

気管支喘息などは I 型アレルギーである。しかし、実際のアレルギー疾患においては、いくつかの機序が同時に重複して病態を形成していると考えられている。

食物アレルギーの発症機序は、食物抗原（アレルギー）が抗原性を保ったまま腸管から吸収されると、まず始めにマクロファージ (MΦ) に取り込まれ、断片化される。さらに、その情報がヘルパー T (Th) 細胞に提示される。Th 細胞がその情報を認識すると IL-4 を分泌し、その刺激を受けた B 細胞が抗体産生細胞である形質細胞へと分化し、IgE を産生する。IgE は主に肥満 (マスト) 細胞や好塩基球の細胞膜表面にある FcεR I に結合する。この状態が感作であり、再びそのアレルギーに暴露され、アレルギーがこの IgE に結合すると IgE が架橋化されて FcεR I が凝集し、細胞内シグナル伝達が始動する。その後、細胞は活性化されて脱顆粒し、ヒスタミンなどの活性物質が遊離される。さらに細胞膜のアラキドン酸カスケードも活性化され、脂質メディエーターであるロイコトリエンなどが産生、分泌される。それらの化学伝達物質が血管透過性の亢進、平滑筋の収縮および粘液分泌増加を引き起こし、アレルギー症状を引き起こす³⁰⁻³²⁾。従って、アレルギー症状を軽減または改善させるためには、アレルギー発症のいずれかの過程を抑制する必要がある。

研究 I では、食物アレルギーモデルマウスを用いて、食物アレルギー発症に伴う IgE 産生とそれに関与するリンパ球機能および血清ヒスタミンと LTB₄ 濃度に対する高 VE 食摂取の影響について検討した。

食物アレルギーモデルマウスは、Halteren²⁷⁾の方法により作成した。この方法では、

アレルギーとして OVA を用い、2 回の腹腔内投与により感作し、その後アレルギーを経口投与することにより食物アレルギーを誘発する。つまり、腸管でのアレルギー暴露により血清総 IgE および OVA 特異的 IgE 濃度が顕著に上昇し、アレルギーを発症するため、食物アレルギーモデルとして有用であると考えられている。さらに、感作までの過程ではなく食物アレルギー発症までの過程に対する VE の効果を明確にするため、高 VE 食摂取は 2 回目の感作終了後から開始した。

摂食量および体重については、コントロール群と各 VE 添加食群との間に有意な差違を認めなかったことから、高 VE 食摂取によるマウスの成長への影響はないと考えられる。また、脾臓重量および脾臓リンパ球数についても、コントロール群と各 VE 添加食群との間に有意な差違を認めなかった。

今回、図中には示していないが、OVA 感作していない正常な BALB / c マウスの血清総 IgE 濃度は 151.9 ± 39.7 ng/mL、OVA 特異的 IgE 濃度は 18.0 ± 0.7 ng/mL であった。従って、食物アレルギー発症に伴い総 IgE 濃度は約 15 倍、OVA 特異的 IgE 濃度は約 30 倍上昇した。高 α -Toc 食摂取により、食物アレルギー発症に伴い高値を示していた血清総 IgE および OVA 特異的 IgE 濃度が低下することを認めた (図 6, 7)。特に、血清 OVA 特異的 IgE 濃度は、食餌中の α -Toc 量依存的に低下し、200mg / kg α -Toc 添加食群ではコントロール群の約 2/3、450mg / kg α -Toc 添加食群では約 1/2 程度であった。高 α -Toc 食摂取による血清 IgE 濃度の低下は、同じくアレルギーモデルマウスを用い

た Zheng ら²⁰⁾ や Bando ら²⁵⁾ の知見と一致するものである。また, Inagaki ら³³⁾ は, α -Toc が直接的に IgE 産生を抑制することを見出し, 報告している。本研究では, γ -T3 の影響についても検討を行ったが, 450mg/kg γ -T3 添加食群において血清 OVA 特異的 IgE 濃度のやや低下する傾向を認めたものの, 明らかな IgE 産生の低下は認められなかった。IgE 産生に至るまでには M Φ , Th 細胞, B 細胞ならびに形質細胞の関与が知られている。そこで, IgE 産生の低下機序を明らかにするため, IgE 産生に関与するリンパ球機能やその質的变化について検討した。IgE 産生の低下のみられた 450mg/kg α -Toc 添加食群において, PHA および LPS 刺激に伴う脾臓リンパ球幼若化能が低い傾向にあることを認めた (図 8)。PHA は Th 細胞を, LPS は B 細胞を刺激するマイトジェンである。従って, 450mg/kg α -Toc 添加食群においてコントロール群と比較して Th 細胞および B 細胞幼若化能が低下していることが示唆される。また, Th 細胞割合が 450mg/kg α -Toc 添加食群において低下する傾向を認めている。これらのことから, 高 α -Toc 食摂取により Th 細胞および B 細胞機能が低下していたことが IgE 産生の抑制につながったものと思われた。

Th 細胞はその産生するサイトカインの種類に従い 2 つのクラス (Th1, Th2) に分類することができる。Th1 細胞は IL-2, IFN- γ などを分泌し^{34, 35)}, それらは IgE 抗体の反応や即時型アレルギー反応の誘発を抑制する^{36, 37)}。一方, Th2 細胞は IL-3, 4, 5, 6, 10 などを分泌し^{34, 35)}, それらは IgE 産生や B 細胞, マスト細胞などの分化, 増殖を促進する^{38, 39)}。アレルギー状態では,

Th1/Th2 バランスが Th2 優位になっており, このバランスを正常に保つことによりアレルギー症状を抑制することができると考えられる。そこで, Th1 および Th2 細胞から産生される代表的なサイトカインである IFN- γ および IL-4 の脾臓リンパ球培養上清中の濃度を測定し, Th1/Th2 バランスについての検討を行った。コントロール群の IFN- γ /IL-4 の比率と比較して, 200mg/kg α -Toc 添加食群ではやや高いことを認めたが, γ -T3 添加食群では逆に低いことを認めた (図 13)。IgE 産生が抑制されることを認めた α -Toc 添加食群の IL-4 産生は, コントロール群と比較してほとんど差を認めなかった (図 13)。今回の食物アレルギーモデルマウスにおいては, IL-4 産生と IgE 産生の抑制とは直接関連がみられないと考えられる。しかし, α -Toc により IL-4 産生が抑制されることも報告されている^{20, 23)}。また, α -Toc が Th1 型サイトカイン産生を増加させることも報告されている⁴⁰⁾。これらのことから, α -Toc がサイトカイン産生に影響を及ぼす可能性は必ずしも否定できない。

次に, 実際にアレルギー症状を引き起こす化学伝達物質の代表的なものとしてヒスタミンと LTB₄ 産生について検討した。ヒスタミンは, マスト細胞や好塩基球の細胞質内顆粒に貯えられており, マスト細胞や好塩基球が IgE を介した刺激を受けて遊離される化学伝達物質である。今回, 図としては示していないが, 正常な BALB/c マウスの血清ヒスタミン濃度は 56.3 ± 2.5 ng/mL であった。従って, 食物アレルギー発症に伴い血清ヒスタミン濃度は約 1.6 倍上昇した。食物アレルギーモデルマウスの血清ヒスタミン濃度は, コントロール群と比較し α -Toc

