

平成22年12月14日

筑波大学

アレルギー性気管支喘息の予防薬の発見

発表者 島村道夫 筑波大学大学院数理物質科学研究科 研究員
同 学際物質科学研究センター 客員研究員

このたび、筑波大学 大学院数理物質科学研究科 島村道夫 研究員（前 三菱化学生命科学研究所）の研究グループはハーバード大学 Dale T. Umetsu 博士、バーミンガム大学 Petr Illarionov 博士の研究グループなどとの共同研究で、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) が産生するコレステロールの誘導体（コレステリルアシルグルコシド、ChAcG）にアレルギー性気管支喘息（ぜんそく）の予防効果のあることを明らかにしました。

昨今環境汚染物質などへの暴露が引き金となり気管支喘息などのアレルギー性疾患への罹患の危険性が高まっています。これは衛生状態の改善された先進諸国においてより深刻な問題です。いわゆる衛生仮説（hygiene hypothesis）が予測しているのは、幼少時において感染症の原因となる微生物やウイルスにさらされる機会が減少し、これがアレルギー性疾患に冒されやすい体質をつくりだすのではないかと、ということです。

研究グループでは、幼少期でのインフルエンザウイルスへの感染の経験が成長後のアレルギー性気管支喘息に罹患する危険性を減少させることをマウスを使った動物実験で実証しました。これに加え、胃などの消化器官の疾患を引き起こすことが知られているピロリ菌から抽出される物質 ChAcG を新生マウスに投与しておくと同様に成長後の気管支喘息発症を抑えることを発見しました。これはインフルエンザウイルスへの感染やピロリ菌由来の ChAcG の投与により NKT 細胞と呼ばれるリンパ球の一種が優先的に活性化を受け、これらの細胞はアレルギーなどを抑制する因子である IFN- γ を大量に分泌するためであることがわかりました。研究グループでは免疫系発達期にこれらの抗原にさらされる経験が何らかの免疫記憶となつてのこり、これがアレルギーになりにくい体質を形成するのに寄与するのではないかと考えています。因みに成長後にインフルエンザウイルスやピロリ菌 ChAcG の投与をしてもこのような気管支喘息に対する予防効果は誘導されませんでした。

今回の発見から、ピロリ菌がつくる ChAcG をもとにして気管支喘息などのアレルギー性の疾患を効果的に予防する薬の開発が期待されます。

なお、これらの研究成果は、米国医学誌、*Journal of Clinical Investigation* の12月13日付けの電子版に掲載されました。

研究の背景

気管支喘息（ぜんそく）*は種々の刺激物質によって引き起される慢性的な気道の炎症による疾患で、気道過敏症*や気道狭窄(気管が狭くなること)を伴います。その患者数は日本で約300万人、世界では3億人と推定され、小児での罹患率が高い特徴があります。この病気による死亡者数は日本で年間3,000人超、世界では年間25万人超にも及びます。

このうち特に化学物質や花粉、ハウスダストなど、アレルゲンとなる物質により引き起こされるものをアレルギー性喘息と呼び、この病気に罹ると2型ヘルパーT (Th2) 細胞*とよばれるTリンパ球による免疫応答が過剰に働き、この細胞が分泌するIL-4、IL-5、IL-13などのサイトカイン*が肥満細胞や好酸球などの炎症性細胞の活動を活発化させ、結果として気道炎症をひき起こすことが知られています。

気管支喘息の患者数はこの30年間で増大し、この増加と私達を取り巻く環境の劇的な変化との関連が指摘されています。環境汚染物質への暴露の機会の増加は気道の炎症を促し、喘息の危険性を増すとともに、先進国で顕著な衛生状態の改善が却って喘息に罹りやすい体質を生み出しているのではないかと、という「衛生仮説」が唱えられています。これは幼少時にバクテリア（たとえばピロリ菌やアシネトバクターなど）やウイルス（たとえばインフルエンザや肝炎ウイルス）の感染を受けるとその後に喘息に罹る危険性が減少する、という疫学的な調査に基づいています。

