

2006年12月18日
独立行政法人 理化学研究所

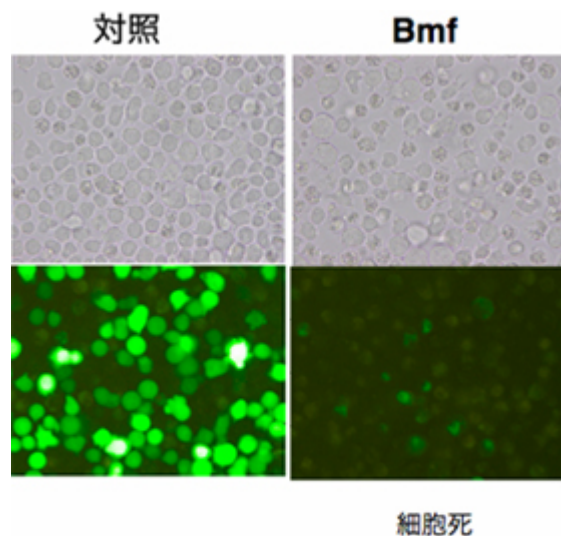
結核菌ワクチン「BCG」がアレルギーを抑制する機構を解明

- 衛生仮説によるアレルギー増加を実験的に証明 -

花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息に代表されるアレルギーに悩まされる人たちは、この20年間で先進国を中心に急激に増加し、今や国民の30%が罹患している、と言われています。これは、衛生環境が向上し、ばい菌や寄生虫などに汚染されることがなくなったため、とする「衛生仮説」で説明されています。例えば、結核予防に広く用いられている、結核菌を弱毒化したBCGワクチンを接種すると、アレルギー症状が緩和することが報告されています。しかし、そのメカニズムは謎のままとなっていました。

理研免疫・アレルギー科学総合研究センターの免疫制御グループは、千葉大学大学院医学研究院との共同研究で、細菌成分がアレルギーを制御する仕組みを明らかにすることに成功しました。衛生環境の向上に逆行する、結核菌を弱毒化したワクチン「BCG」の接種が、「ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)」と呼ばれるリンパ球を活性化し、「免疫グロブリンE (IgE)」という抗体(アレルギーの原因)を産生する「Bリンパ球」を細胞死へ導くという衛生仮説を裏付ける新たな機構を発見したのです。

また、NKT細胞がIgE抗体産生を抑制する仕組みは、ヒトにも存在するだけでなく、この仕組みの異常でIgEが減少しない個体が存在し、遺伝的背景といった衛生仮説以外の要因が存在する事もあることが解りました。この発見は、BCGや細菌構成成分などを用いたアレルギー治療法の開発や、アレルギー発症のメカニズムの研究を大きく促進することになります。



(写真) IgEを産生するBリンパ球は細胞死を誘導する分子「Bmf」によって細胞死をおこす。その結果、アレルギーの原因となるIgEが低下する。

2006年12月18日
独立行政法人 理化学研究所

結核菌ワクチン「BCG」がアレルギーを抑制する機構を解明

- 衛生仮説によるアレルギー増加を実験的に証明 -

◇ポイント◇

- ・細菌成分が「ナチュラルキラーT細胞」を活性化し、アレルギー反応を制御
- ・アレルギーの原因「IgE」を産生するBリンパ球の細胞死を選択的に誘導
- ・遺伝的背景といった衛生仮説以外の要因も存在

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、結核予防として利用されてきたBCGがアレルギー反応を抑制する仕組みを初めて明らかにしました。これは、理研免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長、免疫制御グループグループディレクター）、千葉大学大学院医学研究院（岡本美孝教授、中山俊憲教授）による共同研究の成果です。

アレルギー疾患は、この20年間で先進国を中心に急激に増加し、今や国民の30%が罹患していると言われていています。アレルギー増加を説明する仮説の一つとして、衛生環境の向上により、幼少時に感染性病原体に暴露する機会が減ったことが、アレルギー疾患の増加と関係しているという「衛生仮説」が提唱されてきました。結核予防のため接種してきたBCGは、結核菌を弱毒化したワクチンですが、BCGワクチンの接種を受けるとアレルギーの発症率が下がることが報告され、アレルギー疾患の治療に役立つのではないかと期待されています。しかし、BCGがどうしてアレルギーに効果的なのか、といった具体的なメカニズムは不明なままでした。

