

解禁日時:平成 29 年 1 月 17 日(火)午前 5 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 1 月 13 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「希少細胞である好塩基球によるアレルギー誘導の謎が解けた！」 — 驚くべき離れ業「トロゴサイトーシス」を駆使 —

【ポイント】

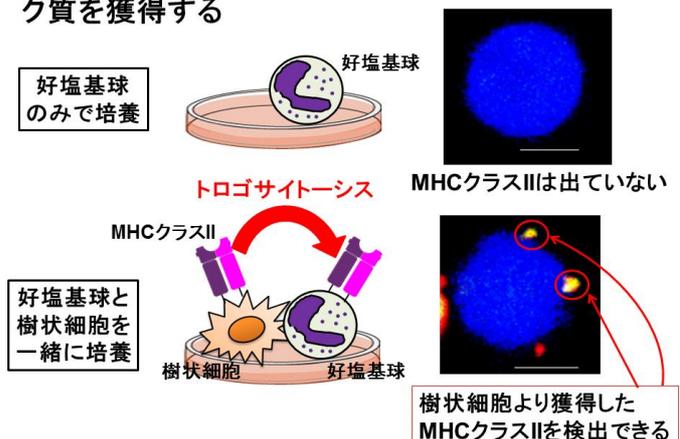
- これまで、樹状細胞、好塩基球、T細胞のアレルギーへの関与が報告されていましたが、その連携プレーの詳細は不明でした。
- 本研究で、好塩基球が仲介役となって、樹状細胞からT細胞へとアレルギー情報を伝達する巧妙な仕組みがあることを明らかにしました。
- 今回の発見をさらに詳細に研究することで、様々なアレルギー疾患の病態解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・免疫アレルギー学分野の烏山一教授(副学長・理事)の研究グループは、好塩基球がトロゴサイトーシスという巧妙な仕組みによって樹状細胞からアレルギー情報を捕捉し、さらにT細胞に伝達することでアレルギー誘導型T細胞を生み出すという巧妙な仕組みがあることを明らかにしました。この研究は科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業(CREST)ならびに文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで行われ、その研究成果は国際科学誌 Proceedings of National Academy of Sciences USA(米国科学アカデミー紀要)に、2017年1月16日午後3時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。筆頭著者は、研究医を育成する「研究者養成コース」博士課程の大学院生です。

【研究の背景】

アトピー性皮膚炎や喘息に代表されるアレルギー疾患の患者数は年々増加しており、今や日本の人口の3割ほどが罹患している「国民病」ともいえる疾患です。しかしながら、アレルギー疾患の根本的な治療法は未だ確立されておらず、その病態解明が急がれています。

図1. 好塩基球は樹状細胞よりMHCクラスIIタンパク質を獲得する



アレルギー反応は花粉やハウスダストといった本来無害なはずの異物に対して免疫システムが過剰に反応することで引き起こされると考えられています。このアレルギー反応においては、T細胞(Tリンパ球)の一種であるTh2細胞が重要な働きをします。無垢なT細胞(ナイーブT細胞)は、花粉などのアレルゲンと出会うことによって、Th2細胞^{注1)}に変化(分化)します。この際、抗原提示細胞^{注2)}と呼ばれる特殊な細胞が重要な役割を果たしており、MHCクラスII^{注3)}分子を介してアレルゲンをナイーブT細胞に手渡(抗原提示)します。これと同時にナイーブT細胞がもうひとつの刺激(インターロイキン4)を受けると、アレルギー誘導型のTh2細胞が誕生します。従来、樹状細胞が抗原提示細胞として機能し、樹状細胞とは異なる細胞がインターロイキン4を産生・供給し、分業することでTh2細胞が導かれるものと考えられていました。ところが2009年に、好塩基球(血中を流れる白血球のわずか0.5%を占めるに過ぎない希少な血球細胞)が、抗原提示とインターロイキン-4産生の二役をひとりでこなしてTh2細胞を誘導するというセンセーショナルな報告がなされました。これを契機に、好塩基球によるMHCクラスII分子の産生とその抗原提示能力が注目されるようになりましたが、それを肯定する実験結果が出される一方で、否定する報告も出されるなど混沌とした状況がつづいていました。そこで本研究では、この難題に正面から挑戦し、ついに謎解きに成功しました。

