

# アレルギーの謎を解き明かす

## ～病態理解が導く克服への道～

東京理科大学研究推進機構 生命医科学研究所 准教授 もとむら やすたか 本村 泰隆

### ■ はじめに

子供は小さな頃から、身の回りのすべてに「なぜ?」「どうして?」と問いかけます。夜になるのはなぜ? どうして風邪をひくの? なぜ眠くなるの? こうした素朴な疑問は、大人になるといつしか忘れがちですが、実は科学の原点そのものです。研究者もまた、子供のような眼差しで生命現象を見つめ、「なぜそうなるのか?」という問いを出発点に歩みを進めています。私自身も研究の中でしばしば立ち止まり、「なぜ?」と考えることを大切にしています。その積み重ねこそが、疾患や生命の仕組みの核心に迫る道であり、研究の最大の醍醐味だと感じています。

私が長年取り組んできたテーマは「アレルギー」です。近年、アレルギー疾患は急速に増加し、日本ではすでに2人に1人が何らかのアレルギーを抱えているともいわれています。花粉症や喘息、食物アレルギーなど日常的な症状から、命に関わるアナフィラキシーまで幅広く、患者本人だけでなく家族や社会全体に大きな負担を与えています。かつては、アレルギーは主に「遺伝的要因」によって決まると考えられてきました。事実、親がアレルギーを持っていると子供も発症しやすいことは知られています。しかし近年の研究は、これだけでは説明できないことを示しています。大気汚染、食生活の変化、極端に清潔な暮らしなど、都市化に伴う「環境因子」が免疫系に深く影響し、発症リスクを左右しています。

免疫は常に外界からの影響を受け続けています。その周囲の環境が大きく変わったことで、私たちはアレルギーという現代的な課題に直面しています。とはいえ、環境因子がどのように免疫を変化させ、なぜ発症へとつながるのか、その分子レベルでの仕組みはまだ十分に解明されていません。私が強く関心を抱いているのは、この「なぜ環境因子がアレルギーを引き起こすのか」という問いです。遺伝と環境がどのように交わり、どのようにしてアレルギー疾患を発症させるのか、その謎を解き明かすことこそが、アレルギー克服への道を拓く鍵であると考えています。

未知を解き明かすことは、子供のような好奇心を原動力に科学の探究心を持ち続けることであり、それは単なる学問的探究にとどまらず、新しい治療法を生み、未来の患者を救い、社会の健康と未来を支える原動力となっています。

### ■ なぜアレルギー疾患になるのか

アレルギー疾患とは、本来は体を守るはずの免疫反応が、花粉や食物、ダニ、ハウスダストといった「アレルゲン」に対して過剰に働きすぎることによって引き起こされる病気です。免疫はもともとウイルスや細菌といった外敵を排除するためのシステムですが、アレルギー反応では無害なはずの物質を「敵」と誤認し、防御反応が起動してしまいます。その結果、皮膚炎やかゆみ、くしゃみ、鼻水、呼吸困難といった症状が現れ、生活の質を大きく損ないます。代表的な疾患にはアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、花粉症、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、食物アレルギーなどがあり、重症化すると血圧低下や呼吸不全を伴うアナフィラキシーショックに至ることもあります。こうした疾患は現代社会で急増しており、日本では昭和40年代以降、患者数が右肩上がりに増え続け、いまや「国民病」とも呼ばれるまでに至っています。

アレルギー反応は、基本的には抗原に依存する「獲得免疫」によって説明されてきました。アレルゲンは抗原としてT細胞を活性化し、B細胞にIgE抗体を作らせます。このIgEが再びアレルゲンと結合し、マスト細胞や好塩基球に作用するとヒスタミンなどが放出され、典型的なアレルギー症状が誘発されます。しかし、アレルゲンが体内に侵入しただけでは必ずしも発症せず、そこにはより複雑な背景が存在します。

