

序

北里とベーリングは、生体に微量の破傷風毒素あるいはジフテリア毒素を投与すると、毒素を中和する抗毒素が作られることを発見した。さらに、これらの抗毒素を患者に投与することで、破傷風あるいはジフテリア患者の治療に成功した。抗体の発見である。この研究に触発されたフランスのシャルル・リシェは、イソギンチャクの毒素を中和する研究を行った。彼は毒素を前もって投与された犬に同じ毒素を注射すると、犬がショックを起こして死亡するという驚くべき事実を発見した。中和抗体が作られず、ショックの引き金をひく『何か』が作られたと考えられる。1913年、リシェはこのアナフィラキシーの研究でノーベル賞を受賞している。その後、この『何か』が明らかとなった。それは、石坂公成・照子夫妻が発見したIgEであった。IgEの発見によって、肥満細胞の活性化メカニズムも明らかとなった。

それでは、IgEはどのようにして作られるのか？IL-4の仕業であることが明らかとなった。IL-4を発見したのはウィリアム・ポール（中西はその頃、彼の研究室にいた）である。IL-4は発見当初、B細胞増殖因子と呼ばれた。その後、IL-4がB細胞におけるIgEクラススイッチに必須なサイトカインであること、さらに、Th2細胞の誘導に必須なサイトカインであること等が明らかとなった。IL-4の作用を抑制するのはIFN- γ である。IFN- γ を産生するのはTh1細胞である。Th1/Th2パラダイムの登場である。現在のアレルギー発症のauthenticな学説は、アレルゲン曝露→Th2細胞の誘導→IL-4産生→B細胞活性化→IgE産生誘導→アレルゲン/IgE複合体形成による肥満細胞活性化→化学伝達物質の放出→アレルギー炎症の出現、である。

実験的に気管支喘息を誘導するのは簡単である。例えば、IL-13を無処置な正常マウスに経気道的に投与すると、短時間で気管支喘息を誘導できる。また、IL-18あるいはIL-33を投与しても気管支喘息を誘導できる。なぜなら、これらのサイトカインは、マウスの体内で内因性のIL-13の産生を誘導するからである。好塩基球と肥満細胞は、IL-18RとIL-33Rを発現しており、アレルゲン/IgE複合体の介在なしに、これらのサイトカインで刺激されるとIL-13を産生する。したがって、IL-18とIL-33はIL-13の上流に位置し、非IgE性のアレルギー炎症（おそらく自然型アレルギー）を誘導するサイトカインである。

風邪ウイルスやインフルエンザウイルスに感染すると、気管支喘息患者はよく喘息発作を起こす。また、アトピー性皮膚炎患者は、黄色ブドウ球菌感染で症状が悪化する。感染で上皮細胞が刺激され、様々なサイトカインが産生されることが原因ではないか、と考えられる。現在、先進国における花粉症患者の数は驚くほど多い。しかし、どのようなメカニズムで花粉特異的なTh2細胞、あるいは花粉特異的IgE抗体が産生されるのか、解明されていない。やはりこの場合も、花粉などで上皮細胞が刺激され、様々なサイトカインが産生されることが原因ではないかと考えられる。結論は今後の研究成果を待つ必要があるが、上皮細胞が産生するIL-18、IL-25、IL-33、TSLP等は重要な研究テーマと考えられる。

アレルギー炎症はTh2細胞/IgEという単一の原因で起こるとは考えられない。本書で展開されているように、おそらく多様な病態を基盤に発症すると考えられる。このような考え方を編者ももっていた所に、編集依頼をいただいた。従来の枠からはみ出てもいいから、直面するアレルギーの諸問題に挑む研究者の熱い気持ちを伝えたいと思って編集させていただいた。幸福にもご執筆いただいた先生方は、独自のアプローチでアレルギーを科学されている研究者である。改めて執筆陣を眺めると、最高の執筆者を得られたと喜びがこみ上げてくる。ご多忙の中にも関わらず、快くご執筆いただいた諸先生方に心から感謝申し上げます。最後に羊土社の小島祥子様、望月恭彰様には大変お世話になった。お二人に、深く感謝申し上げます。

2009年11月

中西憲司
山本一彦