



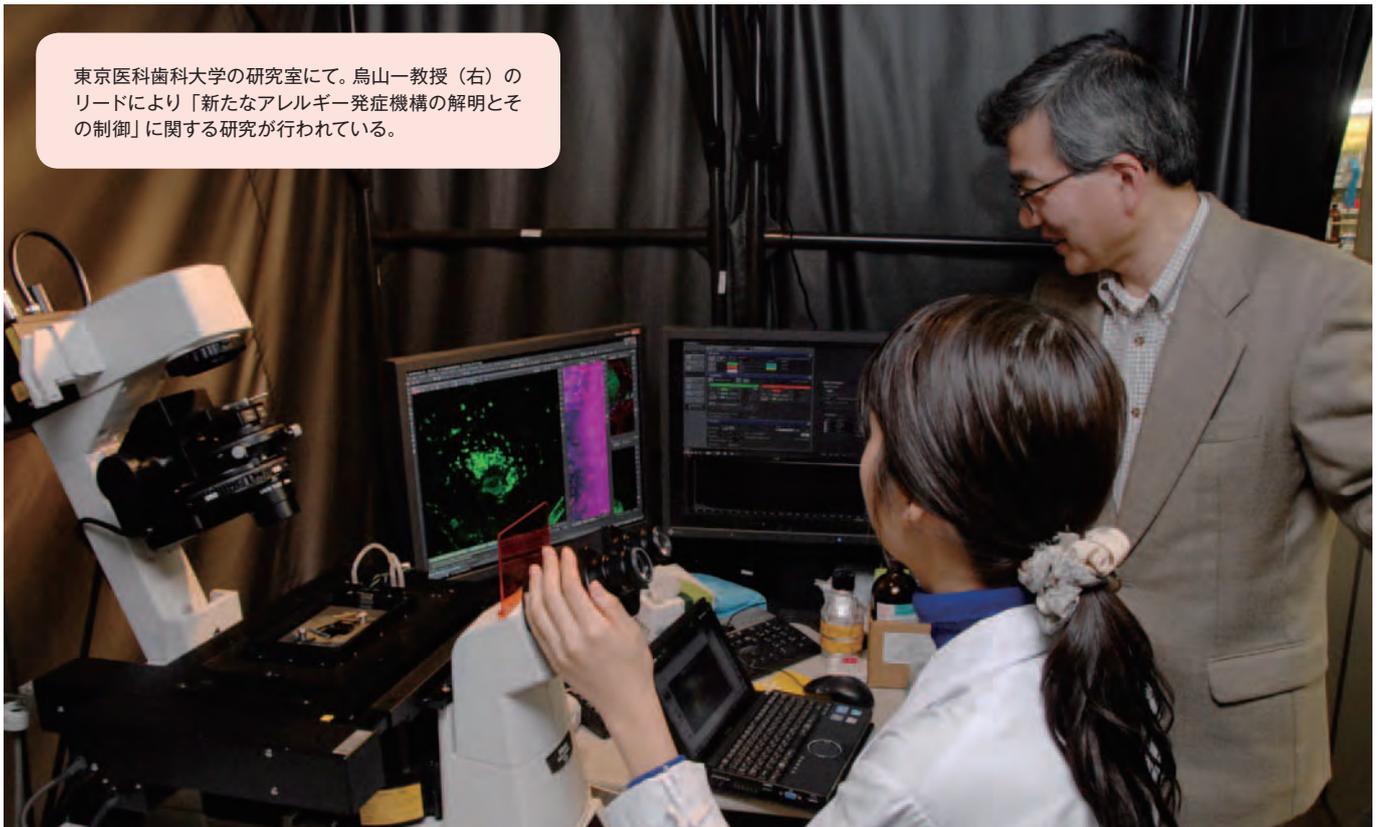
特集
1

世界をリードする免疫研究より

免疫の仕組みを理解する 新しいアプローチ

花粉症をはじめとするアレルギー疾患や自己免疫疾患には、日常生活を不快にさせるものから重篤な場合は死に至らしめるものまである。こうした疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させようと基礎技術の構築を目指す研究がJSTのCREST型研究で進められている。どのような可能性が生まれようとしているのか——革新的な研究の最前線を追った。

