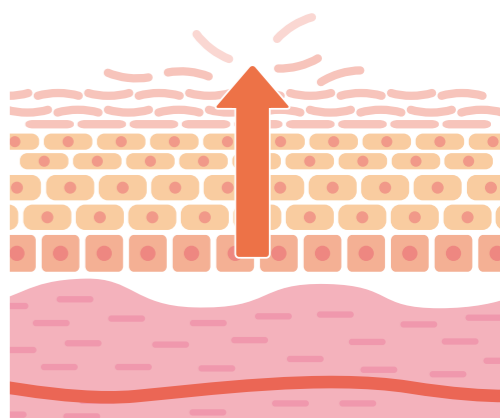


垢でアトピーが悪化するって本当ですか？



皮膚からの垢、気管からの痰、腸からの便など、これらの排泄物は今まで無害な死細胞であるとされてきました。しかし、これらの死細胞が、アトピー性皮膚炎や気管支ぜんそく、腸炎などを悪化させる要因となることが世界で初めて示されました。アトピー治療に画期的な変革をもたらすかもしれない研究についてお伝えします。

取材・文/末村成生 イラスト/佐藤加奈子



筑波大学医学医療系・生命領域学際研究センター
監修 渋谷 彰教授

死細胞は免疫を刺激し 様々な疾患を悪化させる

今回のお話の主役は皮膚の垢です。垢は皮膚から排出された死細胞で、表皮細胞の大部分を占めるケラチノサイト（角化細胞）がその役割を終えたもの。ケラチノサイトは皮膚の水分保持やバリア機能維持、免疫応答などの役割を担う細胞で、皮膚の潤いを保つセラミドやNMF（天然保湿因子）は、ケラチノサイトが表皮の基底層で生まれてから死ぬまでの過程において作られます。この過程がターンオーバー（角化）と呼ばれていることは、本特集記事の予告編（あとぴナビレター5月号）でお伝えしました。

垢のような死細胞は、体全体に存在します。腸であれば腸管の粘膜組織、気道であれば気管の粘膜組織などの死細胞がそれに当たります。腸管や気管などの粘膜は上皮細胞（皮膚でいえば表皮細胞）で覆われており、外界からの異物や病原体の侵入を防いでいます。これらの上皮細胞が死ぬと、皮膚では垢、腸では便、気管では痰として排出されるわけです。

これらの死細胞は体の排泄物であり人体には特に何の影響も及ぼさない、というのがこれまでの定説でした。しかし、これ

から紹介する渋谷彰教授ら（筑波大学医学医療系・生命領域学際研究センター）の研究がこの定説を覆しました。体中の粘膜の死細胞は無害なものではなく、免疫細胞を直接刺激することでアトピー性皮膚炎、腸炎、ぜんそくなどの発症を促進することが、世界で初めて明らかにされたのです。

2型ヘルパーT細胞が多いと アレルギー体質になる

あらかじめ二つのキーワードを押さえておくと、この研究が理解しやすくなります。まずは「制御性T細胞」の話から始めましょう。

アレルギー体質の人は、アレルギー反応を引き起こす免疫グロブリンE（IgE）という抗体が多いことがわかっています。IgEは、ダニのフンや花粉などのありふれた異物（抗原）にアレルギー反応を示す抗体です。

このIgEを作っているのがB細胞と呼ばれる免疫細胞。B細胞はヘルパーT細胞からの情報によって様々な抗体を作るのですが、2型ヘルパー細胞（Th2）がB細胞に情報を伝えるとIgEが作られます。だから、2型ヘルパーT細胞が多い人ほどIgEが増えてアレルギー体

質になりやすいということになります。

ちなみに、B細胞は1型ヘルパーT細胞（Th1）や炎症性ヘルパーT細胞（Th17）などからも情報を受け取ります。1型ヘルパーT細胞は微生物やウイルス感染の情報、炎症性ヘルパーT細胞は主に細菌の情報をB細胞に伝えます。

このようにヘルパーT細胞には何種類かあるのですが、アレルギー体質はTh1とTh2のバランスによって決まるといわれています。というのは、この二つのヘルパーT細胞は互いに抑制し合う関係にあるからです。Th1かTh2のどちらかに偏りがちとなるので、Th2に傾くとIgEが増えてアレルギー体質となります。

制御性T細胞は免疫系の調整役

制御性T細胞には、これらヘルパーT細胞の働きを抑える働きがあります。Th1、Th2などのヘルパーT細胞と制御性T細胞のバランスがとれることにより体の免疫システムは正常に働きます。

ここでこんな疑問を持った方がいるかもしれません。「免疫は体を守る仕組みなのに、制御性T細胞はなぜ免疫系の働きをわ

「アポトーシス」という細胞の死に方

「わざわざ抑制してしまうの？」と。確かに制御性T細胞が増えすぎると免疫力が低下してしまいます。がん細胞を調べると制御性T細胞が異常増殖しており、がん細胞を攻撃するTh1などのヘルパーT細胞がとてつもなく少なくなっていることがわかります。これは制御性T細胞が体にとってマイナス効果となっている例です。

一方、制御性T細胞は体にプラス効果も与えます。リウマチや膠原病などの自己免疫疾患は、免疫系が自らの身体組織を攻撃することによって発病します。制御性T細胞による免疫抑制は、自己免疫疾患を食い止める働きがあります。

アトピー性皮膚炎や花粉症などのアレルギー疾患においても、制御性T細胞がTh2の働きを抑えることで症状が和らぎます。もし制御性T細胞が存在しなかったら、自己免疫疾患やアレルギー疾患に苦しむ人が増えるはずですね。

制御性T細胞は、体にとって良い働きもすれば悪さもする諸刃の剣のような存在です。結局はバランスの問題で、制御性T細胞には免疫系全体を調整する重要な役割があると考えられます。

もう一つ押さえておきたいキーワードは「アポトーシス」です。

人間の体は成人で約60兆個もの細胞から構成されています。これらの細胞のうち約3千億個が毎日死んで、新しい細胞と入れ替わっているといわれています。

では、細胞はどんなときに死ぬのでしょうか？ まず考えられるのは火傷などの外傷を負ったとき。突然の事故や病気で死ぬような、何らかの要因で細胞が破壊される死に方です。これをネクローシスといいます。ネクローシスの場合は、破裂した死細胞から細胞の中身がばらまかれ、周辺組織に炎症反応が引き起こされます。

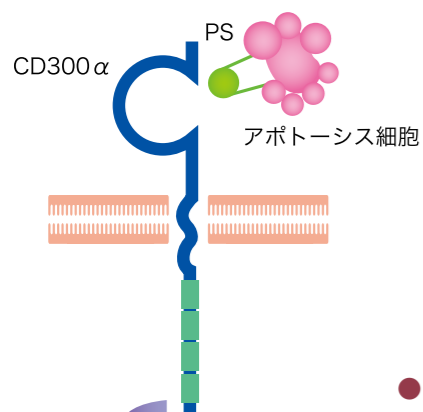
もう一つの死に方は、簡単にいうと寿命が来て死ぬというわけです。これをアポトーシスといいます。アポトーシスの説明では、よく「細胞の自殺」「プログラムされた細胞死」という表現が使われます。生物の個体維持のためにあらかじめ体に備わった機能で、オタマジャクシがカエルに成長する際に尻尾がなくなるのもアポトーシスによるものです。

アポトーシスにより死んだ細胞は、核やDNAの断片化、アポトーシス小体の形成といった過程を経てマクロファージ（免疫細胞）に処理されるので、炎症反応などは起こりません。いわば、きちんと身辺整理された死に方といえるでしょう。

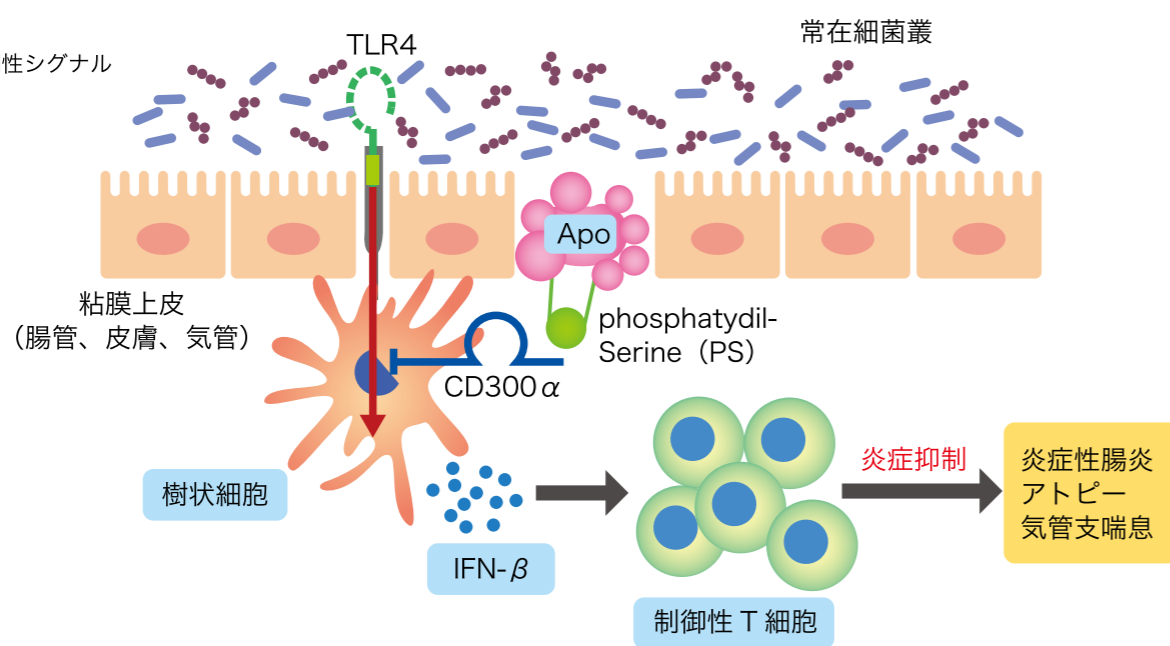
CD300aが免疫細胞を抑制する

皮膚、腸管、気管など体全体におよぶ粘膜は上皮細胞に覆われて、外界からの異物や病原体の侵入から体を守っています。これらの粘膜では、なんと毎秒100万個もの上皮細胞が常に

図1 CD300aがフォスファチジルセリンに結合する



● 粘膜死細胞が炎症性腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息の発症を促進するメカニズム（概念図）



垢でアトピーが悪化するって本当ですか？

常在菌が制御性T細胞を増やす一方、死細胞に発現したCD300aは制御性T細胞を減少させます。少しややこしい話ですが、死細胞が増えるかどうかも常在菌に依存しています。実験Aでは、無菌飼育されたマウスはいずれも制御性T細胞が減少していますが、無菌環境では細胞のアポトーシスが起りにくくなり、死細胞自体が少なくなる傾向が分かっています。

ここで問題となってくるのは、制御性T細胞を増やす常在菌と死細胞を増やすことで制御性T細胞を減少させる。表皮肥厚（表皮の厚さ）を比べました。病理組織像、グラフの数値とともに、

