

図 3.4.10 IFN- γ による IL-4 誘導性 germline C ϵ 転写の抑制作用

でのメンバーと結合して阻害作用を示すので、JAK binding protein (JAB) とも呼ばれている。JAB の機能に関しては、例えば IL-4/IL-13 による STAT6 の活性化は Th1 タイプサイトカインの IFN- γ 依存的な STAT1 を介して誘導される JAB によって抑制され、その結果 germline C ϵ 転写物の発現が抑制される (図 3.4.10)。したがって、IFN- γ による IgE 産生の抑制作用には JAB が重要な役割を果たしている。一方、アトピー患者では IL-12 や IL-18 による IFN- γ 産生能が不全を示す症例が存在する。このような症例では IL-12R β 2 遺伝子における 2496 del 91 や IL-18R α 遺伝子における 950 del CAG などの異常が認められるので^{19,20}、これらの遺伝子異常は STAT6 の不活化に関わる JAB の誘導を抑制することにより IgE 産生の増強に関与していると考えられる。

4.7 おわりに

以上、IgE 産生の分子調節機構について、ヒト B 細胞における最近の知見を中心に述べた。germline C ϵ 転写物の発現に関わる IL-4R α シグナル伝達系の概略はほぼ明らかにされたが、IgE クラススイッチの誘導に関わる CD40 シグナル伝達系については不明な点が多い。AID の発現やスイッチ組換え酵素の活性化、また S μ -S ϵ 組換えを媒介する DNA の切断修復には両レセプターからのシグナルの協調作用が重要であるので、この接点を含めて、IgE クラススイッチマシナリーの全容が早急に明らかにされることを期待したい。

文献

- 1) Gauchat JF, Schlagenhauf E, Feng NP et al: A novel 4-kb interleukin-13 receptor mRNA expressed in human B, T, and endothelial cells encoding an alternate type-II interleukin-4/interleukin-13 receptor. *Eur J Immunol* **27**: 971-978, 1997
- 2) Wolf G, Trüb T, Ottinger E et al: PTB domains of IRS-1 and Shc have distinct but overlapping binding specificities. *J Biol Chem* **270**: 27407-27410, 1995
- 3) Nelms K, Snow AL, Hu-Li J et al: FRIP, a hematopoietic cell-specific rasGAP-interacting protein phosphorylated in response to cytokine stimulation. *Immunity* **9**: 13-24, 1998
- 4) Izuhara K, Feldman RA, Greer P et al: Interleukin-4 induces association of the c-fes proto-oncogene product with phosphatidylinositol-3 kinase. *Blood* **88**: 3910-3918, 1996
- 5) Ikizawa K, Yanagihara Y: Possible involvement of Shc in IL-4-induced germline ϵ transcription in a human B cell line. *Biochem Biophys Res Commun* **268**: 54-59, 2000
- 6) Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ et al: Ile50Val variant of IL-4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat Genet* **19**: 119-120, 1998
- 7) Ren CL, Morio T, Fu SM et al: Signal transduction via CD40 involves activation of lyn kinase and phosphatidylinositol-3-kinase, and phosphorylation of phospholipase C γ 2. *J Exp Med* **179**: 673-680, 1994
- 8) Hanissian SH, Geha RS: Jak3 is associated with CD40 and is critical for CD40 induction of gene expression in B cells. *Immunity* **6**: 379-387, 1997
- 9) Pullen SS, Miller HG, Everdeen DS et al: CD40-tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) interactions: regulation of CD40 signaling through multiple TRAF binding sites and TRAF hetero-oligomerization. *Biochemistry* **37**: 11836-11845, 1998
- 10) Morio T, Hanissian SH, Bacharier LB et al: Ku in the cytoplasm associates with CD40 in human B cells and translocates into the nucleus following

- incubation with IL-4 and anti-CD40 mAb. *Immunity* **11**: 339-348, 1999
- 11) Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S et al: Class switch recombination and somatic hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* **102**: 553-563, 2000
 - 12) Revy P, Muto T, Levy Y et al: Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* **102**: 565-575, 2000
 - 13) Mikita T, Kurama M, Schindler U: Synergistic activation of the germline ϵ promoter mediated by Stat6 and C/EBP β . *J Immunol* **161**: 1822-1828, 1998
 - 14) Stütz AM, Woisetschläger M: Functional synergism of STAT6 with either NF- κ B or PU.1 to mediate IL-4-induced activation of IgE germline gene transcription. *J Immunol* **163**: 4383-4391, 1999
 - 15) Ikizawa K, Kajiwara K, Izuhara K et al: PKC δ and ζ mediate IL-4/IL-13-induced germline ϵ transcription in human B cells: A putative regulation via PU.1 phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* **288**: 34-41, 2001
 - 16) Basaki Y, Ikizawa K, Kajiwara K et al: CD40-mediated tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 signaling upregulates IL-4-induced germline C ϵ transcription in a human B cell line. *Arch Biochem Biophys* **405**: 199-204, 2002
 - 17) Tracy RB, Hsieh CL, Lieber MR: Stable RNA/DNA hybrids in the mammalian genome: inducible intermediates in immunoglobulin class switch recombination. *Science* **288**: 1058-1061, 2000
 - 18) Yoshimura A: The CIS family: negative regulators of JAK-STAT signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* **9**: 197-204, 1998
 - 19) Matsui E, Kaneko H, Fukao T et al: Mutations of the IL-12 receptor β 2 chain gene in atopic subjects. *Biochem Biophys Res Commun* **266**: 551-555, 1999
 - 20) Watanabe M, Kaneko H, Shikano H et al: Predominant expression of 950delCAG of IL-18R α chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE levels in atopic Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* **109**: 669-675, 2002

(柳原行義)

第4章 アレルギーの病態に関する最近の知見

1. 感染とアレルギー

1.1 概論

感染とアレルギーとの関係については、日常診療で経験し、また多くの報告にみられるように、感染が重要な環境因子の1つとしてアレルギー発症・増悪に大きく関与している。感染の起因微生物にはウイルス、細菌、真菌、寄生虫などがある。これらの多くはアレルギー発症・増悪に促進的に働くと報告されているが、なかにはアレルギー発症に抑制的に働くと考えられている点もある。

また、アレルギー疾患のうち特に気管支喘息は、呼吸器系のウイルスなどの感染症による発症・増悪が重要である。

本稿ではこれらの点のいくつかに焦点をあてる。

1.2 ウイルス感染とアレルギー

ウイルス感染症はアレルギー疾患の重要な増悪因子として従来より注目されている。気道感染の原因ウ

ルスであるRSウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスなどは気管支喘息の増悪因子としてのみならず、発症因子として重要な役割を演じている。これらの気道のウイルス感染がどのような機構で喘息の増悪因子や発症因子として作用するかについては、主として気道上皮の傷害と気道過敏性の亢進が挙げられてき

表 4.1.1 主要なウイルスレセプター

ウイルス	レセプター
DNA ウィルス	
Epstein-Barr ウィルス	Cd3 レセプター CR2(CD21)
ヒトヘルペスウィルス7型	CD4
ワクシニアウィルス	EGF レセプター
ポリオーマウィルス	シアル酸
RNA ウィルス	
ポリオウィルス	43, 45kD 糖蛋白 (Ig スーパーファミリー)
ライノウィルス	ICAM-1
コクサッキーウィルス A	ビトロネクチンレセプター (CD51/CD61)
コクサッキーウィルス B	49kD 糖蛋白
エコーウィルス	VLA-2, DAF (CD55)
レオウィルス 3 型	67kD 糖蛋白
センダイウィルス	シアル酸
インフルエンザウィルス	シアル酸
麻疹ウィルス	CD46
ヒト免疫不全ウィルス	CD4, CCR-5, CXCR-4

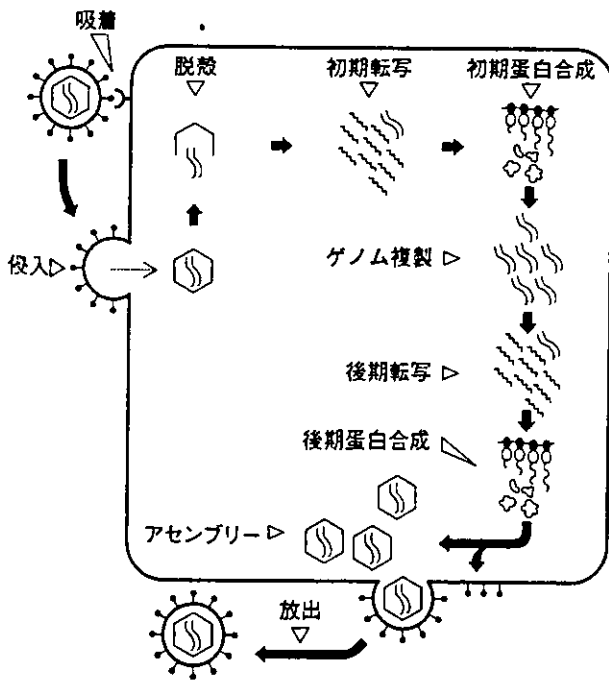


図 4.1.1 エンベロープをもつ正 20 面体の仮想 DNA ウィルスによる一段増殖の概念図

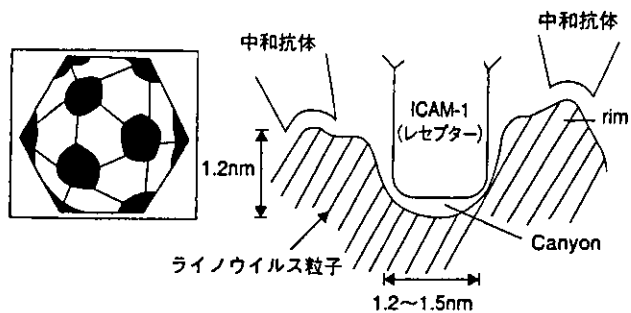


図 4.1.2 ライノウィルス粒子とレセプター (ICAM-1)、中和抗体

た。しかしながら、これらのウイルス感染は多くの場合、上気道の感染であるにもかかわらず、下気道の病変を主とする喘息に影響を及ぼしていること、インフルエンザワクチンの皮下投与によっても喘息の増悪があること、気道のウイルス感染によって蕁麻疹が誘発されたり、アトピー性皮膚炎が悪化するなど、気道のウイルス感染とアレルギー疾患の関わりは気道局所のみでは説明できない種々な現象がみられる。また、麻疹ウイルスは細胞性免疫を抑制するといわれている。

これらの観点から、まずウイルス感染と生体の変化につき整理し、次いでウイルス感染が免疫アレルギー反応に及ぼす影響について、臨床と基礎の両面から著者らの成績も含めて述べる。

1.2.1 ウイルス感染と生体の変化

生体に侵入したウイルスは、①ウイルスレセプター(表4.1.1)を介して細胞表面へ吸着、②細胞内への侵入、③ウイルス核酸の放出(脱殻)、④ゲノムの複製と遺伝子の発現、⑤アセンブリー、⑥成熟と放出、という一連の過程を経て、ウイルス感染が成立する(図4.1.1)。ウイルス感染の組織特異性(トロピズム)を決定する因子にはウイルスレセプター(図4.1.2)、宿主プロテアーゼ、転写複製因子がある。生体側では種々の変化が生じる。この変化(細胞、組織傷害)を大きく、①ウイルスの侵入、増殖そのものによる変化と②ウイルスに対する生体の応答に分けることがアレルギーとウイルスとの関連を探るのに有用と考える。

