

樹状細胞は免疫応答の中心的な役割を演ずる細胞であり、細胞性免疫制御に関わる Th1 型ヘルパー T 細胞と体液性免疫を担う Th2 型ヘルパー T 細胞のバランスを調節する役割を担っている。特にマウスにおいては 2 つの主要な樹状細胞亜群が Th1/Th2 バランスを調節している。DEC-205 (CD205) 分子を発現した樹状細胞は、体内免疫応答を細胞性免疫優位の状態である Th1 型にシフトさせるのに対し、33D1 (DC-inhibitory receptor-2 (DCIR2)) 分子を発現した樹状細胞は体液性免疫優位の状態である Th2 型にシフトさせ、異物を排除するための IgE を含む様々な抗体産生をうながす。

我々はこれまで、33D1 分子に対する特異抗体を実験モデル動物に投与することによって個体内における 33D1 陽性樹状細胞を除去し、相対的に DEC-205 陽性樹状細胞を優位にし免疫応答を Th1 型にシフトできることを見だし、この手法による抗腫瘍免疫誘導法を報告した(Cancer Immunol Immunother, 2010;59:1083-1095)。また最近、妊娠マウスにおいて 33D1 陽性樹状細胞除去により DEC-205 陽性樹状細胞を優位にした場合流産が惹起されることを示した (Immunobiol 2012;217:951-961)。また最近、invariant natural killer T cell (iNKT 細胞)の活性化物質として知られている  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GalCer)をマウス個体に投与することによっても、DEC-205 陽性樹状細胞が選択的に活性化されることを見いだした。

花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギーの病態においては、IgE を主体とした抗体産生が亢進し Th2 型の体液性免疫が優位にあることが知られている。本研究では、以上の知見に基づき、アレルゲン投与によってアレルギー性鼻炎を引き起こすアレルギー性鼻炎マウスモデルに、33D1 分子に対する特異抗体あるいは  $\alpha$ -GalCer を腹腔内投与し、DEC-205 陽性樹状細胞を個体内で選択的に活性化させた場合の影響を検討した。

アレルギー性鼻炎モデルマウスは、最近の報告(Int Arch Allergy Immunol 2013;161 Suppl 2:125-128)に則り、抗原 (アレルゲン) である OVA と免疫賦活剤 (アジュバント) である Alum を 1 週間に 1 回、合計 4 回腹腔内投与し樹立した。このモデルマウスに OVA 溶解液

を 4 日連続点鼻することによって、くしゃみや鼻こすり等のアレルギー症状が誘発されることを観察し、その際の鼻腔洗浄液細胞数と肺胞洗浄液細胞数を計測した。また、抗原特異的 IgG1 抗体、抗原特異的 IgG2a 抗体、抗原特異的 IgE 抗体は ELISA を用い、細胞表面マーカーはフローサイトメトリーを用い測定した。樹立したアレルギー性鼻炎モデルマウスにおける、33D1 陽性樹状細胞の除去及び  $\alpha$ -GalCer の腹腔内投与による DEC-205 陽性樹状細胞の選択的活性化は、アレルゲン感作前ならびに感作後に行い比較検討した。

その結果、33D1 陽性樹状細胞除去及び  $\alpha$ -GalCer 投与により DEC-205 陽性樹状細胞を活性化させた場合、くしゃみや鼻こすりなどのアレルギー症状や、鼻腔洗浄液細胞数が有意に抑制された。また、OVA 抗原に対する特異的 IgE 抗体産生は感作前の DEC-205 陽性樹状細胞の選択的活性化により有意に抑制されたが、感作後では抑制されなかった。しかしながら、OVA 特異的 IgE 抗体産生が認められたアレルギー性鼻炎誘発マウスに、33D1 抗体あるいは  $\alpha$ -GalCer を投与し個体内 DEC-205 陽性樹状細胞を選択的に活性化した場合、アレルゲン OVA 投与によるくしゃみや鼻こすり等のアレルギー症状は有意に減弱していた。その原因を探るためさらに詳細な検討を重ねたところ、活性化した DEC-205 陽性樹状細胞から放出された IL-12 が感作マウス由来のマスト細胞からのヒスタミン遊離を有意に抑制することが判明した。これまでアレルギーの病態は、アレルゲン特異的 IgE を Fc-レセプター ( $Fc\epsilon R$ ) を介して発現したマスト細胞に特異的アレルゲンが捕捉された場合、マスト細胞からヒスタミンなどの Chemical Mediators が遊離することによって誘発されると考えられてきたが、DEC-205 陽性樹状細胞の選択的活性化により IL-12 などの Th1 型サイトカインが放出されると、アレルゲンの刺激を受けた感作マスト細胞からのヒスタミン遊離が抑制出来ること明らかとなった。本研究成果は、樹状細胞亜群の選択的活性化により様々なアレルギー疾患が制御可能であることを示した、新たなアレルギー疾患制御への道を拓くものである。