

◎総説

好塩基球の運動能とヒスタミン遊離

谷崎 勝朗, 貴谷 光, 岡崎 守宏, 御船 尚志,
光延 文裕, 中川 三郎¹⁾, 宗田 良¹⁾, 多田 慎也¹⁾,
高橋 清¹⁾, 木村 郁郎¹⁾

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

¹⁾岡山大学医学部附属病院第二内科

要旨：各種刺激物質添加時の好塩基球の形態的变化—運動亢進と膨化，脱顆粒—と化学伝達物質遊離との関連を中心に若干の知見をのべた。まず，抗原刺激時には，(1)運動亢進をきたし，洋梨状を示す好塩基球と膨化，脱顆粒を示す好塩基球の2種類が観察されること，(2)アトピー型喘息の好塩基球は健康人と比べて全般的に運動が抑制されていること，(3)運動亢進の状態としては，random movement と oriented movement があり，抗原に対応した特徴的な運動亢進は oriented movement であること，(4)運動亢進と膨化，脱顆粒は，連続した一連のものではなく，それぞれ独立した過程を持っていること，などが観察されている。また，刺激物質の種類によって，好塩基球の形態的变化や化学伝達物質遊離の状態が異なることについても報告した。

索引用語：好塩基球，抗原，運動亢進，脱顆粒，ヒスタミン遊離

Key words：Basophils, Antigen, Increased motility, Degranulation, Histamine release

はじめに

肥満細胞および好塩基球は，IgE抗体の標的細胞であり，抗原，抗ヒトIgE，その他の刺激物質により脱顆粒現象と同時にヒスタミンなどの化学伝達物質を遊離^{1~5)}することにより，即時型アレルギー反応に関与すると考えられている。そして，この点に関しては，両細胞は極めて類似していると言える。しかし，組織中に存在するマスト細胞とは異なり，好塩基球は血液細胞の1つであり，その機能を果たすためには，アレルギー反応局所へと遊走していく必要がある。すなわち，肥満細胞がアレルギー反応の生じている組織でただちに機能し得るのに対して，好塩基球は末梢血液中から反応の場である組織まで遊走して行って^{6,7)}はじめてその機能を発揮することになる。アレルギー反応に関する両細胞の機能は，この遊走能に

差があることに注目しながら検討されなければならない。

本論文では，好塩基球の遊走能（運動能）に焦点を当てながら，各種刺激物質に対する好塩基球の反応性について，若干の検討を加える。

好塩基球の基本的形態変化

そこで，まず，抗原刺激の際，好塩基球がどのような形態的变化を示しながら化学伝達物質を遊離するかについて，若干の検討を加える。末梢血好塩基球を抗原で刺激すると，大きく分けて，2つの形態的变化が観察される。1つは，運動亢進をきたし，洋梨状を示す，A form好塩基球で，他の1つは，膨化状を示すB form好塩基球である。そして，A form好塩基球は，さらに，random movementを示すA1型，oriented movementを示すA2型，および旗状突起を出すA3型好塩基球に，ま

たB formも同様に、その膨化の状態により、B1型、B2型、B3型に分けることができる^{8,9)} (図1)。

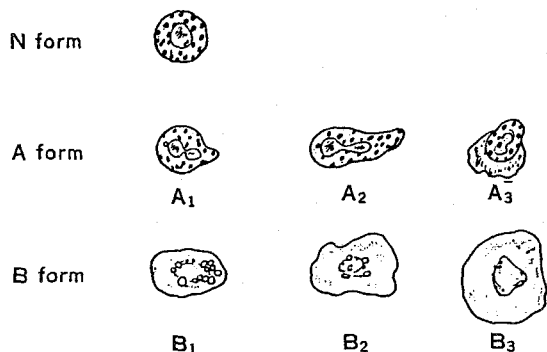


図1 抗原刺激時の好塩基球の形態的变化

これらの変化のうち、A formは運動亢進示す好塩基球と考えられる。そして、化学伝達物質遊離は、通常は好塩基球がB formを呈した時に観察される。

好塩基球の運動能

前述のごとく、好塩基球の運動能としては、random movementとoriented movementの2種類が観察される^{8~10)}。これらのmovementを示す好塩基球の出現頻度を、ハウスダストが原因抗原であるアトピー型気管支喘息症例と健康人で比較してみると、まずrandom movementを示す好塩基球の出現頻度は、抗原(ハウスダスト)添加とは関係なく、全般的に気管支喘息症例に比べ、健康人でむしろ高い傾向が見られた。また同時に、喘息症例では、抗原添加によりrandom movementを示す好塩基球が多少増加する傾向が示されたが、その増加はかなり低いものであった。すなわち、抗原添加前の状態では、random movementを示す好塩基球の出現頻度には両群間に明らかな差が見られ、アトピー型気管支喘息症例の好塩基球は、健康人に比べ運動能がやや抑制された状態にある可能性が示唆される(図2)。