東京医科歯科大学の研究室にて。烏山一教授（右）のリードにより「新たなアレルギー発症機構の解明とその制御」に関する研究が行われている。



Part.1

悪玉の「好塩基球」が実は善玉細胞だった！

130年間わからなかった
ナゾを初めてとらえた

顕微鏡で血液をのぞいてみると、免疫の主役「白血球」を多数見ることができ。その中で60%を占める好中球と約30%のリンパ球は誰にも容易に見つけれられる。単球、好酸球も見つけれられるが、「医学生でも、まず見つけれられない」という血球が「好塩基球」で、130年前にドイツの免疫学者パウル・エールリッヒによって発見された。しかし、末梢血の白血球のわずか0.5%しかない極めて微量の細胞であることから、最近までその研究はほとんど手つかずだった。

その状況を大きく打開し、「好塩基球による新しい免疫機構」を世界に先駆けて解明したのが、CREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」領域で新たなアレルギー発症機構の解明に取り組む、東京医科歯科大学教授の烏山一さんだ。

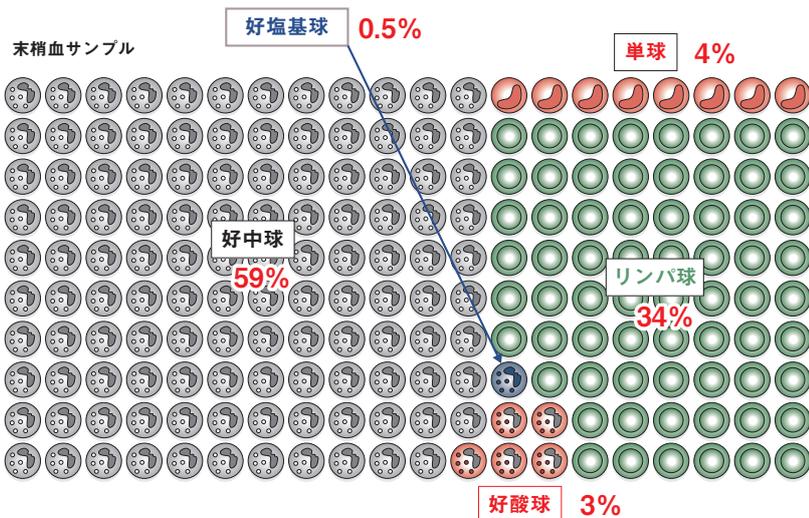
烏山さんによれば、「免疫の世界では、T細胞やB細胞といった免疫反応において重要な働きをするリンパ球が巨大産業だとすると、好塩基球は人目につかない隙間産業みたいなもの」という。それだけマイナーな存在といえる。

では、なぜそのような好塩基球に興味を持ったのだろうか。きっかけは思いもよ

ぬことだった。あるとき、烏山さんがマウスの耳にアレルギーを起こしてみたところ、予定通り2度、耳の腫れが起きた。最初の腫れ（20分後）は即時型アレルギー反応で、2度目の腫れ（10時間後）は遅延型アレルギー反応で、いずれもマスト細胞（肥満細胞）が関与する。ここまでは教科書にもある典型的な免疫反応だったが、4日後には次ページの実験データに示すように（赤線グラフ）、マウスの耳の厚さが0.3ミリから0.7ミリへと2倍以上に腫れ上がった。これは予期せぬ事態だった。

