

報道関係各位

2020年4月2日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「舌下粘膜に現れるCD206陽性マクロファージは、舌下免疫療法の免疫抑制に関わる」 — 口腔粘膜での免疫抑制メカニズムを解明 —

【ポイント】

- 舌下免疫療法は、長期に渡りアレルゲンを舌下に繰り返し投与することで、アレルギー症状を緩和する治療法です。
- 抗原反復塗布で、舌下粘膜における CD206⁺陽性細胞の割合が増加することを明らかにしました。
- CD206 陽性マクロファージは、ホメオスタシス維持及び免疫抑制に関連する遺伝子を強く発現していました。
- CD206 陽性マクロファージは、プロフェッショナルな抗原提示細胞である樹状細胞の能力を低下させることで、T 細胞応答を抑えていました。
- CD206 陽性マクロファージに発現している分子をターゲットとする、新たな免疫制御法の開発が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子免疫学分野の永井重徳准教授および同大学院生ヤン・ユエらの研究グループは、舌下への抗原反復塗布により舌下粘膜に現れる CD206 陽性マクロファージが、免疫寛容^{*2}に関わることを見出しました。この研究は、文部科学省研究費補助金の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 International Immunology に、2020年3月4日にオンラインで発表されました。

【研究の背景】

花粉症やダニアレルギーに対する治療(脱感作療法)として、原因となる花粉やダニエキス(アレルゲン)などを、舌下に長期に渡り投与する治療法(舌下免疫療法)が本邦で行われていますが、どのような免疫細胞が関わっているか、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。

抗原提示細胞である樹状細胞は、外来抗原を捕捉し自然免疫応答を起動させるとともに、その抗原情報を T 細胞に伝えて獲得免疫応答を起動する免疫システムの司令塔の役割を果たしています。口腔粘膜は、皮膚と同じ重層扁平上皮からなり、免疫学的な観点からも皮膚に近いと考えられてきましたが、実際には皮膚と口腔粘膜間の樹状細胞の分布や機能には大きな違いがあります。本研究グループはこれまでに、舌下粘膜へ抗原

を反復塗布することによって、典型的な樹状細胞に代わり、形態がマクロファージに似た CD206 陽性細胞の割合が増加することを見出し、CD206 陽性細胞が舌下免疫療法における免疫寛容に関与することを明らかにしました(Vaccine, 2014)。しかし、この CD206 陽性細胞の性状については、これまで明らかになっていませんでした。マクロファージの分化・機能は、組織環境に大きく影響を受けることが知られており、炎症反応に関わる古典的なマクロファージ(M1 型)だけでなく、免疫を抑制するマクロファージ(M2 型)が誘導されることも近年明らかにされ、M2 型マクロファージは免疫寛容に関与すると考えられています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、ハプテン抗原として FITC を反復塗布した舌下粘膜から免疫細胞を分離して、CD206⁺ 細胞がどのような特徴を持つ細胞であるかを検討しました。その結果、CD11b, CD11c 及び CD206 分子の発現パターンから、CD206 陽性細胞は CD11b を中程度発現する CD11c 陰性細胞であり、単球マーカー分子 Ly6C の発現が低く、組織マクロファージマーカー分子 F4/80, CD169 及び TIM-4 を発現していたことから、組織に定着するマクロファージと考えられました。また、抗原提示に必要な MHC クラス II 分子や、T 細胞活性化に必要な共刺激分子 CD80, CD86 の発現は低く、T 細胞を活性化する能力は弱いと推察されました。さらに、マイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析により、ホメオスタシス維持及び免疫抑制に関わる分子をコードする遺伝子群、さらに M2 型マクロファージに特徴的な *Fizz1*, *Aldh1a1*, *Aldh1a2* も強く発現していました。

生体内における CD206 陽性マクロファージの役割を探るため、マウス舌下粘膜へ FITC を反復塗布し、舌下粘膜に CD206 陽性マクロファージの割合が多い状態を誘導してから、抗原を舌下投与して、所属リンパ節において抗原に対する T 細胞応答を調べました。すると、FITC1 回塗布群と比較して T 細胞の増殖が抑えられ、炎症性サイトカイン IFN- γ を産生する T 細胞の割合が減少する一方、免疫抑制性 T 細胞の割合が増加したことから、CD206 陽性マクロファージが、免疫寛容に関わることを示唆されました。

この免疫抑制メカニズムの1つとして、CD206 陽性マクロファージが樹状細胞を介して、間接的に T 細胞応答を制御していることが推察されました。そこで、CD206 陽性マクロファージと樹状細胞を共培養したところ、CD206 陽性細胞から産生される抗炎症性サイトカイン IL-10 によって、MHC クラス II 陽性 CD86 高発現樹状細胞の割合、および Th1 応答に関わるサイトカイン IL-12 を産生する樹状細胞の割合が、CD206 陽性マクロファージによって抑えられることが明らかになりました。

【研究成果の意義】

舌下粘膜への抗原反復塗布によって増加する CD206 陽性細胞は、粘膜組織に定着する寛容マクロファージであることが見出されました。この細胞は舌下粘膜において、樹状細胞に働きかけることによって、その抗原提示能を弱めて間接的に T 細胞応答を抑制し、免疫寛容を誘導することが示されました。この舌下粘膜 CD206 陽性マクロファージをターゲットとする新たな免疫制御法の開発に繋がることが期待されます。

【用語の説明】

*1 CD206

マクロファージマンノース受容体 (MMR) と呼ばれる C 型レクチンの一種。M2 型マクロファージに特徴的に発現していることが知られている。

*2 免疫寛容

特定の抗原に対して、抗原特異的に免疫応答を抑制する反応。

【論文情報】

掲載誌: International Immunology

論文タイトル: Tolerogenic properties of CD206⁺ macrophages appeared in the sublingual mucosa after repeated antigen-painting.

【研究者プロフィール】

永井 重徳 (ナガイ シゲノリ) Nagai Shigenori

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子免疫学分野 准教授

・研究領域

免疫学



杨 玥 (ヤン ユエ) Yang Yue

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子免疫学分野 大学院生

・研究領域

免疫学



【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
分子免疫学分野 永井 重徳(ナガイ シゲノリ)
TEL: 03-5803- 4769 FAX: 03-5803- 5935
E-mail: nagai.mim@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務秘書課広報係
〒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