

(総説)

スギ花粉症とスギ・ヒノキ科花粉のアレルゲン

安枝 浩

国立相模原病院臨床研究部
〒228-8522 神奈川県相模原市桜台 18-1
(2000年4月28日 受理)

Japanese Cedar Pollinosis and Conifer Pollen Allergens

Hiroshi YASUEDA

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Sagami Hospital,
18-1 Sakuradai, Sagami, Kanagawa, 228-8522 JAPAN

Key Words : Japanese cedar pollinosis, pollen allergens, *Cryptomeria japonica*,
Chamaecyparis obtusa

はじめに

わが国固有の樹木であるスギ (*Cryptomeria japonica*) の花粉によって発症するスギ花粉症は、他の花粉症とは比較にならないほど有病率が高く、今日では全人口の割以上がスギ花粉症患者であるといわれている。このスギ花粉症は典型的な I 型アレルギー反応による疾患であり、その病因となるのはスギ花粉中の抗原成分、すなわちスギ花粉アレルゲンである。さらに、スギ花粉アレルゲンだけでなく近縁のヒノキ (*Chamaecyparis obtusa*) の花粉アレルゲンもスギ花粉症に深く関わっている。本稿ではスギ花粉症の病因となるスギ花粉、ヒノキ花粉由来のアレルゲンの主に免疫化学的な面からの解析について概説をする。

スギ花粉の主要アレルゲン

スギ花粉からは 2 種類の主要アレルゲンが同定されている。著者たちは 1983 年にスギ花粉から主要アレルゲンを精製、単離して、SBP (Sugi basic protein) という名称をつけて報告した⁽¹⁾。SBP はタンパク質としては少なくとも 4 種類の isoform の混合物であ

るが、抗原性の面からは単一の成分である。1986 年に IUIS (International Union of Immunological Societies) に Allergen Nomenclature Sub-committee が設置され統一的なアレルゲン命名法が提唱されたときに⁽²⁾、SBP は *Cryptomeria japonica* の最初に報告されたアレルゲンであるということから *Cry j I* という名称で登録され、1994 年の表記法の改訂⁽³⁾ によって *Cry j 1* となり現在に至っている。一方、阪口たちは 1990 年に同様の精製方法で得た SBP に相当する分画中に *Cry j 1* とともに *Cry j 1* とは異なった抗原性を持つ成分を見だし、その第 2 のアレルゲンを *Cry j II* (現在の *Cry j 2*) とした⁽⁴⁾。それでは、SBP は *Cry j 1* と *Cry j 2* の混合物であったのかということになるが、著者たちが最初に報告した精製法で調製した標品中には通常生化学的手法で分析した限りでは *Cry j 2* に相当する成分は見いだされない。その後の解析で明らかになった理由は次のようなものである⁽⁵⁾。後述するように通常抽出法では花粉からの *Cry j 2* の抽出量は大きく変動する。著者たちが得た粗抽出液中の *Cry j 2* が極端に少なかったということがまず第 1 である。第 2 は、SBP 精製の過程で陰イオン交換体、陽イオン交換体によるイオン交換クロマ

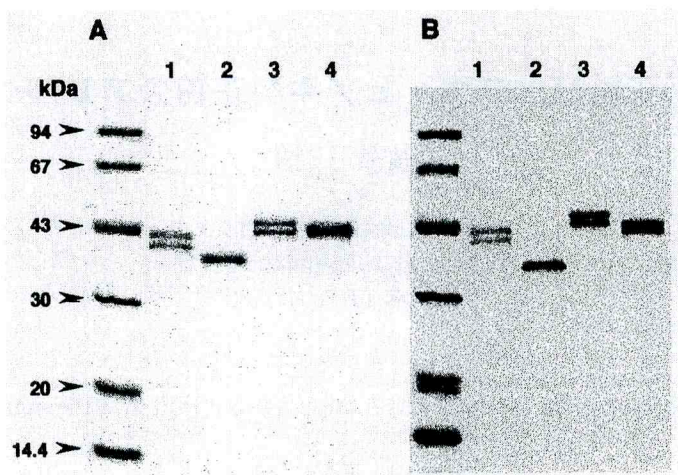


図1. スギ, ヒノキ花粉主要アレルゲンのSDS-PAGE. 1 : Cry j 1, 2 : Cry j 2, 3 : Cha o 1, 4 : Cha o 2. Aは還元条件 (2ME+), Bは非還元条件 (2ME-) における泳動.

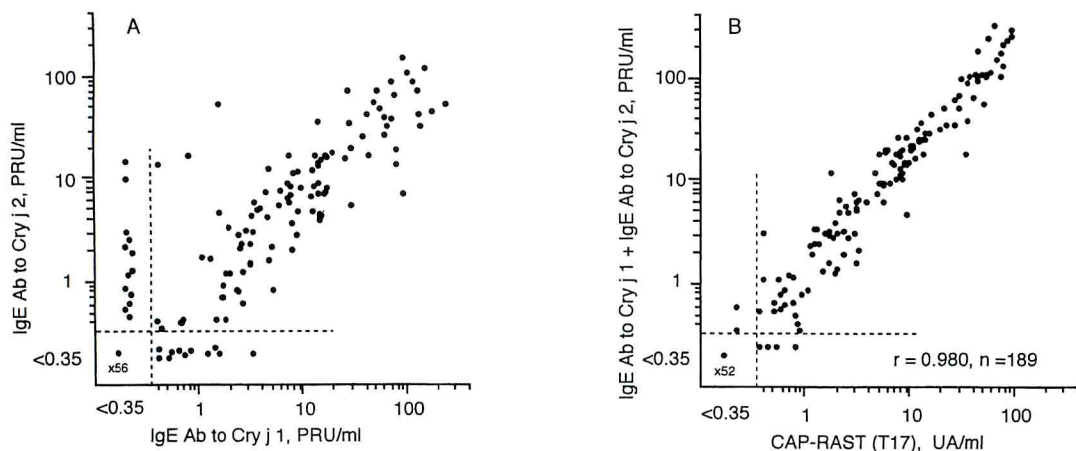


図2. 全国10施設, 189例のアレルギー患者血清中のスギ花粉アレルゲンに対するIgE抗体.

