

アトピー性皮膚炎の輪部結膜におけるランゲルハンス細胞の細胞結合性 IgE

仁井 誠治, 出井 健之, 桂 弘, 真島 行彦

慶應義塾大学医学部眼科学教室

要 約

アトピー性皮膚炎は、その90%以上に血清IgE値の上昇を伴うことが知られている。我々は、アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜のランゲルハンス細胞とIgEとの関連について免疫組織化学的に検討した。慶應義塾大学医学部眼科で白内障・網膜剝離手術の際に得られたアトピー性皮膚炎患者(結膜炎なし)の輪部結膜の8例を対象とした。これらから凍結切片を作成し、蛍光標識した抗CD1a抗体・IgE抗体および抗CD23抗体で二重染色し、蛍光顕微鏡で観察した。アトピー性皮膚炎の輪部結膜でCD1a陽性細胞の24~75%にIgE陽性であった。CD23についてはCD1a陽性細胞に陽性であったが、

その発現はIgEに比べ弱く、陽性細胞の割合は低かった。CD1a陽性細胞に占めるIgE陽性細胞の割合と血清IgE値との関連では、有意ではないが正の相関を示す傾向にあった。アトピー性皮膚炎の結膜ランゲルハンス細胞のIgEやそのレセプターはIgE依存性に抗原提示に働くものと考えられた。(日眼会誌 100:388-393, 1996)

キーワード: アトピー性皮膚炎, IgE, CD23, ランゲルハンス細胞, 輪部結膜

The Presence of IgE on Limbal Langerhans Cells in Patients with Atopic Dermatitis

Seiji Nii, Takesi Idei, Hiroshi Katsura
and Yukihiro Mashima

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University

Abstract

Limbal conjunctival biopsies from 8 patients with atopic dermatitis and from 5 age-matched healthy individuals undergoing cataract or retinal detachment surgery were analyzed by light microscopy and immunological techniques. They were immunodouble labelled with anti-CD1a and anti-IgE or anti-CD23 (IgE receptor). In the specimens from atopic dermatitis 24~75% of positive anti-CD1a staining cells were double-stained by anti-IgE. Weak positive immunodouble stained cells with anti-CD23 were also observed, but less than with

anti-IgE. The ratio of positive anti-IgE double-stained cells to positive anti-CD1a stained cells seemed to be parallel to serum IgE level, but not significant. The presence of IgE and CD23 (IgE receptor) on conjunctival Langerhans cells seems to have a positive effect on IgE-dependent antigen presentation. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:388-393, 1996)

Key words: Atopic dermatitis, IgE, CD23, Langerhans cell, Limbal conjunctiva

I 緒 言

アトピー性皮膚炎には、さまざまなアレルギー疾患の合併が認められ、その90%以上に種々のアレルギーに対する血清IgE値の上昇を伴うといわれている¹⁾。近年、気

管支喘息における気管支マクロファージやアトピー性皮膚炎皮膚疹部における皮膚ランゲルハンス細胞に細胞表面の細胞結合性IgEが認められ²⁾³⁾、アレルギーの提示に働いていることが明らかにされつつある。一方、本疾患は眼科領域においてはアレルギー性結膜炎を伴うことが知ら

別刷請求先: 160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 仁井 誠治
(平成7年4月24日受付, 平成8年1月12日改訂受理)

Reprint requests to: Seiji Nii, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Keio University,
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(Received April 24, 1995 and accepted in revised form January 12, 1996)

れている⁴⁾。そこで今回我々は、アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜におけるランゲルハンス細胞について免疫組織化学的に IgE との関連について検討した。

II 対象と方法

慶應義塾大学医学部眼科で白内障手術もしくは網膜剥離手術の際に患者の同意のもとに得られた輪部結膜のうち、アトピー性皮膚炎を有するもの8例(男性6例,女性2例,年齢19~26歳,平均21.5歳)を対象とし,比較的若年でアトピー性皮膚炎やその他アレルギー疾患を有しないもの5例(男性3例,女性2例,年齢20~29歳,平均23.5歳)を対照とした。対象となったすべての患者は,活動性の結膜炎を認めず,ステロイドや抗アレルギー剤の使用もなかった。

1. 輪部結膜凍結標本の作成

患者の同意の上,手術を始める前に採取した12時部の輪部結膜を moist chamber に保存したのち,速やかに包埋し-80°Cで凍結保存した。Bright 社製クライオスタットで薄切し,アセトンで固定した。

