



TOHOKU  
UNIVERSITY

平成 28 年 5 月 12 日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

## 舌下免疫療法の仕組みを解明

- 口腔（こうくう）樹状細胞の関与を発見、アレルギー治療への応用に期待 -

### 【概要】

日本学術振興会特別研究員（PD）の田中志典（たなか ゆきのり）博士と東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野の菅原俊二（すがわら しゅんじ）教授らのグループは、花粉症などアレルギー疾患の根本的な治療法として注目されている舌下免疫療法の仕組みを明らかにしました。

舌下免疫療法は舌の下の粘膜からアレルギーの原因物質（抗原）を吸収させ症状の改善を図るアレルギー治療法ですが、その詳しい仕組みは分かっていませんでした。本研究では、口の中の粘膜に存在する抗原提示細胞の一種である樹状細胞が、舌の下に入れた抗原をリンパ節まで運んで、免疫を抑える働きをもつ制御性 T 細胞を誘導し、アレルギー症状を抑制することを明らかにしました。本研究は、舌下免疫療法の効果を増強するための重要な基礎研究であり、今後の応用が期待されます。

本研究成果は平成 28 年 5 月 11 日に国際粘膜免疫学会学術誌 *Mucosal Immunology* 電子版に掲載されました。

### 【研究のポイント】

- ・ 口の中の粘膜に、制御性 T 細胞を効率的に誘導できる樹状細胞を発見した。
- ・ この樹状細胞は舌下に入れた抗原をリンパ節まで運び、アレルギーを抑制する制御性 T 細胞を誘導した。
- ・ この樹状細胞の機能を高めることにより、舌下免疫療法の効果を増強できるかもしれない。

※画像有（図 1～5）

## 【研究内容】

口の中の表面（口腔粘膜）は常在菌や食べ物に常にさらされていますが、これらに対するアレルギーや炎症反応は通常起きません。舌下免疫療法<sup>注1</sup>はこの現象を利用して考案されたアレルギーの治療法であり、抗ヒスタミン薬などによる対症療法<sup>注2</sup>と異なり、体質を改善することによる根本的な治療法ですが、その詳しい仕組みは分かっていませんでした。

私たちは、実験動物（マウス）の舌下に抗原を入れると、所属リンパ節である顎下リンパ節で制御性 T 細胞<sup>注3</sup>が誘導されることを発見しました。そこで、口腔粘膜の抗原提示細胞<sup>注4</sup>に着目し精査すると、口腔粘膜の抗原提示細胞は、マクロファージ、樹状細胞<sup>注5</sup>およびランゲルハンス細胞に分類され、この中で樹状細胞がレチノイン酸<sup>注6</sup>と TGF- $\beta$ <sup>注7</sup>依存性に、制御性 T 細胞を誘導する能力をもつことを見出しました（図 1、2）。さらに、舌下に入れた抗原の行方を追跡したところ、まず口腔粘膜のマクロファージが抗原を取り込み、次いで樹状細胞が抗原を顎下リンパ節に運搬し、そこで抗原提示を行い、制御性 T 細胞を誘導することが分かりました。

これまで、舌下免疫療法は花粉症などのアレルギー性鼻炎や喘息に有効であることが示されてきました。しかし、舌下免疫療法により制御性 T 細胞が誘導されるのであれば、他のアレルギー疾患の抑制にも有効である可能性があります。この点について検討したところ、舌下免疫療法が遅延型アレルギー<sup>注8</sup>の抑制にも有効であることが分かりました（図 3）。さらに、舌下免疫療法を施したマウスの顎下リンパ節から制御性 T 細胞を取り出し、舌下免疫療法を行っていない別のマウスに移入したところ、そのマウスでも遅延型アレルギーの発症が抑制されることが分かりました（図 4）。これらの実験により、舌下免疫療法によって顎下リンパ節に誘導された制御性 T 細胞が実際にアレルギーを抑制する機能をもつことが証明されました。

本研究によって明らかになった舌下免疫療法の仕組みを図 5 にまとめます。本研究は、舌下免疫療法を有効かつ強力にするための重要な基礎研究であり、制御性 T 細胞を誘導する樹状細胞の機能を高めるなど、今後の応用が期待されます。なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の助成を受けて行われました。