花粉症、アトピー性皮膚炎、喘息といったアレルギーは、「免疫グロブリンE (IgE)」という抗体をBリンパ球が産生することで生じます。今回、BCGが、自然免疫受容体^{*1}を介して、「ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞) ^{*2}」と呼ばれるリンパ球を活性化し、IgEを産生するBリンパ球を細胞死へ導くという機構を発見しました。その結果、アレルギーの原因であるIgEが劇的に減少することがわかりました。また、NKT細胞がIgE抗体産生を抑制する仕組みは、ヒトにも存在するだけでなく、この仕組みの異常でIgEが減少しない個体が存在し、遺伝的背景といった衛生仮説以外の要因が存在する事もあることが解りました。

アレルギーを制御する新しい仕組みを発見した本研究の成果は、今後、BCGや細菌構成成分などを用いたアレルギー治療法を開発する上で、また、アレルギー発症のメカニズムを研究する上で重要です。

本研究の成果は、米国の科学雑誌『*The Journal of Experimental Medicine*』12月25日号に掲載されます。

1. 背景

喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患は、この20年間で先進国を中心に急激に増加しました。例えば日本や米国では1980年と比べ、喘息の

発症率は二倍近く増加しています。その原因を説明する仮説の一つとして、「衛生仮説」が考えられてきました。衛生環境が向上し、また、抗生物質が多用されるようになり、幼少時に感染性病原体に暴露される機会が減ったことが、アレルギー疾患の増加と関係しているという考えです。例えば結核菌を弱毒化した BCG ワクチンは、結核予防のために広く用いられていますが、この弱毒化した結核菌 (BCG ワクチン) の接種によってアレルギー症状が緩和することが報告され、アレルギー疾患の治療に役立つのではないかと期待されています。しかし、これまで、衛生仮説を証明するメカニズムははっきりせず、BCG がどうしてアレルギーに効果的なのか、といった具体的な仕組みは分からないままでした。

2. 研究手法と成果

研究グループは、BCG をマウスに接種し、NKT 細胞と呼ばれるリンパ球が 25% 以上増加し、抗原特異的な IgE の濃度が低下することを見いだしました。NKT 細胞は、免疫系をコントロールするために重要と考えられている免疫担当細胞です。そこで、NKT 細胞がアレルギー発症に関係する IgE の減少を制御するのかどうか確認するため、遺伝的に NKT 細胞を欠損したマウスに BCG を接種したところ、IgE 濃度は低下しませんでした。このことから、BCG によるアレルギー反応の抑制には、NKT 細胞が重要であることがわかりました。

次に、BCG によって活性化した NKT 細胞がどのようにしてアレルギー反応を抑制するかを調べるために、近年新しく発見されたサイトカインの一つ「インターロイキン 21 (IL-21)」に着目しました。IL-21 は、マウスやヒトにおいて、IgE の産生を抑制することが報告されています。実際に BCG をマウスに接種すると、IL-21 が NKT 細胞の作用で増加しました。一方、NKT 細胞欠損マウスでは、IL-21 の増加が認められなかったことから、BCG によって活性化した NKT 細胞は、IL-21 の産生を促進することがわかりました。

そこで、BCG によって活性化した NKT 細胞が本当に IL-21 を介して IgE の産生を減少させるかどうか確かめるため、IgE を産生する B リンパ球 (Be 細胞) を培養し、そこに BCG によって活性化した NKT 細胞を加えました。すると、IgE の産生が 90% 以上も減少しました。また、IL-21 に対する抗体で中和すると IgE の産生は低下しませんでした。これらの実験から、NKT 細胞は IL-21 を介して IgE を低下させることが明らかになりました (図 1 左)。一方、BCG によって活性化した NKT 細胞は、Be 細胞に「Bmf」と呼ばれる、細胞死を促進する分子を活性化する現象を見つけました。Bmf は、細胞死を阻害する分子 (Bcl-2) の作用を抑制することで、結果的に細胞死を促進することが報告されています。実際に、Be 細胞に IL-21 を加えると Bmf は Bcl-2 と結合し、Bmf によって B リンパ球の細胞死が誘導されました (図 1 右、図 2)。このようにして、IgE を産生する B リンパ球の細胞死が、IgE の劇的な減少をもたらすことが明らかになりました。