および γ -T3 添加食群ともに低下する傾向を認めた (図 14) . マスト細胞腫²⁴⁾ やラットマスト細胞⁴¹⁾ からのヒスタミン遊離に対する *in vitro* での α -Toc の効果については既に報告されている. ヒスタミン遊離過程において活性酸素腫 (ROS) が必要であり, マスト細胞の脱顆粒を起こすためのシグナル伝達を調節していることが知られている⁴²⁾. VE がその抗酸化作用を介して ROS の発生を抑制することによりヒスタミン遊離を抑制している可能性が考えられる. 本研究では, 高 VE 食摂取により血清ヒスタミン濃度の低下することを認めている. しかし, 血清 OVA 特異的 IgE 濃度とヒスタミン濃度との間には有意な相関を認めなかった (図 15) ことから, 血清ヒスタミン濃度の低下には OVA 特異的 IgE が産生された後の何らかの過程での VE 作用が関与している可能性が示唆される. 一方, LTB₄ は, アラキドン酸から 5-リポキシゲナーゼなどの一連の酵素反応により生成される脂質メディエーターであり, 好中球に対して遊走活性, 脱顆粒作用, 血管内皮細胞への付着増強作用などを有している. 今回, 図としては示していないが, 正常な BALB/c マウスの血清 LTB₄ 濃度は $4.7 \pm 1.0 \text{ ng/mL}$ であった. 従って, 食物アレルギー発症に伴い血清 LTB₄ 濃度は約 3 倍上昇した. 食物アレルギーモデルマウスの血清 LTB₄ 濃度は, コントロール群と比較して 200 および 450 mg/kg α -Toc 添加食群と 450 mg/kg γ -T3 添加食群において低下する傾向を認めた (図 16) . これは, 血清 OVA 特異的 IgE 濃度の結果と類似した結果であった. さらに, 血清 OVA 特異的 IgE 濃度と LTB₄ 濃度との間に有意な相関を認めた (図 17) ことから, OVA 特異的 IgE 産生

の抑制が血清 LTB₄ 濃度の低下を誘導したことが示唆される. 高 α -Toc および高 γ -T3 食摂取により食物アレルギーモデルマウスの血清ヒスタミンおよび LTB₄ 濃度の低下することを認めた. このことから, 高 α -Toc および高 γ -T3 食摂取によりアレルギー症状が軽減される可能性が示唆された. 実際に, ヒトにおいてアトピー性皮膚炎や花粉症の症状が高 α -Toc 摂取により軽減したという報告がみられる^{22,26)}. しかし, これまでに γ -T3 摂取が抗アレルギー効果を示すことを見出した報告はない.

さらに, 研究 II では, 特に γ -T3 の抗アレルギー効果について詳細なメカニズムを検討するために RBL-2H3 細胞を用いて *in vitro* での Fc ϵ R I と IgE の結合能および Fc ϵ R I の発現に対する影響について検討を行った. 本研究では, マスト細胞および好塩基球モデルとして RBL-2H3 細胞を用いた. RBL-2H3 細胞は, その細胞表面に Fc ϵ R I を有し, IgE との結合を介して細胞が活性化され, ヒスタミンを遊離することが知られている⁴³⁾.

Fc ϵ R I は, α , β および γ の 3 種類のサブユニットから構成されており, IgE は α 鎖を介して特異的に, しかも極めて高い親和性で結合する. Fc ϵ R I は, マスト細胞や好塩基球にのみ発現していると考えられてきたが, 活性化好酸球やランゲルハンス細胞, 単球, 血小板などのさまざまな細胞においてもその存在が確認されている⁴⁴⁾. これまで, Fc ϵ R I に注目し, IgE との結合やその発現をターゲットにした研究はほとんど行われていないが, 羅ら⁴⁵⁾ のバラの熱水抽出物に強力な IgE - Fc ϵ R I 結合阻害活性のあることを見出した報告がある.

本研究では、RBL-2H3細胞を用いて FcεR I と IgE の結合能に対する VE または高 VE 食摂取マウス血清添加の影響について検討した。FcεR I と IgE の結合能は、RBL-2H3 細胞と一定量の Rat IgE Kappa Myeloma を 5, 10, 30 および 60 分間反応させ、洗浄後、FcεR I に結合している IgE を FITC 標識抗ラット IgE 抗体と反応させ、その蛍光強度を測定することにより検出した。結果としては示していないが、60 分間の反応でほとんどすべての FcεR I が IgE と結合していることを認めた。より短い反応時間で FcεR I が IgE と結合した場合、結合に対する親和性は高いと考えられる。エタノール添加（終濃度 0.2%）と無添加のコントロールとの間に差を認めなかったことから、FcεR I と IgE の結合に対してエタノール添加による影響はないものと考えられる（図 19）。さらに、エタノール添加と α-Toc 添加との間には差を認めなかったが、γ-T3 添加においては蛍光強度が低くなることを認めた（図 19）。従って、γ-T3 添加により FcεR I と IgE の結合能が低下したことが示唆される。また、*in vitro* 実験系であるが、より *in vivo* に近い状態を再現するため、高 VE 食摂取マウス血清を添加して同様の実験を行った。その結果、高 VE 食摂取マウス血清を添加した場合はエタノールに溶解した VE を添加した場合と同様の結果を得た。また、高 γ-T3 食摂取マウス血清を添加した場合は蛍光強度の有意な低下を認めた（図 20）。これらのことから、γ-T3 は FcεR I と IgE 結合能を低下する作用を有する可能性が示唆された。研究 I で、高 γ-T3 食摂取により血清ヒスタミンおよび LTB₄ 濃度の低下する傾向を認めたが、脾臓リンパ球機能、IgE

産生および脾臓リンパ球からのサイトカイン産生に関してはそれら変化と関連する結果を認められなかった。従って、高 γ-T3 食摂取により FcεR I と IgE 結合能を低下することが血清ヒスタミンおよび LTB₄ 濃度の低下を誘導したと推測した。

さらに、RBL-2H3 細胞を用いて FcεR I 発現に対する VE または高 VE 食摂取マウス血清添加の影響を検討した。これまでに、アレルギー疾患患者では細胞あたりの FcεR I 発現量が高い傾向にあることや FcεR I 発現量が細胞の活性化程度と相関があることなどから、FcεR I 発現量がアレルギー疾患と関連することが推察されている⁴⁶⁾。FcεR I 発現は、FcεR I と IgE の結合能の測定時よりも過剰な Rat IgE Kappa Myeloma

(50μg/mL) を RBL-2H3 細胞と 60 分間反応させ、FcεR I に結合している IgE を FITC 標識抗ラット IgE を用いて検出した。その結果、エタノール添加において無添加のコントロールと比較して蛍光強度が低下することを認めた。また、エタノール添加と比較して α-Toc 添加では蛍光強度が高いことを認めた。また、γ-T3 添加においても蛍光強度がやや高い傾向を認めた（図 21）。しかし、逆に高 α-Toc 食摂取マウス血清添加においては標準食摂取マウス血清添加と比較して有意に蛍光強度が低いことを認めた。また、高 γ-T3 食摂取マウス血清添加においては差を認めなかった（図 22）。エタノールに溶解した α-Toc と高 α-Toc 食摂取マウス血清の添加を比較した場合、FcεR I 発現が異なる結果を認めた。FcεR I 発現量が血中 IgE 濃度と正の相関にあることは以前より知られており⁴⁶⁾、最近、IgE が FcεR I に結合することによる FcεR I の構造安定化が

細胞膜表面への FcεR I の蓄積を促すことがその機構の一つと考えられている⁴⁷⁾。従って、食物アレルギーモデルマウスにおいて高 α-Toc 食摂取により IgE 産生の抑制を認めていることから、*in vivo* では FcεR I 発現量が低下していることが推察される。

VE の食物アレルギー発症抑制メカニズムを図 23 にまとめた。本研究では、食物アレルギーモデルマウスを用いて食物アレルギー発症に対する VE の発症予防効果とそのメカニズムについて検討を行った。その結果、高 α-Toc 食摂取により食物アレルギー発症に伴い高値を示す血清総 IgE および OVA 特異的 IgE 濃度が低下することを認めた。また、それが Th 細胞割合の低下および Th 細胞と B 細胞幼若化能の低下と関連することを認めた。高 γ-T3 食摂取においては IgE 産生に対する効果はみられなかった。また、血清ヒスタミンおよび LTB₄ 濃度については高 α-Toc および高 γ-T3 食摂取により低下する傾向を認めた。そのメカニズムを検討するため RBL-2H3 細胞を用いて *in vitro* での FcεR I と IgE の結合能を検討した。その結果、γ-T3 添加により FcεR I と IgE との結合能が低下することを認めた。また、FcεR I の発現については、α-Toc 添加により抑制される可能性が示唆された。

本研究により、α-Toc および γ-T3 がそれぞれ異なるメカニズムで食物アレルギー発症を抑制することが明らかとなった。特に、γ-T3 についてはこれまでにアレルギーに対する効果は明らかにされておらず、新たな知見を得ることができた。また、本研究のように FcεR I に注目し、その発現や IgE との結合能に対する影響を検討した例はほとんどない。他の VE 同族体についてもアレ

ルギーに対する効果を検討し、これら同族体を適当な比率で摂取することにより、アレルギー発症に対する VE のより強い抑制作用が誘導される可能性も考えられ、今後、さらなる研究が期待される。

E. 健康危機情報

特記する情報なし

F. 研究発表

1. 発表論文

- 1) 森口 覚, 兼安真弓: ビタミン E と免疫、ビタミン E の臨床—最近の知見と臨床応用への展望—, 平井俊策編、医薬ジャーナル, 2005, PP.85-104.
- 2) Ogawa K, Nakada K, Yamashita S, Hasegawa T. and Moriguchi S, Beneficial effects of the vegetable juice Aojiru on cellular immunity in Japanese young women. *Nutr. Res.*, 613-620, 2004.
- 3) Moriguchi S. and Kaneyasu M, Role of vitamin E in immune system. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 34, 97-109, 2003.