トグラフィを行ったが, 著者たちが用いたセルロースを基材とする交換体 (Whatman DE-52, CM-52) では, 電気的な相互作用とは無関係に Cry j 2 が基材であるセルロースに非特異的に吸着するために, 本来溶出すべき塩基性タンパク質分画にほとんど回収されなかった, というのが第2の理由である. この2つの要因のために, 著者たちが調製したSBP分画中には問題となるレベルの Cry j 2 は含まれていなかったということである.

Cry j 1 と Cry j 2 はいずれも塩基性のタンパク質であり, 分子量もともに40000前後であるが, 両者の抗原性に共通性はない. SDS-ポリアクリルアミドゲ

ル電気泳動 (SDS-PAGE) においては, Cry j 2 は Cry j 1 よりも低分子側にバンドが出現し, 非還元条件下ではさらに低分子側へシフトする. また, Cry j 1 には特徴的な近接した2本のバンドが検出される (図1).

Cry j 1 と Cry j 2 のアレルゲン活性

スギ花粉エキス (1 : 1000 W/V, Hollister-Stier社) による皮内テストで陽性を示したアレルギー患者, 25例を対象にして行った Cry j 1, Cry j 2 (いずれも100ng/ml) による皮内テストでは, Cry j 1 に対し

ては25例中24例(96%)が、Cry j 2に対しては19例(76%)が陽性であった。同じ患者を対象にしたRASTでは、Cry j 1は25例中21例(84%)が、Cry j 2は17例(68%)が陽性で、皮内テストの結果とよく一致していた^(5, 6)。この患者群での結果からは、Cry j 2よりもCry j 1の方がより陽性率の高いアレルゲンとなるが、全国の10施設で無作為に集められた189例のアレルギー患者の血清中IgE抗体を測定した結果では若干異なったデータが得られている⁽⁷⁾。図2Aに示したように、その189例のCry j 1とCry j 2に対するIgE抗体の陽性率、抗体価はほぼ同等であった。Cry j 1とCry j 2のアレルゲンとしての活性、あるいは抗体の陽性率に差があるのかどうかということについてはさらに検討する必要があるが、両者がともにスギ花粉の主要アレルゲンであることに違いはない。さらに、この189例についてCry j 1とCry j 2に対するIgE抗体価の合計量とCAP-RASTのT17で測定したIgE抗体価との関係を見ると、非常に高い相関が見られ、両者の値はほぼ1:1で対応している(図2B)⁽⁸⁾。CAP-RASTによる抗体価がスギ花粉アレルゲン全体に対する抗体量を反映しているとすれば、この結果はスギ花粉アレルゲンに対するIgE抗体の大半はCry j 1とCry j 2に対する抗体で占められており、スギ花粉中にCry j 1, Cry j 2以外のアレルゲンが存在するとしても、そのもののスギ花粉症への関与は非常に少ない、ということを示している。他のアレルゲン、たとえばヒョウヒダニやブタク

サ花粉では、アレルゲンの構成成分は非常に多様であり、それに対する感作にも患者ごとでの多様性が認められているが、スギ花粉の場合にはそのような多様性はあまりみられない。花粉中のアレルゲンの構成成分が比較的単純で、花粉症患者はおしなべてCry j 1とCry j 2に強く感作されているというのがスギ花粉の特徴である。

Cry j 1 と Cry j 2 の構造

これまでにCry j 1のcDNAは3グループによって、Cry j 2のそれは2グループによってクローニングされている^(9, 10, 11, 12, 13)。Cry j 1のcDNAは1122bpの翻訳領域をもち、21残基のシグナル配列を含む374残基のアミノ酸がコードされている。成熟タンパク質部分の分子量は38500である。その配列にはN-グリコシル化部位が5箇所あり、そのうち実際に170番目と333番目の2箇所のアスパラギンにフコース、キシロースを含む複合型糖鎖が結合している⁽¹⁴⁾。すなわち、Cry j 1は糖タンパク質であり、SDS-PAGEにおいてCry j 1が2本の近接したバンドに分離するのはこの糖鎖の部分の不均一性によるものである(図1)。Cry j 1のアミノ酸配列はブタクサ花粉のmajor allergenであるAmb a 1の配列と46%が一致している⁽¹⁰⁾。わが国とアメリカの代表的な花粉症に関与する最も重要なアレルゲンが同族のタンパク質であるということは興味深い。また、イネ科

