

## アレルギー診断におけるIgE抗体値の意義

前田 恵

花粉やダニ、食物など、病原性がないものに起きてしまう免疫反応をアレルギーとよぶ。無害な環境抗原（アレルゲン）によりアレルギーが起きると、抗体の一種である免疫グロブリンE (IgE) が産生される。IgEはマスト細胞の表面上に結合し、アレルゲンによって複数が架橋されると、マスト細胞の脱顆粒を誘導し、アレルギー症状のもとになる化学伝達物質を放出する。本来IgEは、寄生虫に対する防御機構として備わっているが、寄生虫感染がまれな現代社会においては、無害な環境物質と反応してしまいアレルギーの原因となると考えられている。

植物アレルゲンの糖タンパク質糖鎖 (N-グリカン) は、ホ乳類には存在しない糖鎖構造 (植物抗原性糖鎖とよぶ) を含んでおり、トリマンノシルコア構造にある $\alpha$ 1,3結合フコース残基と $\beta$ 1,2結合キシロース残基が強い抗原性を示す (図1)。植物抗原性糖鎖は、さまざまな植物アレルゲンに広く見いだされる構造であり、IgEが異なるアレルゲン上の糖鎖に結合してアレルギー反応を引き起こす (交差反応する) 可能性があるため、交差反応性糖鎖抗原決定基 (cross-reactive carbohydrate determinants, CCDs) として知られている。しかしながら、21世紀初頭まで、アレルギー患者において植物抗原性糖鎖がIgEの結合する主要な抗原決定基 (エピトープ) であるかどうかについては議論が続いていた。

植物抗原性糖鎖には、非還元末端がルイスa抗原などで修飾された構造も存在しており (図1)、スギやヒノキの花粉アレルゲンにおける発現が報告されている。Okanoらの2004年の報告によると、日本スギ花粉症においては、植物抗原性糖鎖はIgEの主要なエピトープで

はなく、2割程度の症例のみが糖鎖をエピトープとして認識する<sup>1)</sup>。また近年の研究では、血清中に植物抗原性糖鎖に対するIgEが存在していても、それらはアレルギー症状と多くの場合において相関しないという報告があり、臨床診断の現場においてはCCDsに対するIgEの検出により擬陽性の診断が生じると懸念されている<sup>2,3)</sup>。より正確な診断結果を得るために、あらかじめCCDsと結合するIgEを除去した後に、アレルゲンとの結合性を解析する手法が用いられている。

近年、アナフェラキシーを起こす深刻なCCDsとして、ホ乳類の非ヒト型 $\alpha$ 1,3ガラクトース (Gal) 抗原が報告されている (図1)。ブタはヒトなどの霊長類が発現していない $\alpha$  Gal抗原を発現しており、臓器移植に用いる際にはアナフェラキシーショックを考慮する必要がある。この免疫拒絶には、ヒトの自然抗体であるIgMやIgGの存在が関与している。一方で、2008年にChungらは、この非ヒト型 $\alpha$ 1,3 Gal抗原に対するIgEの存在を報告している<sup>4)</sup>。これは、抗がん剤のセツキシマブ投与によってアナフィラキシーを起こす症例から見いだされた。セツキシマブは、がん細胞の上皮成長因子受容体 (EGFR) に結合し、細胞増殖などの機能を阻害するマウス抗ヒトEGFRモノクローナル抗体である。この抗体は、マウスハイブリドーマ細胞株を用いて産生されるため、非ヒト型 $\alpha$ 1,3 Gal抗原が重鎖の可変部領域に発現する。この糖鎖抗原に対するIgEを持つ患者らは、すでに牛肉アレルギーの原因である非ヒト型 $\alpha$ 1,3 Gal抗原に感作しており交差反応したと考えられる。本薬剤を治療に用いる場合は、患者の非ヒト型 $\alpha$ 1,3 Gal抗原に対するIgEの存在を調べる必要がある。また、リスク低減のためにも、異種で発現させた生物製剤のグリコシル化状態の把握は重要である。

2020年6月にShadeらは、アレルギー症状はIgE抗体のFc領域に発現している糖鎖のシアリル化により、抗原が結合した後のFc受容体を介したマスト細胞への刺激が促進されることを発見している<sup>5)</sup>。今後、アレルギー診断の際にはIgE抗体値だけでなく、CCDsへの結合の可能性と、IgE抗体そのもののグリコシル化状態を評価する必要があるだろう。

- 1) Okano, M. *et al.*: *Clin. Exp. Allergy.*, **34**, 770 (2004).
- 2) Altmann, F. *et al.*: *Allergo. J. Int.*, **25**, 98 (2016).
- 3) Homann, A. *et al.*: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **140**, 356 (2017).
- 4) Chung, C. H. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **358**, 1109 (2008).
- 5) Shade, K. C. *et al.*: *Nature*, **582**, 265 (2020).

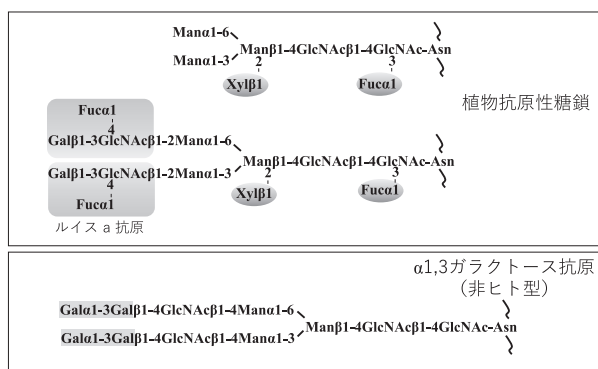


図1. グリコアレルゲンのN-グリカン構造例 (Asn: アスパラギン, Man: マンノース, GlcNAc: N-アセチルグルコサミン, Gal: ガラクトース, Fuc: フコース, Xyl: キシロース)。