

2. 真菌アレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

坂本 龍雄

Key words: allergy — fungi — mold

真菌と健康障害

真菌は10万種以上からなる巨大な微生物群であり、室内・室外、そして体内・体外を問わず生活環境中に広く生息している。病原真菌はこれらの一部であるが、感染症、中毒症、アレルギーの原因となる^{1)~3)}。

1) 感染症：皮膚やその付属器（角層，爪，毛）に感染する表在性真菌感染症と深部組織を傷害する深在性真菌感染症に分類されている。

2) 中毒症：真菌が産生する毒素をマイコトキシンと総称するが、多くの場合、経口摂取により中毒症状が引き起こされる。アフラトキシンとオクラトキシンがよく知られており、前者は *Aspergillus flavus* と *A. parasiticus* から産生される肝臓に対する強力な発癌物質である。主に種実類から検出される。後者は *Penicillium verrucosum* や *A. ochraceus* などから産生され、腎毒性・発癌性を有する。主に穀類から検出される。なお、経気道的に取り込まれたマイコトキシンの健康影響は十分に解明されていない。

3) アレルギー：属レベルで80種類に及ぶ真菌が気道アレルギーを引き起こすと考えられてい

る。なかでも、生活環境中の優勢空中浮遊真菌である *Aspergillus* 属, *Alternaria* 属, *Cladosporium* 属, *Penicillium* 属が重要である。最近の研究では、真菌はアレルゲンとしてだけでなく、真菌由来のプロテアーゼがTh2反応系を促進し、気道アレルギーを発症・増悪させる可能性が示されている。Kheradmandら⁴⁾は、マウスにオバルブミン(OVA)溶液を単独で点鼻(4日間隔で5回)してもOVA特異的IgG₁抗体価の上昇や下気道の好酸球浸潤は観察されないが、プロテアーゼ活性を有する *A. oryzae* や *A. fumigatus* の抗原抽出エキスをOVAに添加すると、OVA特異的IgG₁抗体価の上昇と下気道の好酸球性炎症が濃度依存性に引き起こされることを見出した。そして、プロテアーゼ活性を失活させるとこれらの反応は惹起されなかった。Kauffmanら⁵⁾は、*A. fumigatus* と *A. alternata* の抗原抽出エキに含まれるプロテアーゼが気道上皮細胞の形態変化や剥離、さらにIL-6とIL-8の産生を促進することを *in vitro* の実験系で明らかにした。そして、この反応にもプロテアーゼが中心的に関与していた。Inoueら⁶⁾も *A. alternata* の抗原抽出エキに含まれるプロテアーゼがヒト好酸球の脱顆粒を引き起こすことを証明して

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。

ALLERGIC EFFECTS AND LABORATORY ASSESSMENT OF MOLD EXPOSURE

Tatsuo Sakamoto

Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abbreviations: ABPA “allergic bronchopulmonary aspergillosis”, ABPM “allergic bronchopulmonary mycosis”, CCD “cross-reactive carbohydrate determinant”, HP “hypersensitivity pneumonitis”, MnSOD “manganese superoxide dismutase”, MVOcs “microbial volatile organic compounds”, PDA “potato dextrose agar”

坂本龍雄：名古屋大学大学院医学系研究科小児科学〔〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65〕

E-mail: tatsuos@med.nagoya-u.ac.jp

表1 空中真菌アレルゲンの吸入曝露を回避する方法

室内
・ 分生子の飛散数の多い暖かい季節では、窓を開放せずエアコンを用いて室内の空調を行う
・ 室内の相対湿度を 50% 未満とする
・ 漂白剤や洗剤を用いて室内の家具や壁面を拭きとる
室外
・ かびっぽい草木に接近しない
・ かびっぽい物を取り扱う時は浮遊粒子を有効に除去できるマスクを着用する
・ 空調管理された乗り物を利用する

文献 12 より引用

いる。

近年、シックハウス症候群と称される室内環境汚染に起因する健康被害が増加しているが、真菌が発する揮発性有機化合物 (MVOCs) の刺激作用または悪臭 (かび臭) がその一因になっている可能性が示唆されている²⁷⁾。一方、健常者が生活環境真菌の菌体や分生子を多量に吸引しても一般的にはそれ自体に刺激作用はない⁸⁾。

真菌と気道アレルギー

1. 喘息と真菌

真菌 IgE の保有者が真菌の分生子・菌体フラグメントや真菌抗原抽出エキスを吸入すると、理論的には I 型アレルギーに基づいて鼻炎症状や喘息症状が惹起される。気道アレルギー症状を引き起こす空気中の分生子数は、*Alternaria* 属で 100 個/ m^3 以上、*Cladosporium* 属で 3000 個/ m^3 以上 (イネ科花粉では 50 個/ m^3 以上) との研究報告¹⁰⁾¹¹⁾があるが、*A. alternata* など一部の真菌を除いて、真菌が日常の気道アレルギー症状の発現にどの程度アレルゲンとして関与しているのか明確ではない²⁾³⁾。