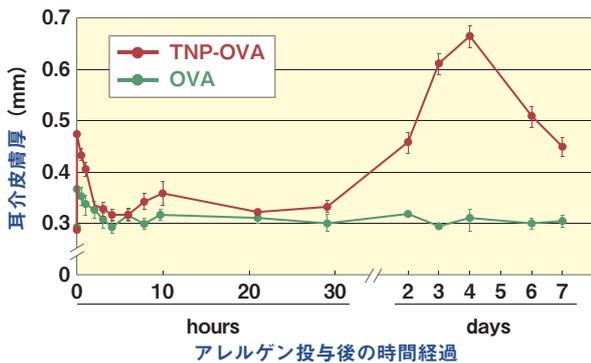
そこで、どんな細胞がアレルギー反応に関与しているのかを調べたところ、最終的に「好塩基球」が犯人であることがわかった。

■「好塩基球」は白血球の200個に1個しか存在しない極少細胞



白血球のわずか0.5%しか存在しない「好塩基球」が、免疫システムの中で極めて重要な役割を果たしていることがわかってきた。

■マウスの耳にアレルギーを起こして耳の腫れを観察した実験データ



マウスの耳（耳介皮内）にアレルギー（TNP-OVA）を投与して耳の腫れを観察したところ、4日後に耳の厚さが2倍以上に腫れ上がった（写真上）。この原因細胞が好塩基球であることがわかり好塩基球の機能・役割を知る上で貴重な発見となった。

好塩基球の働きに着目することで、免疫機構システム解明への大きな手がかりが得られました。

鳥山 一 からすやま はじめ

東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 教授

1978年、東京医科歯科大学医学部卒業。84年、東京大学大学院医学系研究科博士課程（免疫学：多田富雄教授）修了後、スイス・バーゼル免疫学研究所研究員、東京大学医学部免疫学教室、東京都臨床医学総合研究所などを経て、2000年から現職。09年からCREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」領域研究代表者。

「正直、落胆しました。免疫機構としては画期的な発見だと感じたのですが、犯人が好塩基球では、誰も見向きもしないと思ったからです」と当時を振り返る。

しかし、好塩基球はどこまでわかっているのか。鳥山さんが改めて調べたが、発見されて130年間、何も解明されていなかった。目の前で起きたマウスの免疫反応は、好塩基球がどのような機能・役割を持つのかを初めてつかんだ決定的な瞬間だったのだ。

好塩基球の研究を更に進めた。ハチ毒やそばによる急性アレルギーの「アナフィラキシーショック」でも、好塩基球が深く関与していることが明らかになった。

従来、アナフィラキシーショックといえば、マスト細胞（肥満細胞）がそばなどのアレルギーとIgE抗体を介して結び付き、その結果、マスト細胞から大量のヒスタミンが放出されてショックを引き起こすと考えられていた。ところがそれとは別に、好塩基球もアレルギーとIgG抗体を介して結び付き、好塩基球の中でヒスタミンの1000倍も強力なPAF（血小板活性化因子）を合成してショックを引き起こすという、これまで知られていない全く新しい機構を見つけた。

悪玉細胞が「善玉」細胞として認められる

ところが、このように好塩基球によるアレルギー疾患への関与が徐々に明らかになるにつれ、鳥山さんは逆に大きな疑問を持つようになった。

「私たちが進化の中で獲得してきた好塩基球が、わざわざ悪さばかりする悪玉細胞として存在するのは、どうにもふに落ちなかったのです」

そこで古い文献を細かく調べるなかで、獣医による家畜へのマダニ感染の記録を見つけた。マダニ（tick）とは、アトピーや喘息の原因となる家の中のダニ（mite）とは異なり、野山や藪の中に生息し、人や家畜が草むらに入ってくると取り付く「吸血ダニ」のことである。1~2週間でもとの100倍の大きさになるほど大量の血液を吸う。もし多くのマダニに吸血されると、たとえ牛であっても貧血を起こし、その商品価値を下げってしまう。

