

新潟アレルギー研究会誌

第 39 回 研 究 会 記 錄

Vol. 19, 2002

新潟アレルギー研究会



指定医薬品／要指示医薬品

薬価基準収載

持続性選択H1受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤

ジルテック錠5・10
Zyrtec[®] Tablet 5・10 塩酸セチリジン錠

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等、
詳しくは添付文書をご覧ください。

発売元（資料請求先）
住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2丁目2番8号

製造元
コーチャージャパン株式会社
東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

第39回新潟アレルギー研究会

日 時 平成13年10月13日(土) 15:00~17:30

場 所 新潟ユニゾンプラザ 4階 新潟市上所2-2-2 tel 025(281)5511

目 次

○一般演題

司会 新潟県立新発田病院 内科 藤森勝也

1. 繰り返す腹痛で発見したC1-INH活性低下の1例 1

県立新発田病院 内科 小熊妙子 宇野友康

川村邦雄 望月博史

姉崎一弥 藤森勝也

原秀範 関根輝夫

2. チェックリストを用いた吸入指導（ドライパウダー）の検討

—スタッフ間の統一したシートを用いて— 2

県立六日町病院 薬剤部 石田正暁 畑山靖

広井幸枝 坂爪央佳

長井春樹

同 内科 吉嶺文俊

3. 薬剤アレルギーにおけるサイトカイン・ケモカインの関与 5

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

○話題提供

1. 花粉症とアトピー性皮膚炎治療に対する患者の認識について

—文献的考察—

住友製薬 学術企画部 丸山勝己

【特別講演】

司会 いからし小児科アレルギークリニック 五十嵐 隆夫
『ゲノム情報によるアレルギー疾患のオーダーメイド医療』 9
国立小児病院小児医療研究センター・
免疫アレルギー研究部 部長 斎藤 博久 先生

繰り返す腹痛で発見した C1-INH 活性低下の 1 例

新潟県立新発田病院 内科 ○小熊妙子 宇野友康
川村邦雄 望月博史
柿崎一弥 藤森勝也
原秀範 関根輝夫

症例は27歳女性で、急性腹症を繰り返し、開腹手術を受けた既往がある。今回も腹痛で来院し、CT上骨盤内および肝表面の腹水と腸管の浮腫像を認めた。繰り返す腹痛の原因としてC1インヒビター活性低下があり、遺伝性血管神経浮腫（以下 HANE）またはそれと同じ機序で腸管粘膜が浮腫を起こし、腹痛を生じていたと考えた。本例では問診上家族歴はなく、この患者の遺伝子変異に基づくC1インヒビターの欠損、機能低下またはC1インヒビターに対する自己抗体の存在も示唆された。HANEでは通常皮膚粘膜の限局性浮腫が認められるが、腸管の浮腫による腹痛も報告されている。また上気道粘膜の浮腫が生じ窒息をきたした症例報告があり注意を要する。治療法としてトラネキサム酸、アンドロジェン誘導体、C1インヒビター投与がある。本症例は発作を繰り返しており、トラネキサム酸の内服を開始し、経過観察中である。

チェックリストを用いた吸入指導(ドライパウダー)の検討 ～スタッフ間の統一したシートを用いて～

～スタッフ間の統一したシートを用いて～

新潟県立六日町病院 薬剤部 石 広 長 吉 田 井 井 嶺 正 幸 春 文 晓 枝 樹 俊 煙 坂 山 爪 靖 中 佳
同 内 科

【目的および対象】

当院では成人気管支喘息患者に対するドライパウダー（フルチカゾンプロピオネート以下 FP）の吸入指導において、チェックリスト（表 1）を使用することにより、吸入指導そのものの評価とスタッフ間の統一を図ってきた。今回その有用性と問題点を検討した。

当院内科通院中の成人喘息患者96例（男性45例、女性51例平均年齢 48.7 ± 17.3 歳）を対象として延べ346件のチェックリストによる評価、残葉チェックおよびピークフロー値を検討した。

