

● ■ 第XII章 アレルギー 177

- XII-1) I型アレルギーの機序 178
- XII-2) 自然型アレルギー性炎症 180
- XII-3) 遅発アレルギー反応 182
- XII-4) アレルギーによる組織リモデリング 184
- XII-5) クラスII食物アレルギー 186
- XII-6) マスト細胞の活性化 188
- XII-7) マスト細胞活性化の制御 190

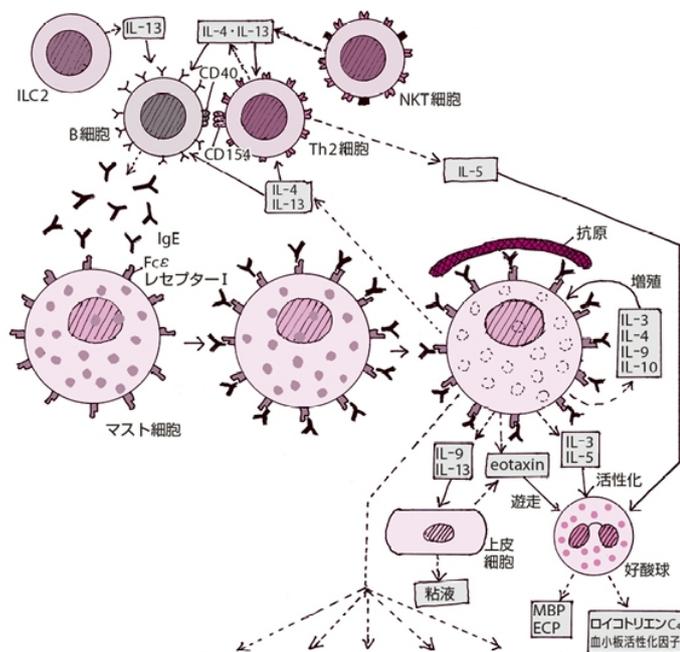
● IgEクラスの抗体が抗原と反応し、マスト細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質を放出させ、それによって血管透過性の亢進、平滑筋の収縮、白血球の遊走、粘液の分泌などがもたらされて症状が発現するものをI型アレルギーという。多くのいわゆるアレルギーはこの機序による。抗原（アレルゲン）の侵入から数分、数十分で症状がでるため、即時型アレルギーでもある。

● IgEの産生は、Th2細胞などのつくるIL-4によって誘導される。そしてTh2細胞への分化はIL-4による。抗原提示細胞である樹状細胞自身はIL-4を産生しないため、マスト細胞・好塩基球・NKT細胞などからのIL-4が関与している可能性がある。好塩基球が抗原提示細胞として働き、IL-4を産生してTh2細胞を分化させる場合もある。

● 最初の症状（早期アレルギー反応）が起きてから数時間後に症状が再び出現してくることがあり、これを遅発アレルギー反応という。マスト細胞の反応により好酸球が集まってきて活性化され、化学伝達物質や組織傷害物質を産生することなどにより起こる。反応の反復により平滑筋の肥大、粘液分泌細胞の増加、粘膜基底膜の肥厚など不可逆的な組織変化がもたらされることがわかった。これを組織リモデリングといい、進行性の呼吸障害などの原因になる。

● マスト細胞の活性化は、抗原とIgEとの反応によらなくとも生じる。IL-18やIL-33は上皮細胞や樹状細胞などから産生されるが、マスト細胞からIL-4、IL-13を産生させ化学伝達物質を放出させる。何らかの刺激でIL-18、IL-33が産生されると、IgEの関与なしにアレルギーと同様の症状が出現するわけで自然型アレルギー性炎症と呼ばれる。

● 食物の摂取によりそれに対するIgEがつくられると、その食物の摂取時にアレルギー症状がでる（クラスI食物アレルギー）。一方、消化を受けやすい抗原は、経口的に侵入してもすぐ分解されてIgEの産生を導けない。しかし、花粉やラテックスなどに反応してつくられたIgEが、交差反応性にそのような抗原と反応すると、食物摂取時に口腔を中心とするアレルギー症状がでる。これを口腔アレルギー症候群といい、その機序をクラスII食物アレルギーという。



化学伝達物質	ヒスタミン	ロイコトリエン C ₄ , D ₄ , E ₄	ロイコトリエン B ₄	プロスタグランジンD ₂	血小板活性化因子
平滑筋収縮	+	+++	+	++	++
血管透過性亢進	++	++	+	++	++
粘膜の粘液分泌	+	++	-	+	+
白血球遊走	+	-	+++	+	+
上皮細胞傷害	+	+	-	-	++
神経刺激	++	++	-	++	+

