

アナフィラキシー発症とそのメカニズム — マウスアナフィラキシーモデルを用いた検討 —

椎葉大輔*¹ 加藤保子*² 矢野博己*³

要 約

アナフィラキシーは、I型アレルギー反応によって引き起こされる全身性の疾患である。マウスアナフィラキシーモデルの確立により、免疫グロブリンや炎症性細胞をはじめとする多くの関連因子が関与することが明らかとされてきた。特に、IgE及び肥満細胞を介した「IgE依存性経路」は、その他のI型アレルギーにも見られる応答経路であり、主要な応答経路であることが指摘されてきた。一方で、近年マウスアナフィラキシーにおいて、IgE及び肥満細胞を必要とせず、IgG及びマクロファージによって引き起こされる経路が報告されるなど、誘導経路は1つではない可能性が指摘され始めている。今後は個別因子に的を絞ったモデルを用いて検討することで、より詳細な知見が得られるものと期待される。

はじめに

アナフィラキシー(anaphylaxis)は、全身性アレルギー反応の一つである。その語源は、複数回目の毒素刺激に対して、生体に対する毒性が減退するどころか逆に増強してしまう現象を観察したフランス人生理学者 Charles Robert Richet が、この現象を「an(可逆的な)-phylaxis(防御)」として提唱したことに由来するとされる^{1,2)}。現在、アナフィラキシーに関する研究は、ヒトを対象とした疫学調査及び症例報告と実験動物を用いたメカニズム研究が主に行われているが、全容解明には至っていない。マウスにおけるアナフィラキシー発症にはヒトアナフィラキシーと共通する因子が多く存在するとされる。そのため、マウスアナフィラキシー発症機序に関する報告を整理することで、ヒトアナフィラキシー解明の糸口になると考えられる。本稿では、マウスを用いたアナフィラキシー研究について紹介する。さらに、ヒトとマウスの相違点を含めた今後の研究課題について考察する。

アナフィラキシーとは

アレルギー性疾患は、その発症メカニズムから I-IV型までに分類することができる(Coombs &

Gellの分類)^{3,4)}。そのうち、I型は外部より生体内に侵入した異物(抗原)によって引き起こされること(外因性抗原依存性)、抗原曝露後速やかに発症すること(即時性)、抗原特異的免疫グロブリン(immunoglobulin: Ig)が必須であること(抗体依存性)などの特徴を持つ^{5,6)}。アナフィラキシーはI型アレルギーに分類される全身性疾患であり、時に生命を脅かすようなショック状態(アナフィラキシーショック)に陥ることがある。I型アレルギー反応自体をアナフィラキシー型と記述している一部論文・書籍も存在するが、本稿ではI型アレルギー反応によって引き起こされる全身性疾患をアナフィラキシーとして論ずる。さらに、アナフィラキシーと同様の症状を呈しているものの、その反応に抗体が関与していないと考えられるものはアナフィラキシー様症状と呼ばれる^{7,8)}。

アナフィラキシーにおける主な抗原曝露経路としては、食物など経口摂取による曝露によるもの^{9,10)}、薬品など皮膚・粘膜を介した非侵襲的曝露によるもの¹¹⁾、ズズメバチに刺されるなど侵襲的曝露によるものなどがある¹²⁾。ただし、いくつかの薬品及びハチ毒アナフィラキシーは、必ずしも抗体が関与していないため、厳密にはアナフィラキシー様反応である。また、食物を摂取した後に運動すること

*1 川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究科 健康科学専攻 *2 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科

*3 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科

(連絡先) 椎葉大輔 〒701-0193 岡山県倉敷市松島288 川崎医療福祉大学

E-Mail: dshiva@mw.kawasaki-m.ac.jp

でアナフィラキシーを発症する，いわゆる食餌依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis; FDEIA) と呼ばれる症例も報告されている^{13,14)}。

アナフィラキシーの主な症状としては，血管透過性上昇により引き起こされる血管性浮腫¹⁵⁾，血圧低下が原因と考えられる呼吸循環障害¹⁶⁾などが知られているほか，吐き気，蕁麻疹，喘息，意識障害なども報告されている^{17,18)}。

