

138 **4. Interaction between HIV-1 and DC**

139 DC at the mucosal site appear to be a natural reservoir for HIV-1,  
140 whose Nef protein is known as a key factor in disease progression.  
141 Indeed, nef-deficient HIV-1 as well as SIV markedly slowed the  
142 clinical manifestation of AIDS [21]. We and others have recently  
143 reported that the surface expression of CD1a and CD1d was selec-  
144 tively down-regulated among CD1 molecules as well as class I MHC  
145 on HIV-1 infected iDC by Nef [22,23], indicating that iDC may lose  
146 their function to present virus-associated antigens to both innate  
147 and acquired effectors, which may cause disease progression. Thus,  
148 stimulation of iDC or deletion of the Nef effect in HIV-1 infected DC  
149 may alter the immunological state of HIV-1-infected individuals.

150 Two distinct types of innate DC are observed at the local mucosal  
151 site. One is sentinel Langerhans cells (LC) that are present in the sur-  
152 face epithelial compartment to survey antigens, including viruses,  
153 via the LC-specific sampling receptor, langerin; langerin-bound  
154 antigens are internalized into Birbeck granules and degraded.  
155 Recently de Witte et al. [24] proposed that LCs provide a barrier to  
156 HIV-1 infection by demonstrating that HIV-exposed skin-derived  
157 LCs captured HIV via langerin and degraded the virus. However,  
158 evidence contradicting the capacity of LCs to protect against HIV  
159 was obtained using human vaginal explant cultures, a more direct,  
160 biologically relevant model of HIV-sexual transmission [25]. Hladik  
161 et al. showed that after HIV-1 exposure of vaginal explants, LCs  
162 were rapidly virus-penetrated primarily by endocytosis via mul-  
163 tiple receptors and that endocytosed virions could persist in the  
164 cytoplasm. Also, DC-SIGN (CD209) and langerin (CD207) apparently  
165 had a negligible role in mediating endocytotic HIV infection by vagi-  
166 nal LCs. Thus, depending on the tissue source of LCs and the precise  
167 experimental conditions, human LCs are capable of degrading HIV-  
168 1 or being infected and harboring HIV-1. It is important to note that  
169 Hladik et al.'s results support prior observations of rapid vaginal  
170 LC infection in macaques after experimental SIV vaginal inocula-  
171 tion [26]. We have reported that DC-SIGN-positive macrophages in  
172 the early colostrum (breast milk macrophages: BrMMØ) and their  
173 DC-SIGN expression were markedly enhanced by externally added  
174 interleukin (IL)-4 [27]. IL-4-treated BrMMØ showed strong capac-  
175 ity to transmit HIV-1 to CD4<sup>+</sup> cells via DC-SIGN [28]. Therefore,  
176 evidence from different human tissue culture model systems indi-  
177 cates that both LCs and DC-sign-positive DCs can be reservoirs for  
178 HIV-1.

179 **5. Selective activation of innate DC lineage cells for the**  
180 **induction of HIV-1-specific acquired immunity**

181 The two major distinct subsets of DC are arranged to regulate  
182 immune responses *in vivo*; 33D1-positive and DEC-205-positive  
183 DC. Using anti-33D1-specific monoclonal antibody (mAb), 33D1-  
184 positive DC were successfully depleted from C57BL/6 mice *in*  
185 *in vivo*. When the remaining DEC-205<sup>+</sup> DC in 33D1<sup>+</sup> DC-depleted  
186 mice were stimulated with LPS, serum IL-12 but not IL-10 secre-  
187 tion was markedly enhanced, which may induce Th1 dominancy  
188 upon TLR signaling. After implanting various syngeneic tumor  
189 cells into the dermis of 33D1<sup>+</sup> DC-depleted mice, subcutaneous  
190 injection with LPS resulted in significant suppression of tumor  
191 growth *in vivo*. Moreover, apparent proliferation of class I MHC  
192 molecule-restricted epitope-specific CD8<sup>+</sup> CTL among tumor infil-  
193 trating lymphocytes (TIL) against already established syngeneic  
194 tumors was observed in the LPS-stimulated 33D1<sup>+</sup> DC-deleted mice  
195 administered intraperitoneally with very small unaffected amount  
196 of melphalan (L-phenylalanine mustard; L-PAM) (K.M., A.W., and  
197 H.T.; unpublished observation).

198 These findings indicate the importance and effectiveness of  
199 selective targeting of a specific subset of innate DC, such as DEC-

200 205<sup>+</sup> DC alone or with very small amount of anti-cancer drugs  
201 to activate functional acquired epitope-specific CD8<sup>+</sup> CTL with-  
202 out externally added antigen stimulation *in vivo*. This may be true  
203 for HIV-1 intrusion in the local mucosal area, in which selective  
204 activation of suitable DC with or without small amount of anti-  
205 HIV-1 drugs will induce effective acquired immunity specific for  
206 the pathogen.

207 **6. Concluding remarks**

208 Most vaccine work to block pathogens has focused on how  
209 to artificially elicit acquired individual MHC molecule-restricted  
210 effectors specific for pathogens or pathogen-infected cells before  
211 pathogen invasion by using attenuated pathogens or pathogen-  
212 derived immunogenic molecules containing epitopes with a strong  
213 adjuvant. However, to establish the most suitable pathogen-  
214 specific acquired immunity before intrusion in individuals may  
215 be very difficult and sometimes harmful since some deteriorate  
216 products, such as CTL and antibodies, may spread in the blood  
217 before pathogen intrusion. Thus, the acquired products circulat-  
218 ing throughout the body may attack or bind the pathogens, their  
219 destructive products, or pathogen-infected cells, having negative  
220 effects on the body.

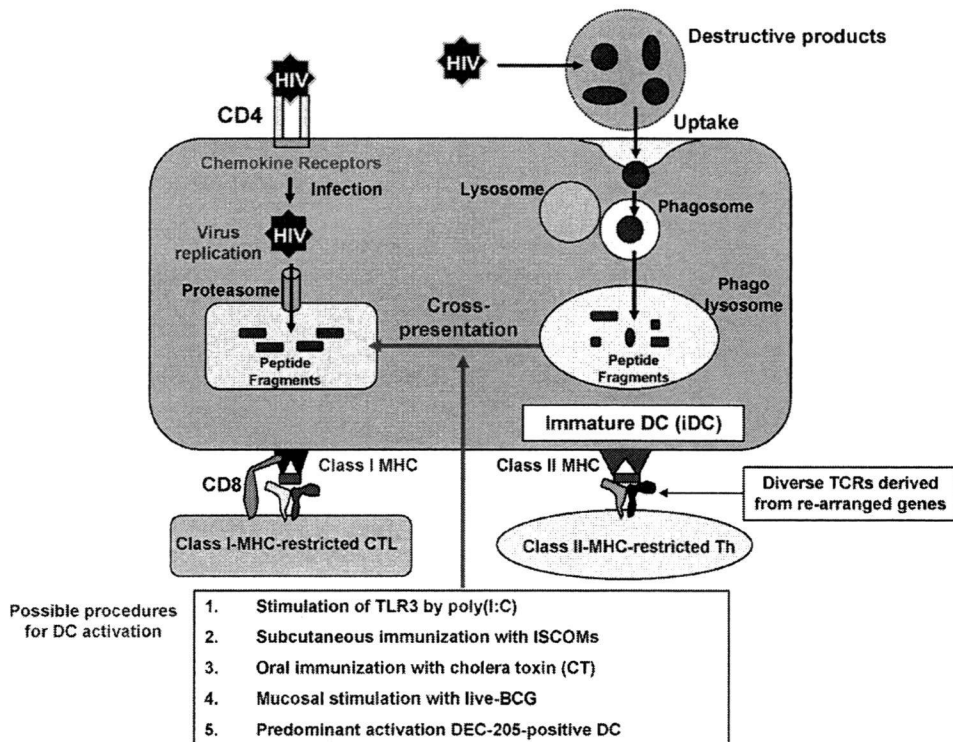
221 As indicated above, it should be considered that pathogens will  
222 attack species but not individuals like HIV-1, in humans and chimps,  
223 while SIV in monkeys. Humans have survived battled against  
224 various pathogens for a long period probably as a result of species-  
225 specific CD1-restricted innate immunity rather than individually  
226 restricted acquired immunity. Species-restricted innate cells are  
227 mainly arranged on the surface area where pathogens invade from  
228 outside. Here, an innovative vaccination strategy against various  
229 pathogens or tumors is suggested. Namely, similar to tumors,  
230 selective activation of innate immunity with slight damage of the  
231 pathogens using a potent drug or an antibody will spontaneously  
232 achieve to establish most favorable acquired immunity in each indi-  
233 vidual.

234 However, innate immune cells, such as DC, do not usually keep  
235 long, persistent memories, and thus have to be stimulated con-  
236 stantly to maintain their activities. Under the conditions in which  
237 selective and constant activation of DC is performed, attenuated  
238 or killed pathogens or their components, or even live infectious  
239 pathogens themselves, should be addressed to establish immu-  
240 nity. Such a procedure may help to generate the most suitable  
241 acquired immunity to control pathogens spontaneously. Also, as  
242 suggested in exposed, uninfected commercial sex workers, con-  
243 stant activation of innate DC is required to maintain the most  
244 favorable acquired immunity [29].

245 Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy against  
246 human bladder carcinoma is considered the most successful  
247 immunotherapy against solid tumors [30]. During the course of  
248 determining the actual effector cells activated by intravesical BCG  
249 therapy to inhibit the growth of bladder carcinoma, we found that  
250 innate alert cells, such as Vγ2Vδ2 T cells and NKT cells derived  
251 from peripheral mononuclear cells (PBMC) activated by live BCG-  
252 pretreated DC, appear to inhibit the proliferation of T24 tumor cells  
253 as well as eliminate them [31]. These findings strongly suggest that  
254 some products in live BCG or live BCG itself must stimulate suit-  
255 able DC for tumor surveillance and such DC will help to induce and  
256 maintain most effective acquired effectors against the tumor. We  
257 are currently searching for the substances from live BCG.

258 Collectively, to develop an ideal vaccine, the activation  
259 of species-restricted innate immunity located at the surface  
260 compartment should be the focus to establish more favor-  
261 able individual-restricted acquired immunity against external  
262 pathogens, such as HIV-1, or internal tumors. The fact that one can

Please cite this article in press as: Takahashi H. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. Vaccine (2009), doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.086



**Fig. 2.** Antigen-presentation by class I and class II MHC molecules. Intracellular antigens are degraded by proteasomes into peptides that are loaded into class I MHC and displayed on the cell surface to CD8-positive CTL. In contrast, extracellular antigens are taken up by phagosomes fused with lysosome containing various enzymes and processed into peptides that bind to class II MHC molecules to activate CD4-positive Th. Such extracellular peptide antigens can be displayed in association with class I MHC molecules to prime CD8-CTL when antigen-presenting DC are treated with various stimuli.

usually obtain a suitable protective acquired immunity including MHC molecule-restricted CTL after a pathogen infection indicates that some factors that activate innate DC to generate suitable acquired immunity via cross-presentation seem to be hidden in the pathogen itself (Fig. 2).