続いて、このようなメカニズムはマウスだけでなくヒトにも存在するかどうかを調べました。BCG 接種を受けたヒトの血液を調べたところ、IL-21 が増加し、IgE が低下しており、ヒトにも同様のアレルギー制御のメカニズムがあることがわかりました。また、6 人中 1 人では IL-21 の増加が認められませんでした。こうした反応性の違いは、マウスの遺伝系統によっても認められており、このアレルギー反応

には、遺伝的背景など、衛生仮説以外の要因も影響することが示唆されました。

3. 今後の展開

本研究では、細菌成分がアレルギーを制御する仕組みを明らかにし、衛生仮説の概念を実験的に検証しました。現在、日本の人口の三人に一人は何らかのアレルギーを持つと言われていています。本研究をベースに、さらに、BCGや細菌の成分などを用いた新しいアレルギーワクチン、安全で効果的な治療の開発を目指しています。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

免疫アレルギー科学総合研究センター センター長

免疫制御研究グループ グループディレクター

谷口 克 (たにぐち まさる)

Tel : 045-503-9273 / Fax : 045-503-7003

横浜研究推進部

溝部 鈴

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 自然免疫受容体

自然免疫系における受容体のこと。生体を外敵から防御する役割を果たす免疫系は、大きく自然免疫と獲得免疫に分けられる。自然免疫は、病原微生物等の外来抗原に存在する特有の分子構造を識別して、生体防御反応を誘起する。

※2 ナチュラルキラーT細胞 (NKT細胞)