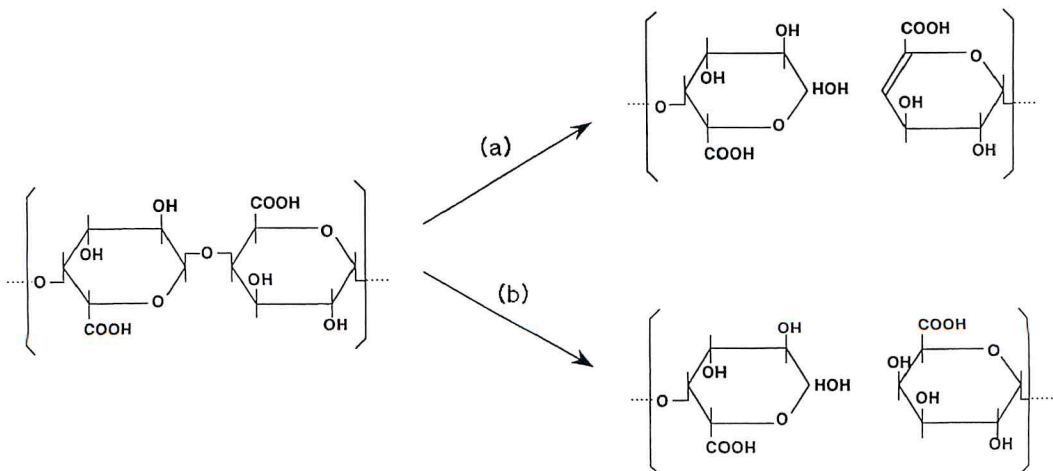


図3. ベクターリアーゼ (a) とポリガラクトナーゼ (b) によるD-ガラクトロン酸 α 1 \rightarrow 4結合の切断様式。

のオオアワガエリ花粉のグループ4アレルゲン(Phl p 4)の配列にも Amb a 1と相同性があると報告されている⁽¹⁵⁾。さらに, Cry j 1や Amb a 1は細菌由来のペクチナーゼとも相同性があり, Cry j 1自身にもペクチナーゼとしての酵素活性が検出されている⁽¹⁶⁾。

一方, Cry j 2 cDNAの翻訳領域は1542bpで, 514残基のアミノ酸をコードしている。シグナル配列であるN-末端側の45残基とともに, C-末端側も81残基がプロセシングの過程で切断されるため, 成熟タンパク質部分のアミノ酸残基数は388で, 分子量は42,200である。Cry j 2にもN-グリコシル化部位が存在するが, 実際に糖鎖が結合しているかどうかは不明である。Cry j 2のアミノ酸配列はトマトやアボガド果肉, トウモロコシ花粉のポリガラクトナーゼと34-43%の相同性があり⁽¹³⁾, Cry j 2自身にはポリメチルガラクトナーゼ活性がある⁽¹⁷⁾。また最近, イネ科のオオアワガエリ花粉から新たに同定, クローニングされたアレルゲン, Phl p 13もポリガラクトナーゼであると報告されている⁽¹⁸⁾。ペクチナーゼとポリ(メチル)ガラクトナーゼはいずれも植物の細胞壁に存在する多糖体, ペクチン質を分解する酵素である。ペクチンの基本骨格であるD-ガラクトン酸の $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合を, ペクチナーゼは脱離反動的に切断し, ポリ(メチル)ガラクトナーゼは加水分解する(図3)。

アレルゲンの存在部位

スギ花粉中のCry j 1とCry j 2の存在部位は免疫細胞化学法による分析で明らかにされている⁽¹⁹⁾。花粉の超薄切片を作ってCry j 1, あるいはCry j 2に対する特異抗体, 金コロイドで標識した2次抗体を反応させて金コロイドの存在部位を透過型電子顕微鏡で観察するという方法である。Cry j 1の大部分は花粉の最表層を構成する花粉壁外層(sexine), およびその表面に付着している微粒子であるオービクル(orbicle)に存在し, 細胞質のゴルジ体にもみられるがその量は少ない。すなわち, Cry j 1の大半は花粉の最表面に露出するような形で存在している。sexine, orbicleを構成する物質はもともと花粉細胞で作られたものではなく, 葯の最内層組織であるタペータム由来のものであり, Cry j 1も花粉壁表層にあるものは花粉細胞由来ではなく, 葯で作られた後に花粉に移行してきたものと考えられている。一方, Cry j 2は花粉内部の細胞質アミロプラスト内のデンプン粒(starch granule)に局在しており, 花粉壁には全く存在しない。

主要アレルゲンの抽出量と花粉中の含有量

スギ花粉中のCry j 1は純水で抽出しても全くといっていいほど抽出されず, 酸性の緩衝液や緩衝作用のな

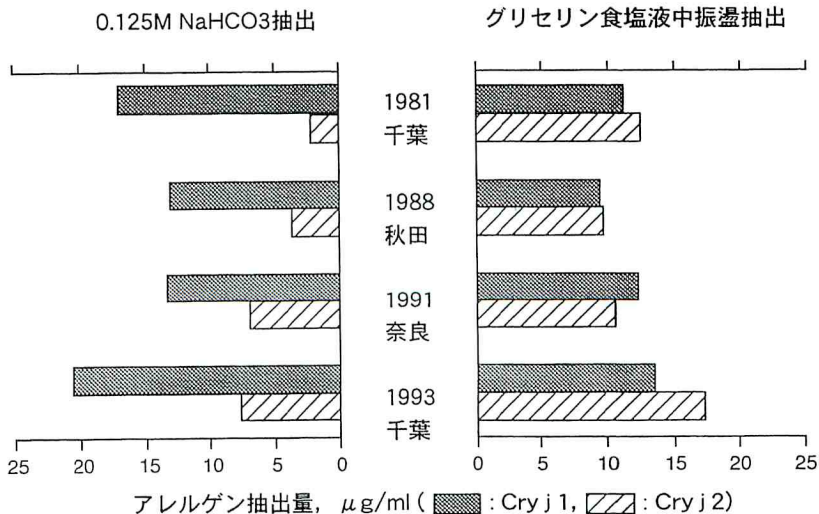


図4. 2種類の異なる方法で抽出したスギ花粉エキス(1:20, W/V)中のCry j 1とCry j 2の濃度。図中の年号と地名は抽出に用いたスギ花粉の採集年と採集地。

