

## 第9回 アレルギー・自己免疫疾患

### <アレルギー(allergy)>

ある抗原で感作された個体が、同一の抗原で再び刺激された際に、組織傷害を伴う過剰(有害)な免疫反応を起こす病態で、**過敏反応(hypersensitivity reaction)**ともよばれる。アレルギー反応を引き起こす原因となる抗原を**アレルゲン(allergen)**とよび、病原体や毒素、家塵、花粉、食物、薬物など多くの物質があげられる。アレルギーは、関与する免疫系の因子と時間経過から基本的に以下の4種類に分類されるが、疾患によっては複数の機序で発症するもの(例:気管支喘息はI型とIV型)や明確に分類できない疾患もあり、II~IV型は後述する自己免疫疾患と概念が重複する。

- ・**I型アレルギー(Type I hypersensitivity)**…IgEによって引き起こされる組織傷害。**アナフィラキシー反応**ともよばれる。**好塩基球**や**マスト細胞(肥満細胞)**は高親和性IgE受容体(FcεRI)を発現しており、細胞表面にIgEを結合した状態で存在する。アレルゲンは通常多価抗原であり、上記細胞の表面で複数の特異抗体(IgE)が結合して架橋(bridging)すると、細胞内にシグナルが伝達され、種々の**化学伝達物質(chemical mediator)**が生成・放出される。このうち、脱顆粒によって放出される**ヒスタミン**や**セロトニン**は、毛細血管の透過性を亢進させ、血管内の液性成分を血管外に移動させて組織の**浮腫(蕁麻疹、喉頭浮腫による呼吸困難などの症状)**、**粘液分泌亢進(アレルギー性鼻炎、アレルギー性腸炎の下痢などの症状)**や**平滑筋収縮(気管支喘息の喘鳴、アレルギー性腸炎の腹痛などの症状)**、**全身性の循環障害・血圧低下(アナフィラキシーショック)**などの**即時型過敏反応(immediate hypersensitivity)**を引き起こす。また細胞膜ではアラキドン酸代謝が促進されロイコトリエンが遊離され、遅発性にもアレルギー反応を引き起こす。さらにマスト細胞は、好酸球走化因子などのケモカインも放出し、組織に好酸球やリンパ球を遊走させて炎症・組織傷害を増幅する。
- ・**アトピー(atopy)**…アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息など、家系的(遺伝的)素因に基づく**IgE性過敏症(I型アレルギー)**。機序としては、抗原特異的あるいは多クローン性にIgEを産生しやすい素因、またはIgEや化学伝達物質に対する感受性が高いなど多因子遺伝によると考えられ、MHCクラスII(HLA-D)領域の遺伝子群や、IL-4、IL-13およびそれらの受容体の遺伝子、FcεRIβ鎖やβアドレナリン受容体の遺伝子の多型性が議論されている。
- ・**IgE産生の制御機構**…ヘルパーT細胞は産生するサイトカインの違いからTh1細胞とTh2細胞に分類されるが、IgE依存性I型アレルギーの疾患では**Th2優位**のサイトカインバランスになる。すなわち、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-6、IL-10などを産生するが、IgEへのクラススイッチはIL-4、CD40が促進し、IgE産生はIL-4、IL-5、IL-6などが増強し、IgEへのクラススイッチが完了したB細胞の増殖はIL-6によって誘導されIL-5が補助する。一方、Th1細胞が産生するインターフェロンγ(IFN-γ)とIL-2はIL-4依存性IgE抗体産生を抑制するが、Th1とTh2のみで説明できるわけではない。
- ・**好酸球の制御機構**…Th2細胞が産生するIL-5は、好酸球の分化・増殖を誘導し、好酸球の動員や遊走、活性酸素やロイコトリエンの産生も増強する。一方、Th1細胞が産生するIFN-γは、好酸球の組織浸潤と活性化を抑制する。
- ・**アラキドン酸代謝産物**…細胞膜のホスホリパーゼA2が活性化されると、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸(arachidonic acid: 脂肪酸の一種)が切り出され、これはシクロオキシゲナーゼによってプロスタグランジン(prostaglandin: PG)類に代謝される一方、5-リポキシゲナーゼによって**ロイコトリエン(leukotriene: LT)**類に代謝される。このほかトロンボキサン(TX)、血小板活性化因子(platelet activating factor: PAF)などの化学伝達物質も、アラキドン酸から生成される。これらの代謝経路はアラキドン酸カスケードとよばれる。なお、抗炎症薬の副腎皮質ステロイドはホスホリパーゼA2を、アスピリンや非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAID)はシクロオキシゲナーゼを阻害する。
- ・**II型アレルギー(Type II hypersensitivity)**…**膜抗原(自己に固有の構造であれ、付着した異物であれ)**に対する過剰な免疫反応。産生されたIgG、IgM抗体が膜抗原に結合すると、**補体の古典経路**が活性化されたり、**好中球などの食細胞**が動員・活性化されて、活性酸素やリゾチーム酵素が放出され組織を傷害する。例えば、肺や腎の基底膜に対する自己抗体で肺出血・糸球体腎炎を起こす**グッドパスチャー(Goodpasture)症候群**、精子に対する自己抗体による**男性不妊症(自己免疫性精巣炎)**が有名。なおII型アレルギーの特殊型として、細胞表面の生理活性物質の受容体に対する自己抗体が産生され、それが生理的リガンドに代わって細胞を刺激したり、逆に抑制したりして発症する抗レセプター病をV型アレルギーとして分類することもある。疾患としては、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体に自己抗体が生じて引き起こされる**甲状腺機能亢進症(グレーブス病=バセドウ病)**や逆に**甲状腺機能低下症(粘液水腫)**、神経筋接合部のアセチルコリン受容体に自己抗体が生じる**重症筋無力症**などが知られる。
- ・**III型アレルギー(Type III hypersensitivity)**…**抗原抗体複合体(免疫複合体 immune complex)**による組織傷害。可溶性の抗原とIgG抗体が免疫複合体を形成して組織に沈着すると、**補体古典経路**が活性化され、その分解産物である**アナフィラトキシン**が好塩基球やマスト細胞に作用してヒスタミンを遊離させ、また好中球を活性化し活性酸素やリゾチーム酵素が放出されて、組織を傷害する。例:アルツス反応、**血清病**、**糸球体腎炎**、**全身性エリテマトーデス(SLE)**など。
- ・**IV型アレルギー(Type IV hypersensitivity)**…抗原と反応した**T細胞**が起こす組織傷害。**細胞傷害性T細胞(Tc細胞)**による傷害としては、**同種移植片の拒絶反応**、またウイルス感染細胞に対する傷害ではウイルス増殖を抑制するとともに、

ウイルス性肝炎やウイルス性脳炎のように肝臓や神経などの細胞を破壊し組織傷害を起こす。一方、ヘルパーT細胞やマクロファージが活性化されてTh1型サイトカインや炎症性サイトカインが産生される細胞性免疫主体の組織傷害は、遅延型過敏反応(delayed-type hypersensitivity: DTH)とよばれ、ツベルクリン反応や接触性皮膚炎がその代表である。遅延型過敏反応は24~48時間後にピークとなり、抗原刺激から数分で生じる即時型過敏反応とは時間経過も異なる。

- ・ツベルクリン反応(tuberculin-type reaction)…結核菌から抽出される精製ツベルクリン(purified protein derivative: PPD)を過去に結核菌の感染を受けたことのある個体に皮内注射すると、PPDをMHCクラスIIと共に提示するマクロファージによって、あらかじめこの抗原で感作されていたTh1細胞が活性化され、IFN- $\gamma$ などのサイトカインを産生し、抗原投与10時間を超えた頃から硬結を伴った紅斑が出現し、24~48時間後にピークに達する。結核菌の感染を受けていない個体では、この反応が陰性となるため、BCGワクチンを接種し、獲得免疫を誘導して結核予防をはかる。
- ・アレルギーの予防・治療…抗原の除去・回避。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬、抗アレルギー薬、脱感作療法など。

### <自己免疫(autoimmunity)>

生体内では、自己の抗原(個体の成分)に反応するT細胞やB細胞は除去される(アポトーシス)か不応答(アナジー)、Ts細胞による抑制などにより免疫寛容(tolerance)の状態が維持されている(自己寛容 self tolerance)。しかしこの機構は不完全で、正常個体でも自己抗原(autoantigen)に反応する感作T細胞や自己抗体(autoantibody)が微量ではあるが産生されており、これらが免疫系の制御や老化細胞・組織破壊産物の処理など生理的役割を担っている。