## 【用語説明】

- 注1. 舌下免疫療法：舌の下の粘膜からアレルギー原因物質（例えば、スギ花粉症の場合、スギ花粉抗原）を吸収させて、体をアレルギー原因物質に慣れさせることにより症状の改善を図る、根本的なアレルギー治療法。
- 注2. 対症療法：疾患の原因に対する根本的な治療ではなく、表に現れた症状を軽減するために行われる治療法。例として、発熱に対する解熱剤の服用。
- 注3. 制御性 T 細胞：免疫を抑える働きをもつ T 細胞。
- 注4. 抗原提示細胞：抗原を T 細胞に提示し、T 細胞を活性化させる細胞。主なものとして樹状細胞とマクロファージが挙げられる。皮膚や口腔粘膜の上皮内にいるランゲルハンス細胞も抗原提示細胞の一種である。抗原提示を受けて活性化された T 細胞が炎症性になるか制御性になるかは抗原提示細胞の性質や周囲の環境による。
- 注5. 樹状細胞：抗原提示細胞の中でも T 細胞を活性化する力が特に強い細胞。
- 注6. レチノイン酸：ビタミン A の代謝産物。様々な生理活性をもち、制御性 T 細胞の誘導を促進する作用もある。

注7. TGF- $\beta$  : トランスフォーミング増殖因子- $\beta$ 。主に免疫抑制的に作用するサイトカインで、制御性 T 細胞を強力に誘導する。

注8. 遅延型アレルギー : アレルギー原因物質に曝露されてから半日～数日後に症状が出るアレルギー。ツベルクリン反応、接触性皮膚炎、金属アレルギーなど。

【論文題目】

Oral CD103<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup> classical dendritic cells present sublingual antigen and induce Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in draining lymph nodes

「口腔 CD103<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>古典的樹状細胞は所属リンパ節で舌下抗原を提示し Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞を誘導する」

著者名 : Y Tanaka, H Nagashima, K Bando, L Lu, A Ozaki, Y Morita, S Fukumoto, N Ishii, and S Sugawara