NK細胞、B細胞、T細胞に加えて、第4の新しいリンパ球系列の細胞と呼ばれる。アレルギー疾患、がん転移、自己免疫疾患を制御する機能を持つ中核的な免疫制御細胞。

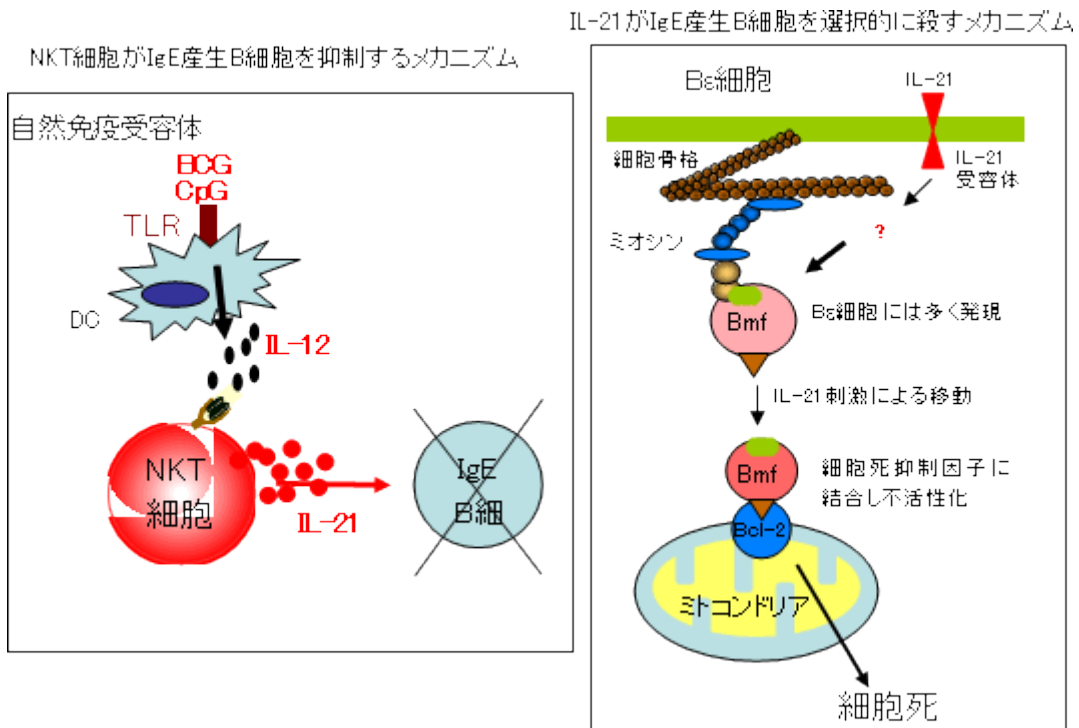


図1 細菌感染がアレルギー増加を防ぐ機序

樹状細胞（DC）上の自然免疫受容体に BCG が結合すると、樹状細胞はインターロイキン-12（IL-12）を介して NKT 細胞を活性化する。活性化した NKT 細胞は IL-21 を産生し、IgE 産生 B 細胞（Be 細胞）の細胞死を誘導する（左図）。IL-21 によって Bmf は活性化し、細胞死抑制因子（Bcl-2）と結合してその作用を阻害することで細胞死を誘導する（右図）。この結果、アレルギーの原因となる IgE 産生が低下する。

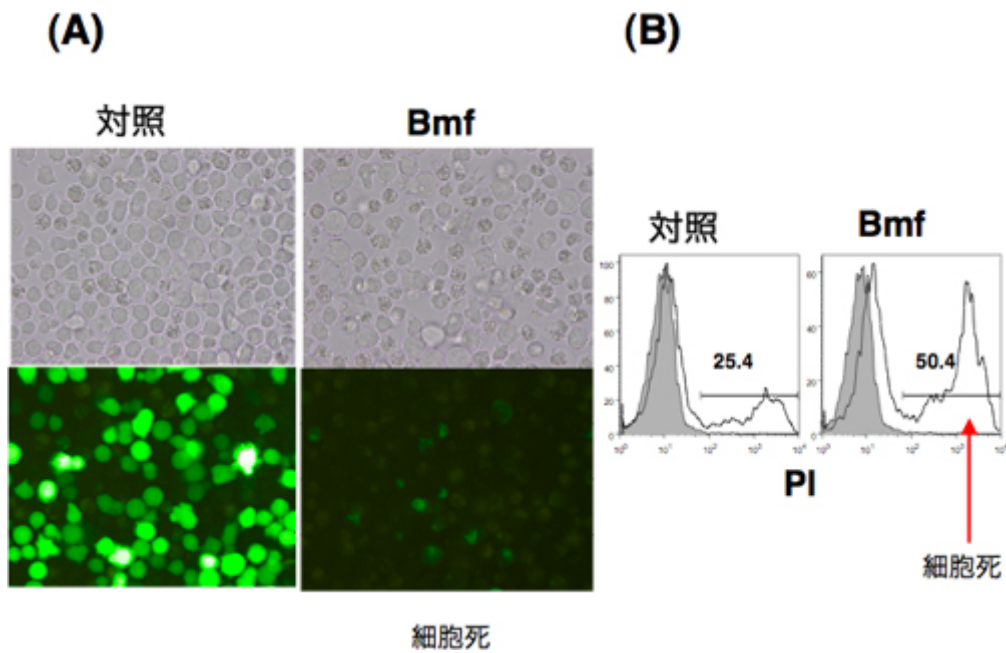


図2 BmfによるB ϵ 細胞の細胞死

IL-21 によって活性化した Bmf は B ϵ 細胞の細胞死を誘導する。

- (A) Bmf を緑色蛍光色素 (GFP) で標識し、B リンパ球の細胞株 (Ba/F3 細胞) に遺伝子導入した。16 時間後、Bmf を発現した細胞 (右) において細胞死が認められた (上段: 透過光 下段: 蛍光)。
- (B) 死細胞をプロピジウムアイオダイド (PI) で染色したところ、Bmf を発現した細胞 (右) では死細胞が 2 倍に増加していた。