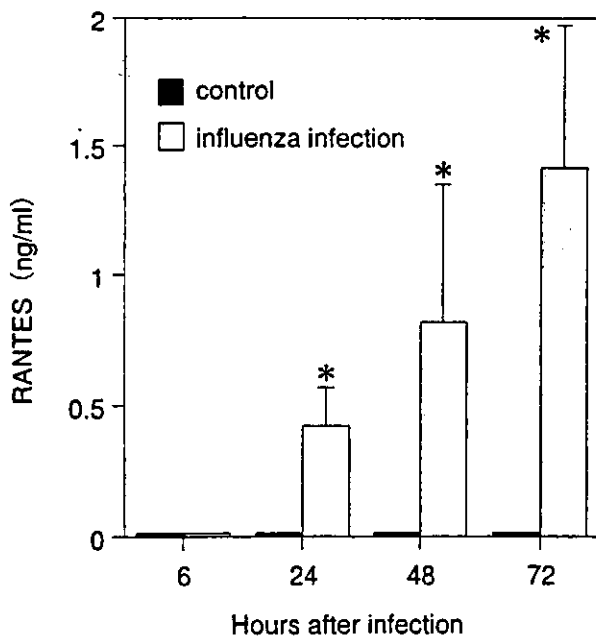


図4.1.3 培地でのRANTESの濃度(ELISA法による)

*: $p < 0.05$ (コントロールと比較)

(Matsukura S: J Allergy Clin Immunol. 1996)

まず、ウイルスの侵入そのものによる生体側の変化について、ウイルスの生体の細胞、組織への直接的侵入により、気道が傷害を受け、その結果、気道過敏性が亢進する可能性は高い。しかしこの場合、上気道のみ感染では下気道に直接影響を及ぼさないと考えられることから、気道過敏性を亢進させる場合にはウイルスは奥深く侵入し、下気道への感染を成立させる必要がある。

一方、ウイルス感染に対する生体の応答(防御機構)は、極めてさまざまであるが非特異的と特異的に分けられる。その反応が生体に有利に働く場合と不利に働く場合とがある。まず、非特異的にはIFN(特に α 、 β)、マクロファージ、NK細胞などが働き、これらは初期の抵抗性として重要である。IFNはMHCクラスI、IIなどをはじめ、種々のタンパクを誘導し生体反応を誘導する。ウイルスによって活性酸素、活性窒素の合成が誘導されて組織が傷害される場合もある。特異的にはウイルスを抗原として認識し、免疫応答が開始される。ウイルスは抗原提示細胞に取り込まれ、プロセッシングを受けた後、MHCクラスIあるいはIIと結合し膜表面に提示される。これを細胞障害性Tリンパ球(CD8+)あるいはヘルパーTリンパ球(CD4+)が認識し、それぞれの細胞が活性化され、免疫反応が惹起される。細胞障害性Tリンパ球はウイルス感染細胞を攻撃し、ウイルスの複製を阻止し、ヘルパーTリンパ球はIFN- γ を産生したり(Th1)、Bリンパ球からの特異抗体産生をヘルプし(主にTh2)、抗ウイルス作用を発揮する。

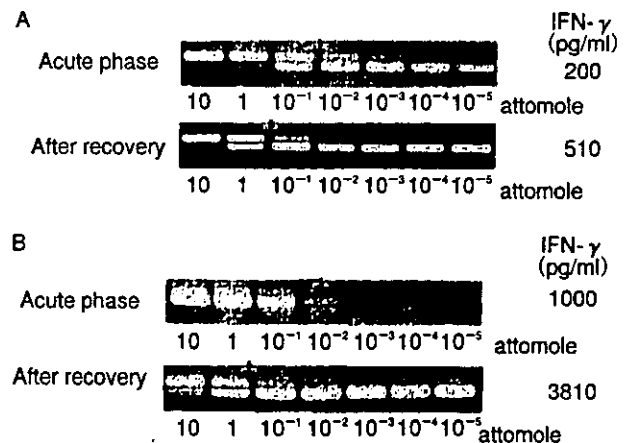


図4.1.4 MIMIC法によるPCRを用いたIFN- γ のmRNAの測定

表 4.1.2 感染により喘息が誘発される各年齢群の小児から検出される主要病原体

病原体	各年齢群の分離率			
	0～2歳	2～5歳	5～9歳	9～15歳
Respiratory syncytial virus	++++	+++	++	++
Adenoviruses	++	++	+	0
Parainfluenza viruses	++	++	++	++
Rhinoviruses	+	+~++	++~+++	++~++++
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	++	+++	++++

++++:極めてよくみられる、+++ : 普通にみられる、++ : 時折みられる、+ : 稀にみられるのみ
(Welliver R, Cherry JD, 1992)

表 4.1.3 インフルエンザウイルス感染時の末梢血単核球からのサイトカインの産生

患児	条件	IFN- γ (pg/ml)		IL-4 (pg/ml)		IL-12 (pg/ml)	
		急性期	回復後	急性期	回復後	急性期	回復後
Tami	(-)	< 15.6	49	0.7	0.5	139.4	450.3
	Derf 1	< 15.6	127	0.7	0.7	847.7	1144.5
	PHA	200	510	16	21	84.0	248.4
Yumi	(-)	< 15.6	< 15.6	< 0.3	0.5	98.0	318.4
	Derf 1	32.0	21.9	< 0.3	0.4	398.0	699.3
	PHA	1000	3810	25	27	227.3	308.9
Rika	(-)	< 15.6	25	1.1	1.0	147.7	161.1
	Derf 1	< 15.6	20	1.3	1.3	110.8	100.6
	PHA	1000	5554	29	25	238.2	123.5

表 4.1.4 インターフェロンによって誘導される蛋白質の代表例

誘導蛋白質	機能	インデューサー
(2'-5') (A) _n 合成酸素ファミリー	(2'-5') (A) _n 合成	$\alpha, \beta > \gamma$
p68 キナーゼ	蛋白質リン酸化	$\alpha, \beta > \gamma$
インドールアミン 2, 3-デオキシゲナーゼ	トリプトファン分解	$\gamma > \alpha, \beta$
p56	Trp-tRNA 合成酵素	$\gamma > \alpha, \beta$
GBP/ γ 67	グアニル酸結合	$\gamma > \alpha, \beta$
Mx ファミリー	抗インフルエンザウイルス	$\alpha, \beta > \gamma$
IRF-1/ISGF 2	転写因子	α, β, γ
IRF-2	転写因子	α, β
MHC クラス I	免疫システム	α, β, γ
MHC クラス II	免疫システム	γ
β_2 ミクログロブリン	免疫システム	α, β, γ
IP10	血小板因子 4 関連遺伝子	$\gamma > \alpha, \beta$
200 ファミリー	核小体蛋白質	α, β
6-16	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
1-8 / 9-27	未知	α, β, γ
C56, 561	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
ISG54	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
ISG15	未知	$\alpha, \beta > \gamma$

1.2.2 ウイルス感染による生体の変化とアレルギーとの関連

生体の変化とアレルギーとの関連につき、われわれの成績も含めて報告する。

① ウイルス感染と気管支喘息

Welliverらによれば喘息を来しやすいウイルスの種類は年齢と関係し、RSウイルスは2才までが高率で、ライノウイルスは年長になるにつれ高率になる(表4.1.2)。実際に喘息患者ではRSウイルス、インフルエンザウイルスなどで、FEV_{1.0}が低下する。また、これらのウイルス感染で喘鳴が発症する。さらに著者らは最近、アデノウイルス7型感染後に間質性肺炎を

経て、喘息発作を繰り返し来たしている症例を経験した。

ウイルス感染により気道過敏性亢進が増加するが、その機序についてはまずウイルス感染による気道への直接的な傷害がある。BALF中にライノウイルスが検出されるとの報告もあり、これは上気道のみならず下気道にもウイルスが直接的に影響を及ぼす可能性を示している。次に生体反応の結果としてウイルス特異的IgE産生、LTC₄、ヒスタミン、プロスタグランジンなどケミカルメディエーターの遊離、好酸球浸潤などが挙げられるが、最近ICAM-1, IL-6, IL-8, RANTES¹⁾などの産生増加が報告されている(図4.1.3)。

著者らはアレルギー患者、特にIgE高値のアレルギー患者におけるIFN- γ 産生低下とそのmRNA発現低下を明らかにし、加えてIL-12につき、検討を進めている。

これらの成績をもとに、インフルエンザA感染により、喘息発作が誘導されたり、喘息が発症した症例においてウイルス感染に対する生体反応が、全身の免疫アレルギー反応に及ぼす影響につき、検討するため、末梢血単核球からのサイトカインの産生やそれらの

表4.1.5 インターフェロンによる転写誘導関連シグナル配列

遺伝子	塩基配列
ISRE コンセンサス	AGTTTCNNTTTCCC
ISG54	AGTTTCACTTTCCC
ISG15	AGTTTCACTTTCCC
ISG56	AGTTTCACTTTCCC
6-16	AGTTTCATTTTCCC
9-27	AGTTTCTATTTTCT
オリゴ2, 5A合成酵素	GGTTTCGTTTCTCTG
GBP	ACTTTCAGTTTTCAT
MHCクラスI	AGTTTCTTTTCTCC
GAS コンセンサス	TTCC ^T _C N ^T _G AAA
GBP	TTACTCTAAA
Ly-6E	TTCTGTAAAG
Fc γ R1	TTCCCAGAAA
IFP-53	TTCTCAGAAA
IRF-1	TTCCCCGAAA