2. 学会発表

- 1) 兼安真弓, 長田久美子, 田中ゆみ, 森口覚: オボアルブミン誘発食物アレルギー発症に対するビタミン E の抑制効果とそのメカニズムに関する研究. 日本栄養改善学会第 2 回中国支部学術総会. 倉敷, 2005 年 7 月
- 2) 兼安真弓, 森口覚: オボアルブミン誘発食物アレルギーの発症・進展に対するビタミン E の抑制効果とそのメカニズムに関する研究. 第 52 回日本栄養改善学会学術総会. 徳島, 2005 年 9 月

- 3) 加藤元士, 兼安真弓, 川本美紗子, 細川由起子, 青木由典, 吉村寛幸, 森口覚: 2型糖尿病の発症・進展に対するオリーブ葉抽出物投与の影響. 第38回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会. 松江, 2005年11月
- 4) 兼安真弓, 長田久美子, 森口覚: 第2回日本トコトリエノール研究会. 岡山, 2005年11月
- 5) 兼安真弓, 長田久美子, 青木由典, 吉村寛幸, 森口覚: オボアルブミン誘発食物アレルギー発症に対するビタミンEの抑制作用とそのメカニズム. 第17回ビタミンE研究会. 徳島, 2006年1月
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許予定
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- H. 引用文献
1. 斎藤博久: 食物アレルギー増加の原因, 最新 食物アレルギー. 中村晋, 飯倉洋治 編, 永井書店, pp445-449, 2002.
 2. 今井孝成: 食物アレルギーの疫学. アレルギー・免疫, **10**, 699-705, 2003.
 3. 厚生労働省令第23号: 食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令. 官報 3075, 2-4, 2001-3-15日付.
 4. Burton, GW., and Ingold, KU.: Autoxidation of biological molecules. 1. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6472-6477, 1981.
 5. Arita, M., Sato, Y., Miyata, A., Tanabe, T., Takahashi, E., Kayden, HJ., Arai, H., and Inoue K.: Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem. J.*, **306**, 473-443, 1995.
 6. 健康・栄養情報研究会. 編: 第六次改定 日本人の栄養所要量 —食事摂取基準—. 第一出版, pp88-91, 1999.
 7. Kappus, H., and Diplock, AT.: Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free. Radic. Biol. Med.*, **13**, 55-74, 1992.
 8. Morinobu, T., Ban, R., Yoshikawa, S., Murata, T., and Tamai, H.: The safety of high-dose vitamin E supplementation in healthy Japanese male adults. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **48**, 6-9, 2002.
 9. Tappel, AL.: Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **203**, 12-28, 1972.
 10. Oski, FA.: Metabolism and physiologic roles of vitamin E. *Hosp. Pract.*, **12**, 79-85, 1977.
 11. Heinonen, OP., Albanes, D., Virtamo, J., Taylor, PR., Huttunen, JK., Hartman, AM., Haapakoski, J., Malila, N., Rautalahti, M., Ripatti, S., Maenpaa, H., Teerenhovi, L., Koss, L., Virolainen, M., and Edwards, BK.:

- Prostate cancer and supplementation with alpha – tocopherol and beta – carotene: incidence and mortality in controlled trial. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **90**, 440-446, 1998.
12. Bostick, RM., Potter, JD., McKenzie, DR., Sellers, TA., Kushi, LH., Steinmetz, KA., and Folsom, AR.: Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer. Res.*, **53**, 4230-4237, 1993.
 13. Gridley, G., McLanughlin, JK., Block, G., Blot, WJ., Gluch, M., and Fraumeni, JF.: Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **135**, 1083-1092, 1992.
 14. Stampfer, MJ., and Rimm, EB.: Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, **62**, 1365S-1369S, 1995.
 15. Jialal, I., Fuller, CJ., and Huet, BA.: The effect of alpha – tocopherol supplementation on LDL oxidation. A dose – response study. *Arterioscler. Thromb. asc. Biol.*, **15**, 190-198, 1995.
 16. Moriguchi, S., Kobayashi, N., and Kishino, Y.: High dietary intakes of vitamin E and cellular immune function in rats. *J. Nutr.*, **120**, 1096-1102, 1990.
 17. Meydani, SN., and Beharka, AA.: Recent developments in vitamin E and immune response. *Nutr. Rev.*, **56**, S49-58, 1998.
 18. Tanaka, J., Fujiwara, H., and Torisu, M.: Vitamin E and immune response. I. Enhancement of helper T cell activity by dietary supplementation of vitamin E in mice. *Immunology.*, **38**, 727-734, 1979.
 19. Franchini, A., Bertuzzi, S., Tosarelli, C., and Manfreda, G.: Vitamin E in viral inactivated vaccines. *Poult. Sci.*, **74**, 666-671, 1995.
 20. Zheng, K., Adjei, AA., Shinjo, M., Shinjo, S., Todoriki, H., and Ariizumi, M.: Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *Am. J. Med. Sci.*, **318**, 49-54, 1999.
 21. Fogarty, A., Lewis, S., Weiss, S., and Britton, J.: Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet*, **356**, 1573-1574, 2000.
 22. Tsourelis – Nikita, E., Hercogova, J., Lotti, T., and Menchini, G.: Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int. J. Dermatol.*, **41**, 146-150, 2002.
 23. Li – Weber, M., Giaisi, M., Treiber, MK., and Krammer, PH.: Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2401-2408, 2002.
 24. Gueck, T., Aschenbach, JR., and Fuhrmann, H.: Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Vet.*

- Dermatol.*, **13**, 301-305, 2002.
25. Bando, N., Yamanishi, R., Terao, J.: Inhibition of immunoglobulin E production in allergic model mice by supplementation with vitamin E and beta-carotene. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **67**, 2176-2182, 2003.
 26. Shahar, E., Hassoun, G., and Pollack, S.: Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, **92**, 654-658, 2004.
 27. van Halteren, AG., van der Cammen, MJ., Biewenga, J., Savelkoul, HF., and Kraal, G.: IgE and mast cell response on intestinal allergen exposure: a murine model to study the onset of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **99**, 94-99, 1997.
 28. Mosmann, T.: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.*, **65**, 55-63, 1983.
 29. Chen, XJ, Juliusson, S., Aldenborg, F., and Enerback, L.: Cytofluorometric quantification of IgE and IgE receptors on individual mast cells. *J. Immunol. Methods.*, **177**, 139-150, 1994.
 30. Will-Karp, M., Santeliz, J., and Karp, CL.: The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat. Rev. Immunol.*, **1**, 69-75, 2001.
 31. Arm, JP., Spur, BW., and Lee, TH.: The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **82**, 654-660, 1988.
 32. Kaliner, M., Shelhamer, JH., and Ottesen, EA.: Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **69**, 283-289, 1982.
 33. Inagaki, N., Nagai, H., and Koda, A.: Effect of vitamin E on IgE formation in mice. *J. Pharmacobiodyn.*, **7**, 70-74, 1984.
 34. Mosmann, TR., and Coffman, RL.: Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv. Immunol.*, **46**, 111-147, 1989.
 35. Mosmann, TR., Schumacher, JH., Street, NE., Budd, R., O'Garra, A., Fong, TA., Bond, MW., Moore, KW., Sher, A., and Fiorentino, DF.: Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4+ T cells. *Immunol. Rev.*, **123**, 209-229, 1991.
 36. Finkelman, FD., Katona, IM., Mosmann, TR., and Coffman, RL.: IFN-gamma regulates the isotypes of Ig secreted during in vivo humoral immune responses. *J. Immunol.*, **140**, 1022-1027, 1988.
 37. Iwamoto, I., Nakajima, H., Endo, H., and Yoshida, S.: Interferon gamma regulates antigen-induced eosinophil recruitment into the mouse airways by inhibiting the infiltration of CD4+ T cells. *J. Exp.*

