

# 助成年度：平成2年度

[所属] 京都大学 霊長類研究所  
[役職] 助手  
[氏名] 中村 伸 (他計5名)

[課題]

## ニホンザルのスギ花粉症に関する研究

その自然発症を指標にした環境アセスメント及び実験モデル動物としての活用 (継続)

[内容]

### 1. ニホンザルにおける自然感作を指標にした花粉症惹起ポテンシャルの環境アセスメント

今年度は、もともと同一の野生ニホンザル群由来で遺伝形質も同質な岩田山群 (京都府、京都市) および嵐山群 (愛知県、犬山市) のニホンザルを対象にして、両群におけるスギ特異的 IgE 抗体の保有率を指標に、自動車の多い大都市京都周辺と自然が残されている田園都市犬山近郊における、花粉症に係わる環境状態のアセスメントを試みた。

岩田山群 35 頭ならびに嵐山群 52 頭について捕獲後、麻酔下で採血し、得られた血液試料についてスギ特異的 IgE 抗体の力価を RAST 法で測定した。双方のニホンザル群におけるスギ特異的 IgE 抗体の陽性率 (保有率) は、ともに 9-10% で群れ間での保有率には差異は認められなかった。更に、抗体価 (RAST Index) が 1.0 を越える強陽性のサルは見られなかった。

この結果から、モータリゼーションが進んだ大規模都市・京都周辺と山林や田畑の残る田舎の小都市・犬山近郊において、スギ花粉症に係わるスギ花粉とその抗体産生を促進する自動車排ガス成分の気中蓄積については、既に地域差が認められない程の高原状態に至っていることが示唆された。こうした花粉症惹起ポテンシャルの高さが、世界的に見ても類のない短期間での花粉症急増の一因となっていることが窺える。

### 2. 衛生環境、特に寄生虫感染と花粉症急増との関連

近年、特に 1970 年以降の日本人におけるスギ花粉抗原に対する IgE 抗体保有 (いわゆる自然感作・自然発症) 率は、急激に増加していることが報告されている。そこで、抗体産生機構がヒトと極めて類似しているニホンザルにおけるスギ特異的抗体保有 (自然感作) 率の経年変化を調べてみた。

調査対象にした二ヶ所のニホンザル野生群 (小豆島・銚子溪群および宮島・宮島群) では、1970 年の初頭から今日まで過去 20 年の間に、スギ花粉抗原に対する IgE 抗体の保有率は全く変化しておらず、二つの野生群とも 8-10% の抗体保有率であった。この結果から、ニホンザルではこの 20 年の間にスギ特異的抗体の保有率、言い換えれば自然感作・自然発症率は増加していないことが明らかになった。一方、ヒト (成人・女子) では同じ期間にスギ抗体保有者の数は、8.2% から 32% へと 4 倍に増加していることが報告されている。

そこで、両者での抗体保有率の差異が生じた原因を明らかにする目的で、IgE 抗体の産生とアレルギー反応に密接に関連する寄生虫感染等の衛生環境について、1970 年代の初頭から今日までの比較検討を試みた。その結果、ヒトでは 1950 年以降寄生虫感染は激減し、1985 年時点で僅かに 1.5% に低下していた。一方、ニホンザルにおいては 1960 年から現在まで、寄生虫の感染率は 80-90% の非常に高い寄生虫保有が続いていた。

今回の比較調査から、花粉症の増加した要因として気中環境因子 (花粉抗原および自動車排ガス) に加え寄生虫保有等の衛生状態が深く関わっていることが強く示唆された。この作業仮説を実証するために、予めニホンザルに充分の寄生虫を感染させた後、昨年度に確立したスギ花粉抗原による人工感作を行ない、寄生虫感染による特異的 IgE 産生ならびに引き続くアレルギー反応への抑制効果について検討している。

### 3. アレルギー研究の実験モデルとしてのニホンザルの活用

#### 1) ニホンザル Basophil の細胞性状及びヒスタミン遊離能

花粉症に見られる充血や浮腫は、抗原特異的 IgE で感作された組織・粘膜の Mast cell あるいは血液中の Basophil からのヒスタミン等の炎症因子によって惹起される炎症反応である。Mast cell あるいは Basophil はアレルギー反応における中心的な役割を担う細胞系であるので、まずこれらのサル・ヒト間での類似性と差異を調べることにした。具体的には、飼育下のニホンザルの末梢血 Basophil について細胞数、形態、ヒスタミン含量及びスギ抗原特異的ヒスタミン遊離能に関してヒトのそれらと比較検討した。

ニホンザルの白血球中の Basophil 分率および Basophil 一細胞当たりのヒスタミン含量は、いずれもヒトのそれらの 1/2 であった。また、顕微鏡での形態観察ではニホンザル Basophil の好塩基性顆粒の染色性と顆粒密度は、ヒトに比べ顕著に低かった。抗原特異的なヒスタミン遊離能はサル、ヒトとも同レベルで、総ヒスタミン含量の 40-70% が抗原刺激によって感作 Basophil から放出・遊離された。なお、ヒト Basophil では高い抗原濃度 (1-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) でヒスタミン遊離の顕著な抑制が見られたが、サル Basophil では観察されなかった。こうした抗原特異的ヒスタミン遊離反応におけるサルとヒトとの異なりについては、興味ある知見で Basophil 細胞表面の IgE レセプターの分布状態あるいは IgE 抗体のタンパク質構造の違いに基づくことが考えられる。

#### 2) ニホンザルの *in vivo* でのヒスタミン等アレルギー炎症因子に対する反応性

ニホンザルの気管筋は、ヒトと異なりヒスタミンに対して全く感受性を示さず、ヒスタミン依存性の気管筋収縮が認められなかった。これは主なアレルギー症状の一つである気管支喘息はサルでは見られないことを意味しており、アレルギー性の喘息を含めた気道収縮異常の実験モデルとしては、ニホンザルは適当でないことが明らかになった。

従って、アレルギー研究においてサルを実験モデルとして利用する場合は、抗体産生や Mastcell・Basophil の機能は他の実験動物に比べ遥にヒトに近似しているが、*in vivo* での特定器官・組織におけるアレルギー反応はヒトとは部分的に異なる反応性を示すことも考慮する必要があることが示された。