

図3 鼻粘膜由来線維芽細胞の Eotaxin 産生に関わる IL-4 受容体と IL-13 受容体からの細胞内情報伝達

IL-4 受容体・IL-13 受容体からの細胞内情報伝達では、JAK1・JAK2・JAK3・Tyk2・STAT6 などの分子が関与する。

により IL-4 誘導 Eotaxin 産生も増強したことから、TLR3, TLR4, CysLT₁R からのシグナルが IL-4 受容体と IL-13 受容体からシグナルを増強していると考えられる。TLR3, TLR4 のシグナルは図2で示したが、CysLT₁R からのシグナルは、phospholipase C β , IP₃(inositoltriphosphate), PKC (protein kinase C), p34 MAPK, ERK (extracellular signal regulated kinase) が報告されているがあまり知られていない。B 細胞を活性化するために IL-4 は低濃度でよいが、鼻粘膜由来線維芽細胞が Eotaxin を産生するには IL-4 は高濃度である必要がある。Eotaxin 産生においては、IL-4 受容体と IL-13 受容体から、JAK1, JAK3, STAT6 以外のシグナルが

関与している可能性が高い。実際、IL-4 受容体では、IRS-3, PI3K, Shc, PLC γ などのシグナル分子が報告されている。

アレルギー性鼻炎では、副交感神経が有意でセチルコリン受容体が過剰な鼻汁の分泌を促し、病態を悪化させている。ムスカリン性アセチルコリン受容体は CysLT₁R と同様に 7 回膜貫通型の受容体であり、分泌腺や神経節に M1, 平滑筋や心臓に M2, 分泌腺や平滑筋に M3, 中枢神経に M4 と M5 が発現している。鼻粘膜由来線維芽細胞でのこの受容体の発現を real time PCR (polymerase chain reaction) で検討すると、発現が認められ、M3 の発現が最も強く、M1, M2, M4, M5 に比べて 10 倍以上であった。鼻粘膜由来線維芽細胞にアセ

チルコリン作動性物質であるメサコリンを作用させると、IL-4 誘導 Eotaxin 発現を増強した。

V. 展望

IL-4 シグナルを抑制する可能性のある細胞内シグナル分子としては、SH2 domain-containing PTPase-1 (SHP-1), SOCS(suppressor of cytokine signaling) 1, SOCS3, SOCS5 などが、細胞外の分子としては、TGFβ, IFN (interferon) α, IFNγ, CpG DNA などが候補として挙げられるが、線維芽細胞では作用が不明な点も多い。

RANTES と Eotaxin は好酸球・好塩基球・肥満細胞に作用する。これらの細胞を標的にした薬剤が中心であるが、将来期待できるアレルギー治療薬を表2に示した。抗 Eotaxin 抗体、Eotaxin と RANTES がリガンドとなる CCR3 に対する拮抗薬、抗 IL-5 抗体、細胞接着分子に対する抗 VLA4 (very late antigen 4) 抗体などは好酸球の浸潤抑制の作用が期待されている。

抗 IgE 抗体は、喘息、通年性アレルギー性鼻炎、花粉症、アトピー性皮膚炎に対す

る有効性が報告されている¹¹⁻⁹⁾が、投与を中止すると血清 IgE 値が戻ることと高価であることから使用方法に制限がある。

RANTES 産生に重要な働きをしている Syk は、抗原と抗原特異的 IgE による好塩基球と肥満細胞の脱顆粒 (ヒスタミン、プロテアーゼ)、IL-4, IL-13, TNF α などのサイトカイン産生、LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGD₂ (prostaglandin D₂) などの放出に至る IgE 受容体のシグナルで中心的な働きをしている。Syk に対する阻害剤は、花粉症に対する park study で、placebo 薬に比べて有意に鼻の症状を抑制することが判明した¹⁰⁾。

IgG 受容体である FcγRIIb (Fc gamma receptor II b) の ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) は、リン酸化チロシン脱リン酸化酵素である SHP-1 とイノシトールリン脂質脱リン酸化酵素 SHIP を会合し、Syk とその下流のシグナルが阻害する。この負のシグナルを利用したキメラ分子がアレルギー反応を抑えることを我々は確認した^{11), 12)}。

その他、経口減感作療法、ペプチド免疫療法、CpG DNA 抗原療法など、多くのアレ

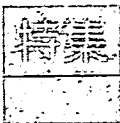
表2 好酸球・好塩基球・肥満細胞に作用し将来期待できるアレルギー薬剤

薬剤	作用	名称	その他
抗 eotaxin 抗体	好酸球浸潤抑制	Bertilimumab	国外第Ⅱ相
CCR3 拮抗薬	好酸球浸潤抑制	GW-766944	国外第Ⅱ相
IL-5 拮抗薬	好酸球浸潤抑制	Mepolizumab	国外第Ⅲ相
VLA4 拮抗薬	好酸球浸潤抑制	RBx7796	国外第Ⅱ相
抗 IgE 抗体	IgE 受容体活性化抑制	Omalizumab	国内第Ⅱ相
Syk 阻害薬	IgE 受容体活性化抑制	R-112	国外第Ⅱ相
IgE-IgG キメラ分子	IgE 受容体活性化抑制	GE2	開発中 (文献 11)
抗原-IgG キメラ分子	IgE 受容体活性化抑制	GFD	開発中 (文献 12)

ルギー薬の効果が期待できる。効果の程度、効果の持続、価格、病態を考慮し、併用など使用方法を工夫していくことでアレルギーの治療はより進歩していくと考えられる。

文 献

- 1) Ding C, Li J, Zhang X : Bertilimumab Cambridge Antibody Technology Group. *Curr Opin Investig Drugs* 5 : 1213-1218, 2004
- 2) Teran LM, Mochizuki M, Bartels J et al : Th1- and Th2-type cytokines regulate the expression and production of eotaxin and RANTES by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20 : 777-786, 1999
- 3) Yamada T, Fujieda S, Yanagi S et al : IL-1 induced chemokine production through the association of Syk with TRAF-6 in nasal fibroblast lines. *J Immunol* 167 : 283-288, 2001
- 4) Yamada T, Fujieda S, Yanagi S et al : Protein-tyrosine kinase Syk expressed in human nasal fibroblasts and its effect on RANTES production. *J Immunol* 166 : 538-543, 2001
- 5) Takahashi N, Yamada T, Narita N et al : Double-stranded RNA induces production of RANTES and IL-8 by human nasal fibroblasts. *Clin Immunol*. 2005, in press
- 6) Kimata H, Yoshida A, Ishioka C et al : RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha selectively enhance immunoglobulin (IgE) and IgG4 production by human B cells. *J Exp Med* 83 : 2397-2402, 1996
- 7) Schulman ES : Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 6-11, 2001
- 8) Casale TB, Condemi J, LaForce C et al : Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis : a randomized controlled trial. *JAMA* 286 : 2956-2967, 2001
- 9) Ong YE, Menzies-Gow A, Barkans J et al : Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 558-564, 2005
- 10) Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB : An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 791-796, 2005
- 11) Zhu D, Kepley CL, Zhang M et al : A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation. *Nat Med* 8 : 518-521, 2002
- 12) Zhu D, Kepley CL, Zhang K et al : A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med* 11 : 446-449, 2005



I. 免疫細胞，炎症細胞を標的とした IgE 依存性疾患治療への展望 2) IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル

Yamada Takechiyo

Kubo Seita

Fujieda Shigeharu

山田武千代*¹⁾

窪 誠太*

藤枝 重治*²⁾

*福井大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科 ¹⁾ 講師 ²⁾ 教授

Summary

上気道アレルギー疾患では局所の抗原特異的 IgE が存在し病態を形成している。免疫グロブリンと IgE クラススイッチのメカニズム，B 細胞シグナルと IgE 産生，IgE 産生での抑制シグナルについて概説し，近年増加している難治性上気道アレルギー疾患の病態解明と IgE を軸とした治療について将来の可能性を含めて考察する。