一方、oriented movementを示す好塩基球は、健康人では、抗原添加前後で観察されたものの、

極めて少数であった。気管支喘息症例では抗原添加前にはまったく観察されず、添加後にのみ観察された。このことは、好塩基球のoriented movementは、抗原刺激による特徴的な運動亢進状態であることを示唆しているものと考えられる(図3)。

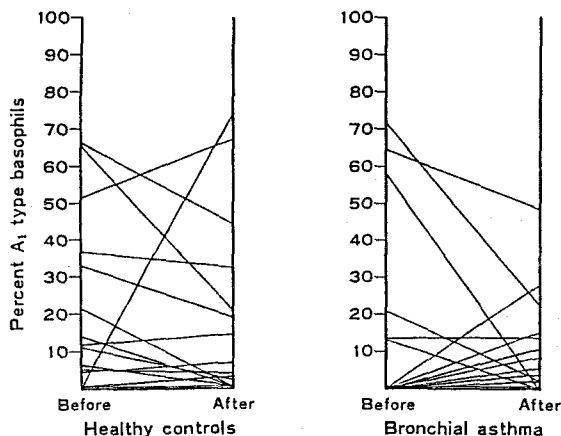


図2 気管支喘息症例および健康人におけるA1型好塩基球(random movement)の出現頻度

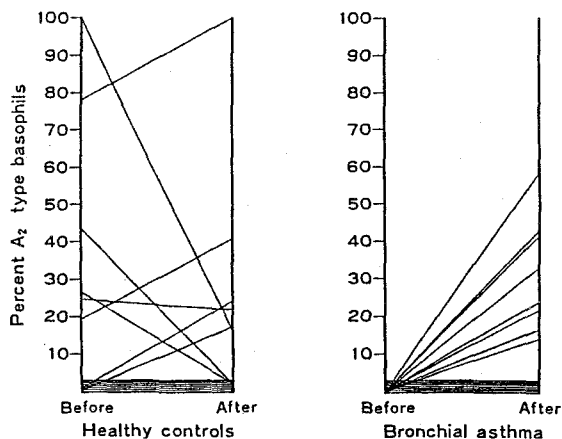


図3 気管支喘息症例および健康人におけるA2型好塩基球(oriented movement)の出現頻度

運動亢進と脱顆粒現象

以上のごとく、好塩基球は抗原刺激に際して、運動亢進を示す。そして、一般的には、その後、膨化、脱顆粒現象をひき起こすと考えられている。しかし、アレルギー反応の場で好塩基球が機能す

るためには、まず運動亢進により反応局所まで遊走していく必要があり、脱顆粒とともに化学伝達物質を遊離するとしても、それはまた別の時点における反応形式であるとも考えられる。すなわち、生体におけるアレルギー反応と好塩基球の変動とを観察していると¹¹⁾、運動亢進と脱顆粒の間には何らかの垣根があるはずであり、必ずしも連続した一連の反応系であるとは考えがたい。このことから、運動亢進をひき起こす刺激と脱顆粒を起す刺激とは、質的あるいは量的、むしろ量的な差が存在することが示唆される。

そこで、抗原添加後15分間の微分干渉顕微鏡下での生体観察で、脱顆粒を起こした好塩基球と起こさなかった好塩基球の2つのグループに分けて、それぞれのグループにおける好塩基球の形態変化を経時的に観察してみた。

まず、抗原添加により脱顆粒を起こさなかった好塩基球の、形態的变化を経時的に観察してみると、抗原添加0～3分より12～15分へかけてoriented movementを示すA2型好塩基球の出現頻度の増加傾向が観察された(図4)。

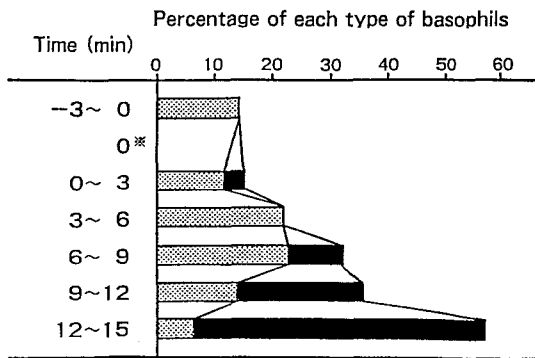


図4 ハウスダスト抗原添加により脱顆粒を示さない好塩基球の運動形態の経時的変化。
 ([stippled]) : random movement,
 ([solid black]) : oriented movement

