

《世界初》  
犬アトピー性皮膚炎治療は次世代へ。



# Allermmune

動物用医薬品 **劇** 要指示

## アレルミューン® HDM

アレルミューンHDMの特長

- 1** 世界初、犬アトピー性皮膚炎の主要アレルゲン Der f 2抗原を使用した次世代減感作療法薬  
遺伝子組換え技術を用いて作製、精製した単一抗原に中性単純多糖であるプルランを結合した、次世代減感作療法薬。
- 2** 組換え型Der f 2-プルラン結合体により、有効性と安全性の向上を実現  
組換え型Der f 2にプルランを結合させることにより、IgE抗体産生抑制とIgG抗体産生増強を確認。
- 3** 臨床試験において、高い有効性と安全性を確認  
臨床試験では臨床症状の改善が認められるとともに、アナフィラキシーショックなど重篤な副作用は観察されず、有効性及び安全性を確認。
- 4** 簡便な投薬プログラムにより、高い利便性を実現  
週1回、計5回ないし6回投与というプロトコルで、従来の減感作療法における、頻回投与、長期治療という煩雑さを克服。



製造販売元  
日本全薬工業株式会社  
福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1

# VETERINARY IMMUNOLOGY

獣医免疫アレルギー学専門誌

## FOR PRACTITIONERS

最先端の  
知識をもって  
病気を治したい、  
「VIP」発刊

VIP<sub>vol.0</sub>

特集

# 犬アトピー性皮膚炎1

動物アレルギー検査株式会社

# VIP

## vol.0

### 獣医免疫アレルギー学専門誌 VIP 創刊にあたって

#### CONTENTS

2015.10

#### 01 創刊にあたって

#### 02 特集

犬アトピー性皮膚炎 1

02 ■ IgE 発見への道のり / 長谷川篤彦

07 ■ IgE と犬アトピー性皮膚炎 / 増田健一

#### 17 連載

Beyond the immunology 1

Dengueウイルスによる疾患 / 市川康明

#### 20 Topics

20 ■ 抗ヒスタミン剤の更新情報 / VIP 編集部

22 ■ 粗抗原でなく、主要アレルゲンを検査して治療すべきか  
 / 日本全薬工業株式会社学術部 地土井安芸子

#### 24 インフォメーション

広告  
表4 日本全薬工業(株)

これまでにわが国では、多くの小動物臨床獣医師向けの雑誌が存在し、いずれも高度でかつ臨床現場で活用できる内容の記事を発信してきました。しかしながら、免疫学に焦点をあてた雑誌は未だにありません。もちろん、それは国内だけの事情ではなく、諸外国を見渡してもこのような雑誌は存在していません。それは何故でしょうか。その理由は簡単です。残念ながら、世界中の獣医師や獣医学研究者が誰一人として、最新かつ複雑な免疫学の情報を臨床現場に分かりやすい形で落とし込むことができなかったからです。

弊社は、「最先端の研究成果から動物医療を変える」という社是のもと、獣医師の先生方や飼い主様たちに、エビデンスに基づく最先端のサービスや製品をこれまでに提供してきました。次世代の犬用アレルギー検査を提供してきたことはもとより、昨年発売を開始した食物アレルギー療法食「ラボライン ピュアプロテイン」、今後サービスを開始する予定のものも全て、最先端の免疫学の研究成果を臨床現場で活用できる形にしたものです。しかし、一方で我々は、このような最新免疫学の成果が臨床現場ではなかなか理解されない現状にも直面してきました。そこで、これら最先端の研究成果をより多くの動物病院の皆様にご理解いただくためには、分かりやすく免疫学の情報を届ける媒体が必要であると考えるようになりました。そして、そのような媒体があれば、獣医免疫学のレベルアップを目指すことも可能であると考えました。

事業としてのみ考えるならば、そのような媒体の発行を既存の出版社にお願いする方法もありますが、それよりもその重要性を最も感じている我々が先陣を切って何かを行うべきであると思います。このような経緯から、これまでに検査センターが商業誌を取り扱うという事業例はありませんでしたが、思い切って弊社が本紙を創刊することといたしました。

皆様がすでにご存知のとおり、獣医学領域の免疫学分野はまだ未解明の部分が多く残されておりますが、一方で人医学における免疫学分野や基礎免疫学は、文字どおり日進月歩で解明が進んでおります。それは、数年前に「真実」として信じていたことが、やがて覆されるという新生のサイクルが綿々と繰り返されているということでもあります。日々の診療業務で忙しい獣医師が、このような目まぐるしい状況変化に遅れずに、正確な情報を収集するのは非常に難しいと考えます。そこで本紙が、最新で、かつ臨床現場に必要な免疫学情報を選別し、わかりやすい形で臨床現場に提供することによって、動物病院の皆様により効率よく正確な免疫学の情報を入手していただこうと考えています。専門雑誌という性格上、ともすればマニアックな情報提供に偏りがちですが、そうはならないよう、初歩的な話題から臨床に直結した記事まで幅広くお伝えしていく所存です。

まずは、この創刊準備号をご拝読いただき、臨床に必要な免疫学の知識の妙味を少しでも味わっていただければ幸いです。よろしくご厚意申し上げます。

獣医免疫アレルギー専門誌 Veterinary Immunology for Practitioners (VIP)

VIP | 0号 第0巻 第0号 (通巻0号)  
2015年9月25日発行 (季刊3、6、9、12月25日発行)

発行所 理研ベンチャー 動物アレルギー検査株式会社

〒252-0131 神奈川県相模原市緑区西橋本 5-4-30  
さがみはら産業創造センター SIC-2 301号

http://www.aacl.co.jp/

会社代表電話 : 042-770-9437

編集部・受注 Fax : 042-770-9438

編集部・受注 e-mail : vip@aacl.co.jp

発行人 増田 健一

編集人 市川 康明

編集 宇都宮奈穂子

編集協力 日本全薬工業株式会社学術部

表紙・本文デザイン・印刷・製本 株式会社創英

Copyright ©2015 AAC Laboratories Inc. All rights reserved.

本誌掲載の記事、イラスト等図版の無断転載および複写を禁じます。

発行人：動物アレルギー検査株式会社 代表取締役 社長 増田 健一

編集人：動物アレルギー検査株式会社 学術部兼編集部長 市川 康明

## 特集：犬アトピー性皮膚炎 1

## IgE 発見への道のり

長谷川 篤彦（東京大学名誉教授）

## はじめに

いわゆるアレルギー現象は紀元前より知られていたとされているが、科学的に追究されるようになったのは 1960 年代に入ってからである。すなわち、1966 年当時、アメリカ合衆国、メリーランド州の Baltimore にあるジョンズ・ホプキンス大学（Johns Hopkins University）で研究していた石坂公成・照子夫妻が IgE を発見した。このことから、アレルギー発現の機序を解明する端緒が開かれた。そこで、石坂公成の「免疫とアレルギーのしくみを探る（サイエンティストライブラリー）」を参照し、この画期的発見の経緯を辿ってみたい。

## 1. IgE 以前

アレルギー現象の発現は古くから認識されていたと考えられる。例えば、紀元前 4～5 世紀、Hippocrates（ギリシャの医学者）は喘息や、山羊の乳とチーズを摂取することで起こる病状を記述している。その後も種々の記載があるが、1819 年に John Bostock（イギリス、1772-1846）が 28 症例の枯草熱患者について記載しており、この報告がアレルギーに関する最初の記載と考えられている。

20 世紀に入ると、先ず 1902 年に Charles Robert Richet（フランス、1850-1935）と Paul Portier（フランス、1866-1962）がクラゲ（一般にイソギンチャクとされているが、多田富雄の「免疫の意味論」にはクラゲの 1 種らしいとある）の毒の研究において、当時想定されていた免疫反応とは異なる現象に遭遇した。すなわち、通常犬に少量のクラゲの毒素を注射すると最初は毒素に対する免疫を誘導し、次に毒性を弱めた毒素を注射しても、犬には抵抗力が出来ているので、軽い症状は現れたとしても間もなく健康に回復して死亡するようなことはなかった。しかし、こうして免疫を獲得したと思われる犬に、普通の犬では無害なごく少量の弱い毒素を注射したところ、その直後に呼吸困難、下痢、下血が発現し、いわゆるショック状態に陥ってわずか数十分のうちに急死した。このような経験を通して、このショックを起こして急死する現象は従来の免疫の考えには合致しないことから、この犬が毒素に対して著しい過敏状態を

呈しているものとして、この現象を anaphylaxis（ana：無、phylaxis：防御）と呼称した。この免疫操作の実験によって免疫と考えていた事実とは逆の現象が発現することを確認したことから、アレルギー解明の道が拓かれた。翌 1903 年、Nicolas Maurice Arthus（フランス、1862-1945）はウサギの腹部皮下に馬血清を反復注射すると発赤し、さらに潰瘍形成が観察されることを確認し、この現象を皮膚局所の過敏状態と考え報告した。この状態を後の 1907 年に Maurice Nicolle（フランス、1862-1932）がアナフィラキシー現象と異なることから Arthus（アルサス）現象として区別した。他方 20 世紀の初めには、牛乳に関する問題がドイツの医学誌に現れ、1905 年に Arthur Schlossman（ドイツ、1867-1932）は牛乳を飲んだ後に発現した急性ショックの症状について報告した。また、同じ 1905 年に Heinrich Finkelstein（ドイツ→米国、1865-1942）も牛乳を飲んだことで死亡した小児の 1 例を発表した。ちなみに、彼は経口的減感作を提唱した最初の人とされている。これらの症例は牛乳による即時型アレルギーの報告である。またこの同じ 1905 年に Bela Schick（ハンガリー、1877-1967）は血清に起因する疾病を血清病として発表している。これらのことを踏まえて、1906 年に Clemens von Pirquet（オーストリア、1874-1929）は、アレルギー（Allergy）と言う概念を提唱した（allos：正常の状態と違ったとか偏ったもの、変じたものの意、ergo：作用、いずれもギリシャ語に由来）。すなわち“異物が生体に一度侵入すると、その物質に対する生体の反応能力が変化する”との

意味で、蜂毒によるショックや花粉症はこの範疇に属するものとされた。なお、Robert Rössel（ドイツ、1876-1956）一門による業績は 1920 年代のアレルギーの病理組織学を牽引するものであった（川喜田の感染論による）。

アトピーについては、1923 年に Arthur Fernandez Cocca（キューバ→米国、1875-1959）と Robert Anderson Cooke（米国、1880-1960）が報告し、1925 年には Hans Zinsser（米国、1878-1940）と John Howard Mueller（米国、1891-1954）が遅延型アレルギーを報告し、1933 年には Marion Sulzberger（米国、1895-1983）がアトピー性皮膚炎を提唱した。1942 年になると Karl Landsteiner（オーストリア→米国、1868-1943）と Merrill Wallace Chase（米国、1905-2004）がリンパ球により伝達される遅延型反応の存在を明らかにしている。

## 2. IgE 発見の背景

## 1) P-K 反応

1921 年に Otto Carl Willy Prausnitz（ドイツ、1876-1963）は食物（魚）に特異体質とされる Heinz Küstner（ドイツ、1897-1963）の血清中に、アレルギーと反応してアレルギー性皮膚反応を起こす物質が存在することを発見した。いわゆる Prausnitz と Küstner による P-K 反応の報告である。アレルギーと反応する抗体様物質が患者血清中に存在するものと予想されたが、血清中には抗原特異的な抗体は証明されなかった。したがって、この不明の物質を単にレアギン（reagin：反応体、感作抗体、同種皮膚感作抗体）と呼称した。

