

生物系

# アレルギーを起こす免疫記憶T細胞の発見

大学院医学研究院免疫発生学・教授 中山 俊憲



研究の背景

私たちは、「免疫記憶」の研究をしています。毎年、11～12月に接種するインフルエンザのワクチン（予防接種）や子供が受ける三種混合ワクチンなどは、私たちが体内に持っている「免疫記憶」の働きをうまく利用した感染症の予防法です。免疫学の研究が医療に貢献した、大変わかりやすい例です。ワクチンといえば、1980年にWHOによって宣言された「ワクチン接種による地球上からの天然痘の根絶」は医学史上でも大きな出来事でした。最近でも、新型インフルエンザウイルスに対するワクチン製造やヒトパピローマウイルスワクチンによる子宮頸がん予防の公的助成のニュースを記憶されているかたも多いのではないのでしょうか。ワクチン（Vaccine）は、「一度かかった伝染病（感染症）には二度は罹らない、または罹っても軽症で回復する。しかし、別の感染症には効果を示さない。」という経験的な知恵から生まれた予防法ですが、あたかも以前罹った感染症を覚えているような現象なので、「記憶、Memory」という言葉が使われるようになりました。脊椎動物だけが持つ獲得免疫系（適応免疫系）の象徴的な現象で、リンパ球のT細胞やB細胞が主役を果たします。免疫記憶は病原微生物によって引き起こされる感染症に対しては有益なのですが、有害な免疫記憶もあります。アレルギーや自己免疫疾患は免疫の調節の不具合で起こる疾患ですが、たとえば、スギの花粉症の患者には、スギ花粉特異的記憶T細胞がいて（健常者にはいません）、これがあるために毎年花粉症の症状が出ます。有用な免疫記憶を増強させ、有害な免疫記憶を抑制するといった免疫記憶の制御法の開発が待たれています。

研究の成果

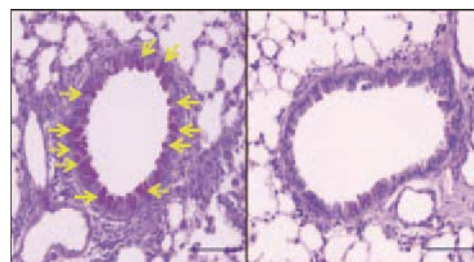
私たちは、アレルゲン（アレルギーを起こす外来物質：抗原）に対する記憶T細胞の研究をしてきました。この記憶T細胞は数が非常に少ないので研究

が遅れていましたが、大量の記憶T細胞を発生させる実験系を新たに樹立し、記憶T細胞を詳しく調べました。細胞表面分子を調べた結果、ある1種類のリンパ球のみがアレルギー反応を起こす能力があることが分かりました。IL-5という生体反応を惹起する物質（サイトカイン）を大量に産生し、アレルギー反応を起こす好酸球という細胞を引き寄せ活性化します。この細胞では、EOMESという転写因子の発現が特異的に下がっており、有害な記憶T細胞になっていることもわかりました。実験的にこの細胞をマウスの体内から除くと、アレルギー疾患（喘息）が起こりませんでした。ヒトの体内にも同じ細胞集団が存在していることも突き止めました。

今後の展望

アレルギー疾患には、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などありますが、特に成人で起こる慢性のアレルギー疾患は、ステロイド剤も効かず、何とか症状はおさえられても完治することはありません。今回のアレルギーを起こす記憶T細胞の発見は、難治性アレルギー疾患の新規治療を開発する上で大きな進歩と言えます。現在、どのような分子をターゲットにしてこの細胞を働かなくすることができるか研究を進めています。「免疫記憶」という現象は、免疫学ならではのユニークな生命現象です。この研究から、免疫学の新たなパラダイムの構築を夢見て研究を続けています。

(A)喘息の起こっている肺 (B)アレルギーを起こす記憶T細胞のない肺



(B)では、粘液（たん）の過剰産生細胞（紫の細胞：矢印）が少ない

【支援を受けた科研費等】

- 平成21年～平成23年 基盤研究 (B) 「メモリー Th1/Th2細胞の形成と機能維持のエピジェネティック制御に関する研究」
- 平成21年～平成23年 厚労科研 「スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確率研究」
- 平成20年～平成24年 グローバルCOEプログラム 「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」

【備考欄】

Endo, Y. et al.: Eomesodermin controls IL-5 production in memory Th2 cells through the inhibition of GATA3 activity. *Immunity*, in press