掲載雑誌 : Mucosal Immunology

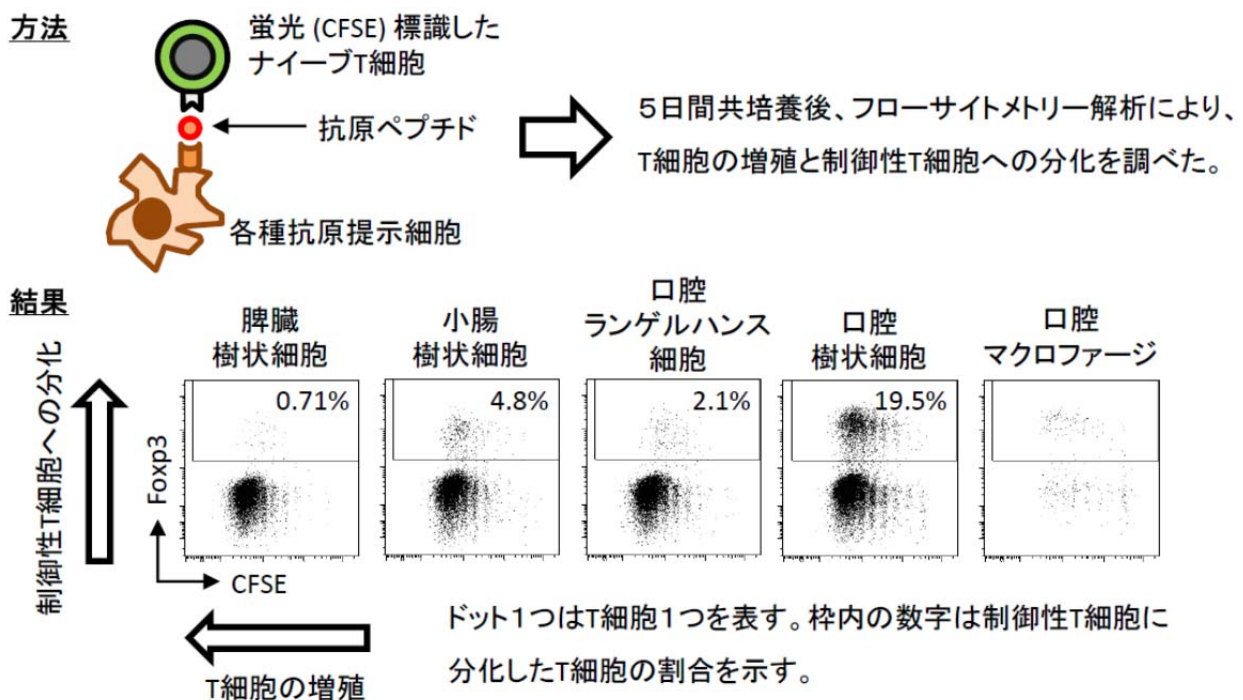


図1: 口腔粘膜の抗原提示細胞の制御性T細胞誘導能

小腸の樹状細胞は制御性T細胞誘導能が高く、脾臓の樹状細胞は制御性T細胞誘導能が低いことが知られているため、比較対照として用いた。口腔粘膜の樹状細胞は小腸の樹状細胞以上の、非常に高い制御性T細胞誘導能を示した。他方、口腔マクロファージはT細胞を十分に刺激することができず、T細胞が生き残れなかった。

## 結果

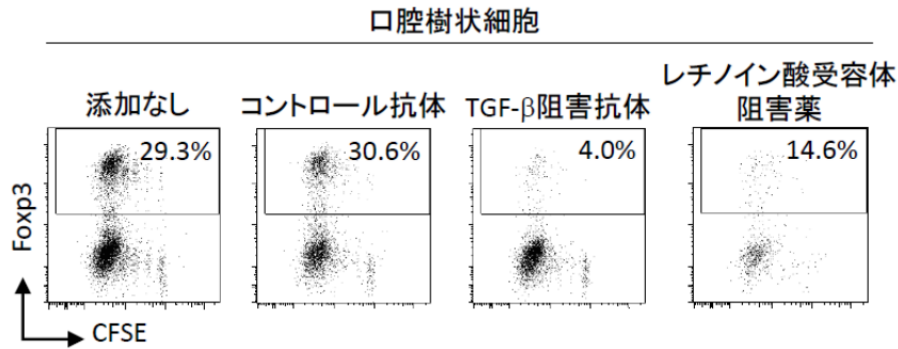


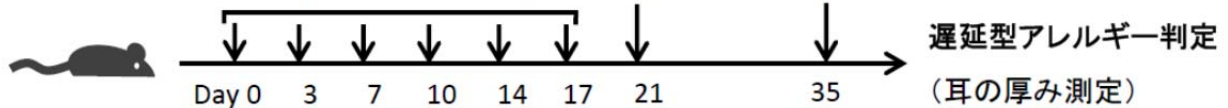
図2: 口腔粘膜の樹状細胞による制御性T細胞誘導に関わる因子

方法は図1と同様。口腔粘膜の樹状細胞を抗原提示細胞として用いて、TGF-β阻害抗体(比較対照としてコントロール抗体)やレチノイン酸受容体阻害薬を培養液中に添加した。口腔粘膜の樹状細胞による制御性T細胞誘導は、TGF-β阻害抗体やレチノイン酸受容体阻害薬の添加によって抑制されたため、TGF-βおよびレチノイン酸に依存することが分かった。

## 方法

### 舌下投与

- 抗原なし(コントロール)    抗原感作    抗原チャレンジ
- 抗原あり(舌下免疫療法) (脇腹皮下)    (耳)