## 2) 免疫グロブリン

一方、生化学が発展したことで、血清中に存在する抗体について物質的性状が追究されるようになった。抗体は硫酸アンモニア塩析法によりグロブリン分画に含まれ、電気泳動法では  $\gamma$  グロブリン分画と関連していることが認められるようになった。そして、その分画は感染時増高し、治癒に伴い正常に復することが見られる事実も確認された。さらに、抗体グロブリンは  $\gamma$  分画のみならず  $\beta$  分画にも存在する場合があることなどが明らかになった。そして、1959 年に Gerald Maurice Edelman（米国、1929-2014）や 1962 年に Rodney Robert Porter（イギリス、1917-1985）が免疫グロブリンの基本構造を解明し、その物理化学的性状が追究され、分子構造やその機能が明らかにされた。相前後して、抗体については、国際的に免疫グロブリンと総称することになり、すなわち、抗体グロブリンは IgG、IgM、IgA、IgE、IgD と

命名された。そして各種免疫グロブリンの産生に關与する遺伝子なども追究されることになる。

しかし、1960 年代の初めには、抗体活性を示すタンパクは免疫グロブリンと呼称されていたが、確認されていたものは IgG、IgM および IgA の 3 種類であった。

## 3. 石坂夫妻の足跡

## 1) アレルギーへの挑戦

1957 年にアメリカ合衆国のカリフォルニア工科大学（California Institute of Technology）の免疫化学の Dan Hampton Campbell（米国、1907-1974）のもとに留学した石坂公成（日本、1925-）は、アレルギー反応は抗原と抗体が反応して形成される結合物が生物学的活性を示して起こるとの仮説を証明しようとして実験を行った。当時は、細胞に結合している抗体に抗原が反応することが刺激になってアレルギー反応が起こるとというのが常識となっていたが、証明されていなかった。そこで先ず、試験管内で抗原と抗体の結合物を作成し、それをモルモットに注射して皮膚反応の発現の有無を検討した。その結果、抗原抗体結合物はモルモットにアレルギー性皮膚反応を起こすが、抗原が抗体 1 分子と結合した場合には活性がなく、抗体 2 分子が同一抗原に結合した時のみ活性を示してアレルギー反応が出現することが判明した。そして、この活性の出現の有無は抗原の化学的性質というよりは、抗体それ自体の種類によって起こることも明かになった。これらの結果から、抗原抗体結合物がアレルギー反応を誘起する活性を示すのは、2 個以上の抗体分子が抗原に結合するためであり、抗体が集合することが反応を誘発するためには必須の問題であると考えに至った。

1959 年、石坂公成はジョンズ・ホプキンス大学に移り、正常の  $\gamma$  グロブリンを化学的な方法で重合させた場合に抗原抗体結合物と同じ活性が誘導されることになるの推測を確かめようとした。この方法によって抗原が抗体を重合させるために作用する事実を確かめることが出来ると考えて実験を行ったのである。その結果、重合させた  $\gamma$  グロブリンが皮膚反応を惹起することを確認した。時を同じくして石坂照子（1926-）はジョンズ・ホプキンス大学の Manfred Martin Mayer（米国、1916-1984）の研究室で実験し、重合した  $\gamma$  グロブリンが抗原抗体結合物と同様に補体と結合することを証明した。これらのことから、補体が抗原抗体結合物に結合するのは、抗原によって抗体分子が重合するために誘導されることが解明された。

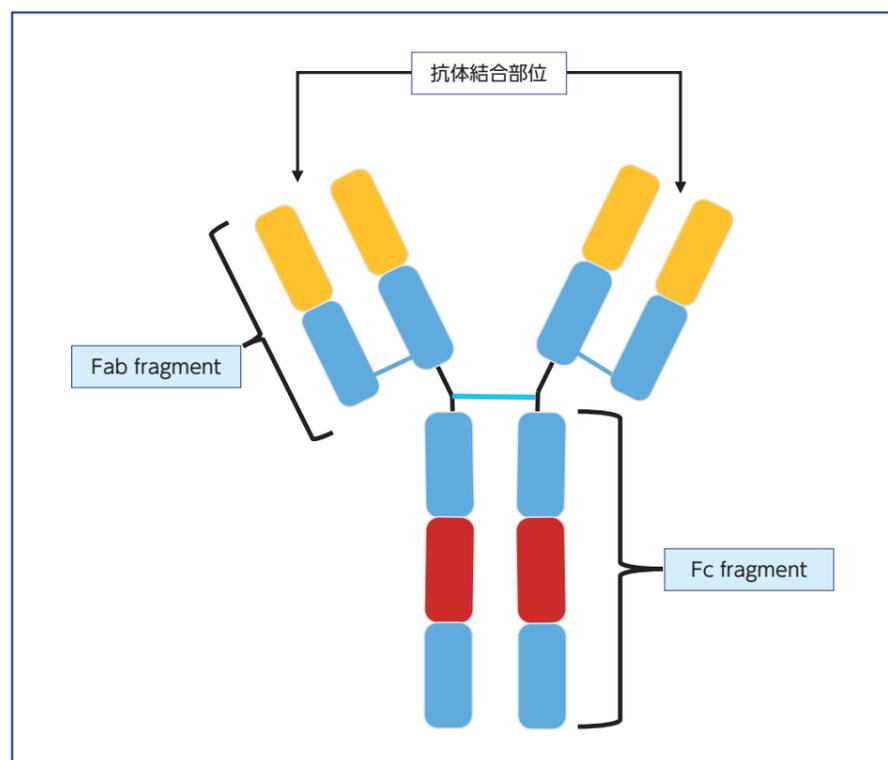


図1 抗体の模式図。石坂公成は、抗原と結合しないFc fragmentの構造で抗体の生物学的性質が決定されることを証明した。

1959年、前述のRodney R. Porterが、抗体をパパイんで分解すると3分画（2個のFab fragmentと1個のFc fragment）に分けられ、その内抗原が結合するのはFab fragmentであると報告した。この時から、免疫学では抗体構造を研究することが課題となった。そこで、石坂公成は抗体構造のどの部分が生物学的活性に関与しているかを確定しようとした。そして、抗原と結合しない部分（Fc fragment）を重合させるとアレルギー性反応や補体結合を起こすが、Fabを重合させてもこれらの活性は認められないことを確認した（図1）。すなわち、抗体の生物学的性質はFc部分の構造で決定されることのできることを証明した。

## 2) IgEの発見

次に、これまでの動物実験で判明した機序がアレルギー患者でも認められるか否かを検討しなければならなかった。そこで、アレルギー患者の血清を正常の人の皮膚内に注射して、翌日その局所にアレルゲンを注射してアレルギー性反応の発現の有無を検討した。その結果、予想どおりに発疹の発現が確認された。以上の結果を踏まえて、この方法を駆使して免疫グロブリン分画の解析を進め、それまで不明であったレアギンの本体を追究した。

1962年にレアギン活性が患者血清中のIgA分画に存在するとの報告が公表された。以来、多くの人々が傍証をあげ、1964年の国際学会では、レアギンはIgA抗体であるということがほとんど定説となっていた。

しかし、石坂らはアレルギー患者のIgA分画に抗IgA抗体を加えて、IgAを全部取り除いてもレアギン活性は消失しない事実を突き止めた。このことから、レアギンはIgA分画中に存在する不純物ではないかと考えるに至った。そして、レアギン活性を示すタンパクは非常に微量であり、血清1mL中に約1μgしか含まれていないことも判明した。したがって、この微量なタンパクを純粋に分離精製するには、計算上数リットルの患者血清が必要となり、性状を確認することは不可能に思われた。

そこで、ウサギを用いてこの未知のタンパクと特異的に反応する抗体を作成させて、そのウサギ抗体を使って未知タンパクを確定することにした。すなわち、レアギンを含む分画で免疫したウサギの抗血清から既知の免疫グロブリンと反応する抗体成分を全部除去し、その後にアレルギー患者の血清に加えてレアギン活性が消失することを確認することによって、その抗血清中にはレアギンに特異的な抗体の存在が証明されることになると考えたわけである。実験を繰り返して、漸く目的のウサギ抗

体が作出され、この抗体と反応するアレルギー患者のタンパクがアレルゲンと結合することが確認された。これにより、新しい免疫グロブリンであると推定されたことから、アレルギー性皮膚反応として発現するErythema（紅斑）のEをとって、このタンパクをγEと命名した。

1966年の春New Yorkの全米アレルギー学会でこの仕事を発表した。その時点では大きな関心事となったが、その後他の研究者が追試してもレアギンに対する抗体を作出できないことから、γEは間違いではないかという疑問が起こった。しかし、石坂らはγEの物理化学的性質を発表し、患者血清中のアレルゲンに対するγE抗体の濃度とレアギンの活性が相関することも確認した。ここで臨床に携わる者の立場から特筆に値すると思われる点は、この一連の研究結果が患者を対象とする臨床分野と直結して得られたものであり、Edward Jenner（イギリス、1749-1823）の種痘の研究結果に相通じる意義があると感じられることである。

その後1967年にS. Gunnar O. Johansson（1938-）とHans Hansson Bennich（1930-）がスウェーデンにおいて骨髄腫患者の血清中に非定型的な骨髄腫に特有なタンパクの存在を確認した。そして、このタンパクがγEに対する抗体（抗γE抗体）と反応することが証明されたため、その骨髄腫はγE産生性の骨髄腫（IgE骨髄腫）と認定された。そのような経過を経て、1968年にスイスヴォー州のLausanne（ローザンヌ）で開催された国際保健機関（WHO）の会議で、γEを正式にIgEと呼称することになった。

## 3) IgEのその後

レアギンの正体がIgE抗体であることが判明したことから、次にIgE抗体がアレルギーを起こす機序が検討された。アレルゲンが体内に入ると、それに対するIgE抗体が産生され、そのFc部分が鼻や目の粘膜などに存在している肥満細胞の表面にある受容体と結合する。そこにアレルゲンが再び侵入すると、肥満細胞に結合しているIgE抗体とアレルゲンが結合して2分子のIgEを架橋することになる。その架橋が刺激となって肥満細胞中に存在する酵素が活性化して、肥満細胞からヒスタミンやロイコトリエン、プロスタグランジンが放出される。これら生理活性物質によってアレルギー症状が発現するのである。このような機序については石坂照子を中心になって解明した。

また、特異的IgE検査法としてRadioallergosorbent test（RAST）、蛍光酵素免疫測定法（FEIA）が開発されキット化されて一般化している。さらに、多数の成分

を同時にかつ迅速に測定可能なプロテインチップなども開発されて臨床検査に応用され、現在アレルギー検査が普及しアレルギーの究明が盛んに行われている。さらに分子生物学の手法を駆使することで、IgEが生理活性物質を誘導してアレルギー現象を誘起する機序の詳細が飛躍的に解明されている。