2. 免疫染色

標本をランゲルハンス細胞に特異的なマーカーである抗ヒト CD1a 抗体(1:10)(Oncogene Science 社)と 4°Cで16時間反応させ,その後ローダミン標識した抗マウス IgG 抗体(1:100)(Chemicon 社)と 4°Cで16時間反応させた。十分に洗浄した後,フルオレセイン標識した

抗ヒト IgE マウス抗体(1:50)(Dakopatts 社)と 4°Cで16時間反応させ,二重染色したものを封入した。ローダミン標識した抗ヒト CD1a 抗体およびフルオレセイン標識した抗ヒト CD23(IgE レセプターである FcεRII)抗体(1:50)(コスモバイオ社)による免疫二重染色も同様に行った。

3. 蛍光顕微鏡による観察

二重染色した標本を励起光,観察フィルターを変えて,ローダミン,フルオレセイン陽性細胞を観察した。1標本につき約18視野(200倍)で観察し,CD1a 陽性細胞中の IgE 陽性細胞の割合を測定した。

4. 血清 IgE との比較

患者血清を採取し,その IgE 値と CD1a 陽性細胞中の IgE 陽性細胞の割合を比較検討した。

III 結果

1. 輪部結膜へマトキリン・エオジン染色(図1)

結膜上皮および固有層が採取されている。リンパ球浸潤はほとんどみられない。

2. 輪部結膜免疫染色

アトピー性皮膚炎の輪部結膜(図2)では二重染色によりローダミン陽性細胞はフルオレセインにも陽性となり,CD1a 陽性細胞は不整形に染まっている。CD1a 陽性細胞表面に IgE が陽性であることがわかる。対照の輪部結膜ではローダミン陽性細胞はフルオレセイン陰