ヒトアナフィラキシーの現状

近年，日本におけるアナフィラキシーが原因とされる死亡事故件数は50件以上にのぼるとも言われている。また，学校現場では，多くのアナフィラキシーが幼少期に見られることから，学校給食を含む学校生活内でのアナフィラキシー発症への対応が重要視されている。日本小児アレルギー学会では「食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル」を作成し，公表している¹⁹⁾。それによると，I型アレルギー症状初期に見られる口腔違和感の段階では口内洗浄を，局所的な発赤や蕁麻疹が現れた場合は抗ヒスタミン薬を，アナフィラキシー反応がでた場合にはエピネフリン投与が推奨されている。日本内外の対処療法を報告した先行研究やガイドラインにおいても，同様に抗ヒスタミン薬やステロイド薬と並んで，エピネフリン投与を推奨している^{20,21)}。一方で食物アナフィラキシーにおける予防・治療に関しては，アレルゲンを特定する「食物除去試験」，特定したアレルゲンを摂取・接触しない物理的方法²¹⁾，低容量アレルゲンを繰り返し体内に投与し，アレルゲンに対する感受性を弱めていく「減感作療法」などの処置がとられる。「減感作療法」は，アレルゲンと思われる抗原を微量ずつ患者に投与し，抗原に対する反応性を減衰（免疫寛容）させる方法で，成功例も報告されている^{22,23)}。例えば，Kerzl Rらは，キウイフルーツアレルギー患者に対する減感作療法成功例を報告している。この報告では，キウイ抽出液を舌下に添加し，1分間保持した後飲み込ませる方法で，濃度及び容量を段階的に増加させた。最終的に患者は1 cm³のキウイフルーツを食べてもアナフィラキシー症状を呈さなくなったと報告している。一方で，村山らの報告で述べられているように，この「減感作療法」は時間・コストがかかる上，アレルゲンを投与するためアナフィラキシーを発症するリスクが伴うなど問題点が存在する²⁴⁾。

では，どのようにしてアナフィラキシー発症に至るようなアレルゲン感受性の亢進が引き起こされる

のであろうか。これに関しては「マウスにおけるアレルゲン感受性亢進メカニズム」の項で詳しく言及するが，生体内で拮抗関係にあるとされる細胞性免疫と液性免疫バランスが考えられる²⁵⁻²⁷⁾。また，この免疫応答バランスの変化については，感染症の減少により，体液性免疫反応が亢進したため，アナフィラキシーを含むI型アレルギーが増加したとする説（衛生仮説）が提唱されている^{28,29)}。衛生仮説では，先進国は衛生環境が良く，感染症が少ないため細胞性免疫反応が抑制されていると考えられる。しかしながら，近年その先進国で細胞性免疫の異常亢進が原因と考えられるI型糖尿病患者が増加するなど³⁰⁾，必ずしも衛生仮説では説明がつかない報告もあり，不明な点が多い。

実験動物（マウス）を用いたアナフィラキシー研究の意義と方法

全身性アナフィラキシー発症メカニズムに関する研究は，その多くが動物，特にマウスを用いた系により行われている³¹⁻³⁶⁾。マウスにおけるアナフィラキシーの発症は，ヒトアナフィラキシーと同様の抗体，細胞や化学伝達物質がよって引き起こされていると考えられている^{32,37)}。そのため，マウスを用いた研究から得られる知見は，ヒトアナフィラキシーメカニズムの解明及び新規治療法確立の一助になるものと考えられる。さらに，マウスを用いた研究は，全身性の反応を検討することが出来る点や^{38,39)} 遺伝子改変マウスや遺伝子変異マウスなどを用いることにより，特定因子の関与を評価する^{40,41)} といった詳細な検討が出来る点で有用である。

マウスを用いたアナフィラキシーの研究には，マウスに抗原曝露することによりマウス自身に抗体を産生させ，再度抗原曝露することによりアナフィラキシーを発症させる能動のアナフィラキシー (active anaphylaxis)^{33,40)} と，ある抗原の特異的抗体を投与し，その後その抗原曝露することによりアナフィラキシーを発症させる受動のアナフィラキシー (passive anaphylaxis)^{32,38)} がある。前者はマウス自身で抗原に対する感受性を獲得することから，アナフィラキシー発症に至る抗原感受性亢進メカニズムについて明らかにすることが出来る。しかしながら，発症に関して，特定の抗体あるいは化学伝達物質の関与を詳細に検討することは困難である。一方，後者では，既知の種，量の抗原や抗体を用いてアナフィラキシーを誘導出来ることから，発症に関わる因子の特定に適している。従って，同一のマウス種，抗原を用いて，能動/受動のアナフィラキシーの両面から検討することにより，抗原感受性亢進メカニズ

ムや発症に関わる因子の検討など、より詳細な情報を得ることが出来るものと考えられる。

マウスにおけるアレルゲン感受性亢進メカニズム

アナフィラキシーには抗体が必須であるため、初回抗原曝露時には発症しない。アナフィラキシーの発症は、初回抗原曝露後、何らかの原因で体内の抗原特異的抗体産生が亢進し抗原に対する感受性が高まり、再度抗原曝露を受けることによって引き起こされるものと考えられる。この抗原特異的抗体産生誘導には、ヘルパー T (Th) 細胞のサイトカインパターンバランス (Th バランス)、即ち生体内における選択的な免疫応答亢進が関与しているものと推察され、マウスの active anaphylaxis 研究に用いられる抗原高感受性マウス作製もこの原理に基づいている。

