

山梨科学アカデミー会報



第 48 号

Nov 2019

“令和”に解明したいアレルギーの謎

山梨大学医学部長・教授

中尾 篤人 (免疫学)



私は、自分自身が喘息患者であることもあり、平成元年に医師になってからアレルギーの臨床や研究にずっと携わっています。平成を過ぎ令和時代になりましたが、アレルギーにどのような課題や謎が残っているかについて、花粉症を例にご紹介したいと思います。意外と奥深い花粉症の世界に触れることで花粉症の煩わしい症状が少しでも楽になれば、と思います（ならないか）。

花粉症は、スギやヒノキ、ブタクサなどの花粉に対して免疫系が反応して起こる病気です。免疫系とは私達のカラダをウイルスや細菌などの病原体から守る防御システムで、多種多様な細胞から成り立っています。花粉に遭遇した種々の免疫細胞は興奮しお互いにその情報を伝達しあいます（このややこしい相互作用の図を書くと黒板の端から端まで必要で、多くの学生はこの時点で免疫学を放棄します）。最終的には、花粉に結合する抗体（IgE抗体）という特殊なタンパク質が免疫細胞の1つ（B細胞）から作られます。このIgE抗体は、私達のカラダが外界に接する部分（皮膚や鼻粘膜、気管支、眼球結膜など）に数多く存在する肥満細胞という細胞の表面に結合します。アンテナのようなイメージです。肥満細胞はこのアンテナを利用して自分の周りに花粉がないか探索し、もし花粉があれば即座（数秒以内）にヒスタミンという化学物質を大量放出します。ヒスタミンは神経細胞や鼻水や涙をつくる細胞などに作用し、くしゃみ、かゆみ、鼻水、鼻づまり、涙などを起こします。ドアから家の外に出て花粉を吸い込んだ瞬間くしゃみが出るのはこのためです。免疫系の側からこの現象を眺めれば、体内から花粉を排除しようと健気に努力していることとなります。しかし、細菌などとは異なり花粉は無害なので必要のない反応と言えます。この無意味な(?)反応のおかげで日本では約3人に1人が仕事や学業に影響をうけ、多くの社会的・経済的損失が生み出されていると言われています。

さて、このように花粉症のメカニズムはかなり解明されています。その結果、抗ヒスタミン剤など多くの薬が開発されました。では、花粉症のサイエンスは終わったのでしょうか？実はそうではありません。現在でもまだよくわかっていない謎を列挙します。

1) 花粉はどうやって体内に入るのか？

免疫系の細胞は私達のカラダの中に存在します。よって免疫細胞に認識されるためには花粉は体内に入る必要があります。細菌や寄生虫のように自力で動ける生き物は人間の温暖かつ栄養豊

富な体内環境への侵入を虎視眈々と狙っています。彼らにとって人間のカラダはハワイのような場所です。しかし無生物である花粉はどうやって体内に入るのでしょうか？

ざっくり言えば、現代人は病原体や花粉を体内に入れにくいようなしくみ（バリア）が弱っているため春先など大量の花粉にさらされるとそのうち数%は鼻や眼の粘膜内に受動的に入るようです。バリアの1つは鼻水や涙の量です。これらが多ければ花粉は体内に入る前に洗い流されます。先進国の衛生的な環境がカラダをさぼらせバリア機能を弱らせていると考えられています。したがってバリアを増強するマスクは花粉症の発症予防としても理論上有効と考えられます。まだ花粉症になっていない人も春先マスクをつけましょう。ただしバリア機能低下説はあくまで仮説です。ひょっとしたら花粉など環境中の異物は体内に積極的に取り込まれていて免疫系に常に監視されている可能性もあります。「花粉を舐めて治す」という舌下免疫療法のメカニズムはまだわかっていませんし、アレルギーの元凶がどうやって体内に取り込まれ、その後何が起きているか、についてはまだまだ研究する余地があります。

2) 免疫系はなぜ花粉に反応する？

カラダの中に入った花粉に対して免疫細胞達は複雑な相互作用した結果、花粉に対する抗体をつくります。抗体は細菌やウイルスなどの病原体をやっつけるための大事な武器ですが花粉は病原体ではありません。抗体など作らずスルーすればいいのです。なぜ抗体（特に肥満細胞に結合するIgE抗体）をつくるのでしょうか？

