

免疫寛容とアレルギー

日本大学生物資源科学部食品生命学科食品生命機能学

上野川修一

Key words: allergy — immunological tolerance — oral tolerance

はじめに

免疫系は精巧で複雑な機構である。例えば、①非自己である外敵は攻撃し、自分すなわち自己は攻撃しない、②抗体あるいはT細胞受容体に見られる多様性と特異性、③抗原の特異性の記憶、④さらに非自己でも安全なものと同様に危険なものを識別する機構などの高次の機能がある。

このような機構を正常に機能し維持するため、すなわち“恒常性”を維持するために、多くの免疫反応が動員されている。

その代表的なものとして免疫寛容がある¹⁾²⁾。この免疫寛容は大きく①自己抗原に対して免疫反応が欠如されていたり、抑制されていたりするもの、②外界から入った抗原に対して免疫反応の抑制が誘導されるものに分けられる。

そして、このような免疫寛容が維持されないと、アレルギーや多くの自己免疫疾患が発症するリスクが大きくなる。したがって、この免疫寛容機構が正常に働くことは免疫系の恒常性の維持に絶対的に必須である。

免疫寛容

免疫寛容の内容をまとめたものを図1に示した³⁾。自己抗原に対する免疫寛容は主として胸腺で起こり、T細胞が自己抗原に対して寛容になる

ことである。これを中枢性免疫寛容という。末梢免疫系で起こる自己抗原に対する寛容を末梢性免疫寛容という。

また、外界からの抗原で誘導される免疫寛容は獲得免疫寛容あるいは誘導免疫寛容という。経口免疫寛容をはじめ、大量の抗原投与で起こる免疫寛容、胎児に対する免疫寛容などが代表的なものである²⁾。

免疫寛容とアレルギー

アレルギーは遺伝的要因あるいは環境要因によって免疫応答が異常となった結果起こる過敏反応である。免疫寛容が恒常性の維持・形成のための機構であるのに対し、アレルギーは恒常性の破綻で起こる反応である。免疫寛容を構成する反応は免疫系を抑制する方向に機能している。したがって、この免疫寛容をアレルギーの治療に利用する試みが古くから行われている。

たとえば、アレルギーの減感作療法は獲得免疫寛容の応用である。古くから行われているアレルギーを皮下注射し、アレルギーを治療する方法はこの獲得免疫寛容に基づいたものである。

そして、花粉やダニなどのアレルギーを経口的に投与するアレルギーの治療法は経口免疫寛容を利用したものである。以下に、特にこの経口免疫寛容について述べたい。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

IMMUNOLOGICAL TOLERANCE AND ALLERGY

Shuichi Kaminogawa

Food and Physiological Functions Laboratory, College of Bioresource Sciences, Nihon University

上野川修一：日本大学生物資源科学部食品生命学科食品生命機能学〔〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野 1866〕

E-mail: kamino@brs.nihon-u.ac.jp

免疫寛容

「自己成分に寛容になる機構」
 中枢性免疫寛容
 胸腺や骨髄において自己成分に対して寛容になること
 末梢性免疫寛容
 末梢免疫系において自己成分に対して寛容になること
 「外界から入った抗原に対して免疫寛容状態が誘導され、過敏な免疫応答を避ける機構」
 獲得免疫寛容
 経口免疫寛容、胎児に対する免疫寛容、大量投与に対して起こる免疫寛容、臓器移植における免疫寛容

図 1. 免疫寛容.

経口免疫寛容誘導に関連する要因

寛容原：T細胞エピトープを含むタンパク質、ペプチド
 器官：全身で寛容誘導
 細胞：抗原提示細胞によるCD4T細胞のトレランス誘導
 制御性T細胞によるCDTD細胞のトレランス誘導
 腸内共生菌：無菌状態では誘導しにくい

図 3. 経口免疫寛容誘導に関連する要因.