## 結果

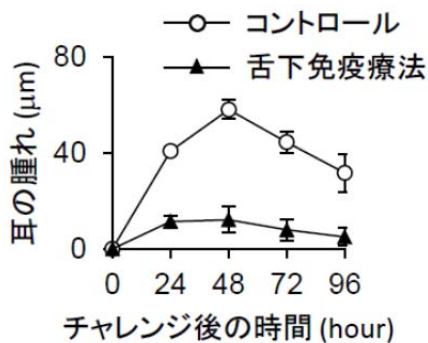


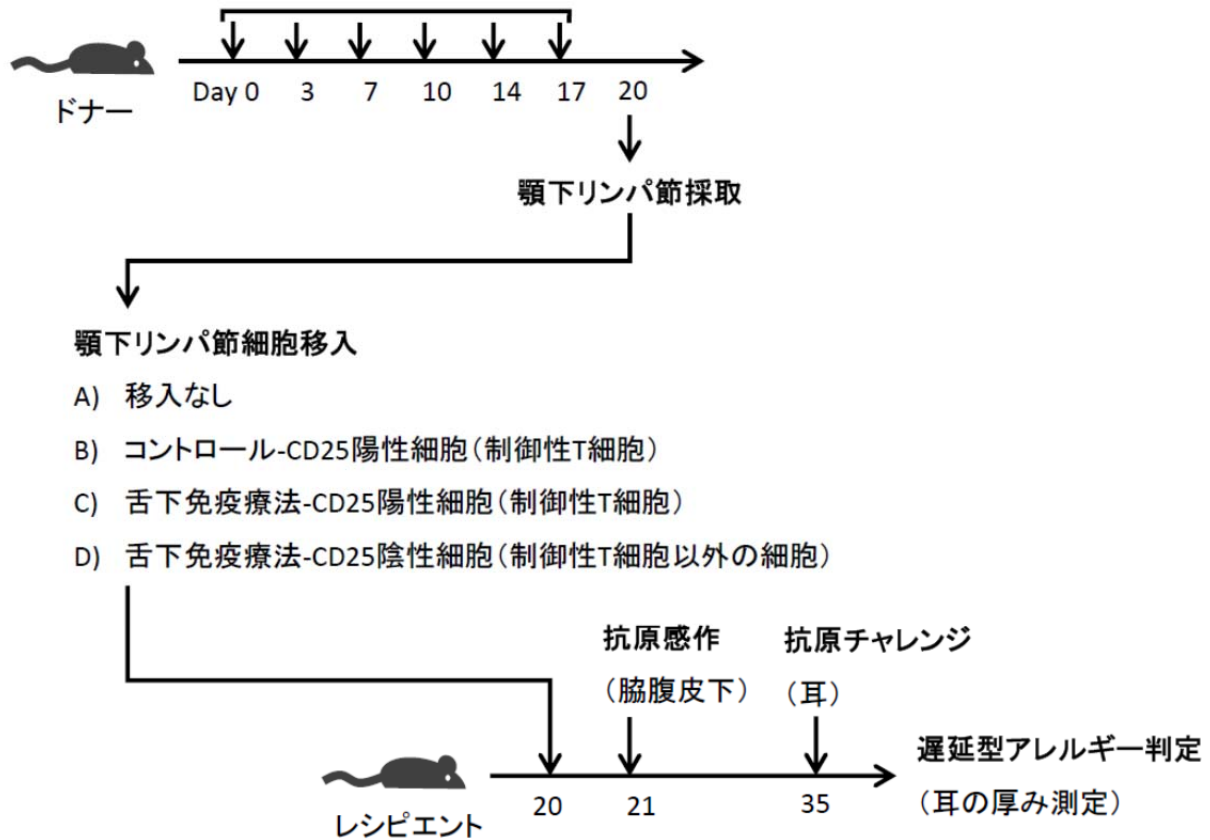
図3: 舌下免疫療法による遅延型アレルギーの抑制

舌下免疫療法を行うことにより、遅延型アレルギーを抑制することができた。なお、抗原としては卵白アルブミンを用いた。卵白アルブミンはマウスにとっては異物であり、抗原(アレルゲン)として実験にしばしば用いられる。

## 方法

### 舌下投与

- 抗原なし(コントロール)
- 抗原あり(舌下免疫療法)



## 結果

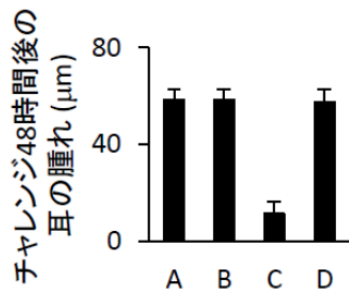


図4: 舌下免疫療法により顎下リンパ節にアレルギーを抑制可能な制御性T細胞が誘導される  
舌下免疫療法を施したマウスの顎下リンパ節制御性T細胞を移入することにより、遅延型アレルギーを抑制することができた。このことは、舌下免疫療法によって顎下リンパ節にアレルギーを抑制可能な(機能的な)抗原特異的制御性T細胞が誘導されたことを意味する。