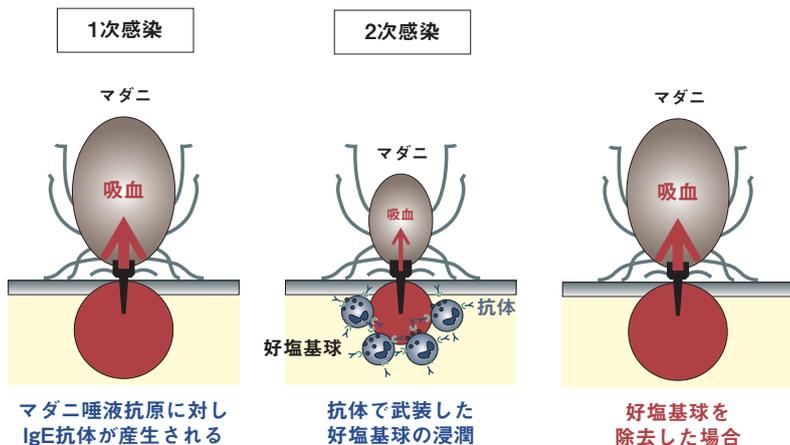
更に困るのは伝染病だ。マダニは吸血と共に病原体を吐き出すため、人にも動物にも感染する重篤な感染症を引き起こす。欧米ではマダニによるライム病が広く知られ、最近、日本でもマダニによるウイルスの感染が初めて確認された。今のところ、有効なワ



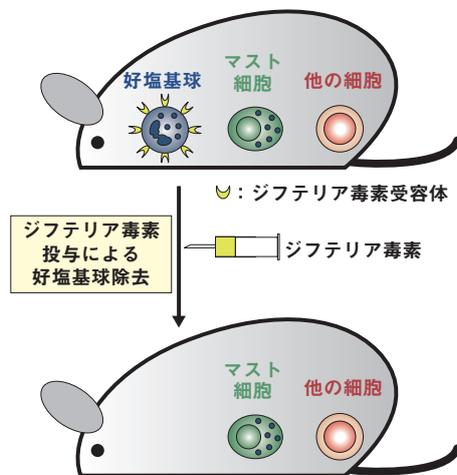


■ マダニなど寄生虫への抵抗性を示した好塩基球

■ 好塩基球だけを持たないノックアウトマウスの作製



好塩基球に人のジフテリア毒素レセプターを組み入れたマウス



左は、マダニに1度感染し免疫を獲得したマウスを使った実験。2度目の感染では、普通のマウスでは吸血量が少なくなり（中央）、好塩基球を除去したマウスでは1度目と同じく大量に吸血された（右）。これにより、好塩基球がマダニ感染に抵抗性を発揮することがわかった。右端は、鳥山さんが研究用に世界で初めて作製した「好塩基球だけを持たないノックアウトマウス」。好塩基球にジフテリア毒素レセプターを持たせることにより、ジフテリア毒素を投与することで好塩基球だけを消すことができる。

クチンや薬はない。

マダニ被害でわかっていることは、傷口付近に好塩基球が集まっていることと、マダニに感染して治癒した動物は、2度目の吸血の際、1度目ほどの大量吸血には陥らないことの2点だ。しかし、その免疫機構は明らかにされていなかった。

鳥山さんは、1度感染してマダニに対する免疫を獲得したマウスから、わざと好塩基球だけを削除したマウス（後述）を作り、再度感染させてみた。すると、初めて感染した時と同様、大量に吸血されていることがわかった。つまり、好塩基球がマダニ感染への抵抗性を発揮していたことの証である。

「好塩基球といえばアレルギーを引き起こす悪玉細胞と考えられがちでした。しかし好塩基球は本来、人体に有害なマダニなどの寄生虫を排除する善玉細胞であることがわかり、寄生虫に対する生体防御の働きを解明することができました」と鳥山さんはいう。