Keywords

B 細胞 / IgE / クラススイッチ / シグナル / 免疫グロブリン

はじめに

難治性の上気道アレルギー疾患としては，喘息合併鼻茸や副鼻腔炎，花粉症などのアレルギー性鼻炎が挙げられ，局所の抗原特異的 IgE (immunoglobulin E) が病態を形成している。アレルギー性鼻炎では，サイトカインや共刺激分子などの影響を受けながら Th2 細胞優位という条件が存在する。Th2 細胞が活性化すると IL (interleukin) -4 が産生され，CD40L により IgE クラススイッチを生じ IgE が産生される。抗原特異的な IgE が過剰に産生されると，抗原により IgE を介して高親和性 IgE 受容体である FcεR1 が架橋し肥満細胞

や好塩基球は活性化される。肥満細胞や好塩基球からメディエーターやサイトカインなどが放出され，種々の細胞に影響し症状が出現する。鼻茸の病理学的特徴は，好酸球浸潤，免疫グロブリン沈着，肥満細胞脱顆粒像であり，喘息合併鼻茸では細菌抗原に対する局所の抗原特異的 IgE が臨床症状と深く関わっている¹⁾。喘息合併鼻茸には局所に B 細胞が多いことを我々は観察しており，難治性の上気道アレルギー疾患としては B 細胞と IgE 産生が病態の中で重要な因子であることは明らかである。IgE を産生する B 細胞において，IgE クラススイッチは最も特異的な過程であり，このメカニズムを解明，制御できれば治療に役立つ

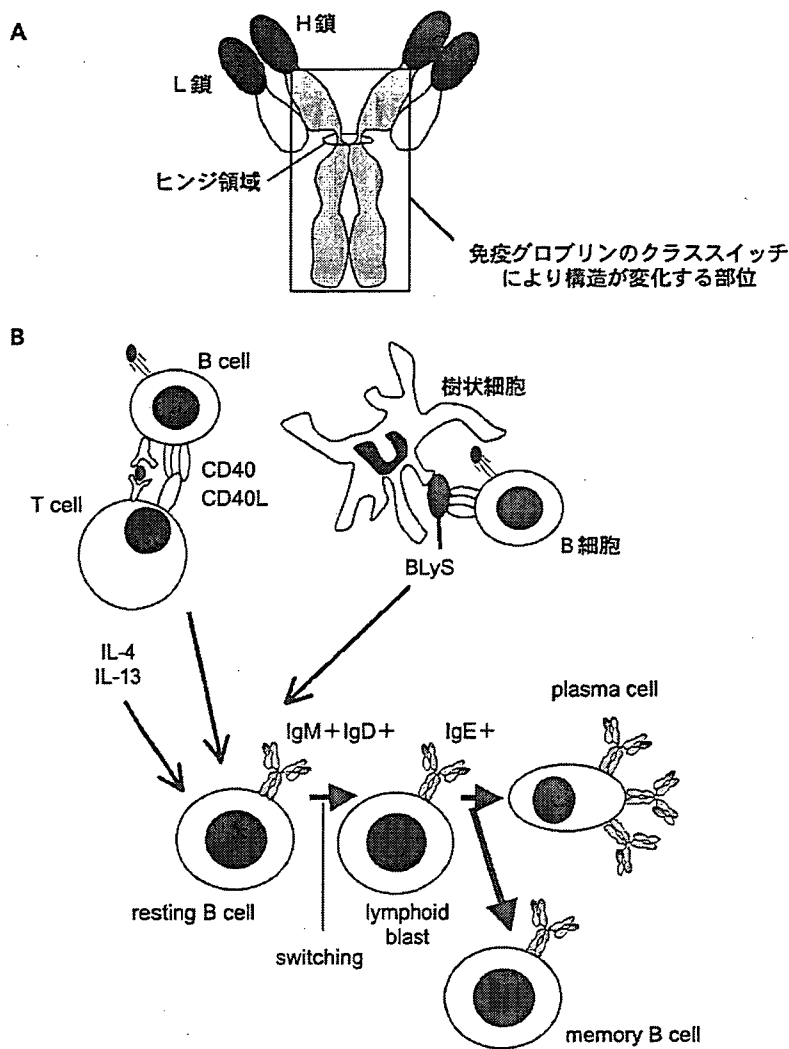


図1 免疫グロブリンとIgE クラススイッチ

A : 免疫グロブリンの構造 定常部 C 領域の構造の違いでサブクラスが決定する。

B : IgE クラススイッチ IL-4, IL-13, CD40L, BlyS の作用で IgE へクラススイッチする。

ることができる。本稿では、免疫グロブリン、B細胞シグナルとIgE産生、IgEクラススイッチのメカニズムと抑制シグナルについて述べる。

I. 免疫グロブリンとIgE クラススイッチ

免疫グロブリン(抗体)は、IgD, IgM, IgG, IgA, IgEの5つのサブクラスに分類される。図1Aのように免疫グロブリン

I. 免疫細胞, 炎症細胞を標的とした IgE 依存性疾患治療への展望 2) IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル

は、2本のL鎖(軽鎖)と2本のH鎖(重鎖)の4量体で構成されている。抗原特異性を決定するのは可変部V領域と呼ばれるもので、N末端側に存在する(黒色の部分)。クラススイッチでは定常部C領域で変化が起こり、5つのサブクラスが決められる。

免疫系としての生体防御機構は自然免疫反応と獲得免疫反応に分類され、免疫グロブリンが担っている。自然免疫反応は素早く反応できる免疫応答として重要であり、好中球、マクロファージ、好酸球、好塩基球、肥満細胞、樹状細胞、NK(natural killer)細胞、NKT細胞が関与する。働いている抗体は抗原特異性の低い抗体で初期に対応する。獲得免疫反応は抗原特異的なものでT細胞、樹状細胞、B細胞が主に関与する。刺激を受けたB細胞は大半の細胞は死んでいく中で、高い特異性を持った抗体を産生するB細胞が選択される。

アポトーシスを回避しB細胞を選択する過程では、図1Bのように、T細胞や樹状細胞の働きが必要で、CD40Lなどの分子が重要である。CD40LはIgEへのクラススイッチでも重要で、Th2細胞からのIL-4やIL-13の存在下でB細胞上のCD40が活性化されると、IgMからIgEへクラススイッチして形質細胞に分化しIgEを産生しメモリーB細胞へと分化する。アレルギー性鼻炎では粘膜に存在するリンパ球の2割がB細胞で、局所でIgEへクラススイッチが起こることが証明されている。BLyS(B cell stimulator)は自己免疫疾患の病因の一つとして知られているが、CD40非依存性にBLySが免疫グロブリン

のクラススイッチを誘導する^{21, 31}。T細胞以外に肥満細胞や好塩基球がCD40Lを発現すること、樹状細胞以外の細胞からBLySが発現すること、好塩基球からもIL-4やIL-13が産生されることを想定すると、T細胞や樹状細胞以外の細胞が局所のIgEクラススイッチに関与している可能性は高い。

II. IgE クラススイッチのメカニズム

クラススイッチでは免疫グロブリンの定常部C領域の遺伝子が使われる(図2A)。IgM, IgD, IgG₃, IgG₁, IgA₁, IgG₂, IgG₄, IgE, IgA₂のように並んでいる中のそれぞれのエクソンの前に繰り返し配列を持ったスイッチ領域あり、この部位でハサミで切ったようにDNAの2重鎖が切断される。C領域遺伝子の欠失によりC ϵ の領域がVDJ複合体の近傍に位置しC領域が転写されると、IgEクラススイッチが生じる(図2B)。IgEクラススイッチではDNAの2重鎖が切断され遺伝子の欠落が生じるため、その細胞のIgG産生は不可能となる。それぞれの領域にはpromoterがありそこから転写が始まるため、IL-4やIL-13の刺激が入ると、locusがopenとなって、AID(activation-induced deaminase)など様々な分子が働きIgEクラススイッチを起こす。

AIDはDNAあるいはRNAの修飾酵素でクラススイッチに必須の分子であるが⁴¹、抗体可変領域遺伝子の体細胞突然変異(VDJの組み換え)にも必須である。H鎖でVariable(V)が40個、Diversity(D)25個、Joining(J)6個のセグメントがあり、