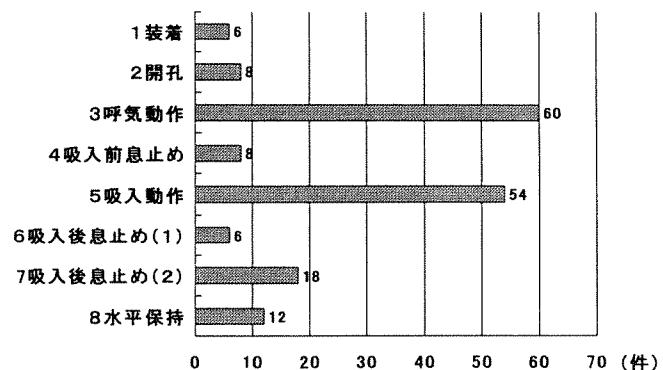
(表1) FP 吸入手技チェックリスト

確認動作		動作の説明	補足
1	装着	表示窓の④を確認するまで	ブリストーを傷つけない
2	開孔	フタを垂直になるまで立てる	
3	呼気動作	息を吐く(2数える)	吸入口に向けて 息を吐かない
4	吸入前息止め	息を止めたまま吸入口をくわえる	空気孔を塞がない
5	吸入動作	吸入する(2数える)	3秒以内
6	吸入後息止め(1)	容器から口を離して口を閉じる	
7	吸入後息止め(2)	息を止めたまま10数える	5秒以上
8	水平保持	容器を水平に保つ	±45度以内

【判定基準と結果】

- ・8つのチェック項目全てが○となったものを満点、それ以外を非満点とした。
 - ・残葉テストは1ブリスターを2回吸入してもらい、ブリスターおよびディスクに残存するパウダーの量が1/3未満を残葉なし、それ以上を残葉ありとした。
 - ・チェックリスト満点例は346件中254件 (73.4%) であり、その平均PEF値は 445 ± 102 L/minであった。一方非満点例は346件中92件 (26.6%) であり、平均PEF値は 417 ± 107 L/minであった。
 - ・習得困難な吸入手技項目は呼気動作、吸入動作が際立って多かった。(図1)
 - ・吸入手技と残葉テストの結果は手技満点で残葉なしが197件ともっとも多かった。(表2)

(図1) 習得困難な吸入手技項目



(表2) 吸入手技と残薬テストの結果

	吸入手技		小計
	満点	非満点	
残葉なし	197	57	254
残葉あり	36	56	92
小計	233	113	346

p<0.01(χ²二乗検定)

有 用 性	問 題 点
<ul style="list-style-type: none"> ・満点群はPEF値が高くコントロール良好 ・統一した指導、チェックが可能 ・継続して使用が可能(患者一人あたり3～4回) ・効率的に指導が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・吸入動作に×が多い ～吸入速度が速すぎる場合も×としていた？(2秒以内で終わってしまう) ・満点群に「残薬あり」が存在する ～チェックリストで見逃している点があるのか？ ～手技重視の指導が問題？

【まとめ】

チェックリストを用いての指導は有用と考えられたが、手技満点にもかかわらず残薬ありの場合や非満点でも残薬なしの場合が存在することが問題と思われた。鼻をつまんで吸入すると残薬がなくなった例や吸入動作が速すぎる（吸入時間が短すぎる）例などもあり、さらにチェック項目内容の修正を行うとともに、手技重視の指導のあり方も再検討する必要があると考えられた。

薬剤アレルギーにおけるサイトカイン・ケモカインの関与

水原郷病院 薬剤科 宇野勝次

はじめに

薬剤アレルギーの発症機序は、抗原形成、免疫反応および炎症・障害反応の三段階に分けて検討する必要がある。その中でも免疫反応は、1963年に Coombs と Gell¹⁾により提唱された4種類のアレルギータイプ（I型：アナフィラキシー反応、II型：細胞障害反応、III型：アルス反応、IV型：遅延型過敏反応）で長い間検討されてきたが、1986年に Mosmann ら²⁾によるヘルパーT細胞 (helper T cell, Th) 1 / Th2 パラダイムの提唱以来は免疫現象を Th1 / Th2 バランスにより解析するのが隆盛となっている。その Th1 / Th2 バランスに大きく関与するのがサイトカインであり、ナーブT細胞 (naive T cell) は抗原刺激に加えて interleukin (IL)-12 により Th1 細胞に分化し IL-2、interferon (IFN) γ 、tumor necrosis factor (TNF) β を産生することで細胞性免疫を誘導するのに対し、IL-4 により Th2 細胞に分化し IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 を産生することで体液性免疫を誘導する。