- Med.*, **177**, 573-576, 1993.
38. Finkelman, FD., Katona, IM., Urban, JF., Holmes, J., Ohara, J., Tung, AS., Sample, JV., and Paul, WE.: IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J. Immunol.*, **141**, 2335-2341, 1988.
 39. Coffman, RL., Seymour, BW., Hudak, S., Jackson, J., Rennick, D.: Antibody to interleukin - 5 inhibits helminth - induced eosinophilia in mice. *Science.*, **245**, 308-310, 1989.
 40. Wang, Y., Huang, DS., Liang, B., and Watson, RR.: Nutritional status and immune responses in mice with murine AIDS are normalized by vitamin E supplementation. *J. Nutr.*, **124**, 2024-2032, 1994.
 41. Ranadive, NS., and Lewis, R.: Differential effects of antioxidants and indomethacin on compound 48/80 induced histamine release and Ca²⁺ uptake in rat mast cells. *Immunol. Lett.*, **5**, 145-150, 1982.
 42. Hamawy, MM., Mergenhagen, SE., and Siraganian, RP.: Protein tyrosine phosphorylation as mechanism of signaling in mast cells and basophils. *Cell. Signal.*, **7**, 535-544, 1995.
 43. Barsumian, EL., Isersky, C., Petrino, mg., and Siraganian, RP.: IgE - induced histamine release from rat basophilic leukemia cell lines: isolation of releasing and nonreleasing clones. *Eur. J. Immunol.*, **11**, 317-323, 1981.
 44. 川本恵子, 羅智靖 : マスト細胞の IgE レセプター. *臨床検査*, **43**, 751-761, 1999.
 45. 羅智靖 : 高親和性 IgE レセプター (FcεR I) を標的にした IgE 結合阻害. *臨床免疫*, **38**, 386-393, 2002.
 46. 西山千春 : IgE 受容体発現調節因子. *医学のあゆみ*, **206**, 941-945, 2003.
 47. Borkowski, TA., Jouvin, MH., Lin, SY., and Kinet, JP.: Minimal requirements for IgE - mediated regulation of surface Fc epsilon RI. *J. Immunol.*, **167**, 1290-1296, 2001.

表 1 最近のアレルギーとビタミンEに関するエビデンス

| 出典 | 著者名 | 場所 | 対象 | 方法 | 結論 |
|--|--------------------------|-------|---|--|--|
| <i>Am. J. Med. Sci.</i> , 318, 49-54, 1999. | Zheng K et al | 日本 | BALB/cマウス メス 4週齢 | 4週間標準食(50mg α -Toc/kg)またはVE添加食(585mg α -Toc/kg)にて飼育後、鼻アレルギーをTDIにより感作、暴露し、暴露直後10分間アレルギー症状(くしゃみ、鼻汁など)を観察した。その1週間後に解剖、採血し、血清IgE濃度、脾臓リンパ球幼若化能、サイトカイン産生(IFN- γ , IL-2, 4, 5)を測定した。 | アレルギー症状改善 血清IgE濃度 ↓ リンパ球幼若化能 ↓ IL-2, IFN- γ 産生 → IL-4, IL-5 産生 ↓ 高VE食摂取は鼻アレルギー反応を抑制する。 |
| <i>Lancet.</i> , 356, 1573-4, 2000. | Fogarty A et al | イギリス | ヒト 2,633名 18-70歳 | VE, VC, マグネシウム, 多価不飽和脂肪酸などの摂取量を調査した。アレルギー皮膚テスト, 血清総IgE濃度の測定を行った。 | VE摂取量と血清総IgE濃度には負の相関がある。 VE摂取量とアトピーのリスク発生には負の相関がある。 |
| <i>Int. J. Dermatol.</i> , 41, 146-50, 2002. | Tsourelis-Nikita E et al | イタリア | ヒト アトピー性皮膚炎患者 96名 10-60歳 | 400IU (268mg) α -Toc(50名)またはプラセボ(46名)を1日1回8ヶ月間摂取した。血清IgE濃度の測定と、アトピー性皮膚炎症状の変化を評価した。 | 血清IgE濃度 ↓ VE摂取群の80%の者の症状が改善。VEの摂取はアトピー性皮膚炎の治療に対して優れた効果を有する。 |
| <i>Ann. Allergy. Asthma. Immunol.</i> , 92, 654-658, 2004. | Shahar E et al | イスラエル | ヒト アレルギー性鼻炎(花粉症)患者 112名 18-70歳 | 3-5月の花粉の飛散の多い時期に800mg VE/日(58名)またはプラセボ(54名)を摂取した。また、アレルギー症状についてのアンケートを行った。 0: 症状が全くない 1: 軽減した 2: 普通 3: 悪化した | 視覚上の症状の改善は認められなかったが、VE摂取群において症状のスコアが低下した。VE摂取は花粉症に対して有効である可能性がある。 |