Th 細胞は、胸腺で成熟し全身に供給される T リンパ球の一つで、CD3CD4陽性細胞である。Mosmannらは Th 細胞には大きく分けて 2 種類 (Th1, Th2) が存在すると報告した⁴²⁾。即ち、Th 細胞は、供給当初は抗原情報をもたないピュアな細胞 (ナイーブ T 細胞) であるが、その後 Th1 または Th2 に分化し、異なるサイトカイン分泌パターンを示すというものである。また、その両者のバランスが生体における免疫応答に強く影響することが報告されている。Th1 細胞は主にインターロイキン (interleukin; IL) -2、インターフェロン (interferon; IFN) - γ 及び腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) - β を産生し、細胞性免疫を誘導する⁴³⁻⁴⁵⁾。一方、Th2 細胞は、IL-4、IL-5、IL-9 及び IL-13 を産生し、体

液性免疫を誘導することが知られている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。また、IFN- γ はナイーブ T 細胞の Th2 分化を、IL-4 は Th1 分化をそれぞれ阻害することから、両者は相反する関係にあると考えられている^{49,50)}。アナフィラキシーは、Th2 細胞により誘導される Ig が関与することから、Th2 型免疫疾患であると考えられている。

筆者らは、Th2 細胞応答がアレルゲン特異的 Ig 産生に及ぼす影響を観察するため、Th2 細胞応答を阻害するとされる大腸菌細胞外膜構成成分リポポリサッカライド (lipopolysaccharide; LPS) を用いて、Th2 誘導性 OVA 特異的 Ig 産生の変化について検討した⁵¹⁾。その結果、OVA 感作前に LPS 投与した野生型マウスは、LPS 非投与群と比べ OVA 感作による Ig 産生亢進が顕著に抑制された。LPS は、マクロファージや樹状細胞といった抗原提示細胞上に発現する Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) 4 を介して Th1 誘導サイトカイン IL-12 及び IL-18 を産生することにより、Th1 細胞応答を亢進することが知られている^{52,53)}。実際に、筆者らの検討で、TLR4 変異型マウス由来のマクロファージを LPS 刺激しても、IL-12 は産生されなかった。また、野生型マウスで観察された LPS による Ig 産生抑制効果は、TLR4 変異型マウスにおいて減弱または消失した。さらに、LPS では Ig 産生抑制効果が見られない TLR4 変異型マウスにおいても、リコンビナント IL-12 投与により野生型マウス同様の Ig 抑制効果が観察された。これらの結果から、LPS による Th2 誘導性 OVA 特異的 Ig 産生抑制メカニズムは、APC 及び

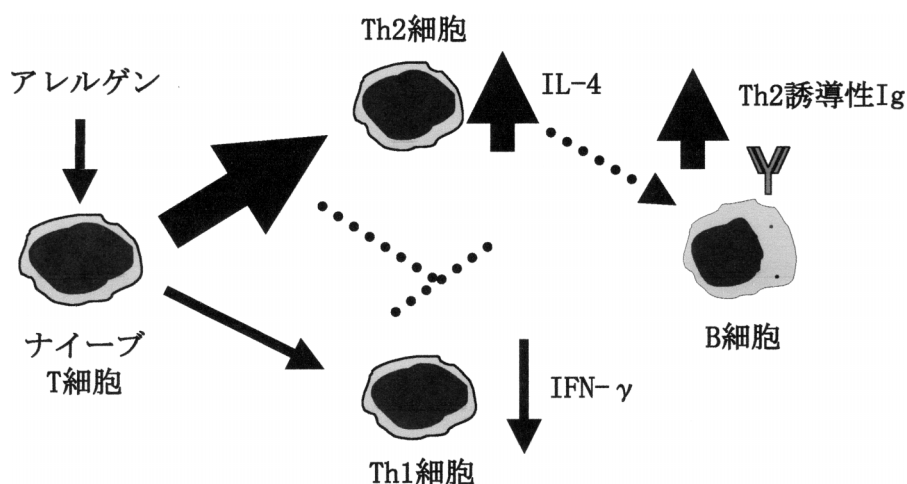


図1 アレルゲン感受性亢進のメカニズム。抗原提示細胞により抗原提示を受けたナイーブ T 細胞は、Th1 細胞 (下) 又は Th2 細胞 (上) に分化する。分化には、サイトカインを含む周辺環境が強く影響する。アレルゲンに対する I 型アレルギー応答亢進には、Th2 細胞応答亢進により誘導されるアレルゲン特異的抗体が関与する。IL; インターロイキン, IFN; インターフェロン, Ig; イムノグロブリン

IL-12を介して、引き起こされていると考えられた。現在、Th細胞はこの2種類の他に、炎症反応に関与するとされるTh17細胞^{54,55)}及び免疫寛容に関与するとされる調整型T (Treg)細胞の存在^{56,57)}が報告されているが、Th1/Th2バランスは依然として重要な概念であると考えられる。

マウスアナフィラキシーにおける 発症経路とメカニズム

アナフィラキシーの発症機序は、同じI型アレルギー性疾患であるアレルギー性喘息やアトピー性皮膚炎に比べ、シンプルであるとの意見がある³⁷⁾。アレルギー性喘息やアトピー性皮膚炎ではTh2関連抗体によって引き金が引かれるものの、その後の症状の増悪は炎症反応を含むTh1応答も関与した複合的免疫応答である。一方、アナフィラキシーは、抗原特異的Ig産生亢進などにより抗原感受性亢進した状態で、アレルゲンに再曝露されることにより、Igを介して肥満細胞、好塩基球やマクロファージといった炎症性細胞が刺激され、細胞内に保持している化学伝達物質を放出することで引き起こされる。

