持に関する検討

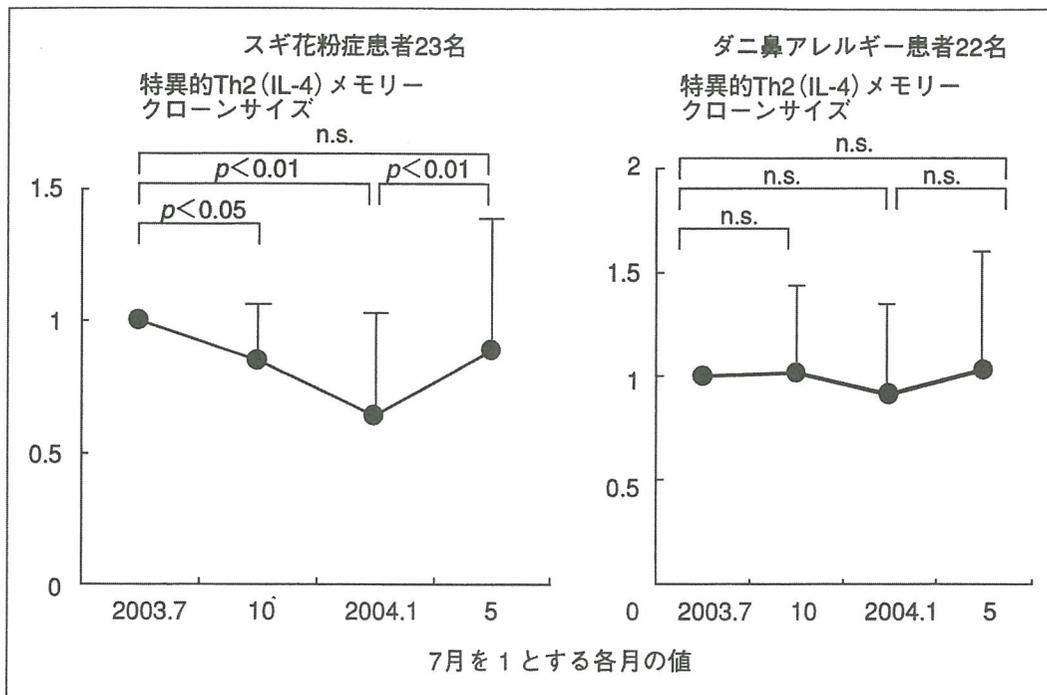


図4 Th2(IL-4)メモリークローンサイズの年間反動

れるのがはわかっていない。アレルゲンの記憶細胞の寿命の見積りがなされてはいないからである。直接スギ花粉症のメモリーT細胞の寿命を測定することは困難であるが、スギ花粉症では患者は一年に一時期、花粉に強く曝露を受けると考えられるので、非飛散期のスギ特異的クローンサイズの減衰はメモリークローンの自然寿命の一つの指標にはなりうると考えられる。

そこで、スギ花粉症患者および通年性ダニ鼻アレルギー患者を対象に、2003年の飛散期以後十分に花粉症に起因する鼻過敏症状が消失した7月から3か月ごとに採血を行い、一年後にそれぞれの時点でのスギ抗原ペプチド特異的クローンサイズの変化を前述の方法で測定してみた(図3)。23名のスギ花粉症患者から検討して

るとスギ由来ペプチド特異的クローンサイズは2003年7月の時点からなだらかに減少し、2004年飛散期直前の1月に最低になり、飛散で再び大きくなった。6か月での減少率は平均約6割であった。一方、ダニアレルギー患者22名からのまったく同様な検討では、メモリークローンサイズは年間を通して変化はみられなかった(図4)。クラス1抗原を認識するウイルス特異的メモリーT細胞は非感染期のメモリーサイズが一年でもほとんど一定なのに比べて、大変興味深い結果である(投稿中)。

スギ特異的メモリーがスギ刺激を受けたときのみ分裂・増殖するとすれば、メモリーTh2細胞のハーフライフは長くとも数年しかない結果となる。スギ花粉症の免疫学的記憶維持は、長命

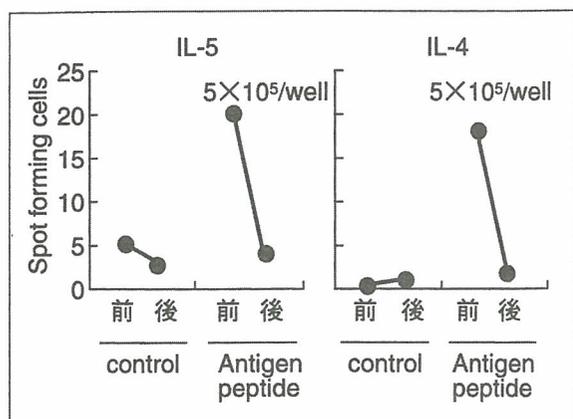


図5 小児舌下減感作の前と維持量後3か月の特異的スポット数の変化

な記憶T細胞によって行われるばかりではなく、反復的な抗原曝露によるメモリーT細胞の分裂と転写が記憶維持に強く関与している可能性が示唆された。2005年も同様な検討を行っているので検証したい。メモリーT細胞が抗原再刺激で親細胞と同じ形質のまま転写されるかどうか、クロマチンリモデリングの視点での患者T細胞の検討が待たれている。