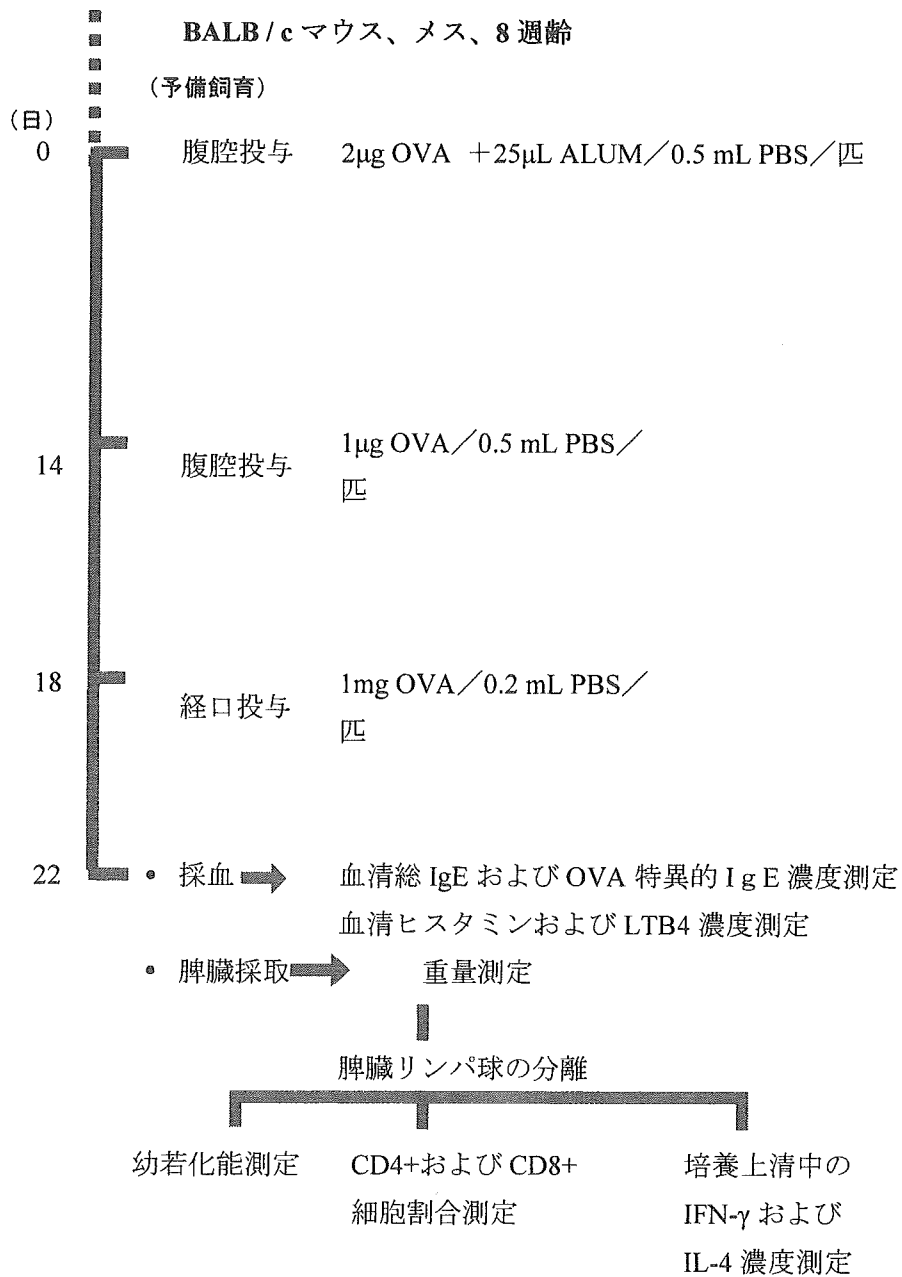


図1 食物アレルギーモデルマウスの作成と実験計画 (研究 I)

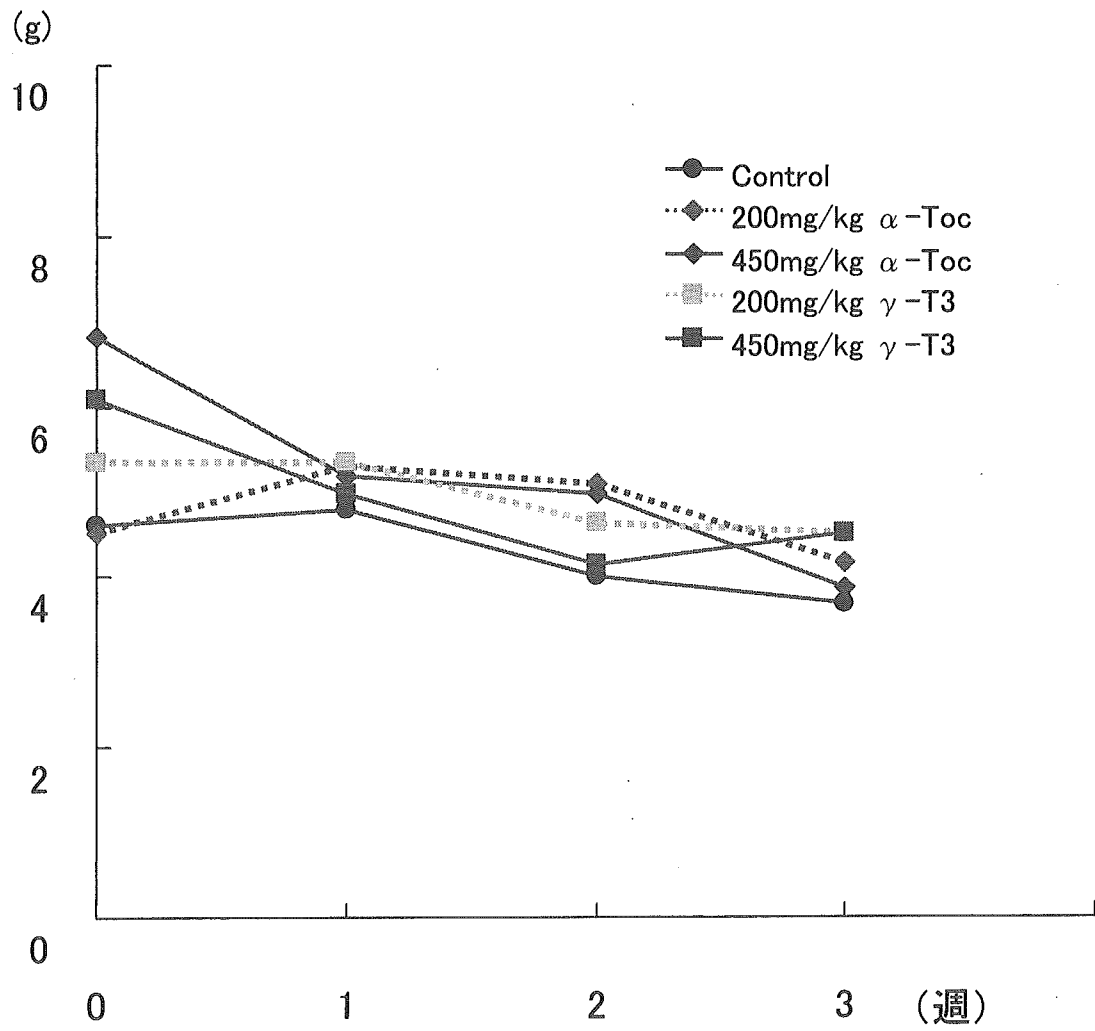


図2 摂食量の変化

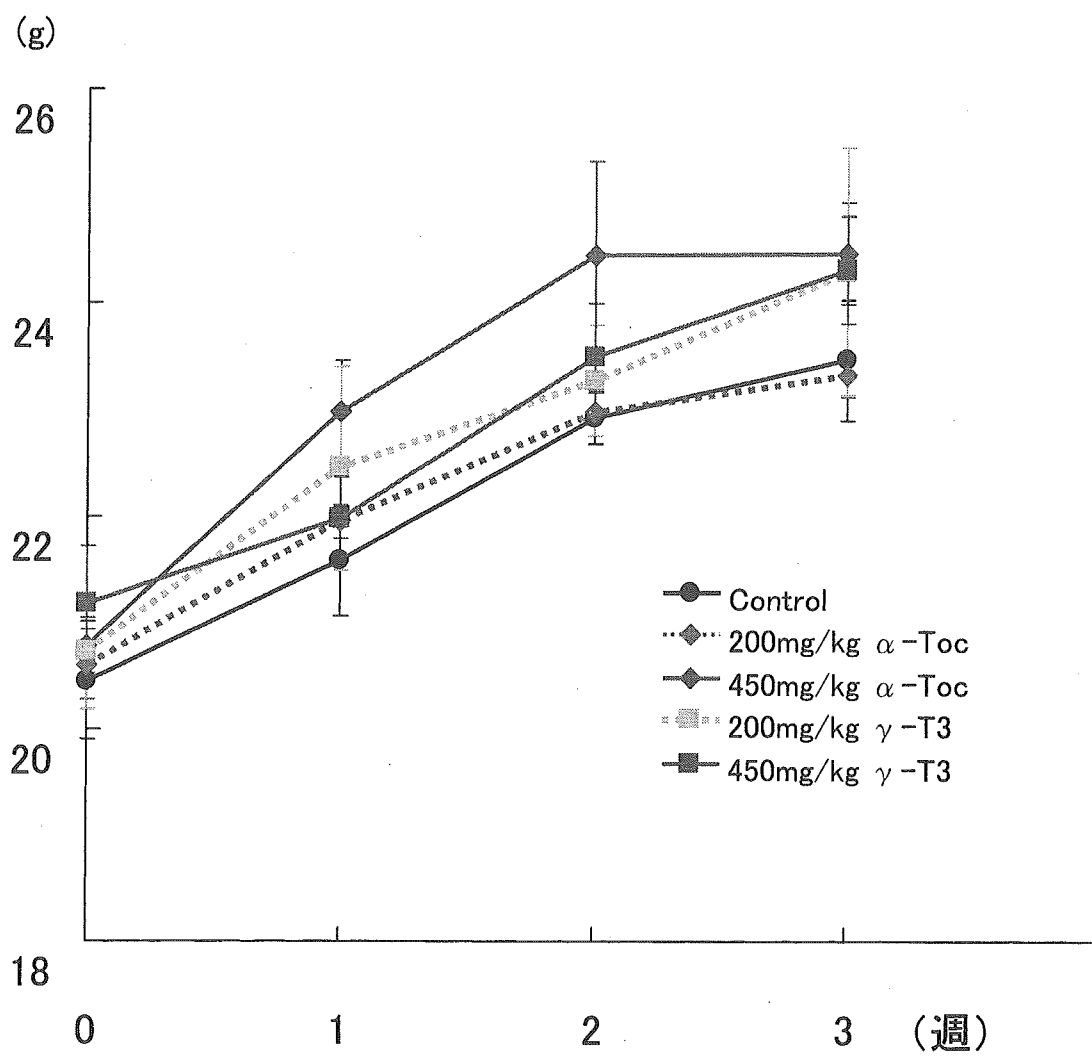


図3 体重の変化

(g/100g B.W.)