一方、アレルギー起因薬剤同定試験は、表1（水原郷病院の成績）^{3,4,5,6)}に示すように皮膚試験や血清学的試験では10%以下（ただし、抗生素過敏症疑診患者の症例ではショッ

表1 各アレルギー起因薬剤同定試験の陽性率（水原郷病院）

試験法	抗生素過敏症疑診患者	薬疹疑診患者	抗生素過敏症疑診患者	薬剤過敏症疑診患者
即時型皮内反応	0.0 % (0/90)			
貼付試験		7.1 % (1/14)		
感作赤血球凝集試験	6.7 % (6/90)			
酵素結合免疫吸着測定法			7.9 % (7/89)	
薬剤添加リンパ球刺激試験				20.0 % (20/100)
白血球遊走阻止試験	75.6 % (68/90)	64.3 % (9/14)	74.2 % (66/89)	61.0 % (61/100)

クは含まれていない）の陽性率であり、最も汎用されている薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test, DLST) でも20%の陽性率である。それに比べ、白血球遊走試験 (leukocyte migration test, LMT) は抗生素過敏症疑診患者に対して75%前後、薬剤過敏症疑診患者に対して60%以上の陽性率を示し、他の試験に比べ有意 ($p < 0.05 \sim 0.00001$, χ^2 -test) に高い陽性率を認めている。さらに、LMT は水原郷病院の過去11年間の薬剤過敏症疑診患者797例に70.9%の陽性率を示し、各過敏症状でも高い陽性率を示している。その LMT は、起因薬剤（抗原）刺激により患者リンパ球（感作

リンパ球)から產生される白血球の遊走に影響を与えるサイトカインやケモカインを検出する試験であり、薬剤アレルギーの発現にサイトカイン・ケモカインが高く関与していることが窺える。そこで、薬剤アレルギーにおけるサイトカイン・ケモカインの関与について検討を試みた。

1. 白血球遊走試験 (LMT) の原理

LMTは抗原刺激により感作リンパ球から產生される白血球の遊走に影響を与えるサイトカインやケモカインを検出する試験であるが、アガロース平板法では白血球遊走促進因子 (leukocyte migration activating factor LMAF) と白血球遊走阻止因子 (leukocyte migration inhibitory factor, LMIF) の相反する二つの因子を検出される⁷⁾。LMAFは白血球の運動活性 (chemokinesis) を増強するサイトカインやケモカイン、LMIFは白血球の運動活性を抑制、あるいは走化性 (chemotaxis; ある物質に向かって遊走する性質) : アガロース平板法では白血球をリンパ球・薬剤反応

培養上清液に浮遊してウエルに挿入するため阻止因子として検出される) を示すサイトカインやケモカインと考えられる。LMAFとLMITの產生は表2に示すように、抗原刺激(量)、反応時間、反応経過などの違いで產生されることが明らかになっている。

2. サイトカインの関与

サイトカインによる薬剤アレルギーの著者らの検討^{8,9)}では、図1に示すようにLMAF検出とIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2およびTNF α 产生に相関 (IL-1 α とIL-2特に高い相関)を認めたが、LMIF検出と6種類のサイトカイン产生に相関を示さなかった。前述のようにLMAFは薬剤アレルギー反応の前期に产生されることから、IL-1やIL-2も薬剤アレルギー反応の前期に関与すると考えられる。また、TNF α はスルフォンアミド剤過敏症¹⁰⁾や薬剤アレルギー反応の重症化^{11,12,13)}に関与することが報告されている。IFN γ 図1に示すように一部の薬剤過敏症例にしか产生を認めなかつたが、薬剤過敏症に大きく関与するという報告も少なくない^{12,14,15,16)}。IL-5は図1で示すように上昇を認めなかつたが、ケモカインのエオタキシンと共に薬剤性好酸球增多症に高く関与することが報告されている¹⁷⁾。著者らが未検討なIL-6は薬剤性アナフィラキシー反応でトリプターゼと相関して血中上昇を認めている¹⁸⁾。