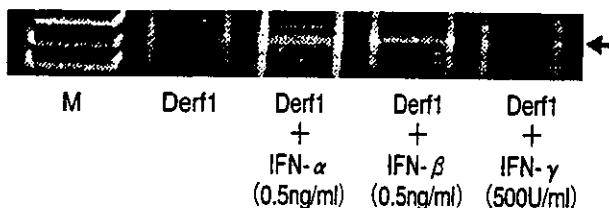


図4.1.6 IFN- α とIFN- β によるgemline C ϵ transcriptの発現

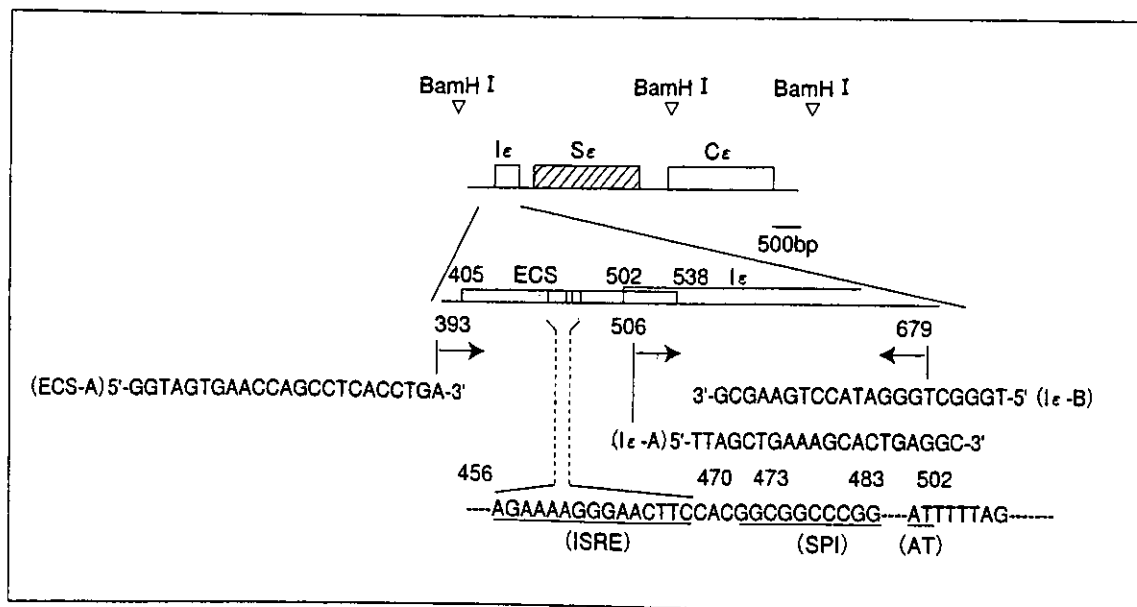


図4.1.5 I ϵ 領域の5'上流

mRNAの発現について調べた結果、表4.1.3のようにインフルエンザウイルス感染後に、IL-4の産生に大きな変動がなかったのに対し、IFN- γ は大きな変動を示した。またIFN- γ を産生誘導するIL-12にもかなりの変動がみられた。さらに、この変動をMIMIC法によ

りPCRを用いてIFN- γ のmRNAを定量したところ図4.1.4A,BのようにIFN- γ のタンパク量に相当してIFN- γ のmRNAの発現量が増減を示した。すなわちウイルス感染によるIFN- γ のタンパク量の変動はmRNAの発現によって規定されていることが明らかになった。ウイルス感染によるIFN- γ の変動はTh1とTh2のアンバランスを来し、またIFN- γ の減少はTh2を優位にし、至っては特異的IgE産生の抑制がきかずに、その量に変化を来すものと考えられた。

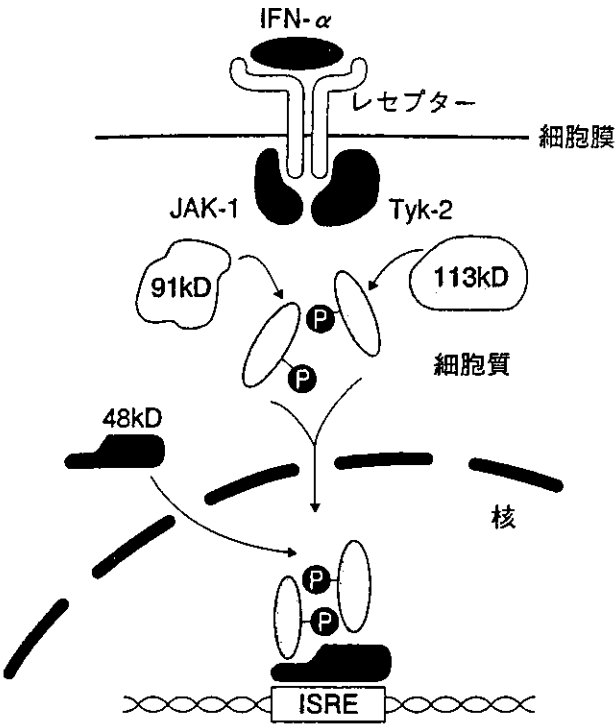


図 4.1.7 IFN- α のシグナル伝達経路

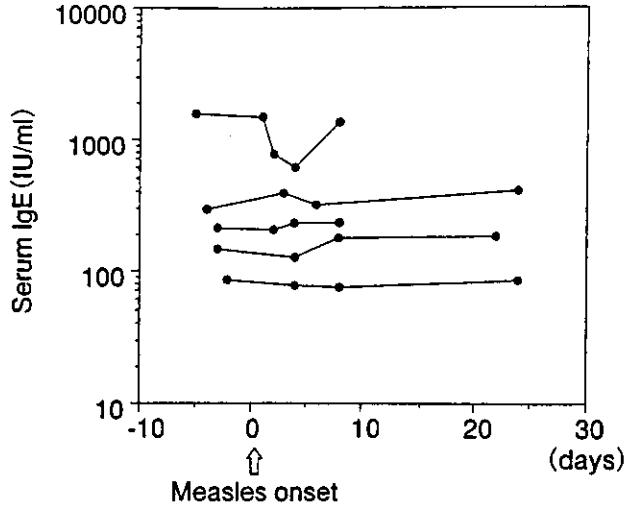


図 4.1.9 麻疹ウイルスによるIgE産生の変化

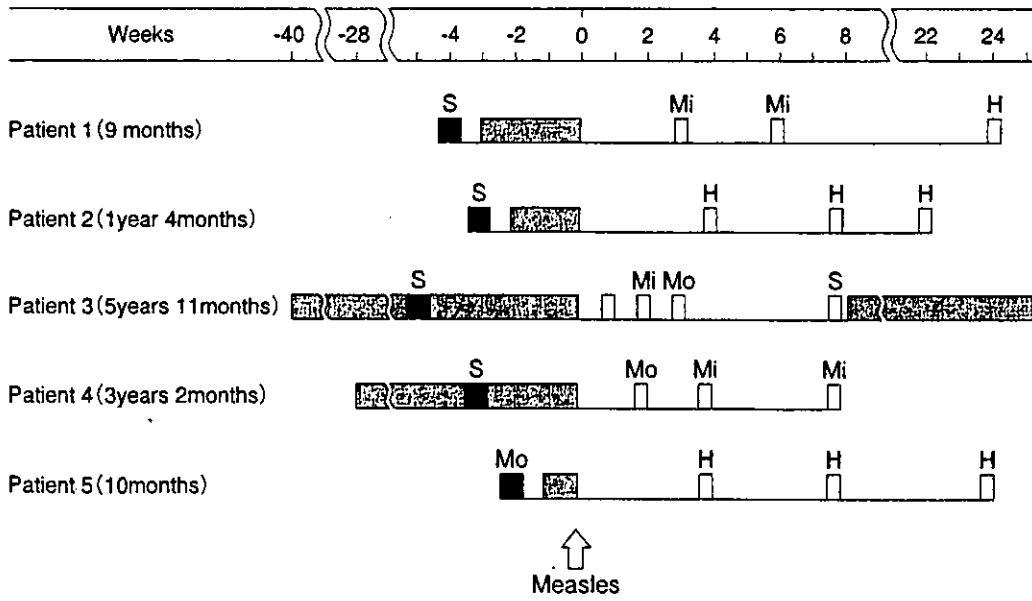


図 4.1.8 アトピー性皮膚炎患者 (5例) における麻疹ウイルス感染前後の臨床経過

S: 重症, Mo: 中等症, Mi: 軽症, H: 健常

■: 自然経過としてアトピー性皮膚炎反応が認められた時期の重症度 (症例1, 2, 5)。あるいは普通食テストを行った時期の重症度 (症例3, 4)。また、麻疹ウイルス感染前の血液サンプルを採取した時期

□: 麻疹ウイルス感染後の血液サンプルを採取した時期

▨: 除去食療法を行った期間

次にIFN- α とIFN- β について、IFNは表4.1.4のように生体の種々のタンパクを誘導する。その作用は多くの場合、IFN- α やIFN- β が強力である。そのシグナル配列は表4.1.5のようにISRE コンセンサスやGAS コンセンサスとして知られている。B細胞内部における免疫グロブリン重鎖をコードする遺伝子のVDJ-C μ からVDJ-C ϵ へのクラススイッチを誘導する germline C ϵ transcript の構成成分であるI ϵ の調節領域にISRE コンセンサスが存在することから(図4.1.5)、著者らはIFN- α とIFN- β が germline C ϵ transcript の発現に及ぼす効果につきPCRを用いて検討した。その結果、図4.1.6に示すようにIFN- α とIFN- β は germline C ϵ transcript の発現を明らかに増加させた。このことから

ウイルス感染によるIFN- α やIFN- β の産生が germline C ϵ transcript の発現を増加させ、ひいてはVDJ-C ϵ へのクラススイッチを促進させることが考えられた。IFNからのシグナル伝達系は図4.1.7に示した通りである。