これまでの研究から、アレルギー発症にはアレルゲンそのものに加えて「アレルギー素因」と「環境因子」という二つの要素が深く関わることが分かってきています【図1】。アレルギー素因とは、アレルギーを起こしやすい体質のことをいいます。親がアレルギーを持つと子供も発症しやすいことから、その背景には遺伝的要因が大きく影響しています。もう一つの環

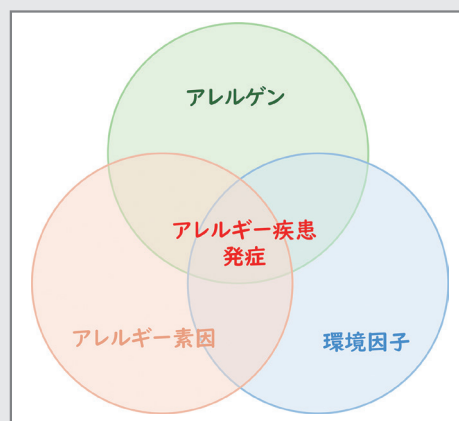
境因子は、近年とくに注目される要素です。生活習慣や住環境の違いが発症率を大きく左右することが疫学研究から示されています。たとえば都会で育つ子供は農村で育つ子供よりも発症率が高く、抗生物質の使用や過度に清潔な暮らしが免疫系の成熟を妨げる可能性が指摘されています。これは「衛生仮説」として知られる考え方です。実際、農場で育つ子供は多様な微生物

に日常的に触れることで免疫系が訓練され、その結果アレルギーが抑えられているのではないかと考えられています。さらに、食生活の欧米化も見逃せません。高脂肪食や加工食品の増加、食物繊維の不足は腸内細菌叢のバランスを崩し、免疫機能に悪影響を及ぼします。腸内細菌は免疫細胞を教育する役割を担っており、その多様性が失われると免疫の暴走を招きやすくなるのです。加えて、大気汚染や化学物質への曝露も免疫を刺激し、発症のリスクを高めることが報告されています。

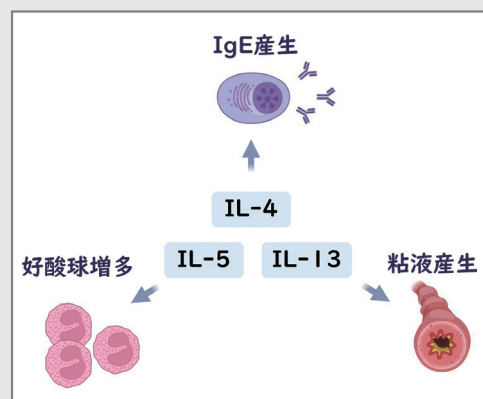
このようにアレルギー疾患は「遺伝か環境か」という単純な二択ではなく、両者の複雑な相互作用の結果として発症する病気です。たとえ同じ遺伝的背景を持つ子供であっても、都会で育つか農村で育つかによって発症リスクは大きく異なります。すなわち、遺伝的な「素因」に環境因子が作用することで「体質」として固定され、その結果アレルギーが発症すると考えられています。アレルギー疾患はまさに、個々人の体質と生活環境に強く影響される病気であるといえます。

## ■ アレルギー疾患を引き起こす因子「サイトカイン」

アレルギー症状の発症メカニズムについては近年急速に理解が進み、その中心には免疫細胞から放出される「サイトカイン」と呼ばれる物質が深く関与することが分かってきました。サイトカインは免疫細胞が産生する情報伝達物質で、現在では数百種類が知られています。その中でもインターロイキン 4 (IL-4)、IL-5、IL-13 の3種類は特に重要で、それぞれ IgE 産生、好酸球増多、気道や粘膜の粘液分泌といったアレルギー反応を誘導し、病態形成の中心的役割を担っています【図 2】。近年、アレルギー治療薬として、これらを標