表2 LMAFをLMIFの產生

產生要因	LMAF	LMIF
抗原刺激	弱い	強い
反応時間	短い	長い
反応経過	前期	後期

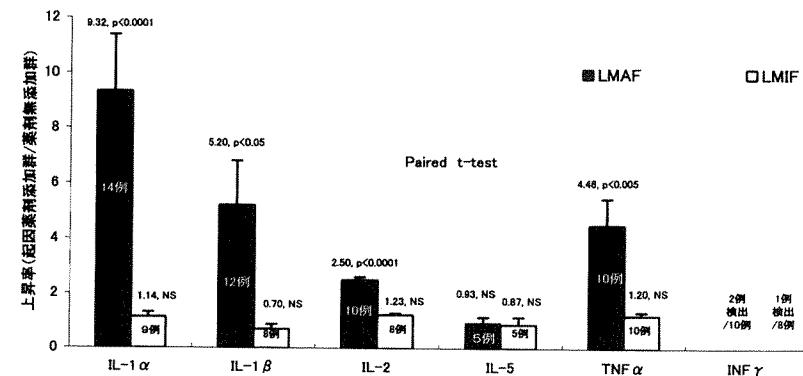


図1 薬剤アレルギーにおけるLMAF/LMIF検出とサイトカイン上昇率

3. ケモカインの関与

薬剤アレルギーにおけるケモカインの関与は余り検討されていない。著者ら¹⁹⁾は図2に示すように、 β -ラクタム剤アレルギーではLMIF検出とIL-8产生は正の相関を認めるが、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) アレルギーではLMIF検出とIL-8产生は負の相関を示すことを明らかにしている。また、 β -ラクタム剤アレルギーにおけるIL-8产生値ではLMIFを検出する。したがって、 β -ラクタム剤アレルギーにおけるLMIF検出群ではIL-8が高く関与していると考えられる。さらに、NSAIDsアレルギーにおけるLMIF検出群ではIL-8以外のケモカインあるいはサイトカインが関与していると思われる。

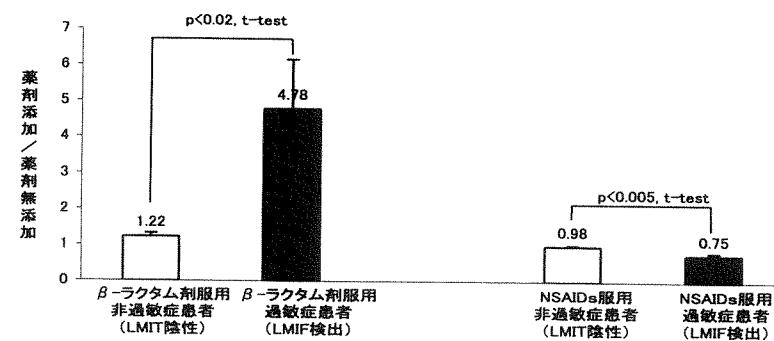


図2 β -ラクタム剤過敏症患者とNSAIDs過敏症患者におけるLMIF検出とIL-8产生の相関

4. Th1/Th2の関与

サイトカインの mRNA 発現による薬剤アレルギーの Th1/Th2 バランスの検討では、Gaspard ら²⁰⁾は β-ラクタム剤アレルギーの即時型過敏反応には Th1、細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T cell, Tc) 1 および Tc2、接触性皮膚炎には Th1、遅延型過敏反応には Th1 と Tc1 が関与するとことを明らかにしている。この結果は即時型過敏反応で Th2 の関与を認めない点や細胞障害性 T 細胞にも Tc1 と Tc2 が存在する点を示唆しており今後議論されるところである。サイトカイン・ケモカインとその mRNA による薬剤アレルギーの検討は中途段階であり、今後さらに進むと考えられるが、今までの解析は薬剤アレルギーが起因薬剤や生体反応の相違により多様化していることを示唆している。