表 1. 関東地方のスギ精英樹, 158 個体の花粉中 Cry j 1 含有量*

	個体数	Cry j 1 含有量 ($\mu\text{g} / \text{g pollen}$)	
		平均	最大 / 最小
二倍体	153	539	1320 / 16
	(12) [#]	(652)	(965 / 16)
三倍体	5	408	632 / 66
二倍体 + 三倍体	158	535	1320 / 16

* : 引用文献 (23) より著者改変

[#] : 「花粉の少ないスギ個体」15 個体のうちの 12 個体

い生理食塩水中でも抽出効率はあまりよくないが、中性から弱塩基性の緩衝液中では効率よく抽出されてくる。その抽出速度は非常に速く、最大抽出量の半分は開始 2 分以内に抽出され、30 分後には全量が抽出される⁽²⁰⁾。そのときの抽出量は、報告者によって若干の違いはあるが、花粉 1 グラムあたり 300 ~ 500 μg である。

Cry j 2 は弱塩基性の緩衝液中では Cry j 1 と同じ時間的経過で抽出されてくる。また、酸性緩衝液中では抽出効率が悪いことも Cry j 1 と同様である。しかし、Cry j 1 が効率よく抽出される弱塩基性の緩衝液で抽出しても Cry j 2 の抽出量は最大でも Cry j 1 の半分程度にしからず、しかも同じ条件で抽出しても採集地や採集年度の異なる花粉ごとに Cry j 2 の抽出量が大きく異なる。もしこのような抽出条件で花粉中の Cry j 2 の全量が抽出されているとすれば、Cry j 2 の含有量は花粉のロットごとで変動し、しかも Cry j 1 よりもかなり少ないということになる⁽⁵⁾。しかし、実際には花粉中の Cry j 2 の含有量にはそのような大きな変動はなく、採集地、採集年度にかかわらずスギ花粉中には Cry j 1 と Cry j 2 がほぼ同程度含まれているということが最近明らかになった^(21, 22)。同じ花粉を 2 種類の異なった方法で抽出したときの Cry j 1 と Cry j 2 の抽出量を図 4 に示した。図 4 の左は弱塩基性の緩衝液である NaHCO_3 (pH 8.3) による抽出で、Cry j 2 の抽出量は Cry j 1 よりも少なく、しかも花粉ごとで大きく変動している。一方、図 4 の右は同じ花粉を 50% グリセリン食塩液中でセラミックボールの存在下、4 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間振盪抽出したときの Cry j 1 と Cry j 2 の抽出量である。なぜこのような特殊な方法で抽出したのかの理由についてはここでは省略するが、このような方法で抽出すると、Cry j 1 の抽出量は若干少なくなるものの Cry j 2 の抽出量は大幅に増加して、両者の割合はどのロットの花粉でもほぼ 1 : 1 になる。すなわち、花粉のロットによって Cry j

2 の含有量が異なるのではなく、花粉中の含有量はほぼ一定であるが、通常の方法で抽出すると Cry j 2 は十分に抽出されず、しかも抽出効率が花粉のロットによって大きく異なるということである。その理由については現在でもよくわかっていない。Cry j 2 の存在部位が Cry j 1 のように花粉表面ではなく、花粉のずっと内部であることと関係があるのかも知れない。さまざまな抽出方法を用いたときに、あるいは自然曝露におけるヒトの鼻粘膜上で、スギ花粉から Cry j 1, Cry j 2 はどのように溶出してくるのか、そのメカニズムについて今後詳しく解析していくことが必要である。

上に述べた花粉中アレルゲン量の分析はいずれも 1 個体のスギ由来の花粉を用いたものではなく、その年度にその地域で多くの個体から採集した花粉を用いて行ったもので、いわばポリクロノナルな花粉集団の分析である。ところが、最近のスギ精英樹における Cry j 1 含有量の調査から、単一の個体ごとの花粉中の Cry j 1 含有量には極めて大きな変動があるという興味ある事実が見いだされた (表 1)⁽²³⁾。関東地方のスギ精英樹, 158 個体を用いた分析では、花粉 1 グラムあたりの Cry j 1 含有量は最少 16 μg , 最大 1320 μg で、100 倍近い変動が認められている。しかも、この 158 個体の中には平成 9 年に林野庁が公表した「花粉の少ないスギ品種」15 個体のうち 12 個体が含まれており、その 12 個体でも Cry j 1 含有量は 16 ~ 965 μg と大きく変動していた。また、これまでに三倍体の Cry j 1 含有量は二倍体よりも少ないという報告がある^(24, 25)が、今回の検討では両者ともに個体間での変動の方が大きく二倍体と三倍体との間では含有量に差は認められていない。158 個体の算術平均値は 53.5 μg で、頻度分布をみると 300 ~ 500 μg の個体が最も多いことから、このデータは Cry j 1 含有量には大きな年度差、地域差はないというこれまでのポリクロノナルな花粉集団での分析結果と決して矛盾するものではない。

Family	Genus	Species	Common Name	Region
Cupressaceae	<i>Juniperus</i>	— <i>J. ashei</i>	Mountain cedar	North America
	<i>Cupressus</i>	— <i>C. sempervirens</i>	Italian cypress	Mediterranean area
	<i>Chamaecyparis</i>	— <i>C. obtusa</i>	Japanese cypress	Japan
Taxodiaceae	— <i>Cryptomeria</i>	— <i>C. japonica</i>	Japanese cedar	Japan

図5. 花粉症の原因となる代表的なスギ科, ヒノキ科の植物.