【図 1】 アレルギー疾患発症の3つの要素  
アレルギー疾患は、アレルギー素因と環境因子の影響を背景に、アレルギーをきっかけに発症すると考えられている。

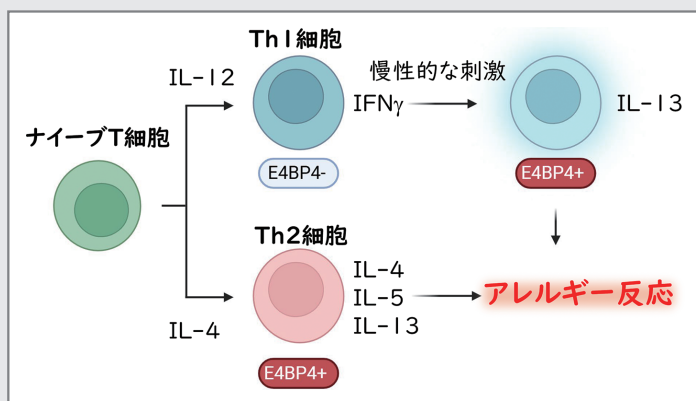


【図 2】 アレルギー症状を引き起こすサイトカイン  
2型サイトカインと呼ばれる IL-4、IL-5、IL-13 はそれぞれ IgE 産生、好酸球増多、粘液産生を誘導し、アレルギー反応を引き起こす。

的とした生物学的製剤が臨床応用され、高い治療効果を示していることから、IL-4、IL-5、IL-13 がアレルギー病態の鍵分子であることが裏付けられています。

これらのサイトカインは主にナイーブ T 細胞から分化した Th2 細胞によって産生されます。私たちは IL-4 および IL-13 の遺伝子発現制御機構を明らかにすることを目指して研究を進めてきました。その結果、IL-4 遺伝子の第 2 イントロンに位置する HS2 領域や IL-13 遺伝子の遠位プロモーターである CGRE 領域が、それぞれの遺伝子を「オン」にする重要な制御領域であり、転写因子 GATA3 がそれらに結合することで IL-4、IL-13 の産生を発動することを突き止めました。さらに、本来は IL-4 や IL-13 を産生しない Th1 細胞であっても、慢性的な刺激を受けると IL-13 を産生するようになることを見出しました。そして、この現象には E4BP4 という転写因子が必須であることを明らかにし、T 細胞が環境に応じて柔軟に性質を変える「T 細胞の可塑性」という新しい概念を提示しました【図 3】。今では当たり前となった T 細胞の可塑性ですが、環境因子に応じた体質の一端を担う機構と考えられます。

IL-4 や IL-13 は T 細胞に限らず、好塩基球やマスト細胞といった他の免疫細胞からも産生されます。そこで私たちは研究対象を広げ、好塩基球やマスト細胞で IL-4 を欠損させたマウスを作製し、その病態解析を行いました。その結果、特に好塩基球からの IL-4 を欠失させたマウスではアレルギー反応が顕著に抑制されることが分かりました。さらに解析を進めると、その標的となるのは 2010 年に発見された新しい免疫細胞「2 型自然リンパ球 (ILC2)」であり、好塩基球由来の IL-4 が ILC2 を活性化して炎症を増幅する

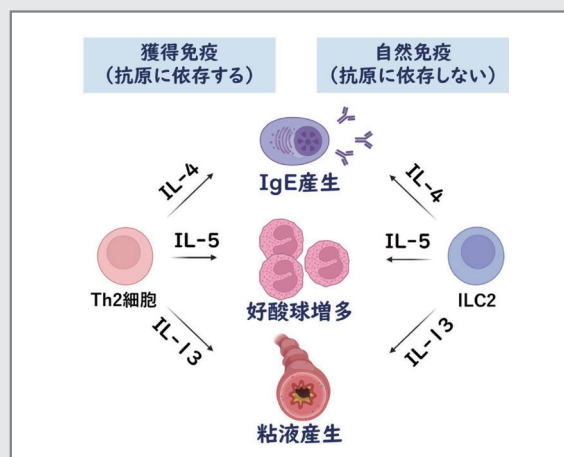


【図3】T細胞による環境からの刺激に応じたアレルギー反応  
Th1細胞は本来アレルギー反応に関与しない。しかし、慢性的な刺激を受けると、IL-13産生能を獲得し、アレルギー反応を引き起こす。転写因子E4BP4が、Th1細胞における可塑的なIL-13産生を制御する。