一方ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は人口の約50%が感染していると推定されています。この菌は宿主の胃に感染し、胃液を中和しながら生存し、感染が慢性化すると種々の胃の病気をもたらすことが知られています。宿主は菌を排除するために免疫系を発動し、感染情報は1型ヘルパーT (Th1) 細胞*に伝えられ、防御に当たります。ピロリ菌は生存にコレステロールを必要としますが、自分では合成することが出来ないで宿主の細胞から取り込んでしまいます。ところが宿主の免疫系はピロリ菌がコレステロールを取り込んだことを感知して強力に攻撃をしかけます。そこでピロリ菌は取り込んだコレステロールに直ちにグルコースを結合させて宿主の免疫系の攻撃をかわしてしまいます。

今回研究グループは、幼少期にインフルエンザの感染を受けるとナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞)*と呼ばれるリンパ球の1種が働いて成長後の気管支喘息に罹る危険性を低下させることをマウスを使った動物実験で見出しました。加えて幼少期にピロリ菌がつくるコレステロールのグルコース化誘導体 (コレステリルアシルグルコシド、ChAcG, 図1) を投与しておくと同様に成長後の気管支喘息の危険性を低下させることを発見しました。このような予防効果は免疫系の構築が完成していない幼少期における抗原感作によりもたらされるもので、すでに免疫系が完成した成体に同様の処置を施しても予防効果が見られませんでした。

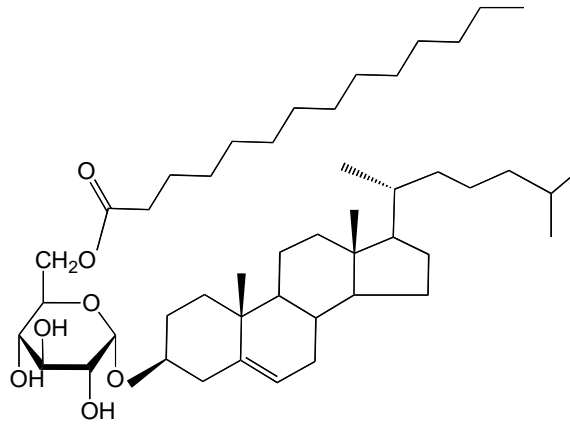


図1 ピロリ菌が産生するコレステリルアシルグルコシド (ChAcG)

研究の内容

まだ免疫系の構築が完成していない哺乳期の2週齢のマウスにインフルエンザA (H3N1型)ウイルスを感染させ、成長後(5週後)アレルゲンとして卵白アルブミン(OVA)を免疫し、実験的に気管支喘息を起こすと、ウイルスを感染させなかったときと比べて気道抵抗値の上昇や気道への好酸球浸潤の程度から判断して病状が顕著に抑えられることが分かりました(図2、Mock-OVA(緑)とH3N1-OVA(赤)の比較)。これに対し免疫系が完成した8週齢のマウスに同様にウイルス感染後気管支喘息を誘導しても、予防効果は見られませんでした(図2、下段)。インフルエンザの感染により2週齢マウスではNKT細胞が急速に増殖し、このうちでも特にCD4-CD8-共陰性の亜種の増殖が優先することが分かりました(図3)。このNKT細胞亜種はTh1細胞の分化、機能増強に与るIFN- γ を多く分泌することから免疫系発達期にウイルス感染を経験するとこれにより誘導されるTh1免疫系の発達が免疫記憶として残り、成長後アレルゲンに暴露したとき過剰なTh2免疫応答が抑えられ、アレルギー病が予防できたのではないかと推測されます。