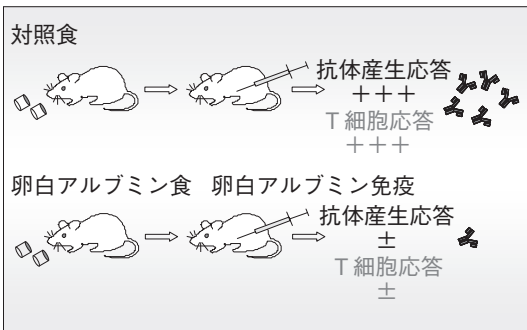


図 2. 経口免疫寛容:経口摂取タンパク質に対する免疫低応答.

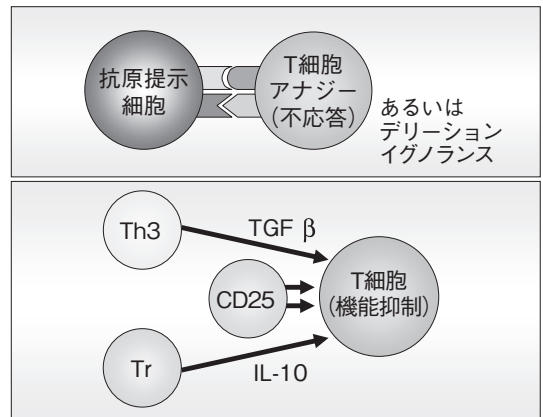


図 4. 経口免疫寛容の機構 (文献9を改変).

経口免疫寛容

経口免疫寛容とは、経口的に投与された抗原に対して全身的な免疫寛容が誘導される現象である(図2)⁴⁾⁵⁾。経口免疫寛容に関わる抗原(寛容原)、器官、細胞などについてまとめたものを図3に示した。

抗原としてはたんぱく質でその構造のT細胞エピトープ領域が誘導に関与する。T細胞は経口免疫寛容の誘導にも関与し、また自身が寛容状態にもなる。経口的に投与された抗原は腸管の免疫系、特にパイエル板に達するが、寛容は全身で認められる。

経口免疫寛容のメカニズム

経口免疫寛容において、T細胞が寛容状態に陥

る道筋としてワイナーらは高容量誘導、低容量誘導を提唱している(図4)⁶⁾⁷⁾。高容量の抗原が経口的に投与された場合の免疫寛容は恐らく抗原提示細胞からの寛容誘導シグナルによってT細胞が不応答状態に陥った結果起こるとされている。このような機構はアナジーと呼ばれている。また、低容量の場合はT細胞の機能を抑制する働きのあるT細胞(Th3)を誘導された結果とされている。最近の研究では、制御性T細胞(Tr)も誘導され、これが作用するのではないかとされている⁸⁾⁹⁾。このような低容量抗原で起こる経口免疫寛容の機構はアクティブサプレッションと呼ばれている⁶⁾。

アナジの分子機構

筆者らは経口免疫寛容において誘導されるアナジにおいてその細胞内情報伝達系や細胞膜に変化が起きていることを明らかにした。すなわち、①アナジ状態の T 細胞においては細胞内で起こる T 細胞活性化のための細胞情報伝達経路のうち、カルシウムを介する経路が抑制されていること、そしてこの時のカスパーゼ 3 と呼ばれるたんぱく分解酵素の活性が高まり、これが情報伝達に参与するたんぱく質を分解すること¹⁰⁾⁻¹³⁾、②そして抗原提示細胞と T 細胞の間に形成される免疫シナプス形成に障害が起きていることなどを明らかにした¹⁴⁾。