## References

[1] Takahashi H, Nakagawa Y, Pendleton CD, Houghten RA, Yokomuro K, Germain RN, et al. Induction of broadly cross-reactive cytotoxic T cells recognizing an HIV-1 envelope determinant. *Science* 1992;17(255):333-6.

[2] Iglesias E, Garcia D, Carrazana Y, Aguilar JC, Sanchez A, Gorobaya L, et al. Anti-HIV-1 and anti-HBV immune responses in mice after parenteral and nasal co-administration of a multiantigenic formulation. *Curr HIV Res* 2008;6: 452-60.

[3] Letvin NL, Rao SS, Dang V, Buzby AP, Korioth-Schmitz B, Dombagoda D, et al. No evidence for consistent virus-specific immunity in simian immunodeficiency virus-exposed, uninfected rhesus monkeys. *J Virol* 2007;81:12368-74.

[4] Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, Dong T, Yang HB, Kiama P, et al. Late seroconversion in HIV-resistant Nairobi prostitutes despite pre-existing HIV-specific CD8<sup>+</sup> responses. *J Clin Invest* 2001;107:341-9.

[5] Clerici M, Barassi C, Devito C, Pastori C, Piconi S, Trabattoni D, et al. Serum IgA of HIV-exposed uninfected individuals inhibit HIV through recognition of a region within the alpha-helix of gp41. *AIDS* 2002;16:1731-41.

[6] Cohen NR, Garg S, Brenner MB. Chapter 1 antigen presentation by CD1 lipids, T cells, and NKT cells in microbial immunity. *Adv Immunol* 2009;102:1-94.

[7] Dellabona P, Padovan E, Casorati G, Brockhaus M, Lanzavecchia A. An invariant V alpha 24-J alpha Q/V beta 11 T cell receptor is expressed in all individuals by clonally expanded CD4-8<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 1994;180:1171-6.

[8] Gui M, Li J, Wen LJ, Hardy RR, Hayakawa K. TCR beta chain influences but does not solely control autoreactivity of V alpha 14J281T cells. *J Immunol* 2001;167:6239-46.

[9] Jayawardena-Wolf J, Bendelac A. CD1 and lipid antigens: intracellular pathways for antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 2001;13:109-13.

[10] Couedel C, Peyrat MA, Brossay L, Koezuka Y, Porcellii SA, Davodeau F, et al. Diverse CD1d-restricted reactivity patterns of human T cells bearing "invariant" AV24BV11 TCR. *Eur J Immunol* 1998;28:4391-7.

[11] Saito N, Takahashi M, Akahata W, Ido E, Hidaka C, Ibuki K, et al. Analysis of evolutionary conservation in CD1d molecules among primates. *Tissue Antigens* 2005;66:674-82.

[12] Koch M, Stronge VS, Shepherd D, Gadola SD, Mathew B, Ritter G, et al. The crystal structure of human CD1d with and without alpha-galactosylceramide. *Nat Immunol* 2005;6:819-26.

[13] Vasan S, Poles MA, Horowitz A, Siladji EE, Markowitz M, Tsuji M. Function of NKT cells, potential anti-HIV effector cells, are improved by beginning HAART during acute HIV-1 infection. *Int Immunol* 2007;19:943-51.

[14] Li D, Xu XN. NKT cells in HIV-1 infection. *Cell Res* 2008;18:817-22.

[15] Dustin ML. The cellular context of T cell signaling. *Immunity* 2009;30:482-92.

[16] Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413:732-8.

[17] Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K, Takahashi H. Polyriboinosinic polyribocytidylic acid [poly(I:C)]/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 2004;16:55-63.

[18] Schulz O, Diebold SS, Chen M, Naslund TI, Nolte MA, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells. *Nature* 2005;433:887-92.

[19] Takahashi H, Takeshita T, Morein B, Putney S, Germain RN, Berzofsky JA. Induction of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 1990;344:873-5.

[20] Wakabayashi A, Nakagawa Y, Shimizu M, Moriya K, Nishiyama Y, Takahashi H. Suppression of an already established tumor growing through activated mucosal CTLs induced by oral administration of tumor antigen with cholera toxin. *J Immunol* 2008;180:4000-10.

[21] Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998;93:685-92.

[22] Shinya E, Owaki A, Shimizu M, Takeuchi J, Kawashima T, Hidaka C, et al. Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 2004;326:79-89.

[23] Chen N, McCarthy C, Drakesmith H, Li D, Cerundolo V, McMichael AJ, et al. HIV-1 down-regulates the expression of CD1d via Nef. *Eur J Immunol* 2006;36:278-86.

[24] de Witte L, Nabatov A, Pion M, Fluitsma D, de Jong MA, de Grijl T, et al. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat Med* 2007;13:367-71.

Please cite this article in press as: Takahashi H. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine* (2009), doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.086

- 338 [25] Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, Lentz G, Fialkow M, Eschenbach D, et al. Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus type-1. *Immunity* 2007;26:257-70. 349
- 340 [26] Miller CJ, Li Q, Abel K, Kim EY, Ma ZM, Wietgreffe S, et al. Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2005;79:9217-27. 350
- 341 [27] Ichikawa M, Sugita M, Takahashi M, Satomi M, Takeshita T, Araki T, et al. Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology* 2003;108:189-95. 351
- 342 [28] Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C, et al. Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis* 2005;191:174-81. 352
- 343 [29] Takahashi H. Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2003;26:309-28. 353
- 344 [30] Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet* 1999;353:1689-94. 354
- 345 [31] Higuchi T, Shimizu M, Owaki A, Takahashi M, Shinya E, Nishimura T, et al. A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma: involvement of innate effector cells for the inhibition of tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:1245-55. 355
- 346 356
- 347 357
- 358

UNCORRECTED PROOF

Please cite this article in press as: Takahashi H. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine* (2009), doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.086

# 漢方薬の解表作用

## —細胞膜上における局在化した脂質の融解と再配分の誘発

1970年頃から始められた細胞形成やシグナル伝達にかかわる細胞膜の研究は、現在、各国が成果を競い合う分子科学研究の最前線にある。高橋秀実先生は、世界的規模で研究が進められている細胞膜研究について、漢方医学的なアプローチによりそのメカニズムに迫ろうとしている。

**明**らかにになってきた細胞膜の働き。機能は受容体が凝集化することで動き出す

私たちの体は多数の細胞集合体として構成されています。これら細胞の表面をおおう細胞膜は、個々の細胞を外界から隔離し保護するとともに、外界からの情報や物質を細胞内に伝達する機能を有しています。これら細胞外との情報や物質のやり取りは、一般に細胞膜に埋め込まれたタンパク質の受容体を通じて細胞内に伝達されますが、この受容体はいつも一定の場所にあるのではなく、常に細胞表面を流動的に動いていると考えられています(図1)。

細胞膜の主な成分であるリン脂質分子は、水になじむ親水性の部分と水を避ける疎水性の部分とから構成され、図2のように脂質二重層を形成しています。この脂質二重層はおびただしい数の脂質およびこれに結合した糖質から形成されていることが判明していますが、なぜそれほど多くの異なる脂質が必要なのかこれまで疑問に思われてきました。1997年、ヨーロッパ分子生物学研究所(ドイツ)のカイ・シモンズは、この細胞膜は均一な構造ではなく、時には特定の脂質(lipid)が集まって筏(raft)のような構造が形づくられているとしたlipid raftモデルを提唱しました<sup>1)</sup>。す

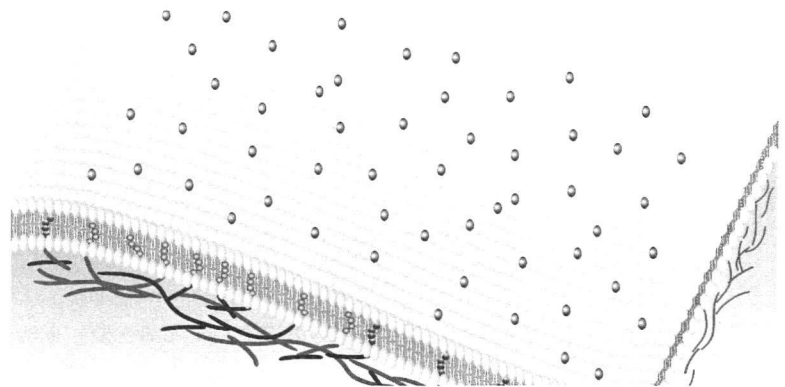
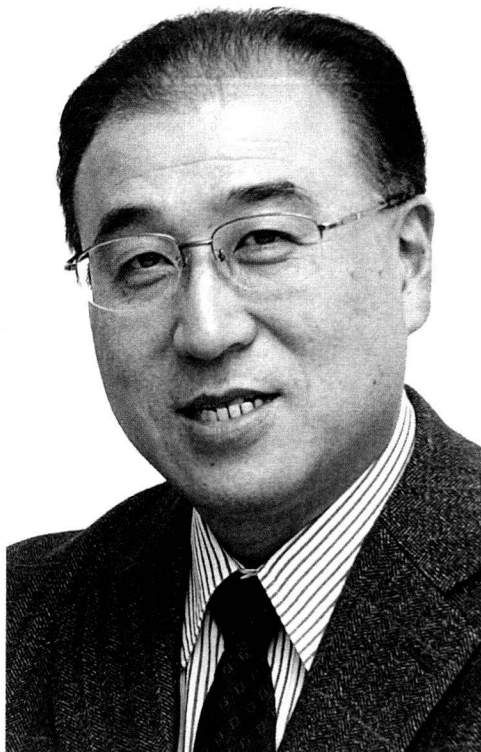


図1 通常の細胞表面の状態



たかはし ひでみ

高橋 秀実 先生

日本医科大学

微生物学免疫学講座 主任教授

付属病院東洋医学科 部長

1980年日本医科大学卒業。同年日本医科大学付属病院第三内科学教室入局。医学博士号取得後、87～89年にわたり米国NIHに留学し抗原認識機構、抗原提示過程の解明およびHIVのワクチン開発研究に従事。1990年同大学微生物学免疫学講師。94年同助教授。97年同主任教授。98年京都大学ウイルス研究所エイズ研究施設感染制御領域客員教授。2005年日本医科大学付属病院東洋医学科部長。文部科学省、厚生労働省のエイズ研究班、癌治療研究班のメンバーを歴任。日本免疫学会評議員、日本エイズ学会理事、日米医学協会のエイズ部門委員、日本東洋医学会認定専門医および指導医。