最後に、蛇足ながらアレルギーに関する主な報告を表示する（表1）。

## おわりに

1890年に北里柴三郎が抗毒素（抗体）の存在を確認した歴史的な業績と、1976年に利根川進が抗体産生の道筋を解明した業績の狭間にあって、免疫グロブリンの一種であるIgEを、アレルギーを誘起する抗体として発見した石坂公成・照子夫妻の功績はアレルギーの科学的研究における先駆けとして高く評価されるものである。以上3つの偉業は、惜しむらくはともに日本国内で成し遂げられたものでなく、外国で行われた研究成果である。今後、国内の研究環境の改善が企図され、日本国内から科学史に燦然と輝く業績が次々に発信されることを期待するものである。

## 参考文献

- 川喜田愛郎：感染論、岩波書店、1964。
- Kay, A.B.: Allergy and Hypersensitivity; History and Concept pp 1-23, in 2<sup>nd</sup> eds, edited by Kay, A.B., Kaplan, A.P., Bousquet, J., Holt, P.G.: Allergy and Allergic Diseases, Wiley-Blackwell Publishing, 2008.
- 鈴木鑑：免疫学血清学の歩んできた道、近代出版、1974。

表1 アレルギーに関する主な報告

西暦	人名：報告
1819	J. Bostock：枯草熱患者を報告
1891	H. H. Robert Koch（ドイツ、1843-1910）：コッホ現象（細胞性免疫）の確認
1893	Emil A. von Behring（ドイツ、1854-1917）：矛盾反応の発見
1902	Charles R. Richet & Paul Portier：過敏反応の発見とアナフィラキシー（anaphylaxis）を提唱
1903	Nicolas M. Arthus：アルサス現象を記載
1905	Bela Schick：血清病を提唱
1906	Clemens von Pirquet：アレルギー（allergie）を提唱
1910	Clemens von Pirquet：「アレルギー」出版
1921	Otto Carl W. Prausnitz & Heinz Küstner：P-K 反応の発見、特異的抗体をレアギンと命名
1923	Arthur F. Coca & Robert A. Cooke：アトピー（atopy）を提唱
1925	Hans Zinsser & J.H. Mueller：遅延型アレルギーを報告
1933	Marion Sulzberger：アトピー性皮膚炎を報告
1942	Karl Landsteiner & Merrill W. Chase：リンパ球伝達を確認
1963	Philip George Houthem Gell（イギリス、1914-2001） & Robin Coombs（イギリス、1921-2006）：過敏症の整理
1966	石坂公成、石坂照子：IgE（レアギン抗体）を単離
1967	S. G. O. Johansson & H. H. Bennich：IgE 骨髄腫を発見

## 特集：犬アトピー性皮膚炎 1

# IgE と犬アトピー性皮膚炎 1

増田 健一（理研ベンチャー動物アレルギー検査株式会社）

### IgE の発見とその特徴

IgE は、1950 年代にはその存在が推測されていたものの、物質特定は長い間されていなかった。当時アレルギー発症患者の血清を原因物質（アレルゲンという）とともに他人の皮膚に注射すると、注射部位に患者と同じような炎症反応を再現できることから、アレルギー反応を起こす作用を持つ物質が血清中に存在することがわかっていった。その物質が特定されていなかったため、レアギンという仮の名前が付けられていた。そして、さ

らに患者血清タンパクを分離して検討すると、アレルギー反応を起こす作用は IgA 分画に存在するため、レアギンはおそらく IgA の亜型であろうと考えられるようになった。しかし、1966 年に石坂公成博士が IgA とは全く別の新種の抗体であることを報告し、皮膚でアレルギー反応（紅斑、Erythema）を惹起する性質から Erythema の頭文字を取って IgE と命名した<sup>1,3</sup>。これによって、IgE は抗体の中では最も最近発見されたクラスの抗体となった。

IgE は IgM や IgG など、その他のクラスの抗体と同

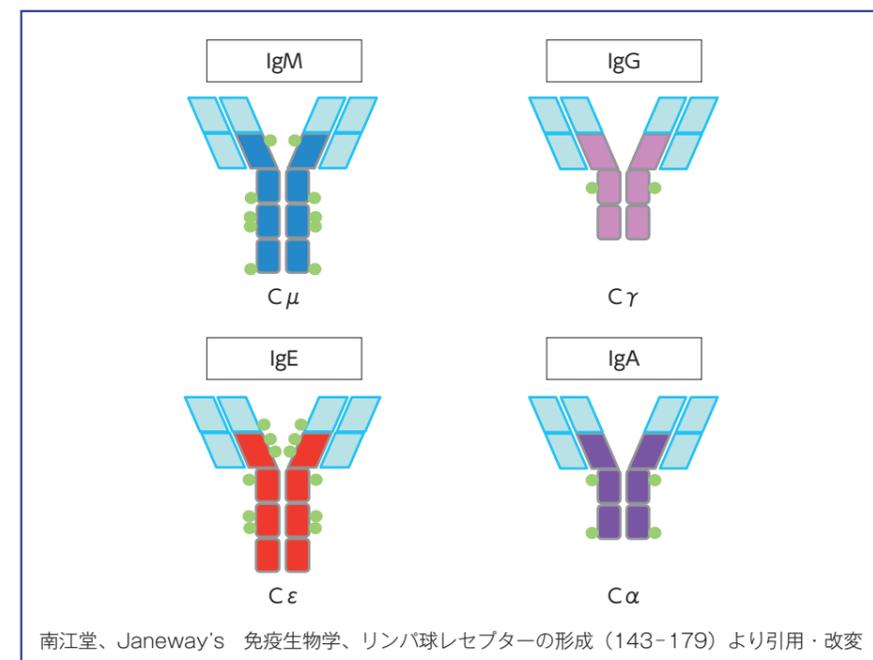


図1 主な抗体のクラス。重鎖部分（C $\mu$ 、C $\gamma$ 、C $\epsilon$ 、C $\alpha$ ）が各クラスで特徴的な部分であり、それぞれ色を変えてある。同じ色の部位は主に抗原（アレルゲン）認識部位を示し、クラス間で同じであることが重要である。緑丸印は糖鎖を示す。IgE は糖鎖を多く持つ。

様に、その構造は定常領域と可変領域から成る Y 字型構造のタンパク質であり、分子量はどの動物種も押しなべておよそ 200 kDa と抗体クラスの中では大きい (図 1)。IgE も他のクラスの抗体同様に、その Y 字型タンパク質は 2 つの重鎖と 2 つの軽鎖がジスルフィド結合することで左右対称となって構成される。

そして、重鎖と軽鎖の先端が一緒になって可変領域を構成し、あらゆる抗原に対応できるようになっている。ここで我々は異物 (抗原またはアレルゲン) が体内に侵入したとき、IgE よりも先に産生される IgM や IgG と同じ可変領域構造を IgE が取ることをよく認識しておかなければならない (図 1)。つまり、体内に IgE が存在するという事は、IgE が認識する抗原に対してすでに IgM や IgG が体内に存在していることを意味する。このことは非常に重要であるが、臨床獣医師はあまり認識していないことが多い。一般に IgE と IgG の血清含有量は IgG の方が 30 万倍以上多いとされており、アレルゲンに対する IgE が血中に存在すれば、同じアレルゲンに反応する IgG は必ず血清中に存在し、しかもその量は少なくとも IgE の数百倍から数千倍は多く産生されているはずである。よって、IgE 検査を行う場合、

この IgG が IgE 検出の邪魔をしてしまうこと (IgG が干渉するという) を研究者は十分に認識すべきであり、臨床獣医師も IgE 検査を評価する際には、どのようにしてこの厄介な IgG の干渉を回避しているのかを開発者に詳しく訊ねるべきであろう。

**重要ワンポイント：** IgE が検出されればその他の抗体クラスもすでに体内に存在する。IgE 検査ではその他のクラスの抗体を誤って検出しないことを担保しなければならない。

### IgE 産生とアトピー素因

アトピーと言う言葉は IgE を産生する異常を持っていることを指す。すなわち、何の症状を出していなくても IgE 産生があれば、アトピーと言って良い。しかし、健全な個体で IgE が全く産生されていない訳ではなく、検査で検出することが困難な非常に微量の IgE は実は産生されている。それでは、アトピーと健全個体の差はどこにあるのであろうか。

IgE は B 細胞が特別なサイトカイン、すなわちインターロイキン-4 (IL-4) を浴びたときに産生される抗体であることは良く知られている。IL-4 を産生する T 細胞を 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) と呼ぶが、健全個体で Th2 細胞が全く存在しないということではない。健全個体においても Th2 細胞は少ないながらも存在し、それが微量の IgE 産生を誘導しているが、血中に検出されるほどの IgE 量は産生されない。なぜなら、これらの IgE 産生 B 細胞はすぐにアポトーシスを起こして死滅してしまうからである。この Th2 細胞は濾胞型ヘルパー T 細胞 (follicular helper T-cell, Tfh) と呼ばれておりリンパ節から外に出ず、リンパ節の中で B 細胞を刺激して抗体産生を促す。しかし、この Tfh が記憶細胞になると (記憶 Tfh)、リンパ節から血中に出ることができ、皮膚などの臓器やリンパ様組織、あるいは他のリンパ節に移動する。そこで記憶 Tfh が IL-4 と IL-21 の両方を産生することで、新たに B 細胞を刺激する (図 2)。IL-4 と IL-21 の両方の刺激を受けると、B 細胞は IgE 産生プラズマ細胞となり、大量の IgE を産生する<sup>4</sup>。したがって、アトピーの個体では、この二つのサイトカインを同時に産生する記憶 Tfh によって、最終的に血中の IgE が十分に上昇してしまうと考えられるようになってきた<sup>5</sup>。したがって、アトピーの素因とは記憶 Tfh が血中に出してしまうことともいうことができ、これまでのような IL-4 産生の素因だけではないことが想像できる。もちろん、イヌでこのような「アトピー」の新しいメカニズムは解析も証明もされていないが、ヒトやマウスのデータからイヌの臨床に合うような情報を外挿して考えると、これまでよくわからなかった現象が理解できるであろう。

### IgE の構造とその検査システム

抗体の定常領域は重鎖のみで構成される Y 字型の胴体部分に相当する。その構造は抗体のクラス毎に異なるため、抗体クラスの判別はここで行う。IgE の定常領域は Cε1、Cε2、Cε3、Cε4 の 4 つの部分から構成されている。とくに Cε3 は他の抗体クラスにはなく、IgE に特徴的であり (図 3)、この部位で肥満細胞上の IgE 受容体 (Fcε 受容体) に結合する (図 4)。IgG など他の抗体と IgE は、Cε3 以外の部位 (Cε1、Cε2、Cε4 部分) はよく似たアミノ酸配列を持っているが、IgE 以外の抗体は Cε3 構造部位を持たないため (図 3)、これらは IgE 受容体に結合することができない。ちなみに、IgE 受容体が IgE のみに結合し、IgG に結合しない性質を利用することで、抗 IgE 抗体を用いずに IgE 受容体の組換えタンパク質を IgE 検出に利用する検査システムがあり (Allercept、Heska 社、米国)、抗 IgE 抗体が IgG を検出してしまうことで起こる偽陽性がないことから、とくに犬では新しい IgE 検査を構築する際の比較検討に利用されている<sup>6</sup>。