結論1
皮膚、腸管、血管などの常在菌は、粘膜組織の樹状細胞（皮膚の場合はランゲルハンス細胞）を刺激して制御性T細胞を増加させる。

結論2
粘膜の上皮細胞では、樹状細胞（ランゲルハンス細胞）から発現したCD300aがPSと結合して制御性T細胞を減少させる。

常在菌が制御性T細胞を支配する

話が少し難しくなりましたが、これらの実験結果をまとめると、二つの結論が導き出されます。

CD300a
遺伝子欠損マウスはアトピーが悪化しにくい

最初に説明した通り、制御性T細胞は免疫の働きを抑えます。アトピーなどのアレルギー性疾患がある場合は、制御性T細胞が増えたほうが過剰な免疫反応を抑制するため症状は軽くなります。という事は、実験Aで示したようにCD300a遺伝子欠損マウス（KO）では制御性T細胞が増えるので、アトピーの症状が軽くなることになります。

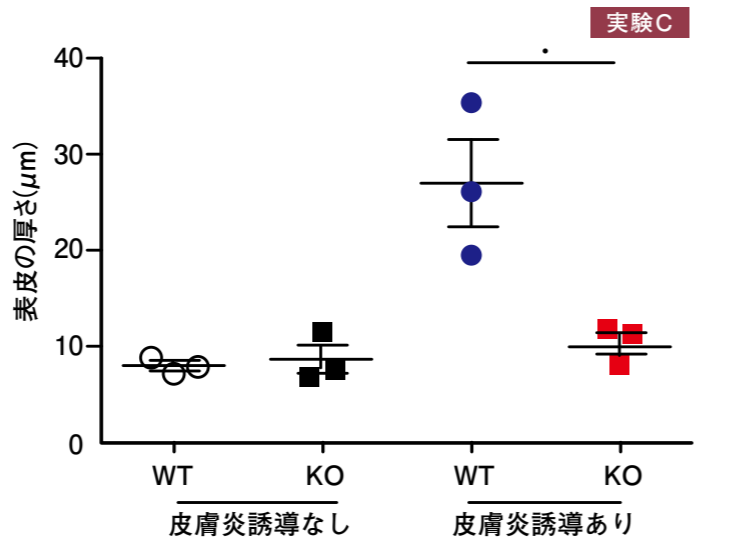
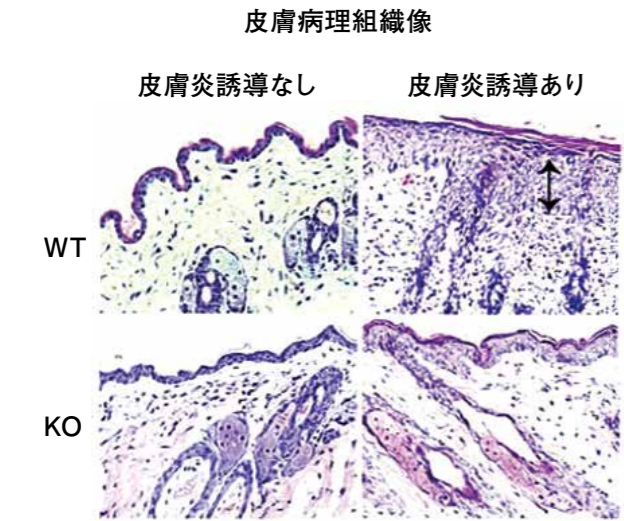
細胞を減らす常在菌の種類を知ることですが、今の段階ではそこまではわかっていません。制御性T細胞の増減に関わる常在菌の種類が判明すれば、制御性T細胞が増減するメカニズムがさらにはっきりするはずですが、それは今後の研究が明らかになってくれるでしょう。

実験Cでは、CD300a遺伝子欠損マウス（KO）のアトピー症状が本当に軽くなるのかを調べました。同じように正常なマウス（WT）とCD300a遺伝子欠損マウス（KO）を使ってアトピー性皮膚炎を誘導し（人為的にアトピー性皮膚炎を発症させる）、表皮肥厚（表皮の厚さ）を比べました。病理組織像、グラフの数値とともに、