なわち、細胞膜上では異なる種類の脂質が集まってそれぞれ特徴的な領域を作り、特定のタンパク質を集めることで多種多様な情報伝達や物質の移動を効率的に行っており、そのため細胞膜を形成する脂質にはおびただしい数の種類が必要になるとした仮説を提唱したのです。

このモデルはやがてウイルス感染免疫が誘発される謎を解く手掛かりとなりました。一般にウイルスは細胞内に侵入しそこで増殖・複製する病原体ですが、ウイルスが細胞内に侵入し複製を開始すると、侵入を受けた細胞は複製したウイルスの切れ端を細胞表面に抗原提示分子とともに提示し、自分の免疫システムにウイルスが複製していることを知らせます。こ

の情報をキャッチしたTリンパ球は、ウイルスが侵入した細胞そのものを破壊あるいは細胞内におけるウイルス増殖抑制因子を放出します。通常の状態ではこれらウイルス情報を提示する抗原提示分子は細胞表面にバラバラに散在していますが、現在ではこれらのウイルス抗原提示分子は単独で働くのではなく、細胞表面に集合することによって初めて機能するようになると考えられています(図3)。そしてそのためには細胞膜内に張り巡らされた糸のような、コレステロールを主体とした脂質群が凝集してraftが形成され、そのなかに抗原提示分子が集合することが必要なのだ、つまりlipid raftが形成されることではじめて免疫系に認知される受容体として

機能すると考えたのです。

かいひょう(げひょう)

## 解表とはlipid raft(脂質の局在化)の融解と再配分の誘発を示したものか?

lipid raftの形成が具体的にどのような病態に影響を与えているかを示した報告はまだありませんが、私はlipid raftの存在と漢方薬が生体で効果を示すメカニズムの間には非常に密接な関係があると考えています。以下に私が考えている漢方薬の一つの作用機序について述べてみたいと思います。

たとえばかぜを例にとりて考えてみましょう。かぜの初期には、悪寒がして頭痛くなり、熱が出て、急性上気道炎の症状がおこります。これらの頭痛、寒気、発熱はどのようなメカニズムで起こるのでしょうか。風邪の原因ウイルスにはいくつもの種類があると考えられますが、不思議なことにどんなウイルスでもみな同じような症状を引き起こします。

これを細胞レベルで考えると、症状の発生にはこうした細胞膜のlipid raft形成が関与していることが推測されます。細胞内にウイルスが侵入し細胞表面に脂質の局在化(凝集化)が起これば細胞膜の流動性は低下します。ウイルス感染作用を制御する免疫系を活性化しようとして、こうした脂質の凝集化が体表面を構築する細胞群全体に及んだ場合には、粘膜や皮膚のエネルギーの流れが悪くなり、悪寒や頭痛、節々の痛み、そしてその凝集化した脂質を溶かしてもとの流動性のある状態にするための体温上昇、すなわち発熱が発現すると考えられます。私は、これら

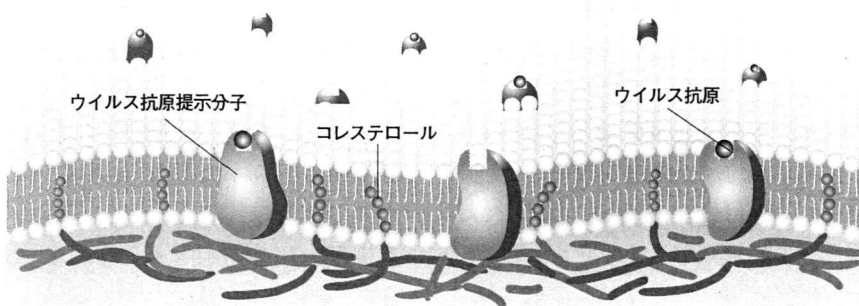


図2 細胞膜の模式図

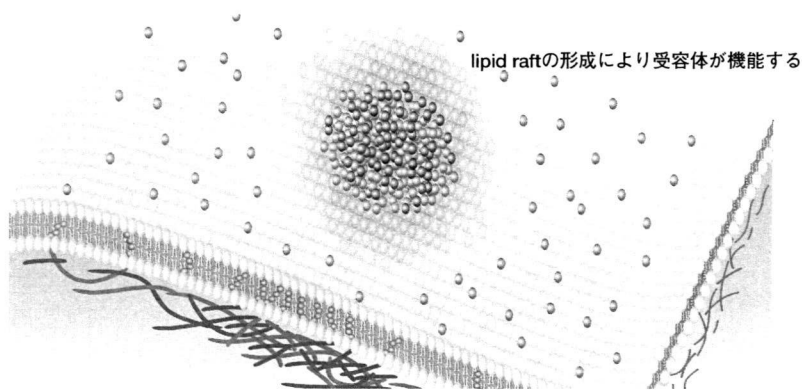


図3 lipid raft(脂質群の凝集化)

がかぜの病態そのものではないかと考えています。

現在かぜの原因と考えられているウイルスには、ライノウイルスやアデノウイルス、コロナウイルス、RSウイルスなどさまざまなものが想定されていますが、個々の原因ウイルス種を同定し、それぞれのウイルスにあった抗ウイルス薬を投与することは現実的には不可能です。こうしたことが可能なのは、オセルタミビルやザナミビルといった特効薬が存在するインフルエンザウイルス感染時などに限られます。ウイルス感染にともなう各種の症状を治療するには、通常は安静と休養により身体の免疫力が侵入ウイルスを封じ込めるのを待つしかありません。

それではなぜ漢方薬はかぜに効果を発揮するのでしょうか。多くの人を感じるように、抗ヒスタミン薬のような西洋薬では鼻水を止めることはできても、かぜそのものが治る感じはありません。これまで述べてきたように、生体内における細胞膜の脂質の凝集化、lipid raftが全身に及ぶ

ことで、一時的に血液やエネルギーの流れが悪くなり、さまざまなかぜ症状が起こります。しかしながらこの凝集化によっていったん活性化した免疫系は、凝集化が解除された後もウイルス感染細胞を徹底的に制御することがわかっています。したがって、免疫系が活性化された後は、速やかに凝集化した脂質をもとの状態に戻して症状を取り除けばよいのです。

漢方治療に「解表」という概念がありますが、私はこの解表こそ細胞膜上に凝集・局在化した脂質、すなわちlipid raftを解体し、もとの位置に再分配し細胞表面の状態を正常に戻すことなのではないかと考えています。そして、この解表にいたる過程には多くの場合発汗を伴うことが多いので、こうした治療法は「発汗解表法」とも呼ばれています。風邪気味の状態が、熱い風呂に入り汗をかいたらすっきりした、あるいは身体に熱がこもり頭痛や筋肉痛が激しかったが、解熱鎮痛薬を服用し発汗したら楽になった経験があると思いますが、これは発汗解表法の作用とい

えるでしょう。ウイルスに対する免疫力を活性化した後、その活性化を誘発するために体内に生じた歪み、すなわち脂質の局在化(凝集化)をもとに戻すことが、かぜというウイルス感染症の治療であり、漢方薬を適切に使用

すれば速やかにこの歪みを取ることができるとは(図4)。

### lipid raft形成はアレルギー反応誘発に關与する

皮膚や粘膜下に存在し生体防御にかかわるマスト細胞(肥満細胞)は、アレルギー反応を起こす原因となるさまざまなアレルゲンと特異的に結合する能力を有したIgE分子と結合し、それらを提示する受容体を表面に発現しています(図5)。花粉やハウスダスト、ダニなどのアレルゲンが鼻腔などより侵入してマスト細胞上に提示されたIgEに結合すると、このIgEを介してマスト細胞内にシグナルが伝達されてマスト細胞内に蓄えられていたヒスタミンやセロトニンなどの顆粒が放出されます。これらの物質が局所放出された結果、侵入したアレルゲンを鼻腔粘膜から排除するためのくしゃみや鼻水、あるいはさらなるアレルゲンの侵入を阻害するための鼻づまり、ひどいときには気管支の収縮による気道閉塞症状である喘息などの反応、すなわちアレルギー反応が引き起こされます。また、顆粒を放出したマスト細胞は、次回のアレルゲンの侵入に備えてヒスタミンのみならず、ロイコトリエン等のより強力なアレルゲン排除物質の産生を開始します。

これらのアレルギー症状に対する抗ヒスタミン薬や抗ロイコトリエン薬は、マスト細胞から放出された化学伝達物質の作用を阻害することで症状を抑えています。マスト細胞自体の侵入アレルゲンに対する過敏な応答性には作用しません。そのため抗アレルギー薬を服用し症状が治

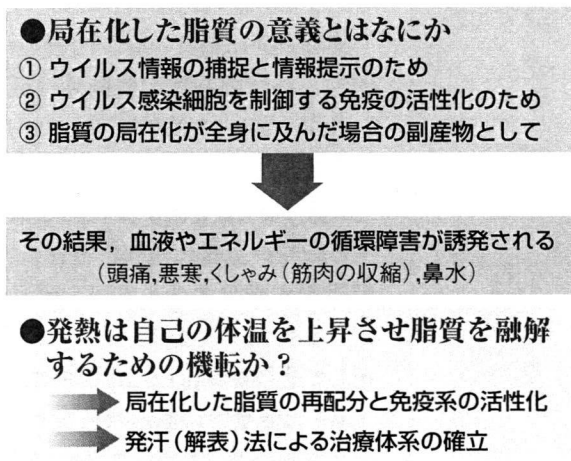


図4 かぜに対する漢方薬の作用

まった翌日に、再びアレルゲンが侵入した場合には再度マスト細胞から反応が起こり、同様の症状が惹起されることとなります。この際、抗原特異的IgEを発現したマスト細胞が同一のアレルゲンにより頻回に暴露された場合、免疫反応の常としてより反応は強いものとなります。そこでマスクなどでアレルゲンの侵入をできるだけ食い止め、アレルギー症状の発生を予防しているのは周知の通りです。

このアレルギー反応にもlipid raft形成が関与することがわかってきました<sup>2)</sup>。感染の場合には生体内に侵入したウイルスなどの病原体情報を免疫系に提示するためにlipid raftが形成されましたが、同様に花粉などのアレルゲンに対する生体反応が誘発される際にもlipid raftの形成が必須であることが明らかとなりました。すなわちマスト細胞上のIgE-Fc受容体を介して、細胞表面に発現した抗原特異的なIgEにアレルゲンが結合し、ヒスタミンなどが放出されるためには、lipid raftの形成によっ