図1 I型アレルギーの機序

←分泌 ←作用

- マスト細胞はIgEのFc部を強く結合するFcεレセプターI（高親和性Fcεレセプター）を表面に持っており、産生されたIgEを結合する。このレセプターはα鎖、β鎖、2本のγ鎖からなり、α鎖でIgEに結合、β鎖・γ鎖で細胞内にシグナルを伝える。->IgE同士、つまりはFcεレセプター同士が架橋される。そのシグナルによってマスト細胞は活性化されて、細胞質顆粒中に保持していたヒスタミンなどを放出->血小板活性化因子（PAF）などを生成して分泌する。
- 鼻粘膜では浮腫による鼻閉、気管支では平滑筋の収縮による気管支の狭窄、皮膚では血管透過性亢進による膨疹、神経の刺激による痒みが生じる（蕁麻疹）。腸管では平滑筋収縮による蠕動亢進、粘液分泌により腹痛・下痢が生じる（消化管アレルギー）。全身の細血管が拡張すると血圧が低下する（アナフィラキシーショック）。
- B細胞がIgEを産生するにあたっては、その表面のCD40分子にT細胞上のCD154分子が結合する刺激と、T細胞、NKT細胞、ILC2（innate lymphoid cell 2）、マスト細胞、好塩基球などから分泌されるIL-4、IL-13が作用することが必要である（なお、ヒトのマスト細胞はIL-4を産生しない）。マスト細胞自体も活性化されるとIL-4、IL-13を産生する。
- 細胞表面の抗原に抗体が反応しその細胞を傷害することをII型アレルギー、抗原同士を抗体が結びつけてできる免疫複合体が組織に沈着し、それに好中球が反応し補体が活性化されて起こす組織傷害をIII型アレルギー、T細胞が抗原と反応して起こす組織傷害をIV型アレルギーという。

通常は、IgEとallergenの反応で、マスト細胞の活性化からアレルギー反応はおこるが、IgEのような特異免疫の関与なしに同一の症状が発生することが知られており、自然型アレルギー性炎症と呼ぶことが提唱されている。下図のような図式。なおヒトマスト細胞はIL-4は作らない。

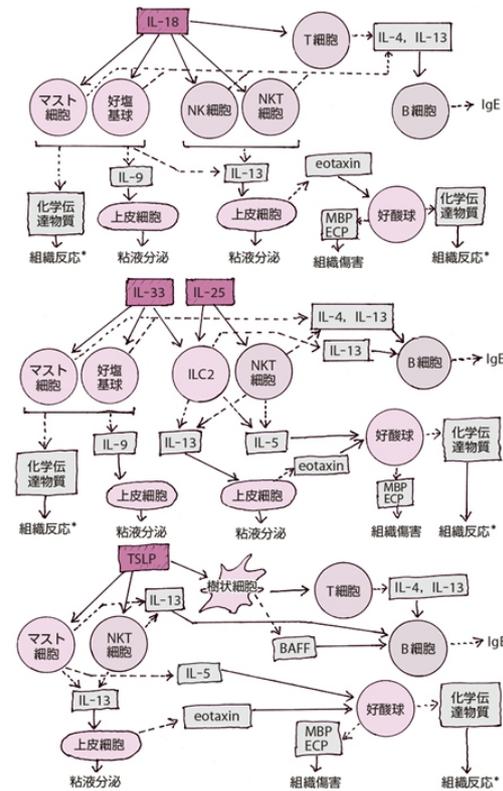


図1 IgEを介さないアレルギー性反応（IgE産生も誘導） ←分泌 ←作用
*平滑筋収縮、血管透過性亢進、粘液分泌

- IL-18はT細胞にIL-4、IL-13を産生させ、TSLPは樹状細胞に作用して、その提示する抗原に反応するT細胞をTh2細胞に分化させ、IL-4、IL-13を産生させることにより、IgE産生を誘導する。またTSLPの作用を受けた樹状細胞はBAFFを産生し、それもB細胞のIgE産生を助ける。
- マスト細胞からのロイコトリエンB₄（LTB₄）、PGD₂、トロンボキサンB₂（TXB₂）、血小板活性化因子（PAF）などの化学伝達物質、およびeotaxin、IL-8、MIP-1αなどのケモカイン（化学走化性サイトカイン）は、好酸球を反応部に遊走・集積させる。

