

研究会報告

第 86 回 東京医科大学・
東京薬科大学
免疫アレルギー研究会

日 時：平成 23 年 11 月 1 日 (火)
午後 5 : 50 ~ 8 : 15

会 場：東京医科大学病院
本館 6 階 臨床講堂

当番世話人：東京医科大学内科学第三講座
主任教授 小田原雅人
東京医科大学皮膚科学講座
主任教授 坪井 良治

1. IgG 型および IgE 型アナフィラキシーを識別するマーカー解析

(免疫学)

矢那瀬紀子

(Dep. immunology Univ. Cincinnati)

Marat V. Khodoun, Richard Straita

Laura Armstronga, Fred D. Finkelman

従来、アナフィラキシーはアレルギーが IgE に結合して、これにより活性化した肥満細胞からヒスタミンが分泌されて引き起こると考えられてきた。しかし、IgE や肥満細胞を欠損した動物でもアナフィラキシーが起こるなどの実験研究から、IgG でもアナフィラキシーをマウスで誘導させる機序があることが明らかになってきた。ヒトの場合、おそらくは薬物アナフィラキシーショックが IgG 型と関連していると考えられているが、十分な解析はなされていない。

今回私たちはヒトの IgE 型と IgG 型のアナフィラキシーの指標となるマーカーを明らかにする目的で、マウスを IgE 抗 TNP mAb あるいは IgG1 抗 TNP mAb で感作後、TNP 抗原を投与して、IgE 型、IgG- 型アナフィラキシーを誘導し末梢血解析した。

vivo でマウスに IgE 型および IgG 型アナフィラキシーを誘導すると、双方とも末梢血中で、好塩基球、単球の比率が低下し、好中球の比率が上昇していた。

マウス IgE 型のアナフィラキシーでは IL-4 産生、可溶性の IL-4 受容体 α (IL-4R α)、T 細胞の IL-4R α 発現増加が認められたが、IgG 型では増加しなかった。

ヒトの Fc ϵ 受容体 I α を発現するマウスを、ピーナッツアレルギー患者由来の血清 (IgG 除去したもの) で感作し、さらにピーナッツ抗原注射すると、T 細胞の IL-4R α 発現は増加した。vitro で IgE により活性化されたヒト好塩基球は IL-4 を分泌し、IL-4 はヒト T 細胞上の IL-4R α 発現を増加させた。

これらのことから、T 細胞の IL-4R α 発現増加はヒト IgE 型アナフィラキシーの指標と考えられる。

一方、IgG 型のアナフィラキシーでは好中球の Fc γ 受容体 III (Fc γ RIII) 減少が著明であった。しかもこの減少はショックを起こすのに十分ではない抗原量でも IgG 型では観察されたが、IgE 型のアナフィラキシーでは Fc γ RIII 発現減少は認められなかった。

ヒトの場合、vitro で好中球を IgG 免疫複合体と共に培養すると、Fc γ RIII が消失した。

以上のことから、患者末梢血中で、IL-4R α レベル上昇しないのに、好中球の Fc γ RIII 減少する場合には、IgG 型のアナフィラキシー発症を注意深く見守ることが必要であろう。

2. IL-10 遺伝子導入樹状細胞による実験的自己免疫性視神経炎の抑制

Suppression of Murine Experimental Autoimmune optic neuritis by Mature Dendritic Cells Transfected With IL-10 Gene.

(眼科学)

松田 隆作、西山 千春、白井 嘉彦

松永 芳径、山川 直之、毛塚 剛司

後藤 浩

(順天堂大アトピー疾患研究センター)

【目的】 我々は calcitonin gene-related peptide (CGRP) 遺伝子導入樹状細胞が実験的自己免疫性視神経炎 (experimental autoimmune optic neuritis : EAON) の発症を抑制し、その抑制機序に IL-10 が関与していることを報告してきた。今回は IL-10 遺伝子導入樹状細胞を用い、EAON に対する抑制効果とそのメカニズムについて検討した。

【方法】 ARPE-19 細胞株の total RNA を抽出し、RT-PCR 法で IL-10 cDNA を合成した後、cDNA 断片を pCR3.1 に挿入し発現ベクター pCR3.1-IL-10 を得た。C57BL/6 マウスの骨髄細胞から GM-CSF を用いて分化させた成熟樹状細胞に、エレクトロポレーション法により pCR3.1-IL-10 を導入して IL-10 遺伝子導入樹状細胞を作製し、IL-10 遺伝子導入群とした。また、対照群として IL-10 を含まない pCR3.1 を用い、同様の方法により遺伝子導入細胞を作製した。EAON は myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) derived peptide 35-55 を C57BL/6 マウスに強化免疫することによって発症させた。免疫後に遺伝子導入樹状細胞を尾静脈より投与し

た。免疫後14日目にMOG 35-55に対する遅延型過敏反応(DH)を耳介厚で測定した。免疫後28日目にマウスを屠殺し、EAONの発症を病理組織学的に評価した。また、EAONマウスから採取した脾細胞を培養し、培養上清の各種サイトカインを測定した。