てIgE-Fc受容体-IgE複合体がマスト細胞上で、局在・凝集化する必要がある。アレルゲンがマスト細胞上の1点に結合しただけでは反応を引き起こすことはできず、lipid raftの形成によりアレルゲンとマスト細胞が特異的IgEを介して、同時に多数の部分で結合することによって、初めてアレルギー反応を誘発することができるというわけです。

また、気温の変化だけでもアレルギー症状が引き起こされることがあります。つまり、花粉などのアレルゲン放出の少ない秋口の寒冷化刺激だけでもマスト細胞への活性化シグナルが入ることがありますが、これは気温が下がることでマスト細胞表面上の脂質が凝集しやすくなることが影響しているとも考えられます。

**漢方薬による治療とは、細胞膜上に形成された脂質の制御ではないか**

花粉症に対する漢方治療には、葛根湯、小青竜湯、麻黄湯などが使用されていますが、これらの処方

根、麻黄、桂枝、細辛、生姜などの発汗解表薬(特に体を温める辛温解表薬)を多量に含有しています。つまり漢方医学によるアレルギー疾患治療では経験的に発汗解表薬が使用されていますが、これらの解表剤には放出されたヒスタミンなどによるアレルギー症状を止めるとともに、アレルギー症状の誘発に関わるlipid raftを溶解させて本来の状態に再配分することで、次に侵入したアレルゲンとマスト細胞との反応が起こらないようにする両面の作用があるものと推測しています。

通常、アレルギー症状に対して抗ヒスタミン薬等の抗アレルギー薬を投与した場合には、アレルゲンとの接触を避けることのできない一定期間にわたりアレルギー症状が続くため、薬剤の継続的な使用が必須となりますが、症状が起こってから比較的早期に漢方薬を使用した場合には次の反応が起こりにくくなり、薬剤の中止が可能になることを経験された方も多いと思います。取りあえず症状を止めるために投与した薬剤が、lipid raftの固定化を強めて次の反応を誘発しやすくするとしたら、こうした薬剤を使用する際にはlipid raftを解除するような薬剤を併用すべきでしょう。私は、漢方薬を適切に使用することでアレルギー症状の悪性サイクルから脱出し、口渇、眠気、便秘などの抗アレルギー薬の多くの副症状からも解放された症例を多く経験しています。

2008年4月に開催した第32回日本小児東洋医学会(会長・高橋秀実)で立花宏文先生(九州大学)は、茶葉に含まれるエピガロカテキンガレ

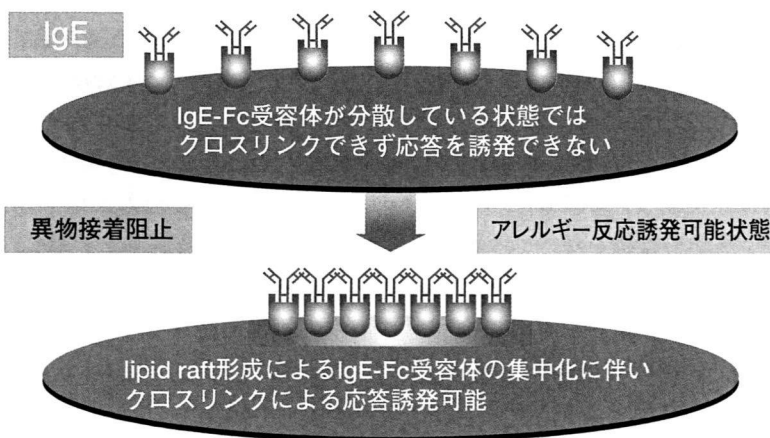


図5 lipid raftの形成とクロスリンク

|       |                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------|
| 辛温解表法 | ●後漢時代に編集された傷寒論が中心                                        |
|       | ●細胞内エネルギーが低い(ぬるま湯)ために比較的強力な発汗解表薬(熱い湯)を与える方法              |
|       | ●主な辛温解表薬には、麻黄、桂枝、細辛、荊芥、生姜、葱白がある。                         |
|       | ●軽度の発熱、悪寒、頭痛、身体痛、くしゃみ、鼻水が適応となる。                          |
|       | ●西洋医学の解熱鎮痛薬はこのカテゴリーに入る                                   |
| 辛涼解表法 | ●明～清時代に考案された温病学が中心                                       |
|       | ●細胞内エネルギーが高く(熱い湯)なっているために比較的弱い発汗解表薬を与える(水でうすめながらかきまぜる)方法 |
|       | ●主な辛涼解表薬には、薄荷、桑葉、菊花、葛根、柴胡、升麻がある。                         |
|       | ●発熱、高度の悪寒、頭痛、咽頭痛、口渇、咳嗽が適応となる。                            |
|       | * 飽食の時代は辛涼解表法のほうが有効な場合が多い                                |
|       | ●西洋医学の抗菌薬はこのカテゴリーに入る?                                    |

図6 辛温解表法と辛涼解表法

ート(EGCG)にlipid raftの形成阻害作用があり<sup>3)</sup>、カテキンを多量に含んだお茶の飲用によりアレルギー症状が緩和されることを報告されました。今後こうした研究の発展により、解表薬が実際にlipid raftの形成を阻害する、あるいは形成されたraftを解除することが科学的にも実証されてくるものと予想しています。

ウイルス感染細胞の排除、あるいはアレルギー除去を担う生体防御システム活性化の過程で形成される細胞表面の脂質凝集化(lipid raft形成)は、生体の最も基本的な反応形式であり、私は漢方薬が生体内で影響を及ぼす標的の1つが、この細胞表面に形成された脂質の制御にあるのではないかと考えました。そして以前、樹皮から得たサポニン(シャボン)が細胞表面の脂質群に影響を与え、ウイルス抗原提示能を変化させ、予想外の免疫応答を誘発する可能性を報告しました<sup>4)</sup>。

## 現代では温病理論の組み合わせが重要

東洋医学における「解表」という治療法において、中医学(中国医学)では「辛温解表法」と「辛涼解表法」の2つの手法があります(図6)。

中国では、明代から清代のはじめにかけて、それまでよりどころとしてきた後漢時代の『傷寒論』(張仲景：約2000年前)に記載されている処方では解決できない疾患が数多く出現し、人々の命を奪っていきました。こうしたことに端を発し、日本が鎖国に入った1640年頃から中国では新たな治療に対する考え方が勃興しました。それが温病学<sup>うんびょうがく</sup>という学問体系であり、傷寒論とともに現在の中医学の根幹をなしています。

一方、日本は鎖国政策のなかで腹診など独自の診断法を深めていくとともに、その中枢を担う医師群によって治療に使用する生薬の処方構成が厳格に順守されていきました。これは医療の質を維持し普遍的な

医療内容を広めるという良い点がある反面、医師の独自性を弱め個々の患者の病態観察をもとに新たな治療法が産み出される気運を低下させる可能性があります。現在のわが国の医療は、制度的に個々の治療法が規定され治療における医師の自由裁量権が狭まってきていますが、皮肉にも江戸時代の状況に酷似しているように感じます。

それではなぜ、傷寒論が世に送り出されてから、新たな学問体系である温病理論のもととなった『温疫論』(呉有性：1642年)、『外感温熱篇』(葉天士：1742年)や『温病条弁』(呉鞠通：1798年)などが記されるまで、1500年近くにわたってアジアの臨床医学を支えてきた傷寒論の治療体系が、1650年頃から行きづまることになったのでしょうか。私はその変換因子の1つに、栄養状態の改善にともなう体内エネルギーの増加があるのではないかと考えています。たとえば中国では、政治的安定期であった明代を境に栄養状態が次第に改善されていったことが推測できます(図7)。

これはまだまだ検証が必要ですが、宋代より物資の流通が盛んとなってきた中国では、1600年頃から政治が安定し人々の食生活が改善されました。それにより体質は、飢えた低エネルギー摂取状態から高エネルギー摂取状態へと変貌し、この体質の変化がウイルス侵入時の生体応答性も変化させました。すなわち低栄養状態における細胞は、侵入ウイルスの情報を提示するためのlipid raft形成で細胞内エネルギーの大半を使用してしまい、凝集化



した脂質の溶解・再分配するためのエネルギーはほとんど残っていない。そこで外部からエネルギーを加えることにより解表が可能になる。そのような解表薬が、傷寒論で多用されている麻黄、桂枝、細辛などの辛温解表薬であり、これらは細胞内にエネルギー(熱)を送り込み細胞の熱産生を高めることによって作用する、といった推察です。熱いお風呂に入って汗をかくように、局在化した細胞表面の脂質群を再分配するわけです。

その後、国力の安定とともに肉食を含めた高エネルギー食が普及し、人々の細胞内エネルギー状態は高まっています。わが国の、飽食による細胞内脂質量の増加を原因とするメタボリックシンドロームは、まさにこうした細胞内エネルギーの蓄積に起因するものです。このような状況でウイルスが細胞内に侵入した場合、抗原提示後の細胞内のエネルギー状態は高い状態を保ったままであることが想像できます。すなわちlipid raftを形成した細胞の内部エネルギーは過剰となっている場合が多く、そこに従来のような熱エネルギーを産生させる辛温解表薬

を多量に送り込んだ場合には、lipid raftは解除されるところか逆に固着化されてしまう可能性があるのではないのでしょうか。こうして細胞内エネルギーが高い状態では、辛温解表薬を用いて外部よりエネルギー(熱)を加えて発汗解表するのではなく、エネルギーをかき混ぜる程度の比較的弱い熱で解表させるという考え方が生み出されていきました。これらの作用を有する処方辛涼解表薬と呼び、主な構成生薬に桑葉、菊花、薄荷などがあります。

残念ながら日本は明治維新(1868年)を迎えるまで鎖国政策をとっていたため、中国でのこうした新しい動きが伝えられませんでした。当時は、五穀(米、麦、粟、黍、豆)を基準とした低カロリー食に加え肉食の習慣がなかったため、「細胞内エネルギーが低い」病人が大半を占めており、傷寒論の処方が適していたものと推測されます。肉食をはじめとする高カロリー食の摂取が普及したのは開国後の明治以降で、特に第二次世界大戦後の現代で、まさに「細胞内エネルギーが高い」病人が大半を占めるようになってきた状況において、さまざまな疾病制御にお