一方、添加15分間の観察で脱顆粒を示した好塩基球では、経過中にoriented movementを示す好塩基球はほとんど観察されず、random movementを示すA1型と膨化型を示すB1型好塩基球が、3

～6分をピークに出現してくることが明らかにされた。このことは、運動亢進と膨化、脱顆粒が、1つの好塩基球で連続して起こるのではなく、個別の現象であることを示唆しているものと考えられる(図5)。

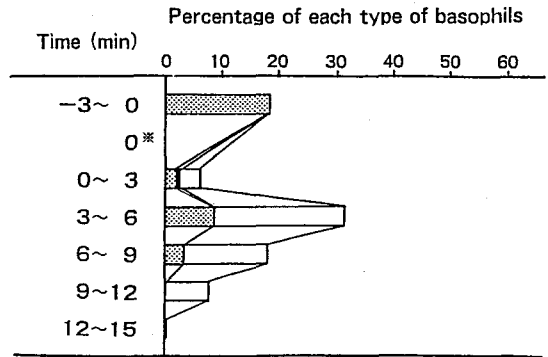


図5 ハウスダスト抗原添加により脱顆粒を示した好塩基球の運動形態の経時的変化。
 ([stippled]) : random movement,
 ([solid black]) : oriented movement,
 ([white]) : pre-swollen type

以上をまとめてみると、抗原刺激の際の好塩基球の対応には2種類あり、第1は、運動亢進を示すもの、第2は、膨化、脱顆粒を示すものである。なお、この際のヒスタミン遊離は、脱顆粒と関連して観察された。

各種刺激物質による形態的变化の差

好塩基球の形態的变化や化学伝達物質遊離機序は、刺激物質の種類によって異なると考えられている。そこで、抗原、抗ヒトIgE、Ca ionophore A23187などの刺激の際に、好塩基球がどのような形態的变化を示しながら化学伝達物質を遊離するかについて、検討を加えた。なお、ここでは、好塩基球の形態的变化とヒスタミン遊離との関連を同時に検討した。そのため、刺激物質添加時の好塩基球の形態的变化を運動亢進(洋梨型)と膨化型の2つに絞り、好塩基球の平均直径と長径/短径比を塗抹標本上で測定し、その値の経時的変化を観察した。すなわち、平均直径が大きくなる

場合は、膨化型好塩基球が増加したことを、また、長径/短径比が増大する場合は、運動亢進を示す好塩基球が増加したことを示している。

まず、抗原添加後の好塩基球数の変化とヒスタミン遊離との関連を観察してみると、好塩基球数が減少するにつれて、ヒスタミン遊離量は増大傾向を示すことが明らかにされた(図6)。

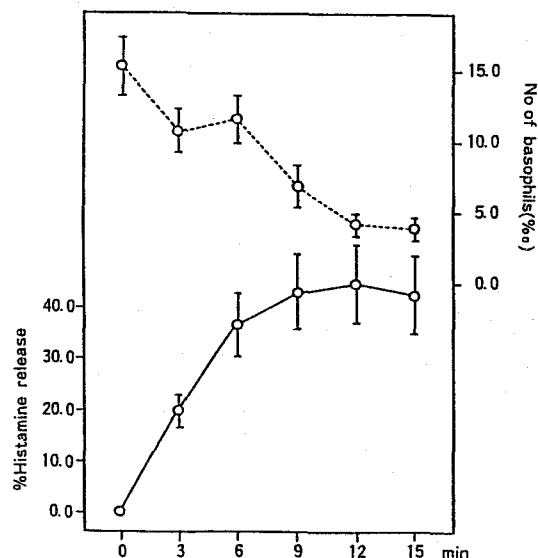


図6 抗原添加後の好塩基球数とヒスタミン遊離の経時的变化(○.....○)：好塩基球数、(○——○)：ヒスタミン遊離

次に、平均直径、長径/短径比の経時的推移について、各種刺激物質間で比較してみると、まず、抗ヒトIgE刺激では、添加後の時間の経過とともに平均直径の増大傾向、また長径/短径比の添加12分までの増大傾向が示された。抗原刺激時の、平均直径および長径/短径比の経時的变化も同様の傾向であったが、抗原刺激の場合には、抗ヒトIgE刺激時に比べ、その変化はより早期に、そしてより強く出現する傾向が見られた。