CD300aを抑える薬剤がアトピー治療を変える

この記事では皮膚に関する実験のみを紹介しましたが、腸管と気管においても同様な実験が行われ、結果もほとんど一致しています。粘膜の死細胞が、免疫細胞に発現するCD300aを介して制御性T細胞を減少させ、様々な難治疾患の症状悪化を招いていることが、この研究によって証明されたのです。

CD300a遺伝子欠損マウス（KO）では表皮肥厚がほとんどなく、CD300aを持った正常マウスの方が症状が重いことが分かります。



あとびナビ・最先端医療レポート 予告

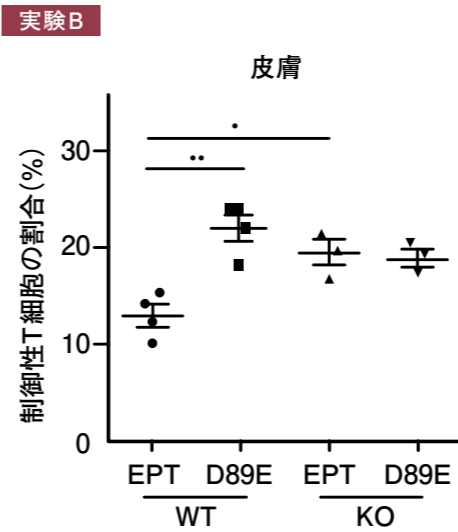
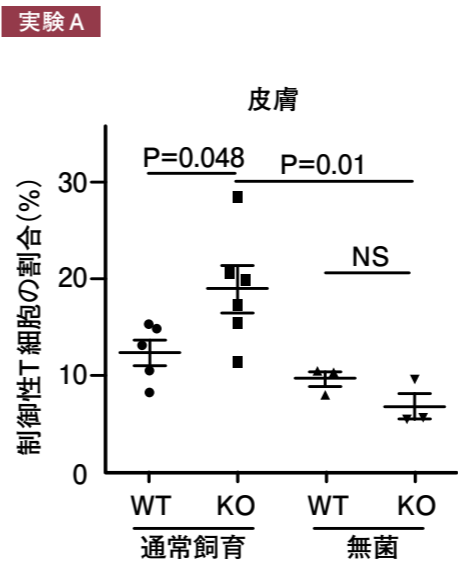
あとびナビがお伝えする、アレルギー治療の最先端レポート。現在、次のような取材が進行中です。ご期待ください。

◆ 体内時計でアレルギー緩和
(中尾篤人先生：山梨大学大学院総合研究部 医学域 基礎医学系 免疫学講座)
夜になると悪化しやすいアレルギー症状を、体内時計を調節することで緩和することができるかもしれません。これまでにない新たな治療法の研究についてお伝えします。

◆ iPS細胞で皮膚再生
(辻孝先生：理化学研究所 多細胞システム形成研究センター)
マウス iPS 細胞（人工多能性幹細胞）から皮膚を再生する技術が開発されました。皮膚疾患に対する新たな再生治療法の可能性についてお伝えします。

この研究の延長線上に、「上皮細胞がアポトーシスする際には、CD300aが関与して何らかの作用があるのではないかと」という推測が生まれます。

そこでこの研究へと発展したわけですが、粘膜細胞でCD300aを発現する免疫細胞を探してみると、皮膚においてはランゲルハンス細胞と呼ばれる免疫細胞（マクロファージの仲間）がCD300aを発現していることが分かりました。さらに、これらの免疫細胞がアポト



正常なマウスの場合、EPT MFG-E8 (MFG-E8がランゲルハンス細胞に結合するので、CD300aとPAも結合する)よりもD89 MFG-E8を投与したマウスの方が、制御性T細胞が増えているのが分かります（グラフ左側）。一方、CD300a遺伝子欠損マウス（KO）の場合は、両者が差がありませんでした（グラフ右側）。これは、EPT MFG-E8を投与しようがD89 MFG-E8を投与しようが、もともとCD300aがないのでPAと結合できない。だから差が出ないということです。