いて温病理論に基づく方剤の重要性はますます高まるものと確信しています。

前述したアレルギー症状である花粉症やアトピー性皮膚炎に対し、麻黄、細辛などの「辛温解表薬」を中心に構成された「小青竜湯」を使用することが一般的ですが、乾燥性が強い抗ヒスタミン剤や熱性を有する高エネルギー体としての副腎皮質ホルモン(詳細は別の機会に譲ることにします)を組み合わせることによって、マスト細胞内は高エネルギー状態となります。こうした状況を考慮に入れ、私はこれらの熱性薬剤群と金銀花、蓮翹などの清熱薬に薄荷や牛蒡子などを加えた「辛涼解表薬」である「銀翹散」を併用しその効果を観察しました。その結果、明らかに併用した方が良い結果を多く経験しています。

私は現代の日本においては、細胞内エネルギーを考慮した「傷寒論」ならびに「温病理論」の双方を組み合わせた治療体系の確立が重要と考えております。

#### 文献

- 1) Simons K and Ikonen E: Functional rafts in cell membranes. *Nature* 387 (6633): 569-572, 1997
- 2) Brown DA and London E: Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol* 14: 111-36, 1998
- 3) Fujimura Y, Yamada K, Tachibana H: The involvement of the 67 k Da laminin receptor-mediated modulation of cytoskeleton in the degranulation inhibition induced by epigallocatechin-3-O-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 348: 524-531, 2006
- 4) Takahashi H, Takeshita T, Morein B, et al: Induction of CD8+ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 344 (6269): 873-875, 1990

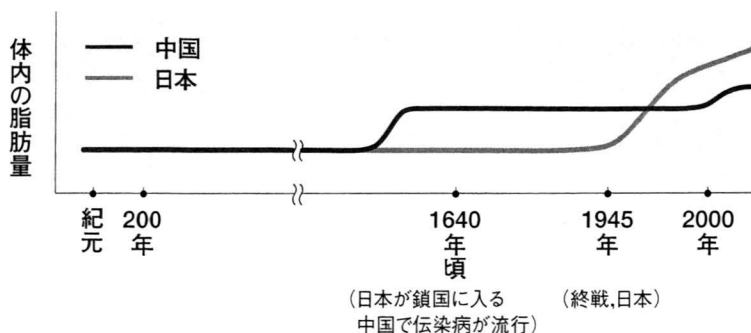


図7 中国と日本のエネルギー摂取状態の推移(高橋仮説)

## BCG による自然免疫の活性化

高橋 秀実

日本医科大学微生物学免疫学教室\*

膀胱癌に対する BCG (bacillus Calmette-Guerin) 注入療法の有効性は広く知られているが、その詳細な抗腫瘍機序に関してはいまだ不明な点が多い。われわれはこうした BCG を膀胱内に注入することによって惹起される抗腫瘍作用が、膀胱粘膜組織に内在するどのような防御システムに由来するのかを検討する目的で、BCG に感受性を有するとともに、膀胱腫瘍の発生源である粘膜組織に局在し、且つ他の免疫担当細胞誘導能を有する樹状細胞 (DC) に着目した。その結果、DC は不活化した BCG よりも生菌 BCG に感染した場合の方が遥かに大量の TNF- $\alpha$  と IL-12 を放出することを見いだした。また一方において、ヒト膀胱腫瘍として広く使用されている腫瘍株 (T24) において、MHC class-I 分子の発現が著明に低下していることを確認した。このことは、T24 細胞株が MHC 拘束性のキラー T 細胞 (CTL) を主体とした細胞性免疫によって制御されにくい可

能性を示唆している。そこで、この T24 細胞株と MHC 分子の異なる健常人からの異種末梢血単核細胞 (Allogeneic-PBMC) を生菌あるいは死菌 BCG の存在下で培養し、どのような抗腫瘍免疫が誘導されてくるかを追跡した。その結果、生菌 BCG を取り込んだ DC を Allogeneic-PBMC と共培養すると、CTL は全く誘導されず IL-12 レセプターを発現している NKT 細胞および  $\gamma\delta$  型 T 細胞を主体とした自然免疫担当細胞が誘導された。この NKT 細胞は、 $\alpha$ -GalCer によって誘導されてくる従来型とは異なり、自身の NKG2D レセプターを介して腫瘍表面に発現した MICA/MICB 分子を認識し抗腫瘍作用を示した (図 1)。このように生菌 BCG が感染した DC は、活性化した自然免疫担当細胞である NKT 細胞や  $\gamma\delta$  型 T 細胞を介して抗腫瘍作用を発揮することが明らかとなった (図 2)。

\* 文京区千駄木 1-1-5 (03-3822-2131) 〒113-8602

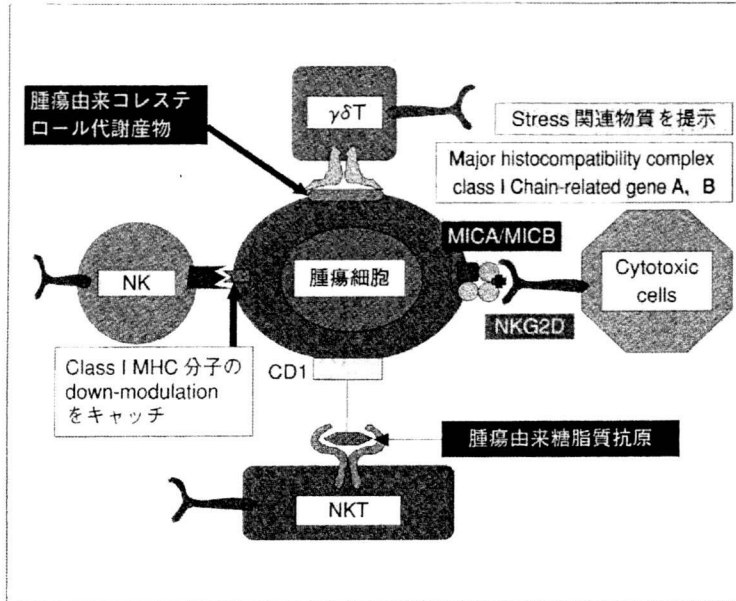


図1 新たな腫瘍関連抗原 MICA/B

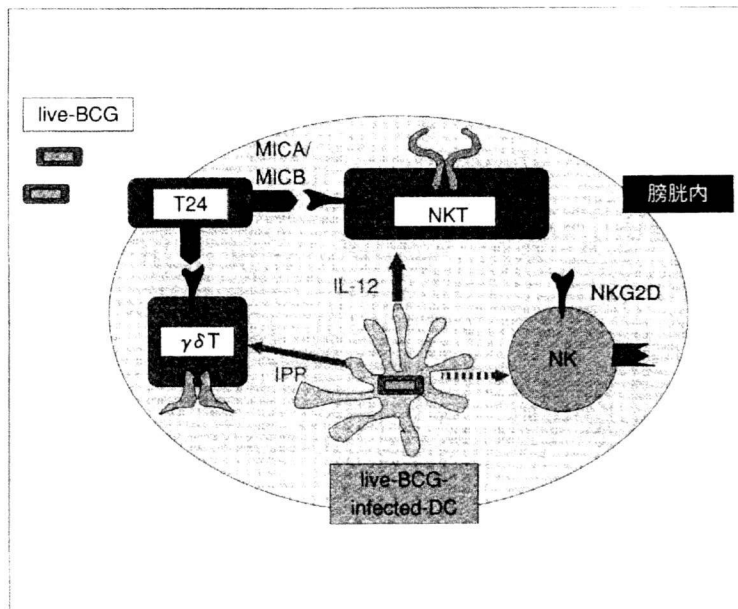


図2 BCGによる自然免疫系を介した膀胱癌の制御

# 序

高橋秀実\*

われわれの個体内に構築された生体防御システムである「免疫系」は、外来環境との接点である皮膚・粘膜組織などの体表面に局在し、局所において侵入異物を認識・排除すると同時に、それらに対するさまざまな情報を体内の全身循環系免疫システムに伝達する初期防御システムとしての「自然免疫システム (innate immunity)」と、全身を循環し異物の体内拡散を阻止するとともにそれらの再度の侵入に備えるための記憶を形成する「獲得免疫システム (acquired immunity)」に大別される。

従来この「免疫」という言葉は、一度罹患した流行性伝染病である「疫」の再度の侵入から「免」れるシステムを指しており、そこでは侵入異物に対する特異的な記憶形成の過程が必然的に含まれていた。その意味では、後者の異物侵入によりはじめて構築される「獲得免疫システム」が狭義の免疫システムであった。この「獲得免疫」において、その主役を演じる T 細胞や B 細胞などで異物特異的に結合する受容体群が形成されるためには、細胞内での遺伝子再配列 (gene-rearrangement) が惹起されることが必須であり、この再配列遺伝子を獲得した細胞群によって異物に対する特異的記憶が保存されていく。したがって、異物に対する特異的記憶は遺伝子再配列を誘発した個々の個体内でのみ保存され、それが種族内に伝播

されることはない。以上より「獲得免疫システム」は、個体内で完結された「個」特有の免疫システムであり、その情報制御の中心的な役割を演じていたのが、異物の微細な分子構造を反映したペプチド抗原を提示する主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 分子群であると考えられる。

これに対し、近年にわかに注目を集めている侵入異物排除にかかわる免疫システムが、遺伝子の再配列を必要としない固定型受容体群を介して異物を認識する「自然免疫システム」である。こうした固定型受容体群は若干のバリエーションはあるものの、多くの場合ヒト・マウスなど種族内では保存されている。種族内で最も保存された受容体の一群が、情報提供の中心に位置する樹状細胞群に発現した Toll-like receptor (TLR) 群であり、この TLR は異物、とくにさまざまな病原体由来の構造特性パターンを認知し反応することが明らかとなった。また、種族内に共通した MHC 分子ともいえる MHC クラス I 分子群に酷似した構造を有する CD1 分子群は「自然免疫システム」における情報提示分子であり、その意味でその亜群である CD1d 分子によって制御を受けている NKT 細胞もまた「自然免疫システム」を担う細胞群と推測される。事実、NKT 細胞の T 細胞受容体は、invariant chain として種族内で保存されていることが判明してきた。同様に  $\gamma\delta$  型の T 細胞受容体

\* TAKAHASHI Hidemi/日本医科大学 微生物学・免疫学教室



も若干の差異は伴うものの、種族内では比較的保存されている。

本特集では、異物の侵入に伴い形成される特性、あるいは個別性を有した従来の「獲得免疫システム」とは異なり、種族内では比較的保存された抗原提示分子および受容体群により維持され、異物の侵入部位に配置された生体防御システムである「自然免疫システム」に焦点を合わせ、その中心に位置する「樹状細胞による異物認識」に関し北海道大学の瀬谷先生に、「樹状細胞による生体防御」に関し慶応大学の永井、小安両先生に、そして種族内で共通の抗原提示分子である「CD1 分子群」

