

## 3) 化学物質

東京慈恵医科大学小児科教室 富田有祐 杉本日出雄  
城 宏輔

I型アレルギーに属する疾患の発症には非常に多くの因子が関与しているが、アレルギーの面からのみみれば、その基本的発症機構は臓器組織の抗原抗体反応により直接または間接的に遊離あるいは形成されるchemical mediatorによると理解されている。chemical mediatorは一名 pharmacological mediatorとも言われ、日本語では化学物質、生物活性物質、起炎物質、炎症媒介物質などと訳され、つぎのような性質を有する物質と定義されている。

1. 健康組織に投与すると炎症を起こす。
2. 炎症巣に検出され、炎症消退後に消滅する。
3. 特異的拮抗物質によって炎症が抑制される。
4. 組織からこの物質を除いた後には刺激を加えても炎症は強く起こらない。一般に anaphylaxis における chemical mediator としては表1のごとき物質が知られているが、この他 prostaglandin, ATP, heparin などがある。

これらの中で何が主役を演じているかは動物種属によ

表1 Anaphylaxis の Chemical mediator

	分 布	生 成 ・ 分 解	主 な 作 用
Histamine	動物界のみならず植物界にも広く分布する。 哺乳動物では硬組織を除く全ての組織と体液に存在し、ヒト肺組織における濃度は 14~50 $\mu\text{g/g}$ である。 組織ヒスタミンの大部分は肥満細胞、末梢では好塩基球に局在する。	ヒスチジン脱炭酸酵素によってヒスチジンより生成される。 メチル化あるいは酸化されて尿中に排泄される。	平滑筋収縮 毛細血管透過性亢進 外分泌腺刺激 血管拡張
SRS SRS-A	前駆物質としてヒト、サル、モルモット肺組織の肥満細胞、ヒト末梢好塩基球、ラット好中球に存在する。	モルモット肺組織にコブラ毒、感作モルモット、サル、ヒト肺組織に抗原添加、ヒト白血球に抗原添加した際などに前駆物質より合成遊離される。	平滑筋収縮
Serotonin	動物界、植物界に広く分布する。ヒトでは90%消化管にのこりは血小板と脳に分布する。ヒト肺組織には約 0.3 $\mu\text{g/g}$ 含有する。	体内では tryptophan の5位のインドキシル化と側鎖のデカルボキシル化によって生成される。monoamine oxidase により破壊され 5-hydroxyindole acetic acid の形で尿中に排泄される。	平滑筋収縮 毛細血管透過性亢進 血管収縮
Plasmakinin	Plasmakinin はその基本骨核から bradykinin, kallidin, methionyl-bradykinin に分けられ、その前駆物質 kininogen は血漿中の $\alpha_2$ -globulin 分画に存在する。	抗原抗体反応や種々の刺激により Plasmin, kallikrein, Hageman factor の活性化などにより kininogen から生成される。	平滑筋収縮 毛細血管透過性亢進 血管拡張 白血球遊走促進 疼痛繊維刺激
Acetylcholine	神経刺激を伝達する neurochemical transmitter と考えられており、広く生物界に分布している。高等動物では一部の例外を除き神経組織にのみ分布している。	神経組織において acetyl-CoA と choline から choline transacetylase によって合成される。神経刺激による Ach の遊離増加は脱分極に起因する。遊離された Ach は cholinesterase によって分解される。	Ach は刺激を受けた肺迷走神経末端より遊離され、平滑筋表面の cholinergic 受容体と結合し、平滑筋の収縮を起こす。

り異なり、またヒト I 型アレルギーの代表疾患である気管支喘息においても、単一の chemical mediator によるものと考えられるよりも多面的な考え方が有力である。現在ではヒト肺組織から遊離されるものとして histamine と SRA-A が知られているが、本章ではこの2つの chemical mediator についての概略とその遊離ならびに制御機構について述べることにする。