ここで分析している花粉はジベレリンによる着花促進をして採取した花粉であり, このようなジベレリン処理の影響や着花場所(日照の多い場所と少ない場所など)の影響, 同一個体の Cry j 1 含有量が年次変動はないのか, あるいは Cry j 1 含有量が少ないという特性は継代されるのかという問題や, もう一方の主要アレルゲン, Cry j 2 含有量はどうかといった問題など, これから解明しなければいけない課題が数多くある. もし, 花粉中の Cry j 1, Cry j 2 含有量とともに少なく, しかも着花量も少なく, その上で精英樹としての優れた特性を備えた品種が作り出すことができれば, 林木育種的な面からの花粉症対策, すなわち発生源における花粉アレルゲンの制御, という長期的ではあるが最も有効な対策の実践に最適の品種になると思われる⁽²⁶⁾.

ヒノキ科花粉アレルゲンとの交差反応性

花粉アレルゲンは種(species)ごとに独立した抗原性を持っているのではなく, 近縁の種の花の間では何らかの交差反応性がみられる. 一般的にはその交差反応性の程度は植物分類学上の位置関係と一致しており, 近縁度の高い関係にあるものほど強い交差反応性を示す⁽²⁷⁾. イネ科やキク科などの草本花粉の場合には, 臨床的に意味のある交差反応性は科(family)の中でのみみられ, 異なった科の花の花粉アレルゲンと交差反応することはない. 一方, 木本花粉のアレルゲンはカバノキ科とブナ科の間, あるいはヒノキ科とスギ科のように同じ目(order)の中の科の間で交差反応する. すなわち, 科を超えた交差反応性がみられるのが木本花粉の特徴である. もちろん, すべてのアレルゲンがこのような植物分類学上の位置関係と関連した交差反応性を示すのではなく, pan-allergen といわ

れているプロフィリン(profilin)や植物の生体防御タンパク質(pathogenesis-related proteins, PRP)など, 進化の過程で高度に保存されたタンパク質はもっと広範な交差反応性を示し, OAS(oral allergy syndrome)などの食物アレルギーと花粉症の合併症に関与していると考えられている^(28, 29).

スギ, ヒノキ科植物による花粉症の代表的なものは, わが国の北海道と沖縄を除く地域のスギ花粉症, 地中海地方の Italian cypress (*Cupressus sempervirens*) によるサイプレス花粉症⁽³⁰⁾, テキサス, ニューメキシコ州などアメリカ南部の mountain cedar (*Juniperus ashei*) によるマウンテンシーダー花粉症⁽³¹⁾ などである(図5). スギ花粉症にはスギ花粉だけでなくヒノキ科の花も関わっていることを示す多くの事実がある⁽³²⁾. スギ花粉症患者の臨床症状はヒノキ花粉飛散シーズン(スギ花粉よりもおよそ1ヶ月遅れる)にまで持ち越されるし, 大半のスギ花粉症患者はヒノキ花粉エキスによる皮膚テストで陽性反応を示し, ヒノキ花粉の IgE-RAST が陽性になる, などである. わが国ではスギとヒノキの両方の花粉が飛散するために, スギ花粉症患者はそれぞれの花粉アレルゲンに独立して重複感作されているという可能性も捨てきれないが, スギとヒノキ科花粉アレルゲンとの間にヒトの IgE 抗体のレベルでの明確な交差反応性のあることは, サイプレス花粉症患者の Cry j 1, Cry j 2 に対する反応性をみればよく理解できる. すなわち, スギ花粉の曝露を受けた可能性がほとんどなく, スギ花粉アレルゲンに対する IgE 抗体を保有しているはずがないフランスの患者の多くが皮膚テストでスギの粗抗原や Cry j 1 に陽性反応を示し, Cry j 1, あるいは Cry j 2 による RAST が陽性になる^(33, 34). これはサイプレス花粉アレルゲンに感作されることにより産生された IgE 抗体が Cry j 1, あるいは Cry j 2 と交差反応し

Cry j 1	DNPIDSCWRGDSNWAQNRMKLADCAVFGSSSTMGKGGLYTVTN*SDDDPVNPAPGTLRYG	61
Cha o 1	-----A--D-----A-----AF----S*-----	61
Jun a 1	-----S--D-----F----S*T--NP--T-----	61
Amb a 1	L-I--K----KAD-EN--QA-----Q--AKG-Y---W--V----SNL---VA--KE----FA	62
Cry j 1	ATRDRPLWIIIFSGNMNIKLKMPMYIAGYKTFDGRGAQVYIGNGGPCVFIKRVSNVI IHGLHL	123
Cha o 1	---E-S-----K-L---N--L---N--I-----E-H-----L-MRT--H--L--NI	123
Jun a 1	---EKA-----Q-----L-V--H--I-----D-HL-----L-MRK--H--L-S--I	123
Amb a 1	-AQN-----KND-V-N-NQELVNSD--I----VK-E-I---LTL*MN*-K-I---NINI	122
Cry j 1	YGCSTSVLGNVLINESFGVEPVHPQDGDALTLRTATNIWIDHNSFSNSSDGLVDVTLSSSTGV	185
Cha o 1	H--N---S-----S-AS--V---A-----I-M-NV-DV-----L-D-----A----	185
Jun s 1	H--N---D--VS--I-----A-----I-M-NV--A-----L-DC----I---G---I	185
Amb a 1	HDKVKVLPG-MIK*SNDGPPILRQAS---TINVAGSSQI----C-L-K-F-----G--H-	183
Cry j 1	TISNNLFFNHKVMLLGHDDAYSDDKSMKVTVAFNQFGPNCGQRMPRARYGLVHVVANNNDP	247
Cha o 1	---H-----S-I-----A-----I-----	247
Jun s 1	---H-----T-D-----A-----	247
Amb a 1	---CK-TQQS-AI---A--THVQ--G-LA-----M-TD-VD-----C-F-FFQ-V-----R	245
Cry j 1	WTIYAIGSSNPTILSEGNSFTAPNESYKKQVTIRIGCKTSSSSCSNWWQSTQDVFYNGAYF	309
Cha o 1	-S-----D-D--E--R-V--ESP-T-A---R---S-N-----	309
Jun a 1	-N-----S-----E--K---ESP-A-A---R--R-A-I-----	309
Amb a 1	-GT-----A---CQ--R-L--D-QI--N-LA-T-TGAEE-MA*-N-R-DK-LLE---I-	306
Cry j 1	VSSGKYEGGNIYTKKEAFNVENGNATPQLTKNAGVLTCSLSKRC	353
Cha o 1	----N--T---NNN---K----S-A-----I---P-S	354
Jun a 1	----T-ET---NSN---K-----A-----V-	346
Amb a 1	-T--SDPVLTPVQSAGMIPA-P-E-AIK--SS----S-RPGAP-	350