に関し京都大学の杉田先生に、また CD1d 分子によって制御されている「NKT 細胞」に関し北海道大学の茶本、西村両先生に、そして現在でも多くの謎を秘めた細胞群であり自然免疫の一翼を担う細胞群と考えられる「 $\gamma\delta$  型 T 細胞」に関して九州大学の柴田・吉開両先生に概説いただいた。本特集を通じ、古来よりさまざまな病原体との闘いのなかで人類が勝ち得てきた、われわれの体内に共通に構築された「自然免疫システム」に関し、多くの読者が興味と関心をもたれることを強く願う次第である。

# 総 説

## アレルギー疾患における漢方薬の作用機序に関する1考察

日本医科大学微生物学免疫学教室, 同 付属病院東洋医学科

高橋 秀実

キーワード：アレルギー疾患, IgE, lipid raft, 解表作用, 漢方薬

### はじめに

アレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎, 気管支喘息, そしてアトピー性皮膚炎など, 本邦における様々なアレルギー疾患の患者数は増加の一途を辿っている。現代病とも言えるこれらアレルギー疾患患者数の増加は, マンションなどの閉鎖された居住空間での生活体系, あるいは日常生活においてあまり外界の発する環境物質に接触をしなくなったために構築された, 花粉を始め様々な環境物質に対する過剰な応答性に起因すると考えられる。一般にこのような環境物質への過剰応答は, アレルギー反応を誘発する抗体であるIgEを介して惹起される。このIgEは図1に示した様に異物排除を担う抗体の一つであるが, IgGやIgMが体内異物の排除を担い, IgAが異物の体表面からの侵入を阻止するのに対し, 環境物質が我々の体表面に接着するのを阻害する働きを有している。例えばスギ花粉に対するIgE抗体が産生された場合, 鼻腔粘膜に存在するマスト細胞はその表面にあるIgEのFc部分に対するレセプター (FcεR) を介してスギ花粉特異的なIgEを掲げ, 花粉の侵入を待ち受ける状態となる。そこへスギ花粉が侵入し鼻腔粘膜上皮に接着した場合, マスト細胞上に形成されたIgE-FcεR複合体によって捕捉される。この捕捉刺激が, マスト細胞内に蓄えられたヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターの放出を促し, こうした物質の作用によって平滑筋収縮によるくしゃみや血管拡張及び分泌亢進による鼻汁の大量放出が誘発され, 鼻腔内に侵入したスギ花粉は除去される。すなわち異物であるスギ花粉の接着阻害反応が誘発されるのである。これが

IgEを介した1型アレルギー反応であり, その概要を図2に示す。こうした一連の反応はスギ花粉の粘膜への接着に対する生体応答であり, 体内へ侵入し組織を破壊することの無いこれらのアレルギー反応誘発物質 (アレルゲン) に対する, 一種の過敏反応と考えられる。従って, こうしたアレルゲンに対し全くIgEを産生しない個体もある。また, このアレルゲンへの過剰な反応は, 体表面の粘膜のみならず皮膚への接着を阻害する場合にも引き起こされる。これがアトピー性皮膚炎である。こうした環境物質に対する過敏反応は, 皮膚あるいは粘膜といった我々の体表面のバリアが弱くなったために誘発されるとも考えられており, 事実アトピー性皮膚炎の患者では, 皮膚バリア形成因子の一つであるセラミド亜分画の欠乏が指摘されている<sup>1)</sup>。

これまでこうしたアレルギー疾患の治療法の主体は, マスト細胞などから放出されたヒスタミンやセロトニン, ロイコトリエンなどのアレルギー反応誘発物質の選択的阻害剤を用いることであり, バリアの回復あるいはアレルゲンに対する応答性を制御する試みは

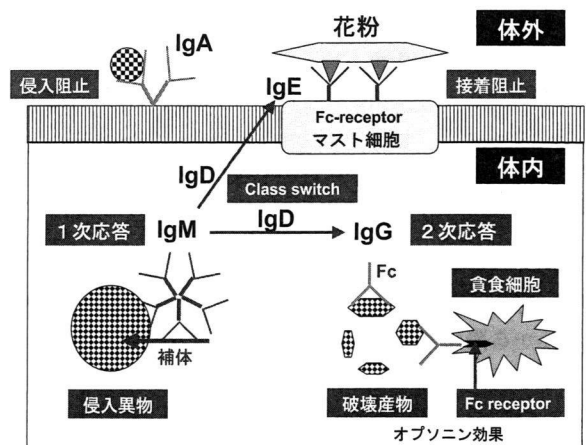


図1 各種血清抗体とその作用

連絡先住所：〒113-8602 文京区千駄木1-1-5

日本医科大学微生物学免疫学教室

高橋 秀実

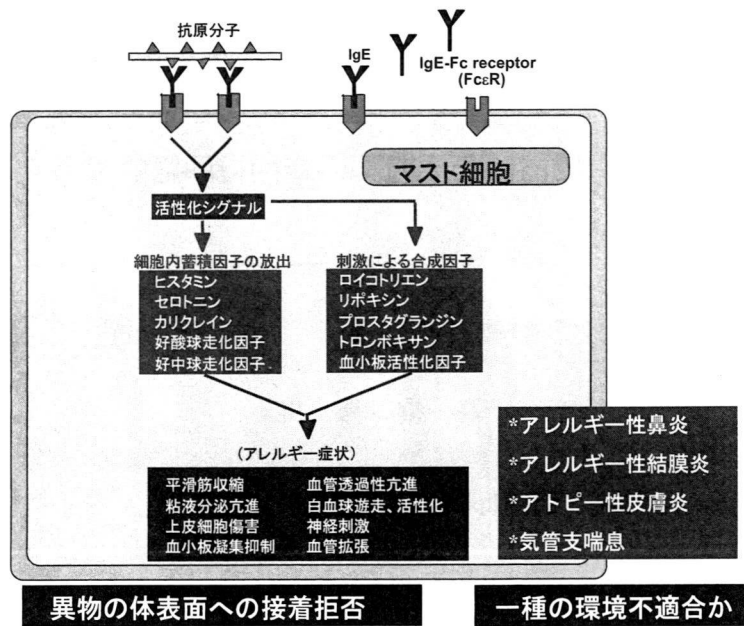


図2 IgEと1型アレルギー

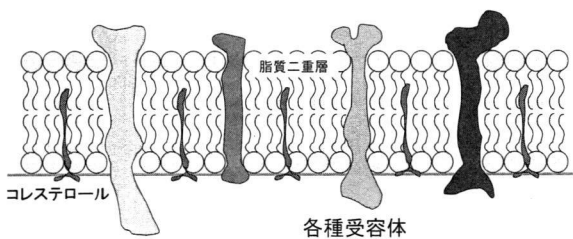


図3 細胞膜の構造 (脂質二重層)

「減感作療法」を含め、まだ試行錯誤の状況であった。こうした中、以下に示すようにアレルギーに対する応答が誘発されるためには、IgEの結合したFcεRがマスト細胞膜上で凝集することの必要性が指摘されるようになった。本稿では、マスト細胞膜上におけるFcεRの凝集化を阻害する方法こそが、古来よりこうしたアレルギー疾患に用いられてきた漢方薬による「解表(かいひょう、げひょう)法」ではないかとの考えを述べ、筆者らによる漢方薬を用いたアレルギー疾患治療について概説してみたい。

Lipid raft の形成と免疫応答の誘発

我々の体は多数の細胞集合体として構成されており、これら細胞の表面をおおう細胞膜は個々の細胞を外界から隔離し保護するとともに、外部環境からの情報や物質を細胞内に伝達する機能を有している。細胞外との情報や物質のやり取りは細胞膜内に埋め込まれたタンパク質受容体を介して細胞内に伝達されるが、これら受容体は固定されておらず常に細胞表面を流動

的に動いている。図3に示すように、細胞膜はリン脂質を主成分とした親水性の部分と疎水性の部分とから構成された脂質二重層を形成しており、その中を浮遊する形で様々なタンパク質受容体が存在し、その受容体に結合するヒモ状のコレステロール群が埋め込まれている。1997年、ドイツにおけるヨーロッパ分子生物学研究所のシモンズは、この細胞膜は均一な構造ではなく、時にはヒモ状のコレステロールが凝集し特定の脂質 (lipid) が受容体に絡まって集合し筏 (raft) のような構造が形づくられているとした lipid raft モデルを提示した<sup>2)</sup>。その結果、細胞膜上では異なる種類の脂質が集まってそれぞれ特徴的な領域を作り、特定の受容体の集合体を形成することによって多種多様な情報伝達や物質の移動を効率的に行っているのではないかという仮説を提唱した。

このモデルはやがてウイルス感染免疫が誘発される謎を解く手掛かりとなった。一般にウイルスは細胞内に侵入しそこで増殖・複製するが、その際侵入を受けた細胞は複製したウイルスの切れ端をMHC分子などの抗原提示分子とともに提示し、自己の免疫システムに細胞内におけるウイルス複製情報として知らせる<sup>3)</sup>。この情報をキャッチしたTリンパ球は、細胞内でのウイルス複製を抑制する因子を放出し、時にはウイルス感染細胞そのものを破壊・排除する。通常の状態では抗原提示分子は細胞表面にバラバラに散在しているが、これらウイルス抗原提示分子は単独で働くのではなく、細胞表面に集合することによって初めて機能できるようになることが明らかとなった。つまり lipid raft が形成されることで集合化した情報提示受容体群が細