IgE の構造は動物種間でかなり異なり、その相同性はアミノ酸配列において 40 ~ 60% 程度とそれほど高くない。そのため、他の動物の抗 IgE 抗体が別の動物の IgE に結合する可能性は低く、動物種間で抗 IgE 抗体を共有して IgE 検査システムを構築することが困難である。より精度の高い IgE 検出系を求めるとすれば、基本的にはその動物種毎に IgE 検査系を構築しなければならない。しかし、IgE 受容体の結合部分のアミノ酸配列に限れば動物種間でその相同性が高いため、IgE 受容体の組換えタンパク質であれば動物種を超えて IgE を検出することができる。ヒトの IgE 受容体の組換えタンパクを用いて犬の IgE を測定できるのはそのためである<sup>7</sup>。

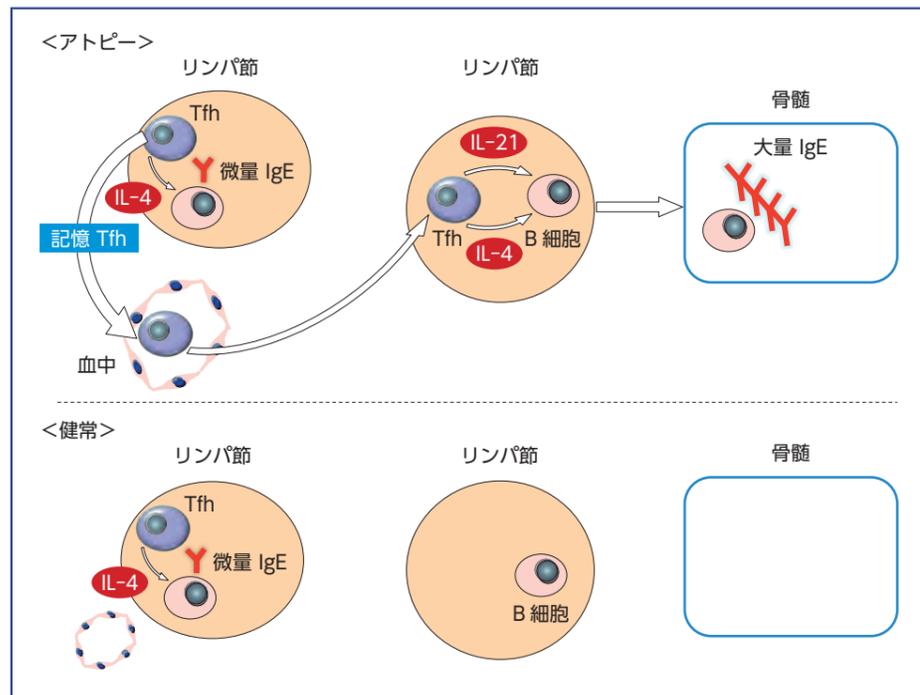


図 2 アトピーの犬では記憶濾胞型ヘルパー T 細胞 (記憶 Tfh) が血中に出て他のリンパ節に移動し、そこで新たに B 細胞を刺激する。記憶 Tfh は IL-4 と IL-21 を同時に産生するため、その影響を受けた B 細胞は骨髄に移動して IgE 産生プラズマ細胞となり IgE を大量に産生するようになる。一方、健全個体では、濾胞型ヘルパー T 細胞は存在するものの、記憶 Tfh にならないため IL-4 しか産生せず B 細胞の IgE 産生を十分に刺激することがない。そのため、微量な IgE は健全個体でも産生されるが、血中で検出されるまでに至らない。

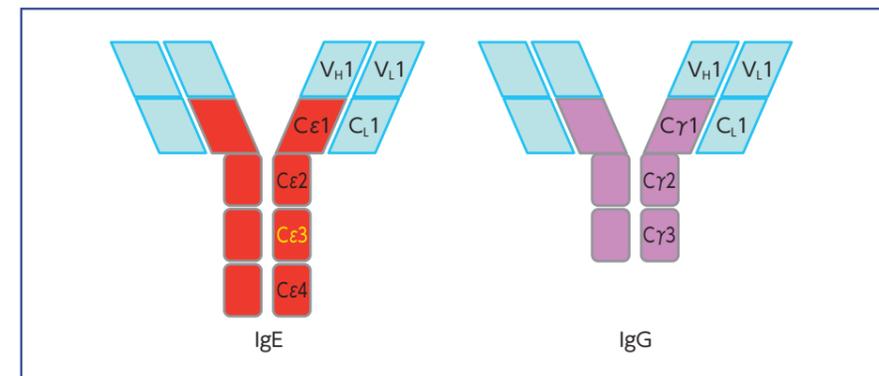


図 3 IgE と IgG の比較。IgE に特徴的な部位は Cε3 部位である。そのほかの部位は IgE と IgG でよく似ている。Immunity, Vol.13, 375-385, September, 2000 より引用・改変

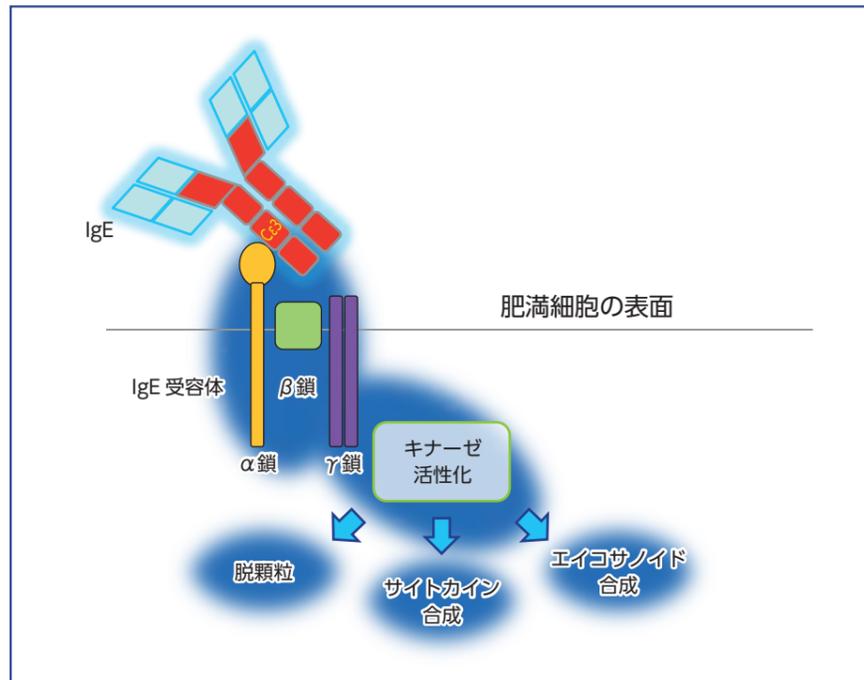


図4 肥満細胞上のIgEとIgE受容体の結合。IgEのCε3部位とIgE受容体のα鎖が結合する。IgE受容体からのシグナルにより細胞内キナーゼが活性化し、サイトカインやエイコサノイド合成、肥満細胞の脱顆粒を起こす。Pamuk, ON and Tsokos, GC. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:222より引用・改変

ただし、組換タンパクを使用する場合、非特異的反応（IgE以外の物質に対する反応、偽陽性反応）が多くなるため、検出感度は低くなることを覚悟しなければならない（つまり、相当高いIgE値でなければ検出困難となる）。

理論的には、IgE受容体の組換タンパク質を用いずに、IgE受容体結合部位を認識する抗IgE抗体を使ったIgEの測定系であれば、動物種間で相互に応用することも可能である。この考えを実現化すれば、一種類の動物のIgE測定系を他の動物種のIgE測定系に応用することができる。しかも、抗体を用いた測定系であるので、組換タンパクのときのような感度の低下を気にしなくても良い。そこで、我々はマウスとイヌのIgEに対して同様に反応して、イヌのIgGに全く反応しないという特殊な抗IgE抗体（CRE-DM）を作製した。CRE-DMによりマウスのアレルゲン特異的IgE定量測定系をイヌIgE測定系に応用することが可能で、イヌにおいてマウスのIgE測定系と同様にアレルゲン特異的IgEの定量測定が初めて可能となった<sup>8</sup>。この方法以外にアレルゲン特異的IgEを定量測定する方法は今のところ世の中に存在せず、この定量測定法の仕組みは動物アレルギー検査（株）特許にもなっているため（特許第5334269号、US8,716,031B2）、他社が無断で利用することはできない。

ヒトのアレルゲン特異的IgE検査でも厳密な定量測定系はまだ存在しないこともあり、この時点でイヌのIgE測定の方がヒトのものよりも一歩先に進んでいるということができる。残念ながら、CRE-DMは、マウスとイヌ以外の動物種のIgEへは反応が見られなかったため、ネコなどその他の動物種のIgE定量測定へ応用することはできない。そこで次に、我々はラット、ヒト、イヌ、ネコのIgEすべて反応し、これらすべてのIgGには反応しない抗IgE抗体をマウスで作製することに成功した（未発表データ）。詳細検討は現在進行中であるが、この抗体を用いればこれら動物種のIgE定量測定系を押しなべて構築することが可能であり、IgEの血中濃度を動物種間で比較することができる。これによって、ネコIgE検査システムを構築できるだけでなく、動物とヒトのアレルギー反応の相違を詳細に解明することも可能である。

**重要ワンポイント：**げっ歯類以外でIgE定量的測定系はイヌで最初に構築された。

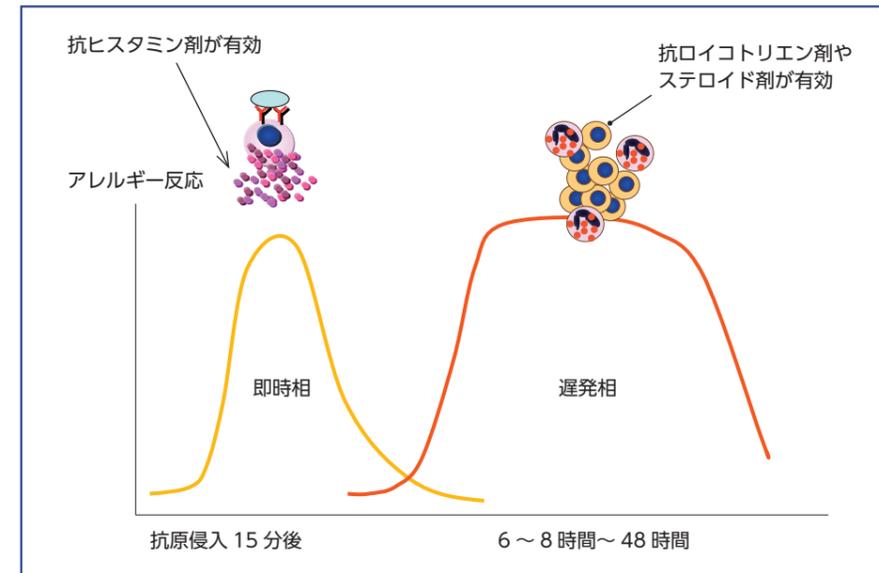


図5 IgEによるI型過敏症反応の二つの相。抗原（アレルゲン）侵入後15分程度で肥満細胞の脱顆粒による即時相反応がまず起こる。続いて、同じ部位に6時間以上経過した後、遅発相反応が起こる。それぞれ炎症性メディエーターが異なるため、前者は抗ヒスタミン剤によって、後者は抗ロイコトリエン剤や副腎皮質ステロイドホルモン剤で抑えなければならない。