2002 年 7 月 29 日の夕方、激しい雷雨がイングランド東部のケンブリッジを襲ったが、それを契機に喘息発作が頻発した。この地域ではこれまでもイネ科花粉の飛散時期にこうした事例が報告されていたが、Pulimood ら¹¹⁾は、この事例の主たる原因として *A. alternata* の分生子・菌体フラグメントの飛散量が雷雨後に急増したことをあげて

いる。その根拠として、26 名が雷雨当日を含む 3 日間にケンブリッジ大学病院を喘息発作で緊急受診または入院したが、そのうち 23 名 (88%) が *A. alternata* に IgE 感作されており、IgE 感作率は対照喘息群 (31 名) の 45% よりもはるかに高値であった。一方、イネ科花粉の IgE 感作率には有意差を認めなかった。*A. alternata* の分生子の飛散数は 7 月 29 日がピークで 655 個/ m^3 に及んだが、イネ科花粉の飛散数はピーク時と比較するとかなり減少していた。Bush ら¹²⁾は *Alternaria* 喘息の 1 学童例を報告している。発作型は間欠型で、重症喘息発作が季節性に出現し、鼻炎症状がそれに先行した。また、窓を開放することが喘息発作の誘因になることがあった。患児は *A. alternata* に IgE 感作されており、さらに、喘息の急性増悪と *A. alternata* の分生子の飛散数のピークが時期的に一致することから *Alternaria* 喘息と診断された。このような症例では薬物療法だけでなくアレルゲン回避の生活指導が必須である (表 1)。

真菌や花粉のようにアレルゲンを回避することが難しく、また、原因アレルゲンが特定されるならば抗原特異的免疫療法が治療の一助になるかもしれない。しかし、真菌アレルギーでは原因アレルゲンの特定が困難であり、さらに診断・治療用の抗原エキスの標準化が遅れているため、抗原特異的免疫療法の有効性の検討が十分になされていない。しかし、*Alternaria* アレルギーに関しては、抗原特異的免疫療法の有効性を示唆するデータが散見される^{13)~15)}。

表2 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の診断基準

[主要所見]

1. 気管支喘息
2. 末梢血好酸球増多
3. アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性
4. アスペルギルス抗原に対する沈降抗体の存在
5. 血清総 IgE 値上昇
6. 胸部 X 線上、肺浸潤陰影の既往（一過性もしくは固定性）
7. 中枢側の気管支拡張症

[二次的所見]

1. 喀痰中に *Aspergillus fumigatus* を証明
2. 褐色の粘液栓あるいは喀痰を喀出した既往
3. アスペルギルス抗原に対する Arthus 型皮膚反応陽性

文献 16 より引用

2. 過敏性肺臓炎（HP）と真菌

HP は抗原性を有する粉塵や化学物質を大量に反復吸入することによって引き起こされ、III 型および IV 型アレルギーに基づいて細気管支周囲から肺の間質にかけて肉芽腫性病変をきたす肺疾患である。臨床症状は咳嗽、呼吸困難、発熱、喀痰、全身倦怠感、体重減少などであり、抗原の種類、吸入量、個体の感受性などにもよるが、発症様式は多様で、抗原吸入 4～6 時間後に症状が出現する急性型から、こうした急性反応を欠き、症状が慢性に出現する慢性型、その中間型の亜急性型に分類されている。

真菌は代表的な HP の原因抗原のひとつである。HP は稀な疾患であるが、わが国では *Trichosporon cutaneum* が原因となる夏型過敏性肺臓炎が過半数を占める。この疾患は夏季に発症し、西日本の湿気が多い住宅に住む主婦が罹患しやすい。また、真菌によって汚染された空調施設の冷却水や家庭用加湿器の水を吸入して発症する場合があり、それぞれ空調病、加湿器肺と呼ばれている。原因真菌として *Penicillium* 属、*Cephalosporium* 属、*Candida* 属、*Fusobacterium* 属などが報告されている。大量の真菌抗原を反復吸入曝露すれば、あらゆる真菌がこの疾患を引き起こす可能性を有する。

3. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）と真菌

A. fumigatus は肺アスペルギルス症（侵襲性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、ABPA）を引き起こす。ABPA はアトピー素因をもつ気管支喘息患者や嚢胞性線維症患者の気管支内に *Aspergillus* 属（*A. fumigatus* が主要な原因真菌）が腐生・増殖することで引き起こされ、遷延する咳嗽、微熱、喘息発作、体力消耗などの臨床症状と、肺・気管支への好酸球浸潤を特徴とする肺疾患である。急性期では I・III・IV 型アレルギーが混在して病態を形成するが、その基本病態は Th2 反応系の著しい増強である（血中 IgE、好酸球、TARK などの上昇を伴う）。表 2 に最も代表的な診断基準（Rosenberg と Patterson による診断基準）¹⁶⁾を示すが、ABPA の発症機序や病態の解明が十分に進んでいないため、いまだに確定された診断基準がない。また、この診断基準は急性期以外の病期（寛解期、再発・増悪期など）での診断や、嚢胞性線維症患者に合併する ABPA の診断には適用できない。なお、*Aspergillus* 属以外の真菌でも同様の病態が引き起こされることがあり、アレルギー性気管支肺真菌症（ABPM）と呼ばれている。