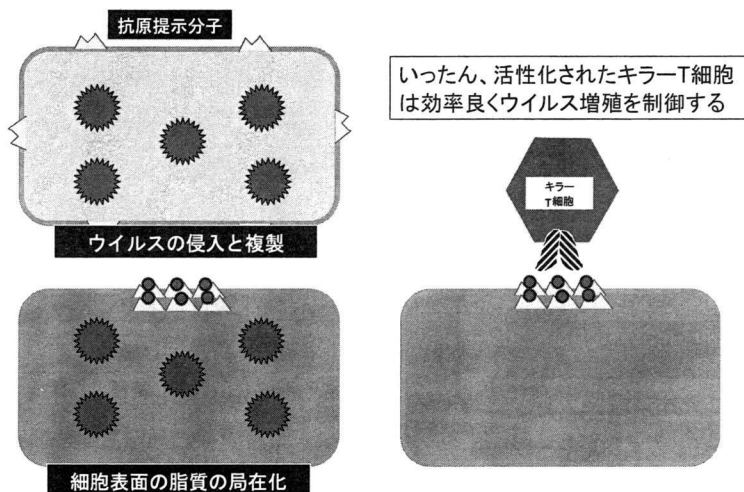


図4 Lipid raft の形成と免疫応答の誘発

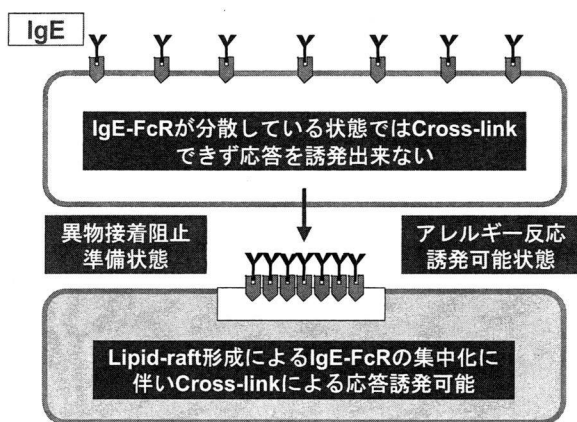


図5 Lipid raft の形成とアレルギー反応の誘発

胞膜上に形成され、はじめて異物情報が免疫系によって認知されることが判明した(図4)。

その後、マスト細胞を介した花粉やハウスダストなどのアレルゲンに対する生体反応が誘発される際にも lipid raft の形成が必須であることが明らかとなった<sup>4)</sup>。すなわち、マスト細胞上の FcεR を介して細胞表面に発現した抗原特異的な IgE にアレルゲンが結合しヒスタミンなどが放出されるためには、lipid raft の形成によって FcεR-IgE 複合体がマスト細胞上で局在・凝集化する必要があることが判明した。このことは、アレルゲンがマスト細胞上の 1 点に結合しただけでは反応を引き起こすことはできず、lipid raft の形成によってアレルゲンとマスト細胞が特異的 IgE を介し同時に多数の部分において結合することによって、初めてアレルギー反応を誘発することができるようになることを示している(図5)。また周知のように、気温の変化だけでもアレルギー症状が引き起こされることがある。すなわち、花粉などのアレルゲン放出の少ない秋口の寒冷化刺激だけでもマスト細胞への活性化

シグナルが入ることがあるが、これは気温が下がることによってマスト細胞表面上の脂質の凝集化が誘発されやすくなり、抗原の無い状態でもマスト細胞の活性化が誘発される可能性を示唆している。

#### Lipid raft 形成により誘発される様々な症候

Lipid raft の形成が具体的にどのような症候の誘発に関与するのか不明な点が多いが、筆者はウイルス感染あるいはアレルギー誘発準備状況において細胞表面に形成された lipid raft による脂質の局在化が様々な症候を引き起こすものと推測している。たとえばライノウイルス、エコーウイルス、RS ウイルス、インフルエンザウイルスなどの感染に伴って起こる感冒症状を例にとって考えてみたい。かぜの初期症状としては、どのようなウイルスが上気道から侵入・感染した場合でも、まず悪寒がして頭が痛くなり、倦怠感ならびに肩こり・筋肉痛などが生じ、咽頭痛や発熱の後、咳・喀痰などが続く共通の急性上気道炎症状が惹起される。これらの頭痛、寒気、発熱はどのようなメカニズムで起こるのであろうか。急性上気道炎(風邪)の原因となるウイルスにはいくつもの種類があるが、不思議なことにはどのウイルスでもみな同じような症状を罹患した個々の患者において引き起こす。こうした事実は、風邪の症候はウイルス自体に内在したのではなく、ウイルスの侵入した個体が発する共通の反応に起因することを強く示唆している。このことを細胞レベルで考えてみたとき、症状の発生にこうした細胞膜の lipid raft 形成が関与していることが推測される。細胞内にウイルスが侵入した場合、ウイルス情報を感染制御システムである免疫系に提示するため感染細胞表面に脂質の局在化(凝集化)が起こる。その結果、細胞膜の流動性は低下する。こうした脂質の凝集化が体表



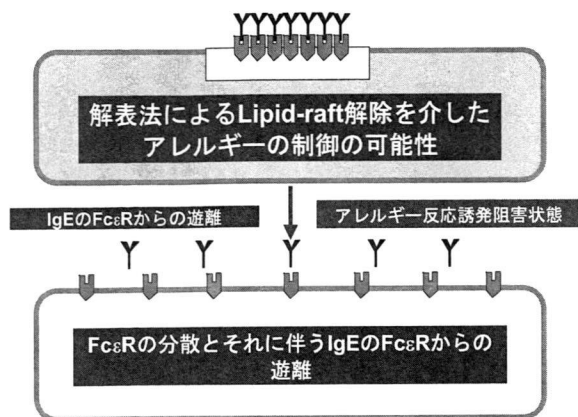


図6 Lipid raft の解除によるアレルギーの制御

面を構築する細胞群全体に及んだ場合には、粘膜や皮膚のエネルギー（気）の流れが悪くなり、その結果悪寒や頭痛、節々の痛みが誘発される。また、免疫系が情報をキャッチし抗体やキラーT細胞などウイルス特異的な免疫応答を示すレセプター群を発現させるため、細胞内での遺伝子再構築(gene-rearrangement)を進めるとともに、特異免疫が誘発された後に速やかに凝集化した脂質を溶解し元の流動性のある状態に戻すために体温の上昇、すなわち発熱が引き起こされると推測される。筆者はこうした一連の生体応答がウイルス感染の病態を形成するのではないかと考えている。

一方、アレルギーの病態にも lipid raft の形成が関与することを先に述べたが、このマスト細胞表面上における脂質の局在化はアレルゲンに対する継続的な応答を誘発する。

**Lipid raft の解除による治療戦略と漢方薬の示す「解表」効果**

これまで述べてきたように、生体内における細胞膜の脂質の凝集化、lipid raft が全身に及ぶことで、一時的に血液やエネルギーの流れが悪くなり、様々な風邪症状が誘発される。ウイルス特異免疫を体内誘発するためには lipid raft を形成することが必須であると考えられる。しかしながらこの凝集化によって一端活性化した免疫系は、凝集化が解除された後もウイルス感染細胞を徹底的に制御することが知られている。従って免疫系が活性化された後は、速やかに凝集化した脂質をもとの状態に戻すことが様々な症候から解放する手段と考えられる。風邪気味だったが、熱い風呂に入り汗をかいたらすっきりした、あるいは身体に熱がこもり頭痛や筋肉痛が激しかったが、解熱鎮痛薬を服用し発汗したら楽になったことは誰もが経験するところである。漢方治療には「解表(かいひょう、げひょう)」

|              |     |           |     |     |     |    |    |    |
|--------------|-----|-----------|-----|-----|-----|----|----|----|
| <b>辛温解表剤</b> |     | 全て傷寒論に記載  |     |     |     |    | 大棗 |    |
| 葛根湯          | 葛根  | 麻黄        | 桂枝  | 生姜  | 甘草  | 白芍 |    |    |
| 麻黄湯          | 麻黄  | 桂枝        | 杏仁  | 炙甘草 |     |    |    |    |
| 桂枝湯          | 桂枝  | 生姜        | 白芍  | 大棗  | 炙甘草 |    |    |    |
| <b>辛涼解表剤</b> |     | 全て温病条弁に記載 |     |     |     |    | 桔梗 | 芦根 |
| 桑菊飲          | 桑葉  | 菊花        | 薄荷  | 連翹  | 甘草  | 杏仁 |    |    |
| 桑杏湯          | 桑葉  | 淡豆し       | 沙参  | 貝母  | 梨皮  | 杏仁 |    |    |
| 銀翹散          | 荊芥  | 薄荷        | 淡豆し | 牛蒡子 | 連翹  | 竹葉 |    |    |
|              | 金銀花 | 桔梗        | 芦根  | 甘草  |     |    |    |    |

図7 辛温解表剤と辛涼解表剤

という概念があるが、この「解表」こそ、細胞膜上に凝集・局在化した脂質、すなわち lipid raft を解体し、もとの位置に再分配し細胞表面の状態を正常に戻すことなのではないかと考えられる。そして、この「解表」にいたる過程には多くの場合発汗を伴うことが多いので、こうした治療法は「発汗解表法」とも呼ばれている。上述したように、ウイルスに対する特異免疫を活性化した後、その活性化を誘発するために体内に生じた歪み、すなわち「脂質の局在化(凝集化)」をもとに戻すことが、かぜというウイルス感染症の治療であり、漢方薬は適切に使用すれば速やかにこの歪みを取ることができる処方であると考えられる。

同様に、アレルギーの病態も lipid raft の形成によって FcεR-IgE 複合体がマスト細胞上で局在・凝集化することで誘発されることから、IgE を介した不要な過剰応答を制御するために「解表法」は有効であると考えられる(図6)。

こうした中、2008年4月に筆者が東京フォーラムで開催致した、第32回日本小児東洋医学会でご講演を頂いた九州大学の立花宏文先生によれば、お茶の成分に含まれるカテキンにこうした lipid raft の破壊作用があり、カテキンを多量に含んだお茶の飲用によりアレルギー症状が緩和されるとのことであった<sup>5)</sup>。このカテキンは漢方薬に含まれるフラボノイド群の一種であるが、風邪などに使用される葛根湯もまた大量のフラボノイドを含有している。今後さらにこうした研究を進展させることにより、葛根湯などの解表薬により実際に lipid raft の形成が阻害、あるいは形成された raft が解除されることが科学的にも実証されてくるものと予想される。

**おわりに**

このような意味から、風邪の症候に用いてきた「葛根湯」といった「解表薬」は、様々なアレルギー疾患

にも使用可能であると推測される。実際、花粉症に対する漢方治療では、葛根湯、小青竜湯、麻黄湯などが使用されているが、これらの処方ほみな葛根、麻黄、桂枝、細辛、生姜などの発汗解表薬（特に体を温める辛温解表薬）を多量に含有している。つまり漢方医学によりアレルギー疾患を治療する際には経験的に発汗解表薬が使用されていたのである。小青竜湯の示す鼻汁放出抑制効果などをみるに、恐らくこれら解表剤には放出されたヒスタミンなどによるアレルギー症状を止めるとともに、アレルギー症状の誘発に関わる lipid raft を解除・再配分することによって、次に侵入したアレルギーとマスト細胞との反応が起こらないようにする両面の作用があるものと推測される。通常、アレルギー症状に対し抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤を投与した場合には、アレルギーとの接触が避けられない一定期間アレルギー症状が続き、こうした薬剤の継続的な使用が必須となるが、症状が起こってから比較的早期に漢方薬を処方した場合には継続的な反応が起こりにくくなり、薬剤を中止できるようになることがある。取りあえず症状を止めるために投与した薬剤が、lipid raft の固定化を強め次の反応を誘発しやすくなることがあるとすれば、こうした抗アレルギー剤を使用する際には、lipid raft を解除するような薬剤を併用すべきであろう。筆者のこれまでの経験では、漢方薬を適切に使用した場合、アレルギー症状の悪性サイクルから脱出でき、口渇、眠気、便秘などの抗アレルギー剤服用に伴う様々な副症状から解放された方も多数いることを強調したい。

