

アレルギー疾患制御への展望

羅 智靖

日本大学大学院医学研究科先端医学総合研究センター
分子細胞免疫・アレルギー学

近年アレルギー疾患の有病率は著しく上昇しており、特に都市部において高く、スギ花粉症では東京都でおよそ30%にのぼると言われ、一種の文明病であるかの様相を呈している。アレルギー疾患に遺伝的素因の関与することは明らかであると思われるが、それは多因子であり、しかも遺伝子多型などゲノムの解析のみで解決するものではないことも気付かれている。すなわち個体とのおかれている環境との相互作用により、発症が影響される側面が大きいと思われる。ヒトを取り巻いている環境は、精神的なストレスなども含めて脳の産物である部分が多い。アレルギー疾患の増加は、生活の利便性を追求したあげく、ヒトが自分自身で造り上げた環境に適応できなくなって来たことを示唆しているのかも知れない。

今年のようにスギ花粉の飛散量が著増した年は、花粉症の症状が重くなる一方、新たに発症する人の増加することも事実である。すなわち、今まで発症せずに済んでいた人々の“閾値”を越えたスギ花粉の抗原量に達したということを意味している。それでは、その“閾値”を決めているメカニズム、つまりアレルギーの特徴である過敏性のメカニズムは何かということになるが、それを究明し制御することが、アレルギーの予防、治療の展望を拓く。

アレルギー反応には即時相と遅発相の二相性反応があることが知られている。すなわちマスト細胞(肥満細胞)の脱顆粒により放出されるヒスタミンなどによって惹起される即時相の反応と、好酸球、好塩基球やリンパ球などの炎症細胞の浸潤によって特徴付けられる遅発相の反応である。この遅発相も抗原刺激により

マスト細胞自身が産生、放出するサイトカイン(TNF α , IL-13)やケモカインにより誘起されることが明らかになり、アレルギー炎症のコンダクターとしてのマスト細胞の役割が注目されている。マスト細胞は全身至る所の臓器に分布するが、特に外界に直接する皮膚や粘膜などの上皮組織に多い。これらの臓器組織は、ダニや花粉などの外来抗原に直接曝され、アトピー性皮膚炎や気管支喘息、花粉症などの標的臓器になっているが、本来は細菌やウイルスなどの病原体に対する感染防禦のフロントラインを構成するものである。そしてマスト細胞の本来の生理的な役割の一つも、細胞表面に発現するTLR(Toll like receptor)などを介してこれらの病原体に反応して活性化し、サイトカインやケモカインの産生により好中球などを感染局所に動員して、自然免疫の重要な一翼を担うことにある。またT細胞やB細胞との細胞間相互作用により、アレルギー炎症局所のIgE産生を増強し、今度はIgEそのものがFc ϵ RIの発現を亢進させ、マスト細胞の抗原に対する感受性をますます増強するという“アレルギーの増悪サイクル”が形成される。このマスト細胞の演じる多彩な役割の中で、アレルギーを惹起するに至る過敏で過剰な反応の分岐点を分子的に明らかにすることによって、アレルギーの臓器特異性の問題を含めてその意味を明らかにし、予防、治療に向けた分子標的の探求が必要となる。本講演では、われわれの研究室のマスト細胞活性化機構についての研究を中心に、新たなアレルギー治療戦略について考えてみたい。