いずれにしても、ウイルス感染は宿主の免疫系の遺伝子とその発現にも影響を与え、免疫系を攪乱し、喘息の増強のみならず、喘息の発症を誘導すると考えられる。

②麻疹ウイルス感染とアレルギー

麻疹ウイルスは従来より細胞性免疫を抑制するといわれている。近年そのウイルスレセプターも明らかにされた。著者らは食物感作アトピー性皮膚炎や消化管

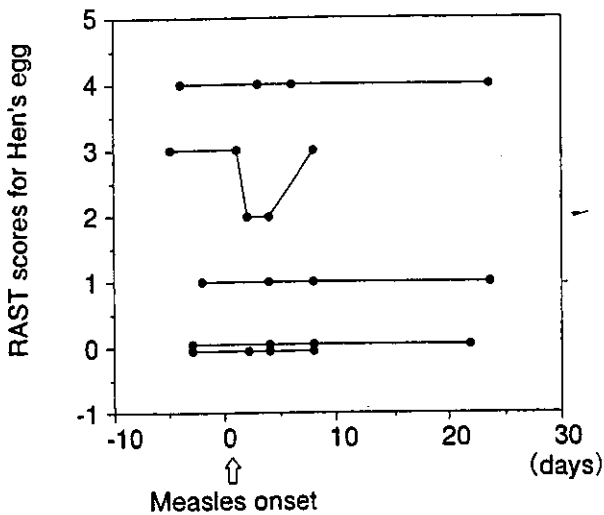


図4.1.10 麻疹ウイルスによる RAST スコアの変化

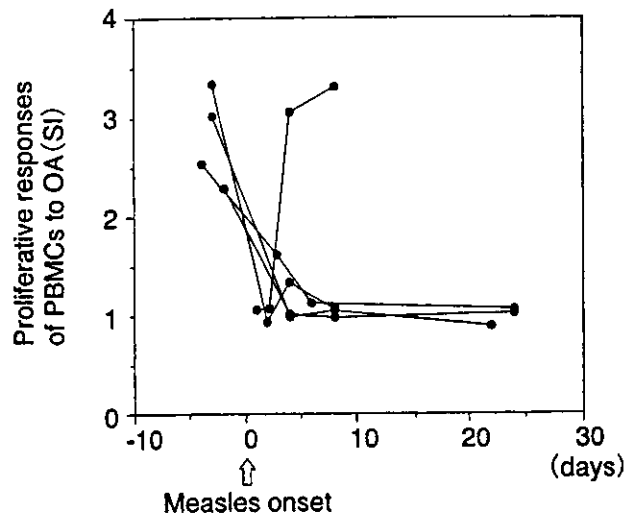


図4.1.11 麻疹ウイルスによるOAに対する末梢血単核球の増殖反応の変化

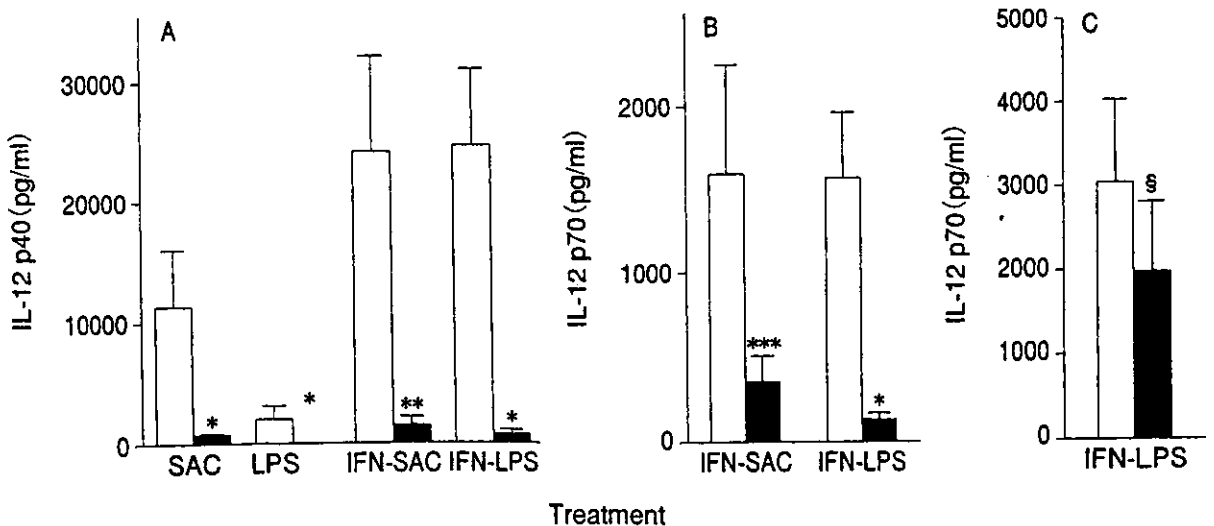


図4.1.12 麻疹ウイルス(■)によるIL-12産生抑制(Karp: Science, 1996)

*: p < 0.0001, **: p = 0.0001, ***: p < 0.0009, §: p < 0.029 in comparison with mock infection

アレルギーの患児が麻疹に罹患した前後の経過を追うことができた。多くの場合、麻疹発症後にアレルギー症状の軽快を認め、それに伴って細胞性免疫反応（抗原特異的リンパ球幼若化反応）の過剰な反応が抑制された（図 4.1.8 ~ 11）。IgE に関しては大きな変動は認められなかった。その作用は近年、図 4.1.12, 13 に示すように IL-12 の抑制であることが示された²⁾。麻疹ウイルス感染による IL-12 産生抑制による免疫系への作用、特に Th1 抑制のまとめを図 4.1.14 に示した。以上の成績はこのような患児ではアレルギー症状の発症に IgE よりむしろ細胞性免疫が関わっていることを示している。

1.2.3 まとめ

以上のようにウイルス感染はアレルギーの発症や増悪に関わる一方で、過剰な反応を抑制することによりアレルギーを軽快させる場合もある。また、その影響は局所的のみならず全身的に及ぶと考えられた。

1.3 細菌感染とアレルギー

一般細菌感染と喘息の関係についてはその症状増悪と明確な関係は認められていない。しかしながら、以前より鼻ポリープや副鼻腔炎と喘息との関係はよく知られた事実である。すなわち鼻ポリープや副鼻腔炎は喘息患者に比較的高率に合併し、その増悪は喘息症状の悪化をもたらす治療による改善にて喘息症状も軽快することが多い。

マイコプラズマ、クラミジア感染については喘息の発症因子、増悪因子として関与があるとされる。

マイコプラズマ、クラミジア感染を契機に喘息を発症することや、感染後に気道過敏性が亢進することなど報告されている。これらの機序としては、① *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* に対する特異 IgE 抗体の産生、② サイトカイン産生への影響すなわち *M. pneumoniae* による IL-6, GM-CSF, *C. pneumoniae* による TNF- α , IL-1 β 産生亢進、③ 感染による気道上皮傷害の関与、などが考えられる。

1.4 Toll-like receptor とアレルギー

近年、従来の T 細胞、B 細胞を中心とする獲得免疫のほかに、自然免疫系と呼ばれる生体防御機能が明らかとなってきた。自然免疫系は、微生物に特異な分子構造を認識する Toll-like receptor (TLR) ファミリーが主役をなし、ハエから哺乳動物まで多細胞生物に広く存在している。中でも TLR-2 はグラム陽性菌などの認識に、TLR-4 はグラム陰性菌の細胞壁である LPS を認識することが知られている。Th1 と Th2 のバランスとアレルギー発症におけるこれら TLR ファミリーの検討が精力的に進められており、アレルギーにおける TLR ファミリーの役割が徐々に明らかになりつつある。

1.5 寄生虫感染とアレルギー

血中 IgE 抗体の増加を来す寄生虫感染が喘息の発症にどのように影響するかは、現在のところ明らかでない。

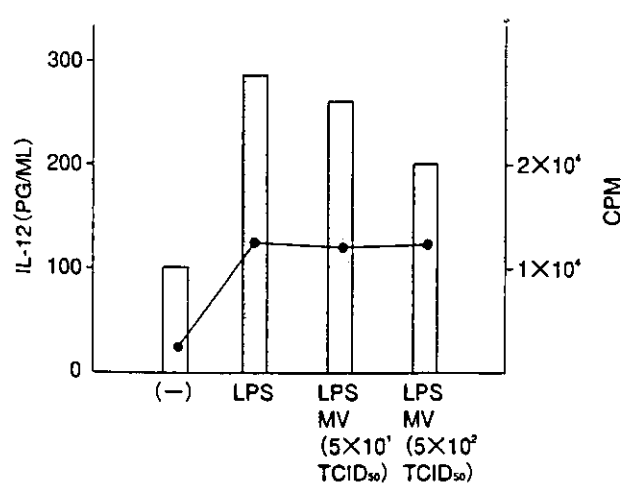


図 4.1.13 末梢血単核球の LPS 刺激 IL-12 産生に及ぼす麻疹ウイルス（ワクチン株）の影響（自検）

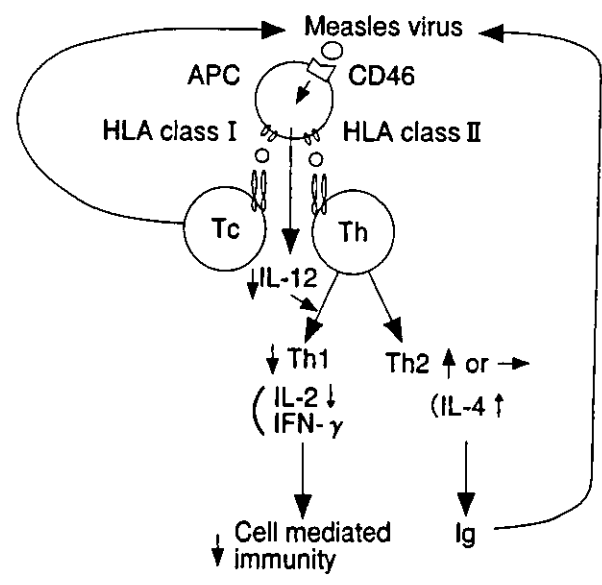


図 4.1.14 麻疹ウイルス感染と免疫系 Th1 優位によるアレルギー反応は抑制される。

1.6 Hygiene hypothesis

衛生上の向上改善と感染症の減少がアトピー（アレルギー）疾患発症の増加と強く正相関しているという報告があり³⁾、このような仮説が提唱されている。

文献

- 1) Matsukura S, Kokubu F, Noda H, Tokunaga H, Adachi M: Expression of IL-6, IL-8, and RANTES on human bronchial epithelial cells, NCI-H292, induced by influenza virus A. *J Allergy Clin Immunol* 98: 1080-7, 1996
- 2) Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, Ahearn JM, Cuomo PJ, Sherry B, Trinchieri G, Griffin DE: Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 273: 228-31, 1996
- 3) Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S: Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 320: 412-7, 2000
(近藤直実)

4. アレルギーの細胞生物学

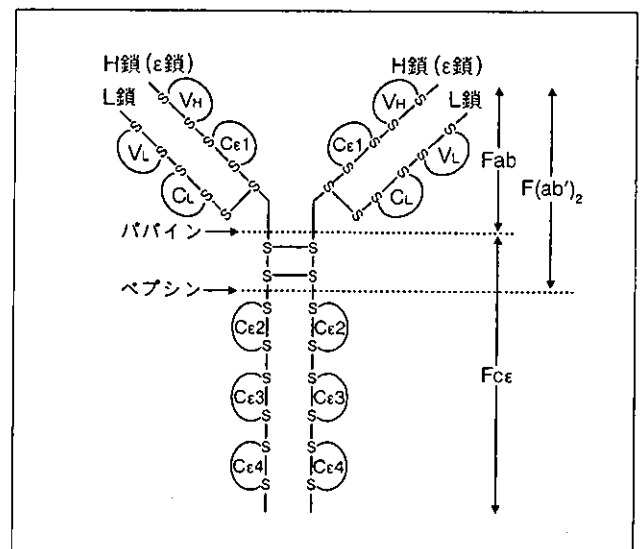
4.1 IgE・IgE 抗体とその産生制御

●a. IgE の構造と機能

免疫グロブリンには IgM, IgD, IgG, IgA, IgE の 5 種類のクラスが存在し、さらに IgG は IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4 の四つのサブクラスに、また IgA は IgA 1, IgA 2 の二つのサブクラスに分けられる。これらのアイソタイプのうち、IgE は哺乳類から出現する最も進化した免疫グロブリンである。ヒトでは、IgE の血中濃度は 7~11 歳ころに成人レベルに達するが、他のクラス、例えば IgM は 1 歳ころ、IgD は 2~3 歳ころ、IgG は 3~5 歳ころに成人レベルに達する。健康成人における総免疫グロブリンの血清中濃度は約 20 mg/ml であり、このうち IgG が約 15 mg/ml と大多数を占めているが、IgE は 100~500 ng/ml ときわめて微量である。アトピー性疾患では血清中の IgE 値の上昇が認められるが、この上昇は最大でも 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度である。また、本疾患の特徴はアレルゲンに対する特異 IgE 抗体が存在することである。特異 IgE 抗体はアトピー性疾患の発症に必須な役割を果たしている免疫抗体である。

IgE 分子は、他の免疫グロブリン分子と同様、2 本の重鎖 (heavy chain : H 鎖) と 2 本の軽鎖 (light chain : L 鎖) が互いにジスルフィド結合で結ばれた四量体から構成されている (図 4.1)。H 鎖と L 鎖はいずれも N 末端側に高度な多様性を示す可変領域 (variable region : V 領域) をもち、それぞれ V_H , V_L で示される。また、両 V 領域中には抗原との特異結合を決定する超可変領域が存在する。この領域は相補性決定領域 (complementarity-determining region : CDR) とも呼ばれており、CDR 1, CDR 2 および CDR 3 の 3 か所が知られている。一