わが国における小児 ABPA の報告例は少なく、きわめて稀な疾患と考えられている。1990 年以降のわが国の小児 ABPA 報告例（発症年齢が 15 歳

以下)をインターネットで文献検索したが、論文化されている症例はわずか8例であった。その最大の理由として、欧米と比較してわが国では嚢胞性線維症の発症率がきわめて低いことがあげられる。原因真菌として *A. fumigatus* が8例中6例、*A. oryzae* が残り2例(いずれも家業が醸造業)に関与していた。また、再燃例は報告されていない。

ABPMの原因としての *A. fumigatus* の重要性は小児、成人を問わず諸外国でも同様である。真菌を発育における至適温度で分類すると、25～30℃を至適温度とする中温性真菌、40～50℃を至適とする高温性真菌、10℃以下で発育可能で20℃を至適温度とする低温性真菌に分類できる。多くの真菌は中温性真菌であり、体内温度に相当する37℃の条件下では発育が低下する¹⁾。しかし、*A. fumigatus* は典型的な高温性真菌でありこの条件下での発育は良好である。この生理的特性が、*A. fumigatus* がクリアランス機能の低下した気管支腔内で腐生・増殖し、肺アスペルギルス症を引き起こす理由のひとつと考えられる。

真菌アレルギーと診断学

この章では、真菌アレルギーの診断の障害とその解決に向けた取り組みを紹介する。

1. 真菌曝露の実態が十分に解明されていない

単独であれ複数であれ、特定の真菌が気道アレルギー症状の原因・増悪因子であると診断するには、その真菌の生活環境中での飛散量(理想的には気道内真菌曝露量)がアレルギー症状の発症・増悪と連動して変化することを証明する必要がある²⁾³⁾。しかし、生活環境中の真菌の種類と生態はきわめて多様であり、従来の環境真菌評価方法ではヒトの真菌曝露の実態を正確に把握することが難しい。これまでのところ、*A. alternata* に関するエビデンスが散見されるにすぎない¹⁾¹²⁾。

生活環境真菌の分布に関する評価方法

生活環境中の真菌分布はエアースンプラーで捕集した空中浮遊粒子や室内塵を主な試料とし、培養法やカウント法で評価されてきた^{1)~3)17)18)}。培養法では定量分離培養で培地上の真菌集落(コロニー)数から菌数を測定し、同定培養により菌種

を決定する。この方法の短所は、かなりの作業量、判定時間、熟練を要すること、培養条件により検出される真菌の種類と菌数が異なること、死菌が検出できないことなどである。カウント法は主に空中浮遊真菌の定量に用いられ、ワセリンを塗布したスライドガラスやテープに付着した分生子を顕微鏡下で観察する。分生子の形態からある程度の真菌の識別が可能であり、時間を要せずに分生子数を直接判定できるという長所がある。一方、室内塵などの夾雑物が多い検体では分生子を判別することが困難である。

近年、真菌に特異的な構成成分(エルゴステロールや β -(1,3)-グルカンなど)や代謝産物(マイコトキシン、プロテアーゼなど)を生活環境真菌の総量の指標として用いる方法が検討されている²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。なお、エルゴステロールは真菌の細胞膜中の脂質成分であり、環境中から検出されるエルゴステロールは真菌由来と考えられている。測定には高速液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを用いる。 β -(1,3)-グルカンも真菌特異的な多糖体成分であり、キチン・キトサンとともに真菌の細胞壁の骨格を形成しており、抗 β -(1,3)-グルカン抗体を用いたEIA法で測定する。最新の環境真菌定量法として、遺伝子レベルの生物分類に用いられるリボソーム遺伝子の塩基配列から菌種を同定し、その遺伝子量から分生子数を推定する方法が研究されている¹⁸⁾。PCR法を用いるが、検出したい真菌に対してプライマーを設計すればどのような真菌でも検出が可能で、比較的容易に再現性のよい結果が得られる²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

サンプリングの方法も環境真菌の分布調査の結果に重大な影響を及ぼす²⁾¹⁷⁾。試料が劣化しないとすれば、広い空間や面積から時間をかけて採取した試料はより実際に近い真菌環境を反映すると思われる。また、空間的にも時間的にも測定ポイントを増やせばより実態に迫る結果が得られる。しかし、サンプル処理の作業量の膨大さから生活環境中の真菌分布調査は断片的にしか行われておらず、ましてや臨床現場で個々の症例ごとに環境真菌評価を行うことはほとんどなされていない。アレルギー症状の出現・増悪と真菌曝露の関係を明

表3 かびの発育のための最低水分活性 (A_w)

菌名	発育の最低 A_w
<i>Alternaria alternata</i>	0.94
<i>Botrytis cinerea</i>	0.94 ~ 0.92
<i>Cladosporium herbarum</i>	0.94 ~ 0.88
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	0.92 ~ 0.90
<i>Mucor racemosus</i>	0.92 ~ 0.88
<i>Rhizopus stolonifer</i>	0.92 ~ 0.84
<i>Epicoccum purpurascens</i>	0.9
<i>Penicillium rugulosum</i>	0.88 ~ 0.80
<i>Aspergillus niger</i>	0.88 ~ 0.77
<i>Aspergillus flavus</i>	0.86 ~ 0.80
<i>Aspergillus ochraceus</i>	0.86
<i>Penicillium italicum</i>	0.86
<i>Penicillium expansum</i>	0.86 ~ 0.82
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.86 ~ 0.83
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	0.85
<i>Penicillium aurantiogriseum</i>	0.85 ~ 0.83
<i>Penicillium chrysogenum</i>	0.84 ~ 0.82
<i>Aspergillus sydowii</i>	0.80 ~ 0.78
<i>Aspergillus versicolor</i>	0.80 ~ 0.76
<i>Eurotium repens</i>	0.80 ~ 0.71
<i>Eurotium rubrum</i>	0.80 ~ 0.70
<i>Monascus bisporus</i>	0.80 ~ 0.66
<i>Eurotium chevalieri</i>	0.80 ~ 0.65
<i>Wallemia sebi</i>	0.77 ~ 0.75
<i>Aspergillus candidus</i>	0.76 ~ 0.72
<i>Aspergillus restrictus</i>	0.75
<i>Eurotium amstelodami</i>	0.75 ~ 0.72
<i>Eurotium echinulatum</i>	0.71 ~ 0.62

文献1より引用

らかにするには、環境真菌評価方法の改良が急務である。

室内好稠性真菌のアレルゲンとしての重要性

真菌の飛散数は室内よりも室外が多いと考えられており、室内環境中から検出される真菌の相対数は室外由来である。そこで、室内由来の真菌分布を評価するため、室内と室外で同時に真菌分布を調査し比較検討することが行われている。住宅構造の変化（高気密化と不十分な換気）による室内環境汚染の進行、また、乳幼児に限らず成人においても室内で過ごす時間が長くなってきていることから、室内環境汚染による健康被害が増大し

ている。近代的な住環境と生活様式の下では、室内環境中で増殖して分生子を飛散することができる真菌が室内環境において優勢となり、アレルゲンとして重要となる。室内に発生した結露は室外由来の優勢真菌群にも繁殖の機会を提供するが、結露のない室内塵中で繁殖できる真菌は好稠性真菌に限定される。

真菌の発育に利用できる基質中の水分を水分活性 (A_w : 基質中の水蒸気圧/純水の蒸気圧) という指標で表すことができる¹⁾。発育のための水分活性が0.8以下の真菌は好稠性真菌とよばれるが、乾燥した基質や高濃度の糖や塩分を含む高浸透圧下でも良好に発育できる。したがって、比較的湿度が低い居間や寝室でも室内塵中のフケや食物残渣を基質として十分に繁殖できる。しかし、これまでの生活環境真菌の分布調査にはポテト・デキストロース寒天培地 (PDA 培地) を用いた定量分離培養が行われることが多く、好稠性真菌はPDA 培地では発育しないか、発育したとしても非常に小さなコロニー形成しか得られないためこの真菌群の存在が見逃されてきた。近年、PDA 培地と好稠性真菌検出用培地 (M40Y, DG-18 寒天培地など) を併用した調査が行われるようになり、*Wallemia sebi* と *A. restrictus* (A_w : 0.75~0.77) が室内空気や室内塵から多数検出されることが明らかとなった。*W. sebi* と *A. restrictus* 以外の主要な室内環境真菌は耐乾性真菌 (A_w : 0.80~0.90) に分類される (表3)。

著者らは *W. sebi* と *A. restrictus* のアレルゲンとしての意義を明らかにする目的で、気管支喘息児を対象に自家製抗原を用いてこれらの真菌の皮膚プリック試験ならびに RAST を行った¹⁹⁾²⁰⁾。比較のため *A. fumigatus*、*A. alternata*、室内塵についても同様の測定を行ったが、*W. sebi* と *A. restrictus* の皮膚プリック試験や RAST の陽性率は塵ダニや *A. alternata* には及ばないものの、*A. fumigatus* に匹敵することが明らかとなった。すなわち、室内優勢真菌である *W. sebi* と *A. restrictus* はアレルゲンとして重要な役割を有している可能性が示された。しかし、これらの真菌が喘息症状を引き起こす証拠はまだ得られていない。

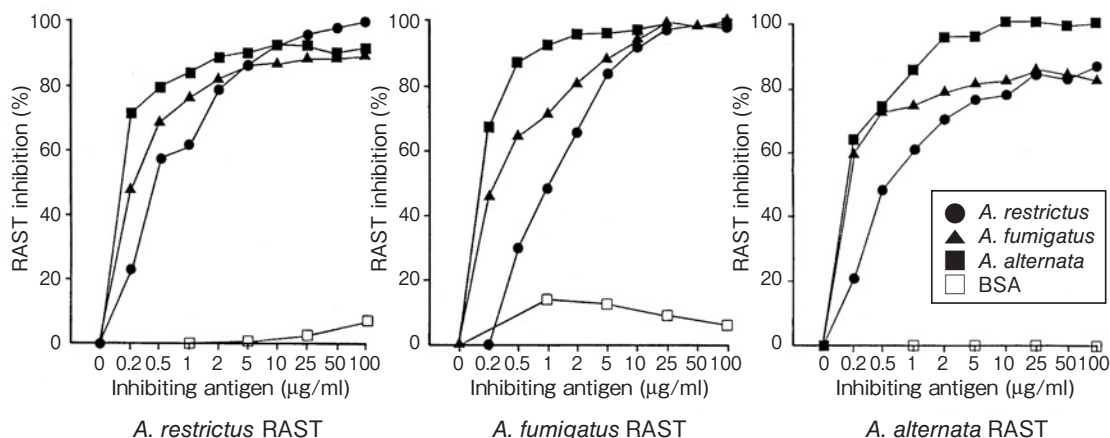


図1. *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* の共通アレルゲン性に関する検討。これらの真菌抗原を固相とし、種々の濃度の *A. restrictus*, *A. fumigatus*, *A. alternata*, BSA をインヒビターとする RAST 抑制試験をおこなった (文献 22 より引用、一部改変)。

2. 真菌間の共通アレルゲン性が原因真菌の特定を困難にしている

分類学的にかけ離れた真菌間においても構成分子の構造的相同性が高く、広範囲の真菌間に共通アレルゲン性が証明されている。したがって、粗抗原を用いたアレルギー検査では多種類の真菌に反応し原因真菌を特定できない。また、真菌 IgE 抗体の保有者の多くはチリダニ・花粉・ペット皮膚などの真菌以外の吸入抗原にも IgE 感作されていることから、真菌と同時に吸入される他のアレルゲンの影響を考慮して真菌アレルギーの診断を行う必要がある。

著者ら²¹⁾²²⁾は自家製の粗抗原を用いて *A. fumigatus*, *A. restrictus*, *A. alternata* の共通アレルゲン性を RAST 抑制試験により検討したが、これらの真菌間には強い共通アレルゲン性が認められた (図1)。著者ら²³⁾²⁴⁾は CAP システムを用いて、*A. fumigatus* (m3) にクラス 1 以上の陽性を示す気管支喘息児血清を集め、*A. alternata* (m6), *Candida albicans* (m5), ヤケヒョウヒダニ (d1) の RAST 値を測定した。RAST 陽性率は *A. alternata* が 90%, *C. albicans* が 88%, ヤケヒョウヒダニが 93% といずれも高率であった。この結果のごとく、ひとつの真菌 RAST が陽性なら他の真菌

RAST も陽性になりやすい理由として、真菌間に広範に存在する共通アレルゲン性が第一に考えられるが、真菌 IgE 保有者は真菌全般に IgE 感作されやすい高感受性群である可能性、また、多種の真菌アレルゲンに同時に曝露された結果を反映している可能性などが考えられる。

図2に示すように *A. fumigatus* RAST と *A. alternata* RAST の相関係数は 0.18, *A. fumigatus* RAST と *C. albicans* RAST の相関係数は 0.55 であった。*A. fumigatus* RAST とヤケヒョウヒダニ RAST の相関係数 (0.47) と比較すると、真菌間の組み合わせであっても強い正の相関は得られなかった。すなわち、それぞれの真菌が固有の IgE エピトープを有している可能性を示している。

真菌間に広範に存在する共通アレルゲン成分 (pan-allergen) としてマンナンやガラクトマンナンなどの多糖体成分である CCD (cross-reactive carbohydrate determinant), MnSOD (manganese superoxide dismutase), cyclophilin, enolase などが知られている²⁵⁾。CCD は強い IgE 感受性を有するものの、アレルゲンとしての生理活性 (肥満細胞や好塩基球からのヒスタミン遊離など) が弱く、アレルギー症状の発現に実際には関与していない可能性がある。このことは、真菌アレルギーの診

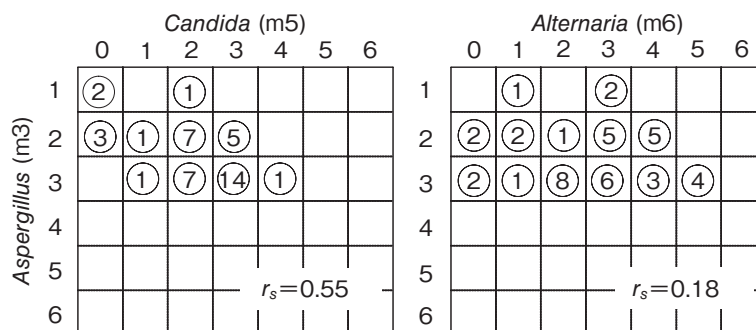


図2. CAP-RASTにおいて *A. fumigatus* (m3) にクラス1以上の陽性を示す気管支喘息児血清 (42検体) の *A. alternata* (m6) および *Candida albicans* (m5) の測定結果. ○内の数字は該当する人数を示す. また, 統計解析はSpearman rank correlationを用いて行った (文献24より引用).

断において *in vitro* と *in vivo* のアレルギー検査の結果が一致しない原因のひとつと考えられる.

3. 診断用アレルゲンエキスの標準化が遅れている

アレルギー疾患の原因真菌を特定することや, 真菌のアレルゲンとしての臨床的意義を施設間で比較検討することが困難な理由のひとつに, 診断用アレルゲンエキスの標準化が遅れていることがあげられる. 診断用アレルゲンエキスの標準化とは, 主要アレルゲン成分を過不足なく含む診断用アレルゲンエキスを調整し, それを国際的に普及することを意味する. 真菌抗原の場合, 同じ菌株であっても培養条件 (培地の種類や培養時間など), 抗原抽出の材料 (菌体, 濾液, 孢子など), 抗原抽出法などが異なると得られる抗原成分が大きく異なる. そのため, 真菌アレルギー診断の国際的標準化にとって, 診断用アレルゲンエキスの標準化は必須であるが容易ではない.

しかし, 近年, 種々の真菌アレルゲンの同定と遺伝子クローニングが進み, リコンビナントアレルゲンを用いてアレルギー診断を標準化する試みが始められている²⁵⁾²⁶⁾. 現状では臨床応用できるリコンビナントアレルゲンの種類は限られているが, *A. fumigatus* の場合, アレルゲン蛋白として20種類以上が同定されている (表4). また, *A. alternata* のアレルゲン解析も進められている (表5).

4. *A. fumigatus* リコンビナントアレルゲンの臨床応用の試み

Asp f1・2・3・4・6のリコンビナント蛋白がCAPシステムに応用され, 特異IgE抗体が測定できるようになった.

Cramerら²⁷⁾は, 成人ABPA患者はrAsp f4・6にIgE感作されているが, ABPAの既往をもたない成人喘息患者はこれらにIgE感作されないこと, すなわちrAsp f4・6特異IgE抗体の測定 (CAP-RAST) はABPAの鑑別診断に有用であることを示した (図3). 同様に, rAsp f2特異IgE抗体もABPAに特異的に検出されるといわれている. 著者らは, ABPA患児のABPAの病期ごとのrAsp f1・2・3・4・6の血中特異IgE抗体価をCAPシステムを用いて測定したが, いずれのrAsp fに対する特異IgE抗体も急性期に上昇し, 回復期に陰性化した. この結果は, 気道内で *A. fumigatus* が腐生・増殖するとrAsp f1・2・3・4・6のIgE感作が促進されるが, 空中に浮遊している *A. fumigatus* の孢子や菌体フラグメントを吸入してもこれらの真菌成分に対するIgE産生は容易に進行しないことを意味している.

著者ら²³⁾²⁴⁾は, わが国の小児の気管支喘息およびABPAでCramerらと同様の結果が得られるかどうかを検討した. 外来に通院中のABPAの既往のない気管支喘息患児で, *A. fumigatus* (m3)

表4 *Aspergillus fumigatus* のアレルゲン成分

アレルゲン成分	蛋白	分子量
Asp f 1	Mitoglin	18kDa
Asp f 2	Secreted or cell associated glycoprotein	37kDa
Asp f 3	PMP-20 (peroxisomal-like protein)	19kDa
Asp f 4		30kDa
Asp f 5	Glycosylated metalloprotease	42kDa
Asp f 6*	MnSOD (mitochondrial superoxide dismutase)	26.5kDa
Asp f 7		11.6kDa
Asp f 8	Ribosomal P2 protein	11kDa
Asp f 9		33.7kDa
Asp f 10	Aspergillopepsin F (secreted aspartic protease)	34kDa
Asp f 11*	Cyclophilin (dipeptidyl-prolyl-isomerase)	24kDa
Asp f 12	Heat shock protein	66kDa
Asp f 13	Alkaline serine protease	34kDa
Asp f 15	Asp f 13 precursor	16 kDa
Asp f 16	High homology with Asp f 9	43kDa
Asp f 17	Cell wall mannoprotein	19.4kDa
Asp f 18	Vacular serine protease	34kDa
Asp f 22*	Enolase	47kDa
Asp f 23	Ribosomal L3 protein	44kDa
Asp fx		19kDa

*pan-allergen 文献 26 より引用

表5 *Alternaria alternata* のアレルゲン成分

アレルゲン成分	分子量 (kDa)	特性・構造
Alt a 1	29-31	Unknown. Major allergen
Alt a 2	25	Mouse RNA dependent, eukaryote initiation. Factor-2 α -kinase. Major allergen
Alt a 3	20	Heat shock 70 protein
Alt a 4	57	Protein disulfide isomerase
Alt a 6	11	P ₂ ribosomal protein
Alt a 7	22	YCP4 yeast protein (1,4-benzoquinone reductase)
Alt a 10	53	Alcohol dehydrogenase
Alt a 11	46-48	Enolase conserved allergic protein in several fungal species
Alt a 12	12	P ₁ ribosomal protein
GP70	70	Major allergen

文献 12 より引用

CAP-RAST 陽性 (0.35<) の 42 症例を対象としたが, rAsp f 1・2・3・4・6 の RAST 陽性率はそれぞれ, 14.3%, 23.8%, 2.3%, 4.8%, 9.5% であった. 成人の ABPA から得られた結論とは異なり, rAsp f 2・4・6 特異 IgE 抗体陽性者を認めた. 安

枝ら²⁵⁾は, *Malassezia* 特異 IgE 抗体が高値のアトピー性皮膚炎患者でも rAsp f 6 に対する IgE 抗体が陽性になることを見出した. そして, *Malassezia* の主要アレルゲンの MF3 は rAsp f 6 と同じく MnSOD であり, その両者が交差反応す

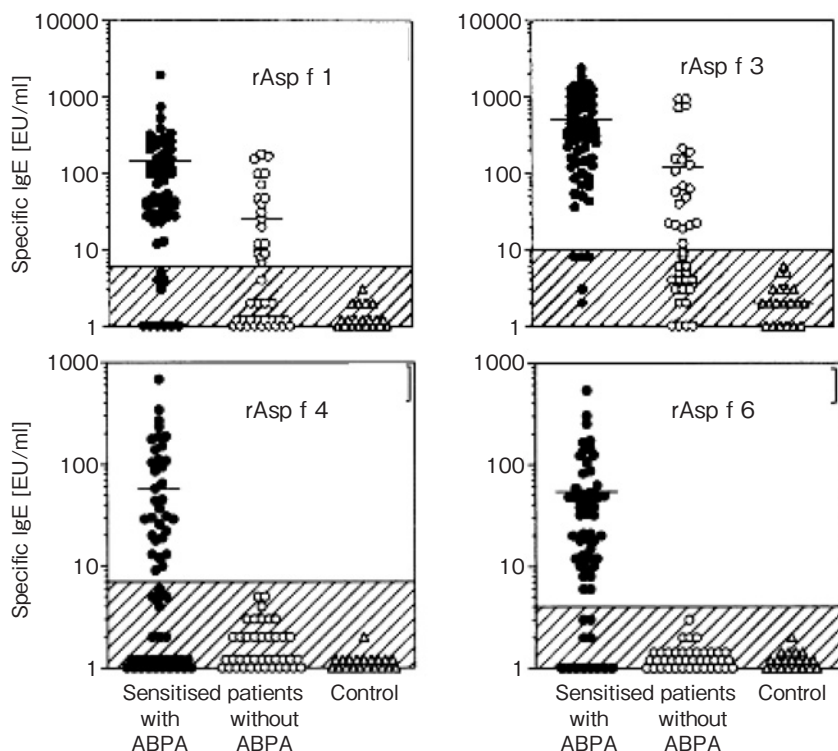


図3. *A. fumigatus* にIgE感作された成人ABPA患者、気管支喘息患者でABPAの既往のない患者、そして健常者の血清中のrAsp f 1・3・4・6特異IgE抗体価の比較. CAPシステムを用いて測定した(文献27より引用).

ることを明らかにしている. この結果は、著者らの研究結果とともに、*A. fumigatus* リコンビナントアレルゲンの特異IgE抗体の測定はABPAの鑑別診断に有用であるが、それだけでは診断を確定できないことを意味している.

最後に

真菌アレルゲンの同定とクローニングが急進展し、リコンビナントアレルゲンの臨床応用が試みられている. これによって真菌アレルギーの診断が格段に進歩すれば、同時に真菌アレルギー治療の新展開が期待できる.

文 献

- 1) 高鳥浩介(監修). かび検査マニュアルカラー図鑑. 東京: テクノシステム; 2002.
- 2) Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 326-33.
- 3) ACOEM evidence-based statement. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 470-8.
- 4) Kheradmand FK, Kiss A, Xu J, Lee S-H, Kollattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002; 169: 5904-11.
- 5) Kauffmann HF, Tomee JFC, van de Riet MA, Timmerman AJB, Borger P. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1185-93.
- 6) Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin S-H, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi

- induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005; 175: 5439-47.
- 7) Pasanen A-L, Korpi J, Kasanen J-P, Pasanen P. Critical aspects on the significance of microbial volatile metabolites as indoor air pollutants. *Environ Int* 1998; 24: 703-12.
- 8) Roponen M, Seuri M, Nevalainen A, Hirvonen M-R. Fungal spores as such do not cause nasal inflammation in mold exposure. *Inhal Toxicol* 2002; 14: 541-9.
- 9) Graveson S. Fungi as a cause of allergic disease. *Allergy* 1979; 34: 135-54.
- 10) Davies RR, Smith LP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy* 1973; 3: 263-7.
- 11) Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 610-7.
- 12) Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 227-34.
- 13) Cantani A, Businco E, Maglio A. *Alternaria* allergy: a three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988; 16: 1-4.
- 14) Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michael FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-72.
- 15) Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 55-62.
- 16) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- 17) Horner WE, Barnes C, Codina R, Leveten E. Guide for interpreting reports from inspections/investigations of indoor mold. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 592-7.
- 18) 竹内保雄, 安枝 浩. 新規環境真菌定量法—分子生物学的手法を中心に. アレルギー科 2005; 20: 503-9.
- 19) Sakamoto T, Urisu A, Yamada M, Matsuda Y, Tanaka K, Torii S. Studies on the osmophilic fungus *Wallemia sebi* as an allergen evaluated by skin prick test and radioallergosorbent test. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90: 368-72.
- 20) 坂本龍雄, 伊藤浩明, 山田政功, 井口淑子, 上田雅乃, 松田良夫, 鳥居新平. *Aspergillus restrictus* のアレルゲンとしての意義に関する検討. アレルギー 1990; 39: 1492-8.
- 21) 坂本龍雄, 伊藤浩明, 山田政功, 鳥居新平, 松田良夫. *Aspergillus restrictus* のアレルゲンとしての意義—*Aspergillus fumigatus* との共通アレルゲン性に関する検討. アレルギー 1991; 40: 1320-6.
- 22) Sakamoto T, Ito K, Miyake M, Doi S, Yamada M, Torii S. Cross-allergenicity between *Aspergillus restrictus*, *Aspergillus fumigatus* and *Alternaria alternata* determined by radioallergosorbent test inhibition. *Allergol Int* 1996; 45: 45-9.
- 23) 森井志歩, 坂本龍雄, 神田康司, 土井 悟, 山田政功, 森下雅史, 伊藤浩明. アスペルギルス CAP-RAST 陽性小児喘息患者血清中のアスペルギルス組換えアレルゲンに対するIgE抗体価の検討 [会]. アレルギー 2005; 54: 1052.
- 24) 坂本龍雄, 森井志歩, 広瀬 泉. アスペルギルスと小児気道アレルギー. アレルギー科 2005; 20: 517-24.
- 25) 安枝 浩, 竹内保雄. 真菌アレルギー—アレルゲンのクローニングと組換えアレルゲンの診断への応用. 真菌誌 2004; 45: 71-6.
- 26) 神戸俊夫. 真菌の検出・同定とアレルゲン分析の現状. アレルギー科 2005; 20: 497-502.
- 27) Crameri R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Immunol* 1998; 10: 1211-6.

＝ 真菌アレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患に関する問題

2-1. 環境真菌評価方法について誤りはどれか.

- a エルゴステロールは環境真菌の総量の指標となる.
- b β -(1,3)-グルカンは環境真菌の総量の指標となる.
- c DG-18 培地は *Wallemia sebi* の検出に用いられる.
- d ポテト・デキストロース培地は *Alternaria alternata* の検出に用いられる.
- e 血中の真菌特異的 IgG 抗体価は真菌曝露量の指標となる.

2-2. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) について正しいのはどれか.

- a 原因真菌は *Aspergillus fumigatus* である.
- b 血中から β -(1,3)-グルカンの検出される.
- c 血清補体価が低下する.
- d 喘息患者より嚢胞性線維症患者で発症しやすい.
- e アスペルギローマを合併しやすい.

＝ 専門医のためのアレルギー学講座問題の解答

第4回 アレルゲンから見たアレルギー疾患

「2. 真菌アレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患：坂本龍雄」

2-1. 正解 e

2-2. 正解 d