ことが明らかになりました。ILC2については後述しますが、好塩基球やILC2はいずれも抗原を必要とせずに応答する「自然免疫」を担う細胞です。この知見は、これまでアレルギー病態が主としてT細胞を中心とした獲得免疫によって形成されると考えられてきましたが、自然免疫がアレルギー病態の形成において重要な役割を担うことを示すことになりました。

## ■ アレルギー研究におけるブレイクスルー

近年、アレルギー研究では大きなブレイクスルーが相次ぎ、発症メカニズムに関する理解は従来の常識を大きく塗り替えてつあります。その一つがサイトカイン「IL-33」の発見です。ダニや花粉、カビといった多くのアレルゲンにはタンパク質分解酵素「プロテアーゼ」が含まれ、強力にアレルギー症状を引き起こします。その理由は、プロテアーゼが皮膚や気道のバリアを破壊し上皮細胞を傷つけることで、細胞の核に蓄えられていたIL-33が細胞外へ放出されるためです。IL-33はIL-4、IL-5、IL-13の産生を誘導し、アレルギー反応の「引き金」として機能することが明らかになりました。さらにこのIL-33と並んで、2010年に報告された「2型自然リンパ球（ILC2）」の存在は、アレルギー研究における真の転機となりました。ILC2はTh2細胞と同様にIL-4、IL-5、IL-13を産生しますが、その活性化機序が全く異なります【図4】。Th2細胞は抗原を認識することで活性化しますが、ILC2は抗原を必要とせず、IL-33やIL-25、さらには神経ペプチドやホルモンといった体内に存在する生理活性物質によって直接活性化します。特に、IL-33はILC2を強力に活性化し、大量のサイトカイン産生を誘導します【図5】。これにより、皮膚を引



【図4】Th2細胞とILC2  
ILC2はTh2細胞と同様に活性化するとIL-4、IL-5、IL-13を産生し、アレルギー反応を誘導するが、その活性化のきっかけは全く異なる。Th2細胞は抗原依存性により活性化しサイトカインを産生するのに対し、ILC2は抗原を必要とせず、サイトカインや脂質、神経ペプチドによって活性化し、サイトカインを産生する。

搔くとアトピー性皮膚炎が悪化する、寒冷刺激でくしゃみが出るといった、従来のT細胞中心の考え方では説明できなかった「抗原に依存しないアレルギー病態」が理解できるようになってきました【図6】。特筆すべきは、このILC2を世界に先駆けて発見したのが日本人研究者であり、日本発の成果として国際的に高く評価されている点です。これらの発見は学術的インパクトにとどまらず、すでに臨床応用の萌芽を生み出しています。ILC2やIL-33の関与はヒトのアレルギー病態でも確認され、臨床応用に向けた研究が進んでいます。将来的には、従来の薬では十分に抑えられなかった重症喘息や難治性アトピー性皮膚炎に対する新しい治療選択肢となる可能性があり、これはまさに「基礎研究が患者の未来を直接変える」ことを示す象徴的な例だといえます。

さらにILC2の発見は、免疫学そのものの見方を大きく変えました。これまで免疫系は「外敵を見分けて排除するシステム」と理解されてきましたが、ILC2は「体内の変化を監視し応答するシステム」という新たな側面を示しました。免疫は単に外界からの侵入者と戦うだけでなく、体の恒常性を守るために常に働いているのです。ILC2はその代表例であり、炎症や組織修復、さらには代謝制御にまで影響を及ぼすことが分かっています。

このようにIL-33とILC2の発見は、アレルギー研究における決定的なブレイクスルーであり、免疫学全体のパラダイムを変える出来事でした。そして何より重要なのは、これらの知見が研究室にとどまらず、現行の医療を変えてつあるという点です。基礎研究で得