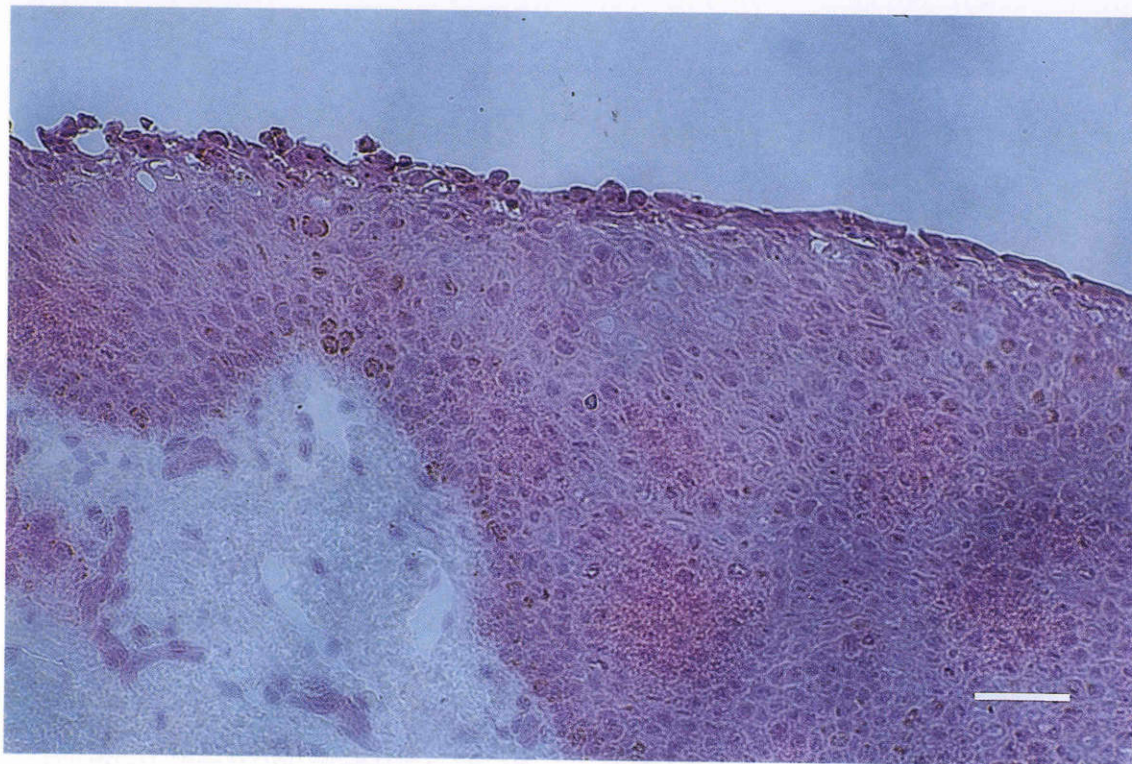


図1 アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜へマトキシリン・エオジン染色。

輪部の結膜上皮および上皮下組織が採取されている。炎症細胞は軽度認められるのみである。色素細胞が基底部に認められる。バーは100 μm

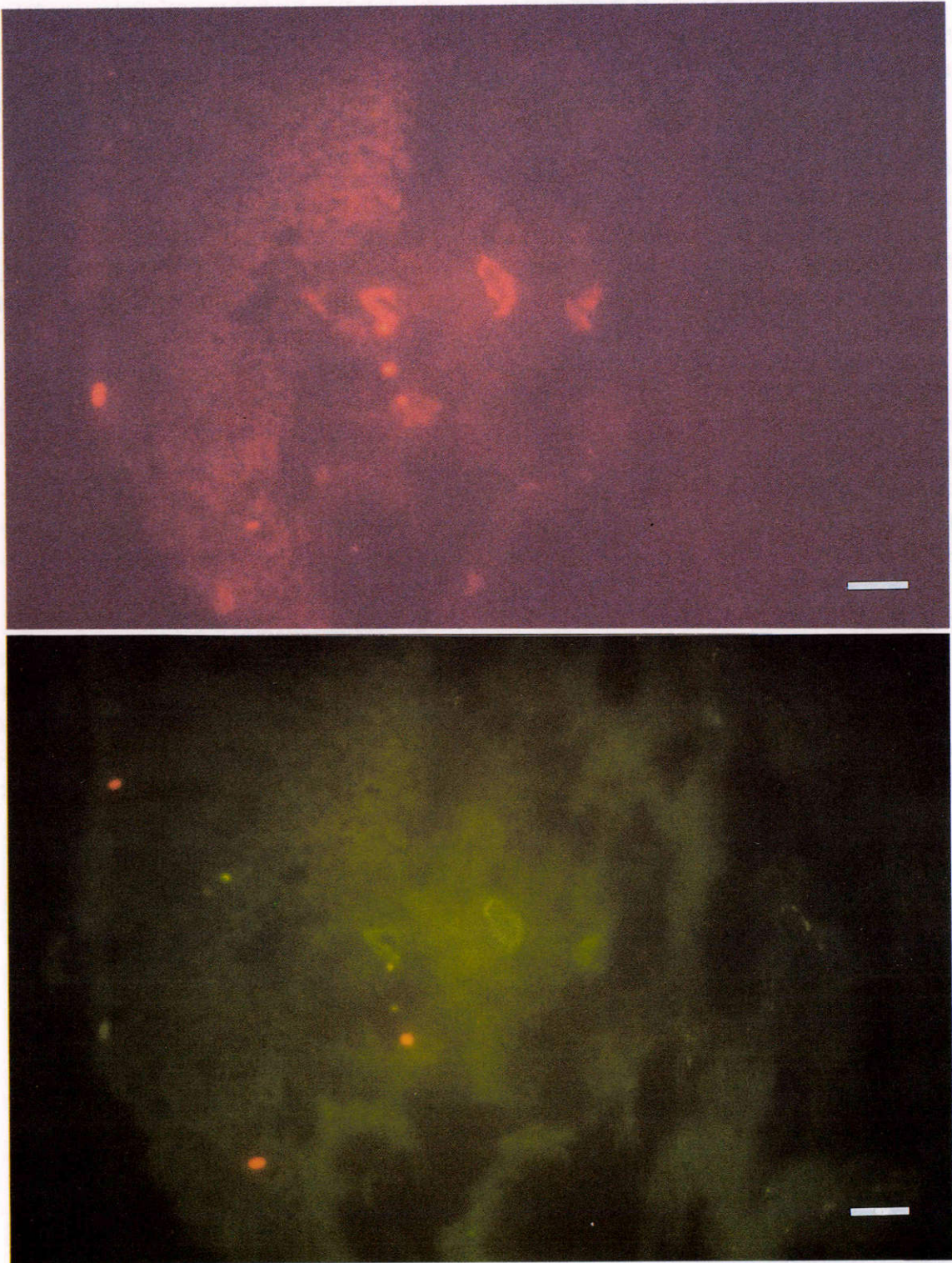


図2 アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜二重染色.