詳細は省くが、中国では明代から清代のはじめにかけて、それまでよりどころとしてきたおよそ2,000年前の後漢時代に張仲景が著した『傷寒（雑病）論』に記載されている治療法では解決できない感染症疾患が多数出現した。こうしたことに端を発し、日本が鎖国に入った1640年頃から中国では新たな治療に対する考え方、すなわち「温病（うんびょう）理論」という学問体系が確立され、様々な感染症に対する治療法が生み出されていった。この「温病理論」は「傷寒論」と

ともに現在の中国医学の根幹をなすものである。この「温病理論」では、葛根、麻黄、桂枝、細辛、生姜などの辛温解表薬よりも「辛涼解表剤」と呼ばれる桑葉、菊花、薄荷など多用されている。筆者等は、上述した花粉症やアトピー性皮膚炎に対し、麻黄、細辛などの「辛温解表剤」を中心に構成された「小青竜湯」とともに「温病理論」に基づいて生まれた金銀花、蓮翹などの清熱剤に薄荷や牛蒡子などを加えた「辛涼解表剤」である「銀翹散」を併用し、多くの良好な結果を経験している。最後に、風邪やアレルギー疾患に頻用される解表剤の一覧を図7に示す。

以上、抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤と併用可能な「辛温解表剤」ならびに「辛涼解表剤」による lipid raft の解除に基づく、新たなアレルギー疾患攻略の可能性について、筆者の仮説をもとに解説した。本稿が、読者諸氏にとってアレルギー疾患制圧への新たな指標となれば望外の喜びである。

#### 文 献

- 1) Man MQ, Hatano Y, Lee SH, et al. Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis : structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 79—86.
- 2) Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997 ; 387 : 569—572.
- 3) Takahashi H. Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2003 ; 26 : 309—328.
- 4) Melendez AJ, Harnett MM, Pushparaj PN, et al. Inhibition of Fc epsilon RI-mediated mast cell responses by ES-62, a product of parasitic filarial nematodes. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1375—1381.
- 5) Fujimura Y, Umeda D, Kiyohara Y, et al. The involvement of the 67 kDa laminin receptor-mediated modulation of cytoskeleton in the degranulation inhibition induced by epigallocatechin-3-O-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 348 : 524—531.

総 説

CD1 分子群によって規定された自然免疫と  
MHC 分子群によって拘束された獲得免疫：  
エイズワクチン開発のための新たな指標

Species-Specific CD1-Restricted Innate Immunity and  
Individual-Specific MHC-Restricted Acquired Immunity：  
A New Notion for the Development of HIV Vaccine

高橋 秀実

*Hidemi TAKAHASHI*

日本医科大学微生物学免疫学教室

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

はじめに

我々は体表面のバリアを介して外界に存在する様々な微生物群と接触している。このバリアには体表面を覆う皮膚における角化細胞（ケラチノサイト）や消化管、気道、泌尿生殖器などを覆う粘膜の上皮細胞群が存在し、様々な微生物の侵入を阻んでいる。これら微生物群の中にはバリアの破壊に乗じて体内に侵入するものと、体表面に構築されたバリア細胞群に潜入しそれら細胞群の破壊や機能不全を誘発し体内に潜伏するものが存在する。前者の主体は自己増殖・複製能を有する細菌群であり、後者の主体は細胞内でのみ増殖するウイルス群である。

インフルエンザウイルスのように気道粘膜細胞内に潜入した微生物群は細胞内で複製・増殖するが、こうしたウイルス感染細胞の存在をキャッチし、その情報を記憶・定着させ再度の病原体の侵入に備えるのが、バリア細胞群の内側に存在する生体防御システムとしての免疫系である。この免疫系は、侵入微生物そのもの、あるいは微生物の侵入した感染細胞の存在をキャッチし、その微生物を捕捉・分解することによって、それらを構築する特徴的な断片を MHC 分子のような抗原提示分子とともに提示し、断片に対する特異的な記憶形成を促す自然免疫 (innate immunity) と、その提示抗原を特異的に認識応答するレセプターを発現する獲得免疫 (acquired immunity) に大別される。

自然免疫系を担当する細胞群は、微生物群の侵入部位である皮膚や粘膜などの体表面に局在し、主としてその中枢

を担う樹状細胞群とそれらを取り囲むように存在するナチュラルキラー T (NKT) 細胞及び  $\gamma\delta$  型 T 細胞からなる。これに対し、獲得免疫系を担当する細胞群は、MHC 分子を介して提示されたペプチド群を認識する T 細胞と、異物に特異的に結合する抗体の産生を担う B 細胞からなる。一般にウイルス等の微生物の侵入を受けた細胞群では、クラス I MHC 分子の発現が低下することがあるが、その発現低下を認識し活性化される細胞としてナチュラルキラー (NK) 細胞がある。MHC 分子によって規定される細胞を獲得免疫担当細胞群と呼ぶならば、NK 細胞もまた獲得免疫系に属するものと考えられる (図 1)。

自然免疫を担う樹状細胞上には獲得免疫系に情報を提示する MHC 分子群とともに、クラス I MHC 分子に酷似した構造を有する CD1 分子群が発現している。この CD1 分子群はさらにグループ I CD1 (CD1a, CD1b, CD1c) とグループ II CD1 (CD1d) に大別され、 $\gamma\delta$  型 T 細胞の一部は CD1c 分子<sup>1)</sup>、NKT 細胞は CD1d 分子<sup>2)</sup> によって規定されること、すなわち自然免疫担当細胞群は CD1 分子群によって統御されている可能性が推測されている。こうした CD1 分子群は、個々の個体内で異なる MHC 分子群とは違い、ヒトという種族の中では全く同一の遺伝子配列からなる。我々はこれまで HIV-1 由来の nef 遺伝子が、ヒト CD1 分子群の内 CD1a 及び CD1d 分子の発現低下を惹起すること<sup>3)</sup>、CD1d 分子の遺伝子配列がヒトとサルの間ではかなりの差が認められるものの、ヒトとチンパンジーの間ではほとんど差異が認められないことを明らかにしてきた<sup>4)</sup>。

一般的に、HIV がヒトならびにチンパンジーという種族において感染しアカゲザルやアフリカミドリザル等のサル

著者連絡先：〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5

2009年9月8日受付

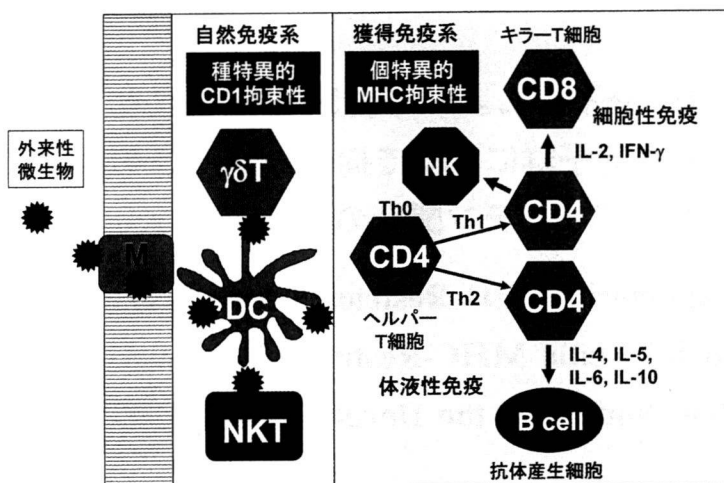


図 1 自然免疫と獲得免疫

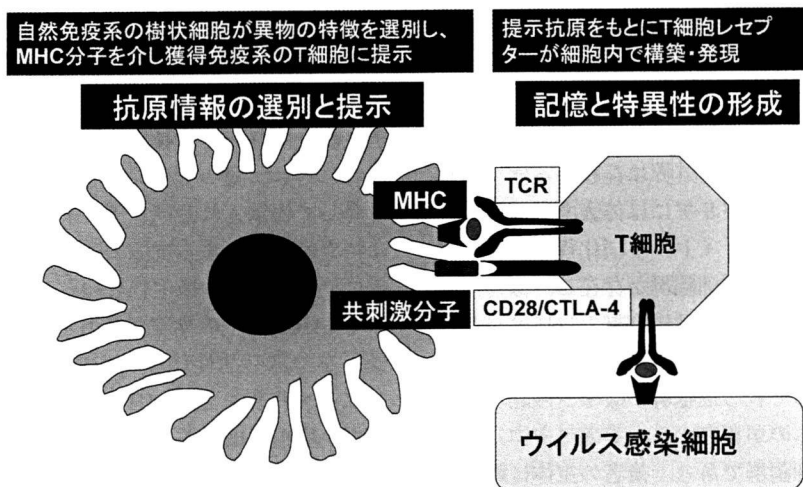


図 2 自然免疫系による抗原提示と獲得免疫系の特異性形成

族には感染しないのに対し、SIVがサル族には感染するもののヒト及びチンパンジーには感染しない事実は、種族内で保存されているCD1分子群がウイルスに対する感受性と密接に関与することを示唆している。現在問題となっているインフルエンザウイルスも、ネコやイヌあるいはウマやウシには感染しないものの、ヒトやブタあるいはトリには感染する事実は、ウイルス等の微生物に対する感受性が、この種属間で保存されているCD1分子群によって規定された自然免疫の応答性と関連があることを物語っている。本稿では、種特異的なCD1分子群によって規定されている自然免疫系細胞群と個特異的なMHC分子群によって拘束されている獲得免疫群という視点に立脚し、どちらの免疫システムの優位な活性化がHIV-1感染の制御において重要であるか、ワクチン開発の立場も含め考えてみたい。

### 1. 自然免疫系により制御されている獲得免疫

一般に自然免疫系を担当する細胞群では、侵入微生物に対する認識応答がそれらに初めてであらう状況であっても比較的速やかに誘発されるにも関わらず、同じ微生物が何度侵入してもそれらに対する記憶や特異性が形成されることはなく、常に同じトーンの応答状態が繰り返される。これに対し獲得免疫系の細胞群は、初めて出会った病原微生物には全く応答できないにも関わらず、一旦異物特異的なレセプターが構築された場合には、同一の病原微生物に遭遇する度に応答性が亢進する。これが免疫記憶であり、この記憶により同一微生物の再度の侵入が見られた場合、その微生物は速やかに体内から排除される。すなわち、自然免疫による適切な抗原提示とそれを特異的に認識する獲得免