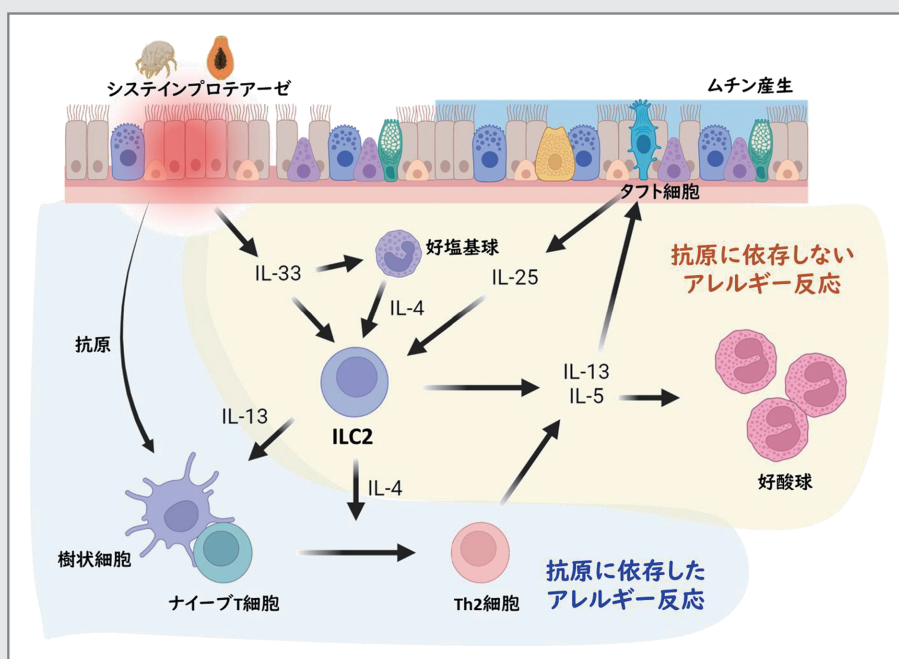
られた発見が治療薬となり、治療法となり、患者の生活を救う、その好例として、ILC2とIL-33をめぐる研究は今も世界中で展開され、日本人研究者が切り拓いた成果が未来の医療をどう形づくるのか、その答えは今まさに描かれつつあります。

## ■ アレルギー克服に向けて

アレルギー治療は長らくステロイド薬を中心とした症状の抑制、いわゆる対症療法が主流でした。しかし基礎研究の進展により、アレルギー病態のメカニズムが次第に明らかとなり、病態に關与する免疫細胞やサイトカインが次々と同定されたことで、治療の方針は根本的な病態制御へと向かうようになりました。

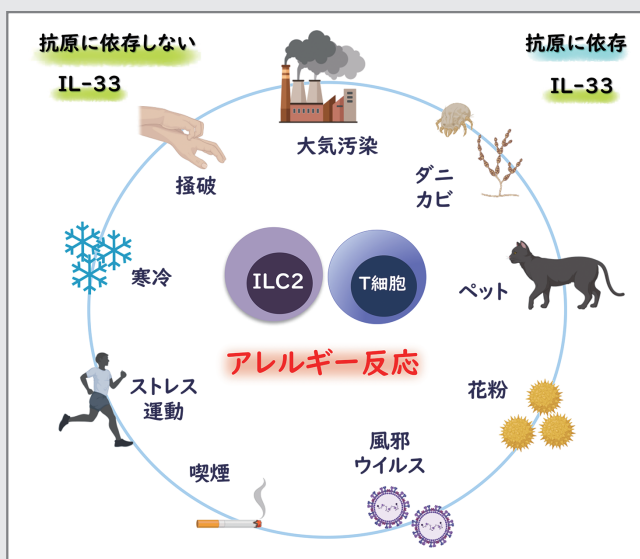
た、その大きな転機となったのが、病態プロセスに關与するサイトカインを標的とした生物学的製剤の登場です。これらの薬剤は従来の治療では得られなかった劇的な効果を示し、現在も多様なサイトカインを標的とする新規製剤の開発が精力的に進められています。まさにこれは、基礎研究の積み重ねが臨床に直結した好例といえます。とはいえ、現行の生物学的製剤はいまだ根治には至らず、症状を抑えるにとどまっているのが現状です。そのため、さらなる病態理解を深め、対症療法から完全な根治へとつながる治療法を確立するべく、世界中で研究が続けられています。基礎研究は、アレルギー治療を新たなステージへと押し上げる原動力であり、今後の革新を切り拓く鍵となります。