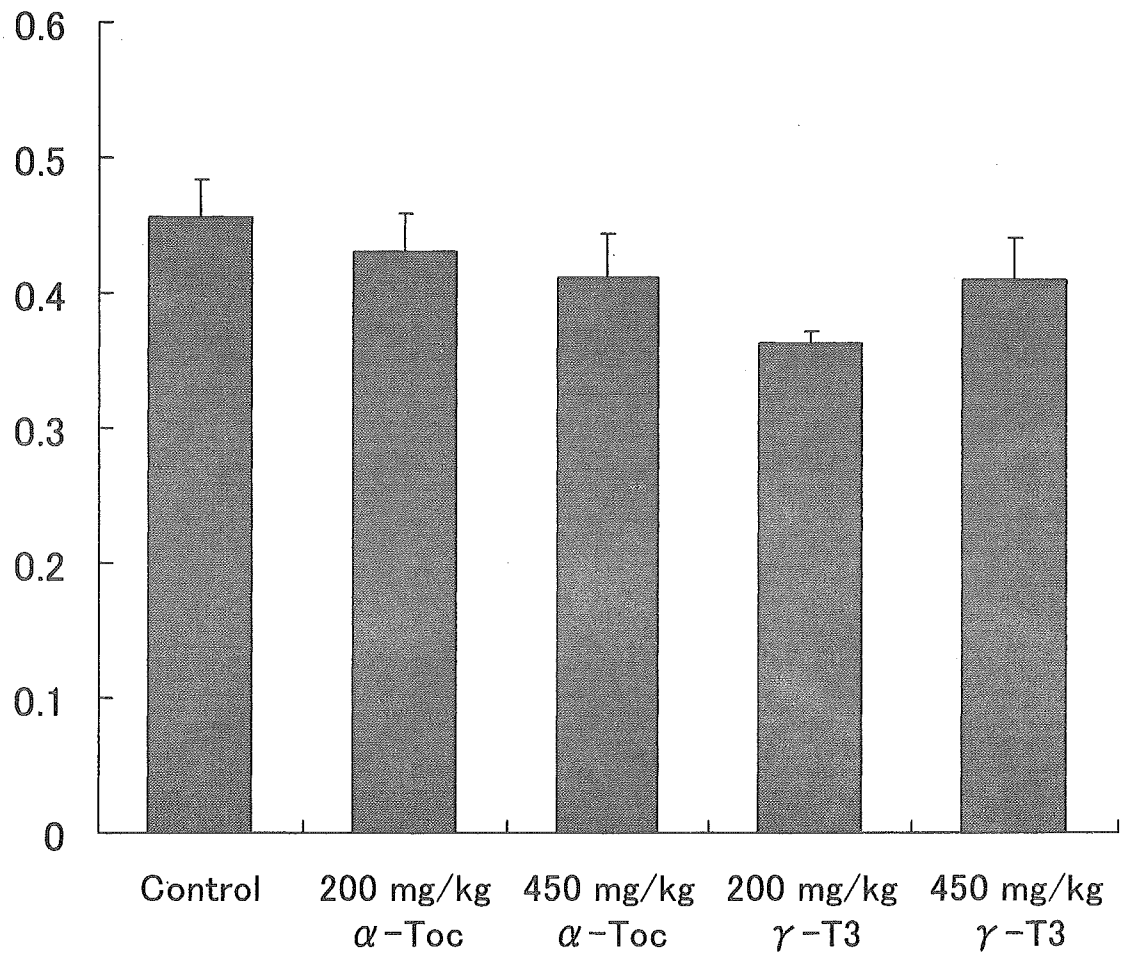


図4 脾臓重量

($\times 10^7$ cells/0.1g spleen)