今後は、吸血部分で好塩基球がどのような物質を吐き出し、それがマダニの吸血をどのように抑制するのか、そのメカニズムを解き明かしたいという。

更に最近、アトピー性皮膚炎などのアレルギーでも、好塩基球がアレルギーを「悪化させる細胞」から「抑える細胞」に変身させることを発見した。他にも、まだ知られてい

ない好塩基球の働きが明らかになっていくと期待される。

好塩基球の研究のために新しいツール開発を

ところで、好塩基球の研究がなかなか進まなかった最大の原因は、研究に使える道具や材料がそろっていなかったことにある。それはどのように解決されたのか。

まず、マダニにせよ、アナフィラキシーにせよ、好塩基球が局部に集まっていることを目で確認できるようにすることが必要になる。そこで、好塩基球だけが緑色に光るマウス（GFPマウス）を作った。オワンクラゲのGFP（緑色の蛍光タンパク色素）を発現させたもので、このマウスにレーザーを当てると、体内の好塩基球だけが緑色に光って見え、それ以外の血球は見えない。これによって、マダニの吸血部位に好塩基球がどのように集まるのかを、リアルタイムの動画として観察できるようになった。

もう1つの大きな実験材料が「好塩基球だけを持たないノックアウトマウス」だ。

ジフテリア毒素といえば人には猛毒だが、実はマウス自身はジフテリア毒素と結合する受容体（レセプター）を持たないため、ジフテリア毒素を注射されても死なない。それを逆手にとり、マウスの好塩基球にだけ人のジフテリア毒素のレセプターを持つマ

ウスを作ることによって初めて成功した。

このマウスにジフテリア毒素を注入してもマウス自体には何も起きないが、好塩基球はジフテリアのレセプターを持たされているため、ジフテリア毒素を打つことで、マウス体内の好塩基球を任意のタイミングで消すことができる。同じマウスであっても、好塩基球を持つ場合、持たない場合など、好塩基球の働きを自在に確認できるようになった。

マダニへの免疫を獲得したマウスから好塩基球を取り除くことで、2度目の感染時にも大量の吸血があることを確認し、好塩基球の役割を明らかにできたのは、この好塩基球を欠損したマウスによる成果だった。

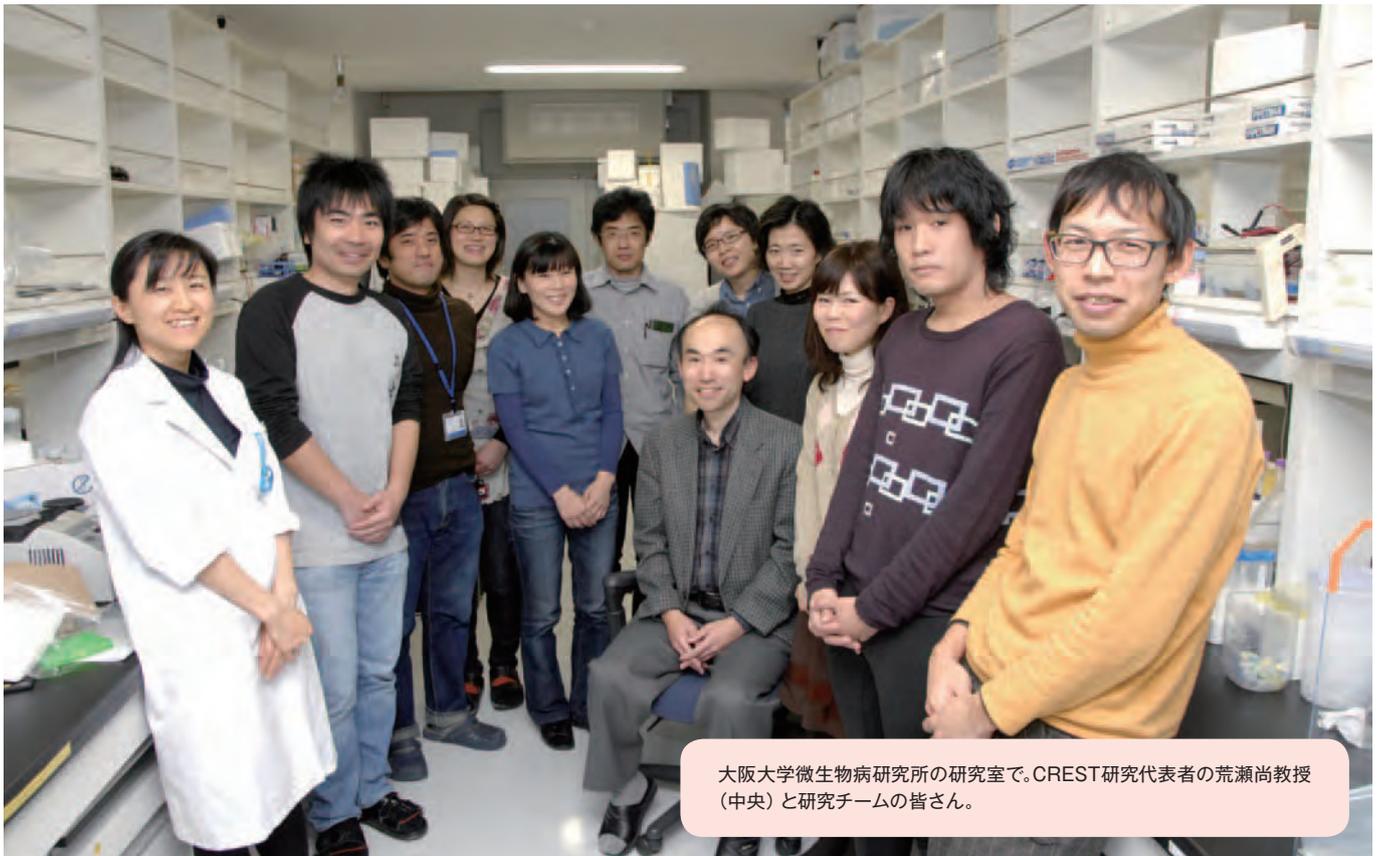
2つの実験材料の開発によって、これまで停滞気味だった好塩基球の研究が確実に加速し始めている。世界中の研究室から「GFPマウス、好塩基球欠損マウス」を求める声も相次いでいるという。