そして、ILC2の発見は「治療」だけでなく「予防」という視点にも新たな手がかりをもたらしています。アレルギー研究を加速させただけでなく、環境からの影響によって形成される「アレルギー体質」という、これまで曖昧で科学的に扱いにくかった概念を研究の対象へと引き上げました。近年、私たちの研究を含む数多くの成果から、ILC2が環境因子による「体質」の変化を誘導する仕組みを理解する鍵となることが明らかになりつつあります。ILC2は胎児期から存在し、食事、微生物との接触、生活環境といった外的要因に敏感に応答します。特に乳幼児期という免疫系が未成熟な時期の経験は、ILC2を介して免疫の方向



【図5】 IL-33を起点としたILC2による抗原に依存しないアレルギー反応

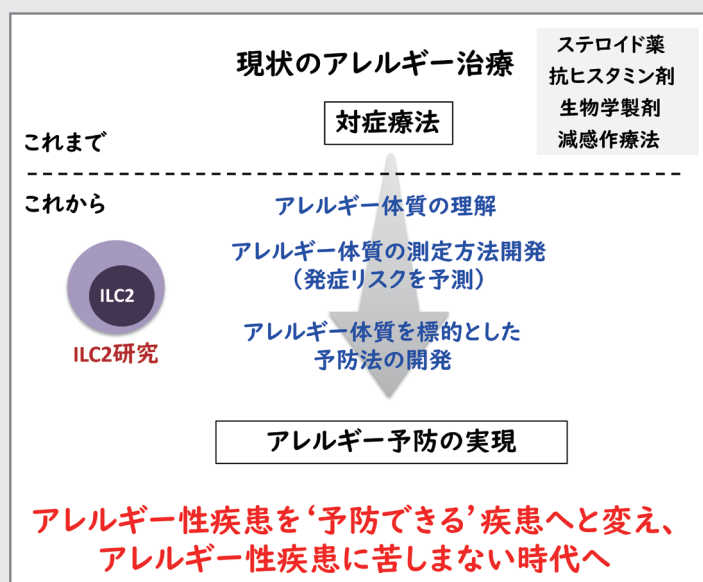
プロテアーゼによって死滅した上皮細胞から放出されたIL-33はILC2を活性化し、IL-4、IL-5、IL-13を産生し、アレルギー反応を誘導する。この反応は、抗原に依存せずに、ILC2や好塩基球といった自然免疫によって誘導される。



【図6】 アレルギー誘導因子

アレルギー誘導因子には大きく、抗原を含むものとそうでないものがあり、抗原を含むアレルゲンによるアレルギー病態は、T細胞により理解される一方で、抗原が存在しない状況下で誘導されるアレルギー病態は、ILC2により理解できるようになってきた。

性を形づけ、その後の一生を通じた「体質」として固定される可能性があるのです。この視点に立てば、アレルギー対策は大きな転換を迫られます。従来の医学が発症後の症状をいかに抑えるか、すなわち「治療」に重点を置いてきたのに対し、私たちが目指すのは「いかに治すか」から「いかに発症させないか」へのシフトです。もし乳幼児期におけるILC2の過剰な反応を制御できれば、アトピー性皮膚炎から食物アレルギー



【図 7】 ILC2 が切り拓くアレルギー疾患治療の展望

現在は、症状を抑えることが中心のアレルギー治療であるが、ILC2 を中心としたアレルギー体質の理解が進めば、アレルギー発症リスクを予測したり、体質を解消することで発症自体を防ぐ、アレルギー予防が可能となる。私たちは、アレルギー疾患を「治療」から「予防」へとパラダイムシフトを起こすべく研究に取り組んでいる。