マウスにおけるアナフィラキシー発症メカニズムには2種類の誘導経路があることが知られている³⁷⁾。1つはIgE-肥満細胞を中心とするIgE依存性経路(IgE-dependent pathway)である³⁸⁾。IgE依存性経路では抗原特異的IgEが肥満細胞及び好塩基球上に発現する高親和性IgEレセプター(FcεRI)に結合し、アレルゲンによって複数のIgEが架橋さ

れ、細胞からの脱顆粒を引き起こす。それによって放出されるヒスタミン・ロイコトリエン及び血小板活性化因子(platelet-activating factor; PAF)といった化学伝達物質が血管内皮細胞、平滑筋及び分泌腺に作用することによって引き起こされる³⁷⁾。中でもヒスタミンはこの系における応答の中心的な役割を担っている³²⁾。ヒスタミンは、ヒスタミン受容体であるH受容体によって認識・作用することが知られており、現在までに1-4型が確認されている^{58,59)}。先行研究における、IgEを用いた受動的アナフィラキシー実験において、H1受容体拮抗剤であるピリラミン(Pyrimilamine)並びにH2受容体拮抗剤であるシメチジン(cimetidine)投与により、アナフィラキシー症状が抑制されることが報告されている³⁸⁾。

一方、マウスにおいて、IgE及び肥満細胞を必要とせず発症する経路も存在することがIgE遺伝子欠損マウス(IgE-deficient mouse)及び肥満細胞欠損(mast cell-deficient)型であるW/W^vマウスを用いた研究により明らかとされた(IgE非依存性経路; IgE-independent pathway)^{40,41)}。このIgE非依存性経路は、主にIgG-マクロファージが中心となり発症する^{32,37)}。そのメカニズムは、IgE依存性経路と同様に、抗原特異的IgGによって架橋され、マクロファージより化学伝達物質が放出される³⁷⁾。ただし、IgE依存性経路とは異なり、IgE非依存性経路ではヒスタミンは関与せず、主にPAFによって引き起こされると考えられる。実際に、IgGを用

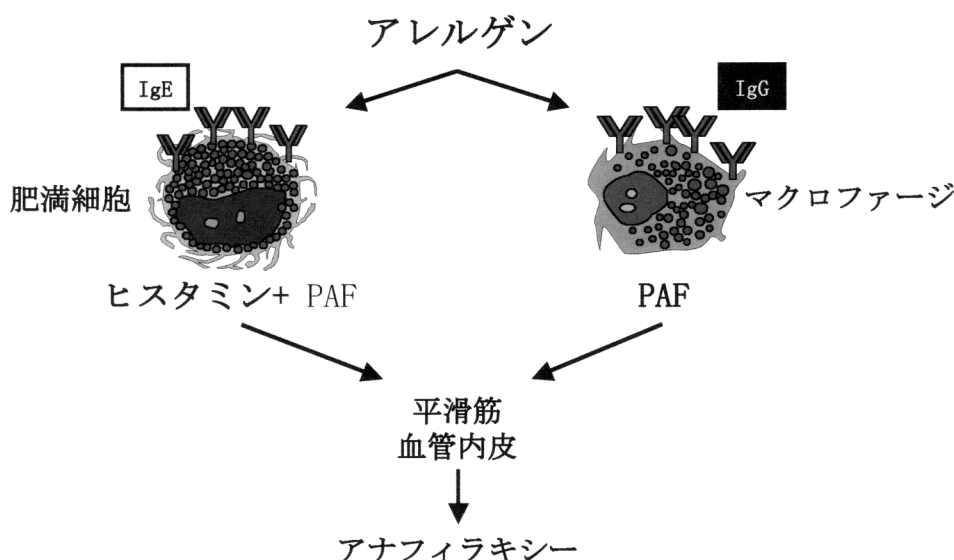


図2 マウスアナフィラキシー発症メカニズム(Finkelmanら³⁷⁾より改変)。マウスアナフィラキシー誘導経路には、IgE-肥満細胞が関与する「IgE依存性経路」(左)とIgG-マクロファージが関与する「IgE非依存性経路」(右)が存在する。IgE依存性経路では、ヒスタミンが主な化学伝達物質であり、IgE非依存性経路ではPAFが主因子である。IgE; イムノグロブリンE, IgG; イムノグロブリンG, PAF; 血小板活性化因子

いた受動的アナフィラキシー実験を行った先行研究では、血中 PAF 濃度が増加するのに対して、ヒスタミン濃度の上昇は観察されない⁶⁰⁾。また PAF 受容体拮抗剤処置により、アナフィラキシー症状の一つである体温低下が完全に抑制されることが報告されている⁶⁰⁾。