「好塩基球は、確かに数は非常に少ないが、極めて重要な働きをしています。『山椒は小粒でもびりりと辛い』という言葉は、この好塩基球のためにあるのでしょうか」と鳥山さん。

130年もの間、ずっと見過ごされてきた血球の中に、免疫を解き明かす大きな秘密が隠されていた。鳥山さんの開発した実験材料が、その扉を更に大きく開こうとしている。

Part.2

免疫細胞と病原体の終わりのなき戦い



大阪大学微生物病研究所の研究室で。CREST研究代表者の荒瀬尚教授（中央）と研究チームの皆さん。

ペア型レセプターの働きから炎症抑制の機構を解明

白血球の中で最も数の少ない好塩基球 (Part 1) に対し、逆に最も多い血球が「好中球」だ。好中球は細菌やウイルスなどが体内に侵入した際、それらと戦い貪食する心強い免疫細胞である。このとき体に炎症が

生じるが、炎症が過剰になると臓器障害や自己免疫疾患、アレルギー疾患を引き起こす。このため、体には好中球が局所に集まりすぎないように、組織内に増殖し広がっていくことを何らかの形で抑制する機構が存在する。しかしその解明には至っていなかった。

そこで大阪大学微生物病研究所の荒瀬尚

さんは「ペア型レセプター（受容体）PILRa」がそれを抑制している物質であることを、初めて明らかにした。

この言葉はあまりなじみがないが、好中球やマクロファージなどの免疫細胞の表面に多く発現する一連のレセプター群だ。免疫細胞の機能を抑制したり、活性化したりするなど、2つの正反対の機能をペアで持つことで、免疫反応を制御しているセンサーのような働きをしている（右ページ図参照）。

