

# 不思議な免疫調節のしくみ

## はじめに

皆さんは春先になるとスギ花粉症に悩まされていませんか？今や国民病とも言うべき花粉症なら抗ヒスタミン剤などでその季節を何とか乗り切ることができて、一年中ハウスダスト・アレルギーで鼻炎の人や、気管支ぜんそく、原因不明のアトピー性皮膚炎に苦しむ人たちはより切実に、一日も早く良い治療法や薬が開発さ

れることを待ち望んでいます。

さて、アレルギーは異物を排除する免疫のしくみが行き過ぎて起こることはご存じだと思いますが、なぜ私たちは花粉のような無害なものにまで過剰に反応してしまうようになったのでしょうか？

## 幼少期に免疫のしくみを鍛えることが大切

最近アレルギーの人が増えた主な原因の一つは、行き過ぎた衛生環境にあると考えられています。本来、免疫のしくみは、病気を起こすウイルスやバクテリアの侵入に立ち向かうために長い進化の過程でその基本骨格を獲得した、無くてはならない防衛力です。そして幼少の頃、つまり免疫のしくみがまだ発達していない時期にいろいろなウイルス、バクテリア、カビなどに適度に晒される(教育される)ことで「自然免疫系」という免疫の基本骨格が少しずつ実用に耐えるように鍛えられていきます。

する免疫グロブリンG(IgG)というタイプの抗体タンパク質などを使って感染に立ち向かえるようになります。

つまり、私たちの免疫の基本骨格は生まれつき備わっているものの、うまく動かせるためには「適度に不衛生な環境」で小さい頃からの教育と鍛錬が必要なのです。言うまでもなく幼少期が不衛生過ぎて免疫のしくみが負けてしまって命を落としては元も子もありませんので、「適度に不衛生」がキーポイントです。一度かかると二度と同じ病気にならないという免疫の記憶を維持するためにも、大きくなってからも日常的にある程度の刺激が加えられ続け、いわゆる復習をする必要があると考えられるようになってきました。

すると、免疫を担う白血球の中で司令塔となるTリンパ球、特に「1型ヘルパーT」と呼ばれる細胞を介する免疫のしくみが発達し(図1)、ウイルスに感染した細胞などを破壊するキラーTリンパ球やナチュラルキラー細胞、有害な毒素などのタンパク質を排除

## 成人のアレルギーにはどう対処するか

1型ヘルパーT細胞を介する免疫のしくみが不十分だと、本来は寄生虫感染などに対応する指令塔の「2型ヘルパーT細胞」による命令で、花粉タンパク質のような無害な物質に対してもIgEとは別のタイプのIgEという抗体が盛んに作られ、粘膜などにあるマスト細胞、血液中の、好酸球、好塩基球などの白血球が活性化してアレルギー症状を起こします(図1)。

「誘導性レギュラトリーT」という免疫を抑えるT細胞の発達を促す可能性が指摘されています(図1)。



図1/ヘルパーT細胞のはたらき  
外来の抗原タンパク質などが樹状(じゅじょう)細胞に認識され、取込まれて分解されると、次にT細胞に示され、その後ヘルパーT細胞などに分化する。

成人した後で1型ヘルパーT細胞の発達を促すことは、幼少期より難しいと考えられていますので、症状に応じて抗アレルギー剤やステロイド性炎症剤をうまく使って行く必要があります。アレルギーを起こす物質を少量ずつ服用したりするアレルギー免疫療法を選択するのも一つの手です。なお、最近ではこれが

## 不思議な自己・非自己の識別と維持・調節のしくみ

免疫のとりわけ不思議なところは、自分と自分でない花粉タンパクやウイルスなどの外敵、移植された他人の臓器などの区別、つまり自己と非自己の識別をどうやって私たちの身体が行い、それをどう維持し、調節しているのかという点です。例えば、自分の組織を自分の免疫細胞が攻撃してしまうリウマチ関節炎など

の自己免疫疾患は、この区別が弱い、調節のしくみが不十分であると想定されます。

では、そのしくみはどのようになっているのでしょうか？三十年以上前からそれを司る細胞や分子の存在が想定されていましたが、実体は不明なままです。

## スイッチ・オフのしくみの実現

私たちの研究室では自己・非自己の識別、そしてそれを維持・調節するしくみの実体を研究しています。その結果、外敵の襲来を感知して免疫スイッチをオンにする分子機構と表裏一体となった、スイッチをオフにするしくみの実体がわかってきました(図2)。その一つが、いろいろな体内の分子情報のセンサーとして働く、細胞の表面上にあって細胞内に情報を伝える受容体タンパク質です。20年ほど前に私たちが始めた、IgGの受容体の研究が端緒となって、私たちに実は多様な抑制性の受容体が備わっていることがわかってきたのです。