筆者らは、C3H/HeN マウスを用いて能動的アナフィラキシーにおけるヒスタミン及び PAF の影響について検討した⁵¹⁾。その結果、前述の LPS 前投与マウスではアレルゲン再曝露時のヒスタミン放出が抑制されるが、マウスアナフィラキシー症状の 1 つである直腸温低下は抑制されなかった。さらに、この直腸温低下が PAF 受容体拮抗剤によって有意に抑制された。さらに、筆者らが行った BALB/c を用いた実験でも、マウス能動的アナフィラキシーにおけるヒスタミン受容体阻害では、その抑制効果がほとんど観察されなかった。一方で、PAF 受容体阻害では、非阻害群と比べ有意なアナフィラキシー症状抑制が観察された。この結果については、先行研究で報告されている、マウスにおける IgG 依存系経路能の高さや^{37,60)}、アレルゲン投与量による IgE/IgG 経路の優位性変化(アレルゲン再曝露量によって IgE 依存性の応答が亢進するか、IgG 依存性の応答が亢進するかが代わるというもの)³²⁾を考慮する必要はあるものの、ヒトアナフィラキシーにおける PAF の関与について、検討する必要があることを示すデータであると考えられる。

アナフィラキシー発症におけるマウスとヒトとの類似及び相違点

マウスにおけるアナフィラキシー発症メカニズムは、ヒトアナフィラキシー発症と全く同様であるとは断言できない³⁷⁾。しかしながら、前述のようにアレルゲンとなりうる物質や抗体、細胞や化学伝達物質はヒトアナフィラキシーと同様の因子によって引き起こされることが知られている³⁷⁾。したがって、ヒト及びマウスアナフィラキシーにおける類似及び相違点を十分に整理し理解することが必要である。また、マウスアナフィラキシー研究より得られた知見を、より有効にヒトアナフィラキシー機序解明のヒントとして転嫁することが出来るものと考えられる。

マウスアナフィラキシーが IgE 及び IgG によって

引き起こされるのに対して、ヒトアナフィラキシーではその応答のほとんどが IgE によって引き起こされることが報告されている³⁸⁾。このことから、ヒトにおけるアナフィラキシー診断や研究では IgE 依存性経路がより重要視されている。一方で、IgE 及び肥満細胞非依存的な症例も存在することが報告されている⁶¹⁻⁶³⁾。これらは、抗体が関与していないアナフィラキシー様症状である可能性が示されているのと同時に、マウスに類似した IgG 依存性経路によって誘導されている可能性が示唆されている³⁷⁾。これらの報告では、実際に IgG 依存性の抗原過剰感受性も報告されていることから⁶⁴⁾、ヒトにおいても IgG 依存性応答を検討する必要があるものと考えられる。

また近年、マウスとは異なった形でマクロファージが関与している可能性を示唆する報告がなされた。これは、ヒトマクロファージにおいて、低親和性 IgE レセプター (CD23) が発現しているというものである^{65,66)}。このことは、ヒトにおいては、マウスとは異なった、「IgE-マクロファージ経路」が存在する可能性を示唆するものである。今後、マクロファージ由来の PAF 誘導が関与するかを検討する必要がある。

おわりに

アナフィラキシーに言及した論文では“life-threatening (命を脅かす、生命に関わる)”という言葉がしばしば登場する。アナフィラキシーはまさに全身性の「命を脅かす」疾患であり、I 型アレルギー疾患が増加している日本においては、目を背けることが出来ない疾患である。本稿で紹介したマウスを用いたアレルゲン感受性亢進及びアナフィラキシー発症機序の解明は、ヒトアナフィラキシーを解明する上で極めて有用な情報となりうるものと考えられる。今後、さらに個別の因子にターゲットを絞ったモデルでの研究による、より詳細なメカニズムの解明が期待される。

本研究は平成18年度川崎医療福祉大学医療福祉学研究費の助成を受け実施された。図中の各種細胞図は、「炎症細胞クリップアート」国立成育医療センター研究所・免疫アレルギー研究部を用いた。

文 献

- 1) Haas LF: Charles Robert Richet (1850-1935). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **70**(2), 255, 2001.