図6. Cry j 1, Cha o 1, Jun a 1, Amb a 1 のアミノ酸配列の比較

ているということを明確に示している。

スギ花粉の Cry j 1, Cry j 2 に相当するヒノキ花粉のアレルゲン, Cha o 1, Cha o 2 はすでに同定, 単離され, クローニングもされている^(35, 36, 37, 38)。SDS-PAGE では Cha o 1 と Cha o 2 は還元条件下ではほぼ同じ位置に泳動され, 非還元条件下でも Cha o 2 の泳動位置は Cry j 2 のようには大きく変動しない(図1)。Cha o 2 の染色バンドは還元条件下では幅広く, 非還元条件下では Cry j 1, Cha o 1 と同様に2本に分かれるが, これは Cha o 2 にも Cry j 1 と同じように不均一な糖鎖が結合しているためであると推定している。図6に Cry j 1, Cha o 1, *J. ashei* 花粉から同定, クローニングされた Jun a 1⁽³⁹⁾, およびブタクサ花粉の Amb a 1⁽⁴⁰⁾ の cDNA 配列から推定されるアミノ酸配列を示した。Cry j 1 のアミノ酸配列は, Cha o 1 とは 80%, Jun a 1 とは 79% 一致している。同じヒノキ科に属する Cha o 1 と Jun a 1 の間のアミノ酸配列の一致率はさらに高く (86%), 近縁な関係のものほどタンパク質の構造にも高い相同性

が認められている。一方, すでに述べたように, Cry j 1 あるいは Cha o 1, Jun a 1 とブタクサ花粉の主要アレルゲンである Amb a 1 は同じグループのタンパク質であり, Cry j 1 と Amb a 1 のアミノ酸配列は 46% が一致している。しかし, スギ花粉症患者がブタクサ花粉の飛散シーズンに症状が誘発されることはなく, Cry j 1 と Amb a 1 との間には臨床的に問題となるようなレベルでの交差反応性は存在しない。Cry j 2 と Cha o 2 の間のアミノ酸配列も 74% が一致していると報告されている⁽³⁷⁾。なぜか両者の成熟タンパク質の N-末端は一致しておらず, Cry j 2 の N-末端の方が 5 残基長い。また, Cry j 2 は C-末端側も 81 残基がプロセシングの過程で切断されているが, Cha o 2 でも同じことが起こっているのかどうかは現時点では不明である。

スギ花粉とヒノキ花粉アレルゲン間の交差反応性についての免疫化学的な解析は, これまでに花粉由来の粗抗原や一部の主要アレルゲンの精製標品を用いて検討した報告がいくつかある^(32, 35, 41)。しかし, 2つの

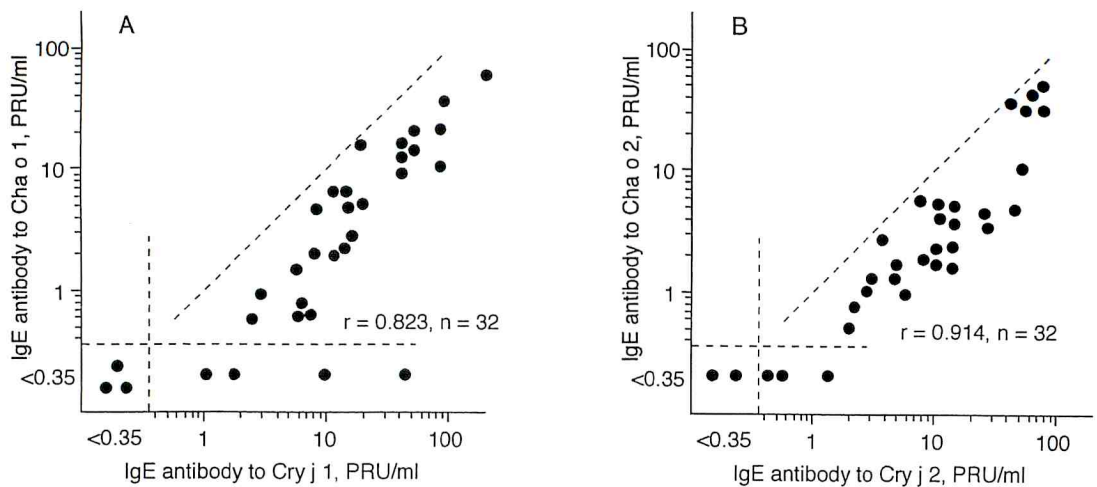


図7. スギ花粉エキスによる皮内テストが陽性の鼻アレルギー患者、32例のCry j 1とCha o 1 (A), およびCry j 2とCha o 2 (B) に対するIgE抗体価の相関。