#### Histamine

Histamine はヒトの硬組織をのぞくすべての組織ならびに生理的、病的体液中に存在するが、とくに肺、皮膚、小腸、胃、子宮などに多い。またこれらの組織の中では大部分は肥満細胞に局在している。ヒト末梢血球の中では好塩基球に大部分が局在している。

Histamine はヒスタジンの脱炭酸によって作られるが、この反応は主として特異的ヒスタジン脱炭酸酵素によって行なわれる。組織のヒスタミンは生理的、化学的要因によって遊離されるが、気管支喘息の場合には、該当抗原が気管支粘膜固有層に豊富な肥満細胞表面の IgE 抗体と結合することにより遊離され、その気管支平滑筋収縮作用、毛細血管透過性の亢進作用、分泌機能の亢進作用などによって喘息発作が惹起される。いったん遊離されたヒスタミンはメチル化 (imidazole-N-methyl transferase) あるいは酸化 (主として diamine oxidase) され尿中に排泄される。

#### SRS, SRA-A

Slow reacting substance (SRS) は Feldberg らがコブラ毒でモルモット肺を灌流した時に得られた物質に対して名づけられたもので、その命名は histamine や acetylcholine と異なりモルモット回腸筋を緩徐に収縮させ、しかも作用させてから収縮開始までの時間の遅れがあることに由来する。その後 Brocklehurst は感作モルモットの肺に抗原を添加した場合にも同様の物質が得られるが従来の SRS と異なるとし slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) と名づけた。さら

に、サル肺組織気管支喘息患者の肺に抗原を添加した時にも認められ、しかもこれがヒト気管支筋を強く収縮されることが明らかになるに至って気管支喘息発作との関係が注目されてきた。ヒトの気管支筋は SRA-A に対し極めて鋭敏な感受性を示し、その収縮は緩徐で、収縮後の弛緩は histamine による場合よりも長時間を要する。気管支喘息発作が histamine の遊離のみによるものではないことはしばしばいわれているところであるが、SRA-A のこのような性質は気管支喘息発作、特に重積発作の chemical mediator として重要な役割を果していることを予想させる。SRA-A は histamine などの様に抗原抗体反応を介して臓器組織より遊離するものではなく、抗原と接触後細胞内の前駆物質から構成され遊離される。前駆物質は表 1 のごとく組織細胞に存在する。化学同定は未だなされていないが、proteolyticenzyme によって分解されないことから bradykinin とは異なり、比較的低分子量の酸性物質といわれている。

#### Chemical mediator の遊離とその調節

I 型アレルギー反応における Chemical mediator の遊離機構は複雑で不明な点が多いが、一般には肥満細胞、好塩基球の細胞表面に FC 部分で結合している IgE 抗体と抗原とが結合し、IgE の構造の変化、細胞内へのカルシウムイオンの移行などいくつかの細胞内代謝過程を経て遊離あるいは合成遊離されるという。調節機構に関する研究も進歩し、最近 second messenger theory が導入された。すなわち図 1 のごとく細胞内 CAMP 濃度を増加させ操作は遊離を抑制し、細胞内 CGMP を増加させ操作は遊離を増強させることが判明してきた。このように I 型アレルギーの成立に 2 つの cyclic nucleotide の相反する効果のバランスが重要な役割を演じていることは注目されている。また抗喘息剤の作用機序も chemical mediator 遊離調節機構と同様な考え方から、図 2 のごとくしだいに明らかになってきた。

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

型アレルギーに属する疾患の発症には非常に多くの因子が関与しているが、アレルギーの面からのみみれば、その基本的発症機構は臓器組織の抗原抗体反応により直接または間接的に遊離あるいは形成される chemical mediator によると理解されている。Chemical mediator は一名 pharmacological mediator とも言われ、日本語では化学物質、生物活性物質、起炎物質、炎症媒介物質などと訳され、つぎのような性質を有する物質と定義されている。