- 2) Cohen SG and Zelaya-Quesada M : Portier , Richet and the discovery of anaphylaxis : a centennial . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **110** (2) , 331-336 , 2002 .
- 3) Gruchalla RS : Drug allergy . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **111** , S548-559 , 2003 .
- 4) Riedl MA and Casillas AM : Adverse drug reactions : types and treatment options . *American Family Physician* , **68** , 1781-1790 , 2003 .
- 5) Bhalla PL , Swoboda I and Singh MB : Antisense-mediated silencing of a gene encoding a major ryegrass pollen allergen . *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* , **96** , 11676-11680 , 1999 .
- 6) 安枝浩 : 富岡玖夫 , スギ花粉 . 第 IV 章 アレルギー疾患における分子生物学 . 分子アレルギー学 , メディカルビュー社 , 455-458 , 1998 .
- 7) Yamaguchi K , Yu Z , Kumamoto H , Sugawara Y , Kawamura H , Takada H , Yokochi T , Sugawara S and Endo Y : Involvement of Kupffer cells in lipopolysaccharide-induced rapid accumulation of platelets in the liver and the ensuing anaphylaxis-like shock in mice . *Biochimica et Biophysica Acta* , **1762** (3) , 269-275 , 2006 .
- 8) Ohba M , Shibasaki M , Sasano T , Inoue M , Takada H and Endo Y : Platelet responses and anaphylaxis-like shock induced in mice by intravenous injection of whole cells of oral streptococci . *Oral Microbiology and Immunology* , **19** (1) , 26-30 , 2004 .
- 9) Thong YH , Cheng YK , Leong KP , Tang CY and Chng HH : Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore . *Singapore Medical Journal* , **48** (3) , 236-240 , 2007 .
- 10) Tiger Lee TT , Morisset M , Astier C , Moneret-Vautrin DA , Cordebar V , Beaudouin E , Codreanu F , Bihain BE and Kanny G : Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **119** (3) , 746-747 , 2007 .
- 11) Webb LM and Lieberman P : Anaphylaxis: a review of 601 cases . *Annals of Allergy , Asthma and Immunology* , **97** (1) , 39-43 , 2006 .
- 12) Pumphrey RS and Roberts IS : Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions . *Journal of Clinical Pathology* , **53** (4) , 273-276 , 2000 .
- 13) Porcel S , Sanchez AB , Rodriguez E , Fletes C , Alvarado M , Jimenez S and Hernandez J : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to pistachio . *Journal of Investigating Allergology and Clinical Immunology* , **6** (1) , 71-73 , 2006 .
- 14) Palosuo K : Update on wheat hypersensitivity . *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* , **3** (3) , 205-209 , 2003 .
- 15) Greenberger PA : Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema . *Immunology and Allergy Clinics of North America* , **6** (4) , 753-767 , 2006 .
- 16) Lee MY , Yang MH , Liu JH , Yen CC , Lin PC , Teng HW , Wang WS , Chiou TJ and Chen PM : Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therap : a rare but potentially fatal complication . *Supportive Care in Cancer* , **15** (1) , 89-93 , 2007 .
- 17) Co-Minh HB , Demoly P , Guillot B and Raison-Peyron N : Anaphylactic shock after oral intake and contact urticaria due to polyethylene glycols . *Allergy* , **62** (1) , 92-93 , 2007 .
- 18) Greenberger PA , Rotskoff BD and Lifshultz B : Fatal anaphylaxis : postmortem findings and associated comorbid diseases . *Annals of Allergy , Asthma and Immunology* , **98** (3) , 252-257 , 2007 .
- 19) 日本小児アレルギー学会 : 食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル , 1-24 , 2005 .
- 20) Sicherer SH , Simons FE and Section on Allergy and Immunology , American Academy of Pediatrics : Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis . *Pediatrics* , **119** (3) , 638-646 , 2007 .
- 21) 厚生労働科学研究班 : 食物アレルギー診療の手引き2005 , 1-15 , 2005
- 22) Mansfield L : Successful oral desensitization for systemic peanut allergy . *Annals of Allergy , Asthma and Immunology* , **97** (2) , 266-267 , 2006 .
- 23) Kerzl R , Simonowa A , Ring J , Ollert M and Mempel M : Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit : protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation . *Journal of Allergy and Clinical*