ギー、喘息、花粉症へと連鎖的に進展する「アレルギーマーチ」を断ち切れるかもしれません。これは個人の健康にとどまらず、社会全体にとっても極めて大きな意義を持ちます。これまで「体質を改善して病気を予防する」という考えは直感的に語られるにすぎず、医学的な裏づけに乏しいものでした。しかし、ILC2 研究の進展によって、体質を分子メカニズムとして説明し、予防戦略に組み込むことが可能になりつつあります。これは従来の医学の枠を超える新しいアプローチであり、アレルギー研究の未来を方向づけるものとなっています。

アレルギー疾患の未来は、確実に「治療の時代」から「予防の時代」へと移行しつつあります。体質という「見えないもの」を科学で可視化し、コントロールできるようになれば、子供たちがアレルギーに悩まされない社会を築くことも可能です。それは単に一つの病気を減らすにとどまらず、医学そのものの在り方を根本から変える挑戦でもあります。病気が発症してから対応するのではなく、病気が起こらないように体質を整える、これこそが次世代医学の目指すべき姿だと私は考えています【図 7】。

私たちはこの研究を通じて「なぜ人はアレルギーになるのか」「体質はどのように形成・変化するのか」という根源的な問いに挑み、その答えを未来の医療へとつなげたいと考えています。科学の力で体質を理解し、制御することができれば、アレルギー克服への道

は必ず開かれるはずで、ILC2 研究は、その未来への扉を開く鍵なのです。

## ■ アレルギー疾患だけでなく、ILC2 の様々な疾患への関与

これまで述べてきたように、ILC2 はアレルギー研究において大きなブレイクスルーをもたらしました。しかし、その役割はアレルギーにとどまらず、体の恒常性維持や組織修復、さらには代謝や骨の健康にまで深く関与することが分かってきました。T 細胞や B 細胞が外来の「抗原」を認識して動き出すのに対し、ILC2 は抗原を必要とせず、体内の変化そのものに応答します。IL-33 や IL-25 といったサイトカイン、脂質、神経ペプチド、ホルモンなど多様なシグナルを受け取り、即座に反応するのです。言い換えれば ILC2 は「体内の変化を察知するセンサー」であり、生体恒常性の最前線を担う細胞だといえます。私たちの研究からも、この「センサー」としての重要性が次々と明らかになっています。例えば、ILC2 の抑制機能が失われると腸管の好酸球バランスが崩れ、炎症が暴走することを突き止めました。また肺においては、本来は組織修復に働く ILC2 が過剰に活性化すると逆に線維化を誘導し、肺線維症を自然発症させることも明らかにしました。つまり「治そうとする反応」が行き過ぎれば「新たな病気」へと転じてしまうのです。この知見は、組織修復と線維化という相反する現象が同じ細胞の働きの裏表であることを示しています。さらに、がん治療との関わりも注目されています。抗がん剤は腫瘍だけでなく骨髓造血系を傷つけ、血液細胞を一時的に減少させますが、その後の回復期に骨髓の ILC2 が造血幹細胞を助け、血液系の再建を促すことを私たちは見出しました。これは ILC2 研究ががん治療の副作用対策にもつながる可能性を示しています。このように ILC2 は単なる「アレルギーの主役細胞」ではなく、私たちの体が日常生活や環境変化にどのように適応するかを決定づける鍵の細胞です。感染症、炎症、組織修復、がん治療後の回復など、その関与領域は想像以上に広がっています【図 8】。

今後の課題は、ILC2 がなぜ異なる病態ごとに異なる役割を担うのかを解明することです。近年の研究から、疾患ごとに ILC2 の機能が変化することが明らかになりつつあり、この「防御」と「病気の原因」という二面性の実態を理解することが、新しい治療法の開発につながると期待されます。ILC2 研究はアレルギー