引用文献

- 1) Coombs, RRA, et al : Clinical aspects of immunology, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1963, p. 317-337
- 2) Mosmann, TR, et al : J Immunol 136 : 2348, 1986
- 3) 宇野勝次：アレルギー性副作用，じほう，東京，1999，p.47-57
- 4) 阿部学, 他 : アレルギー 47 : 1264-1272, 1998
- 5) Uno K, et al : J Antimicrob Chemother 24 : 241-250, 1989
- 6) Nagakura N, et al : Chemotherapy (Tokyo) 38 : 910-917, 1990
- 7) 宇野勝次：アレルギー 39 : 1605-1611, 1990
- 8) 佐野直美, 他 : アレルギー 47 : 1198-1204, 1998
- 9) 宇野勝次：アレルギー 42 : 656-664, 1993
- 10) Rieder MJ, et al : Can J Physiol Pharmacol 70 : 712-722, 1992
- 11) Panquet P, et al : Am J Dermatopathol 22 : 413-417, 2000
- 12) Leyva L, et al : J Allergy Clin Immunol 105 : 157-165, 2000
- 13) Pirmohamed M, et al : Neurology 56 : 890-896, 2001
- 14) Hertl M, et al : Br J Dermatol 128 : 619-626, 1993
- 15) Brander C, et al : J Immunol 155 : 2670-2678, 1995
- 16) Halevy S : Clin Exp Dermatol 25 : 652-654, 2000
- 17) Yawalkar N, et al : J Allergy Clin Immunol 106 : 1171-1176, 2000
- 18) Sainte-Laudy J, et al : Allerg Immunol (Paris) 30 : 209-211, 1998
- 19) 宇野勝次, 他 : アレルギー 49 : 993, 2000
- 20) Gaspard I, et al : J Clin Immunol 20 : 107-116, 2000

特別講演

「ゲノム情報によるアレルギー疾患のオーダーメイド医療」

国立小児病院小児医療研究センター・

免疫アレルギー研究部 部長 斎藤博久先生

A. はじめに

2000年6月26日、国際ヒト・ゲノム計画研究チームと米国 Celera Genomics 社がヒト・ゲノムの塩基ドラフト配列決定を終えたことが米国 Clinton 大統領により発表された。ヒト・ゲノム・プロジェクトは、1985年より米国で始まり、90年代に本格化したヒト・ゲノム全塩基配列を解読しようという計画であった。当初は配列解析の終了は2005年ころと予測されていた。今回はドラフト配列決定の完了、すなわち、ヒト・ゲノムの9割以上の領域についておおよその塩基配列の決定が報告された訳である。しかし、少なくとも、自動シーケンサーで同定しやすいエクソン部分については、ほとんどの解析が終了し、全くの未知配列遺伝子が存在する可能性が非常に少なくなったということで大変画期的な出来事である。なお、これらの成果は2001年2月の Science [1] と Nature [2] にほぼ同時に発表され、従来約10万と推定されたヒトの遺伝子数が3万数千以内であることも判明した。今後の動向としては一人の完全な配列解析の終了よりも準備SNPの決定が重要であり、より注目されることはいうまでもない。

B. ポスト・ゲノム配列解析

1. ゲノム多様性解析計画

標準的なヒト・ゲノム配列解析終了の動きによりヒト・ゲノムを医療や産業に応用するポスト・ゲノム配列解析研究が加速している。その中でも、SNPをありふれた疾患発症と結びつけて解析していく計画は、産業化と直結しているだけに、ゲノム配列解析以上の激しい競争となっている。全人口の1%しか存在せず、重大な遺伝病の原因となる変異とは異なり、SNPは、通常1%以上の頻度で存在し、ありふれた個体差を決定するといわれている。全ゲノム30億の塩基対のうち、約0.1%（すなわち300万）と高密度に存在している[3-5]ので、いくつかのSNPマーカーと疾患発症との関連を解析することにより、がんや高血圧などありふれた疾患の疾患発症の確率を高精度に予測できるようになると考えられている。SNPを医療に応用するためには、まず、人種間の標準SNPマーカーの決定を行い、そして疾患罹患状況とSNPとの関連について連鎖解析を行なう必要がある。我が国では東京大学医学研究所において日本人特有のSNPが、かつてない速度で解析されつつあり、2001年10月の時点で15万ヶ所のSNPが同定され、無料でインターネットにて公開され