- Immunology* , **119** (2) , 507-508 , 2007 .
- 24) 村山淳子 , 谷口裕子 , 合田正俊 , 中村恵理 , 平井優子 , 小野浩子 , 本橋尚子 , 滝野長平 , 大滝倫子 : ハチアレルギー患者における減感作療法の効果について . *日本皮膚科学会雑誌* , **117** (2) , 163-168 , 2007 .
- 25) Watford WT , Moriguchi M , Morinobu A and O'Shea JJ : The biology of IL-12 : coordinating innate and adaptive immune responses . *Cytokine and Growth Factor Reviews* , **14** , 361-368 , 2003 .
- 26) Gately MK , Desai BB , Wolitzky AG , Quinn PM , Dwyer CM , Podlaski FJ , Familletti PC , Sinigaglia F , Chizzonite R and Gubler U and Alvin S : Stern . Regulation of human lymphocyte proliferation by a heterodimeric cytokine , IL-12 (cytotoxic lymphocyte maturation factor) . *Journal of Immunology* , **147** , 874-882 , 1991 .
- 27) Takahashi R , Shijubo N , Shigehara K , Hiraga Y , Abe S and Sato N : T helper 1 inhibitor TAK-603 inhibits IFN-gamma and IL-12 production with no effect on IL-18 : an observation in sarcoidosis patients . *Sarcoidosis , Vasculitis , and Diffuse Lung Diseases* , **21** , 204-11 , 2004 .
- 28) Strachan DP : Hay fever , hygiene , and household size . *British Medical Journal* , **299** , 1259-1260 , 1989
- 29) Ball TM , Castro-Rodriguez JA , Griffith KA , Holberg CJ , Martinez FD and Wright AL : Siblings , day-care attendance , and the risk of asthma and wheezing during childhood . *New England Journal of Medicine* , **343** , 538-543 , 2000 .
- 30) Tedeschi A and Airaghi L : Is affluence a risk factor for bronchial asthma and type 1 diabetes? *Pediatric Allergy and Immunology* , **17** (7) , 533-537 , 2006 .
- 31) Windbichler M , Echtenacher B , Takahashi K , Ezekowitz RA , Schwaeble WJ , Jensenius JC and Mannel DN : Investigations on the involvement of the lectin pathway of complement activation in anaphylaxis . *International Archives of Allergy and Immunology* , **141** (1) , 11-23 , 2006
- 32) Strait RT , Morris SC and Finkelman FD : IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma RIIb cross-linking . *Journal of Clinical Investigation* , **116** (3) , 833-841 , 2006 .
- 33) Kozai H , Yano H , Matsuda T and Kato Y : Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice is caused by gliadin and glutenin treatments . *Immunology Letters* , **102** (1) , 83-90 , 2006 .
- 34) Okamoto A , Kawamura T , Kanbe K , Kanamaru Y , Ogawa H , Okumura K and Nakao A : Suppression of serum IgE response and systemic anaphylaxis in a food allergy model by orally administered high-dose TGF-beta . *International Immunology* , **17** (6) , 705-712 , 2005 .
- 35) Adel-Patient K , Bernard H , Ah-Leung S , Creminon C and Wal JM : Peanut-and cow's milk-specific IgE , Th2 cells and local anaphylactic reaction are induced in Balb/c mice orally sensitized with cholera toxin . *Allergy* , **60** (5) , 658-666 , 2005 .
- 36) Yi JM , Kim MS , Seo SW , Lee KN , Yook CS and Kim HM : *Acanthopanax senticosus* root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis . *Clinica Chimica Acta* , **312** (1-2) , 163-168 , 2001 .
- 37) Finkelman FD , Rothenberg ME , Brandt EB , Morris SC and Strait RT : Molecular mechanisms of anaphylaxis : lessons from studies with murine models . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **115** (3) , 449-457 , 2005 .
- 38) Makabe-Kobayashi Y , Hori Y , Adachi T , Ishigaki-Suzuki S , Kikuchi Y , Kagaya Y , Shirato K , Nagy A , Ujike A , Takai T , Watanabe T and Ohtsu H : The control effect of histamine on body temperature and respiratory function in IgE-dependent systemic anaphylaxis . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **110** (2) , 298-303 , 2002 .
- 39) Choi IH , Shin YM , Park JS , Lee MS , Han EH , Chai OH , Im SY , Ha TY and Lee HK : Immunoglobulin E-dependent active fatal anaphylaxis in mast cell-deficient mice . *Journal of Experimental Medicine* , **188** (9) , 1587-1592 , 1998 .
- 40) Oettgen HC , Martin TR , Wynshaw-Boris A , Deng C , Drazen JM and Leder : Active anaphylaxis in IgE-deficient mice . *Nature* , **370** (6488) , 367-370 , 1994 .
- 41) Yamaguchi M , Lantz CS , Oettgen HC , Katona IM , Fleming T , Miyajima I , Kinet JP and Galli SJ : IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon) RI expression in vitro and in vivo : evidence for a novel amplification