方、H 鎖と L 鎖の C 末端側には定常領域 (constant region : C 領域) があり、それぞれ C_H , C_L で示される。また、 C_H 領域は、IgE の H 鎖では $C\epsilon 1 \sim C\epsilon 4$ の 4 個のドメインから構成されている。IgE の H 鎖 ($V_H-C\epsilon 1-C\epsilon 2-C\epsilon 3-C\epsilon 4$) は ϵ 鎖と呼ばれており、 $C\epsilon$ 領域が IgE アイソタイプ特異性を規定している。これに対して、L 鎖は、アイソタイプを問わず、 κ 鎖あるいは λ 鎖のいずれかであるので、IgE 分子の構造は $\epsilon 2\kappa 2$ または $\epsilon 2\lambda 2$ である。IgE によって媒介される生物活性には $C\epsilon 2 \sim C\epsilon 4$ を含む領域 (Fc ϵ) が重要な役割を担っており、特に $C\epsilon 3$ ドメインは Fc ϵ 受容体 I (Fc ϵ RI) を発現しているマスト細胞や好塩基球などの標的細胞の感作に関与している。これらの細胞が特異 IgE 抗体で感作された後、さらに多価抗原のアレルゲンと反応すると、Fc ϵ RI の架橋を介して脱顆粒が誘発されるとともに、ヒスタミンやロイコトリエンなど



●図 4.1 IgE の構造

1 分子の IgE は相同な 2 本の H 鎖 (ϵ 鎖) と 2 本の L 鎖の四量体から構成されている。 ϵ 鎖の定常部は $C\epsilon 1 \sim C\epsilon 4$ の 4 個のドメインに分けられ、このうちパパインで切断される $C\epsilon 2 \sim C\epsilon 4$ を含む領域が Fc ϵ である。IgE はその Fc ϵ 部分を介して Fc ϵ 受容体 I を発現しているマスト細胞や好塩基球などの標的細胞を感作する。

の化学伝達物質のみならず、IL-4 や IL-5 などのサイトカインおよび MCAF (monocyte chemotactic and activating factor) や MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) などのケモカインも産生される。また、IgE 分子には単独で Fc ϵ RI の発現増強作用があり¹⁾、これによってマスト細胞や好塩基球はさらに多くの IgE 分子を結合する。

●b. IgE 抗体産生の免疫応答機構

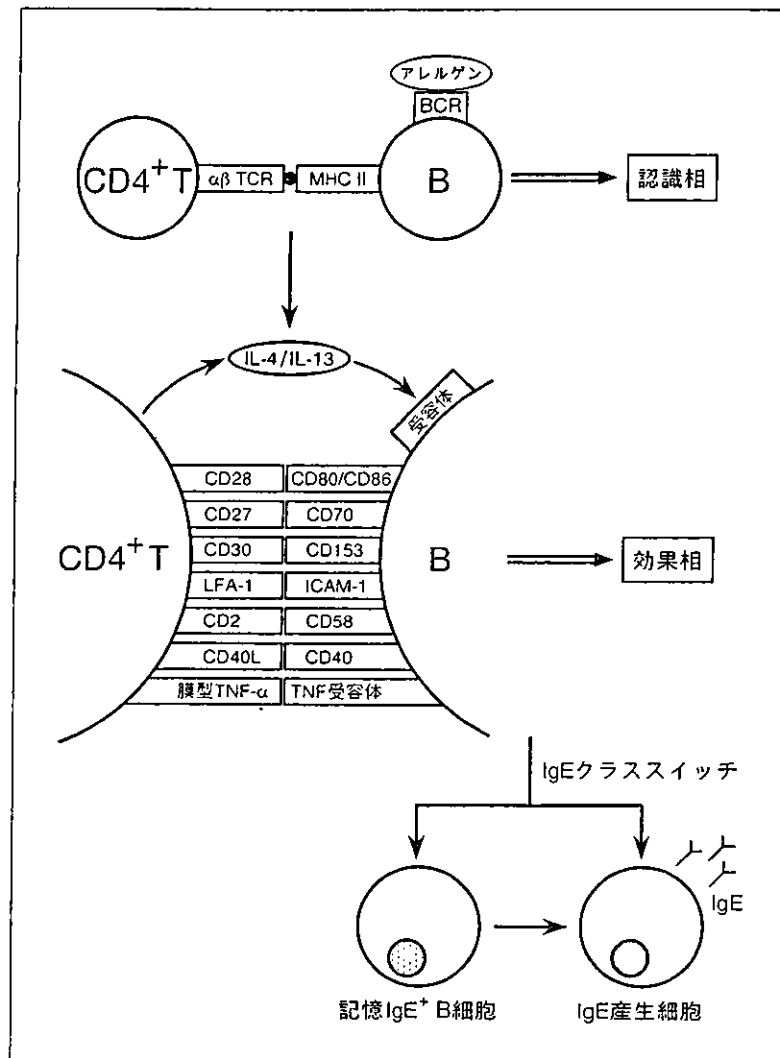
免疫系はアレルゲンなどの多種多様な外来抗原を認識する抗原受容体、すなわち T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) や B 細胞受容体 (B cell receptor: BCR) を発現しているリンパ球の集合体から構成されている。TCR は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する α 鎖と β 鎖あるいは γ 鎖と δ 鎖とのヘテロ二量体であり、 $\alpha\beta$ TCR あるいは $\gamma\delta$ TCR と呼ばれている。また、いずれの TCR も CD 3 と非共有結合で会合しており、TCR が抗原を認識すると、CD 3 の活性化を介して T 細胞は抗原特異的に活性化される。一方、BCR は膜型 IgM であり、BCR が抗原を認識すると、BCR の凝集を介して B 細胞は抗原特異的に活性化される。個々の成熟 T 細胞や B 細胞がもつ抗原特異性は、系統的な細胞分化の過程で TCR や BCR の可変部が多様なレパートリーを形成することによって、獲得される。特定の外来抗原に対する BCR を発現している 1 個の成熟 B 細胞が対応する抗原に出会うと、この BCR と同じ可変部をもつ各クラスの抗体が細胞増殖によるクローンの拡大を介して産生される。抗体産生細胞への増殖分化に $\alpha\beta$ TCR を発現している CD 4⁺T 細胞の関与を必要とする抗原は T 細胞依存性抗原と呼ばれている。このような抗原には TCR と BCR に対してそれぞれ異なった抗原エピトープをもつアレルゲンなどの異種タンパク質がある。T 細胞依存性抗原は活性化 CD 4⁺T 細胞から産生されるサイトカインの種類に依存して B 細胞に IgE、IgG あるいは IgA クラスの抗体を誘導する。例えば、アレルゲン特異的な CD 4⁺T 細胞が産生する IL-4 や IL-13 は IgE と IgG 4 の両抗体産生の誘導に寄与するサイトカインである。また、B 細胞が IgM から IgE や IgG などへ

クラススイッチされるためには、活性化 CD 4⁺T 細胞上に発現される CD 40 リガンド (CD 40 L; CD 154) という TNF ファミリーに属する補助シグナル分子による刺激がさらに必要である。生体内ではリンパ節の濾胞内に外来抗原が侵入すると、B 細胞と濾胞樹状細胞が増殖して胚中心が形成され、最終的には記憶 B 細胞や抗体産生細胞に分化する。また、記憶 B 細胞は次の抗原侵入に際してすみやかに抗原親和性の高い抗体を産生する。アトピー患者では特定のアレルゲンに対する記憶 IgE⁺B 細胞が胚中心で長期間生存している。

●c. IgE 産生に関する細胞間相互作用

IgE 抗体産生の誘導には、アレルゲン特異的な B 細胞と CD 4⁺T 細胞との接触が必須である (図 4.2)。この細胞接触は、まず、アレルゲン/BCR 複合体の形成とそれに続くエンドサイトーシスを介して提示された MHC (major histocompatibility complex) クラス II 分子/アレルゲンペプチド複合体が $\alpha\beta$ TCR と会合することにより始動される (認識相)。次いで、各種補助シグナル分子の相互結合が関与しており、これによって T 細胞と B 細胞のエフェクター機能が発揮される (効果相)。例えば、T 細胞 CD 28 が B 細胞上に発現された CD 80 や CD 86 と結合すると、CD 28 シグナルと TCR/CD 3 複合体シグナルとの協調作用を介して IL-4 や IL-13 などの Th 2 サイトカインが産生される。また、B 細胞 CD 40 が T 細胞上に発現された CD 40 L と結合すると、CD 40 シグナルと IL-4 あるいは IL-13 受容体シグナルとの協調作用を介して BCR である IgM が IgE へとクラススイッチされる。免疫グロブリンクラススイッチには膜型 TNF- α の受容体である TNF 受容体 1 や CD 2 の受容体である CD 58 などの活性化も関与しているが、特に CD 40 が重要な役割を果たしていることについては、CD 40 L の遺伝子変異が原因である X 連鎖型高 IgM 症候群の患者では血中の IgE、IgG および IgA が低下あるいは欠損していることから支持されている。

一方、ある種の条件下では Th 2 タイプの CD 4⁺



●図4.2 IgE抗体産生の誘導に關するB細胞とCD4⁺T細胞との相互作用
IgE抗体産生の誘導には、アレルギー特異的なB細胞とCD4⁺T細胞との相互作用が必要である。この相互作用は、まず、MHCクラスII分子拘束性の認識相により始動され、次いでサイトカインや補助シグナル分子による効果相が關与している。