一方、Ca ionophore A23187刺激では、平均直径は添加後急速に増加する傾向が見られたものの、長径/短径比には経時的变化がまったく観察されないことが、特徴的であった。このことから、Ca ionophore刺激では、運動亢進による洋梨型

好塩基球は出現せず、膨化状の好塩基球のみ出現することが示唆された(図7)。

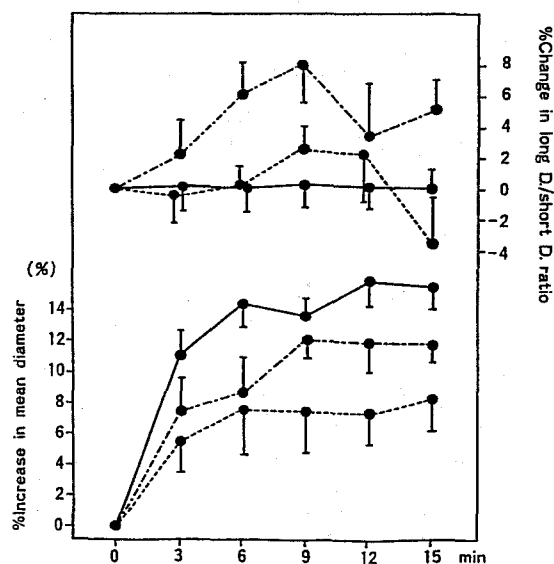


図7 各種刺激物質添加時の好塩基球の平均直径と長径/短径比の経時的变化。

(—●—)：ハウスダスト、(.....●.....)：抗ヒトIgE、(——●——)：Ca ionophore

すなわち、平均直径はCa ionophore A23187刺激時に最も増大傾向が強く、また、長径/短径比は抗原刺激時に最も増大傾向が強いことが示された。そして、この形態的变化の差は、この2つの刺激物質の化学伝達物質の遊離機序が異なることと関連しているものと考えられる。

刺激抗原とヒスタミン遊離

さて、好塩基球の反応性をヒスタミン遊離で観察する場合にも、刺激物質の種類によって明らかな差が観察できる。

一般的には、抗原刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離は、血清特異的IgE抗体価と関連しており、抗体価が高くなるにつれてヒスタミン遊離は増加傾向を示す^{4,5)}。最も普遍的な抗原であるハウスダストとカンジダを使って、好塩基球からのヒスタミン遊離を観察すると、いずれの抗原刺激においても、抗体価と相関が観察される。

しかし、同じ好塩基球を使って、抗ヒトIgEと抗原刺激によるヒスタミン遊離とを比較してみると、ハウスダストの場合には抗ヒトIgEとほぼ同程度の反応性を示すが、カンジダの場合には、抗ヒトIgEに対する反応性とは異なる反応性を示す。すなわち、抗原の種類によって、好塩基球の反応性が異なることが示唆される¹²⁾。

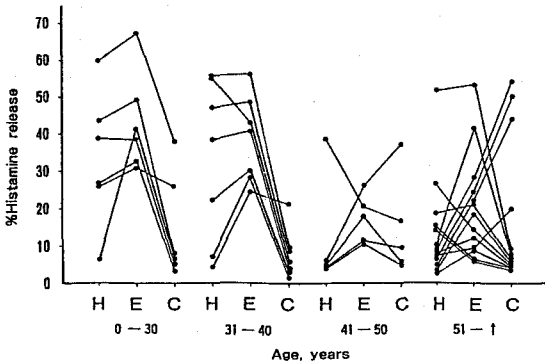


図8 気管支喘息症例におけるハウスダスト(H)、抗ヒトIgE (E) およびカンジダ (C) 刺激による好塩基球からのヒスタミン遊離

そこで、同様に同じ好塩基球を使って、ハウスダスト、抗ヒトIgE、カンジダの3種の刺激物質に対する好塩基球の反応性をヒスタミン遊離で観察して見ると、まず年齢別の検討では、若年者ではハウスダストと抗ヒトIgEに、また高齢者ではカンジダに対して反応性が強い傾向が見られた(図8)。また、発症年齢での検討でも、20歳以下の発症では、ハウスダストと抗ヒトIgEに、41歳以後の発症ではカンジダに対して反応性が強い傾向が見られ、好塩基球の反応性が年齢や発症年齢によってもある程度影響されることが示唆された。