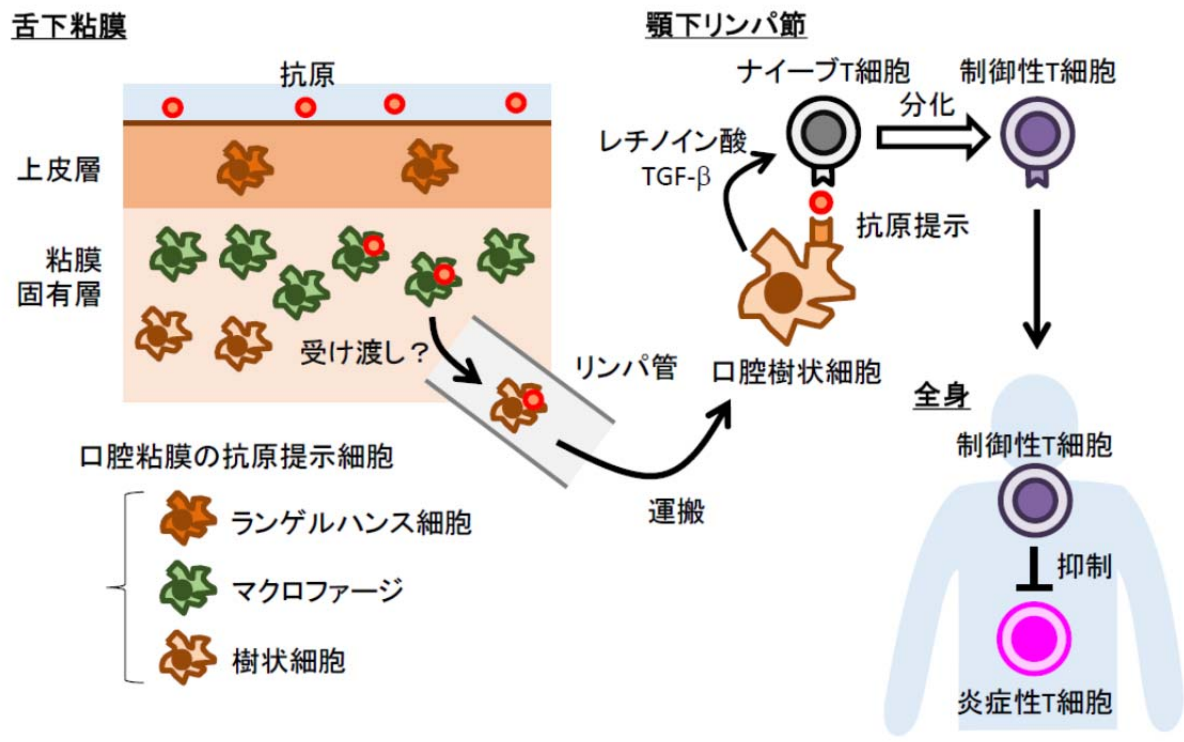


図5: 本研究によって明らかになった舌下免疫療法の仕組み

口腔粘膜の抗原提示細胞はマクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞に大別される。舌下に投与された抗原は舌下粘膜に吸収され、主にマクロファージによって取り込まれ、樹状細胞によって顎下リンパ節へと運搬される。ここで樹状細胞は抗原提示を行い、TGF-βおよびレチノイン酸依存性に抗原特異的制御性T細胞を誘導する。舌下免疫療法によって誘導された制御性T細胞は、舌下免疫療法に用いたものと同じ抗原によって引き起こされるアレルギーを全身性に抑制することができる。

**【問い合わせ先】**

東北大学大学院歯学研究科  
 教授 菅原 俊二 (すがわら しゅんじ)  
 電話：022-717-8320  
 E-mail：shunji.sugawara.d5@tohoku.ac.jp