【結果】 遺伝子導入細胞の生存率は70%で、遺伝子導入効率率は50%であった。IL-10遺伝子導入樹状細胞の注入群における遅延型過敏反応は低下傾向であった。EAONの病理組織における発症度と重症度はIL-10遺伝子導入樹状細胞の注入により軽減された。培養上清サイトカインは対照群と比べてIL-10遺伝子導入群のIL-6、IL-17、IFN- γ 、TNF α が低値であった。

【結論】 IL-10遺伝子導入樹状細胞による遺伝子治療は、炎症性サイトカインの産生を抑制することによって実験的自己免疫性視神経炎の発症を抑制すると考えられた。

3. ヒト抗 β -グルカン抗体価及び反応特異性の比較 (東京薬大・薬・免疫学)

石橋 健一、元井 益郎、三浦 典子
安達 禎之、大野 尚仁

(八王子医療センター・腎臓内科)

吉田 雅治、佐々木まりこ

β -グルカンは真菌細胞壁の主要構成多糖成分の一つである。我々は、ヒト健康人血清に普遍的に真菌細胞壁主要構成多糖の一つである β -グルカンに反応性を示す抗体、抗 β -グルカン抗体が存在すること報告した。本発表では、抗 β -グルカン抗体力価及び反応性を比較検討し、その臨床的意義について考察した。

抗 β -グルカン抗体価は標準抗原としてCandida細胞壁 β -グルカン(CSBG)を固相としたELISA法によって測定した。CSBGは既報に従い、C. albicans IFO1385株からNaClO-DMSO法によって調整した。

ヒト健康人血清中の抗 β -グルカン抗体力価には10倍以上の個体差が存在した。各種 β -グルカンに対する抗体力価を比較したところ、病原性真菌Candida、Aspergillus細胞壁 β -glucan、CSBG、ASBGに対し高力価を示した。さらに、抗 β -グルカン抗体のクラス別抗体価(IgG、IgM、IgA)について検討した。IgGが最も力価が高く、IgM、IgAも検出された。各クラスの反応特異性について検討したところ、クラスによって反応特異性が異なることが示された。

さらに、血中 β -1,3-グルカン陽性を示す真菌症患者(肺Aspergillus症患者、Carinii肺炎患者)における抗BG抗体価の変動を検討した。真菌症患者において抗BG抗体価は低く、患者の臨床症状や血中 β -1,3-グルカン値、CRPなど他のパラメーターと相関した変動を示した。また、膠原病、ANCA血管炎患者においては抗体価が有意に低下していることが

わかった。血中 β -1,3-グルカン陽性を示すことがある透析患者における抗 β -グルカン抗体価を健康人と比較したところ、低力価を示した。

抗 β -グルカン抗体は、広くヒト血中に存在し、血中抗体価の変動から、病原性真菌細胞壁 β -グルカンと免疫複合体を形成し、初期免疫応答ならびに内因性感染の防御において一定の役割を果たしている可能性のあることが示唆された。抗 β -グルカン抗体は β -グルカンに対する生体の応答の指標として期待される。

4. 当科における食物アレルギー負荷試験 (小児科学)

三浦 太郎、佐藤 智、赤松 信子
佐藤 美紀、河島 尚志、武隈 孝治
星加 明徳

小児における食物アレルギーの有病率は5~10%と非常に多く、その有病率は年々増加傾向にある。

不適切な除去により栄養面や、社会面において不都合を生じる。食物アレルギーの治療は正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去が基本である。

詳細な問診、食物日誌、血液検査(抗原特異的IgE抗体、好塩基球ヒスタミン遊離試験)、ブリックテスト、食物除去試験が診断の一助となるが、診断の確定には食物経口負荷試験が必要である。また、血中抗原特異的IgE抗体陽性と食物アレルギー症状が出現することは必ずしも一致しないことを念頭に置くべきである。食物負荷試験は食物除去試験後の確定診断として行う場合と、既に診断のもとに食物除去が開始されていて耐性獲得の判断を行う場合の2通り存在する。

今回我々は2009年7月から2011年9月までの2年間に当科で施行した入院食物負荷試験36人66例を対象とし、カルテより後方視的に検討した。

平均年齢は2歳8ヶ月、男児49例、女児17例。内訳は小麦8例、卵黄19例、全卵23例、牛乳10例、その他6例。陰性だったのは45例。負荷試験中に13例治療を要し、そのうちアナフィラキシーを6例に認め、うち4例は全卵負荷試験によるものであった。また、ショック症状を呈した例は認めなかった。

今回の結果をもとに、文献的考察を加え発表する。

5. CRD (Component-Resolved Diagnosis) を用いた食物アレルギー患者の解析 (アレルギー喘息内科)

阿部 弘子、新妻 知行

【目的・方法】 近年増加を認めるOAS患者に対するカバノキ科(シラカンパハンノキ)花粉とバラ科を主とした食