上：抗 CD 1 a モノクローナル抗体で蛍光免疫染色(ローダミン標識), 下：抗 IgE モノクローナル抗体で蛍光免疫染色(フルオレセイン標識). 同じ細胞が陽性となっている. ランゲルハンス細胞が IgE 陽性であることを示している. バーはいずれも 20 μ m

性であった. CD 23 についてもアトピー性皮膚炎の輪部結膜ではローダミン陽性細胞はフルオレセインにも陽性となっており, CD 1 a 陽性細胞表面に CD 23 が発現されていることが示唆されるが, その発現は細胞表面 IgE に

比で弱く, 陽性細胞の割合は低かった(図 3).

3. CD 1 a 陽性細胞に占める IgE 陽性細胞の割合と血清 IgE 値

アトピー性皮膚炎の輪部結膜では CD 1 a 陽性細胞の

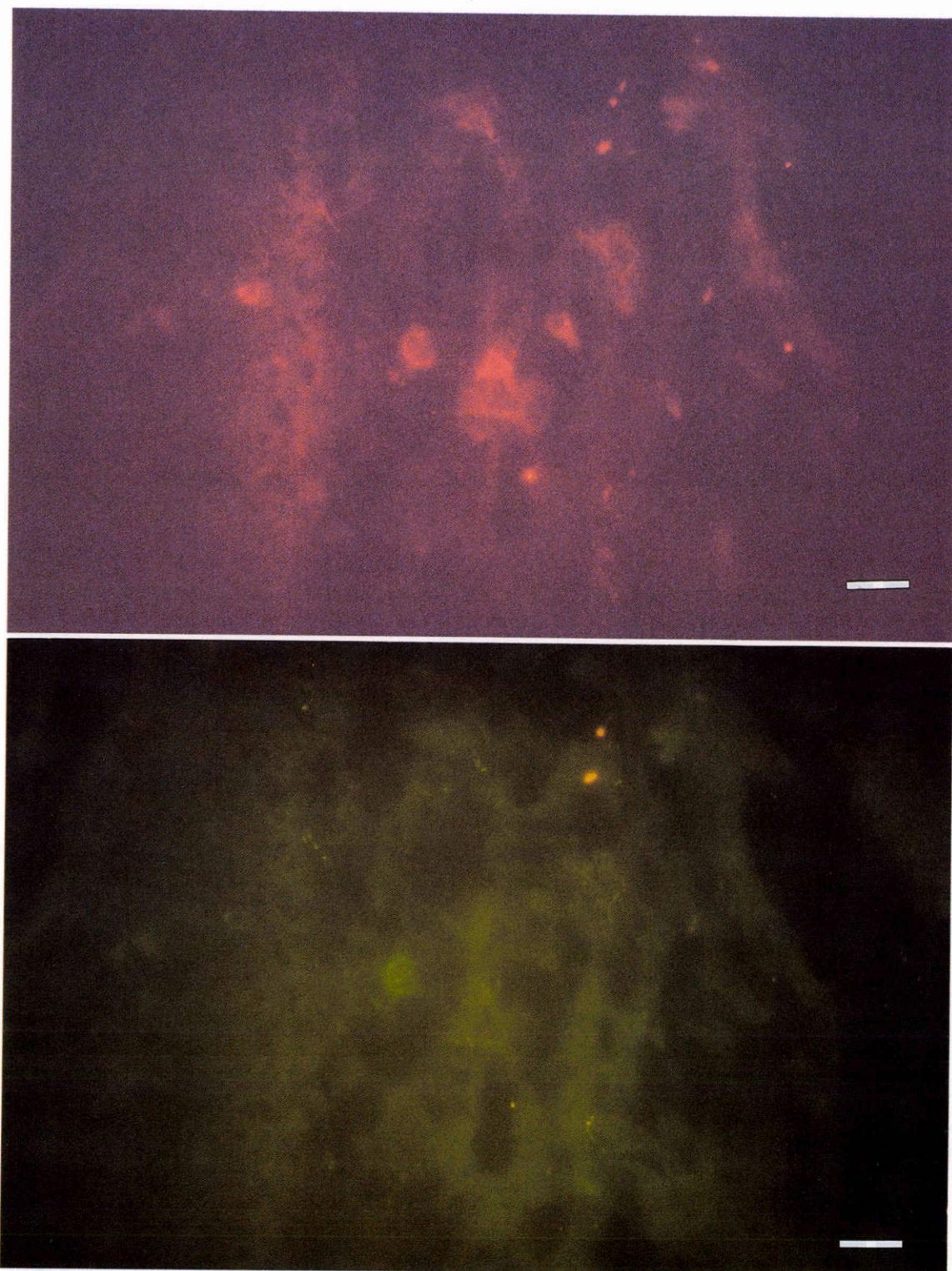


図3 アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜二重染色。

上：抗CD1aモノクローナル抗体で蛍光免疫染色(ローダミン標識), 下：抗CD23モノクローナル抗体で蛍光免疫染色(フルオレセイン標識)。ほぼ同じ細胞が陽性となっている。ランゲルハンス細胞がIgE receptorであるCD23陽性であることを示している。バーはいずれも20 μ m

24~75%にIgE陽性であった(図4)。対照の輪部結膜においてはIgE陰性であった。CD1a陽性細胞に占めるIgE陽性細胞の割合と血清IgE値との関連は、有意ではなかった。

IV 考 按

アトピー性皮膚炎は慢性湿疹を呈す皮膚疾患であり、同時に喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などさまざまなアレルギー性疾患を伴うことが多いが、その