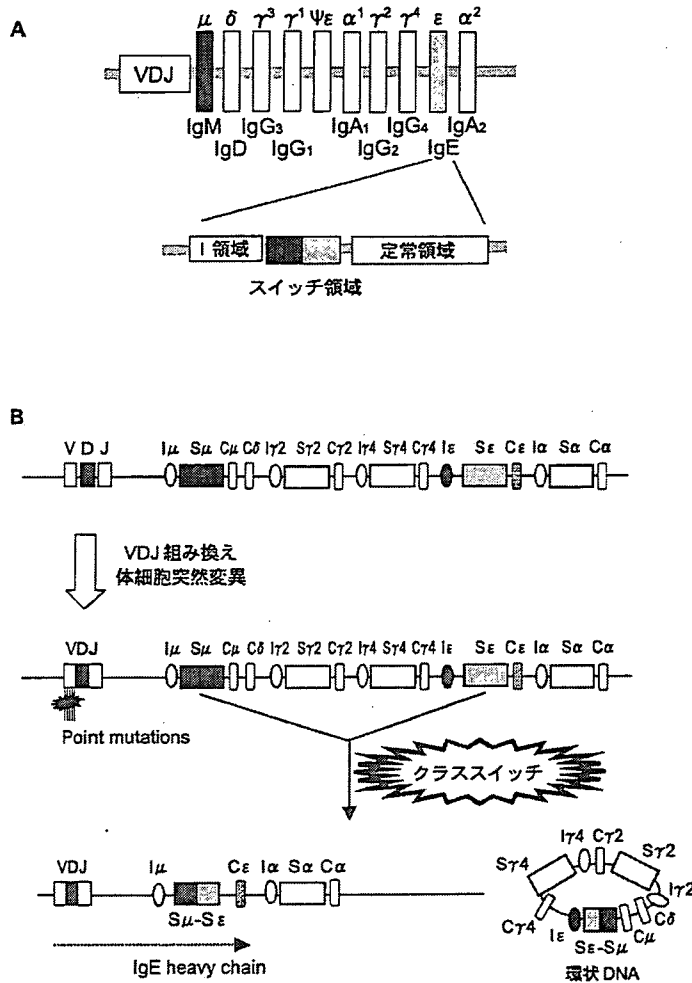


図2 IgE クラススイッチのメカニズム
 A: 免疫グロブリン定常部 C 領域の遺伝子
 B: DNA の2重鎖が切断され欠落が生じ, C 領域が転写するとクラススイッチが起こる.

VDJ の組み換えは、40×25×6 の組み合わせとなり、更にセグメント間に数塩基挿入される。VDJ の組み換えはランダムに起こるが、抗原の刺激が入ると、約 120 個アミノ酸が存在する V 領域の中の特に heper-variable region といわれる 3カ所の部位で突然変異が高頻度に行き、様々な抗原に対する抗体を得ることになる (体

細胞突然変異, 図 2 B)。更にクラススイッチを誘導する刺激によって VDJ の組み換えに重要な RAG 遺伝子が再発現し⁵⁾、様々なアレルギー疾患の原因となる抗原特異的 IgE が局所に存在することになる。

Ⅲ. B 細胞シグナルと IgE 産生

T 細胞や樹状細胞と共に B 細胞が抗原に

I. 免疫細胞, 炎症細胞を標的とした IgE 依存性疾患治療への展望
 2) IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル

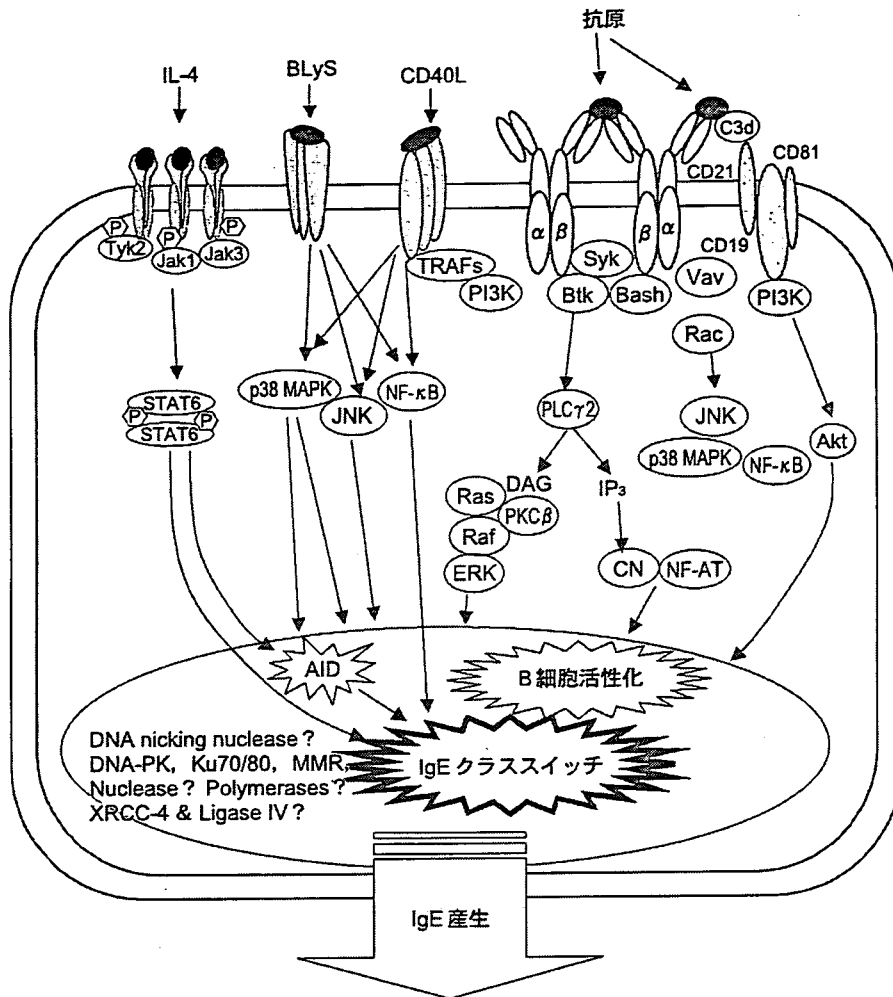


図3 B細胞シグナルとIgE産生

B細胞には、BCR, CD40, IL4R, BAFF-R, TAC1, BCMAなど様々な受容体が発現し、IgE産生に関与している。

さらされると BCR (B細胞抗原受容体) を介して細胞は活性化する。筆者らが発見した Syk (Spleen Tyrosine Kinase)⁶⁾ は BCR と細胞内で複合体を形成しているが⁷⁾、抗原を認識する BCR が抗原により架橋され、Syk が BASH や Grb2 などのアダプター分子をリン酸化し、Btk を活性化する。多数のシグナルが動きだし、ERK,

JNK (c-Jun N-terminal kinase), p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase), NF-AT, NF-κB (nuclear factor-kappaB) などが活性化する。CD19 は、CD21, CD81 と複合体を形成し、補体と結合した抗原により BCR と架橋する。架橋により PI3K, Vav と結合し活性化する (図3)。

CD40 が CD40L 架橋されると TNF receptor associated factors (TRAFs) が会合し⁸⁾, NF- κ B, p38 MAPK, JNK の活性化が起こり, Lyn など tyrosine kinase が関与する。BLyS は受容体である BAFF-R (B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family-receptor), TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor), BCMA (B cell maturation antigen) に結合するが³⁾, 受容体に結合すると, NF- κ B, p38 MAPK, JNK が活性化する³⁾。

B 細胞の IgE クラススイッチに必須の IL-4 シグナルには JAK1, JAK3 の活性化とリン酸化された STAT6 が必須である^{9), 10)}。IL-4 は二量体形成を誘導し, 受容体に結合する JAK1, JAK3 を活性化する。JAKs により STAT6 はリン酸化され二量体を形成し核に移行する。C ϵ 領域のプロモーター (I ϵ プロモーター) に結合し NF- κ B などと協力して locus が open となってクラススイッチが誘導される。

大気汚染で汚染された抗原は DEP (ディーゼル排気粒子) と同時に気道に侵入してくるが³⁾, 抗原特異的な IgE 産生は DEP を同時に曝露すると抗原単独曝露に比べて 10 ~ 25 倍になる¹¹⁾。B 細胞に働き IL-4 と CD40 刺激による IgE の産生を亢進させる¹²⁾。その他好酸球と好塩基球の遊走と脱顆粒を誘導する RANTES (regulated upon activation normal T expressed and presumably secreted) は, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5 に結合するが³⁾, B 細胞に働き IL-4 と CD40 刺激による IgE の