おわりに

刺激物質に対する好塩基球の形態的变化には、運動亢進と膨化、脱顆粒の2種類があり、それぞれ独立した反応であること、そして、この形態的变化やヒスタミン遊離は刺激物質により異なること、などを中心に検討を加えた。

(本論文の要旨は、第40回日本アレルギー学会総会、パネルディスカッション“マスト細胞/好塩基球：最近の話題”において発表した)

文 献

1. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Kithni, H., Goda, Y., Tada, S., Takahashi, K. and Kimura, I.: IgE-mediated histamine release from whole blood in atopic asthmatics. *Jpn J. Allergol.* 32: 1079-1083, 1983.
2. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Morinaga, H., Kitani, H., Goda, Y. and Kimura, I.: Allergen- and anti-IgE-induced histamine release from whole blood. *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.* 73: 141-145, 1984.
3. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Kitani, Y., Tada, S., Takahashi, K. and Kimura, I.: Histamine release from whole blood induced by anti-IgE: Relationship to patient age, age at onset and serum IgE levels. *Acta Med. Okayama* 38: 275-280, 1984.
4. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Kitani, H., Nakagawa, S. and Kimura, I.: Basophil reactivity to anti-IgE and allergen in asthmatics: Relationship to house dust allergy. *Jpn J. Clin. Immunol.* 7: 175-181, 1984.
5. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Nakagawa, S., Kitani, H., Takahashi, K. and Kimura, I.: Reactivity of sensitized human basophils, as expressed by histamine release. *Jpn J. Allergol.* 33: 463-467, 1984.
6. Kimuara, I., Tanizaki, Y., Takahashi, K., Saito, M., Ueda, N. and Sato, S.: Emergence of basophils at sites of local allergic reactions using skin vesicle test. *Clin. Allergy* 4: 281-290, 1974.

7. Kimura, I., Tanizaki, Y., Saito, K., Takahashi, K., Ueda, N. and Kimura, I. : Appearance of basophils in the sputum of patients with bronchial asthma. *Clin. Allergy* 1:95-98, 1975.
8. Kimura, I., Tanizaki, Y. and Sasaki, Y. : In vitro antigen-induced increase in motility and degranulation of basophilic granulocytes from atopic asthmatics, studied by microscopic motion pictures. *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.* 75 : 250-254, 1984.
9. Tanizaki, Y., Matsuoka, T., Maeda, M., Takahashi, K. and Kimura, I. : Microscopic observation on degranulation of blood basophilic leucocytes. Relationship to different responses to antinigen. *Acta Haematol. Jpn* 48:1357-1362, 1985.
10. Hastie, R. : The antigen-induced degranulation of basophil leucocytes from atopic subjects, studied by phase-contrast microscopy. *Clin. Exp. Immunol.* 8 : 45-61, 1971.
11. Tanizaki, Y. : Differentiation and function in basophil-mast cell system-Release mechanism of chemical mediators and their roles. *Acta Haematol. Jpn.* 48 : 1964-1971, 1985.
12. Tanizaki, Y., Komagoe, H., Sudo, M., Morinaga, H., Kitani, H. and Kimura, I. : Comparison of basophil histamine release induced by the cross-linking of IgE receptors. *Acta Med. Okayama* 39 : 441-446, 1986.

Motility of basophilic granulocytes and histamine release.

Yoshiro Tanizaki, Hikaru Kitani,
Morihiro Okazaki, Takashi Mifune,
Fumihito Mitsunobu, Saburo Nakagawa¹⁾,
Ryo Soda¹⁾, Shinya Tada¹⁾,
Kiyoshi Takahashi¹⁾ and Ikuro Kimura

Division of Medicine, Misasa Hospital,

¹⁾Second Department of Medicine,
Okayama University Medical School

Morphological changes of basophilic leucocytes from atopic asthmatics were observed in relation to histamine release after the cells were challenged by a specific al-

lergen, anti-IgE and Ca ionophore A23187.

1. Increase in motility and degranulation of basophilic granulocytes were observed after the stimulation with antigen and anti-IgE. The incidence of basophils with oriented movement was significantly increased at 3-6 min and reached the peak at 12-15 min after addition of antigen. 2. A decreased number of basophils, increased cell diameter and increased ratio of the short to long axis diameters were observed with a significant amount of histamine release after antigen and anti-IgE stimulation. 3. Compared to cell reactions to antigen and anti-IgE, Ca ionophore A 23187 stimulation showed more decreased motility and greater increase in the diameter of the cells.