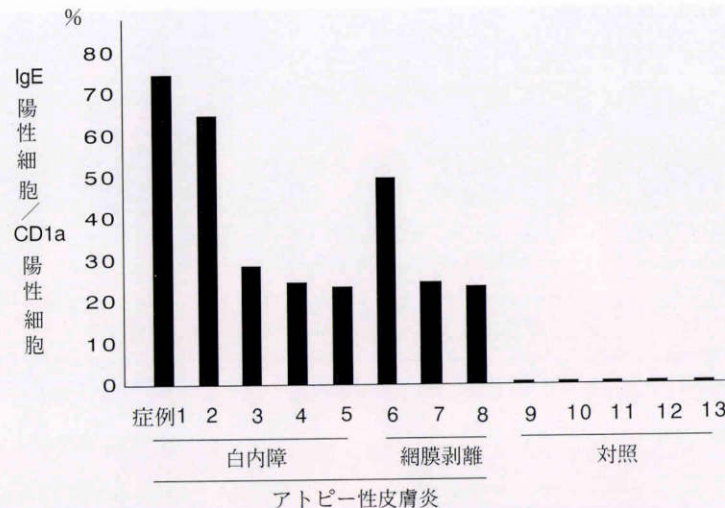


図4 CD1a陽性細胞に占めるIgE陽性細胞の割合。

アトピー性皮膚炎患者の輪部結膜ではCD1a陽性細胞の24~75%がIgE陽性であった。対照においてはすべて陰性であった。白内障、網膜剥離の合併との関連は特に認められなかった。

病態は、この疾患の名称が示すアトピーアレルギーの面とアトピー性皮膚炎患者の皮膚の易刺激性の面の両者から成ると考えられている。アトピーアレルギーにおいて、IgEが中心的役割を果たすことはよく知られている。アトピー性皮膚炎患者の血中IgEの上昇、多種アレルギーに対するIgEの検出、IgE抗体に対応するアレルギーによるパッチテストの陽性反応などアトピー性皮膚炎とIgE抗体とを関連づける所見は多い¹⁾。さらに近年、IgEとそのレセプターであるFcεRに関して多くのことが知られてきている。Melewiczら²⁾は、重篤なアトピー性皮膚炎患者では単球表面のFcεRの表現が増加しているとし、Michelら³⁾は、アトピー性の喘息患者では肺泡マクロファージ表面のIgEがアレルギー特異的に認められるとしている。また、Bruynzeel-Koomenら⁵⁾は、アトピー性皮膚炎の皮疹部以外の皮膚標本をOKT6および抗IgE抗体で免疫二重染色することによって、同部のランゲルハンス細胞が細胞表面のIgEをもつことを示している。

今回我々は、このBruynzeel-Koomenらの方法に準じてアトピー性皮膚炎の輪部結膜について調べてみたが、結膜のランゲルハンス細胞も皮膚のそれと同様に細胞表面のIgEをもつことが示されていた。今回対象としたのが活動性の結膜炎を認めず、ステロイドや抗アレルギー剤の使用も認めなかったサイレントの症例から得た標本であることは、Bruynzeel-Koomenらの皮疹部以外の皮膚の所見と一対を成しており興味深い。

