

---

## 総 説

---

### なぜアレルギー疾患は増加しているのか？ - 免疫学の立場より -

九十九 伸 一, 久 枝 一, 安 友 康 二

徳島大学大学院医学研究科病態予防医学講座生体防御医学分野

(平成14年9月11日受付)

(平成14年9月17日受理)

#### はじめに

本来無害なはずの抗原(アレルゲン)に対して,免疫系が過剰に反応することによって引き起こされる疾患がアレルギーである。近年増加している花粉症,アレルギー性鼻炎,気管支喘息などは,特にI型アレルギーによって引き起こされている。このI型アレルギーの特徴は,アレルゲンとアレルゲンに対する特異的なIgE抗体の複合体が肥満細胞を活性化することによって,アレルギー症状を引き起こすことである。本稿では,IgE抗体産生を誘導する生体機構と,それを増強させる可能性のある要因について述べたい。

#### 1. Th1/Th2細胞によるIgE抗体産生の調節

ある外来抗原が体内に侵入したとき,常にそれに対してIgE抗体ができるわけではない。IgE抗体が産生されるのは,主にTh2と呼ばれるヘルパーT細胞が活性化された場合である<sup>1)</sup>。Th2細胞は,IL4(interleukin 4)などのサイトカインを放出することで,B細胞における免疫グロブリンのクラススイッチを誘導して,IgE産生を促す。これに対して,Th1と呼ばれるT細胞が活性化された場合には,IL4は産生されず,IFN $\gamma$ などを放出して細胞障害性T細胞やマクロファージの活性化を促す。これらTh1とTh2の分化はお互いに排他的で,どちらかが誘導された場合には他方は抑制されることが知られている。つまり,ある抗原が生体内に侵入したとき,Th1とTh2のどちらのT細胞が誘導されるかによって,その抗原に対するIgEが産生されるかどうかが決まっている。例えば,花粉やダニの糞などのアレルゲンは,少量が呼吸器系から侵入するが,これらはTh2細胞を誘導しやすい条件であると考えられている。

#### 2. アレルギー疾患の増加を促す要因

IgE抗体産生を増加させる要因の1つとして,遺伝的因子が考えられる<sup>2)</sup>。アトピー疾患の家系解析により,11番染色体と5番染色体にIgE反応に影響を与える遺伝子座が存在することが明らかとなっている。これらの遺伝子座には,それぞれIgE受容体の $\beta$ サブユニットと,IL4,5,9,13,GM-CSF(granulocyte macrophage-colony stimulating factor)などのIgEへのクラススイッチや肥満細胞の増殖に関わる遺伝子がクラスターをなしている。また,ある特定のMHCクラスII対立遺伝子が,Th2を誘導しやすい傾向があることも知られており,アレルギーとのかかわりが考えられる。

しかし,近年になってアレルギー疾患が増加しているのは,遺伝的要因であるとは考えにくく,環境的な要因が推測されている。例えば,都市部大気中の粒子状物質の30-80%をしめると云われているディーゼル排気粒子は,マウスやヒトに暴露した場合,IgE抗体およびTh2タイプのサイトカインを増加させることが報告されている<sup>3)</sup>。他にも,幼少期のウイルスや細菌感染の減少と,アトピーやアレルギー疾患を増加の関連も示唆されている<sup>1)</sup>。ウイルス/細菌感染はTh1細胞を誘導することから,これらへの感染の減少は,Th1/Th2のバランスをTh2に片寄せやすくしているのかもしれない。

ウイルス/細菌感染の場合と同様に,寄生虫感染とアレルギー疾患の発症の間にも負の相関があることが知られており,近年におけるアレルギー疾患の増加と関わっている可能性がある<sup>4)</sup>。しかし,寄生虫感染の場合に誘導されるのはTh2細胞であり,Th1/Th2バランスという考え方では,アレルギー疾患との関係を説明できない。実際,寄生虫感染者では,アレルゲンに対するIgE抗体を十分量もっているが,それにも関わらずアレル

ギー症状は現れにくいことが報告されている。考えられる仮説の1つは、寄生虫感染によって産生されるポリクローナルなIgE抗体が、肥満細胞上のIgE受容体を占有することで、アレルゲンが肥満細胞を刺激しなくなるというものである。しかし、肥満細胞上のIgE受容体の数は、IgEの循環量の増加にともなって上昇するという報告もあり、この仮説に対しては疑問が残る。他の可能性としては、寄生虫感染によって誘導されるIL 10やTGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) のような免疫抑制性のサイトカインの関与が考えられる。これらは、T細胞の増殖やサイトカイン産生を抑制したり、肥満細胞の脱顆粒を抑制することが報告されており、アレルギー反応に対しても抑制的に働いている可能性が示唆されている。

### 3. おわりに

以上、Th1/Th2細胞バランスとIgE抗体産生の関

係、およびこれらに影響をおよぼしうる要因について述べた。しかし、アレルギー疾患が増加している免疫学的な機構については不明で、さらなる研究がアレルギーの予防・治療にとって必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Maddox, L., Schwartz, D. A. : The pathophysiology of asthma. *Annu. Rev. Med.*, 53 : 477-498, 2002
- 2) Barnes, K. C., Marsh, D. G. : The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol. Today*, 19 : 325-332, 1998
- 3) Takafuji, S., Nakagawa, T. : Air pollution and allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 10 : 5-10, 2000
- 4) Yazdanbakhsh, M., Kreamsner, P. G., van Ree, R. : Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*, 296 : 490-494, 2002

## *What increases allergic diseases in recent years? -from the view of immunology-*

*Shin-ichi Tsukumo, Hajime Hisaeda, and Koji Yasutomo*

*Department of Immunology & Parasitology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Type I allergic diseases, such as rhinitis, pollinosis and bronchial asthma, are mediated by Th2-type helper T cell induction, specific IgE antibody production and mast cell activation. Increases of these allergic diseases in recent years might be caused by skewed differentiation of T cells toward Th2 cells by some environmental factors including diesel exhaust particles and decreases of virus and bacteria infection in childhood. The decrease of parasite infection is also thought to affect the susceptibility against allergic diseases by eliciting polyclonal IgE production that suppresses mast cell activation. Important clues for prevention and therapy of the allergic diseases would be derived from further investigations of the relationship between the diseases and these environmental factors.

Key words : type I allergy, IgE, Th2, mast cell, infection