ている (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>)。

2. ゲノム機能解析計画とDNAチップ

21世紀の医療産業は遺伝子診断の時代になるという予測により、欧米、日本では、診断方法の特許化をめぐり激しい技術開発競争を繰り広げている。ほとんどすべての病気は、SNP等、その人の生まれながらの遺伝素因（DNA配列の違い）とアレルゲン、病原体、生活習慣などの環境因子の両者が組合わさって起こる。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや肥満などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもある。

アレルギー疾患は複数の遺伝素因の関与が証明されているものの、非常に多くの環境因子の影響を強く受ける病気で、SNPなど遺伝子配列解析以外に、環境因子の影響を受けて変動するmRNAを定量する遺伝子発現解析も重要である。Affymetrix社の商品名Gene ChipというDNAチップは約1.2cm四方のガラス盤の上で約6万種類の遺伝子発現を定量することができる[6, 7]。数年内に、遺伝子配列についても解析可能なDNAチップが登場することが予測されている。このような最新遺伝子発現解析装置の開発により、ゲノム研究を医療の臨床現場に応用することも夢ではなくなったわけである。なお、遺伝子配列解析の場合、本人のみならず、家族の将来の疾患予測など、生命倫理上、重要な問題をひきおこすこともあるのに対し、遺伝子発現解析は、そのときの疾患の状態をより正確に把握するためのもので、現在、行われている臨床検査の規模を20~30種類から6万種類に拡大したようなものである。いずれにしても、これらの研究に対する我が国や欧米における投資の大きさを考えると、SNP等の遺伝子配列と網羅的な遺伝子発現情報をもとに個性にあった医療を提供するいわゆる「オーダー・メイド医療」が近い将来に実現されることは間違いない。

C. 喘息・アレルギー疾患とオーダー・メイド医療

1. アレルギー疾患罹患率の増加と配列解析

アレルギーなどの疾患関連遺伝子を同定する方法は2つに大別される。一つはCandidate Gene Approachと呼ばれる方法で、インターロイキン4受容体遺伝子のように、アレルギー疾患に影響を及ぼすような機能が知られている遺伝子を取り上げ、その遺伝子内にSNPなどの多型を同定し、その多型の頻度が患者群と対照群とで差があることを証明するものである。もう一つはPositional Cloningとして知られている手法で、染色体上の特定の領域が病気と一緒に親から子に伝えられるかどうかを検出するものである。全ゲノムを対象とした連鎖解析により高親和性IgE受容体のある第11番染色体上の座位

や多くのサイトカイン遺伝子の存在する第5番染色体上の座位などにアレルギー疾患との連鎖が認められている。このような検討によりアレルギー疾患は10以上の異なる遺伝子座に関係が認められる多因子疾患であることが判明している[8, 9]。

喘息などのアレルギー疾患の背景であるアトピー素因とは「ダニやスギなど普遍的に存在する物質に対して特異的IgE抗体を持つ」として定義される。学生などの集団でバイアスをかけずに特異的IgE抗体を測定するとアトピー素因保有率が求められる。1960年代中頃にはブリック・テストなどの結果より全体で数%だったと推測されているアトピー素因保有者は、学生でのスクリーニング検査の結果、1970年代後半には20%、1990年代前半には40%となり[10]、ついに2000年のわれわれの調査では東京慈恵会医科大学学生の90%以上に達している。なお、興味深いことに、彼らの10歳上の年齢層、2000年における30歳代のアトピー素因保有率は50%に達しておらず、あきらかな世代間の格差が存在する。なお、アレルギー疾患そのものも、20世紀の50年間で10倍ずつ対数的に増加しており、喘息の罹患率も10%に近づいている[11]。アトピー素因增加の最大の原因是、乳幼児期における細菌感染の減少であるといわれている。細菌と接触する機会が少ないとTh1細胞の発達は刺激されず、幼児期以降、Th2細胞優位のバランスが成立する[12]。我が国の場合、最近の大学生が乳幼児期を過ごした1970年代以降広域性抗生物質が広く使用されるようになっており、確かに急激なTh1細胞体质・非アトピー体质が減少とも呼応するよう思われる。いずれにしても、我が国的小児や青年層におけるアレルギー疾患と遺伝子多型との関連を研究するとき、対照群となる非アトピー群の定義の方法が重大な課題になっているわけである。我が国の青年層以下では、非アトピー対照群は、もはや標準遺伝子多型を代表していないということ、および高齢者の非アトピー対照群の中には遺伝的にアトピーを発症しやすいゲノム配列をもっていたのに、乳幼児期の環境で非アトピー体质に変換してしまった個体が存在していることに注意すべきである。