荒瀬さんは、「ペア型レセプターがなぜ単体ではなくペアで存在しているのかに関心があり、ペア型レセプターを発現する好中球に着目していたのです」と狙いを話す。

ペア型レセプターからどのようにして炎症抑制の機構を解明できたのだろうか。

感染などで炎症が進むと、局所に好中球が集まってくる。その細胞表面にはペア型レセプターの1つ「PILRa（抑制型）」が数多く発現していることを発見した。

PILRaの働きを調べるため、PILRa欠損マウスを作って通常マウスと比較してみた。すると、PILRa欠損マウスでは通常マウスよりも過剰な炎症応答が見られ、組織破壊やショック症状で死亡がたくさん起こることから、「PILRaが過剰な炎症を調節して

免疫システムの解明には、専門外の領域にも視野を広げて研究を行うことが必要です。

荒瀬 尚 あらせ ひさし

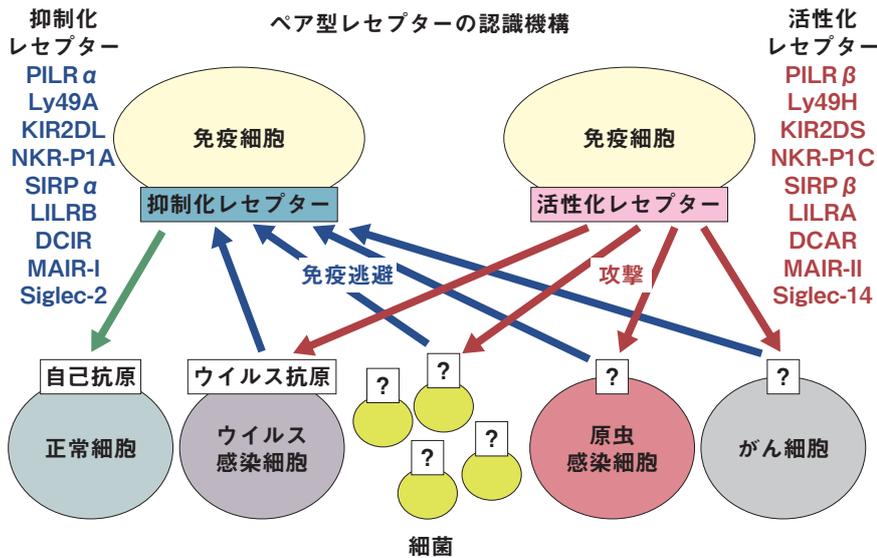
大阪大学 微生物病研究所・免疫学フロンティア研究センター 教授

1990年、北海道大学医学部卒業、94年、同大学院医学博士課程修了後、千葉大学医学部高次機能制御研究センター、サンフランシスコUCSFなどを経て、2004年2月、大阪大学微生物病研究所助教授、06年6月、同教授に就任。07年10月、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター教授。09年からCREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」領域研究代表者。





■ペア型レセプターの認識機構



ペア型レセプター（受容体）は「抑制化」と「活性化」の機能を持つレセプターのペアとして存在する。抑制化レセプターは自己抗原の認識を抑制することで自己への攻撃を回避するが、ウイルス、細菌（バクテリア）、マラリア原虫などはその仕組みを逆手にとって免疫逃避を行い、宿主の体内へと入り込む。宿主側は活性化レセプターを用いてそれら「ニセの正常細胞」をターゲットに攻撃を加える。

いる」ことを特定した。更に、PILRαが細胞接着分子の働きを抑制することにより、それまで不明であった好中球の過剰な増殖を抑制していることも判明した。

こうして、「ペア型レセプター PILRαが過剰な炎症を抑える」機構を明らかにしたのである。

ニセ分子で抑制化レセプターをだます「免疫逃避」

そもそも、このペア型レセプターは免疫とどう関係するのか。免疫とは体外からの異物の侵入を認識し、好中球などが攻撃する仕組みをいう。このとき免疫細胞が間違っ

て自分を攻撃しないように免疫を抑えるのが「抑制化レセプター」の本来の働きだ。赤血球が好中球やマクロファージに食べられないのも、抑制化レセプターのおかげといえる。

ところが、この抑制化レセプターの働きを悪用して、好中球などの攻撃を巧妙にすり抜けるウイルスやバクテリア、原虫（マラリア等）が存在する。ヒトやマウスなどの宿主の分子によく似た「ニセ分子」を出すことで、抑制化レセプターから「自分」として認識され、やすやすと体内に侵入してしまう、いわば免疫逃避といわれるものだ。