すなわち、抗原提示細胞と T 細胞の相互作用、T 細胞内のシグナル伝達に一部障害が起きていることが示された。

経口免疫寛容のアレルギー治療への応用

経口免疫寛容のアレルギーや自己免疫疾患の治療への応用は古くから知られているが、現在でも注目されている方法である⁶⁾。たとえば、スギ花粉症の場合には、患者にスギ花粉から抽出したアレルギーを経口的に与えて治療するのである。他にも図に示すようなアレルギーで試みられている。これまでの結果を総合すると有効とする例も多いが、投与条件の検討など今後の課題も少なくない。しかし、安全であるという点で優れており、研究によってさらなる有効性の向上が期待される。筆者たちも、日本の代表的なスギ花粉症について、そのアレルギーである Cryj2 のペプチドを経口投与することにより IgE 産生を抑制できることを動物実験で証明している¹⁵⁾。

食物アレルギーへの経口免疫寛容の応用

最近になって食物アレルギー治療への経口免疫寛容現象の利用が急展開している¹⁶⁾。筆者も経口免疫寛容は食物アレルギー治療に有効な方法と考えていた。しかし、上記した花粉症やダニアレルギーはアレルギーが感作する部位が眼や鼻などの消化管から離れている粘膜である。これに対して

食物アレルギーの場合は感作する部位が経口免疫寛容の誘導部位と考えられている。経口免疫寛容を誘導するつもりで投与しても消化管で強力なアレルギー反応を起こす可能性がある。

しかし、経口免疫寛容の誘導方法を工夫することにより有望な治療法として広まりつつあるのは経口免疫寛容の基礎研究を行っている者としてその完成を大いに期待したい。

免疫寛容と腸における共生

筆者は腸における腸内細菌と宿主との共生には免疫寛容が関与していると考えている。なぜなら腸においては腸内細菌が宿主と共生するには宿主の免疫系からの攻撃を避けることが必要であるからだ¹⁷⁾。

すなわち大腸には 100 兆個、100 種から 1000 種にのぼる細菌が生息している¹⁸⁾⁻²³⁾。これらの菌は腸管の免疫系をはじめとして内分泌系、神経系と相互作用し、この相互作用を通じて、腸内の健康な定常状態、すなわち恒常性が保たれている。これまでの研究で共生に関与すると思われる腸内細菌の免疫系との相互作用の内容は次のようなものである²⁴⁾⁻²⁷⁾。

たとえば①免疫寛容の誘導、②過敏免疫反応の抑制、③ IgA 産生の促進、④腸管免疫組織の発達などである。これらの中で①の免疫寛容の誘導は共生に特に重要である。そしてその破綻がアレルギー発症につながる。

たとえば、筆者の共同研究者の津田ら²⁸⁾は一般にアレルギー患者に *Bifidobacterium* が少ないことから、この腸内共生菌が腸管免疫の寛容の誘導に関与していると考えノトバイオート系を用いて、そのことを明らかにした。

また、筆者の共同研究者の高橋らは腸管上皮細胞ではグラム陰性の腸内細菌による過敏反応を防ぐために Toll 様受容体 4 (TLR4) の DNA にメチル化が起きていることを見出している²⁹⁾。これらの現象は腸における共生の維持そして免疫的恒常性の維持に免疫寛容が機能しそしてその破綻がアレルギー発症に到ることを示すものであると考えている。

おわりに

免疫寛容は前述したように免疫系の恒常性維持のための反応である。それに対してアレルギーは恒常性の破綻から起こる反応である。免疫系において、両者は逆方向の反応という側面がある。

本論文では免疫寛容とアレルギーの両者の関係のうち主としてアレルギーを抑える手段としての免疫寛容、特に経口免疫寛容を中心に述べた。

しかしながら、もう一つの論点である免疫寛容の破綻とアレルギー発症の免疫学的相互関係については十分に述べる事ができなかった。この問題はアレルギー患者の増加、自己免疫疾患の発症機構とも関わる重要課題である。今後機会があればこの話題についても考えてみたいと思っている。