グループのそれぞれの主要アレルゲン間での交差反応性についての系統的な解析はまだ行われていない。現在われわれは、Cry j 1とCha o 1, Cry j 2とCha o 2の間のヒトのIgE抗体のレベルにおける交差反応性について、これらのアレルゲンの精製標品を用いて、末梢血白血球からのヒスタミン遊離試験, RASTによるIgE抗体の測定, あるいはRAST抑制試験などにより詳細な解析を進めている。これまでに、①Cry j 1とCha o 1, Cry j 2とCha o 2の間ではほぼ同じような交差反応性がみられる、②Cry j 1よりもCha o 1, あるいはCry j 2よりもCha o 2に対してより強く反応する例は見いだされておらず、全例がヒノキよりもスギに対して同等、もしくは強く反応する、③同様に、RASTで測定したIgE抗体価もスギとヒノキの間には強い相関があるが、全例がスギに対する抗体価の方が高値である(図7), というような結果が得られている。すなわち、スギ花粉症患者はヒノキ花粉のCha o 1, Cha o 2に対しても反応するが、その反応性はCry j 1, Cry j 2に対してよりもおしなべて弱い、ということである。日本では地域差はあるもののスギとヒノキの両方の花粉が飛散している。そのような環境でなぜヒノキよりもスギ花粉のアレルゲンに対してより強く反応するのか、それは曝露量の差の反映にすぎないのか、アレルゲンの免疫原性や抗原性そのものに差があるのか、あるいは毎年必ず最初にスギ花粉、次いでヒノキ花粉という、曝露のタイミングの問題なのか、これらのことを明らかにしていくこと

が今後の課題である。

おわりに

スギ、およびヒノキ花粉アレルゲンに関するこれまでの知見を概説した。これまでの研究によりスギ花粉症に関わるアレルゲンはその全貌がほぼ明らかになってきている。今後の課題は、これまでに得られた知見を臨床の場に還元して21世紀に向けた新たなスギ花粉症対策を構築していくことである。

引用文献

- (1) Yasueda, H., Yui Y., Shimizu T. and Shida, T. : Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **45**, 77-86 (1983).
- (2) Marsh, D. G., Goodfriend, L., King, T. P., Lowenstein, H. and Platts-Mills, T. A. E. : Allergen nomenclature. *Bull. WHO* **64**, 767-770 (1986).
- (3) King, T. E., Hoffman, D., Lowenstein, H., Marsh, D. G., Platts-Mills, T. A. E. and Thomas, W. : Allergen nomenclature. *Bull. WHO* **72**, 797-806 (1994).
- (4) Sakaguchi, M., Inouye, S., Taniai, M., Ando,

- S., Usui, M. and Matuhasi, T. : Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen. *Allergy* **45**, 309-312 (1990).
- (5) 澤谷真奈美・安枝 浩・秋山一男・信太隆夫・谷口美文・臼井美津子・安藤駿作・栗本雅司・松橋 直：スギ花粉アレルゲン *Cry j II* の免疫学的, 物理化学的性質. *アレルギー* **42**, 738-747 (1993).
- (6) 安枝 浩：スギ花粉アレルゲンの分析. *アレルギーの領域* **1**, 153-157 (1994).
- (7) Sadanaga, Y., Ishikawa, T., Yasueda, H., Okudaira, H. and Nishimura, Y. : HLA class II association with Type I allergy to house dust mite and Japanese cedar pollen in Japanese subjects. *Allergol. Int.* **47**, 285-291 (1998).
- (8) 安枝 浩：アレルゲン1 スギ花粉. 富岡玖夫監修, 分子アレルギー学. メディカルレビュー社 pp.455-458 (1998).
- (9) Griffith, I. J., Lussier, A. and Garman, R. : cDNA cloning of *Cry j I*, the major allergen of *Cryptomeria japonica* (Japanese cedar). *J. Allergy Clin. Immunol.* **91**, 339 (1993) (Abstract).
- (10) Sone, T., Komiyama, N., Shimizu, K., Kusakabe, T., Morikubo, K. and Kino, K. : Cloning and sequencing of cDNA coding for *Cry j I*, a major allergen of Japanese cedar pollen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **199**, 619-625 (1994).
- (11) 難波基司・黒瀬真弓・日野克彦・佐能 吏・谷口美文・福田恵温・栗本雅司：スギ花粉アレルゲン *Cry j I* 遺伝子のクローニング：アレルギー **43**, 360 (1994) (抄録).
- (12) Komiyama, N., Sone, T., Shimizu, K. and Kino, K. : cDNA cloning and expression of *Cry j II*, the second major allergen of Japanese cedar pollen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **201**, 1021-1028 (1994).
- (13) Namba, M., Kurose, M., Torigoe, K., Hino, K., Taniguchi, Y., Fukuda, S., Usui, M. and Kurimoto, M. : Molecular cloning of the second major allergen, *Cry j II*, from Japanese cedar pollen. *FEBS Letters* **353**, 124-128 (1994).
- (14) Hino, K., Yamamoto, S., Sano, O., Taniguchi, Y., Kohno, K., Usui, M., Fukuda, S., Hanzawa, H., Haruyama, H. and Kurimoto, M. : Carbohydrate structures of the glycoprotein allergen *Cry j I* from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *J. Biochem.* **117**, 289-295 (1995).
- (15) Fisher, S., Grote, M., Fahlbush, B., Muller, W. D., Kraft, D. and Valenta, R. : Characterization of Phl p 4, a major timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98**, 189-198 (1996).
- (16) Taniguchi, Y., Ono, A., Sawatani, M., Nanba, M., Kohno, K., Usui, M., Kurimoto, M. and Matuhasi, T. : *Cry j I*, a major allergen of Japanese cedar pollen, has pectate lyase enzyme activity. *Allergy* **50**, 90-93 (1995).
- (17) Ohtsuki, T., Taniguchi, Y., Kohno, K., Fukuda, S., Usui, M. and Kurimoto, M. : *Cry j 2*, a major allergen of Japanese cedar pollen, shows polymethylgalacturonase activity. *Allergy* **50**, 483-488 (1995).
- (18) Suck, R., Petersen, A., Hagen, S., Cromwell, O., Becker, W. and Fiebig, H. : Complementary DNA cloning and expression of a newly recognized high molecular mass allergen phl p 13 from timothy grass pollen. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 324-332 (2000).
- (19) Miki-Hiroshige, H., Nakamura, S., Yasueda, H., Shida, T. and Takahashi, Y. : Immunocytochemical localization of the allergenic proteins in the pollen of *Cryptomeria japonica*. *Sex Plant Reprod.* **7**, 95-100 (1994).
- (20) 安枝 浩：精製抗原. 信太隆夫, 奥田 稔編著, 図説スギ花粉症改訂第2版. 金原出版 pp.125-129 (1991).
- (21) 日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会：委員会報告 わが国におけるアレルゲン標準化の基本方針とスギ花粉アレルゲンエキスの標準化. *アレルギー* **45**, 416-421 (1996).
- (22) 安枝 浩：アレルゲンの標準化と新しい標準化スギ花粉エキス. *アレルギー科* **9**, 124-130 (2000).