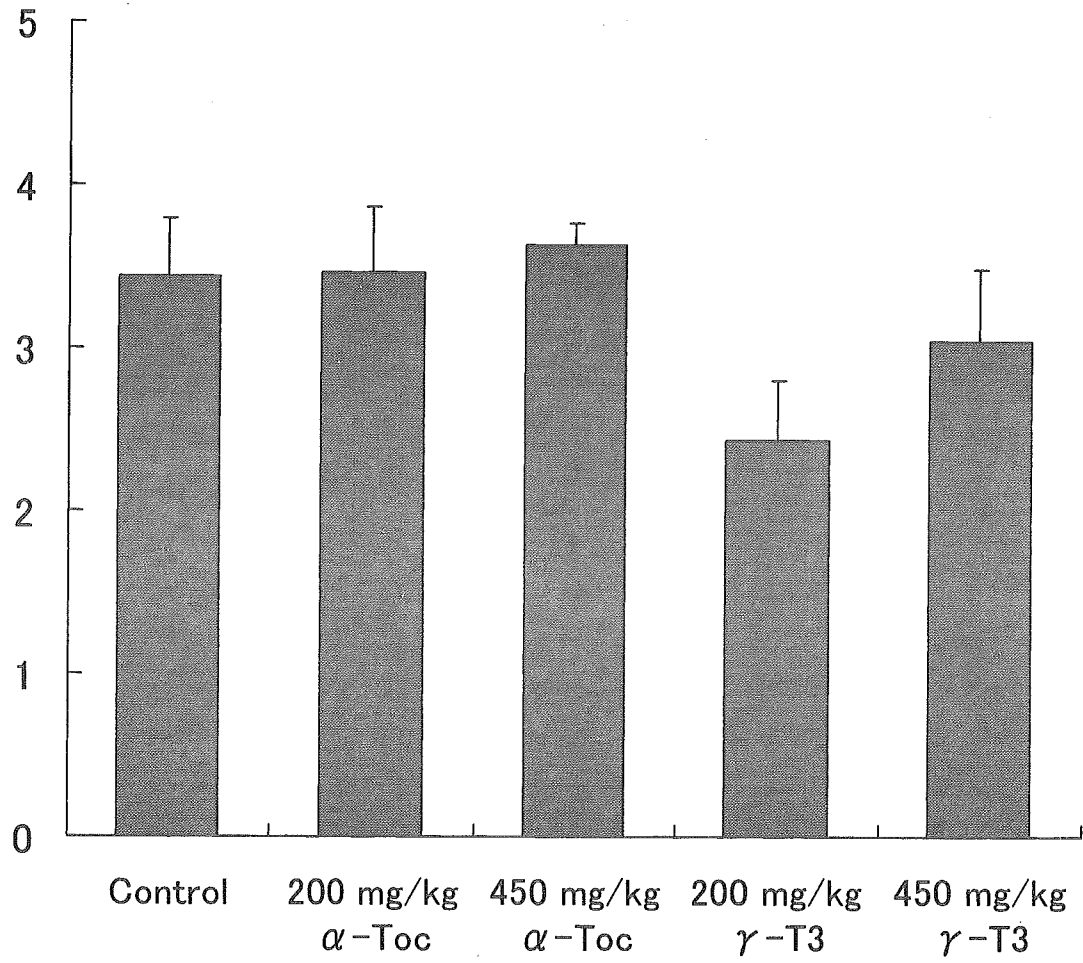


図5 脾臓リンパ球数

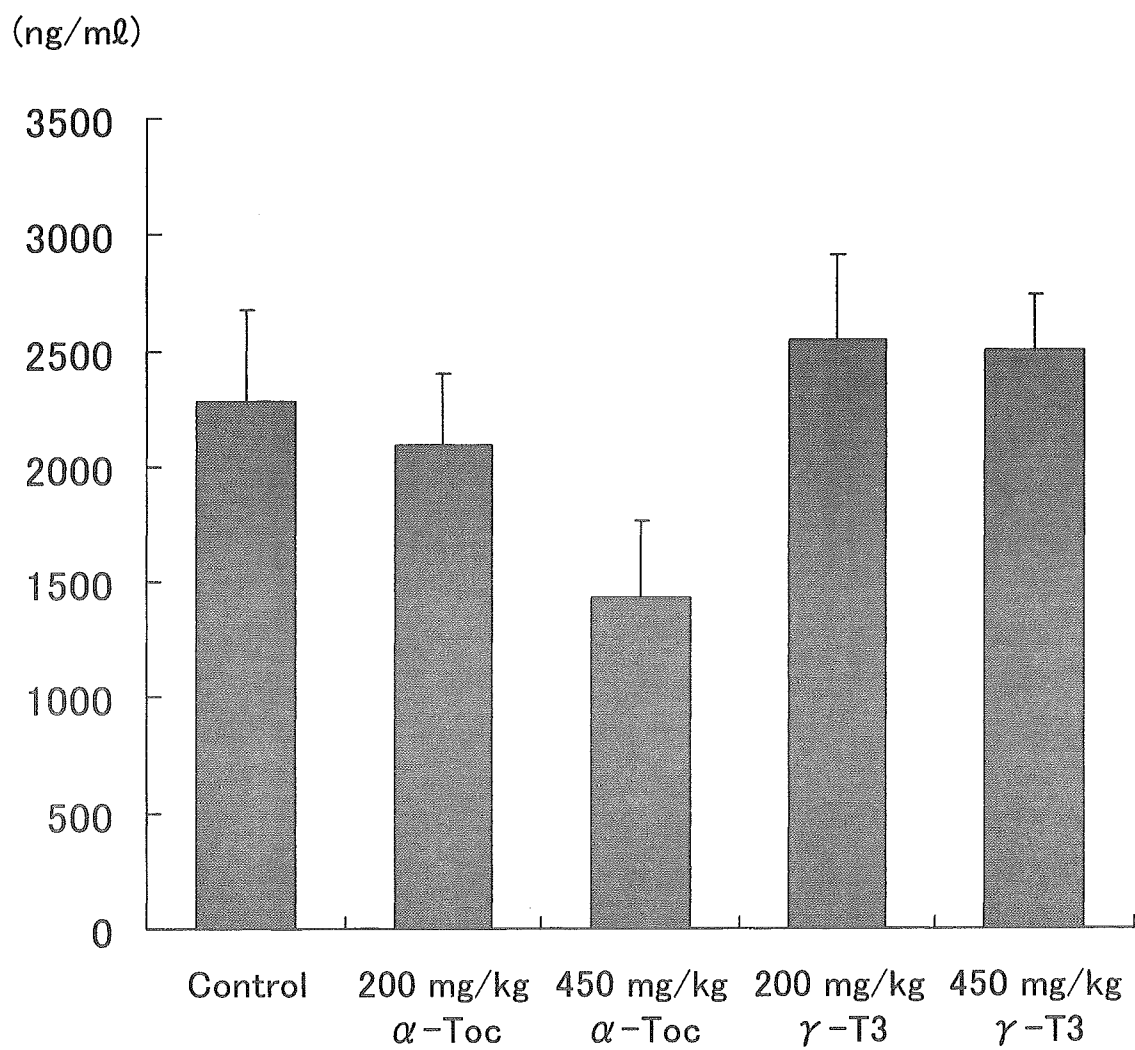


図6 血清総IgE濃度

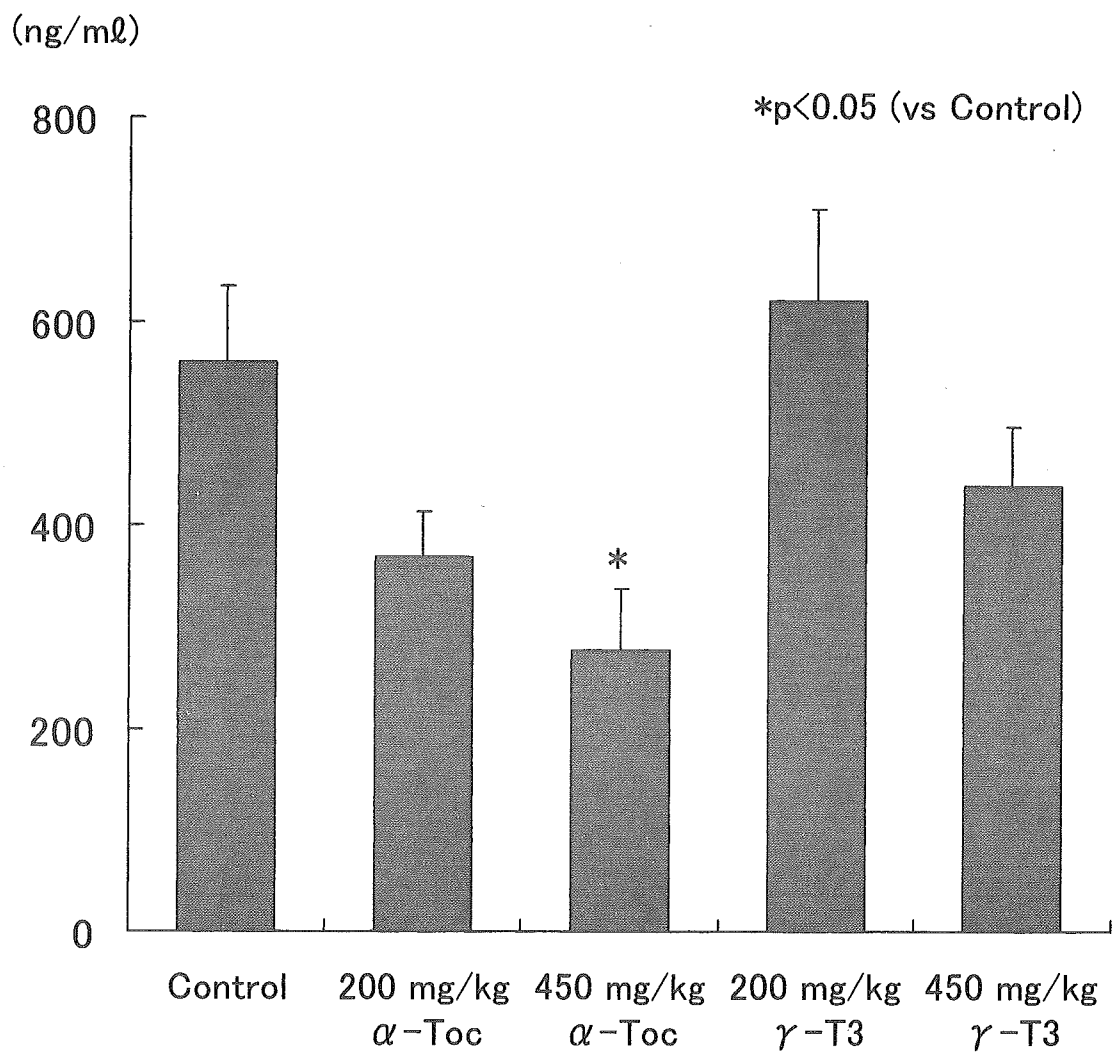


图7 血清OVA特异的IgE浓度

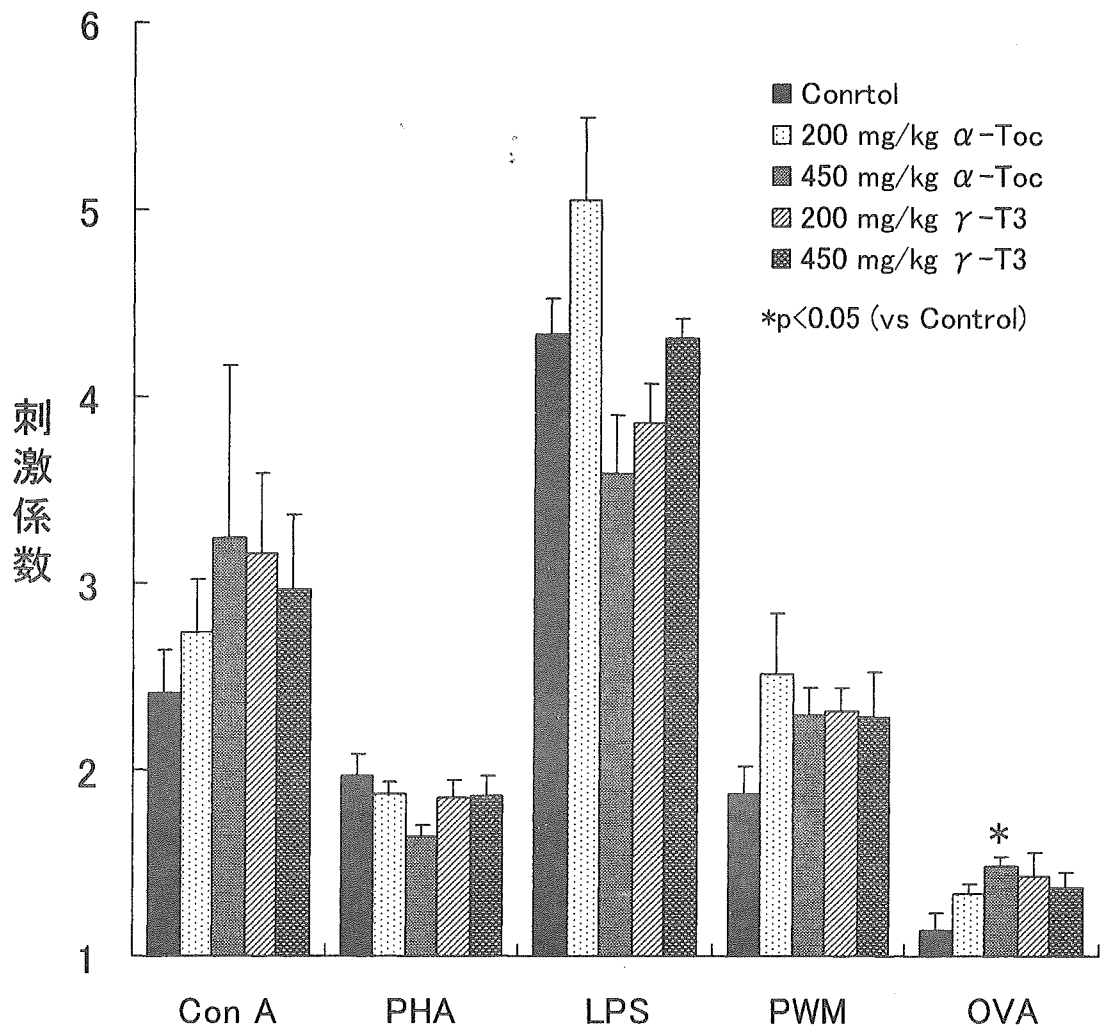


図8 脾臓リンパ球幼若化能

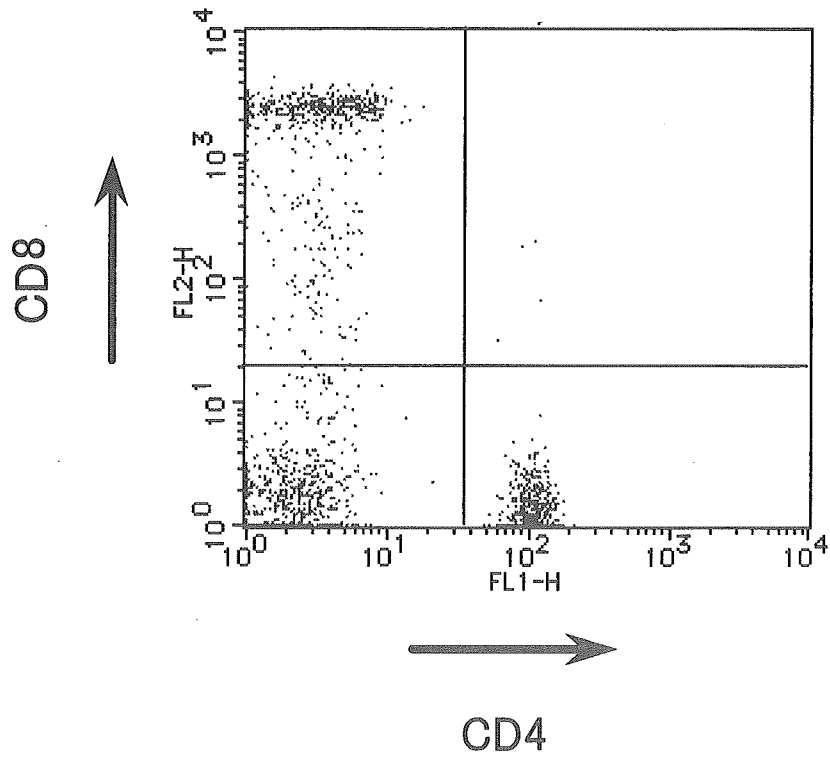