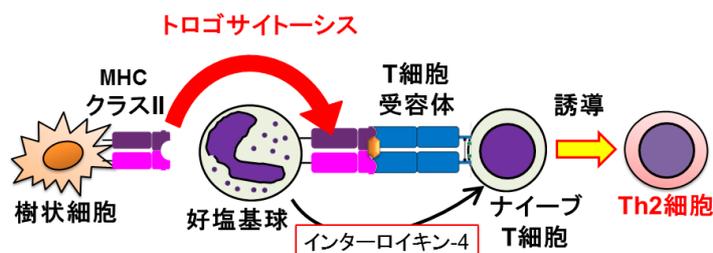
【研究成果の概要】

まず、好塩基球の細胞表面にMHCクラスII分子が検出できるにも関わらず、好塩基球自体はMHCクラスII分子を産生していないという不思議な現象を見いだしました。生体内から取り出した好塩基球はMHCクラスII分子を細胞表面に出していませんでしたが、MHCクラスII分子を沢山出している樹状細胞といっしょに培養すると、なんと樹状細胞の表面上にあったMHCクラスIIが好塩基球の表面に移動することが分かりました(図1)。詳細な解析から、この移動はトロゴサイトーシス^{注4)}と呼ばれるメカニズムによっておこることが分かりました。トロゴサイトーシスとは、2つの異なる細胞がくっつきあうことで、片方の細胞上にあったタンパク質が別の細胞上に移動する現象を指します。

さらに解析を進めていくと、好塩基球は、トロゴサイトーシスを巧みに利用して、MHCクラスII分子だけでなくアレルゲン分子もいっしょに樹状細胞から譲り受けてナイーブT細胞に手渡す(抗原提示する)とともに、自ら産生したインターロイキン4をナイーブT細胞に供給して、アレルギー誘導型のTh2細胞へと変身させることが明らかとなりました(図2)。

以上の結果から、好塩基球はMHCクラスII分子を自主生産できないため抗原提示細胞の能力を本来有しないが、トロゴサイトーシスというメカニズムを巧みに利用して樹状細胞からMHCクラスII分子とアレルゲンを捕捉することでT細胞に抗原提示をして、アレルギー病態の形成に寄与するという新事実が判明しました。

図2. 好塩基球が樹状細胞と共同してTh2細胞を導くメカニズム



【研究成果の意義】

好塩基球が抗原提示細胞として機能するかどうかに関して、支持するデータと支持しないデータが報告され、なぜそのような違いが出るのか大きな謎とされてきました。本研究により、好塩基球が、トロゴサイトーシスという離れ業を駆使して樹状細胞から MHC クラス II 分子を捕捉することにより抗原提示能を獲得することが明らかとなり、これまでの研究で報告されていた好塩基球の抗原提示能に関する食い違いがなぜ起こるのかをきちんと説明できるようになりました。本研究によって解明された新たなメカニズムをさらに解析していくことにより、アレルギー状態を改善する新規治療法の開発への応用が期待されます。

【用語の解説】

注 1) Th2 細胞

Th2 細胞は、免疫反応を助ける役割を持つヘルパーT細胞の一種である。Th2 細胞は本来、寄生虫などを排除する役割を担っていたが、花粉やハウスダストなどの無害な異物に対しても反応してしまいアレルギー反応を誘導することが知られている。

注 2) 抗原提示細胞

花粉などの抗原が外界から侵入した際に抗原を認識し、T 細胞に抗原を提示する役割を持つ細胞群。もっとも有名な抗原提示細胞として樹状細胞が知られる。樹状細胞は皮膚や肺、腸管などの組織中に存在しており、周囲に樹状の突起を伸ばしているという細胞形態からこのように命名された。

注 3) MHC クラス II

主要組織適合抗原複合体(Major Histocompatibility Complex)クラス II と呼ばれるタンパク質。抗原提示細胞がヘルパーT 細胞に抗原情報を提示する際に用いられる分子として知られる。

注 4) トロゴサイトーシス

トロゴ(trogo-)とは古代ギリシャ語で「かじる」という意味で、ある細胞が別の細胞上にあるタンパク質を膜ごとかじり取ってしまう現象を指している。2002 年に Joly と Hudrisier によって命名された。リンパ球におけるトロゴサイトーシスはこれまでも報告されていたが、好塩基球でトロゴサイトーシスが起ることを示したのは本研究が初めてである。

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
免疫アレルギー学分野 烏山 一(カラスヤマ ハジメ)
TEL:03-5803-5162 FAX:03-3814-7172
E-mail: karasuyama.mbch@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp