

## メモリーT 細胞 Notch シグナルに着眼した免疫難病の病態理解と治療法の確立

前川洋一

岐阜大学大学院医学系研究科

### 【研究の背景】

自己免疫疾患やアレルギーなどの免疫難病の根本的治療法は免疫学が発展した今日でも確立されていない。免疫難病の多くは症状の消退と再発を繰り返すが、このような再発寛解の繰り返しには抗原特異的メモリー細胞(病原性メモリー細胞)が主体となる免疫記憶機構が密接に関与している。食物アレルギーは乳幼児のおよそ 5%、それ以降の年齢では 2%程度の有病率と考えられている。多くが成長に従って自然治癒するが、成人後も一定の発症数がある。従来の対症療法に加え、近年では経口免疫療法が行われ一定の効果が得られている。しかしこの治療法では少ないながらアナフィラキシーが出現する。またこの治療法により永久寛解が達成できるのか、あるいは一時的な脱感作状態なのか十分には検証されていない。さらに経口免疫療法の耐性誘導機序も十分には解明されていない。このような点を踏まえ、免疫学的な機序とその標的が明確であり効果が永続する根治的療法の確立が求められている。

### 【目的】

本研究は、私たちの知見である「Notch シグナルによるメモリーCD4T 細胞の生存・維持<sup>1)</sup>」から着想を得ている。食物アレルギーは症状の消退と再発を繰り返し、再発には既産生の IgE に加えメモリーB 細胞から再産生される IgE も関与する。一般にメモリーB 細胞からの抗体再産生にはメモリーCD4T 細胞による介助が必要である。私たちは、食物アレルギー再発に関与する IgE 再産生の阻止にアレルゲン特異的な病原性メモリーCD4T 細胞の生体内からの除去が有効ではないかと着想した。その際、申請者の知見である「メモリーCD4T 細胞の生存に必須である Notch シグナル」が治療標的になると考えた。

### 【方法】

本研究ではマウス食物アレルギーモデルを用い、Notch シグナルの阻害がアレルギーの再発阻止や症状軽減に結びつかずか否かの検討を行った。モデル抗原である卵白アルブミン(OVA)を水酸化アルミニウムゲルとともに BALB/c マウスに 2 度腹腔免疫した。2 度目の免疫の 1 ヶ月後に Notch 阻害剤をマウスに投与し、その後 OVA を経口摂取させることで食物アレルギーの再発を誘導した。食物アレルギーの程度は下痢、体温低下およびアナフィラキシーショックによる個体死で判定した。

### 【結果】

Notch 阻害剤を投与することで OVA 経口投与による食物アレルギーの症状軽減およびアナフィラキシーショックによる個体死の阻止を観察することができた。下痢症状の発症については 6 割抑制し、アナフィラキシーショック死については完全に抑制することができた実験もあった。一方、体温低下については測定結果が不安定であり測定方法の改善による結果の安定化の必要性が認められた。

## 【考 察】

本研究から、食物アレルギー再発に対し Notch 阻害剤により症状の軽減やショック死を回避できることが明らかになった。従来の私たちの研究から、Notch 阻害剤による効果はメモリーCD4T 細胞への作用である可能性が高いと考えられ、病原性メモリーCD4T 細胞の除去や機能抑制が食物アレルギーや自己免疫疾患の再発阻止や根治に繋がることが示唆された。しかし、Notch シグナルが制御している生命現象は多岐にわたるため、今後 Notch 阻害剤の作用点を明らかにしていく必要があると考えている。また、有用なメモリーT 細胞には影響を与えず、病原性メモリーT 細胞だけを除去する方法の創出が今後の課題である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

私たちは本研究において、Notch シグナルの阻害によって食物アレルギー再発を軽減することができることを示した。抗原特異的なT細胞を人為的に制御することは、感染症、自己免疫疾患、アレルギーなど多岐にわたる疾患に有効である。自己免疫疾患やアレルギーの場合には病原性メモリーT細胞が病態に深く関与しているため、これらの細胞を生体内から除去することで再発・再燃の危険性を残さずに治療できると考える。現在日本の人口の半数が何らかのアレルギー疾患に罹患しているとの統計もあることから、本研究で検証する新規治療法が確立した場合の社会への貢献度は非常に大きなものとなる。今後も、本研究を継続・発展させ、免疫難病の治療に繋げたいと考えている。

## 【参考・引用文献】

1. Maekawa Y, Ishifune C, Tsukumo S, Hozumi K, Yagita H, Yasutomo K. Notch controls the survival of memory CD4<sup>+</sup> T cells by regulating glucose uptake. *Nat Med.* 2015; 21(1):55-61.