### 抗原特異的減感作治療による免疫記憶の修飾

特異減感作治療をはじめとするアレルギー性鼻炎に対する免疫治療は、その長い歴史から一定の効果は評価されている一方で、奏効機序は完全には解明されていない。特異減感作治療は十分な効果発現には維持量に達したあと数年を要する一方、奏効例をもってしても特異IgEは減少しないなど、わかっていない部分も多い。多くの報告では、減感作奏効例に末梢血単核球のアレルゲン刺激培養を行ってみると、上清中のIL-4やIL-5の産生が抑えられてくるという報告がなされている。われわれの見積りでは、アレルゲンを直接認識するメモリーT細胞の頻度は末梢血CD4あたり多くても数千個に1個であるため、多くの報告でなされているアレルゲン刺激培養上清のIL-4やIL-5のソースを特異的T細胞のみに求めることは困難かもしれない。近年、減感作の奏効機序の有力な候補である抑制性T細胞であるか<sup>25)</sup>、この実態もよくわかっていない。この抑制性T細胞が抗原特異的であるとすれば、

その由来は新たにナイーブからプライミングされ新規に生成されるのか、あるいはすでにTh2メモリーとして存在しているメモリーがクロマチンの転写の過程において抑制性の形質の遺伝子座がオープンするのか、といった検討はこれからの課題である。

特異抗原を用いた減感作療法は投与経路や抗原刺激の強さ、頻度がメモリーTh2細胞のクローンサイズにどのような変化をもたらすのであろうか。スギ花粉抗原で行った舌下減感作治療症例からは、特異刺激によるクローンサイズ増大がみられず、維持量まで到達後わずか約3か月でTh2クローンが有意に減少する症例がみつまっている(図5)。現段階では、この反応が免疫不応答の誘導なのかクローンサイズの減少なのかは予想の域を出ないが、今後、症例を蓄積し検討していきたい。ともあれ、特異抗原の投与経路や抗原刺激の強さによっては特異T細胞クローンの修飾は意外にすみやかに行われる可能性がある。

### おわりに

アレルギー性鼻炎は難治疾患であり、いったん発症すると自然寛解はほとんど見込めず長期的にも予後は不良である。このキーを担う細胞の中心の一つに、免疫記憶を司るT細胞があると言ってもよいであろう。アレルギー性鼻炎に対する根本的な治療戦略には、安全で奏効率の高い免疫介入治療の開発が望まれているが、そのターゲットは免疫記憶の維持機構に対する介入ということにほかならない。

われわれの施設ではBCG投与治療、特異抗原による舌下減感作治療の臨床試験を開始しているが、効果の確認と機序解明にT細胞からのアプローチを続けていきたい。

### 文献

- 1) Ishizaka K, Ishizaka T. Biological function of gamma E antibodies and mechanisms of reaginic hypersensitivity. Clin Exp Immunol 1970 ; 6 : 25.
- 2) Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. J Allergy Clin Immunol 2000 ; 105 (2 Pt 2): S547.

- 3) Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. The immune system in Health and disease. 5th ed. New York : Garland ; 2001.
- 4) McMichael AJ. The original sin of killer T cells. Nature 1998 ; 394 : 421.
- 5) Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003 ; 33 : 1205.

\* \* \*

## 特集

## ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

急性感染症が上気道・  
下気道の慢性炎症に  
及ぼす影響\*

堀口茂俊\*\*

Key Words : viral infection, asthma, allergic rhinitis

## はじめに

慢性の下気道炎症である喘息の急性増悪と急性炎症の主たる原因であるウイルス感染については数多くの報告がなされ、これまでに一定の見解が得られている。喘息の特徴は、重症患者だけでなく軽症患者であっても突然に悪化の経過をたどる急性増悪があることであり、この急性増悪はときに深刻で生命的な危機に至ることさえある。喘息の悪化の予知は困難で、ウイルス感染は喘息の急性増悪の最大の誘因になっている。

一方、上気道の慢性炎症の代表であるアレルギー性鼻炎にはこのような突発性悪化の原因について、原因抗原の曝露といういわゆる1型アレルギーに準じたメカニズム以外には一般には認知されておらず、ウイルス感染を中心とする急性炎症が鼻アレルギーの増悪因子であるかどうかは不明である。風邪症候群のとき、もちろん上気道のくしゃみ、鼻水、鼻つまりという症状が出現し鼻の過敏症状が亢進することはよく経験されるが、この病態を「過敏性鼻炎」の増悪と捉えられることはなかった。ウイルス感染による鼻炎は、その罹る個体に慢性的な鼻アレルギーがベースにあったとしても、急性感染性鼻炎と

して診断され、治療されているためである。

このように近年まで、上気道と下気道の慢性炎症性疾患は別々の臓器、別々の疾患として捉えられていた。Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)では、喘息とアレルギー性鼻炎を、さまざまな疫学的類似性から単一気道のアレルギー疾患として捉えようとしている。ただし、喘息とアレルギー性鼻炎の疾患に違いがあるのも事実である。

本稿では、ウイルス感染を軸にして急性感染症が上気道・下気道の慢性炎症に及ぼす影響について述べてみたい。

## ウイルス感染と喘息

ウイルス検出の方法論の進歩、ことに簡便なPCR法の進歩によって、ウイルスの存在診断やウイルス感染に診断が手軽に行われるようになった。これらの手法を用いた近年の疫学研究では各種気道ウイルスが喘息、あるいはアレルギー疾患に及ぼす影響についての報告が多数行われている。

ウイルス感染、ことにrhinovirusによる呼吸器疾患はもっとも重要な喘息の悪化の原因である<sup>1)</sup>。成人喘息患者を対象にした検討で、250件の感冒エピソード中233件に喘息症状を伴い、さらに病原体解析を行った229検体中114検体に非細菌性感染を認めた。この中ではrhinovirusがもっとも

\* Viral infection and its influence to upper and lower air way allergic inflammation.

\*\* Shigetoshi Horiguchi, M.D., Ph.D.: 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室〔☎260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1〕; Department of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN