

(解説)

花粉症はどうしておこる

井 手 武

奈良県立医科大学化学教室
〒634 奈良県橿原市四条町840

は じ め に

花粉症の原因は、花粉である。花粉症は、花粉を吸入することでおこる、IgE抗体の関与する即時型のI型アレルギーである。

一言でいえば終わりだが、発症のメカニズムを“できるだけわかりやすく”という編集委員会の要請なので、本題に入る前に免疫とアレルギーの関係、花粉と抗原とアレルゲン、抗体との関連を整理し、次に発症に至る過程を、図を解説する形で追ってみよう。

免疫とアレルギーの関係

免疫 (immunity) とは、生体が体内に侵入した生体外異物を非自己と認識し、異物 (抗原) に対する抗体をつくって、再度侵入した異物 (抗原) と抗原抗体複合物 (antigen-antibody complex) を形成して、異物を排除しようとする生体反応である。

この異物を排除しようとする働きが生体側に多少の犠牲をもたらすことがある。犠牲が僅かであれば“疫を免れる”ことになるが、逆に犠牲の方が重大で、生体に障害をおよぼすような場合をアレルギー (allergy) という。

花粉と抗原とアレルゲン

花粉症 (pollinosis) における花粉 (pollen) は、抗原を提供するモノであって抗原そのものではない。抗原 (antigen) とは生体に抗体を産生させる物質をいい、花粉から溶出する複数の成分 (物質) 中のいくつかは抗原となる。

この抗原のうちで、即時型のI型アレルギー反応 (表1) に関わるIgE抗体産生を促す抗原を特にアレルゲン (allergen) といっている。つまり、アレルゲンは疾患における抗原抗体反応の機能や作用までも含んだ用語なのである。

表 1. アレルギー反応の分類

	I 型 (アナフィラキシー型)	II 型 (細胞傷害型)	III 型 (アルサス型)	IV 型 (遅延型)
反 応 の 担 い 手	肥満細胞, 好塩基球の 細胞膜と結合した IgE	流血中 IgG, IgM 補体, キラー細胞	抗原抗体複合物 白血球 (主として好中球)	感作 T リンパ球
主 要 化 学 伝 達 物 質	ヒスタミン ロイコトリエン PAF NCF ECF-A など	活性化補体因子	活性化補体因子 アナフィラトキシン 活性アミン など	各種リンホカイン
主要疾患名	アナフィラキシーショック, 気管支喘息, アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹	溶血性貧血 血小板減少症	糸球体腎炎、血清病 SLE	接触性皮炎

(Coombs & Gell の改変)

表 2. 免疫グロブリンのクラスと性質

クラス	血中濃度 mg/dℓ	(%)	分子量 (kD)	S	H 鎖	半減期 (日)	結合する細胞
IgG	1,020~1,460	(70~80)	150	7	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	21	好中球・NK細胞 マクロファージ
IgA	300~480	(10~15)	160	7.9	α_1, α_2	6	
IgM	85~155	(5~10)	970	19	μ	5	
IgD	1~6	(0.2~1)	184	7	δ	2~3	
IgE	0.025~0.07	0.002	188	8	ϵ	2~4	肥満細胞 好塩基球

抗体と IgE と特異的 IgE 抗体

抗体 (antibody) とは、血液中に含まれるグロブリンタンパクに属するもののうちでとくに免疫反応に関与するグロブリン (免疫グロブリン) のことである。

グロブリンは本来水には溶けないが、生理食塩水や生理緩衝液に可溶のタンパク質全体を総称する名称で、免疫グロブリン (immuno-globulin, Ig) は、5つのクラスに分けられる。各クラスとその性質の一部を表2に示す。

IgE とは、その化学構造と機能から分類された免疫グロブリン E というグロブリンタンパクの総称である。IgE は、健康人の血清中の濃度が IgG の 2 万~4 万分の 1 と、きわめて微量に存在する分子量約 19 万

の免疫グロブリンで、その構造は、H 鎖が 5 つのドメインをもつ ϵ 鎖より成る (図 1)。主として、気道・消化器粘膜、リンパ節で産生され、血中を循環する一方、肥満細胞や好塩基球の細胞膜上のレセプター (Fc ϵ RI) に結合して存在する。半減期は、血液中で 2~4 日と短い、細胞に結合したものは代謝を受けにくく、長期にわたり細胞を感作するといわれている。

IgE のうちで特定の抗原に対応する抗体のことを特異的 IgE 抗体 (specific IgE antibody) という (図 2)。アレルゲンとの係わりでこのように表現することが多いが、単に IgE 抗体 (IgE antibody) ということもある。

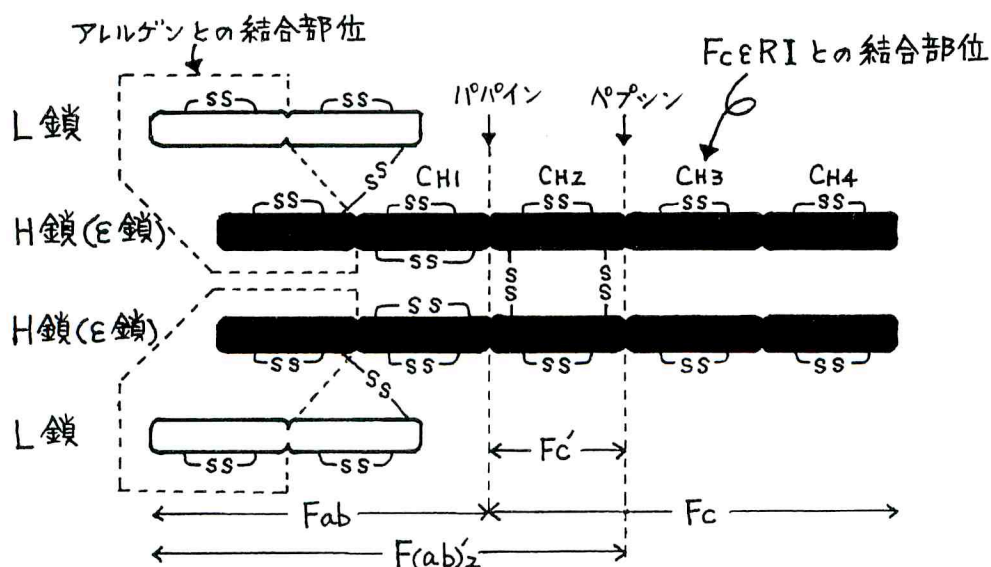


図 1. IgE 抗体の構造

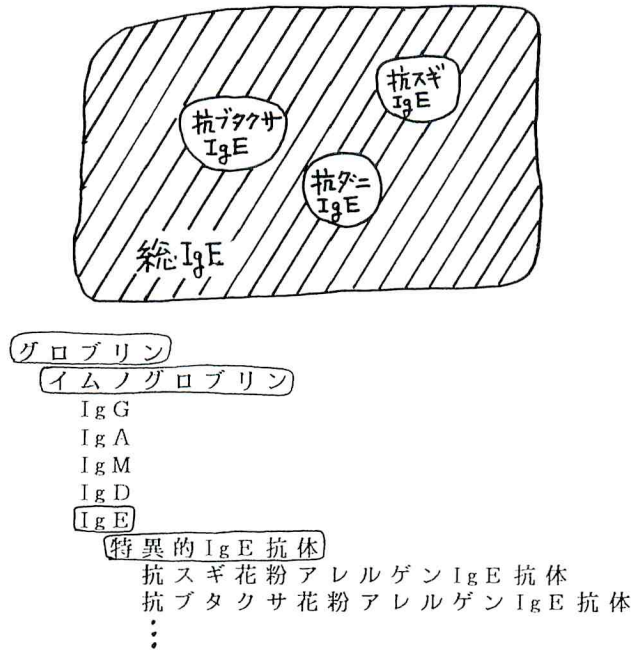


図2. IgE と特異的 IgE 抗体との関係

花粉症の発症に至る過程

花粉症は、前述したように IgE 抗体とアレルゲンとの反応による即時型反応で、典型的 I 型アレルギー反応に分類される。アレルゲンが吸入性の花粉に由来するという特殊性を除くと、I 型アレルギーの発症機序と同様である。

発症に至るまで以下の経過をたどる。(図3)

① 花粉を吸入する。

↓

② 鼻粘膜上に沈着し、粘膜層で花粉からアレルゲンが遊離する。

↓

③ 生体外異物と認識され、IgE 抗体が産生される。

↓

④ 肥満細胞や好塩基球表面に IgE 抗体が結合する。(感作の成立)

↓

←新たな花粉の吸入、アレルゲンの遊離

↓

⑤ 肥満細胞表面に結合した IgE 抗体とアレルゲンとの抗原抗体反応がおこる。

↓

⑥ 肥満細胞からのケミカルメディエーターの放出

↓

⑦ ケミカルメディエーターによる炎症反応が起こる。(発症)

1. IgE 抗体ができるまで

まず、①から④までの経過を詳しく説明しよう。

抗体産生は簡単に言えば、非自己(異物)としての抗原の認識後各種リンパ球の活性化が起こり、増殖・分化して抗体産生へというプロセスを経るが、IgE 抗体産生も同様である。

花粉症における、このしくみを図4に示す。

(1) 花粉の吸入

鼻腔から吸入された $5\mu\text{m}$ 以上の粒子はほとんどが鼻粘膜に付着する。吸入された花粉も体内への侵入はここまでで、気管・気管支へは至らない。ほとんどの花粉は $20\mu\text{m}$ から $50\mu\text{m}$ の大きさだから(スギ花粉は直径約 $30\mu\text{m}$ 、ブタクサ花粉は約 $20\mu\text{m}$ 、イネ花粉は約 $50\mu\text{m}$)、上皮層をおおう粘膜層や $1\mu\text{m}$ 以下といわれる上皮細胞間隙を通りぬけ

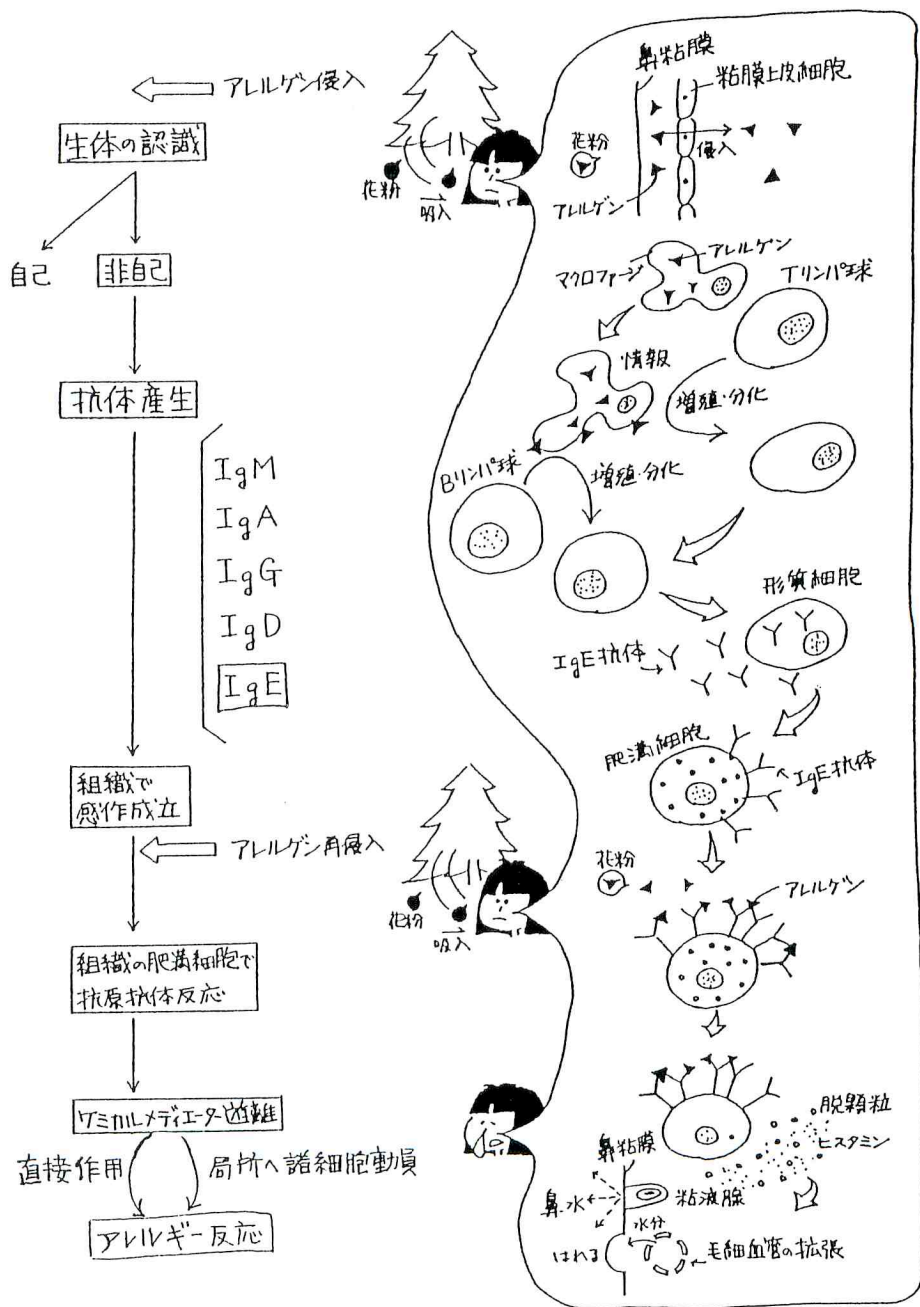


図3. 花粉症の発症に至る過程

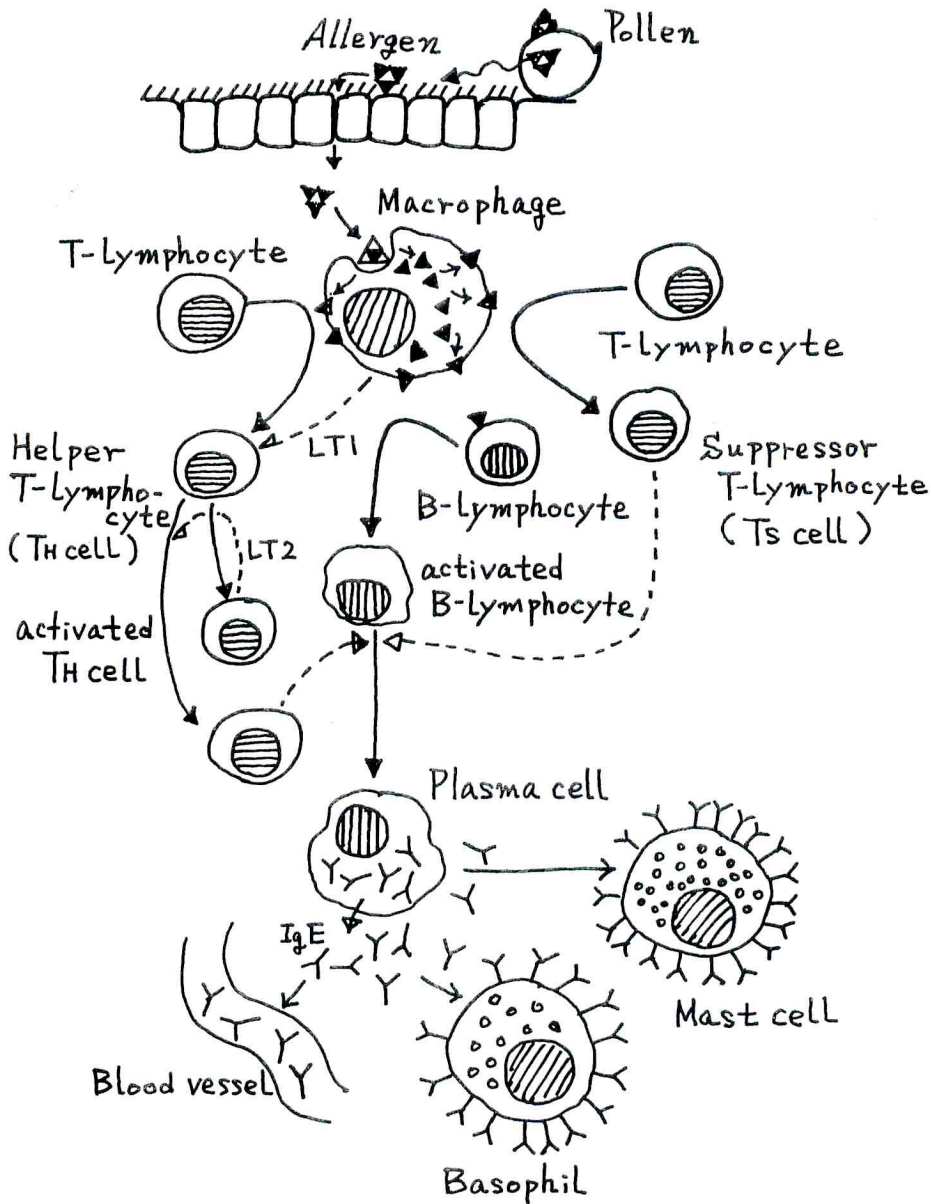


図4. IgE 抗体の産生のしくみと感作

て、さらに侵入するのは不可能である。

(2) アレルゲンの遊離

花粉はまず鼻粘膜粘液層に沈着し、粘液層に浸った花粉から水溶性抗原物質（アレルゲンとしてはタンパク質や糖タンパク質など）が溶け出てくる。

(3) 異物としての抗原の認識

鼻粘膜の粘液層で溶出した抗原は、粘膜の上皮層から上皮下層にまで吸収される形で侵入する。ここにはマクロファージが分布しており、抗原は生体外異物としてマクロファージに貪食される。マクロファージの細胞内に取り込まれた抗原は、消化・修飾され

て抗原性を協調・増強された抗原ペプチドにまで処理される。つまり，“抗原情報”を効果的に伝達できるように修飾処理されるのである。

抗体産生系におけるマクロファージは単に貪食作用のみでなく、抗原そのものや、修飾抗原を細胞膜表面に露呈して、T細胞へ“抗原情報”を提供する抗原提示細胞（antigen-presenting cell）としての役割を持っている。

(4) マクロファージから“抗原情報”の伝達

IgE抗体産生に関与するT細胞には2種の原型がある。ひとつは、ヘルパーT細胞（helper T cell, T_H cell）で、抗原刺激により活性化されたB細胞の増殖・分化、そして抗体産生を助ける。他のひとつはサプレッサーT細胞（suppressor T cell, T_s cell）で、B細胞の抗体産生を抑制するものである。

まず、マクロファージ（抗原提示細胞）表面層に提示された抗原ペプチドの情報はヘルパーT細胞へと伝えられる。この伝達は抗原提示細胞とヘルパーT細胞がそれぞれの細胞膜のクラスII抗原と、外来抗原（ここでいう抗原ペプチド）のレセプターを介して結合することによってなされる。ここまでの過程でマクロファージからインターロイキン-1（interleukin 1, IL-1）という物質が放出され、これによりヘルパーT細胞が活性化ヘルパーT細胞となる。この活性化ヘルパーT細胞からはインターロイキン-2（IL-2）という物質が分泌され、これによりヘルパーT細胞の増殖・分化が促進されるのである。

(5) 抗体の産生

この分化したヘルパーT細胞からはB細胞の増殖・分化を促進する因子が分泌される。ここで、前もって抗原ペプチドにより活性化されたB細胞は増殖・分化して抗体産生細胞である形質細胞（plasma cell）となり、抗体を細胞外へ放出する（IgE抗体産生）。

また、ヘルパーT細胞とB細胞の一部は抗原記憶細胞となり、次の抗原侵入のときマクロファージとともに応答する。

IgE抗体は、扁桃や局所リンパ節、粘膜層において産生される。

(6) 感作の成立

産生したIgE抗体は、肥満細胞（mast cell, マスト細胞）や好塩基球（basophil）膜表面に結合する。この結合は細胞表面に局在するIgEのFc部分に対する高親和性のレセプター（ $Fc\epsilon R1$ ）を介するもので、結合定数 $10^{-8}\sim 10^{-10}M^{-1}$ と極めて強く、抗原とIgE抗体との結合より強い。またこれらの細胞は1細胞あたり4万～10万個の $Fc\epsilon R1$ を持つと言われる。

このように肥満細胞や好塩基球にIgE抗体が結合した段階をアレルゲンに対する“感作が成立した”という。つまり、アレルギー反応の準備ができた状態である。

抗体の産生や感作の成立は、アレルゲンの暴露がないときはもちろん、あったとしてもIgE抗体量や個体差により必ずしも発症とはならない。

抗体産生のコントロール

抗体産生の抑制はB細胞の抗体産生細胞への分化を妨げることにより生じる。

マクロファージからの“抗原情報”はサプレッサーT細胞へも同様の様式で伝達される。その結果、増殖・分化したサプレッサーT細胞から分泌されるサプレッサー因子はB細胞の増殖・分化を抑制して、新たなB細胞の形質細胞（抗体産生細胞）への分化は生じない。つまり、抗体産生細胞の増加やIgE抗体の産生増進はなくなる。I型アレルギーでは、サプレッサーT細胞の機能低下によりIgE抗体産生が亢進すると考えられている。

IgE抗体の産生は、前述したヘルパーT細胞由来の因子とサプレッサーT細胞由来の因子によるB細胞への働きかけによってコントロールされているのである。

2. 症状はこうしておこる

つぎに発症に至る⑤から⑦までの過程を説明しよう。

(1) 新たな花粉の吸入からはじまる

新たに吸入された花粉は、鼻粘膜粘液層でアレルゲンを遊離し、そのアレルゲンは粘液上皮層の感作された肥満細胞と出会う。肥満細胞表面にはIgE抗体が結合しており、膜表面で抗原抗体反応が起こる。

(2) 肥満細胞の脱顆粒とケミカルメディエーター放出

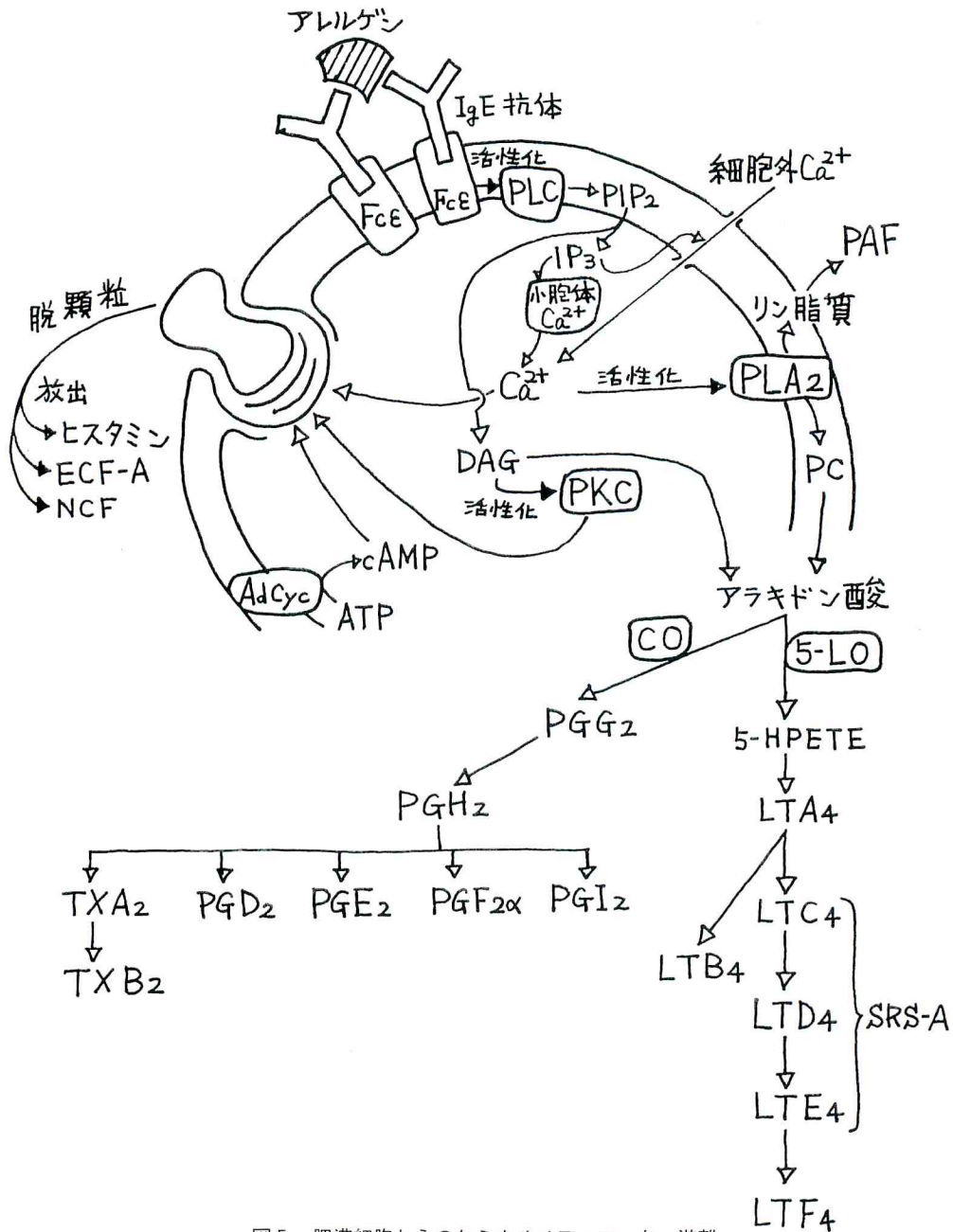


図5. 肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離

Fcε : IgE レセプター, PLC : ホスホリパーゼC, PIP₂ : ホスファチジルイノシトール二リン酸, IP₃ : イノシトール-1,4,5-三リン酸, PLA₂ : ホスホリパーゼ A₂, DAG : ジアシルグリセロール, PKC : プロテインキナーゼ C, PC : ホスファチジルコリン, cAMP : サイクリックアデノシン-3', 5' -一リン酸, AdCyc : アデニルサイクラーゼ, ATP : アデノシン三リン酸, PAF : 血小板活性化因子, ECF-A : アナフィラキシー性好酸球遊走因子, NCF : 好中球遊走因子, CO : シクロオキシゲナーゼ, 5-LO : 5-リボキシゲナーゼ, PG : プロスタグランジン, TX : トロンボキサン, LT : ロイコトリエン, 5-HPETE : 5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸

肥満細胞や好塩基球表面の $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ に結合した IgE 抗体にアレルゲンが結合し、しかもそれがあたかも $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 間に橋をかけた(架橋)状態になると、これが契機となって細胞膜に変化が起こり、細胞内顆粒が放出される。この現象を脱顆粒といっている。これは細胞膜への刺激が引き金となって、 Ca^{2+} イオンの細胞内流入(肥満細胞の活性化)が生じるとともに起こる。

この肥満細胞の活性化は① IgE の $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ を架橋する免疫学的刺激、たとえば抗 IgE 抗体、抗 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 抗体など、②補体活性化後の分解産物、すなわち C3a や C5a などのアナフィラトキシン ③ compound 48/80 などの遊離促進剤、によっても生じる。

実質的には Ca^{2+} イオンの流入が脱顆粒と細胞内の生化学反応の開始となっている。

細胞膜上での抗原抗体反応は $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ の架橋形成という細胞膜刺激となり、 Ca^{2+} イオンの細胞内流入を促し、結果として脱顆粒とともに種々のケミカルメディエーターを細胞外へ放出するのである(図5)。

ケミカルメディエーターの種類と作用

ケミカルメディエーターは preformed mediator と newly generated mediator の2つに大別される。

前者にはヒスタミンや ECF-A (好酸球遊走因子)、NCF (好中球遊走因子)、セロトニン、ヘパリン、アリルサルファターゼ、カイメース、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼなどがあり、後者には、血小板活性化因子(PAF)やアラキドン酸代謝産物であるプロスタグランジン(PG)、ロイコトリエン(LT)、トロンボキサン(TX)などがある。

これらのケミカルメディエーターをその生理

作用でまとめたのが表3である。

① preformed mediator

肥満細胞や好塩基球の細胞内顆粒にあらかじめ貯蔵されて存在し、刺激に応じて速やかに放出される。

脱顆粒とともに細胞外へ遊離し、細小血管拡張作用および血管透過性亢進作用を示す。

その代表的な物質であるヒスタミンは遊離量も多く、即時反応にかかわり、ヒスタミンのレセプターを介してその作用を示す。

② newly generated mediator

通常には前駆体として存在しており、肥満細胞の活性化後、新たに細胞内で酵素的に生合成され、やや遅れて遊離されるメディエーターである。

Ca^{2+} イオンの流入により、肥満細胞の細胞内 Ca^{2+} イオン濃度が上昇すると、ホスホリパーゼ $\text{A}_2(\text{PLA}_2)$ やホスホリパーゼ C (PLC) が活性化される。活性化されたこれらの酵素により、細胞膜リン脂質が加水分解されて、アラキドン酸が細胞内に遊離する。

このアラキドン酸を出発物質とするケミカルメディエーター合成経路は、幾筋にも分かれて流れ落ちる滝のように見えるので、アラキドン酸カスケードと呼ばれている。

(3) ケミカルメディエーターによる炎症反応(発症)

まず preformed mediator のヒスタミンによる平滑筋収縮作用、血管拡張や血管透過性の亢進作用により始まったアレルギー反応はさらに、細胞遊走活性物質の作用により局所に好酸球、好中球、単球などの浸

表3. 作用によるケミカルメディエーターの分類

作 用	ケミカルメディエーター
血管透過性亢進 平滑筋収縮	*ヒスタミン, PAF, LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , PGE_1 , PGE_2 , PGE_4 *ヒスタミン, PAF, LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , PGE_1 , PGE_2 , PGE_4 PGD_2 , PGF_2 , 9,11-PGF ₂ , TXA_2 , TXB_2
白血球遊走 気道粘液分泌亢進	LTB_4 , HETE, PAF, *NCF, *ECF-A LTC_4 , LTD_4 , LTE_4

PAF: 血小板活性化因子, LT: ロイコトリエン, PG: プロスタグランジン, TX: トロンボキサン, HETE: ヒドロキシエイコサテトラエン酸, NCF: 好中球遊走因子, ECF-A: 好酸球遊走因子

*印は preformed mediator

潤を促す。これらの炎症担当細胞からもケミカルメディエーターが放出され、連鎖的に炎症反応をひきおこす。

また、ロイコトリエンなどの newly generated mediator も働く (表 3)。

その結果として、くしゃみ・鼻みず・鼻づまりなどの鼻症状や、眼のかゆみ・流涙・充血などの眼症状として現れるのである。

好酸球とアレルギー反応

好酸球は、アレルギー反応の生じている部位で顕著に増える。患者の鼻汁中に出現する好酸球の増多は花粉飛散の終了後にはなくなり、アレルギー症状と密接に関係していることがうかがえるので、細菌など好中球の増える感染症と花粉症などの I 型アレルギーとを区別するのに利用されている。

細胞内の顆粒にもっている酵素ヒスタミナーゼ、アрилサルファターゼ、ホスホリパーゼ D によるヒスタミン、ロイコトリエンや血小板活性化因子の不活性化、さらにはプロスタグランジン E_1 の遊離など、アレルギー反応抑制作用がある。

また、鼻粘膜上皮傷害作用も指摘されている。炎症部位で好酸球の脱顆粒が観察され、他の炎症細胞よりも LTC₄ や PAF を有意に多く放出したり、MBP (eosinophil granule major basic protein), ECP (eosinophil cationic protein), EPO (eosinophil peroxidase), EDN (eosinophil derived neurotoxin) など細胞傷害性物質を分泌するというものである。

お わ り に

ひとこと花粉症における共通抗原性または交差反応性ということに触れておこう。

例えばスギ花粉症は、スギ花粉のアレルゲンにより感作され発症するので、スギ花粉にのみ感作されたいわゆるスギ花粉単独感作患者は、他の花粉を吸入しても症状はおこらない。しかしこのスギ花粉アレルゲンにより感作され、産生したスギ花粉特異的 IgE 抗体が他の花粉 (例えばヒノキ) のアレルゲンとも抗原抗体反応を起こすことがある。いわゆる共通抗原性、またはアレルゲンの交差反応性といわれる現象である。これは、異なった花粉アレルゲンの IgE 抗体認識部位 (エピトープ) の類似性がこのような現象をおこすのである。このことに関しては別の機会に触れたいと思う。

“花粉症はどうしておこる” — 言い訳するようで恐縮だが、今回解説することの難しさを痛感した。解説編としては最初の試みだけに、責任が果たせたのかどうか甚だ疑問である。できればこれを俎の鯉として今後の解説編に必要な要素を読者からご注文いただいて、よりわかりやすい解説編に育ててほしい。

拙文を一読されて、少しでも花粉症に興味をもっていただき、この道を共に歩んで下さる方が増えれば幸甚に思う次第である。

参 考 図 書

- 1) 多田富雄監訳：免疫学イラストレイテッド。南江堂 (1986)。
- 2) 矢田純一編著：イラスト免疫学。メジカルビュー社 (1987)。
- 3) 奥田稔：鼻アレルギー。金原出版 (1988)。
- 4) 斉藤洋三編：アレルギー性鼻炎と花粉症の診療 Q&A。臨床医薬研究協会 (1990)。
- 5) 小山次郎：免疫。化学同人 (1991)。
- 6) 佐竹辰夫・信太隆夫編著：ケミカルメディエーター定量法の進歩。ライフサイエンス・メディカ (1991)。