このような世代間の格差は、肥満などほかのありふれた疾患が、長時間の環境の影響を受け成立するのに対し、アトピー群か非アトピー群の決定は乳幼児期のきわめて短い期間の衛生状態によって左右されることが関与していると思われる。

喘息やアトピー疾患に対するSNP解析といつても、とくに我が国においては、上記の臨床疫学の問題点を理解せず、他の疾患と同様な手法で解析しようとしても徒労に終わる可能性が強い。現代日本では、早期発症の有無などの情報で遺伝的なアトピーと後天的なアトピーを分けたり、また喘息と明らかなライノウイルスなどによる感染症を区別したりするphenotype選定を明確化する必要がある。そのためには、臨床医がこれらのプロジェクトに積極的に参加することが必要である。

2. アレルギー炎症細胞の包括的解析

IgE 抗体産生に関わるアトピーの決定は主として、T 細胞等の免疫系の破綻に起因し、SNP 等の遺伝的要因や免疫システムの完成する乳幼児期の環境が大きく関与する。それに対し、重症なアレルギー疾患に関しては、引き金として、Th1 細胞、Th2 細胞のバランスの乱れはあるものの、本態は持続性の包括的な炎症であり、組織傷害に基づきモデリングが極めて重要な役割を演じている。したがって、これら喘息等重症アレルギー疾患のオーダーメイド医療を目指す場合、遺伝的要因のみならず、病態に応じて関与する細胞群、分子群を包括的に捉え、総合的に判断する必要が生じる。われわれは、喘息等アレルギー疾患の発症から増悪まで、すべての相に関与していると思われるマスト細胞や好酸球等の細胞種について包括的遺伝子発現解析を実施し、ステロイド薬等のアレルギー疾患治療薬の包括的遺伝子発現に及ぼす効果についてデータベースを構築している。その成果の一端を以下に示す。

好酸球は、遅発性喘息反応において、システィニル・ロイコトリエンを遊離し気管支を収縮[13]させ、MBP などの細胞障害作用の強い酵素を放出する[14]ことにより気道過敏性、ひいては疾患の増悪と深く関連していると想定されていた。したがって、好酸球は喘息治療の最大目標であり、好酸球増殖因子であるインターロイキン 5 に対するヒト化モノクローナル抗体に大いなる期待が寄せられていたわけである。しかしながら、その治験成績は動物実験による有効性を示した多くの結果とは正反対のものであった。すなわち、モノクローナル抗体投与により、好酸球は消失したのにも拘わらず、気道過敏性、遅発反応とも全く改善しなかったのである[15]。われわれは、ヒトマスト細胞の包括的遺伝子発現解析している際に驚くべきことを見いだした。すなわち、従来、好酸球特異的と考えられていた MBP がマスト細胞に非常に強く発現されていたのである。そして、マスト細胞顆粒中に蛋白質としても豊富に存在し、抗 IgE 抗体刺激により細胞外に遊離されることも判明した[16]。おそらく、MBP がマスト細胞に存在しないと定義した初期の実験に用いた抗体の特異性に問題があったのではないかと想像されるが、その後の、アレルギー炎症病態に関わる多くの報告は MBP 陽性細胞 = 好酸球ということを前提として考察されており、この発見はアレルギー学の概念に大きな変革をもたらすことと思われる。興味深いことにマウスマスト細胞では MBP 遺伝子は全く同定できず、動物実験と抗インターロイキン 5 療法の治験との成績の解離とも符号する。以前より遅発反応において喘息発作のピークは12時間であるのに対し、好酸球の浸潤は24時間でピークに達するという時間的なずれが指摘されていた。また、花粉症患者鼻汁における好酸球と重症喘息に関する「組織障害性」好酸球の役割についても指摘されていた。所詮、一種類の細胞で複雑なアレルギー病態をすべて説明することはできないが、組織障害におけるマスト細胞の役割に関し