産生を亢進させる¹³⁾。

IV. IgE 産生での抑制シグナル

図4では IgE クラススイッチ及び IgE 産生を抑制するシグナルを模式的に示した。

CpG は, B 細胞の TLR9 を介して T-bet の発現を亢進させ IgE 産生を抑制させる¹⁴⁾。また, 抗原を結合させた CpG は細胞に取り込まれやすく, B 細胞に作用させ, 抗原特異的抗体産生を標的にする方法も考案されている¹⁵⁾。TGF β 刺激では Id2 の発現により I ϵ プロモーターの転写を阻害することにより IgE クラススイッチを抑制するが¹⁶⁾, IgA クラススイッチも誘導する。

IL-4 誘導クラススイッチの頻度は極めて低頻度であり, 定量は極めて困難である。我々は IL-4 誘導クラススイッチ定量が可能である GFP (Green fluorescent protein) 発現ベクターを作製しクラススイッチを観察した。p38 MAPK シグナルの阻害剤である SB203580 と JNK の阻害剤である SP600125 は BLyS 誘導 Ig クラススイッチを有意に抑制した。ヒト B 細胞を用いた実験でも同様に, IL-4 と BLyS による epsilon への誘導を SB203580 は強く抑制し, IL-4 と BLyS による AID の発現誘導も SB203580 で阻害された³⁾。

Interferon alpha (IFN α) は IL-4 シグナルを抑制し IgE クラススイッチ制御する¹⁷⁾。IL-4 シグナルを抑制する細胞内シグナル分子としては, SH2 domain-containing PTPase-1 (Shp-1), SOCS (suppressor of cytokine signaling) 1, SOCS3, SOCS5 などがある。我々は

I. 免疫細胞, 炎症細胞を標的とした IgE 依存性疾患治療への展望
 2) IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル

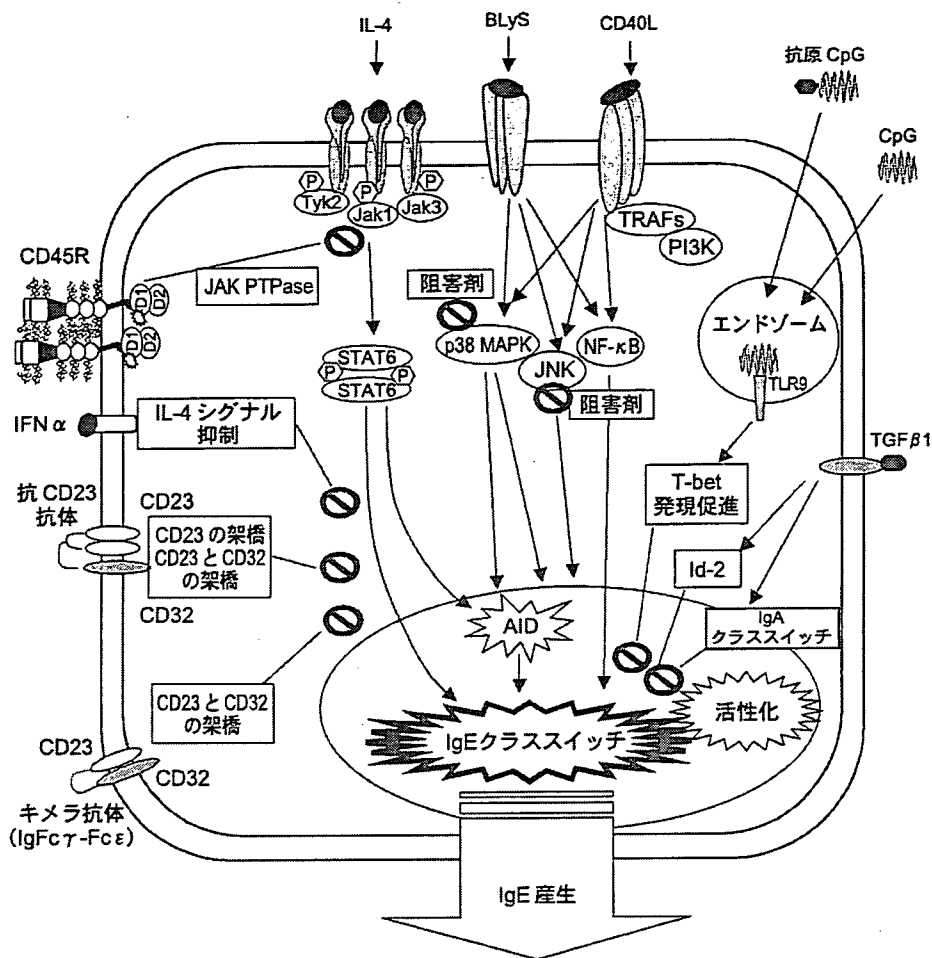


図4 IgE 産生での抑制シグナル

IgE 産生及び IgE クラススイッチの抑制は、阻害剤、細胞外からのシグナル、受容体の架橋によって生じる。細胞内シグナルやプロモーターの転写などに影響する。

CD45 架橋処理すると IL-4 シグナルを阻害し、ヒト B 細胞における IgE クラススイッチが抑制することを証明した¹⁸⁾。IgE クラススイッチに関与する ϵ GTs プロモーター領域結合部位に会合する STAT6 をリン酸化させる JAK1, JAK3 のリン酸化が CD45 架橋により抑制された結果であった。抗 CD23 抗体により、Fc γ R II (CD32) と Fc ϵ R II (CD23) の架橋または

CD23 の架橋を介する B 細胞の IgE クラススイッチと IgE 産生抑制が報告されている¹⁹⁾。

ヒト IgFc γ -IgFc ϵ キメラ分子は、CH1 から CH3 までのヒト IgG Fc 部位の cDNA と、CH2 から CH4 までの IgE Fc 部位の cDNA を結合させたヒト IgFc γ -IgFc ϵ のキメラ遺伝子より得たもので、分子量約 140 kDa の 2 量体分子である。Fc γ R II

(CD32)とFcεRII (CD23)の架橋作用があり、B細胞のIgEクラススイッチとIgE産生を抑制する²⁰⁾。

V. 展望

IgFcγ-IgFcε キメラ分子は、抗原特異的IgE架橋によるSykリン酸化とヒト好塩基球からのヒスタミン放出を抑制し、IgEクラススイッチ及びIgE産生を抑制する作用を持ち²¹⁾、IgE産生抑制とIgEの作用抑制効果が期待できる。また、ネコ抗原(Fel d1)とIgGのFc部位を結合させたキメラ抗原-Fcγを作製し、モデルマウスに投与して、ネコアレルギー性炎症を抑えることに成功した²²⁾。肥満細胞に働くと考えられ、抗原特異的IgE抑制も期待できる。実際の臨床では副作用、効果、作用時間、価格など様々な状況を検討考慮しなければならない。

最近、Syk kinase 阻害剤であるR112が報告された。IgEの作用を抑制する作用がある。選択的にSyk kinaseの作用をブロックするためその下流シグナルが抑制される。ヒト肥満細胞や好塩基球において、抗原刺激やIgE受容体架橋刺激によるTryptase、ヒスタミン、LTC₄、TNFα、IL-8、GMCSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor)などの産生遊離が抑制される²³⁾。海外で319例の花粉症患者を対象に二重盲検ランダム化比較試験がpark studyとして行われ、実薬投与群ではplacebo薬群に比べて、鼻閉感、鼻のかゆみ、くしゃみ、鼻汁、後鼻漏、のどの違和感、咳において有意に症状が改善した²⁴⁾。肥満細胞や好塩基球の作用を抑える