- ・自己免疫反応(autoimmune response)…自己寛容の機構が何らかの原因で破綻すると、自己感作リンパ球のクローンが増殖したり、大量の自己抗体が産生されて、自己に対する過剰な免疫応答が起こる。自己抗体は自己抗原と抗原抗体反応を起こし、本来その抗原が担っている生理的機能を障害する(II型アレルギー)。また血中で形成された免疫複合体が組織に沈着すると組織傷害が生じる(III型アレルギー)。自己抗体はFc受容体を介して食細胞やリンパ球を活性化して抗体依存性細胞媒介反応(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)により組織傷害を起こすほか、補体の古典経路を活性化してアナフィラトキシン(C3a、C5a)産生、オプソニン作用および細胞膜傷害を引き起こす。感作T細胞のうち、Th細胞はサイトカインを産生して炎症反応を増強し、Tc細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)やマクロファージによる組織傷害を誘導する(IV型アレルギー)。
- ・自己免疫疾患(autoimmune disease)…免疫反応が関与する組織傷害のなかで、I型アレルギー反応(いわゆるアレルギー)は外来性の抗原によって生じるため、体外のアレルゲン除去すれば消退するが、II~IV型アレルギーは抗原が自己成分であることが多く、体内の自己抗原は除去が困難であるために炎症が遷延する。このような病的な自己免疫反応が持続する疾患群を自己免疫疾患と総称し、現在50以上知られている。自己免疫疾患の原因については未解明な点が多いが、家族集積性や特定のHLAの遺伝子型と関連が認められる疾患もあり、基本的に多遺伝子疾患と考えられている。一方、女性に多いことから性ホルモンの関与や、ウイルス感染などの環境要因の関連も指摘されている。
- ・自己免疫疾患の分類…傷害される臓器が限定される臓器特異的自己免疫疾患(organ-specific autoimmune disease)と、細胞質や核に存在する自己抗原が標的となり傷害が広範囲の全身性自己免疫疾患(systemic autoimmune disease)とに分類されるが、境界が不明瞭な場合があり、また同一患者に重複して出現することもある。前者の例としては、副腎皮質の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)受容体に対して自己抗体が産生されて副腎皮質ホルモンの分泌が低下するアジソン(Addison)病、皮膚の表皮棘細胞間の接着分子カドヘリンに対して自己抗体が産生されて水疱を生じる天疱瘡などがあり、後者の例としては全身性エリテマトーデス(SLE)や関節リウマチ(RA)があげられる。
- ・悪性貧血(pernicious anemia)…造血に必要なビタミンB12は、胃の壁細胞が産生する内因子のはたらきで吸収されるが、この壁細胞や内因子に自己抗体ができ、II型アレルギーの機序で壁細胞が傷害されると、ビタミンB12の吸収障害をきたし貧血となる。貧血は全身的な症状を引き起こすが、自己免疫反応によって傷害される部位は赤血球ではなく胃壁細胞に限局されるため、臓器特異的自己免疫疾患に分類される。
- ・全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)…抗DNA抗体、抗核抗体などが全身を巡り、破損した細胞から供給される抗原と結合して免疫複合体が形成され、それが組織に沈着してIII型アレルギーの機序で腎炎、皮膚病変(蝶形紅斑)、心内膜炎、胸膜炎、関節炎、脳炎、血球減少など全身性自己免疫疾患を引き起こす。若い女性に多く、エストロゲンの関与が想定されている。
- ・関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)…関節滑膜の特定の抗原に特異的なTh1細胞が浸潤し、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などが産生され、IV型アレルギーによる組織傷害を引き起こす。また変性IgGに対する自己抗体であるリウマチ因子(rheumatoid factor)が産生され、III型アレルギーの機序でも組織傷害を起こす。多発性、対称性に関節炎が生じ、進行すると軟骨や骨が破壊され関節の機能低下や変形が生じる。RA患者の7割はHLA-DR4という特定のHLA抗原をもつ。
- ・自己免疫疾患の治療…まだ根治的治療法は存在せず、自己免疫に関与するリンパ球の機能を制御するために副腎皮質ホルモン、アザチオプリン・シクロスポリンなどの免疫抑制薬が用いられ、また炎症症状を軽減するために、NSAIDや副腎皮質ホルモンが対症療法的に使用される。しかし、これらの薬物は感染抵抗力も減弱させるほか副作用も多い。そのため、自己の臓器や組織に対する反応だけを特異的に抑制できる治療法の開発が望まれている。