

京都大学大学院医学
研究科発達小児科学
助教 医学博士
八角高裕

平成 5年	京都大学医学部卒業
平成 14年	京都大学大学院医学研究科 博士課程修了
平成 17年	ボストン小児病院免疫部門 リサーチフェロー
平成 20年	現職

アレルゲンに対する免疫寛容に与えるワクチンアジュバンドの影響

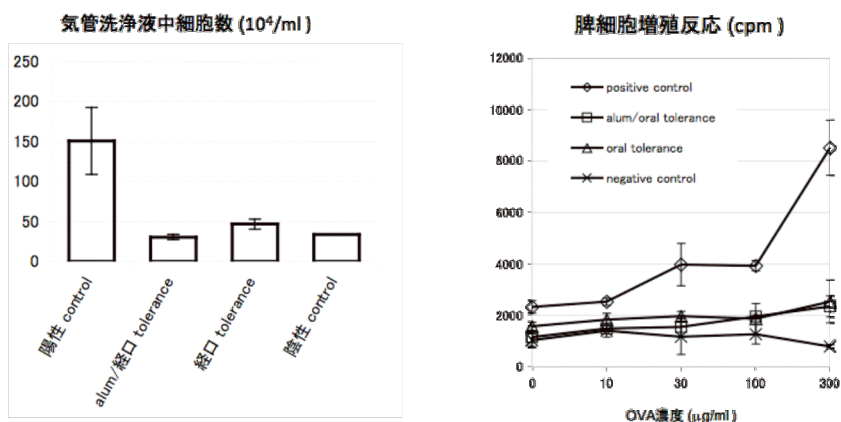
はじめに

近年、アレルギー疾患に罹患する患者数は急激に増加しており、その病態究明と予防・治療法の確立は医学的・社会的に重要な課題の一つである。抗アレルギー剤やステロイド剤の使用により、症状のコントロールはある程度可能になっているものの、根本的な治療法は未だ確立されておらず、この疾患による社会的・経済的損失は計り知れない。アレルギー疾患の本質は、食物や花粉など通常無害である抗原に対する過敏反応であり、これらアレルゲンに対する免疫学的寛容状態が破綻した状態であると考えられる。アレルギー疾患の増加は、社会の近代化と明らかに相関していることから、近代化に伴う環境変化の中に免疫寛容機構を破綻させる要因が存在するものと考えられ、この要因を特定する事が出来れば、アレルギーの発症予防に繋がるものと期待される。アレルギー疾患の発症に於いては、アレルゲンに特異的なヘルパー T 細胞が IL-4 を産生する Th2 細胞へと分化する事が重要なポイントであるが、健常人では免疫学的寛容が成立しているため、T 細胞のアポトーシスや免疫反応を積極的に抑制する T 細胞サブセットが誘導され、Th2 分化は起らないと考えられている。ナイーブ T 細胞の分化には樹状細胞による抗原提示が重要であり、樹状細胞のサブセットや成熟度、サイトカイン産生や共刺激分子の発現の差などにより、どの様な Th 細胞が分化誘導されるかが決定される。つまり、アレルゲンに対する寛容が成立するか、Th2 細胞のプライミングが起きてアレルギーを発症するかは、抗原提示の際の樹状細胞の状態により規定されるものと考えられる。このような観点から、環境変化により生じた何らかの要因が樹状細胞に機能的な変化をもたらし、免疫寛容の誘導が阻害される事によってアレルギーの発症が増加しているものと推察される。アレルギー疾患の増加と衛生環境の改善による感染症の減少の相関が言われて久しく、TLR を介した感染刺激が樹状細胞に変化をもたらし、免疫寛容の誘導に一定の影響を与える事が報告されてい

るが、これだけで全てを説明出来る訳ではない。感染症が減少した大きな要因に予防接種や抗生剤の普及が挙げられるが、これらは直接的・間接的に樹状細胞の状態に影響を与えると考えられるため、免疫寛容獲得の過程にも影響を与えていると推察される。最近、多くの予防接種にアジュバンドとして含まれるアルミニウム化合物が、樹状細胞に変化を引き起こす事が報告された。又、抗生剤の使用は常在細菌叢に変化をもたらし、免疫応答に大きな影響を与える事が示されている。本研究は、予防接種に含まれるアジュバンドや抗生剤の使用などが免疫学的寛容の成立に与える影響を検討し、そのメカニズムの解析を通じて、効率的な寛容の誘導とアレルギー疾患の予防を目指すものである。

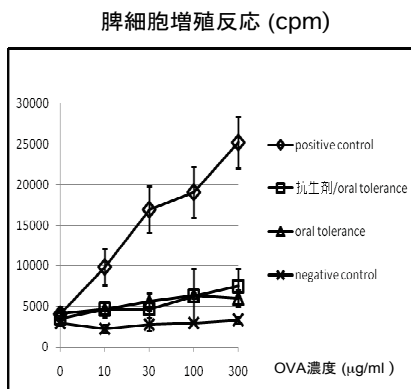
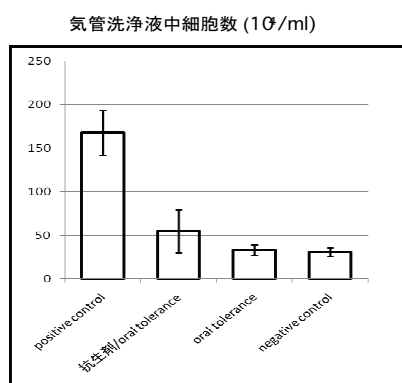
経口トレランスの誘導に与えるアジュバンドの影響の検討