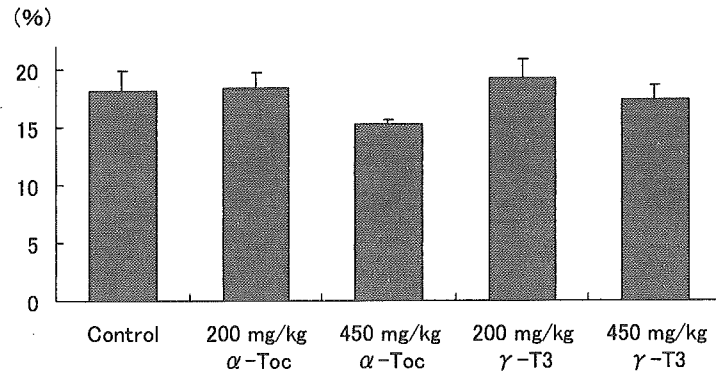
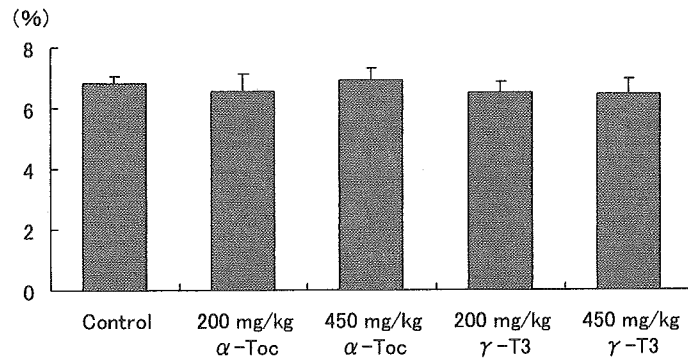


図9 CD4⁺ (ヘルパーT) 細胞およびCD8⁺ (サプレッサーT) 細胞割合の測定

(A) CD4⁺ (ヘルパーT) 細胞割合



(B) CD8⁺ (サブプレッサーT) 細胞割合



(C) CD4/CD8 比

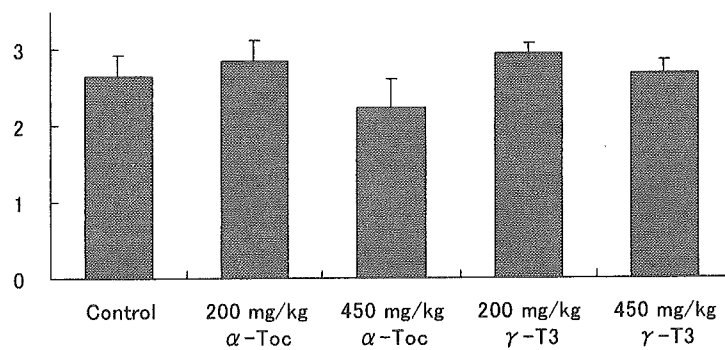


図 10 CD4⁺ (ヘルパーT) 細胞および CD8⁺ (サブプレッサーT) 細胞割合と CD4/CD8 比