

アレルギー疾患における制御システム

富山大学附属病院小児科

足立 雄一

はじめに

喘息、花粉症、食物アレルギーなどのアレルギー疾患の罹患率は、先進国を中心として増加傾向にあり、現在我が国では小児の約 3 割が何らかのアレルギー疾患に罹患しており^{1,2)}、社会問題にもなっている。アレルギーは、本来疾病を引き起こさない物質（塵ダニ、花粉、食物など）に対する個体の過剰反応であり、発症機序として免疫応答における制御システムのアンバランスが考えられる³⁾。

Th1/Th2 バランスと衛生仮説

生体内に異物が侵入すると、樹状細胞などに取り込まれてナイーブな CD4 陽性 T 細胞に抗原提示され、活性化された T 細胞は Th1 細胞あるいは Th2 細胞に分化する。Th1 細胞は、IFN- γ などを産生して主に細胞性免疫や感染防御に関与する。一方、Th2 細胞から産生される IL-4 や IL-13 は、B 細胞における免疫グロブリンのクラススイッチを促進して IgE 産生を亢進させ、IL-5 は好酸球を活性化し、さらに IL-4 や IL-9 はマスト細胞に作用することによってアレルギー炎症を惹起する。これらサブセットは、それぞれの産生するサイトカインが互いに抑制的に働くことによって Th1/Th2 バランスを形成し、このバランスが Th2 優位の代表的なものがアレルギー疾患である。事実、アトピー性皮膚炎患者の末梢血中 T 細胞では、Th1 細胞のマーカーである CXCR3 の発現率が低値で、Th2 細胞のマーカーである CCR4 の発現率が高値であった⁴⁾。

ここ数十年間でアレルギー疾患の罹患率が先進国を中心に急増してきた現象を、短期間での遺伝子レベルにおける変化の結果とは考えがたく、むしろ環境の変化、特に衛生面での改善が原因とする「衛生仮説」が提唱されている。妊娠中の母親と胎児は免疫的排除を避けるために Th1 が抑制された状態にあるが、児は無菌的な胎内から出生して多くの菌に晒されることによって速やかに Th1 優位な状態へと変化する。しかし、第二次世界大戦以降の先進国における衛生面での改善によって出生直後からの感染源への暴露が減少し、本来 Th1 優位な状態にシフトすべき流れが阻害された結果として罹患率が増加していると考えられている。事実、衛生面では劣っている家畜舎に隣接する農家で育った子どもたちの罹患率は一般家庭で育った子どもたちより低く、感冒などの感染機会が多いと考えられる年長の兄弟姉妹を持つ子どもや 1 歳未満で保育所に預けられた子どもにはアレルギー疾患を発症する者が少ない。そして、「衛生仮説」の分子生物学的機序として、不衛生な条件下で多く暴露される種々の菌体成分に対する Toll-like receptor (TLR) を介する自然免疫の関与が考えられている。

一方、その後の調査によって、Th2 優位になることで知られている寄生虫感染症の罹患率が高い地域

(発展途上国など)でもアレルギー疾患の罹患率が低いこと、また細胞性免疫が関与 (Th1 優位) している疾患 (型糖尿病、多発硬化症、クローン病など) の罹患率も先進国では増加しているという事実から、衛生仮説を Th1/Th2 バランスだけで全て説明できない。そこで、Th1/Th2 細胞の両者の活性化をコントロールする制御性 T 細胞の存在が注目されて来ている。

免疫能の成長に伴う変化

ヒトの免疫能は終生一定しているのではなく、個体の成長に伴ってダイナミックに変化している。ナイーブ T 細胞の Th1 細胞へ

分化を誘導する IL-12 は、TLR4 を介する菌体成分 (LPS) の刺激によって抗原提示細胞などから産生されるが、その産生能を LPS 刺激による単球における産生を指標として検討すると、小児期には明らかに低値であり、Th1 への誘導が弱いことが小児期にアレルギー性疾患が発症しやすい要因の一つと考えられる⁵⁾。また、Th1 ならびに Th2 細胞に対して抑制的に働くと考えられる FOXP3 陽性制御性 T 細胞の末梢血 T 細胞集団における比率は、臍帯血においてのみ有意に低値であるが、それ以降は成人に達するまでほぼ一定である。しかし、CD45 分子の発現は成長に伴って大きく変化しており、FOXP3 陽性制御性 T 細胞における機能的な変化が成長と共に起っている可能性が示唆される (図)⁶⁾。

アトピー性皮膚炎患者における FOXP3+CD4+CD25+ T 細胞

そこで、アトピー性皮膚炎 (AD) 患者における末梢血 FOXP3+CD4+CD25+ T 細胞を健康対照と比較検討した⁷⁾。予想に反し、AD 患者の末梢血中では増加しており (図)、重症度の指標である SCORAD 値や末梢血中好酸球数と相関し、かつ症状の軽快に伴って低下していった。一方、CD4+CD25- T 細胞との共培養で検討した細胞増殖に対する抑制能は患者群と対照群で同等であったことより、negative feedback 機構として