BALB/c マウスを卵白アルブミン (OVA) と alum を用いて腹腔内感作し、7日後から3日間 OVA を気道内投与すると、OVA 特異的アレルギー性気道炎症が誘発される。このモデルに於いて、感作の10日前から OVA を3日間経口投与しておく、OVA に対する経口トレランスが成立し、気道の炎症と、所属リンパ節並びに脾臓単核球の OVA に対する増殖が抑制される。この経口トレランス誘導に与えるワクチンアジュバンドの影響を検討するため、OVA の経口投与開始前日に alum を皮下投与して、その影響を見る事とした。結果として、alum の皮下投与の有無に関わらず OVA の経口投与によりトレランスが誘導された。



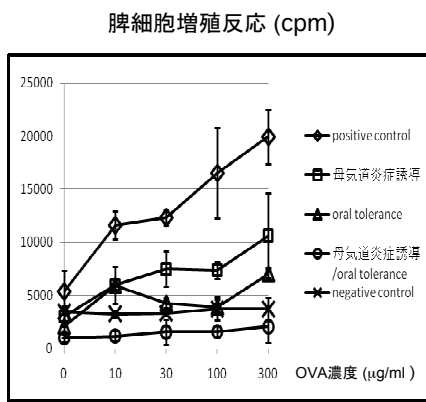
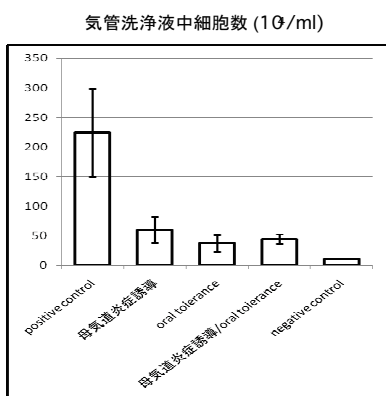
経口トレランスの誘導に与える内服抗生剤の影響の検討

近年感染症が減少した要因に、予防接種と並んで抗生剤の普及が挙げられ、アレルギー疾患との関連性が示唆されている。抗生剤の使用は常在菌に大きな影響を与え、後の免疫反応に影響を与える事が示されており、更に、無菌状態で飼育されたマウスには経口トレランスが誘導され難い事も報告されている。これらの事から、抗生剤の使用は経口トレランスの誘導に大きな影響を与える事が予想される。以上の仮説を検討するため、マウスに1週間抗生剤を経口投与し、腸内細菌叢に変化を与えた後でも経口トレランスが誘導されるか否かを検討したが、この場合も、抗生剤の使用に関わらず、OVA の経口トレランスが誘導された。



母親の抗原感作が子供の経口トレランス誘導に与える影響の検討

アレルギー、特に食物性アレルギーに対する感作は、胎生期や出生直後から経胎盤・経母乳経路で成立している事が唆されている。又、母親のアレルギー体質が子供のアレルギー発症と密接に関連していることは周知の事実である。そこで、母親の抗原感作が、出生した子供の当該抗原に対する経口トレランス誘導に与える影響を検討する事とした。予め OVA による気道炎症を誘発した雌マウスを正常雄マウスと交配し、出生した仔マウスの OVA に対する経口トレランス誘導を比較したところ、OVA 非感作母マウスから出生したマウスと差が認められなかった。しかし、興味深いことに、OVA 感作母マウスから出生したマウスは、経口トレランスの誘導なしでも、OVA による気道炎症が引き起こされ難い事が判明した。



考察と今後の展望

今回、経口免疫トレランスの誘導過程に於いて、ワクチンアジュバンドの投与並びに抗生剤の内服が与える影響を検討したが、どちらの実験でもはっきりとした阻害効果は認められなかった。予想された結果が得られなかった訳であるが、実際の経口免疫トレランスは、出生早期、特に抗生剤の影響を受けやすい腸内細菌叢形成時期に獲得されると思われる、成体マウスを使った実験では再現できない可能性があると思われる。今後、新生児マウスを使った実験系を構築し、影響を検討してみたいと考えている。

当初予定していた実験系で予想通りの結果が得られなかった為、母親のアレルギーが子供の当該抗原に対する感作や経口トレランスの誘導に与える影響を検討してみたところ、母マウスにアレルギー性気道炎症を誘発すると、仔マウスの当該抗原特異的なアレルギー性気道炎症が抑制される事が示された。詳細な機序は不明であるが、母マウスに投与された OVA が経胎盤的・経母乳的に仔マウスに伝わる事により、トレランスが誘導された為と思われるが、この事実は、アレルギー疾患を有する母親の一般的なアレルゲン摂取に対して重要な意味を持つ。母親がアレルギー体質を有する場合、その子供のアレルギー疾患（特に食物アレルギー）発症を防止する目的で、妊娠中から卵や牛乳などの主要食物アレルゲンを除去する試みがなされてきたが、有効性は示されていない。今回の実験結果は、たとえ母親にアレルギー性疾患があっても、妊娠前後には積極的にアレルゲンを摂取した方が、子供の当該アレルゲンに対する感作を抑制出来る可能性を示唆している。今後、母マウスから仔マウスへの抗原移行機序や、仔マウスのトレランス誘導機構を解明する事により、アレルギー疾患予防法確立の糸口としたいと考えている。

謝辞

本研究を助成して頂きましたサッポロ生物科学振興財団に心より感謝申し上げます。又、研究助成候補者としてご推薦下さいました中畑龍俊先生に御礼申し上げます。