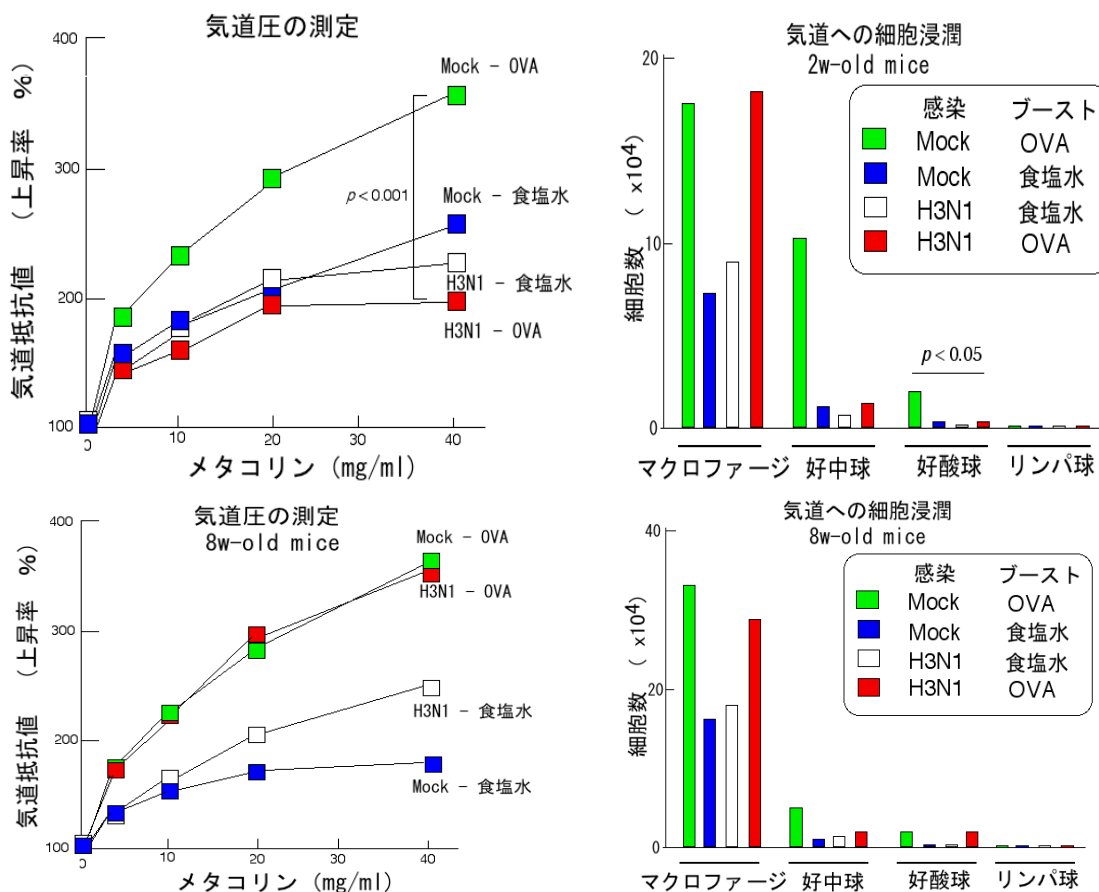
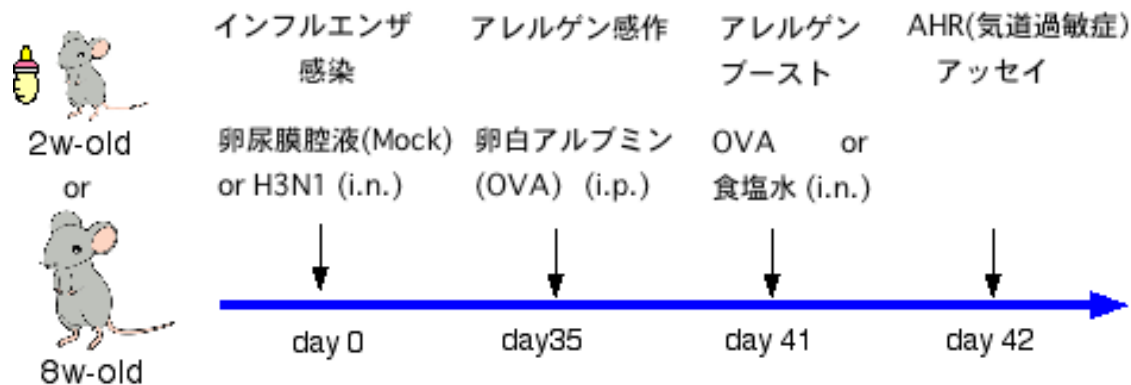
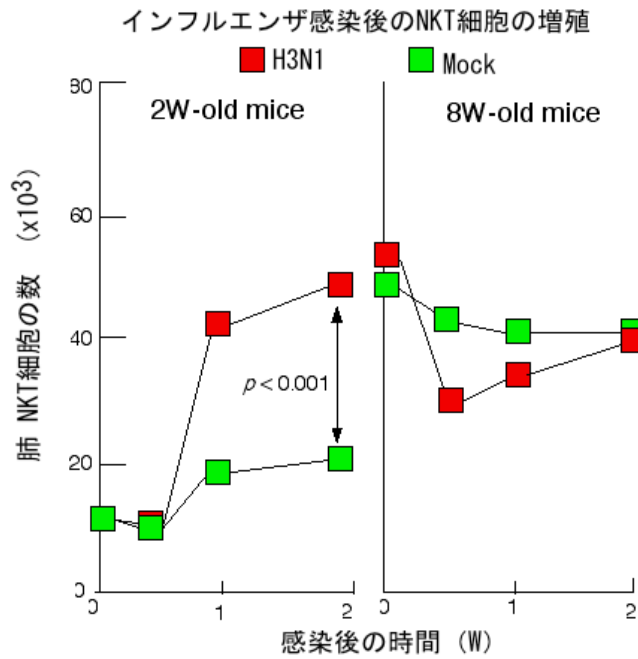