- mechanism in IgE-dependent reactions . *Journal of Experimental Medicine* , **185**(4) , 663-672 , 1997 .
- 42) Mosmann TR , Cherwinski H , Bond MW , Giedlin MA and Coffman RL : Two types of murine helper T cell clone . I . Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins . *Journal of Immunology* , **36** , 2348-2357 , 1986 .
- 43) Martinez FD and Holt PG : Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma . *Lancet* , **354** , 12-15 , 1999 .
- 44) Hsieh CS , Macatonia SE , Tripp CS , Wolf SF , O'Garra A and Murphy KM : Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages . *Science* , **260** , 547-549 , 1993 .
- 45) Romagnani S : The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis : missing immune deviation , reduced immune suppression , or both? *Immunology* , **112** , 352-363 , 2004
- 46) Tattersfield AE , Knox AJ , Britton JR and Hall IP : Asthma . *Lancet* , **360** , 1313-1322 , 2002 .
- 47) Gangloff SC and Guenounou M : Toll-like receptors and immune response in allergic disease . *Clinical Reviews in Allergy Immunology* , **26** , 115-125 , 2004 .
- 48) Jutel M , Pichler WJ , Skrbic D , Urwyler A , Dahinden C and Muller UR : Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures . *Journal of Immunology* , **154** , 4187-4194 , 1995 .
- 49) 鈴木克彦 , 菅原和夫 : メカニズムをさぐる IV サイトカイン . *臨床スポーツ医学* , **19**(11) , 1311-1323 , 2002 .
- 50) Akdis CA , Kussebi F , Pulendran B , Akdis M , Lauener RP , Schmidt-Weber CB , Klunker S , Isitangil G , Hansjee N , Wynn TA , Dillon S , Erb P , Baschang G , Blaser K and Alkan SS : Inhibition of T helper 2-type responses , IgE production and eosinophilia by synthetic lipopeptides . *European Journal of Immunology* , **33** , 2717-2726 , 2003 .
- 51) Shiva D , Matsumoto T , Kremenik MJ , Nagao N , Kato Y and Yano H : OVA-induced decrease in rectal temperature is caused by platelet activating factor , but not inhibited by lipopolysaccharide pre-treatment in immunized mice . (Submitting .)
- 52) Schnare M , Barton GM , Holt AC , Takeda K , Akira S and Medzhitov R : Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses . *Nature Immunology* , **2**(10) , 974-950 , 2001 .
- 53) Luo Y , Yamada H , Chen X , Ryan AA , Evanoff DP , Triccas JA and O'Donnell MA : Recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin (BCG) expressing mouse IL-18 augments Th1 immunity and macrophage cytotoxicity . *Clinical and Experimental Immunology* , **137**(1) , 24-34 , 2004 .
- 54) Weaver CT , Harrington LE , Mangan PR , Gavrieli M and Murphy KM : Th17 : an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties . *Immunity* , **24**(6) , 677-688 , 2006 .
- 55) Harrington LE , Mangan PR and Weaver CT : The effector CD4 T-cell repertoire : the Th17 lineage . *Current Opinion in Immunology* , **18**(3) , 349-356 , 2006 .
- 56) Kabelitz D , Wesch D and Oberg HH : Regulation of regulatory T cells : role of dendritic cells and toll-like receptors . *Critical Reviews in Immunology* , **26**(4) , 291-306 , 2006 .
- 57) Mudd PA , Teague BN and Farris AD : Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus . *Scand Journal of Immunology* , **64**(3) , 211-218 , 2006 .
- 58) Bielory L and Ghafoor S : Histamine receptors and the conjunctiva . *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* , **5**(5) , 437-440 , 2005 .
- 59) Zhang M , Venable JD and Thurmond RL : The histamine H4 receptor in autoimmune disease . *Expert Opinion on Investigational Drugs* , **15**(11) , 1443-1452 , 2006 .
- 60) Strait RT , Morris SC , Yang M , Qu XW and Finkelman FD : Pathways of anaphylaxis in the mouse . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **109**(4) , 658-668 , 2002 .
- 61) Laroche D , Namour F , Lefrancois C , Aimone-Gastin I , Romano A , Sainte-Laudy J , Laxenaire MC and Gueant JL : Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material . *Allergy* , **58** , 13-16 , 1999 .
- 62) Dybendal T , Guttormsen AB , Elsayed S , Askeland B , Harboe T and Florvaag E : Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia . *Acta*

- Anaesthesiologica Scandinavica* , **47** (10) , 1211–1218 , 2003 .
- 63) Golden DB : Patterns of anaphylaxis : acute and late phase features of allergic reactions . *Novartis Foundation Symposium* , **257** , 101–110 , 2004 .
- 64) Bircher AJ , Czendlik CH , Messmer SL , Muller P and Howald H : Acute urticaria caused by subcutaneous recombinant hirudin : evidence for an IgG-mediated hypersensitivity reaction . *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , **98** (5 Pt 1) , 994–996 , 1996 .
- 65) Rosenwasser LJ and Meng J : Anti-CD23 . *Clinical Reviews in Allergy Immunology* , **29** (1) , 61–72 , 2005 .
- 66) Wymann MP , Bjorklof K , Calvez R , Finan P , Thomast M , Trifileff A , Barbier M , Altruda F , Hirsch E and Laffargue M : Phosphoinositide 3-kinase gamma : a key modulator in inflammation and allergy . *Biochemical Society Transactions* , **31** (1) , 275–280 , 2003 .

(平成19年5月30日受理)

Mechanisms of Anaphylaxis : Pathways of Anaphylaxis in the Model Mouse

Daisuke SHIVA, Yasuko KATO and Hiromi YANO

(Accepted May 30, 2007)

Key words : Anaphylaxis, Mast cell, Macrophage, Immunoglobulin, Platelet-activating factor

Abstract

Anaphylaxis caused by a type I allergic response is a systemic disorder. Previous studies demonstrated that several factors, such as immunoglobulin (Ig) and inflammatory cells, were involved in anaphylaxis using a mouse model. There was strong evidence that the IgE-dependent pathway is the central responder in type I allergic disorders including anaphylaxis. Recent studies, however, suggest that anaphylaxis can be induced by the IgG-macrophages-dependent pathway instead of the IgE and mast cell dependent pathway. Thus the IgE-dependent pathway isn't the only induction pathway for anaphylaxis. To clarify the exact mechanisms, future studies need to focus a each mediating factor.

Correspondence to : Daisuke SHIVA

Doctoral Program in Health Science
Graduate School of Health Science and Technology
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-0193, Japan
E-Mail: dshiva@mw.kawasaki-m.ac.jp
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.17, No.1, 2007 71–79)