

アレルギー学の原点「アレルゲン」をめぐって

国立病院機構三重病院臨床研究部

藤澤 隆夫

Key words: allergens — carbohydrate allergens — nomenclature

はじめに

アレルゲンとは、IgE 抗体産生を誘導することによって、ヒトの I 型アレルギー疾患を引き起こす抗原と定義される。これまでに多くのアレルゲンが同定されているが、表記は WHO/IUIS (World Health organization/International Union of Immunological Society) が定義した命名法¹⁾に基づいて行われ (由来する生物の属名の最初の 3 文字, スペース, 種小名の最初の 1 文字, スペース, 報告された順のアラビア数字, で記載), 最新のアップデートされたアレルゲンのリストもウェブページ上 (<http://www.allergen.org/Allergen.aspx>) にて閲覧できる (Table 1 に吸入および食物アレルゲンの代表ともいえるチリダニと鶏卵由来のアレルゲンを示す)。1988 年に初めて Der p 1 の DNA 配列が報告²⁾されて以来, 既知のアレルゲンはすべてクローニングされているが, 天然型と同等の生物活性を有する組換え体の大量発現も可能となつて, 合成アレルゲンを用いた基礎研究にとどまらず, 診断や治療への臨床応用は急速に進んでいる。しかし, これから解明されるべき課題も少なくない。

どのような分子がアレルゲンとなるのか?

ひとつは, どのような構造・機能をもって, ある分子がアレルゲンとしての活性を発現するのか? である。ダニアレルゲンなどプロテアーゼ活性を有する抗原は tight junction を破壊してアレルゲンの生体への侵入を促進したり³⁾, protease-activated receptors (PAR) を介して炎症細胞を活性化する⁴⁾⁵⁾が, この性質がアレルゲンとしての必要条件であるかどうかは明らかではない。また, その他多くのアレルゲンに至っては作用はほとんど知られていない。

しかし, 最近, アレルゲンのデータベースとタンパク質のデータベースを統合し (<http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>), バイオインフォマティクス的手法で, この課題にアプローチする試みが進んでいる⁶⁾。それによると, すべての蛋白質ファミリーのうちアレルゲンを含むのはわずか 2% であり, ほとんどのアレルゲンは水酸化酵素, 金属結合蛋白, 貯蔵蛋白, 細胞骨格関連蛋白など特定の生化学的機能分類に属すると報告されている。どんな物質でもアレルゲンになりえるのではなく, 特定の構造あるいは機能がアレルゲンの性質を規定している可能性を示すが, 感作の分子メカニズム解明に重要な示唆を与えるだけ

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

ALLERGENS—THE ALPHA AND THE OMEGA OF ALLERGOLOGY

Takao Fujisawa

Institute for Clinical Research, Mie National Hospital

藤澤隆夫: 国立病院機構三重病院臨床研究部 [〒514-0125 津市大里窪田町 357]

E-mail: fujisawa@mie-m.hosp.go.jp

Table 1 Representative allergens from house dust mite and chicken egg (Adapted from <http://www.allergen.org/Allergen.aspx>)

<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		
	Biochemical name	MW (SDS_PAGE)
Der p 1	Cysteine protease	24
Der p 2	NPC2 family	15
Der p 3	Trypsin	31
Der p 4	Alpha amylase	60
Der p 5		14
Der p 6	Chymotrypsin	25
Der p 7		26, 30 and 31
Der p 8	Glutathione S-transferase	27
Der p 9	Collagenolytic serine protease	29
Der p 10	Tropomyosin	36
Der p 11	Paramyosin	103
Der p 14	Apolipoprotein	177
Der p 20	Arginine kinase	
Der p 21		
Der p 23	Unknown function, homology to peritrophin-A domain (PF01607)	14 kDa
<i>Gallus domestica</i>		
Allergen	Biochemical name	MW (SDS_PAGE)
Gal d 1	Ovomucoid	28
Gal d 2	Ovalbumin	44
Gal d 3	Ovotransferrin	78
Gal d 4	Lysozyme C	14
Gal d 5	Serum albumin	69

でなく、感作予防や免疫寛容誘導など新しい治療法開発の基礎となるかもしれない。

アレルゲンに対する個体反応の多様性

もうひとつは、個体側の免疫反応の多様性である。感作・非発症という個体が少なからず存在することはよく知られているが、感作があれば将来必ず発症するのか、あるいは発症しないままで経過するのか？実はまだよくわかっていない。感作が疾患の有無という二者択一の状態を示すのかどうか？である。この問題に対しては、最近のいくつかの報告が示唆を与えてくれる。幼児期に主な吸入性アレルゲンに対する特異 IgE 抗体を定量すると、将来の喘息の発症、さらに喘息による肺機能の低下まで予測できるとの研究である⁷⁾。ま