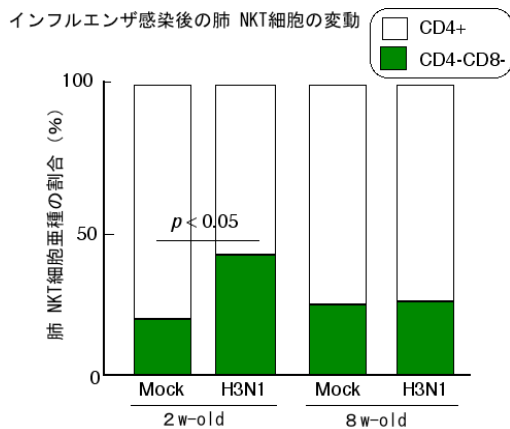
図2 幼少期のインフルエンザ感染は成長後の気管支喘息の発症を抑制する

2週齢(哺乳期)または8週齢(成長後)のマウスにインフルエンザウイルス(H3N1型)を感染させる。対照としてウイルス培養に使う卵尿膜腔液だけを投与したマウスをおく(Mock)。成長後、実験的にOVAに対するアレルギー性の気管支喘息を起こしたときの効果を調べた。気道圧測定において気道抵抗値は専用の呼吸機能測定器で測定し、食塩水だけを吸入させた対照マウスと比較して何%上昇したかを表した。横軸は測定時に吸入させた気道収縮剤メタコリンの濃度を表す。気道への細胞浸潤は肺胞洗浄液中の細胞数測定値を表す。

A



B



C

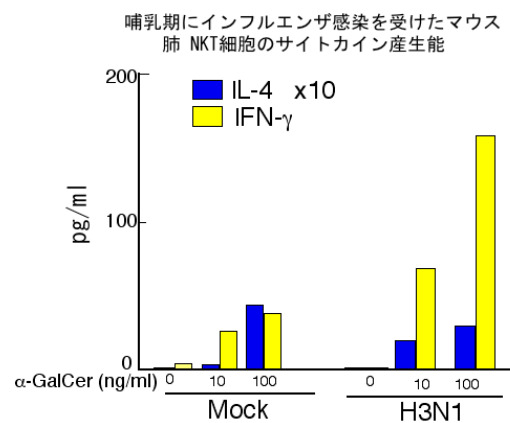


図3 インフルエンザ感染後のNKT細胞数の変動とサイトカイン分泌

A 2週齢または8週齢マウスにインフルエンザウイルス (H3N1) を感染後の肺NKT細胞数の変動を測定し、卵尿膜腔液投与群 (Mock) と比較した。2週齢マウスにおいてのみインフルエンザ感染により急激なNKT細胞の増加が見られた。

B 2週齢または8週齢マウスにインフルエンザウイルス (H3N1) を感染後7週間飼育し、肺のNKT細胞のCD4+ および CD4-CD8- 亜種の割合を測定した。2週齢で感染を受けたマウスではCD4-CD8-亜種の割合が増加した。

C 2週齢で感染を受けたマウスを7週間飼育後、肺NKT細胞を培養下α-GalCerで刺激したときのサイトカイン分泌能を調べた。H3N1感染マウスNKT細胞はIFN-γを優先的に分泌した。