### IgE 定量検査システムの効果

イヌにおいてはIgE定量測定系ができたことで、IgEの検査結果をこれまで以上に臨床現場に活かすことができるようになった。第一に、アレルゲン間でIgEの値を比較することができるため、どのアレルゲンが現在の症状発症にかかわっているかを推測することができるようになった（定性検査の測定値をアレルゲン間で比較することは学問上不可）。つまり、最も高値を示すアレルゲンが検査時点におけるアレルギー症状に関わっているだろうと解釈することができる。第二には、IgE値の推移を追うことが可能となったことで、より適確に原因アレルゲンを特定できるようになった。それ以前のIgE検査では陽性、陰性を判断する定性検査であったため、IgE値が陰性から陽性へ、あるいは陽性から陰性へと、大きく上昇あるいは低下しなければその動きを捉えることができず、「IgEは一生に一度測定すれば良い」という間違った観念が植えつけられていた。しかし、IgEはアレルゲン暴露（アレルゲンの体内侵入の程度）によって2～3倍上昇したり、低下したりするため、IgE定量検査であれば、同じアレルギー症状が続いていても、その症状を引き起こす原因アレルゲンの種類が季節によって変化することがわかる。飼い主へもIgEはアレルゲン暴露時にはアレルゲン非暴露時期よりも2、3倍上昇することを説明しておくとうまいだろう。IgE定量検査結果の数値を獣医師が解説することで、臨床においてよりきめ

の細かい治療方針を立てることができる。

**重要ワンポイント：**IgEはアレルゲンの暴露状況によって、すなわち季節によって増減する。IgE検査は症状が出ているときに実施するのが良い。

### IgEが起こすアレルギー反応：I型過敏症

IgEが体内に生じると発赤や膨疹、痒み、くしゃみ、咳、嘔吐、下痢など多彩なアレルギー反応が起こる。1963年にクームスとゲルは免疫の過剰反応を4つの型に分類した。IgEが関与するアレルギー反応はその中のひとつ、I型過敏症に分類されている。

I型過敏症反応はIgEが肥満細胞と結合することで生じ、最終的には肥満細胞の脱顆粒により顆粒中のヒスタミンが組織内に放出されることで炎症反応を引き起こされる（図4）。この反応の代表的な臨床例として、アナフィラキシーショックや犬アトピー性皮膚炎がある。この反応は原因アレルゲンが体内に侵入して即時に開始されるため、即時型反応とも呼ばれる。また、I型過敏症反応には2回の炎症反応が含まれており、炎症が起こる時間によって分類される。アレルゲン侵入後15分程度で最初に起こる反応相を即時相と呼び、続いて5、6時間以降48時間以内に起こる反応を遅発相と呼ぶ（図

5)。即時相の反応は肥満細胞顆粒のヒスタミンによる反応であり、開始後一時間程度で治まってくるが、即時相が起こった部位にはその後リンパ球や好酸球が浸潤してくる。これら細胞は主にロイコトリエンを産生して即時相が起こった部位に新たに炎症を起こす。この炎症が遅発相である。遅発相は即時相よりも反応が強く、しかも長く持続するため、I型過敏症反応がいったん起こるとその治療には即時相を抑制する抗ヒスタミン剤だけでは効かないことに注意が必要である（注、抗ヒスタミン剤は即時相を予防的に抑えることでのみ効果を発揮する）。遅発相を抑えるためには、抗ロイコトリエン剤や副腎皮質ステロイドホルモン剤が欲しい。

**重要ワンポイント：**抗ヒスタミン剤は即時相を予防的にブロックするのみである。

### 高親和性 IgE 受容体 (FcεRI)

肥満細胞表面にはIgEが結合する受容体が発現しており、この受容体を介してIgEは肥満細胞に結合することができる（図4）。この受容体は、好塩基球を除いてその他の細胞には発現していないため、I型過敏症反応のほとんどはIgE-肥満細胞を介した反応となる（注、著者がイヌの好塩基球を分離した経験では、その数はヒトの100～1000分の1以下しか存在せず、イヌにおけるI型過敏症反応はほぼすべて肥満細胞によるものと考えて良いだろう）。

IgE受容体はIgEとの結合力の違いによって高親和性受容体 (FcεRI) と低親和性受容体 (FcεRII) に分類される。肥満細胞に特有の受容体は高親和性受容体であり、IgEと肥満細胞の結合は、高親和性受容体によるものと考えて良い。FcεRIは、3種類の分子が結合して形成されている。α鎖およびβ鎖、二つのγ鎖の3種類の分子が非共有結合で緩く会合する4量体で、細胞外に出ているα鎖とIgEの定常領域の中のCε3領域が結合する（図4）。

**重要ワンポイント：**IgEは肥満細胞表面の高親和性IgE受容体と結合する。

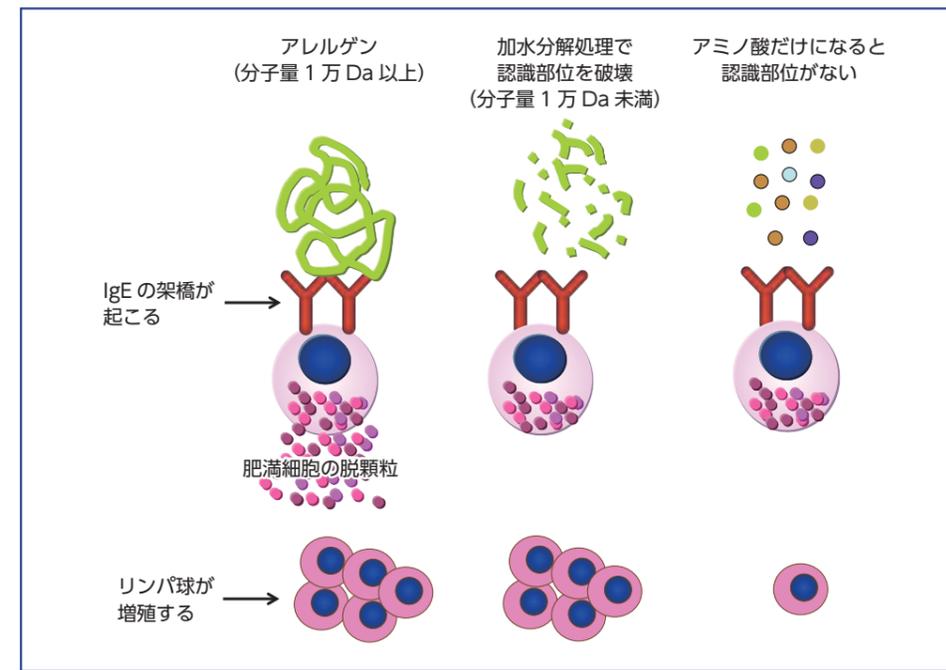
### IgE とアレルゲンの結合

肥満細胞上のFcεRIに結合したIgEがアレルゲンを

捕えると肥満細胞に細胞内シグナルが入り、肥満細胞は脱顆粒する（図4）。しかし、この肥満細胞の脱顆粒はIgEがアレルゲンを単に捕えただけでは起こらない。この脱顆粒を起こすためには、1分子のアレルゲンに結合する肥満細胞上のIgEは少なくとも2分子以上が必要であることがわかっている。このように2分子のIgEが1分子のアレルゲンによってつながる現象を「架橋」と呼ぶ。したがって、1分子のIgEが1分子のアレルゲンを捕えただけでは脱顆粒は起こらない。そのため、肥満細胞の脱顆粒を起こすためには、体内に一つのアレルゲンに結合するIgEは2種類（2クローン以上）以上なければならない。もし、アレルゲンに結合するIgEがたった一種類だけだった場合、たとえ血中のIgE値が高値であっても肥満細胞上でアレルゲンによるIgEの架橋は起こらず、肥満細胞は脱顆粒することがないし、アレルギー反応も起きない。臨床現場で血中IgE値が高値であるにも関わらず、アレルギー症状が全くない場合に遭遇したら、血中のIgEはたった一種類しかないと考えられることもできる。

肥満細胞上で2分子のIgEが同時に1分子のアレルゲンと結合するためには、アレルゲンの大きさは必然的にある程度以上でなければならない。その分子量が1万ダルトンである。そのため、アレルゲンの分子量を1万ダルトン未満にすることで、アレルギーを起こさないようにする手法が取れる。それが加水分解タンパクである。加水分解によってアレルゲンタンパクは1万ダルトン未満にその分子量を低減することができるため、たとえそのタンパクに対するIgEが上昇していても、IgEの架橋が起こらずアレルギーも起こさない（図6）。この理論は製品に応用されておりヒトの牛乳アレルギーの乳幼児用の加水分解ミルクでは、その低分子タンパクすべてが分子量800ダルトン未満である。イヌやネコのアレルギー用療法食で加水分解タンパク食製品があるが、製品によってはその分子量は3000ダルトン未満であったり、1000ダルトン未満であったりするが、ヒトの加水分解ミルクと異なり、その低分子タンパクの含有割合は完全に100%ではないことに注意が必要である。製品ごとに情報が異なり、開示されていない場合もあるため、正確な分子量とその含有割合については各メーカーに問い合わせなければならない。

加水分解によってアレルゲン分子量の低減化は可能であるものの、ヘルパーT細胞はさらに小さい分子を認識するため（図6）、ヘルパーT細胞が関与するアレルギー（IV型過敏症）の場合には、加水分解タンパクはその効果が期待できないことに注意しなければならない。ヒト



**図6** 加水分解タンパクと肥満細胞脱顆粒、リンパ球増殖の関係。加水分解タンパクにIgEの反応は起こらないが、リンパ球の反応は起こる。アミノ酸のみになると両者とも反応しない。

のミルクアレルギーの乳幼児でIgEが関与しないものに対して（すなわちIV型過敏症）、上述の加水分解ミルクを使用しないのはそのためである。イヌでもIV型過敏症の食物アレルギーはその症例が多いため<sup>9</sup>、加水分解タンパクの効能を安易に盲信してはならない。

**重要ワンポイント：**加水分解タンパクの分子量ではIgEの架橋が起こらないため、そのタンパクに対するI型過敏症は起こらない。しかし、その分子量でもIV型過敏症はまだ起こる可能性があるため、食物アレルギーの療法食として万能でないことに注意する。

### IgE の血中半減期と IgE 抗体の記憶

IgEの血中半減期は他のクラスの抗体と比較して短い。教科書上ではヒトで2日であり<sup>10</sup>、イヌやネコではわかっていないが、ヒトを参考にすればイヌのIgE血中半減期は1、2日程度であろうと著者は考えている。そのような短い血中半減期であるから、血中のIgE値がある程度の高値で維持されるためには、IgE産生プラズマ細胞が常にIgEを産生していなければならない。このIgE産生プラズマ細胞のIgE産生スピードはほぼ一定であると考えられており、また薬剤の影響も受けなため、投薬中でもIgE値は影響をうけない。よって、このこ

とからIgE検査を実施するときには副腎皮質ステロイドホルモン剤などの休薬の必要性がないことが理解できる。

IgE産生プラズマ細胞のIgE産生スピードがほぼ一定であることから、血中IgE値の上昇や低下は、IgE産生プラズマ細胞の増減を意味する。つまり、血中IgE値が上昇したらそれはIgE産生プラズマ細胞が体内で増えたということであり、その要因はアレルゲン暴露が起こったということである。すなわち、血中IgE値が上昇した患者はアレルゲン暴露を受けている、低下したらアレルゲン暴露が減ったと解釈することができる。ちなみに、著者の経験であるが、いったん上昇したIgE値は新しいIgE産生プラズマ細胞が追加されない限り（アレルゲン暴露がなくなれば）、徐々に低下し、一般的に犬においては、アレルゲン暴露が無くなってから3カ月頃から緩やかな低下傾向を示し始める（図7）。このことから犬では、骨髄のIgE産生細胞の寿命は最大で3カ月程度と推測しても良いだろう。