- マスト細胞, Th2 細胞からの IL-4, IL-13 は上皮細胞から eotaxin を産生させ、これも好酸球の局所への集積に重要な働きを示す。

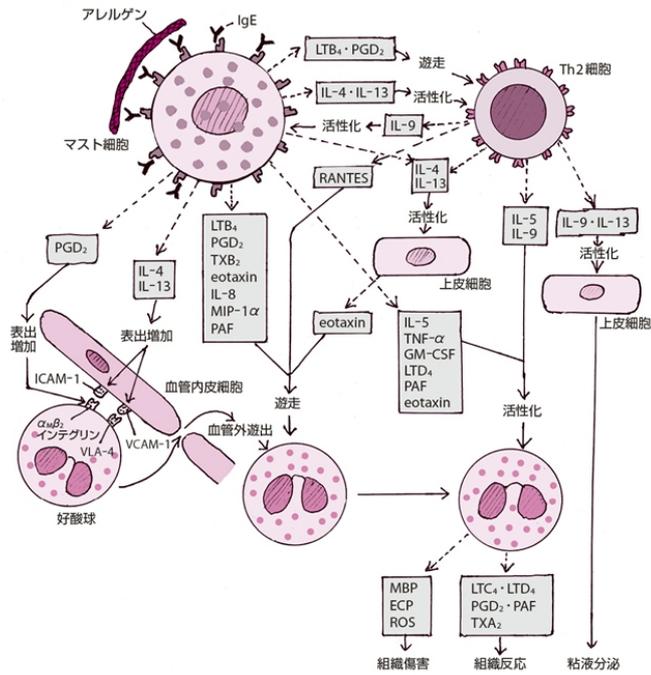


図1 遅発アレルギー反応の発生機序

LTB₄: ロイコトリエンB₄, PGD₂: プロスタグランジンD₂, PAF: 血小板活性化因子, TXB₂: トロンボキサンB₂, ECP: 好酸球陽イオン蛋白, MBP: 主要塩基性蛋白, ROS: 活性酸素, IL-8: CXCL8, eotaxin: CCL11, MIP-1α: CCL3, RANTES: CCL5, TXA₂: トロンボキサンA₂

- 図のように Mast cell + ICAM-1(VCAM-1) of Eosinocyte → L(ate)AR
- IgE と アレルゲンの反応 → マスト細胞が化学伝達物質を放出して起こす組織反応（平滑筋の収縮, 血管拡張と血管透過性亢進, 粘液分泌増加, 白血球浸潤など）は反応はしだいに組織の不可逆的な変化をつくりあげ → 慢性的続発性組織の再構成を, リモデリング (remodelling) という (図1)。

- 食物アレルギーは IgE クラスの抗体が関与するものが多いが, 腸からのアレルゲンが IgE 産生を誘導する感作相と, 抗体保持者が再びアレルゲンを摂取した際, 抗原抗体反応でマスト細胞から化学伝達物質が放出され組織反応および症状が発現する誘発相になる古典的なものをクラス I 食物アレルギーと言う。

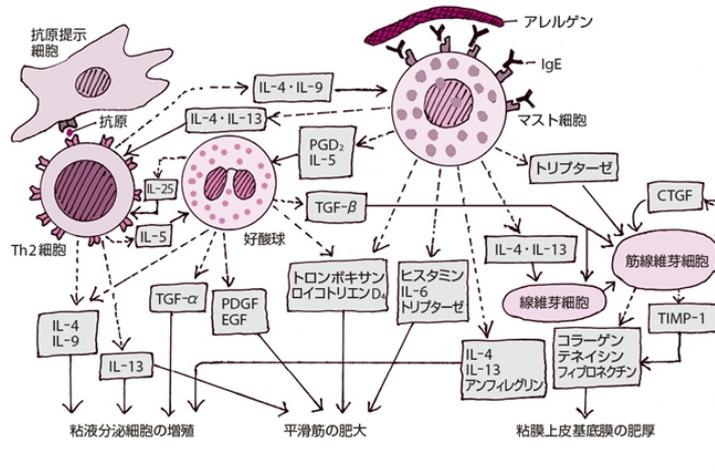


図1 アレルギー反応による組織リモデリングの機序

CTGF: connective tissue growth factor, EGF: epidermal growth factor, PDGF: platelet-derived growth factor, PGD₂: prostaglandin D₂, TIMP-1: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 9

- 一方, アレルゲンが消化酵素で破壊されるから経口摂取では感作が成立しないのに, それに対する抗体が花粉やラテックスなどの抗原とに交差反応するような場合は, それらが粘膜や皮膚からの侵入して IgE クラスの抗体が産生されていた時にその食物アレルゲンを摂取したとき, 口腔を中心にアレルギー症状がでることがある。これを口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome) という。

- 経口的には感作しなかった人が, 化粧品など小麦成分を含むものを使用し感作成立して IgE クラスが生成され, 小麦を経口摂取したときにアレルギー症状が発生することがある。これを経皮感作食物アレルギーという。

- 特定の食物を摂取後に運動することにより発症するアレルギーを、食物依存性運動誘発アナフィラキシーというがこれは運動で allergen 吸収促進、mast cell が C.mediators 遊離しやすい状態になるからである。
- ところで、腸管に多くの有用な共生菌が存在、排除する免疫反応は望ましくないし、食物に対しやたらと免疫反応を起こすのも困るから経口的に侵入してきた抗原には免疫反応を起こしにくい機構が存在し、それを経口免疫トレランスという。（腸では Treg が働きやすい）
- どのようなものであってもマスト細胞を活性化する要----因はアレルギー症状を発現させる可能性があるといえる。
- Fcγ レセプター II b は抗原と結合した IgG に反応し細胞内部の ITIM (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif) でホスファターゼ SHP-1, SHIP-1 を活性化しシグナル伝達分子を不活化する。