次に哺乳期マウスにピロリ菌由来のコレステロール誘導体ChAcGを投与しておき、成長後、OVA免疫により実験的に気管支喘息を誘導しました。その結果、インフルエンザの感染のときと同様に、気道の炎症が和らぎ、病状が抑えられることがわかりました（図4）。この場合にはNKT細胞の関与がより明確になり、ChAcGを投与するとこれが特異的抗原として働いて直接NKT細胞が活性化され、そのうちでも特にCD4-CD8-共陰性亜種の増殖が優先して起こり、その結果IFN- γ の分泌が亢進することがわかりました。これを契機としてTh1免疫系が増強され、成長後アレルゲンに対する過剰なTh2型応答を抑える何らかの免疫記憶が形成されるのではないかと推測されます（図5）。

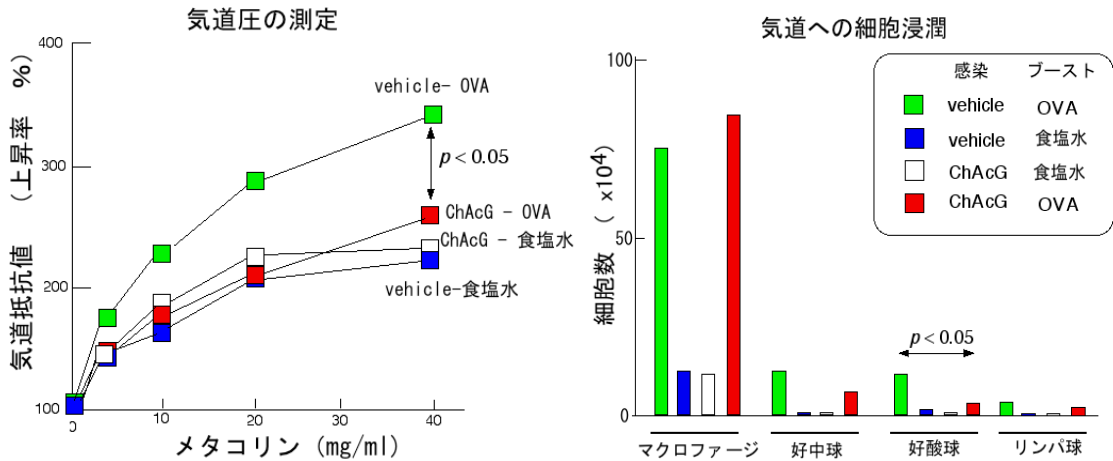


図4 幼少期のピロリ菌由来 ChAcG 投与は成長後の気管支喘息の発症を抑制する。2週齢マウスに ChAcG を投与し、5週間後、実験的に OVA に対するアレルギー性喘息を誘導した。気道圧、および気道への細胞浸潤（肺胞洗浄液中の細胞数）を測定し、ChAcG 投与群（ChAcG-OVA (赤)）と非投与群(vehicle(溶剤)-OVA(緑))を比較した。