この謎はまだ解決されていません。一説には花粉成分と寄生虫の構成成分との類似性がいわれています。IgE抗体は、ほ乳類以降に出現した抗体で寄生虫や吸血性昆虫（マダニなど）への防御力として進化してきたと考えられています。つまり免疫系は花粉のことを寄生虫と誤って認識しているのかもしれませんが。環境中の無害な物質にIgE抗体が出来るメカニズムの解明が現代アレルギー研究の最も重要な課題の1つです。世界中の多くの研究者が取り組んでいます。ざっくり言えば、IgE抗体が花粉症の元凶なので、これがわかれば花粉症やその他のアレルギー疾患を根本から予防したり治療することが可能になるはずで

3) 花粉症は色々なこと（時間やエモーショナルな心の動き）に影響される。

花粉症の症状は明け方ひどく日中はそうでもありません（あくまで一般論です）。花粉は日中飛ぶので花粉への曝露量ではこの事実を説明できません。また花粉症の症状はストレスで悪化します。学校の定期試験のときには花粉症は確実に悪くなります。逆に、恋愛で浮かれているときや学会発表で緊張しているときはピタッと収まります（あくまで一般論です）。つまり花粉症は時間やエモーショナルな心の動きにかなり影響されます。

私達は、花粉症でみられる症状の時間的変化には、生命活動の24時間周期のリズム（例えば睡眠・覚醒のリズム）を司る体内時計が関与していることを発見しました。体内時計はストレスによる花粉症の悪化にも関係していることも見出しました。また人間のポジティブな気持ちを司

る脳の報酬系（ドーパミン系）が花粉症を軽くすることも見出し論文準備中です。IgE抗体は日本人の石坂公成博士が1966年に発見した抗体で、その後約50年間かけて、花粉-IgE抗体-肥満細胞-ヒスタミン-花粉症症状というメカニズムはほぼ解明されたと考えられていました。したがって50年ぶり！に新たなコントロールのしくみを見出したこととなります。どうして時間や感情と免疫系がリンクするのでしょうか。どういう生物学的・進化的意義があるのでしょうか？面白くないですか？今後も研究のタネは尽きません。

また、このような研究から、乱れた生活を送っている人、睡眠不足の人、ストレスを溜め込んでいる人などは、花粉症が悪化し薬も効きにくくなると私達は考えています。逆に日常生活スタイルや気持ちの持ちようを少しだけ変えるだけで花粉症が軽減できる可能性があります。具体的にどこをどのように変えたらいいのか、それを解き明かすことが今後の課題です。

4) 山梨県はなぜ花粉症日本一なのか？

実は、山梨県は約2人に1人が花粉症で花粉症日本一の県です。最近の調査では、特に小児に増えていて、その結果、喘息まで増加していることが示唆されています。子供の花粉症は成長や学業に影響し、また“アレルギーマーチ”といって花粉症以外の多くのアレルギー疾患の合併につながっていくのでこの問題は深刻で、早急に原因を解明し対策をたてる必要があります。私達は、花粉の量だけでなく、甲府盆地の気温、湿度、風、紫外線などの気候特性、自動車の排気ガスや野焼きなどから発生するPM 2.5などの大気の状態が大きく絡んでいると思っています（電気自動車や燃料電池車の普及は地球温暖化だけでなく花粉症も減らせるはずです）。また山梨県はフルーツ王国なので桃など果物のアレルギーも多く産業構造や食生活も関係しているかもしれません。花粉症日本一を逆手にとって、山梨県の環境状況、人々の生活スタイルの特徴に光をあて山梨県が花粉症日本一である要因を明らかに出来れば、山梨県民だけでなく日本全体の福祉、また今後のアレルギー研究の発展にとっても非常に有益であると考えています。

最後に、本拙文を読まれ、もしアレルギーの解明や対策にご興味を持たれた方がいれば遠慮なく私までご連絡ください（anakao@yamanashi.ac.jp）。研究者でも自治体や企業の方でも、さらに山梨科学アカデミーに参加している小・中・高校生でも大歓迎です。ぜひ一緒に世界中の誰もやっていない面白い研究をしてアレルギーで悩む人を減らしましょう（研究室ホームページ：https://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/para0imm/）。