ため、これらの細胞が関与するIgE産生をSyk kinase 阻害剤が抑制している可能性がある。

難治性の上気道アレルギー疾患における局所の抗原特異的IgEの重要性からB細胞とIgE産生について述べたが、IgE産生に関与するサイトカイン中で、鼻腔洗浄液にIL-13が多く、鼻茸の病態とIL-13が深く関与している結果を得ている。IL-13で鼻粘膜構築細胞を刺激するとEotaxinなどのケモカインが産生され、好酸球の浸潤と活性化が生じ、IgE非依存性の病態が存在する。好酸球浸潤を考慮した治療法も上気道アレルギー疾患には有効であると期待される。

文献

- 1) Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB et al: Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 981, 2004
- 2) Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM et al: DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BlyS and APRIL. *Nat Immunol* 3: 822, 2002
- 3) Yamada T, Zhang K, Yamada A et al: B Lymphocyte Stimulator Activates p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Human Ig Class Switch Recombination. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32: 388, 2005
- 4) Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S et al: Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem* 274: 18470, 1999
- 5) Yanagihara Y: Regulatory mechanisms of immunoglobulin E synthesis by human B cells. *Clin Exp Allergy Rev* 6: 101, 2006
- 6) Taniguchi T, Kobayashi T, Kondo J et al: Molecu-

I. 免疫細胞, 炎症細胞を標的とした IgE 依存性疾患治療への展望

2) IgE 抗体産生と B 細胞のシグナル

- lar cloning of a porcine gene syk that encodes a 72-kDa protein-tyrosine kinase showing high susceptibility to proteolysis. *J Biol Chem* 266 : 15790, 1991
- 7) Yamada T, Taniguchi T, Yang C et al : Association with B-cell-antigen receptor with protein-tyrosine kinase p72syk and activation by engagement of membrane IgM. *Eur J Biochem* 213 : 455, 1993
- 8) Jabara H, Laouini D, Tsitsikov E et al : The binding site for TRAF2 and TRAF3 but not for TRAF6 is essential for CD40-mediated immunoglobulin class switching. *Immunity* 17 : 265, 2002
- 9) Keegan AD, Johnston JA, Tortolani PJ et al : Similarities and Differences in Signal Transduction by Interleukin 4 and Interleukin 13 : Analysis of Janus Kinase Activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 7681, 1995
- 10) Takeda K, Tanaka T, Shi W et al : Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature* 380 : 627, 1996
- 11) Saxon A, Diaz-Sanchez D : Air pollution and allergy : you are what you breathe. *Nat Immunol* 6 : 223, 2005
- 12) Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D et al : Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *Allergy Clin Immunol* 95 : 103, 1995
- 13) Kimata H, Yoshida A, Ishioka C et al : RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha selectively enhance immunoglobulin (IgE) and IgG4 production by human B cells. *J Exp Med* 183 : 2397, 1996
- 14) Liu N, Ohnishi N, Ni L et al : CpG directly induces T-bet expression and inhibits IgG1 and IgE switching in B cells. *Nat Immunol* 4 : 687, 2003
- 15) Shirota H, Sano K, Hirasawa N et al : B cells capturing antigen conjugated with CpG oligodeoxynucleotides induce Th1 cells by elaborating IL-12. *J Immunol* 169 : 787, 2002
- 16) Sugai M, Gonda H, Kusunoki T et al : Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching. *Nat Immunol* 4 : 25, 2003
- 17) So EY, Park HH, Lee CE : IFN-gamma and IFN-alpha posttranscriptionally down-regulate the IL-4-induced IL-4 receptor gene expression. *J Immunol* 165 : 5472, 2000
- 18) Yamada T, Zhu D, Saxon A et al : CD45 controls interleukin-4-mediated IgE class switch recombination in human B cells through its function as a Janus kinase phosphatase. *J Biol Chem* 277 : 28830, 2002
- 19) Nakamura T, Kloetzer WS et al : In vitro IgE inhibition in B cells by anti-CD23 monoclonal antibodies is functionally dependent on the immunoglobulin Fc domain. *Int J Immunopharmacol* 22 : 131-141, 2000
- 20) Yamada T, Zhu D, Zhang K et al : Inhibition of interleukin-4-induced class switch recombination by a human immunoglobulin Fc γ -Fc ϵ chimeric protein. *J Biol Chem* 278 : 32818, 2003
- 21) Zhu D, Kepley CL, Zhang M et al : A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation. *Nature Medicine* 8 : 518, 2002
- 22) Zhu D, Kepley CL, Zhang K et al : A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nature Medicine* 11 : 446, 2005
- 23) Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S et al : Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol* 118 : 749, 2006
- 24) Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB : An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol* 115 : 791, 2005

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価と花粉症根治療法の開発
スギ特異的免疫療法の奏功機序の解明とマウススギ花粉症モデルの作製と解析

分担研究者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科准教授

研究要旨

抗原特異的免疫療法はスギ花粉症の治癒または長期間寛解が期待できる治療法である。我々は本事業において、スギ特異的免疫療法はスギ花粉飛散期の症状および QOL の改善に有効であることを複数年に渡って確認した。一方、ヒノキ花粉飛散期にはその効果が減弱することも明らかとなった。そこでまず、スギ花粉症に対する免疫療法の奏功機序を解析した。標準化スギ花粉エキスをを用い皮下注射法による免疫療法を行ったスギ花粉症患者（免疫療法群）、および免疫療法非施行の患者（非免疫療法群）より末梢血単核細胞 (PBMC) を分離しスギアレルゲン Cry j 1 あるいはヒノキアレルゲン Cha o 1 にて刺激した。免疫療法群では Cry j 1 刺激による CD4 陽性 CD25 強陽性細胞比率が有意に増加した。また共抑制分子 BTLA は免疫療法群で有意に発現が亢進した。免疫療法群では IL-5 産生が有意に抑制されたが、IL-10 産生に関しては免疫療法群、非免疫療法群ともに有意な産生を認めなかった。また免疫療法群は非免疫療法群と比較して Cry j 1 のみならず Cha o 1 特異的 IL-5 産生が有意に低かった。さらに免疫療法群、非免疫療法群ともに Cry j 1 特異的 IL-5 量と Cha o 1 特異的 IL-5 産生量は有意な正の相関を示した。以上の結果は、スギ花粉症に対する免疫療法の奏功機序に制御性 T 細胞および共抑制分子 BTLA が IL-10 非依存性に関与する可能性を示唆し、さらに免疫療法群でのヒノキ飛散期における症状および QOL の増悪のファクターとしては、累積飛散によるアレルギー性炎症の惹起や、Cha o 1 以外のヒノキアレルゲンによる影響などが考えられた。

さらにスギ花粉症の病態をより詳細に解析することを目的にマウススギ花粉症モデルの作製を試みた。SPF 環境下に BALB/c マウスに対して Cry j 1 をアジュバント非存在下に繰り返し点鼻感作したところ、マウスはくしゃみおよび鼻かき回数の有意な増加、Cry j 1-特異的な IgE 抗体の産生、鼻粘膜内好酸球浸潤を示した。本モデルにおける CRTH2 の役割を解析する目的で、CRTH2 ノックアウトマウス (CRTH2^{-/-}マウス) における病態の変化を観察した。野生型マウスと比較して、CRTH2^{-/-}マウスでは点鼻チャレンジ後のくしゃみ回数および鼻かき回数、抗原特異的 IgE 抗体産生、鼻粘膜内好酸球浸潤が抑制された。以上より CRTH2 はスギ花粉症において pro-inflammatory に働くことが示され、CRTH2 を制御することがスギ花粉症の治療として有用である可能性が示唆された。

A 研究目的

花粉症の根治をめざすには、花粉アレルゲンに対する免疫寛容を誘導する必要がある。免疫寛容のメカニズムのひとつとして、制御性 T 細胞や共抑制分子の働きが注目され得ている。まず我々は、スギ花粉症に対する免疫療法の奏功機序に制御性 T 細胞や共抑制分子が関与するのかが検討した。

また我々はこれまでに、スギ特異的免疫療法はスギ花粉飛散期の症状および QOL の改善に有効である一方、ヒノキ花粉飛散期にはその効果が減弱することを報告してきた。そこで今回は

標準化スギ花粉エキスによる免疫療法がスギアレルゲンのみならずヒノキアレルゲンに対する免疫寛容を誘導しうるか検討した。

さらにマウススギ花粉症モデルの作製を試み、スギ花粉アレルゲンをアジュバント非存在下に点鼻投与することによりアレルギー動態が誘導されるのか検討し、PGD2 受容体のひとつである CRTH2 の本モデルにおける役割を解析した。