一方、各々の症例において、ランゲルハンス細胞に占めるIgE陽性細胞の割合が24~75%とかなり幅があり、血清IgE値との関連を思わせたが、今回の方法でははっきりとした正の相関を示すことはできなかった。白内障、網膜剥離の合併による差異も今回の検討においては特に認められなかった。

また、IgEのレセプターであるCD23についてもアトピー性皮膚炎の結膜のランゲルハンス細胞表面に表現されていることが今回示唆されたが、その発現は細胞表面IgEに比べ弱く、陽性細胞の割合も低かった。使用した抗体・実験の条件などによることも十分考慮されるべきであるが、IgEに対するレセプターとしてFcεRIのような他のレセプターの関与している可能性もある。Wangら⁶⁾、Bieberら⁷⁾、羅ら⁸⁾によって、ヒト皮膚においてランゲルハンス細胞にFcεRIが発現していることが明らかにされている。アトピー性皮膚炎に関与すると思われる遺伝子が連鎖解析によりヒト11番染色体上でFcεRIβ鎖の近傍に局在することがわかり⁹⁾、さらに、アトピー性皮膚炎患者を含む60家系のうち、10家系に鎖の変異が検出されている¹⁰⁾。

アトピー性皮膚炎の結膜のランゲルハンス細胞表面にIgEや、そのレセプターの発現が認められることは、結膜においても皮膚同様にIgE依存性抗原の抗原提示を考えるとときに重要な問題を提起している。すなわち、これらの抗原提示細胞は細胞表面上に存在するIgEを介して侵入してきたダニ抗原をはじめとするアレルギーを捕捉し、抗原特異的なT細胞に情報を与えているものと推察される。実際、ダニ抗原が皮膚のランゲルハンス細胞に結合していることも証明されている¹¹⁾。さらに*in vitro*において、アトピー性皮膚炎患者皮膚から得られたIgE陽性のランゲルハンス細胞がハウスダスト抗原に対してのT細胞反応性を増強することが示されている¹²⁾。これらのことは、ランゲルハンス細胞表面でのIgE結合を阻害することによって、この経路を遮断できる可能性を示唆しており、今後の治療を考える上で興味深い。

稿を終るにあたり、御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部眼科学教室小口芳久教授に深謝いたします。

文 献

- 1) **Juhlin L, Johansson SOG**: Immunoglobulin E in dermatosis; levels in atopic dermatitis and urticaria. *Arch Dermatol* 100: 12-15, 1969.
- 2) **Melewicz F, Zeiger R, Mellon M, O'Connor R, Spiegelberg H**: Increased peripheral blood monocytes with Fc receptors for IgE in patients with severe allergic disorders. *J Immunol* 126: 1592-1595, 1981.
- 3) **Michel J, Tonnel A, Torpier G, Capron A, Arnoux B, Benveniste J**: Involvement of immunoglobulin E in the secretory processes of alveolar macrophages from asthmatic patients. *J Clin Invest* 71: 211-230, 1983.
- 4) **壇上真次**: アトピー性皮膚炎に伴う眼合併症. *眼紀* 42: 1148-1153, 1991.
- 5) **Bruynzeel-Koomen C, Wichen DF, Toonstra J, Berrenns L, Bruynzeel PLB**: The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 278: 199-205, 1986.
- 6) **Wang B, Rieger A, Kilgus O, Ochiai K, Maurer D, Fodinger D**, et al: Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via FcεRI. *J Exp Med* 175: 1353-1365, 1992.
- 7) **Bieber T, Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J**, et al: Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI). *J Exp Med* 175: 1285-1290, 1992.
- 8) **羅 知靖, 加藤久男, 相馬節也, 島田眞路, 廣瀬智弘, 黒光貞夫**, 他: 皮膚ランゲルハンス細胞, 樹枝状細胞における FcεRI の発現. *アレルギー* 41: 1291, 1992.
- 9) **Cookson E, Young R, Sandford A, Moffat M, Shirakawa T, Sharp P**, et al: Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome IIq. *Lancet* 340: 381-384, 1992.
- 10) **Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA**, et al: Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nature Genetics* 7: 125-130, 1994.
- 11) **田中洋一, 前田啓介, 田中豊道, 田中正和, 牛島信雄, 阿南貞雄**, 他: アトピー性皮膚炎におけるコナヒョウヒダニの皮膚貼布試験. *皮膚* 30: 236-240, 1988.
- 12) **Mudde GC, Vanreijssen FC, Boland GJ, De Gast GC, Bruynzeel PLB, Bruynzeel-Koomen CAFM**: Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 69: 335-341, 1990.