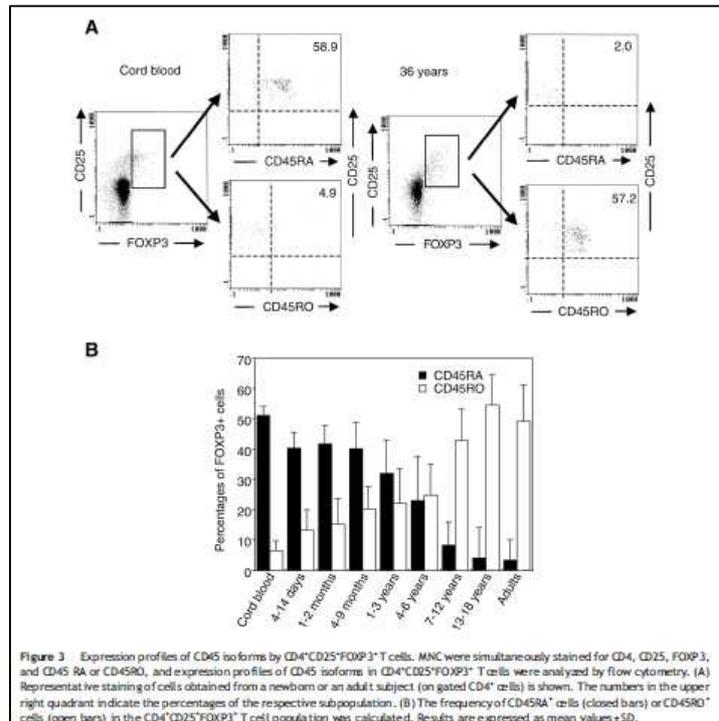


Figure 3 Expression profiles of CD45 isoforms by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cells. MNC were simultaneously stained for CD4, CD25, FOXP3, and CD45RA or CD45RO, and expression profiles of CD45 isoforms in CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cells were analyzed by flow cytometry. (A) Representative staining of cells obtained from a newborn or an adult subject (on gated CD4⁺ cells) is shown. The numbers in the upper right quadrant indicate the percentages of the respective subpopulation. (B) The frequency of CD45RA⁺ cells (closed bars) or CD45RO⁺ cells (open bars) in the CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cell population was calculated. Results are expressed as mean values \pm SD.

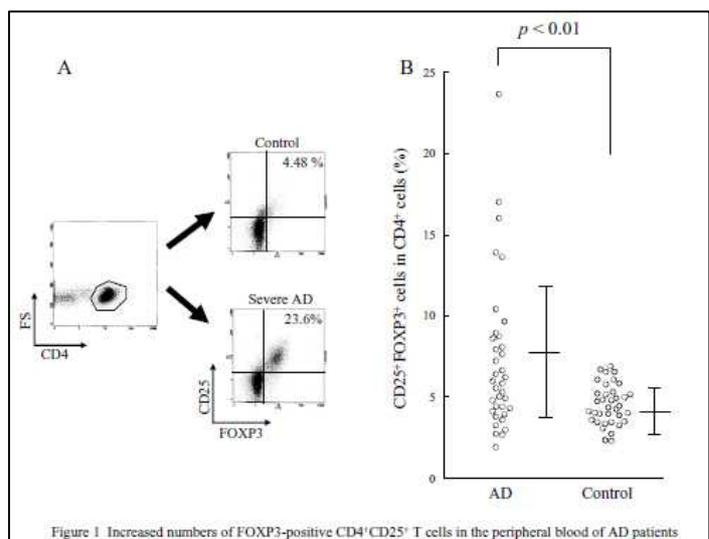
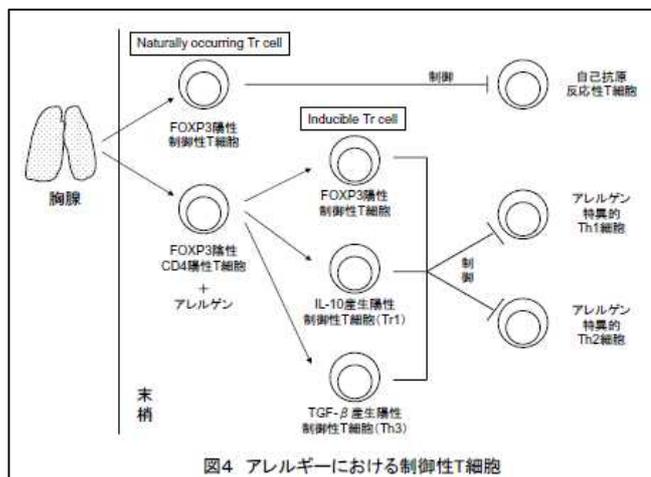