B 方法

1. 対象

標準化スギ花粉エキスをを用い免疫療法を行っ

たスギ花粉症患者（免疫療法群）、および免疫療法非施行の患者（非免疫療法群）を対象とし、末梢血単核細胞（PBMC）を分離した。

2. Cry j 1 刺激による制御性 T 細胞の誘導

PBMC を Cry j 1 にて刺激し、培養 7 日目の細胞を回収し、CD4 陽性 CD25 強陽性細胞の比率を FACS にて解析し、無刺激の場合と比較した。

3. Cry j 1 刺激による共抑制分子の発現

PBMC を Cry j 1 にて刺激し、培養 7 日目の細胞を回収し、共抑制分子（PD-1、B7-H1 および BTLA）陽性細胞の比率を FACS にて解析した。

4. Cry j 1 刺激によるサイトカイン産生

PBMC を 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の Cry j 1 あるいは Cha o 1 にて刺激し、培養 3 日目の上清を回収し、上清中の IL-5、IL-10 および TGF- β 濃度を ELISA にて解析した。

3. マウススギ花粉症モデルの作製と CRTH2 の関与

BALB/c マウス（雌 7 週齢）に対して day 0、7、14 に Cry j 1 を点鼻感作した。さらに day 21 から 7 日間 Cry j 1 を連日点鼻チャレンジした。最終点鼻チャレンジ時のくしゃみ・鼻かき回数を測定した。チャレンジ後に採血を行い、血清中の Cry j 1 特異的抗体価を ELISA にて測定した。さらに顎下リンパ節細胞を単離して、Cry j 1 刺激下で培養し上清中のサイトカインを測定した。また、鼻中隔粘膜内の好酸球浸潤の程度を観察した。さらに本モデルにおける CRTH2 の関与を解析する目的で、CRTH2 ノックアウトマウスを用い同様の検討を行った。

C 結果

1. Cry j 1 刺激による制御性 T 細胞・共抑制分子の誘導

免疫療法群では、非免疫療法群と比較して Cry j 1 刺激による CD4 陽性 CD25 強陽性細胞の増加が有意に ($p=0.041$) 亢進した。

2. Cry j 1 刺激による共抑制分子の誘導

Cry j 1 刺激による PD-1 および B7-H1 発現の変化は、免疫療法群と非免疫療法群との間で有意な差を認めなかった。一方、免疫療法群は非免疫療法群と比較して Cry j 1 刺激による BTLA の有意な ($p<0.001$) 発現増加を認めた。

3. 免疫療法の有無による Cry j 1 および Cha o 1 刺激に対する IL-5 産生量の比較

免疫療法群の Cry j 1 特異的 IL-5 産生量は非免疫療法群と比較して有意に低かった ($p=$

0.001)。Cha o 1 特異的 IL-5 産生量に関しても免疫療法群では非免疫療法群と比較して有意な低値を示した ($p=0.004$)。

4. Cry j 1 および Cha o 1 刺激に対する IL-5 産生量の相関

非免疫療法群群では Cry j 1 特異的 IL-5 量と Cha o 1 特異的 IL-5 産生量は有意に強い正の相関を示した ($r=0.987$, $p<0.001$)。免疫療法群においても両者は強い正の相関を示した ($r=0.903$, $p<0.001$)。

5. マウススギ花粉症モデルの作製

PBS 点鼻投与と比較して、感作時 5 μg の Cry j 1 点鼻投与により、BALB/c マウスは有意に亢進したくしゃみおよび鼻かき回数を示した ($p=0.004$)。Cry j 1 点鼻投与にて血清中の Cry j 1 特異的 IgE および IgG1 抗体価はともに上昇した ($p=0.004$)。さらに Cry j 1 投与群では鼻粘膜内好酸球浸潤が認められた ($p=0.004$)。また、顎下部リンパ節細胞における Cry j 1 刺激に対する IL-4 ($p=0.037$) および IL-5 の産生 ($p=0.016$) は Cry j 1 を点鼻投与した群で増加した。

6. マウススギ花粉症モデルにおける CRTH2 の役割

CRTH2 ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して有意な症状の抑制 ($p=0.003$)、Cry j 1 特異的 IgE/IgG1 抗体産生の抑制 ($p=0.001$)、鼻粘膜浸潤好酸球数の低下 ($p=0.018$)、顎下部リンパ節細胞による IL-4 産生 ($p=0.006$) の有意な抑制がみられた。

D 考察

イネ科花粉症などでは免疫療法により制御性 T 細胞が誘導されることが報告されている。今後より詳細なマーカーの検討などが必要であるが、一般的に制御性 T 細胞は CD25 強陽性であることから、今回の結果はスギ花粉症においても制御性 T 細胞が免疫療法の奏功機序に関与する可能性を示唆している。制御性 T 細胞の作用機序として、IL-10 や TGF- β などの制御性サイトカインの分泌を介する作用と、cell-cell contact を介する作用が知られている。今回の検討では IL-10 および TGF- β の明らかな産生がみられなかったことから、誘導された制御性 T 細胞は IL-10 非依存性に cell-cell contact などを通じて奏功機序に関与する可能性が示唆された。

今回検討した共抑制分子の中では、免疫療法群において Cry j 1 刺激による BTLA の有意な発現増加がみられた。BTLA は自己免疫疾患などの Th1 応答においてアナジーを誘導し免疫制御に関与することが報告されている。今回の検討では Th2 型の免疫疾患においても本共抑制分子が免疫寛容に関与する可能性を示唆している。

免疫療法が治療に用いたアレルゲン以外のアレルゲンに対する免疫寛容を誘導し得ることが報告されている。今回の結果はこれらの報告と矛盾しないものであり、標準化スギ花粉エキスをを用いた免疫療法は Cry j 1 のみならず Cha o 1 に対する免疫寛容を誘導できる可能性が示唆された。従って免疫療法群でのヒノキ飛散期における症状および QOL の増悪のファクターとしては、累積飛散によるアレルギー性炎症の惹起や、Cha o 1 以外のヒノキアレルゲンによる影響などが考えられた。

今回のスギ花粉症モデルの特徴はスギ花粉アレルゲンをアジュバントなしに点鼻のみにて投与することにより感作および発症を誘導できる点であり、ヒトのスギ花粉症により近いモデルと言える。アレルギー性炎症における CRTH2 の位置づけについては相反する報告がなされているが、今回の結果からは CRTH2 はスギ花粉症には pro-inflammatory に作用することが示された。マウスモデルの利点として多数のトランスジェニックマウス・ノックアウトマウスが作製されている点がある。今後はこれらの遺伝子改変マウスを用い、スギ花粉症の病態についてより詳細に検討する予定である。

E 結論

スギ花粉症に対する免疫療法を行うことにより制御性 T 細胞および共抑制分子 BTLA の発現が誘導された。またスギ特異的免疫療法は Cry j 1 のみならず Cha o 1 に特異的な免疫寛容を誘導しえた。さらにヒトの感作・発症の病態により近いマウススギ花粉症モデルを作製し、CRTH2 はスギ花粉症において pro-inflammatory に作用することが示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okano M, Hattori H, et al. Nasal exposure to Staphylococcal enterotoxin enhances the development of allergic rhinitis in mice. *Clinical and Experimental Allergy* 35: 506-514, 2005.
- 2) Maeda M, Okano M, et al. Glycoform analysis of Japanese cedar pollen allergen, Cry j 1. *Bioscience Biotechnology Biochemistry* 69: 1700-1705, 2005.
- 3) Sugimoto H, Okano M, et al. CRTH2-specific binding characteristics of ^3H -ramatroban and its effects on PGD_2 -, 15-deoxy- $^{12, 14}$ -PGJ2- and indomethacin-induced agonist responses. *British Journal of Pharmacology* 152: 30-37, 2005.
- 4) Hattori H, Okano M, et al. Signals through CD40 play a critical role in the pathophysiology of Schistosoma mansoni egg antigen-induced allergic rhinitis in mice. *American Journal of Rhinology* 20: 165-169, 2006.
- 5) Okano M, Fujiwara T, et al. Presence and characterization of PGD_2 -related molecules in nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology* 20: 342-348, 2006.
- 6) Okano M, Sugata Y, et al. EP2/EP4-mediated suppression of antigen-specific human T cell responses by prostaglandin E2. *Immunology* 118: 343-352, 2006.
- 7) Okano M, Fujiwara T, et al. Role of prostaglandin D2 and E2 terminal synthases in chronic rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Allergy* 36: 1028-1038, 2006.
- 8) Sugata Y, Okano M, et al. Histamin