このようにIgEの血中半減期は短い、いったん血中IgE濃度が上昇し、IgEが肥満細胞上のIgE受容体に結合すると、IgEは長期間（おそらく数カ月間から1年ほど）にわたり肥満細胞に結合したままで存在することができる。この現象は獣医臨床において減感作療法が奏功した症例でよく経験する。減感作療法によって症状と血中IgEが消失したにも関わらず、その後数カ月か

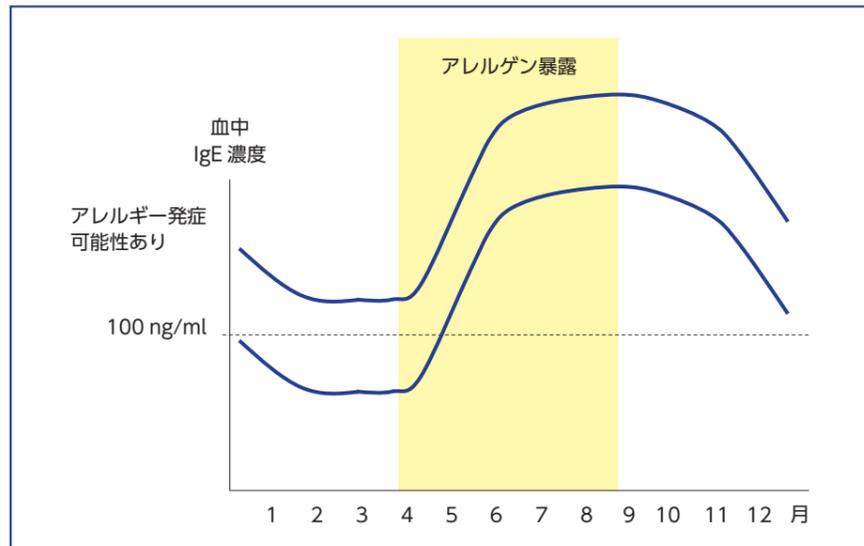


図7 アレルゲン暴露とIgEの推移の模式図。アレルゲン暴露が始まっておよそ1カ月以内に血中のIgEは上昇し始める。暴露最盛期には最も高い値を示し、アレルゲンの季節が過ぎると3カ月目頃に低下傾向を示す。年間を通じて高めの値を維持する場合（上のライン）と、低めの値で推移する場合（下のライン）があるため、獣医師はアレルゲン暴露とIgEの関係を念頭に入れてIgE検査結果を判断しなければならない。

ら1年ほどにわたって皮内反応の陽性反応が検出され続ける。肥満細胞自身もIgE受容体にIgEが結合することにより、IgE受容体から微弱な刺激が入り続けるらしく長く生きることができる<sup>11</sup>。このことから、アレルギー患者においてはIgEの血中濃度上昇は肥満細胞の寿命を延ばしてしまうため、IgEの血中濃度を上げないようにすること、すなわち原因アレルゲンを突き止めその暴露を回避することが肝要である。

**重要ワンポイント：**IgEはいったん上昇するとアレルゲン暴露がなくなっても3カ月程度はその値を維持する。

### IgEが関与する疾患： 犬アトピー性皮膚炎の定義

犬アトピー性皮膚炎という診断名は2004年に設定された比較的新しいものである。当時、それを提案した背景として、イヌでこれまでに使用されてきた「アトピー性皮膚炎」という診断名が、ヒトのアトピー性皮膚炎と混同されることが問題となっていた。そこで、犬アトピー性皮膚炎国際会議（当時）では次のように「犬アトピー性皮膚炎」という診断名を設定した。『A genetically predisposed inflammatory and pruritic allergic skin disease with characteristic clinical features associated

with IgE antibodies most commonly directed against environmental allergens』(原文のまま引用)<sup>12</sup>。日本語訳は、特徴的な臨床徴候を伴う、遺伝的素因による炎症性そう痒性アレルギー性皮膚疾患であり、その臨床徴候が主に環境アレルゲンに対するIgEに関連するものを指す、として良いであろう。臨床現場では、何らかのアレルゲンに対してIgEが上昇していて、かつ、特徴的な臨床症状（いわゆる痒みを伴う慢性の皮膚炎）を呈している場合として良いだろう。

### 特徴的な臨床徴候

特定の部位に痒みを伴う慢性の再発性の皮膚炎のことを、犬アトピー性皮膚炎の定義では「特徴的な臨床症状」と呼ぶ。それは肘の内側、腋下、膝窩などの屈曲部の内側部位、手根部、足根部、趾間部、内股、腹部、外耳炎、頸部腹側、眼や口の周囲、肛門周囲のいずれか、あるいはすべてに皮膚病変がある場合を指す(図8)<sup>12</sup>。さらに、アレルギーの関与を推測するために臨床現場でよく実施する方法であるが、これら皮膚炎が副腎皮質ステロイドホルモン剤の投与に反応して軽減することを確認するのは、補助的に有用である。ちなみに、このような特徴的な部位に起こる一連の症状を「アトピー性皮膚炎」と獣医学では呼んでおり、「アトピー性皮膚炎の犬」というように用いられる。例えば、嘔吐の（嘔吐を呈する）犬、

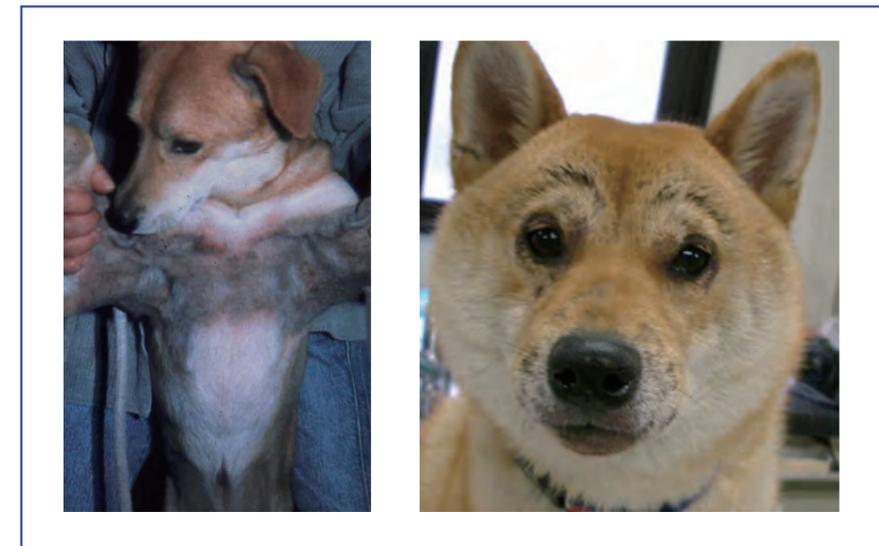


図8 アトピー性皮膚炎の典型的な症状。とくに写真左は身体の内側部に病変が見られ、犬アトピー性皮膚炎の典型例である。写真右もアトピー性皮膚炎の一つであるが、目や口の周囲の病変は食物アレルギーによく見られるものである。

下痢の（下痢を呈する）犬というような使い方である。従来の「アトピー性皮膚炎」という診断名と使い方が異なる点に注意する。

### 診断に適した時期

犬アトピー性皮膚炎はIgEを介して起こる病態であるため、IgE上昇を示すアレルゲンがその原因である。そのため、診断にはIgE検査が不可欠である。そこで、IgE検査を実施してIgEの検出を試みるが、このときIgE検査の実施時期に注意が必要である。確実に診断したい場合には、原因アレルゲンの暴露最盛期が良い。その理由は、アレルゲンの暴露最盛期にはそれに対するIgEは必ず上昇しているはずで、原因となるIgEを検出しやすいためである(図7)。とくにIgE検査の感度がそれほど高くない検査システムを用いる際には、IgEが十分に高い値になってからの検査実施が望ましい。つまり、症状が十分に出ているときの検査実施が賢明であると言える。

IgE検査の検出感度は検査システムごとに異なる。定性検査では健常犬の測定値よりも高い値が異常値として表記されるため、IgEのわずかな上昇を捉えることは難しい（健常犬サンプルに少しでもIgEが含まれている場合があるため）。そのため、IgE濃度の絶対値を把握する、より鋭敏な検査が必要で、それが定量検査である。定量検査を実施した場合、軽微なIgE上昇を捉えることができるため、必ずしも症状の最盛期にIgE検査を

実施する必要は無い。ある程度のIgE値を確認することができれば、原因アレルゲンを獣医師は推測することができるからである。とくに、季節性の症状を持つ犬で冬にIgE検査を実施した場合、アレルゲン暴露の季節を過ぎたことでIgEの血中濃度は低下しているはずであるが、それでもIgE値が最も高値を示すものが原因アレルゲンと推測することができる。

**重要ワンポイント：**症状発症時にIgE測定の方が原因アレルゲンを把握しやすい。IgE定量測定なら病状が治まっている季節でも原因アレルゲンを推測できる。

### まとめ

IgE介在性アレルギー反応によって発症する犬アトピー性皮膚炎の診断は、IgE定量検査ができたことによってIgE血中濃度を数値で把握することが可能となり、飛躍的に進歩した。これによって、ペットオーナーへより詳細に結果を説明することができ、また、アレルゲン回避の方法なども獣医師は指南することができるようになった。このように、アレルギー反応のメカニズムを精密な検査によって理解していくことで、アレルギー診療がより緻密なものとなる。次回には、アレルギーのメカニズムに基づいた、最新の薬剤の使い方などを解説したい。

#### 参考文献

1. Ishizaka K, Ishizaka T. Biologic Activities of Soluble Antigen-Antibody Complexes. X. Skin-Reactive Properties of Allergen-Reagin Complexes. J Allergy 1965; 36:70-83.
2. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 3. Further studies on the reaginic antibody in gamma-A-globulin preparations. J Allergy 1966; 38:108-19.
3. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. J Immunol 1966; 97:840-53.
4. Morita R, Schmitt N, Bentebibel SE, Ranganathan R, Bourdery L, Zurawski G, Foucat E, Dullaers M, Oh S, Sabzghabaei N, Lavecchio EM, Punaro M, Pascual V, Banchereau J, Ueno H. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. Immunity 2011; 34:108-21.
5. 堀内 周、上野 英樹. 濾胞性 T 細胞による抗体産生の制御-アレルギー疾患病因への関与とその機構-. アレルギー 2015; 64:802-8.
6. Lee KW, Blankenship KD, McCurry ZM, Esch RE, DeBoer DJ, Marsella R. Performance characteristics of a monoclonal antibody cocktail-based ELISA for detection of allergen-specific IgE in dogs and comparison with a high affinity IgE receptor-based ELISA. Vet Dermatol 2009; 20:157-64.
7. Stedman K, Lee K, Hunter S, Rivoire B, McCall C, Wassom D. Measurement of canine IgE using the alpha chain of the human high affinity IgE receptor. Vet Immunol Immunopathol 2001; 78:349-55.
8. Okayama T, Matsuno Y, Yasuda N, Tsukui T, Suzuta Y, Koyanagi M, Sakaguchi M, Ishii Y, Olivry T, Masuda K. Establishment of a quantitative ELISA for the measurement of allergen-specific IgE in dogs using anti-IgE antibody cross-reactive to mouse and dog IgE. Vet Immunol Immunopathol 2011; 139:99-106.
9. Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. J Vet Intern Med 2004; 18:25-30.
10. 笹月健彦 監訳、Janeway's 免疫生物学 第7版、南江堂; 2008.
11. Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, Yamagata N, Tsai M, Carbone DP, Liu FT, Galli SJ, Kawakami T. Regulation of mast cell survival by IgE. Immunity 2001; 14:791-800.
12. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Vet Dermatol 2010; 21:233-48.