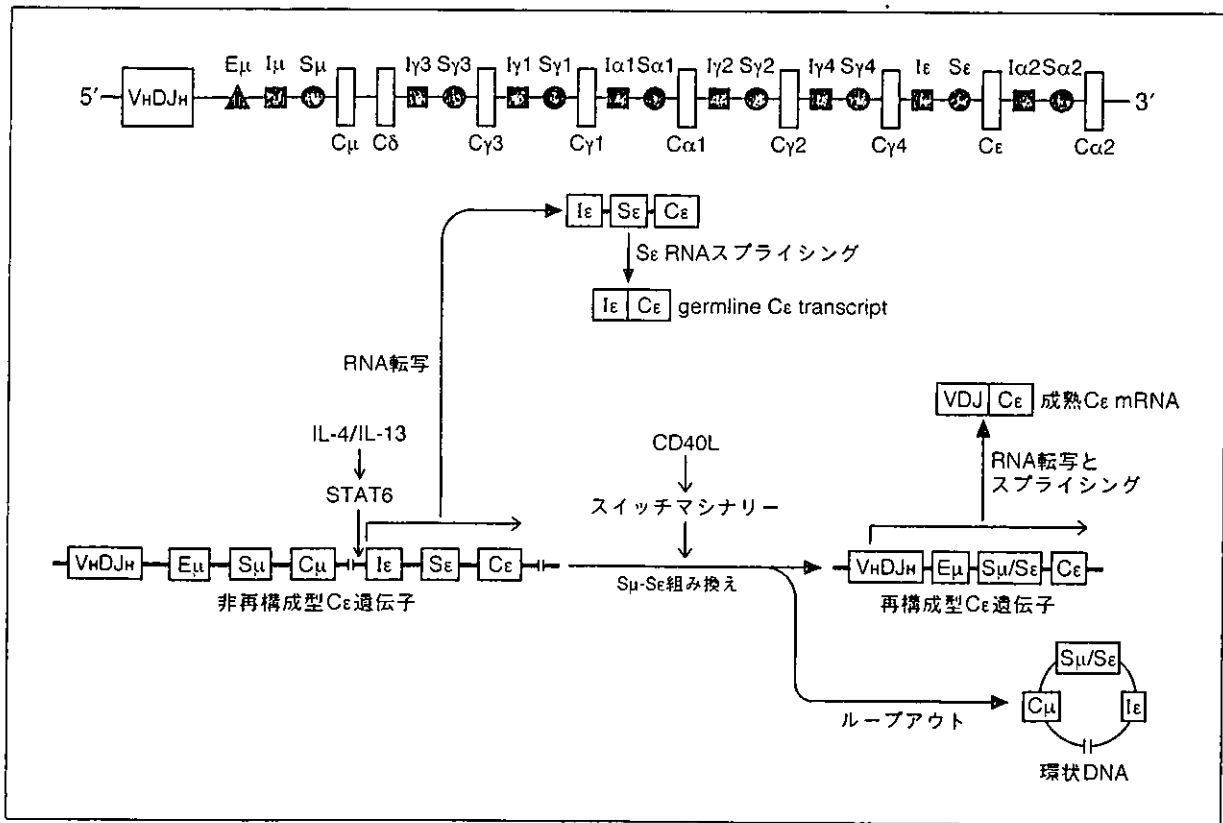
T細胞（Th2細胞）以外の血液細胞が非特異的なIgE産生の誘導に關与している。例えば、活性化に伴ってIL-4やIL-13を産生し、かつCD40Lを発現する細胞は、異なったBCRをもつ複数のB細胞と接触することにより、ポリクローナルなIgE産生の誘導に寄与する。このような細胞には、Tc2タイプのCD8⁺T細胞（Tc2細胞）のみならず、非T系列のマスト細胞、好塩基球および好酸球なども挙げられる。アレルギー特異的なIgE抗体産生の誘導にはTh2細胞のTCRとB細胞のBCRとのMHCクラスII分子拘束性の会合が必須であるが、TCRをもたないマスト細胞や好塩基球など

の細胞はCD40L依存性のB細胞接触を介してIgE産生の誘導に寄与する。また、近年Tc2細胞によるIgE産生の誘導能も注目されており、実際アトピー患者ではTc2細胞の出現頻度が高い²⁾。CD8⁺T細胞はαβTCRを介してMHCクラスI分子拘束性にウイルス感染細胞を認識して活性化されるが、細胞傷害活性が低下している一部のTc2細胞は近傍に存在する複数のB細胞にポリクローナルなIgE産生を誘導するとともに、アレルギー特異的なTh2細胞によって活性化されたB細胞とも接触して特異IgE抗体の産生も増強すると考えられている。

④d. IgE クラススイッチの分子機構

抗体の抗原特異性はH鎖 ($\mu, \delta, \gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4, \epsilon, \alpha 1, \alpha 2$) の V_H 領域とL (κ, λ) の V_L 領域により決定されているが、各H鎖の C_H 領域はアイソタイプ特異的な機能発現にかかわっている。H鎖遺伝子群は、ヒトでは、 V_H 断片群-D断片群- J_H 断片群- $C\mu$ - $C\delta$ - $C\gamma 3$ - $C\gamma 1$ - $C\alpha 1$ - $C\gamma 2$ - $C\gamma 4$ - $C\epsilon$ - $C\alpha 2$ の順にコードされている。また、各 C_H 遺伝子の5'側上流には、 $C\delta$ を除いて、スイッチ(S)領域と呼ばれるGAGCTとGGGGTから構成される特徴的な反復配列が存在する。さらに、各S領域の約2 kb上流には germline エクソンである intervening (I) 領域が位置している。クラススイッチとは、 μ 鎖の可変部配列を変えることなく、S-S 組み換えを介して $C\mu$ と $C\delta$ 以外の C_H 遺伝子が再構成される現象である。IgE クラススイッチでは(図 4.3)、まず、 $I\epsilon$ から $S\epsilon$ を経て $C\epsilon$ ($C\epsilon 1$ - $C\epsilon 4$) までの領域をコードしている DNA が RNA に転写された

後、 $S\epsilon$ のスプライシングによって $I\epsilon$ と $C\epsilon$ が直結した germline $C\epsilon$ transcript が発現され、またこの発現により IgE クラススイッチの方向性が決定される。germline $C\epsilon$ transcript は、他のアイソタイプの germline C_H transcript と同様、いずれの読み取り枠にも終止コドンをもっているため、IgE タンパク質には翻訳されない未熟な転写物である。このような germline $C\epsilon$ transcript が IL-4 や IL-13 の刺激によって特異的に誘導され、これには両サイトカインの共有受容体である IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4 R α ; CD 124) の活性化が関与している。実際、IL-4 R α と IL-2 R γ (common γ 鎖; γc) あるいは IL-13 R $\alpha 1$ とのヘテロ二量体が IL-4 や IL-13 の機能的な受容体を構築している¹⁾。次いで、CD 40 の活性化を介して $S\mu$ - $S\epsilon$ 組み換えが誘導され、その結果両S領域間に存在する C_H 遺伝子群が環状 DNA としてループアウトされる。また、これに伴って V_HDJ_H 領域をコードしている遺伝子群が $E\mu$ エン



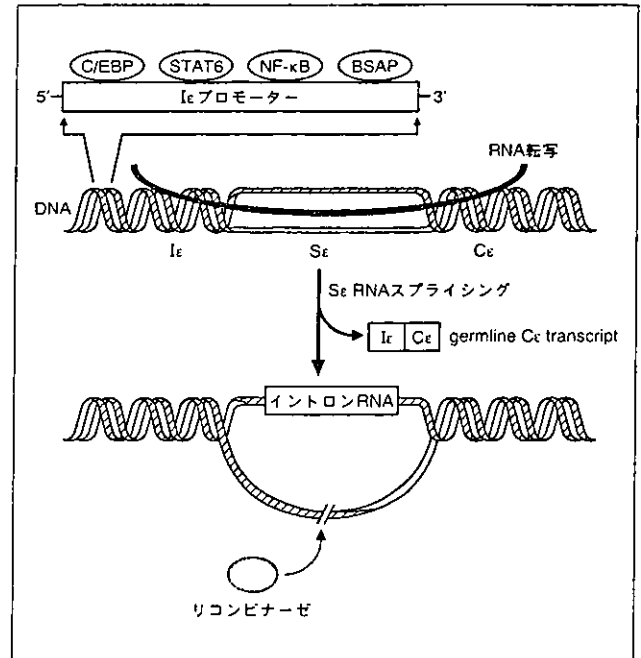
④図 4.3 C_H 遺伝子の配列と IgE クラススイッチの分子機構

IgM から IgE へのクラススイッチには、 $S\mu$ - $S\epsilon$ 組み換えにかかわる二つのシグナルが必要である。第1シグナルである IL-4 や IL-13 は STAT 6 を活性化することによって germline $C\epsilon$ transcript の発現を誘導する。第2シグナルである CD 40 L (CD 40 リガンド) はリコンビナーゼを含むスイッチメカニズムを活性化することによって $S\mu$ - $S\epsilon$ 組み換えを誘導する。

ハンサーとともに $C\epsilon 1$ 遺伝子のすぐ上流に転座する。さらに、RNA 転写とスプライシングにより V_HDJ_H 領域と $C\epsilon$ 領域とが連結した成熟 $C\epsilon$ mRNA が発現され、最終的には ϵ 鎖ペプチドに翻訳される。IgE クラススイッチを終了した B 細胞は記憶 IgE^+ B 細胞や IgE 産生細胞に増殖分化する。

④e. germline $C\epsilon$ transcript の発現と $S\mu-S\epsilon$ 組み換えとの関係

germline $C\epsilon$ transcript の発現にかかわる $I\epsilon$ 領域の上流には、C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein), STAT 6 (signal transducer and activator of transcription 6), NF- κ B (nuclear factor- κ B) および BSAP (B cell specific activator) などの複数の転写因子の結合配列を含む $I\epsilon$ プロモーターが存在する。このプロモーターの活性化には IL-4 や IL-13 の刺激によって活性化される STAT 6 が必須な役割を担っている。STAT 6 の活性化には、JAK (Janus kinase) と呼ばれる非受容体型チロシンキナーゼファミリーのうち、IL-4 $R\alpha$ に結合している JAK 1 と γc に結合している JAK 3 あるいは IL-13 $R\alpha 1$ に結合している TYK 2 との相互作用が必要である。また、アトピー性喘息で出現頻度が高い IL-4 α 遺伝子の 50 番目のアミノ酸置換は、IL-4 による STAT 6 の活性化を増強することによって、 $I\epsilon$ の転写活性を増強する²⁾。一方、NF- κ B や C/EBP β は STAT 6 の DNA 結合を安定化することにより germline $C\epsilon$ transcript の発現を増強する。germline $C\epsilon$ transcript の $S\mu-S\epsilon$ 組み換えにおける役割については、以下のような仮説が提唱されている³⁾。すなわち、 $I\epsilon-S\epsilon-C\epsilon$ RNA から germline $C\epsilon$ transcript 生成へのスプライシングの際に切り出された $S\epsilon$ 領域を含むイントロン RNA が $S\epsilon$ 領域 DNA と複合体を形成し、その結果 DNA 組み換え酵素 (リコンビナーゼ) とその基質である $S\epsilon$ 領域配列との接近性の上昇を介して $S\mu-S\epsilon$ 組み換えが誘導されやすくなるような DNA 構造を形成するという可能性である。実際、特徴的な反復配列を有する S 領域の RNA 転写物は対応する S 領域の一本鎖 DNA と複合体を形成することにより、



④ 図 4.4 germline $C\epsilon$ transcript の発現と $S\mu-S\epsilon$ 組み換えとの関係 $I\epsilon-S\epsilon-C\epsilon$ 転写物から germline $C\epsilon$ transcript への生成時に切り出された $S\epsilon$ を含むイントロン RNA が $S\epsilon$ の一本鎖 DNA と複合体を形成すると、別の一本鎖 DNA が弛緩してループを形成する。このようなループ構造が $S\mu-S\epsilon$ 組み換えを媒介するリコンビナーゼの標的になると考えられている。

別の一本鎖 DNA が弛緩してループを形成する (図 4.4)。このようなループ構造はヌクレアーゼによる切断を容易に受けるので、リコンビナーゼの標的にもなると考えられている。したがって、 $I\epsilon-S\epsilon-C\epsilon$ RNA から germline $C\epsilon$ transcript へのスプライシングの過程が $S\mu-S\epsilon$ 組み換えの促進に重要な役割を果たしている。