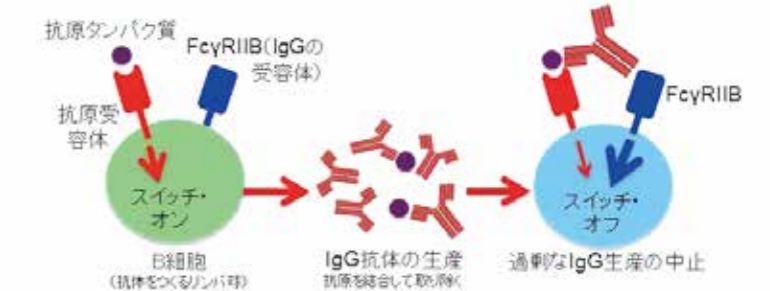


図2/B細胞の免疫グロブリンG(IgG)の生産はFcγRIIBにより抑制  
IgGのB細胞からの生産が過剰になると、FcγRIIBを介してその生産を止めるしくみがある。

つまり、あるタイプのIgG受容体(FcγRIIBといひます)を遺伝的に欠損したマウスを作って、アレルギーや自己免疫疾患を起こさせると、その症状が普通のマウスより重症化します。このことから、FcγRIIBがアレルギーや自己免疫疾患を抑制することがわかりました(図3)。現在では、FcγRIIBはIgGが作られ過ぎて炎症が重症化するのを防ぐ重要な役割を持つことが、免疫学の教科書に載っています。

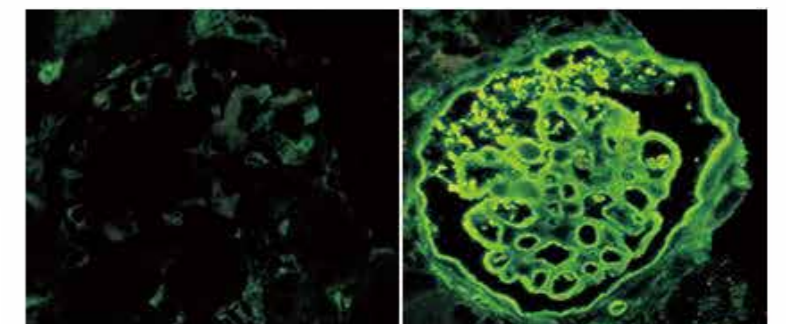


図3/FcγRIIBのないマウスに起こる自己免疫疾患  
FcγRIIBのないマウスに、コラーゲンを注射すると、腎臓に炎症が起こる。左は普通のマウス、右はFcγRIIB欠損マウスの腎臓系球体(しきゅうたい)の蛍光顕微鏡写真。(200倍)

## 抑制のしくみを利用した創薬

今や、人は抗アレルギー剤をはじめさまざまな薬の恩恵に浴しています。これまでの薬づくりのコンセプトは、スイッチ・オンを邪魔する、つまり何かの分子の阻害薬作りです。確かにこれでうまく治まる病気は多いのですが、それでもまだまだ不十分で、新し

い薬作りのコンセプトが求められています。

そこで、私たちは免疫の抑制のしくみを利用してはどうかと考え、いくつか取り組みを始めています。つまり活性化を邪魔するのではなく、私たちに本来備わっている抑制受容体の動きを強めてやるという方向です(図4)。

この考えは案外、実現性が期待できます。例えば、なぜ効くのかかわからないけれども炎症を治めるために実際に使われている、献血血漿から調製されたIgGを多量に投与する治療法が、実はFcγRIIBを刺激することを指摘する論文がいくつかあります。

近い将来FcγRIIBをはじめ、さまざまな抑制性受容体を刺激する薬が次々と登場し、アレルギーやリウマチなどをよりよくコントロールできるようになるのではないかと期待しています。

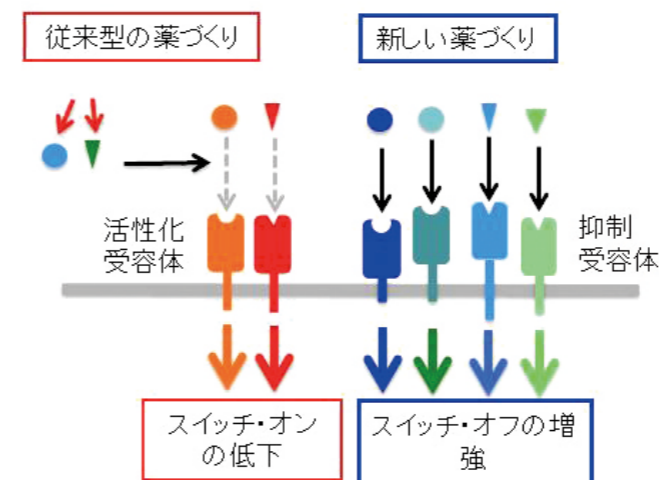


図4/抑制受容体を刺激する新しい薬づくりのコンセプト

### 高井 俊行(たかい としゆき)

1958年生まれ  
現職/東北大学加齢医学研究所 教授  
専門/免疫学  
関連ホームページ/  
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/expimmu/>