## Beyond the immunology 1

# デングウイルスによる疾患

市川 康明 動物アレルギー検査株式会社

## はじめに

読者の皆様、VIP 創刊準備号は楽しんでいただけてますでしょうか？ 免疫学はまだまだ発展途上の学問であるため、未解明の部分が多く残っていて、数年後には現在の常識が間違っていたということがあり得ます。これは免疫学だけにとどまらない事象ですが、新事実が発見されることによって、過去に報告されて評価されていたことが否定されることがあるため、常に最新情報を注視し続けることが重要となります。

私のコラム「Beyond the immunology」では、免疫学に関連した論文や、私が参加したシンポジウムや学会などから読者の皆様が興味を持つようなテーマを選び、現時点で最新の情報をお伝えしていきます。なるべく分かり易さを心がけるつもりですが、ご不明の点はお気軽にメール「vip@aacl.co.jp」にてお寄せいただけますと幸いです。

今回は去る 5 月 21 日（木）に国立感染症研究所で行われた第 25 回感染研シンポジウムで聴講したなかから、デングウイルスによる疾患について書かせていただきます。この疾患はとても興味深い免疫事象が関わっています。なお、このシンポジウムは、毎年感染症研究所の設立記念日に行われているものです。また、この 5 月 21 日は野口英世先生の命日（1928 年ガーナで客死、享年 51 歳）でもあります。

## デングウイルスによる疾患

2014年8～10月、代々木公園を中心に160名もの患者（届出数。国内感染事例はそのうち108例）を出して、マスメディアを騒がせたデング熱。このデング熱とは軽症型の疾患名であり、重症型にはデング出血熱という表現と、WHOが推奨している重症デング熱という表現があります。この疾患の原因であるデングウイルスは、日本脳炎ウイルスと同じフラビウイルス科のRNAウイルスで、1～4型の4つの血清型（DENV1、DENV2、DENV3、DENV4）があります。それぞれの血清型間の交差性がなく、各々が独立したウイルスであるともいえるそうです。このウイルスの標的細胞は単球・マクロファージや樹状細胞です。

この疾患の興味深い免疫学とは、すでに一つの血清型のデングウイルスに感染してその血清型に対する抗体が出来ていた場合に、他の血清型が感染すると重症化することがあるというものです。DENV1（2014年に国内で発生したのはこの型）に感染・発症・回復したあとに

他の血清型、例えばDENV2に「再感染」すると、重症化（疾患の顕在化および出血熱）することがあるのですが、これは、最初のウイルスに対する抗体が、2回目のウイルスの感染を助ける、いわゆる抗体依存性感染増強（antibody-dependent enhancement：ADE）\*という現象がおこり、大量のウイルス産生が引き起こされるためです。初感染の際に軽症ですんだ患者さんも、次に異なる血清型のデングウイルスに感染すると重症化する可能性があります。なお、初感染でも重症化することも報告されています。

この他に免疫学的に重要なこととしては、デングウイルスの非構造蛋白質のひとつであるNS1の血清中の量が症状の強さに相関関係にあることや、血液中の補体系の異常活性化が関与しているということがあります。2014年に東京都に届出のあった108例の確定診断に用いられた検査は、NS1検査が51例（47.2%）、IgM検査が60例（55.6%）、PCR検査が94例（87.0%）、それぞれ行われていました。



図1 ネットアイシマカ。一般的にヤブカとも呼ばれる。英名はそのものずばりの Dengue mosquito, yellow fever mosquito。都市部に多く生息しているが日本ではまれ。（写真提供 国立感染症研究所昆虫医科学部）



図2 ヒトスジシマカ。一般的にヤブカとも呼ばれる。東北地方以南に生息し、夏季に活発に活動している。犬糸状虫も媒介する。（写真提供 国立感染症研究所昆虫医科学部）



デングウイルスは、ネットアイシマカ（*Aedes aegypti*、図1）や、ヒトスジシマカ（*Aedes albopictus*、図2）の刺咬により人→蚊→人→蚊の感染環において自然界に存在しています。ネットアイシマカは都市部に多く生息し、ヒトスジシマカは都市部と郊外の両方に生息しています。ヒトスジシマカは日本では東北以南の広範な地域に生息しています。

人はウイルスを保有した蚊に刺咬された後、通常3～7日程度の潜伏期を経て発熱、発疹、疼痛（関節痛）を三大主徴とするデング熱を発症します。特異的な治療法や実用化されたワクチンはないため、輸液や解熱鎮痛薬（アセトアミノフェンが推奨、サリチル酸系は禁忌）などで対処することになります。上述のように、まれに一部のデング熱患者が、出血、ショック症状を呈し、死に至る危険性もありますが、適切な治療により致死率を減少させることができる疾患です。

## デング熱に対するワクチンの開発の問題点（有効性と安全性）

デングウイルスには血清型が4種類もあるため、それぞれの型に有効性をもつワクチンを作ることがとても難しいそうです。現在、ある会社が開発中のワクチンでは、デングウイルスの中和抗体価陽性であったにもかかわらず発症してしまった例があるほか、血清型ごとの有効性がDENV1に57%、DENV2にはたった35%、DENV3に78%、DENV4に75%という状況だそうです。ワクチンはその有効性の他に、免疫持続期間と安全性の確保が問われます。デングウイルスに対するワクチンはその接種後にADEを起こさないことが安全性につながります。しかしながら、デング熱の発症および防御機構には、まだ不明点が残っているため、これらを解明していく必要も残っています。

## おわりに

冒頭に数年後に新事実が発見されることによって、過去の報告が否定されることがあると書きました。野口英世先生は顕微鏡観察を駆使して多くの業績をあげられましたが、後に否定された発表もいくつかありました。野口先生は黄熱病患者からスピロヘータを分離し、これが原因の可能性があるとして発表していましたが、黄熱病の原因はデングウイルスと同様のフラビウイルス科の黄熱病ウイルスであることが後に確認されています。野口先生は、光学顕微鏡という道具の限界に遭遇していたと思われます。道具の限界が学問の限界なのかもしれませんが、その道具も研究も日進月歩で進歩する現代、新知見に一喜一憂しながら免疫学を楽しんでいきましょう。

\* 抗体依存性感染増強（antibody-dependent enhancement：ADE）については、弊社登録病院様に年2回配布しているAACLニュースのアドバンス Vol.13もご参考ください。

# 抗ヒスタミン剤の更新情報

VIP 編集部

先ごろまで弊社関連のセミナーでは、抗ヒスタミン剤を推奨する際、犬でエビデンスが複数あることを理由にフマル酸クレマスチンを紹介しておりました。しかしながら、先日来日した Dr. Thierry Olivry（ノースカロライナ州立大学教授）に確認したところ、フマル酸クレマスチンは犬に経口投与した場合、その血中半減期が短いことを教えてくれました。現在は、ヒドロキシジンやその活性代謝物セチリジンがおすすめであるということです。そこでVIP編集部では、早速文献検索を行って次のようにまとめました。

- 犬においてヒドロキシジンとその活性代謝物セチリジンの抗ヒスタミン剤効果を検討した報告が2本ある<sup>1,2</sup>
- それらの論文によると、ヒドロキシジンは2 mg/kgを1日2回（BID）<sup>1</sup>、セチリジンは1 mg/kgを1日1回<sup>2</sup>で効果があるとしている
- ヒドロキシジン（アタラックス<sup>®</sup>、など）は、人の皮膚科領域では通常成人1日30～60 mgを2～3回に分割経口服用
- セチリジン（ジルテック<sup>®</sup>、など）は、人では1日1回10 mg（最大20 mg）経口（一般的に人の1回用量は体重50 kg換算）

一般的に犬は人よりも薬用量が多目ですが、両薬剤とも同様でした。また、薬剤ごとの1日の投薬回数は犬と人とで同様でした。

ちなみに1つ目の文献では、健常犬6頭にヒドロキシジン2 mg/kg、BIDを静脈内投与と経口投与して評価しています。代謝産物であるセチリジンの半減期は静注が10時間、経口投与では11時間でした。ヒスタミン抑制効果および抗イヌIgE抗体による皮膚反応（強制的に起こす皮内反応）に対する抑制効果は最大8時間だったそうです。用量を2 mg/kg、BID以上にあげても抗ヒスタミン効果は変化しなかったため、この用量でOKというわけです。

文献2は、皮内試験実施の何日前にコルチコステロイドや抗ヒスタミン剤の投与を中止すべきかを調べているものです。健常犬30頭を3群に割り付けて、1週間投薬しています。グループ1は、プレドニゾロン1 mg/kg/dayから漸減。グループ2は、セチリジン1 mg/kg/day。グループ3は、プラセボ。2週目はどの群も完全に無投薬の状態になります。IDT（ヒスタミンおよびコナヒョウヒダニの皮内反応）の1回目は薬剤投与前に行われ、その結果を基線としています。2回目および3回目のIDTはそれぞれ投薬開始1週間目および2週間目に行って基線と比較しています。その結果、グループ1および2では、1週間目（すなわち2回目）のIDTに対する反応は1回目に対して有意（ $p < 0.05$ ）に減少していたというものです。

したがって、セチリジンは1 mg/kg、1日1回で有効な抗ヒスタミン効果が得られるということになります。文献2ではまとめとして、皮内反応を実施するならば2週間前にプレドニゾロンとセチリジンの投薬を中止すべきとまとめています。

ちなみに動物アレルギー検査（株）のアレルゲン特異的IgE検査は、これらの薬剤を投与していても大丈夫としています（血中IgEは薬剤の影響を受けないため）。しかしながら、リンパ球反応検査およびアレルギー強度検査では、ステロイドの投与を2週間前に中止して採血していただくようお願いいたします。

- 1: 2008 *Vet Dermatol.* 19, 348-357. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs.
- 2: 2011 *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 39, 25-30. Effect of prednisolone and cetirizine on *D. farinae* and histamine-induced wheal and flare response in healthy dogs.