グラフBの実験結果は、制御性T細胞の数がCD300aとPAの結合によって制御されていることを示します。

死を迎え、次々と新しい上皮細胞に置き換わっていきます。皮膚においては、この過程をターンオーバーと呼んでいます。

粘膜の上皮細胞はアポトーシスによって死を迎えますが、この過程で細胞膜を構成するフォスファチジルセリン（以下、PS）というリン脂質が細胞表面に出てきます。PSが細胞表面に露出されるとマクロファージがそれを見つけて処理（貪食）するという仕組みは、これまでの研究ですでに明らかにされています（2012年）。

CD300aを
持たないマウスは制御性T細胞が増加

粘膜上皮の死細胞は、CD300aを介してどのような働きを持つのか？ この疑問を解明するために、渋谷教授らはマウスを使った実験を行いました。CD300aの遺伝子を欠損させたマウス（KO）と正常なマウス（WT）を通常飼育した場合と無菌飼育した場合で比べてみました。

実験Aのグラフをみてください。横軸は飼育条件とマウスの種類、縦軸は皮膚における制御性T細胞の割合を示しています。通常飼育によるマウスの比較（グラフ左側）では正常なマウス（WT）よりもCD300a遺伝子欠損マウス（KO）の方が制御性T細胞が増加していることが分かります。一方、無菌飼育の場合（グラフ右側）は、どちらのマウスも通常飼育に比べて制御性T細胞が減少しており、両者が差がないという結果が出ました。

CD300aは
制御性T細胞を抑制する

実験Bのグラフは、正常なマウス（WT）とCD300a遺伝子欠損マウス（KO）にD89 MFG-E8とEPT MFG-E8というタンパク質を投与した場合の制御性T細胞の割合を示したものです。

MFG-E8とは、アポトーシスした死細胞のPSとマクロファージの接着分子に結合し、マクロファージによる死細胞の処理を促すタンパク質です。

正常なマウスの場合、EPT MFG-E8 (MFG-E8がランゲルハンス細胞に結合するので、CD300aとPAも結合する)よりもD89 MFG-E8を投与したマウスの方が、制御性T細胞が増えているのが分かります（グラフ左側）。一方、CD300a遺伝子欠損マウス（KO）の場合は、両者が差がありませんでした（グラフ右側）。これは、EPT MFG-E8を投与しようがD89 MFG-E8を投与しようが、もともとCD300aがないのでPAと結合できない。だから差が出ないということです。

グラフBの実験結果は、制御性T細胞の数がCD300aとPAの結合によって制御されていることを示します。

シスで死んだ上皮細胞に接着していることも明らかになりました（P.7・図1）。このことから、CD300aが粘膜の死細胞に何らかの形で関与している可能性が濃厚になったわけです。

実験Aのグラフをみてください。横軸は飼育条件とマウスの種類、縦軸は皮膚における制御性T細胞の割合を示しています。通常飼育によるマウスの比較（グラフ左側）では正常なマウス（WT）よりもCD300a遺伝子欠損マウス（KO）の方が制御性T細胞が増加していることが分かります。一方、無菌飼育の場合（グラフ右側）は、どちらのマウスも通常飼育に比べて制御性T細胞が減少しており、両者が差がないという結果が出ました。

細胞が減ったという事実から、CD300aの働きは皮膚の常在菌に依存していると考えられます。

D89 MFG-E8はMFG-E8の変異体で、PSには結合しますがマクロファージの接着分子には結合しません。皮膚のランゲルハンス細胞はマクロファージの仲間なので、D89 MFG-E8ではCD300aが発現しません。したがって、D89 MFG-E8はPSとCD300aの結合を遮断することになります。

先ほど「CD300aがPSに結合すると免疫細胞の活性化が抑制される」と説明しましたが、PSとCD300aが遮断されると制御性T細胞は増えることになりました。