その免疫逃避を阻止するために、もう1

つの「活性化レセプター」が意味を持つてくると、荒瀬さんは考えている。

「抑制化レセプターとは別に、活性化レセプターが存在しているのはなぜなのか。それは私たちにとって好ましくないウイルス、バクテリア、原虫などを好中球とは別の視点で認識し直し、攻撃するためにあるのではないか」

以前、ある活性化レセプターに認識されるような分子をウイルスが持っている、マウスはそのウイルスに抵抗性があることを発見したことがある。なぜこのウイルスは、わざわざレセプターに発見されやすく、攻撃されるような分子を持っていたのか、考えてみると不思議な話ではないか。

「最初はウイルスがニセ分子を使って抑制化レセプターを巧妙に利用していたが、宿主側が感染に対抗する手段として、進化の過程で『異物を異物として認識する活性化レセプター』を生み出してこのニセ分子を認識したのではないかと考えている。

実際、ゲノム構造を見ると、活性化レセプターには抑制化レセプターの痕跡が残っているという。

マラリアへの対応も、ペア型レセプターを使って

もう1つ、ウイルス感染に関するペア型レ

セプターの研究で、荒瀬さんは新たな発見をした。脳炎や皮膚疾患、眼疾患など、さまざまな疾患を引き起こすことで知られるHSV（単純ヘルペスウイルス）の表面には、gBと呼ばれる分子が存在している。このウイルス側のgBが宿主側の何らかの分子と相互作用し、膜融合することでウイルスが宿主内に侵入・感染する。

その機構自体は知られていたが、宿主側の相手が何であるか、それは20年以上に及ぶウイルス研究でも特定できなかった。それをペア型レセプターから解明することによって、PILRαであることを突き止めた。

同様の手法を使ってHSVウイルス以外にも、水痘帯状疱疹ウイルスでも成果を上げ、更にバクテリア、原虫にも挑戦している。

例えばマラリア原虫の場合、感染したヒトの赤血球の表面上に抑制化レセプターと結合する分子が出ていることがわかった。原虫側は、ヒトのこの抑制化レセプターを利用して免疫逃避をしようとするわけだから、HSV同様、特異的に結合するこの分子を原虫側から見つけ出し、それを標的にすればよいと考えたくなる。

ここに大きな障害が立ちはだかる。マラリア原虫はウイルスに比べ、そのゲノムがあまりに巨大であることだ。このため、ウイルスのように単純な1対1の対応（例えばHSVにおけるgBとPILRα）ではなく、多くの分子を代替しながら複雑に対応していると考えられ、それがワクチン開発の壁の1つともなっている。このため、ペア型レセプターがマラリアの免疫逃避にどのように関係しているのか、また数多くの活性化レセプターの機能を一つひとつ丹念に解明していくなどの積み重ねで、その障害をクリアしていくことが期待される。

ウイルス研究では通常、特定ウイルスの解析を専門にすることが多いが、荒瀬さんの研究は「免疫を手がけながら、病原体（ウイルス等）も研究する」という、多様な領域にまたがっている。

「ここは『微生物病』研究所ですから、ウイルス、バクテリア、マラリア、がんなどさまざまな研究をされている先生方がいます。お互いの研究を聞く機会も多いのです。専門外のバクテリア、マラリア、がんの話を知っていると、その現象は実はウイルスの機構に非常によく当てはまります。そこで、抑制化レセプターの相互作用もあるのではないかと気づいたのです」

異なる専門知識の共有と独自のペア型レセプターという2つを武器に、難病解明や創薬に向けて大きく前進していくものと期待される。