- e H4 receptor agonists have more activities than H4 agonism in antigen-specific human T cell responses. *Immunology* 121: 266-275, 2007.
- 9) Hattori H, Okano M, et al. STAT1 is involved in the pathogenesis of murine allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology* 21: 241-247, 2007.
- 10) Kimura Y, Okano M, et al. Glycoform analysis of Japanese cypress pollen allergen, Cha o 1: a comparison of the glycoforms of cedar and cypress pollen allergens. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 72: 485-491, 2007.
- 11) Nomiya R, Okano M, et al. CRTH2 plays an essential role in the pathophysiology of Cry j 1-induced pollinosis in mice. *Journal of Immunology* (in press).
- 6) 岡野光博: 花粉症治療の未来. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (イブニングシンポジウム 11). 2007. 11.
- 7) 山本美紀, 岡野光博ら: スギ特異的免疫療法の有効性-JRQLQ による検討-. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2007. 11.
- 8) 岡野光博ら: スギ特異的免疫療法の Cry j 1 および Cha o 1 特異的 IL-5 産生への効果. 第 26 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2008. 2.

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 岡野光博: アレルギー疾患における免疫療法の位置づけ. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会 (教育講演 7). 2005. 6.
- 2) 岡野光博: アレルギー性鼻炎の免疫病態と治療. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (教育講演 4). 2005. 10.
- 3) 岡野光博: 鼻過敏症のマネジメント. 日本アレルギー協会東北支部学術講演会. 2005. 11.
- 4) Mitsuhiro Okano: Presence and characterization of PGD2-related molecules in nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. *International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (Symposium)*. 2006. 6 (Tampere, Finland)
- 5) 岡野光博: スギ特異的免疫療法の QOL への効果とその作用機序の解析. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 (シンポジウム 5). 2006. 11.

スギ特異的免疫療法の作用機序の解析

Mechanism of allergen-specific immunotherapy in Japanese cedar pollinosis

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科学

おかの みつひろ まつもと りえ
岡野 光博, 松本 理恵

Key words : 免疫療法, スギ花粉症, インターロイキン, 制御性T細胞, IgG4

Abstract

抗原特異的免疫療法の作用機序として、制御性サイトカインや制御性細胞の関与が注目されている。すなわち、免疫療法によりIL-10やTGF- β などの制御性サイトカイン、あるいはTregやTr1などの制御性T細胞や抑制性樹状細胞が誘導され、その結果抗原特異的なIL-5産生抑制などの免疫寛容が引き起こされることが、免疫療法の中心的な作用機序とするものである。スギ特異的免疫療法においてもIL-5産生の抑制が誘導されることが知られているが、制御性サイトカイン/制御性細胞の関与に関しては不明な点が多い。また古くから免疫療法によって特異的IgG抗体が産生されるこ

とが知られており、スギ特異的SITでも例外ではない。IgG抗体は遮断抗体と呼ばれていたが、本抗体は遮断作用のみならず免疫寛容に関わる可能性が示されている。またIgG抗体の産生の制御にも制御性サイトカインや制御性細胞が関与する。

はじめに

1998年に上梓された抗原特異的免疫療法(Allergen-specific immunotherapy: SIT)に対するWHO見解書には、その作用機序として、①IgG4など抗体産生の変化、②肥満細胞/好塩基球などのエフェクター細胞への抑制作用、③アレルゲン刺激に対するT細胞応答の修飾作用などが示されている¹⁾。一方、SITは樹状細胞などの抗原提示細胞や制御性T細胞などの調節性細胞にも作用することが明らかとなった。すなわち、受容体拮抗薬などの薬物療法と異なり、SITはさまざまな免疫担当細胞に作用し、原因アレルゲンに特異的な免疫寛容を長期間誘導する。

1. スギ花粉症とTh2細胞

I型アレルギー疾患であるスギ花粉症はTh2型の免疫疾患である。吸入したスギ花粉から溶出したCry j1などのアレルゲンは、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞に貪食される。本細胞内でアレルゲンは抗原ペプチドとなり、MHCクラスII分子と結合する。この抗原情報をCD4陽性ヘルパーT細胞は共シグナル分子とともにT細胞受容体を介して認識する。ナイーブなT細胞は主にIL-4の存在下でTh2細胞に分化し、IL-4やIL-5などのサイトカインを産生し、またCD40L

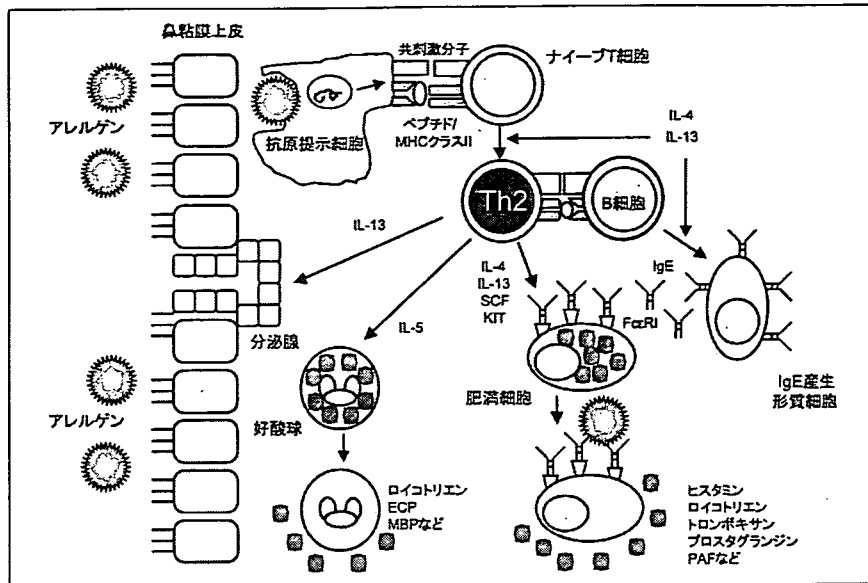


図1 Th2細胞を中心としたI型アレルギー疾患の感作・発症機序

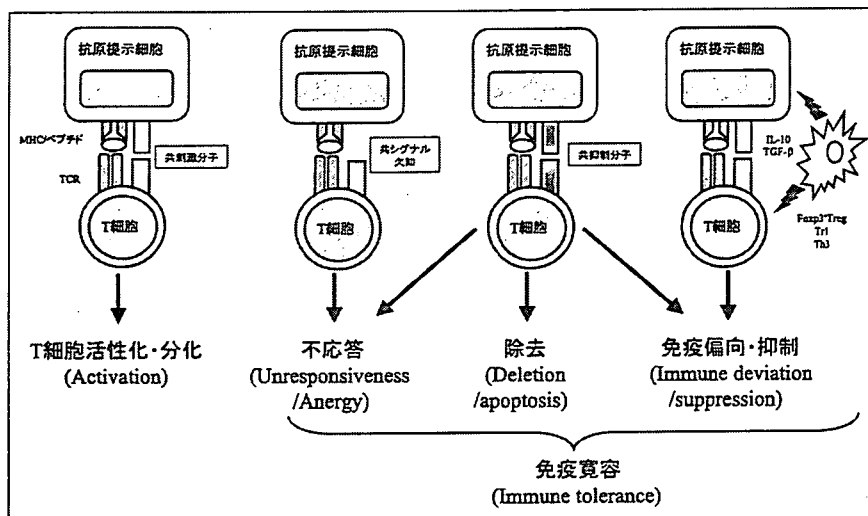


図2 T細胞の活性化と免疫寛容のメカニズム

などの共シグナル分子を発現する。これらのシグナルによってB細胞は活性化し、最終的にIgEを産生する形質細胞に分化する。IL-5は好酸球に働き、活性化や生存率の延長を介して好酸球性炎症を惹起する。またTh2細胞はIL-13の産生を介して粘液産生や過敏性の亢進にも関与するなど、スギ花粉症の成立に中心的に働く(図1)。従ってSITの効果発現には、スギアレルゲンに特異的なTh2細胞の機能を制御することが重要となる。