本論文は2009年岐阜県において開催された日本アレルギー学会における特別講演「免疫寛容とアレルギー」の内容をもとにして作成したものである。

文 献

- 1) Burnet M. The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. Cambridge: Cambridge University Press; 1959.
- 2) Weiner HL. Oral tolerance, an active immunologic process mediated by multiple mechanisms. *J Clin Invest* 2000; 106: 935-7.
- 3) Sprent J, Kishimoto H. The thymus and central tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 609-16.
- 4) Kaminogawa S. Food allergy, oral tolerance and immunomodulation — their molecular and cellular mechanisms. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 1749-56.
- 5) 上野川修一, 久恒辰博, 八村敏志. 経口免疫寛容の分子生物学. 蛋白質 核酸 酵素 1994 ; 39 : 2090-101.
- 6) Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 143-57.
- 7) Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 18: 335-43.
- 8) Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance and TGF-beta-producing cells. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 179-90.
- 9) Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12; quiz 13.
- 10) Asai K, Hachimura S, Kimura M, Toraya T, Yamashita M, Nakayama T, et al. T cell hyporesponsiveness induced by oral administration of ovalbumin is associated with impaired NFAT nuclear translocation and p27 kip1 degradation. *J Immunol* 2002; 169: 4723-31.
- 11) Kaji T, Kaieda I, Hisatsune T, Kaminogawa S. 3-Morpholinopyridone hydrochloride induces p53-dependent apoptosis in murine primary neural cells: a critical role for p21 (ras)-MAPK-p19 (ARF) pathway. *Nitric Oxide* 2002; 6: 125-34.
- 12) Kaji T, Hachimura S, Kaminogawa S. Proteome database of unsensitized CD4 positive T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice. *Electrophoresis* 2003; 24: 3433-44.
- 13) Hachimura S, Kaji T, Asai K, Ise W, Nakayama T, Kaminogawa S. Hyporesponsiveness of CD4 T cells induced in oral tolerance is maintained by selective impairment in the TCR-induced calcium/NFAT signaling pathway resulting from caspase activation. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 344-5.
- 14) Ise W, Nakamura K, Shimizu N, Goto H, Fujimoto K, Kaminogawa S, et al. Orally tolerized T cells can form conjugates with APCs but are defective in immunological synapse formation. *J Immunol* 2005; 175: 829-38.
- 15) Hirahara K, Saito S, Serizawa N, Sasaki R, Sakaguchi M, Inouye S, et al. Oral administration of a dominant T-cell determinant peptide inhibits allergen-specific TH1 and TH2 cell responses in Cry j 2-primed mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 961-7.
- 16) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7.
- 17) Kaminogawa S. Effects of food components on intestinal flora, intestinal immune system and their mutualism. *Biosci Microflora* 2010; in

- press.
- 18) Mitsuoka T, Ohno K, Benno Y, Suzuki K, Namba K. The fecal flora of man. IV. Communication: Comparison of the newly developed method with the old conventional method for the analysis of intestinal flora (author's transl). *Zentralbl Bakteriol Orig A* 1976; 234: 219-33.
 - 19) Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-9.
 - 20) Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe* 2005; 11: 247-51.
 - 21) Steinhoff U. Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora. *Immunol Lett* 2005; 99: 12-6.
 - 22) O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-93.
 - 23) Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res* 2007; 14: 169-81.
 - 24) Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1046S-51S.
 - 25) Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, Lee F, Shroff KE. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. *Dev Immunol* 1998; 6: 13-8.
 - 26) McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001; 3: 1-11.
 - 27) Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J Immunol* 2004; 172: 1118-24.
 - 28) Tsuda M, Hosono A, Yanagibashi T, Hachimura S, Hirayama K, Umesaki Y, et al. Intestinal Bifidobacterium association in germ-free T cell receptor transgenic mice down-regulates dietary antigen-specific immune responses of the small intestine but enhances those of the large intestine. *Immunobiology* 2009; 214: 279-89.
 - 29) Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kamimogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J Immunol* 2009; 183: 6522-9.