Figure 1 Increased numbers of FOXP3-positive CD4⁺CD25⁺ T cells in the peripheral blood of AD patients

FOXP3 陽性 T 細胞が増加しているとも考えられる。一方、FOXP3+CD4+CD25+ T 細胞集団には CCR6 陽性と陰性のサブタイプが存在し、CCR6 陰性細胞には Th2 タイプの機能があるとの報告もあり、FOXP3 が制御性 T 細胞の完全なマーカーとなり得るかどうかについて議論が残るところである。

おわりに

以上のように、アレルギー疾患の発症ならびに病態における免疫制御システムが徐々に明らかになるにつれ、臨床応用も行われ始めている。具体的には、TLR を介する刺激によって早期から自然免疫能に働きかける試みとして、妊娠後期から乳児期にかけて母親ならびに児に probiotics を投与することによって、その後のアレルギー感作やアレルギー疾患発症の頻度を低下できたとの報告がある。しかし、probiotics には様々な菌種があり、どの菌をどのタイミングで用いるのが効果的かについては不明な点が多く、さらに TLR への反応に遺伝的背景による差異があるとの報告もあり、さらなる研究の積み重ねが必要である。また、花粉症やハチアレルギー患者に対する免疫療法が有効であった例では制御性 T 細胞が増加していたとの報告があり、今後アレルギー特異的な制御性 T 細胞の誘導にどのようなアレルギー成分を用いるのか、効率的な誘導のためにどのような TLR 刺激を同時に行うのがよいのかなど、さらなる検討が必要である。



また、花粉症やハチアレルギー患者に対する免疫療法が有効であった例では制御性 T 細胞が増加していたとの報告があり、今後アレルギー特異的な制御性 T 細胞の誘導にどのようなアレルギー成分を用いるのか、効率的な誘導のためにどのような TLR 刺激を同時に行うのがよいのかなど、さらなる検討が必要である。

謝辞

日々の臨床ならびに研究に協力頂いている小児科アレルギーグループの先生方に、また臨床検体提供にご協力頂いております牧野輝彦准教授を始めとする皮膚科学教室の先生方、そして終始ご指導頂いております小児科学教室宮脇利男教授に深謝申し上げます。

文献

1. 赤澤晃、明石真幸、足立雄一、他．全国小・中学生気管支喘息有症率調査．平成 17 年度厚労科研補助金報告書 Vol 2, p286.
2. 足立雄一、足立陽子、板澤寿子、他．富山県における 3 歳児のアレルギー疾患の発症と環境因子の関係に関する研究．平成 18 年度厚労科研補助金報告書 Vol 1, p315.
3. 足立雄一、伊藤靖典、宮脇利男．アレルギー疾患の制御システム．小児科 49:1223;2008.
4. J Yamamoto, Y Adachi, Y Onoue, et al. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T cells. J. Leukoc. Biol. 68:568;2000.
5. T Itazawa, Y Adachi, Y Okabe, et al. Developmental changes in IL-12 producing ability by monocytes and their relevance to allergic diseases. Clin Exp Allergy 33:525;2003.
6. T Fuchizawa, Y Adachi, Y Ito, et al. Developmental changes of FOXP3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells and their impairment in patients with FOXP3 gene mutations. Clin Immunol 125:237;2007.
7. Y Ito, Y Adachi, T Makino, H Higashiyama, et al. Expansion of FOXP3-positive CD4+CD25+ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis. (submitting)

略 歴

足立 雄一（あだち ゆういち）

E-mail: yadachi@med.u-toyama.ac.jp

1982 年 富山医科薬科大学医学部卒業
同年 同小児科学教室へ入局
1982～92 年 同附属病院・県内外一般病院で臨床研修
1992～95 年 米国ネブラスカ大学呼吸器内科 研究員
1995 年 富山医科薬科大学 助手（小児科）
1998 年 同附属病院 講師（小児科）
2002 年～ 同附属病院小児総合内科 副科長（兼任）
2005 年 10 月～ 富山大学附属病院 講師（小児科）（統合による名称変更に伴い）
現在に至る

臨床・研究分野：

小児科、小児アレルギー（特に、喘息と食物アレルギー）、小児呼吸器疾患
刺激薬の臨床薬理、Th1/Th2 バランス、制御性 T 細胞

所属学会

日本小児科学会（専門医）
日本アレルギー学会（専門医、指導医、代議員、専門医試験問題作成非常任委員）
日本小児アレルギー学会（評議員、喘息治療・管理ガイドライン委員会委員、国際交流委員）
日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会（理事、編集委員、第 23 回学術大会会長）
日本小児呼吸器疾患学会（地区委員、将来構想委員会幹事、気管支ファイバー施行施設として登録）
アメリカ胸部疾患学会、日本免疫学会、日本臨床免疫学会、日本小児感染症学会