2. 免疫寛容のメカニズム

スギ花粉症は、スギ花粉という本来無害な物質に対する過剰なTh2型免疫反応と言える。恒常性を維持するために不要あるいは過剰な免疫反応を制御する機構が免疫寛容であり、SITの作用機序としては理想となる。現在までに免疫寛容のメカニズムとして①アナジー(anergy)、②アポトーシス(apoptosis)、③

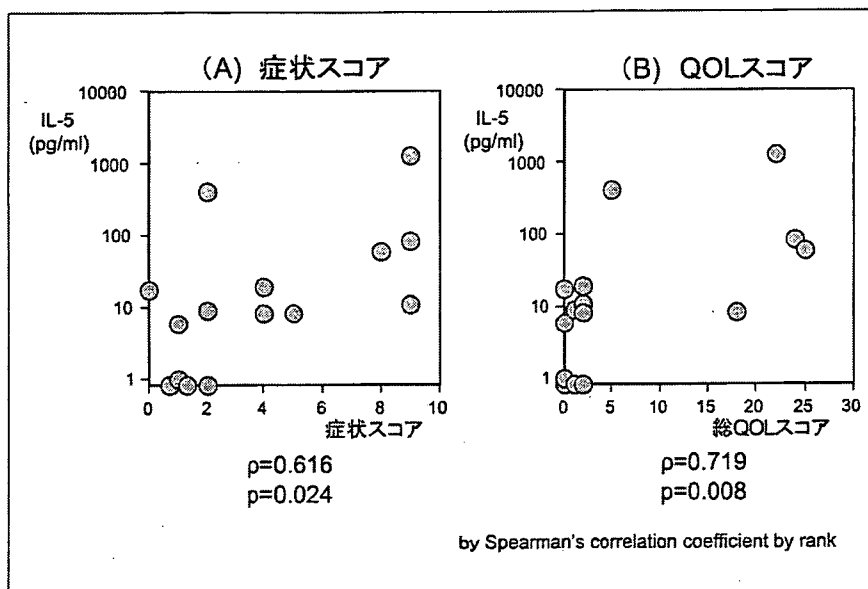


図3 Cry j1-特異的なIL-5産生量と症状スコア(A)およびQOLスコア(B)との相関

免疫偏向/抑制(immune deviation/suppression)が知られている(図2)²⁾。アナジーはCD28-CD80/86などの共刺激シグナルが欠損することにより誘導される。例えばマウス鼻アレルギーモデルでは、CD80の働きをブロックすることにより抗原特異的IgE産生、鼻粘膜内好酸球浸潤および鼻粘膜リンパ球のIL-4およびIL-5産生が抑制される³⁾。また除去はFasやCTLA4などの共抑制シグナルによりアポトーシスが誘導されることに起因する。さらに免疫偏向/抑制とはTh1/Th2の反応性が変化することであるが、IL-10やTGF- β などの制御性サイトカインや、Treg (Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺細胞)、Tr1 (IL-10産生T細胞)あるいはTh3 (TGF- β 産生T細胞)といった制御性T細胞が関与することが推定されている。例えばアレルギー患者ではアレルギー刺激により、前述のようにIL-4産生CD4細胞(Th2)が増加するが、一方健常人ではIL-10産生CD4陽性細胞、すなわちTr1細胞が増加する⁴⁾。すなわち健常人においてはTr1を介した

アレルギーに対する免疫寛容が成立している。

3. SITのアレルゲン特異的Th2応答への修飾作用

SITにより免疫寛容が誘導され、アレルギーに特異的なTh2細胞の機能が修飾される。特にTh2細胞の産生するサイトカインのうちIL-5が重要で、大橋らのグループはスギ免疫療法の奏功群では不良群に比較して、末梢血単核細胞からのIL-5発現が有意に低下していることを報告している⁵⁾。我々の検討でもスギSITを行うことにより末梢血単核細胞のスギ花粉特異的なIL-5産生が抑制されることが追試され、さらにスギ花粉特異的なIL-5産生は症状スコアやQOLスコアと有意な正の相関を示した(図3)。またWilsonらは、イネ科花粉の免疫療法を行うことにより、花粉飛散期の鼻粘膜内IL-5発現が非免疫療法群と比較し有意に低下し、さらに鼻症状、鼻粘膜内

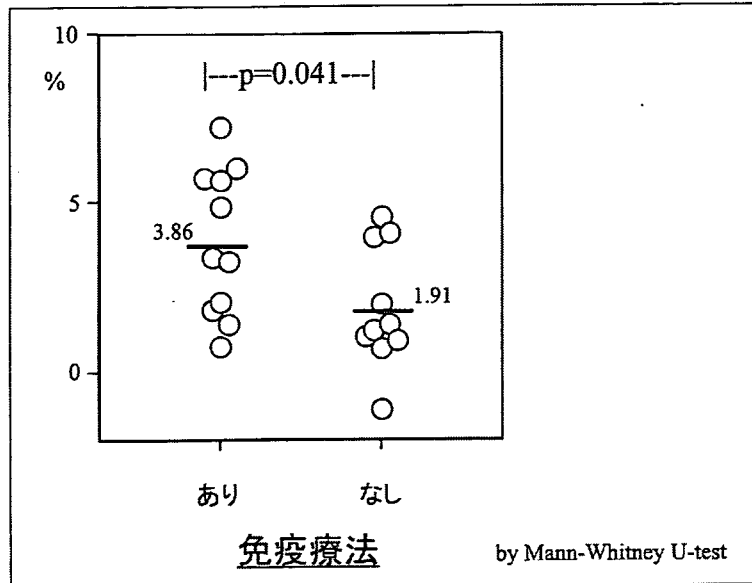


図4 スギ特異的免疫療法によるCD4陽性CD25強陽性細胞の誘導

好酸球数、鼻粘膜内IL-5陽性細胞が各々相関することを示した⁶⁾。

4. 免疫療法による制御性サイトカイン・制御性T細胞の誘導

さらに最近では、SITによる免疫寛容の中心的なメカニズムとして、SITにより制御性サイトカインや制御性T細胞が誘導され、IL-5産生抑制などの免疫偏向/抑制を引き起こす可能性が示唆されている。

IL-10はCD28のチロシンリン酸化やPI3キナーゼ結合の抑制などを介して、この共刺激分子によるシグナル伝達をブロックする。その結果、T細胞からのIL-5などのサイトカイン産生が抑制され、抗原特異的な免疫寛容が誘導される。その他の作用としては、B細胞からのIgE産生の抑制とIgG4やIgG1産生の亢進、肥満細胞の活性化抑制およびTNF- α 、GM-SCF、IL-6産生の抑制、好酸球のアポトーシス誘導やGM-SCF産生抑制、CD40発現

抑制などが報告されている⁷⁾。これまでに花粉症やハチ毒アナフィラキシーにおいて、SITによる末梢血および局所におけるIL-10産生の誘導がみられている⁸⁻¹⁰⁾。さらに免疫療法の有効例では治療後早期(数日～一ヶ月)にIL-10産生が亢進することから、IL-10産生を指標として免疫療法の効果が予測できる可能性が示唆されている¹¹⁾。

TGF- β もSITにより産生が誘導される。SITにより抑制されたアレルギー特異的なリンパ球の増殖応答は抗TGF- β 抗体の投与により回復することから、TGF- β もSITによる免疫寛容に関与する⁸⁾。

IL-10やTGF- β を産生するCD4+CD25+細胞はTregと呼ばれる。TregはFoxp3を主なレギュレーターとして誘導される¹²⁾。イネ科花粉の免疫療法を1年間行った患者のリンパ球はアレルギー刺激に対してIL-10を有意に多く産生し、この産生には免疫療法群で増加したCD25+CD4+細胞、すなわちTregの関与が示唆されている¹⁰⁾。ダニアレルギーやシラカン