ては実態以上に軽視されていたように思える。

D. おわりに

ゲノム構造が判明し、今や、ゲノム機能、すなわち、SNP やトランスクリプトームを網羅的に解析する技術が驚くべき速度で開発されている。このような技術革命は、20世紀全体で得られたよりも多くの生物学的情報を、われわれにもたらしてくれると期待される。現在、われわれは理研ゲノム解析センター等の施設と共同で喘息発症に関わる包括的な SNP 解析を実施している他、種々の刺激後におけるマスト細胞やアレルギー炎症細胞の包括的解析を行っている。近い将来、オーダーメイド医療の実現のみならず、薬剤効果等の研究は、コンピューター内 (in silico) で数万単位の分子情報を包括的に統合し解析する方法が主流になるであろう。

E. 文 献

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. : The sequence of the human genome. *Science.* 291 : 1304-1351, 2001.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial Sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 409 : 860-921, 2001.
3. Marth GT, Korf I, Yandell MD, et al. A general approach to single-nucleotide polymorphism discovery. *Nat. Genet.* 1999 ; 23 : 452-6.
4. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, et al. Characterization of single-nucleotide Polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat. Genet.* 1999 ; 22 : 231-8.
5. Halushka MK, Fan J-B, Bentley K. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat. Genet.* 1999 ; 22 : 239-47.
6. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nat Genet.* 2000 Jul ; 25(3) : 294-7.
7. Yoshioka K, Matsuda F, Takakura K, et al. Determination of genes involved in the process of implantation : application of Gene Chip to scan 6500 genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jun 7 ; 272(2) : 531-8
8. Barnes KC, Marsh DG : The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol. Today* 1998 ; 19 : 325-32.
9. Shirakawa T, Deichmann KA, Izuhara K, et al. : Atopy and asthma : genetic variants of IL-4 and IL-13 signaling. *Immunol. Today* 2000 ; 21 : 60-4.
10. Nakagomi T, Itaya H, Tominaga T, et al. Is atopy increasing ? *Lancet* 343 (8889) : 121-122, 1994.

11. Jarvis D, Burney P : The epidemiology of allergic disease. Brit. Med. J. 1998 ; 316 : 607-10
12. Erb KJ : Atopic disorders : a default pathway in the absence of infection ? Imm. unol. Today 1999 ; 20 : 317-21.
13. De Monchy JG, Kauffman HF, De Vries K, et al. : Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. Am. Rev. Respir. Dis. 131 : 373-376, 1985.
14. Filley WV, Holley KE, Gleich GJ, et al. : Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. Lancet 2 : 11-16, 1982.
15. Leckie MJ, ten Brinke A, Barnes PJ, et al. : Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 356 : 2144-2148, 2000.
16. Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, et al. : Gene expression screening of human mast cells and eosinophils using high-density oligonucleotide probearrays : Abundant expression of major basic protein in mast cells. Blood 98 : 1127-1134, 2001.

新潟アレルギー研究会

世話人
阿部時也、藤森勝也、五十嵐隆夫、猪股成美、
丸山友裕、松野正知、中俣正美、大石正夫、
鈴木正治、月岡一治、宇野勝次（ABC順）
新潟アレルギー研究会事務局
新潟県加茂市幸町2-9-23
いからし小児科アレルギークリニック
〒959-1313 TEL 0256(58)2250
発行人
中俣正美
日本アレルギー協会北関東支部
新潟アレルギー研究会
住友製薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
日研化学株式会社
編集
共催