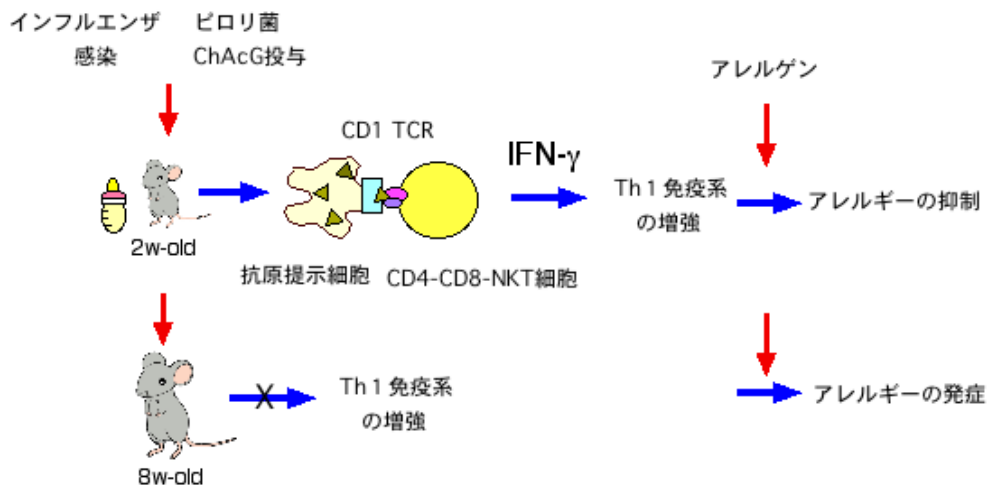


図5 幼少期のインフルエンザ感染やピロリ菌コレステロール誘導体投与により、成長後アレルギーを発症しにくい体質がつけられる。

今後の期待

これまでの気管支喘息の治療はステロイドホルモンによる炎症抑制や、気管支拡張薬（ $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激薬）、アレルギー反応抑制剤（抗ロイコトリエン剤、抗ヒスタミン剤）などによる対症療法が中心で、根本的治癒が難しいのが現状です。今回ピロリ菌産生コレステロール誘導体 **ChAcG** の幼少期における投与により **NKT** 細胞亜種の優先的増殖に端を発した免疫応答が誘導され、これにより喘息に罹りにくい体質が構築される可能性を示しました。この発見は従来に例のない全く新しい作用機序に基づく予防薬開発につながり、社会的要請の高い気管支喘息などのアレルギー性疾患の克服に貢献できるものと考えられます。

コレステロールは生体内で細胞膜成分として、またホルモンやビタミンの前駆体としてからだにとって必須の物質です。これがグリコシル化すると従来知られていなかった免疫系賦活能をもつ物質となり、コレステロールのもつ未知の可能性がここで明らかになりました。この物質は微生物などがもたらす外来抗原としてのみ働くのか、あるいは私達のからだの中でもつくられて免疫系の働きを調節しているのかを明らかにすることは興味深いこれからの課題だと思われま

本件の発表者

筑波大学大学院数理物質科学研究科 研究員
学際物質科学研究センター 客員研究員
島村 道夫 （しまむら みちお）

用語の説明

気管支喘息

種々の刺激物質によって引き起される慢性的な気道の炎症により気道過敏症、気道狭窄を起こす疾患。発作が起こると空気の通り道が狭くなるため、咳、くしゃみ、喘鳴(ぜんめい)、タン、鼻水の排出、呼吸困難などを引き起こす。

アレルゲンの刺激で起こるアレルギー性喘息では、2型ヘルパーT (Th2) 細胞による免疫応答が支配的となり、アレルゲンに対するIgEの産生が高まり、肥満細胞が刺激されてヒスタミンやロイコトリエンなどの化学メディエーターが分泌され、種々のアレルギー反応が起こる。また好酸球と呼ばれる白血球が気道組織に浸潤し、炎症を起こす。

気道過敏症

気道過敏症とは、様々な刺激に対して健康な人では反応しないわずかな刺激でも容易に反応して気道が収縮を起こすこと。気管支喘息の主要な症状のひとつで、健康な人にとってはなんでもない冷気・タバコの煙・線香の煙・香水のにおいなどにも敏感に反応して発作を起こす。気道炎症(気道粘膜に炎症を起こし赤く腫れている状態)が原因と考えられている。

Th1 細胞、Th2 細胞

免疫系の指令塔の役割をするヘルパーT細胞の亜集団。前駆ヘルパーT細胞がIL-12やIFN- γ の作用を受けると1型ヘルパーT細胞(Th1)に分化し、これは抗原刺激を受けるとIFN- γ などのサイトカインを分泌して細胞性免疫を推進する。一方前駆ヘルパーT細胞がIL-4の作用を受けると2型ヘルパーT細胞(Th2)に分化し、これは抗原刺激を受けるとIL-4,IL-5,IL-13などを分泌してB細胞による抗体(含IgE)の分泌を誘導し、液性免疫を推進する。Th1,Th2細胞の分化や働きは互いに拮抗している。両者の働きのバランスが崩れると自己免疫病やアレルギー病に陥りやすくなる。

NKT細胞 (ナチュラルキラー T細胞)

ナチュラルキラー細胞とT細胞の両方の抗原受容体を発現する新規のリンパ球。発現するT細胞抗原受容体の種類が極めて限定され、このため特定の糖脂質だけを抗原として認識して活性化する。それにより直ちに免疫調節機能を持つIL-4、IFN- γ などのサイトカインを大量に分泌する能力がある。このため細胞性免疫と液性免疫の方向付けなど免疫系の制御や、がんの免疫学的監視などのさまざまな役割を担う。

サイトカイン

細胞同士の間で情報交換にあずかるタンパク質。白血球の間での情報交換に与る因子を特にインターロイキンと呼び、ILと略す。