表 犬に使用報告がある抗ヒスタミン剤の薬価一覧（参考）

一般薬剤名	製品例	製造会社	薬価（/錠）
クレマスチンフマル酸塩	タベジール錠 1 mg	ノバルティスファーマ	8.3円
ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックス錠 10 mg	ファイザー	5.8円
	アタラックス錠 25 mg		9.1円
セチリジン塩酸塩	ジルテック錠 5 mg	ユーシービージャパン	102.3円
	ジルテック錠 10 mg		82.5円

薬価は医薬品検索イーファーマ参照（2015年7月1日アクセス）

# 粗抗原でなく、主要アレルゲンを 検査して治療すべきか

日本全薬工業株式会社学術部 地土井 安芸子

ハウスダストマイト（House Dust Mite；HDM）とは、チリダニ科のヒョウヒダニ属（*Dermatophagoides*）のダニの総称である。属名の「Derma」は「皮膚」を、「phago」は「食べる」を意味するこのチリダニ属のダニは、住居内のあらゆる場所に生息しており、人や動物の「フケ」や「アカ」を食べて生活している0.3～0.4 mm程度の小さなダニである。肉眼でなかなか目にする事が出来ないが、日本の一般家庭で行われた調査において1 m<sup>3</sup>あたり84～2886匹のチリダニが生息していたとの報告もある<sup>1)</sup>。HDMはアレルギーの原因となる環境アレルゲンのうちで最も重要であり、犬アトピー性皮膚炎においても、抗原特異的IgEの解析の結果、チリダニ属が最も多く感作が認められるアレルゲンであることが知られている<sup>2,3)</sup>。

このチリダニ属には、コナヒョウヒダニ（*D. farinae*）とヤケヒョウヒダニ（*D. pteronyssinus*）が含まれ、HDMとは、コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの2種類だけを考えてまず問題ない。

ヒトのアレルギー患者において、この2種類のダニに含まれる、アレルギーの原因となるタンパク質（アレルゲンタンパク質）についてよく解析されている。アレルゲンタン

パク質とは、IgEを上昇させるタンパク質を指し、節足動物のHDMには数えきれないほどの様々なタンパク質が含まれており、現時点においては23種類のタンパク質がアレルゲンタンパク質として同定されている。ちなみに、アレルゲンタンパク質は、原因物質の属名の略と発見された順番を付けることで命名される。例えば、コナヒョウヒダニのアレルゲンタンパク質で2番目に見つかったものは、Der f 2（*Dermatophagoides farinae*の2番目）と表示される。

1996年に国内の74の施設において、犬アトピー性皮膚炎と診断された165頭の犬で特異的IgEを測定した山下らの研究では、最も陽性率が高かったアレルゲンはHDMであった（90頭、54.5%）。さらに、このHDMに感作された犬90頭について、HDMのアレルゲンタンパク質である、グループ1アレルゲン（Der f 1及びDer p 1）およびグループ2アレルゲン（Der f 2及びDer p 2）に対する特異的IgEの反応性を評価したところ、Der f 2に対する陽性率は74.4%であったことから、Der f 2は犬アトピー性皮膚炎に関与するHDM中の主要なアレルゲンタンパク質であると報告された<sup>4)</sup>（表1）。

表1 ハウスダストマイトIgE陽性犬におけるグループ1及び2抗原の感作犬頭数

ダニの種類	抗原	陽性頭数（陽性率）
<i>D. farinae</i>	Der f 1（グループ1）	40（44.4%）
	Der f 2（グループ2）	67（74.4%）
<i>D. pteronyssinus</i>	Der p 1（グループ1）	7（7.8%）
	Der p 2（グループ2）	20（22.2%）

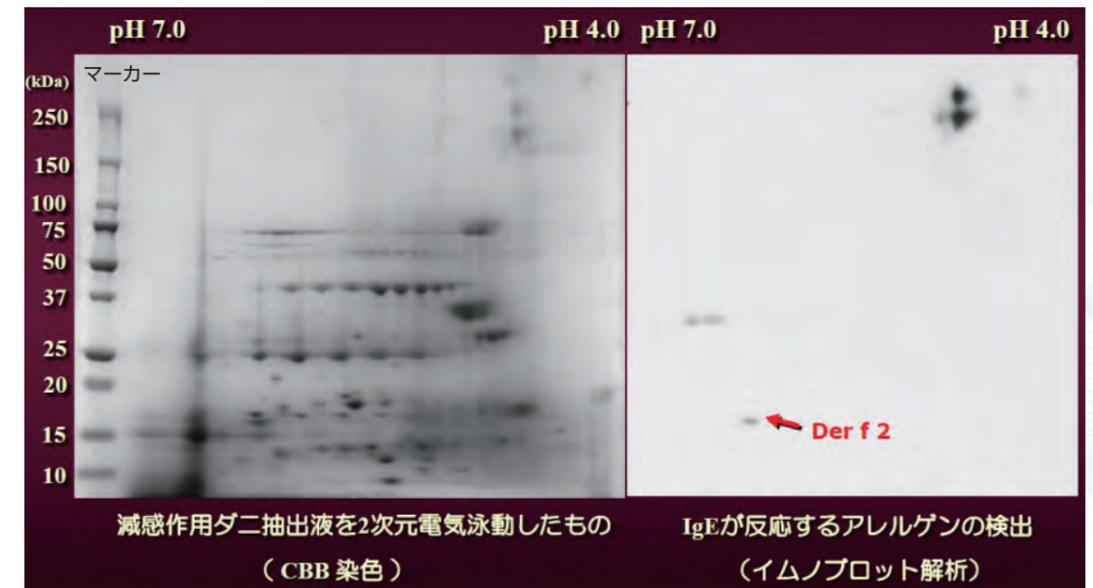


図1 2次元電気泳動法によるアレルゲンスポットの解析

海外で使用されている減感作用コナヒョウヒダニ抽出エキスを2次元電気泳動にて評価した結果、非常に多くのタンパク質スポットを検出した（左、黒点すべてがタンパク質である）。これをメンブランに転写し、IgEが反応するタンパク質だけを確認したところ、アレルゲンタンパク質はごく一部であることが解った（右）。

さらに我々は、2008年から2010年にかけて、犬アトピー性皮膚炎と診断され、血清中のコナヒョウヒダニに対するIgE陽性であった犬において、Der f 2特異的IgE検査を実施した。この結果、半数以上がDer f 2特異的IgE陽性であった。（未発表データ）これは、山下らの報告と同様であり、Der f 2はHDMのアレルゲンタンパク質の中で重要度が高いものであることを確認するデータとなった。

犬アトピー性皮膚炎の治療および再発予防のための減感作用療法用抗原液は海外で販売されているが、これらは全てダニの抽出エキスであり、様々なタンパク質が含まれているため、日本においては動物用医薬品として承認されていない。この抽出エキスにはDer f 2をはじめIgEが反応するア

レルゲンはごく一部しか入っていないことが知られている。（図1）

アレルギーの診療では、検査にて原因となるアレルゲンタンパク質を特定、治療および再発予防を行うことが重要である。とくに、減感作用療法の成功率を上げるためには、原因となるアレルゲンタンパク質を同定し、それを減感作用療法薬として用いなければならない。これにより、動物のみならず人においても問題となっている抗原エキスのロット間のバラツキをなくし、また、アレルゲン以外の不要なタンパク質を投与しないことで、安全性を向上させることが可能である。

## 参考文献

- 1) 高田伸弘, 病原ダニ類図譜 第一版, 1990, 金芳堂
- 2) Masuda K ら, *Vet Immunol Immunopathol.* 2000. 73. 193-204

- 3) 永田雅彦, *日獣会誌* 1999. 52. 658-660
- 4) Yamashita K ら, *J Vet Med Sci.* 2002. 64(8). 673-676

# VIP インフォメーション

## 学会・イベント案内

### ● 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会

活動方針：本会は、アレルギーやアトピー、そして免疫について集中的に情報提供することを通じて獣医医療の発展に取り組みます。講師陣には獣医学を超えた国内外の専門家を選び、最先端の情報を単なる基礎研究成果に留まらず、明日の臨床に直結する形で継続し提供していきます。

次の学会シンポジウムのお知らせ：獣医アトピー・アレルギー・免疫学会 第10回シンポジウムは2015年1月17日（日）に開催予定です。詳細は学会ウェブサイト（<http://www.saaivm.com/>）をご覧ください。

### ● 関連学会大会のご案内

今後の関連する学会の日程をお知らせします。

#### ● 第7回 VEP（耳研）東京大会

その斜頸、実は耳です！ ～知ろう鼓膜の向こう側～

会期：2015年10月18日（日）13:00～18:00

会場：AP 品川 品川駅西口（高輪口）より徒歩3分

<http://www.ap-shinagawa.com/>

参加費：8,000円（当日受付でお支払いください）

事前登録が必要です。お申込・お問合せは VEP 事務局：アニマルクリニックらぶ

TEL&FAX：04-2954-8919 E-mail：mail@ac-rav.com

#### ● 第43回日本臨床免疫学会総会

会期：2015年10月22日（木）～24日（土）

メインテーマ：臨床免疫のイノベーション ～基礎・臨床・分野を超えて～

会場：神戸国際会議場

ホームページ：<http://www.aeplan.co.jp/jsci2015/index.html>

#### ● 第19回日本ワクチン学会学術集会

会期：2015年11月14日（土）～15日（日）

テーマ：「基礎研究者と臨床家のコラボレーション」

会場：名鉄犬山ホテル

ホームページ：<http://www.jsvac19.com/>

#### ● 第44回日本免疫学会学術集会

会期：2015年11月18日（水）～20日（金）

会場：札幌コンベンションセンター

ホームページ：[http://www.jsi-men-eki.org/jsi44/index\\_jp.html](http://www.jsi-men-eki.org/jsi44/index_jp.html)

### ● アレルギー検査とペット保険について

「アレルギー検査を保険適用しているペット保険を教えてください」というご要望を多くいただいておりますので、ペット保険を取り扱っている各社様にアンケート調査を実施いたしました。

ペット保険 STATION などに登録しているペット保険取扱会社様に弊社のアレルギー検査の適用状況アンケートを郵送しました。そのうち、ご回答いただいた会社様の一覧を下記に記します（下記の情報は2015年6月末現在のものです）。

会社名（回答到着順）	動物アレルギー検査（株）の検査の保険適用状況
ペットメディカルサポート株式会社	条件付適用 ・保険責任期間開始後に発症した傷病に限る
アイペット損害保険株式会社	条件付適用 ・アレルギーを疑う症状があり、その症状がアレルギーかどうかを原因追求するための検査は「対象」です。アレルギーを疑う症状が無いのに、検査をする場合は「対象外」です。 例：身体を痒がったり皮膚炎、脱毛などの症状が出ている状態で、原因追求のために検査した場合は対象。飼い主さんが健康診断目的で、検査を希望した場合は対象外。
日本アニマル倶楽部株式会社	条件付適用 ・治療の一環であれば補償対象。具体的な条件は社内規定による
au 損害保険株式会社	条件付適用 ・治療の一環であれば補償対象。具体的な条件は社内規定による
もつとぎゅっと少額短期保険株式会社	条件付適用 ・治療の一環であれば補償対象。具体的な条件は社内規定による
ペット&ファミリー少額短期保険株式会社	条件付適用 ・治療の一環であれば補償対象。具体的な条件は社内規定による
アニコム損害保険株式会社	条件付適用 ・治療の一環であれば補償対象。 ・その他免責事項に該当しないこと。

会社様ごとに条件は多少異なりますが、契約内容に沿った上での検査実施であれば保険適用になるという回答でした。

VIP 創刊号は  
12月20日頃発行予定です  
特集：  
犬アトピー性皮膚炎 2

インフォメーションに情報掲載をご希望の方は、編集部直通 [mail: vip@aacl.co.jp](mailto:vip@aacl.co.jp) までご一報ください。