④f. $S\mu-S\epsilon$ 組み換えの誘導機序

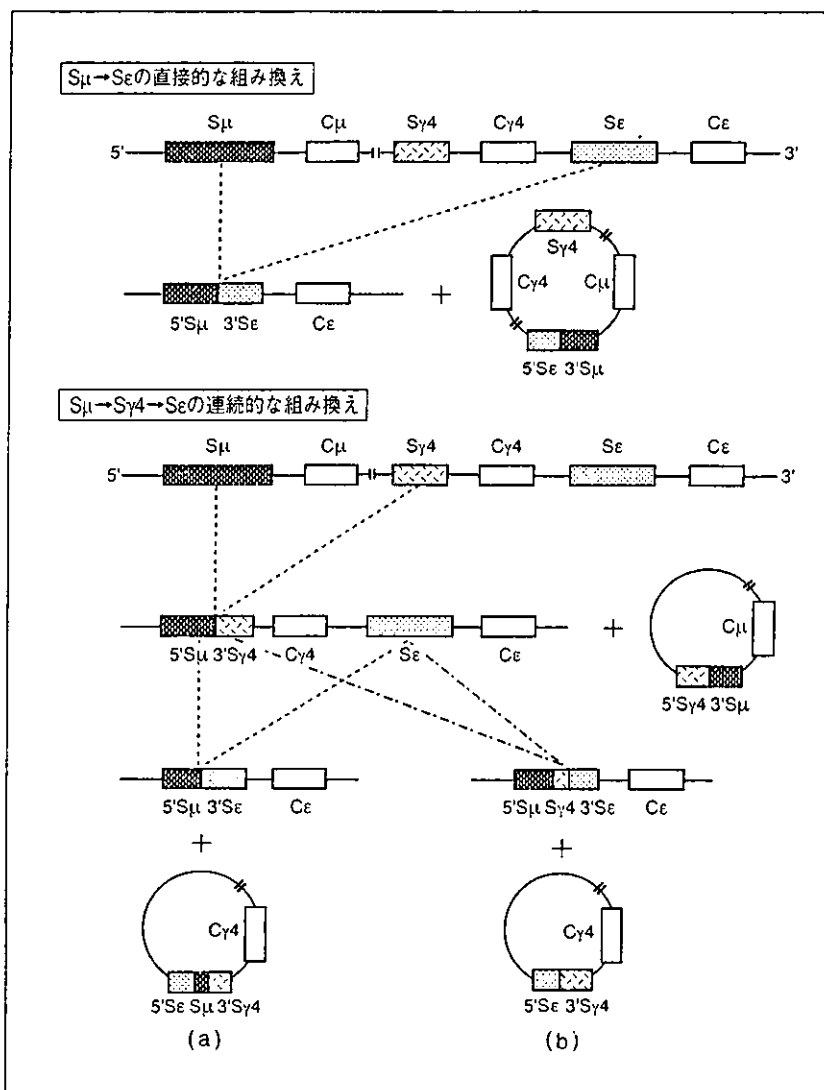
IgE クラススイッチには $S\mu \rightarrow S\epsilon$ の直接的な組み換えが関与していることについては、IL-4 と抗 CD 40 抗体で共刺激した B 細胞由来の染色体 DNA を解析した多くの実験結果から支持されている。また、IL-4 や IL-13 は IgG 4 クラススイッチに対しても促進的に作用するので、 $S\mu \rightarrow S\gamma 4 \rightarrow S\epsilon$ の連続的な組み換えも関与している。いずれの場合にも $S\mu$ 領域 (4502 bp) 内の組み換え部位は 5' 側の複数の部位 (約 900 bp) に偏在しているが、 $S\epsilon$ 領域 (2739 bp) 内でのそれは約 1600 bp に分散しているので、 $S\mu-S\epsilon$ 組み換えには特定の DNA 配列は関与していない。一方、 $S\gamma 4$ を介する連続的

な組み換えに際して、2度目の組み換えが $S_{\mu}/S_{\gamma 4}$ 領域内の S_{μ} と S_{ϵ} の間で起こると、最終的には染色体 DNA から $S_{\gamma 4}$ が欠失するので、 $S_{\mu} \rightarrow S_{\epsilon}$ の直接的な組み換えとは区別することはできない。これに対して、ループアウトされた環状 DNA における各 S 領域断片の塩基配列を調べれば、両者の判別は可能である。実際、IgE クラススイッチの大部分は $S_{\mu} \rightarrow S_{\epsilon}$ の直接的な組み換えに依存しているが、一部 $S_{\mu} \rightarrow S_{\gamma 4} \rightarrow S_{\epsilon}$ の連続的な組み換えも認められるので、IgE クラススイッチには S_{μ} 、 $S_{\gamma 4}$ および S_{ϵ} の各領域におけるさまざまな組み

換えが関与している (図 4.5)。このような $S_{\mu} \rightarrow S_{\epsilon}$ 組み換えには DNA の切断やその修復に関与する核タンパク質の活性化も必要である⁶⁾。

●g. B 細胞を標的とした IgE 産生の制御

IL-4 や IL-13 依存性の IgE 産生は IL-4 変異体、可溶性 IL-4 R α およびチロシンキナーゼ阻害薬のみならず、IFN- γ 、TGF- β 、IL-12 および IL-18 などのサイトカインによっても抑制される。IgE 産生を抑制する代表的なサイトカインは IFN- γ であり、これは IL-12 の刺激を受けた T 細胞や NK 細胞から産生される。また、IL-12 は IL-18 の刺激



● 図 4.5 $S_{\mu} \rightarrow S_{\epsilon}$ の直接的な組み換えあるいは $S_{\mu} \rightarrow S_{\gamma 4} \rightarrow S_{\epsilon}$ の連続的な組み換えによる染色体 DNA と環状 DNA の構造

連続的な組み換えの際に、第 2 段階の組み換えが S_{μ}/S_{γ} 領域内のどの個所で起こるのかによって、(a) と (b) の 2 種類の産物が生じる。(a) の場合、染色体 DNA の構造は直接的な組み換え産物と同じであるが、環状 DNA の構造は両者で異なる。

を受けたマクロファージから産生される。IFN- γ は、STAT 1の活性化を介して CIS(cytokine-inducible SH 2-protein)ファミリーの一員である JAK binding protein (JAB)/suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1/STAT-induced STAT inhibitor (SSI)-1と呼ばれるシグナル終結分子を誘導することにより、IL-4やIL-13によるSTAT 6の活性化を抑制するので⁷⁾、IFN- γ によるIgE産生の抑制にはJAB/SOCS-1/SSI-1が重要な役割を果たしている。

一方、IgE結合性分子は、B細胞上に発現された膜型IgEのFc ϵ 部分に結合することにより、膜型IgEシグナルを介してIgEクラス特異的に抗体産生を抑制する。実際、T細胞由来の2種類のIgE結合因子のうち、GIF(glycosylation inhibiting factor)を介して作られるIgE抑制因子はIgE⁺B細胞からIgE産生細胞への分化を抑制することはよく知られている。また、マスト細胞や好塩基球などに発現されているFc ϵ RIのIgE結合サブユニットである α 鎖を可溶化したりコンビナント分子(rsFc ϵ RI α)や、あるいは抗IgE抗体などのIgE結合能をもつ分子もIgE⁺B細胞を不活化する。これらのIgE結合性分子の作用機序は異なっており、例えば抗IgE抗体によるIgE産生の抑制には2分子の膜型IgEの架橋が必要であるのに対し

て、rsFc ϵ RI α によるそれには1分子の膜型IgEとの結合が関与している⁸⁾。
〔柳原行義〕

参考文献

- 1) Yamaguchi M, Lantz CS, et al : IgE enhances mouse mast cell Fc ϵ RI expression *in vitro* and *in vivo* : Evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med* **185** : 663-672, 1997
- 2) Meissner N, Kussebi F, et al : A subset of CD 8⁺T cells from allergic patients produce IL-4 and stimulate IgE production *in vitro*. *Clin Exp Allergy* **27** : 1402-1411, 1997
- 3) Gauchat JF, Schlagenhaut E, et al : A novel 4-kb interleukin-13 receptor α mRNA expressed in human B, T, and endothelial cells encoding an alternate type- II interleukin-4/interleukin-13 receptor. *Eur J Immunol* **27** : 971-978, 1997
- 4) Izuhara K, Shirakawa T : Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy (Review). *Int J Mol Med* **3** : 3-10, 1999
- 5) Stavnezer J : A touch of antibody class. *Science* **288** : 984-985, 2000
- 6) Morio T, Hanissian SH, et al : Ku in the cytoplasm associates with CD 40 in human B cells and translocates into the nucleus following incubation with IL-4 and anti-CD 40 mAb. *Immunity* **11** : 339-348, 1999
- 7) Venkataraman C, Leung S, et al : Repression of IL-4-induced gene expression by IFN- γ requires Stat 1 activation. *J Immunol* **162** : 4053-4061, 1999
- 8) Yanagihara Y : Molecular regulation of human IgE synthesis. *Allergol Int* **48** : 111-119, 1999

可溶化Fc ϵ R I α によるIgE産生抑制

柳原行義 羅 智靖

◎可溶化Fc ϵ R I α は、IgE⁺B細胞上の1分子の膜型IgEを標的にしてIgEクラス特異的に抗体産生を抑制するユニークなIgE結合分子である。

*

キーワード：可溶化Fc ϵ R I α 、IgE結合分子、IgE⁺B細胞

■可溶化Fc ϵ R I α の構造と機能

膜型Fc ϵ R IのIgE結合サブユニットであるFc ϵ R I α の細胞外部分には高度に糖鎖の修飾を受けた免疫グロブリン相同ドメインが2個存在し、このうちC末端側のドメインがIgE結合に重要な役割を果たしている。可溶化Fc ϵ R I α はFc ϵ R I α の細胞外部分の95% (N末端側1~172のアミノ酸残基)を含むcDNAをCHO細胞、昆虫細胞、酵母あるいは大腸菌に導入することによって得られたリコンビナント分子である¹⁾。いずれのトランスフェクタント由来の可溶化Fc ϵ R I α も膜型Fc ϵ R Iと同等のIgE結合親和性を示すので、可溶化Fc ϵ R I α は糖鎖の有無にかかわらずIgEとの高親和性結合に必要な構造を保持している。また、可溶化Fc ϵ R I α はIgEと1:1のモル比で結合することにより肥満細胞や好塩基球へのIgE受動感作を完全に阻止する。IgEと膜型Fc ϵ R Iとの関係は結合と解離の平衡状態にあるので、可溶化Fc ϵ R I α は解離したIgEを捕捉し、さらに膜型Fc ϵ R I α へのIgE再結合を阻止することによってI型アレルギー反応の抑制に関与する。このような抗アレルギー作用に加えて、可溶化Fc ϵ R I α は膜型IgEを発現しているB細胞 (IgE⁺B細胞)を標的としてIgE産

生も抑制するユニークなIgE結合分子である³⁻⁶⁾。

■可溶化Fc ϵ R I α によるIgE産生の抑制作用

可溶化Fc ϵ R I α は、健康人の末梢血単核細胞(PBMC)をIL-4で刺激して誘導されるIgE産生や、そのB細胞分画をIL-4と抗CD40抗体で共刺激して誘導されるIgE産生を濃度依存的に抑制する。また、アトピー患者のPBMCを移入したSCIDマウス(SCID-huマウス)におけるIgE産生も可溶化Fc ϵ R I α の投与により有意に抑制される。一方、PWM刺激によるPBMCからのIgM、IgGおよびIgA産生やSCID-huマウスにおけるIgG産生には影響は認められないので、可溶化Fc ϵ R I α による抗体産生の抑制作用はIgEクラス特異的である。また、可溶化Fc ϵ R I α がIgE⁺B細胞上の膜型IgEと特異的に結合することにつ