- (23) 後藤陽子・近藤禎二・安枝 浩：関東地方周辺のスギ精英樹花粉における Cry j 1 含量の変異。日本花粉学会会誌 **45**, 149-152 (1999).
- (24) 佐々木義則・谷口美文・正山征洋：スギ倍数体花粉のアレルゲン分析。大分県林試研究時報 **22**, 8-12 (1996).
- (25) Kondo, Y., Ipsen, H., Lowenstein, H., Karpas, A. and Hsieh, L-S. : Comparison of concentrations of Cry j 1 and cry j 2 in diploid and triploid Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen extracts. *Allergy* **52**, 455-459 (1997).
- (26) 近藤禎二：花粉の少ないスギをつくる。遺伝 **51**, 49-53 (1997).
- (27) Weber, R.W. and Nelson, H.S. : Pollen allergens and their interrelationships. *Clin. Rev. Allergy* **3**, 291-318 (1985).
- (28) Valenta, R., Duchene, M., Ebner, C., Valent, P., Sillaber, C., Deviller, P., Ferreira, F., Tejkl, M., Edelmann, H., Kraft, D. and Scheiner, O. : Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J. Exp. Med.* **175**, 377-385 (1992).
- (29) van Ree, R., Voiteko, V., van Leeuwen, W. A. and Aalberse, R.C. : Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **98**, 97-104 (1992).
- (30) Panzani, R., Centanni, G. and Brunel, M. : Increase of respiratory allergy to the pollens of cypresses in the south of France. *Ann. Allergy* **56**, 460-463 (1986).
- (31) Ramirez, D. A. : The natural history of mountain cedar pollinosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 88-93 (1984).
- (32) 清水章治：ヒノキ科花粉の意義。信太隆夫，奥田 稔編著，図説スギ花粉症改訂第2版。金原出版 pp.169-184 (1991).
- (33) Panzani, R., Yasueda, H., Shimizu, T. and Shida, T. : Cross-reactivity between the pollens of *Cupressus sempervirens* (common cypress) and of *Cryptomeria japonica* (Japanese cedar). *Ann. Allergy* **57**, 26-30 (1986).
- (34) Taniai, M., Kayano, T., Takakura, R., Yamamoto, S., Usui, M., Ando, S., Kurimoto, M., Panzani, R. and Matuhasi, T. : Epitopes on Cry j I and Cry j II for the human IgE antibodies cross-reactive between *Cupressus sempervirens* and *Cryptomeria japonica* pollen. *Mol. Immunol.* **30**, 183-189 (1993).
- (35) 井手 武・芦田恒雄：スギ科・ヒノキ科樹木花粉の共通抗原性。アレルギーの臨床 **11**, 174-178 (1991).
- (36) Suzuki, M., Komiyama, N., Itoh, M., Itoh, H., Sone, T., Kino, K., Takagi, I. and Ohta, N. : Purification, characterization and molecular cloning of Cha o 1, a major allergen of *Chamaecyparis obtusa* (Japanese cypress) pollen. *Mol. Immunol.* **33**, 451-460 (1996).
- (37) Mori, T., Yokoyama, M., Komiyama, N., Okano, M. and Kino, K. : Purification, identification, and cDNA cloning of Cha o 2, the second major allergen of Japanese cypress pollen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **263**, 166-171, (1999).
- (38) Yasueda, H., Saito, A., Sakaguchi, M., Ide, T., Saito, S., Taniguchi, Y., Akiyama, K. and Inouye, S. : Identification and characterization of a group 2 conifer pollen allergen from *Chamaecyparis obtusa*, a homologue of Cry j 2 from *Cryptomeria japonica*. *Clin. Exp. Allergy* **30**, 546-550 (2000).
- (39) Midoro-Horiuti, T., Goldblum, R. M., Kurosky, A., Wood, T. G., Schein, C. and Brooks, E. G. : Molecular cloning of the mountain cedar (*Juniperus ashei*) pollen major allergen, Jun a 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* **104**, 613-617 (1999).
- (40) Rafner, T., Griffith, I. J., Kuo, M.C., Bond, J. F., Rogers, B. L. and Klapper, D. G. : Cloning of *Amb a I* (antigen E), the major allergen family of short ragweed pollen. *J. Biol. Chem.* **266**, 1229-1236 (1991).
- (41) 井手 武・芦田恒雄：スギ花粉とヒノキ花粉の抗原性をめぐって。アレルギーの臨床 **16**, 160-164 (1996).