た同じ感作個体において幼児期のアレルゲン曝露量が多い場合には学童期の肺機能が有意に低下している⁸⁾との報告もある。感作と疾患は二者択一でなく、連続的關係であることを示唆するが、何が IgE 産生量を規定するのか？、IgE 産生量と疾患との関わりは？、その他の疾患発症因子？など考えるべき点は多い。一方、ペット飼育がかえってアレルギー発症を減少させるとの疫学的観察から Modified Th2 response, すなわち、アレルゲンによって IgE 産生ではなく IgG 産生が誘導される、非炎症性 Th2 型反応、という概念も提唱されているが⁹⁾、トレランスのメカニズムも含めて、アレルゲンに対する個体反応の多様性の解明は重要なポイントとなる。

Table 2 専門医のためのアレルギー学講座

「アレルギーから見たアレルギー疾患」	
巻頭言：アレルギー学の原点「アレルギー」をめぐって	
国立病院機構三重病院 臨床研究部 藤澤隆夫	
1) ダニアレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患	
国立病院機構相模原病院臨床研究センター 安枝 浩	
2) 真菌アレルギーの免疫生物学とアレルギー疾患	
名古屋大学大学院 小児科 坂本龍雄	
3) スギアレルギーの免疫生物学とアレルギー疾患	
国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科 増田佐和子	
4) 魚介類アレルギーの免疫生物学とアレルギー疾患	
東京海洋大学 塩見一雄	
5) 小麦アレルギーの免疫生物学とアレルギー疾患	
島根大学 森田栄伸	
6) 稀なアレルギーをいかに同定するか？	
神戸大学皮膚科 堀川達弥	
トピックス：	
地球環境変動と花粉アレルギー	
藤田保健衛生大学小児科 近藤康人	

アレルギーは蛋白質だけか？

結腸癌や頭頸部の扁平上皮癌の治療に用いられる Cetuximab という EGF (epidermal growth factor) 受容体に対するヒト化モノクローナル抗体はしばしば重篤なアナフィラキシーを起こす。アレルギー研究の世界的な権威である Platts-Mills らのグループはこの現象を解析して、たいへん興味深い事実を発見した¹⁰⁾。彼らは、まず患者血清から Cetuximab に対する特異 IgE 抗体を検出したが、この IgE が認識するエピトープは蛋白分子ではなく、Fab 部分を修飾する糖鎖、galactose- α 1,3-galactose であることを見いだしたのである。さらに、薬剤を投与されていない患者や正常コントロールからのサンプルにも陽性がみられ、アナフィラキシーを起こした患者では何か別の物質によって、投与前からすでに感作を受けていたと考えられた。興味深いことに Cetuximab に対する IgE はネコ、イヌ、牛肉などに対する IgE と強く相関、一方でダニアレルゲンやネコの主要アレルギーである Fel d 1 (蛋白質) とは相関しなかった。そして、Fel d 1 陽性が喘息のリスクと関連する一方、cetuximab 陽性は喘息とは全く無関係であっ

た。これらのことから、galactose- α 1,3-galactose が哺乳動物に広く存在し、蛋白である Fel d 1 を認識するのとは異なるメカニズムで、例えば、糖鎖を認識する NKT 細胞からの IL-4 産生などによって¹¹⁾、IgE 産生を誘導する可能性も考えられる。また、Cetuximab 抗体陽性者はテネシー州などの特定の地域に多く、何らかの環境因子（ダニ刺傷や食物など）の関与も想定された。これまで、糖に対する IgE 抗体は知られていなかったが、cetuximab アナフィラキシー例を通して、新たなアレルギーの存在が示唆されたわけである。原因不明のアナフィラキシーがしばしば見られるが、糖に対するアレルギー反応も考慮に入れる必要があるかもしれない。

おわりに

アレルギーはアレルギー学の原点とも言える。そこで、今回の「専門医のためのアレルギー学講座」では、アレルギーに焦点を絞り、各領域のエキスパートの先生方に現在の到達点をまとめていただくこととした。「アレルギーからみたアレルギー疾患」として、それぞれのアレルギーの分子生物学、免疫応答のメカニズムから始まり、当該

アレルゲンによって引き起こされる疾患とその病態、治療の展望まで網羅する予定である (Table 2)。

さらに、「稀なアレルゲンをいかに同定するか」というテーマで、専門医にしばしば求められる「アレルゲン探偵」の役割をいかに果たしていくかのコツもご披露いただく。また、アレルギー疾患増加の一因として環境の変化もあげられているが、地球環境の問題とアレルゲンがどのように連動しているかについても考える。洞爺湖サミットも行われ、今年は環境の年である。今、アレルギー専門医は、目の前の患者さんから始まり、地球全体を見据える姿勢まで求められているのではないだろうか。このシリーズがアレルギー学会会員諸賢のご参考になることを願う。

文 献

- 1) King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 224-33.
- 2) Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, Simpson RJ, Dilworth RJ, Plozza TM, et al. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p 1. Homology with cysteine proteases. *J Exp Med* 1988; 167: 175-82.
- 3) Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions [see comments]. *J Clin Invest* 1999; 104: 123-33.
- 4) Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 997-1008.
- 5) Fujisawa T, Katsumata H, Kato Y. House dust mite extract induces interleukin-9 expression in human eosinophils. *Allergol Int* 2008; 57: 141-6.
- 6) Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 847-52 e847.
- 7) Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 744-9.
- 8) Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-70.
- 9) Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
- 10) Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109-17.
- 11) Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 281-92.