サイドメモ

トランススプライシング

S-S組換えを介するDNAレベルでのクラススイッチの誘導機序によれば、個々のB細胞の産生可能な免疫グロブリンは1種類のアイソタイプに限定されるはずである。しかし単一のB細胞が複数のアイソタイプを同時に発現することはよく知られている。たとえば、IgM⁺IgD⁺B細胞ではV_HDJ_H-C μ -C δ から構成される一次転写物が検出されるので、RNAスプライシングによって両遺伝子産物であるIgMとIgDが同時に発現される。一方、IgM⁺IgE⁺B細胞に関しては、C μ 遺伝子からC ϵ 遺伝子にまで至る長大な一次転写物は確認されないため、RNAスプライシングによりIgMとIgEのみが蛋白質レベルで発現されるとは考えがたい。このような疑問点を解決するために、膜型C μ mRNAとgermline C ϵ mRNA間のRNAレベルでのトランススプライシングモデルが提唱されている。また、 ϵ 鎖trans-mRNAはS μ -S ϵ 組換えの中間段階で産生されると考えられている。

Inhibition of IgE synthesis by a soluble form of Fc ϵ R I α
Yukiyoshi YANAGIHARA¹ and Chisei RA²: 国立相模原病院臨床研究部¹, 日本大学医学部先進医学総合研究センター²

いては種々の実験で確認できる。

たとえば、IL-4と抗CD40抗体で共刺激したB細胞に可溶性FcεRIαを添加すると、抗IgE抗体を用いた場合と同様、10~15%の割合でIgE⁺B細胞が検出される。このような膜型IgEへの結合は、IgEと可溶性FcεRIαとのプレインキュベーションにより完全に阻止される。また、膜型IgEに結合した可溶性FcεRIαは過剰のIgEやCRA-2（可溶性FcεRIαとIgEとの結合に対して競合的な阻害作用を示すモノクローナル抗FcεRIα抗体）を作用させることによって解離する。興味あることに、可溶性FcεRIαをCRA-2とプレインキュベーションした後、IL-4と抗CD40抗体によるIgE産生の誘導系に加えると、可溶性FcεRIαによるIgE産生の抑制作用はCRA-2によって有意に解除される（図1）。この結果は、可溶性FcεRIαは1分子の膜型IgEのCε3ドメインとの結合を介してIgE産生の抑制に関与していることを示している。また、膜型IgEのCε2、Cε3、Cε4あるいはスペーサーの各ドメインを特異的に認識する抗IgE抗体もIgE産生を抑制する⁷⁻⁹。しかし、抗IgE抗体によるIgE産生の抑制作用はそのFabフラグメントではなくF(ab')₂フラグメントに認められるので、膜型IgEの架橋がIgE産生の抑制に必要である。これに対して、可溶性FcεRIαはIgEと1:1のストイキオメトリーで結合するので、可溶性FcεRIαによるIgE産生抑制と抗IgE抗体によるそれとの間にはそれぞれ異なった機序が関与している。

■可溶性FcεRIαによるIgE産生の抑制機序

IL-4と抗CD40抗体の共刺激を受けたB細胞からはIL-6が持続的に産生され、またこの内因性IL-6はIgE産生細胞への分化を促進する¹⁰。実際、IL-4と抗CD40抗体によるIgE産生は、IL-6に対する中和抗体の添加によって抑制される。可溶性FcεRIαは、IgE⁺B細胞が検出される以降のIL-6産生を転写レベルで抑制するので⁹、可溶性FcεRIαを結合した1分子の膜型IgEを介するシグナルがIL-6 mRNAの発現抑制に関与している。膜型IgE依存性のIgE産生抑制作用については、膜型IgEの細胞膜あるいは細胞内の各領域を

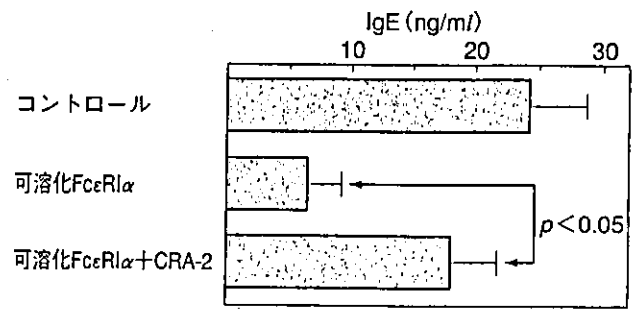


図1 可溶性FcεRIαによるIgE産生抑制に対するCRA-2解除作用

欠失した変異体を用いた結果からも示されている¹¹。一方、抗IgE抗体のFabフラグメントは可溶性FcεRIαとは異なり、IgE⁺B細胞からのIL-6産生を抑制しない。また、可溶性FcεRIαは抗IgE抗体のFabフラグメントと同様、IgE⁺B細胞にアポトーシスを誘導しないが、抗IgE抗体のF(ab')₂フラグメントには有意なアポトーシス誘導作用が認められる⁶。これらの結果から、可溶性FcεRIαによるIgE産生の抑制には1分子の膜型IgEを介するIL-6の産生抑制が関与しているのに対して、抗IgE抗体によるそれには膜型IgEの架橋を介するアポトーシスが関与していると考えられる（図2）。

一方、B細胞CD23はリガンドであるIgEやCD21との相互作用を介してIgE産生の調節に関与する^{12,13}。たとえば、抗CD23抗体やIgE免疫複合体はIgE産生に対して抑制的に作用するが、逆に抗CD21抗体は増強的に作用する。このようなIgE産生の調節系に可溶性FcεRIαを添加しても、いずれの調節作用にも影響は認められない。また、45kDaの膜型CD23のシェディング産物である37~29kDaの可溶性CD23は、オリゴマー形成を介してIgE⁺B細胞の膜型IgEとCD21の両者に結合することによりIgE産生を増強する。たとえば、29kDaのリコンビナント可溶性CD23はIL-4と抗CD40抗体で共刺激したB細胞からのIgE産生を著しく増強する。しかし、この系に可溶性FcεRIαを加えてもIgE産生はベースライン以下にまで抑制されるので、可溶性FcεRIαは可溶性CD23とCD21との相互作用にも影響を与えない。一方、可溶性FcεRIαには膜型CD23に結合したIgEを解離させる作用があるの

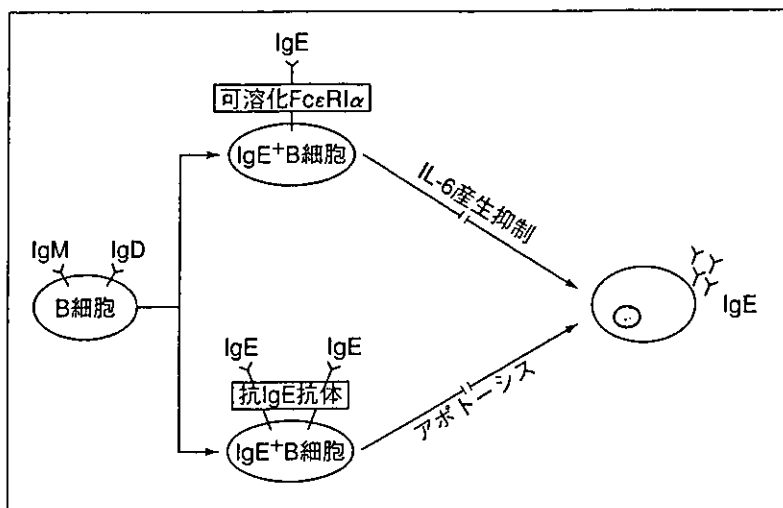


図2 可溶性FcεRIαと抗IgE抗体によるIgE産生抑制機序の比較

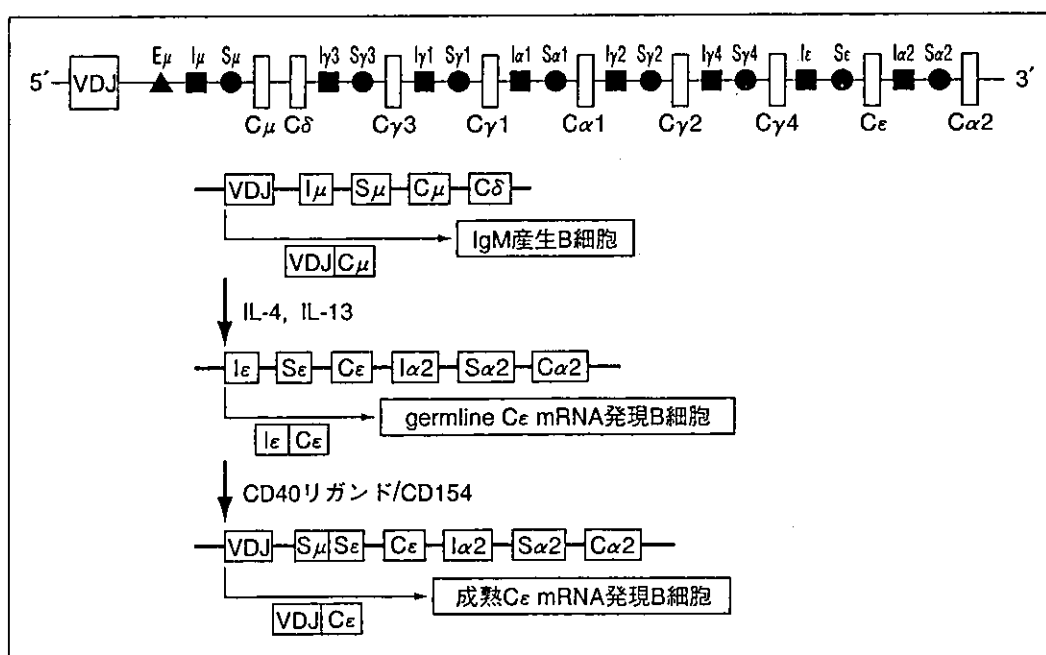


図3 CH遺伝子の配列とSμ-Sε組換えの分子機構

で、ある種の条件下ではIgE免疫複合体を介するCD23依存的なIgE産生の負のフィードバック調節をキャンセルする可能性は否定できない。しかし、可溶性FcεRIαの標的細胞であるIgE⁺B細胞はCD23の発現を消失しているので、可溶性FcεRIαによるIgE産生の抑制にはIgE⁺B細胞からのIL-6産生の抑制が主に関与していると推察される。

■可溶性FcεRIαのCε mRNAの発現に対する作用

免疫グロブリンのH鎖定常領域 (C_H) をコー

ドする遺伝子は、可変領域 (V_HDJ_H) 遺伝子断片の3'側に位置しており、ヒトではC_μ-C_δ-C_γ3-C_γ1-C_α1-C_γ2-C_γ4-C_ε-C_α2の順に配列されている(図3)。各C_H遺伝子の5'側intron領域には、C_δを除いてスイッチ(S)領域とよばれる特徴的な反復配列が存在し、さらに約2kb上流にはgermline exonであるintervening(I)領域が位置している。IgMからIgEへのクラススイッチでは、まずIL-4やIL-13の刺激によりI_ε領域からS_ε領域を経てC_H遺伝子までが転写され、ついでこの転写物がRNAスプライシングを