



2000年(第16回)

日本国際賞 記念講演会

2000(16th)
JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

財団法人 国際科学技術財団
THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

2000年(第16回)

日本国際賞 記念講演会

2000(16th)

JAPAN PRIZE Commemorative Lectures

平成12年4月26日(水) 16:00~18:00

経団連会館

16:00~18:00, April 26th(Wed.), 2000

Keidanren Kaikan

ごあいさつ

人類の平和と繁栄は、すべての人にとって共通の願いです。そのために科学技術の果たす役割は極めて大きなものがあります。

当財団は、科学技術の進歩をめざし、日本国際賞による顕彰を行うとともに、科学技術に関する知識及び思想の総合的な普及啓発の事業を行っており、その一環として、毎年日本国際賞週間中に、日本国際賞受賞者による記念講演会を催しております。

日本国際賞は、科学技術の研究で独創的・飛躍的な成果を挙げ、科学技術の進歩に大きく寄与し、人類の平和と繁栄に著しく貢献したと認められる人に贈られる賞で、1985年にその第1回の授賞が行われました。

第16回を迎えた本年は、

「都市計画分野」では、

イアン・L・マクハーグ 教授（アメリカ合衆国）

ペンシルベニア大学名誉教授

「生体防衛分野」では、

石坂公成 博士（日本）

ラホイアアレルギー免疫研究所名誉所長

の2博士が受賞されます。

今回の受賞記念講演会には、この2博士をお招きして講演を行っていただきます。「日本国際賞記念講演会」は、科学技術に関心をもつ一般の方々に受賞者が直接語りかけるパブリックスピーチの場として設定したもので、この講演会を通じて、多くの方、とくに次代の科学技術を担っていくであろう方々が多くの示唆をつかんでいただければ幸いに存じます。

2000年4月

財団法人 国際科学技術財団
理事長 近藤次郎

Message

Peace and prosperity are fundamental human aspirations, and the role that can be played by science and technology towards these ends is vast.

For the development of science and technology, The Science and Technology Foundation of Japan presents Japan Prize to promote the comprehensive spread and development of science and technology. Commemorative Lectures by the Prize Laureates are held annually during the Japan Prize Week.

The Japan Prize honors those who are seen to have made original and outstanding achievements in science and technology, and thus to the peace and prosperity of mankind.

The first Japan Prize was presented in 1985.

This year, 2000, the 16th Japan Prize will be presented to the following two laureates :

Category: City Planning

Laureate: Prof. Ian L. McHarg (United State of America)
Professor Emeritus, Department of Landscape
Architecture and Regional Planning, University of
Pennsylvania

Category: Host Defense

Laureate: Dr. Kimishige Ishizaka (Japan)
President Emeritus, La Jolla Institute for Allergy and
Immunology

The two laureates have been invited to deliver Commemorative Lectures to the general public.

We sincerely hope that these lectures provide inspirations and encouragement to those who will be leaders in science and technology in future generations.

Prof. Jiro Kondo
Chairman
The Science and Technology Foundation of Japan

講演会プログラム 4月26日(水)、経団連会館
PROGRAM April 26 (Wed.), Keidanren Kaikan

| | | |
|---|-------|--|
| 開会 主催者挨拶 近藤次郎 財団法人国際科学技術財団理事長 | 16:00 | Opening Remarks Prof.Jiro Kondo Chairman The Science and Technology Foundation of Japan |
| 受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長 | 16:10 | Introduction of the Laureate Mr.Morihisa Kaneko Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan |
| 記念講演第一部 イアン・L・マクハーグ教授 「デザイン・ウィズ・ネーチャー」 | 16:20 | Lecture I Prof.Ian L. McHarg “Design with Nature” |
| 休憩(10分) | 17:00 | Break(10min.) |
| 受賞者紹介 金子保久 財団法人国際科学技術財団事務局長 | 17:10 | Introduction of the Laureates Mr.Morihisa Kaneko Executive Officer The Science and Technology Foundation of Japan |
| 記念講演第二部 石坂公成博士 「免疫グロブリンEの同定とアレルギーの 機序」 | 17:20 | Lecture II Dr. Kimishige Ishizaka “Identification of IgE and the Mechanisms of Allergy” |
| 閉会 | 18:00 | Closing |

2000年（第16回）日本国際賞受賞者 2000 (16th) Japan Prize Laureate



イアン・L・マクハーグ教授（アメリカ合衆国）

ペンシルベニア大学名誉教授
1920年生まれ

Prof. Ian L. McHarg, U.S.A

Professor Emeritus, Department of Landscape Architecture
and Regional Planning, University of Pennsylvania.
Born in 1920.

デザイン・ウィズ・ネーチャー

イアン・L・マクハーグ

国際科学技術財団の日本国際賞審査委員会が私の学問分野並びに私個人を高く評価して下さったことは誠に名誉なことであり、同委員会に深く感謝致します。このような権威ある賞に値する分野の一つとして都市計画が選ばれたことは、独創的であると同時に有益なことでもあるのです。このことは、皆様の関心が正に当をえたものであることを示しています。

世界人口の増加、時には3千万人にも及ぶ人口を擁する巨大都市の出現、世界的な石油生産の急増、ハリケーン、津波、台風、竜巻、洪水、さらに地震や火山活動をも含む自然災害を頻繁にしかも激しく引き起こす地球温暖化など、好ましくない事象が合わさって発生しています。そして、地球人口の増大と競うように資源が減少しています。

こうした状況において、人間の健康や福祉、そしてその環境を守っていくためには、自然のプロセスを理解することと、（環境を）保存、保護し、（災害を）軽減すること— 一言を言えば計画すること— が急務として浮かび上がってきます。

しかし、もうひとつの挑戦すべき課題があります。すなわち、世界の石油生産は今やピークに近くなっており、まもなく私たちは資源が減

少し、採取のコストが急増し、枯渇してしまう事態を目の当たりにすることになるという見通しがあります。そこでは、希少資源をめぐる競争が激しくなり、発展途上国における農業、交通、運輸、さらに、工業や商業の利用に対し石油の確保をめぐる悲惨な事態が予測されています。

石油の未来は、巨大都市の成長を阻止し、人々が田舎の環境に回帰し、「耕作する」か「飢える」かのぎりぎりの選択を迫られる自給自足の農業に戻るよう誘導する最大の力となるでしょう。

世界の石油生産の衰微は、続いて起こる痛みと苦しみに対しさまざまな対応手段を刺激するに違いありません。マイクロ水力発電、地熱発電、光電池、アクティブ及びパッシブソーラーシステム、風力発電、燃料電池、メタンガス発生装置、そしてマイクロタービンなど、さまざまな代替エネルギーに関し、今やグローバルな合意があると思います。特に、安価な石油がない状態でどのように交通手段を提供するかという問題に対する挑戦は、電気自動車のデザイン、期待される燃料としての水素の利用、そして、結局は資源の利用における大いなる経済性を刺激することになるでしょう。

この分野における私の貢献は、社会—経済的変数を補完するために、環境の要因を含めることを提唱してきたことでした。特に、コンピュータやGIS（地理情報システム）を利用して、諸学を統一する原理として生態学を援用しながら、気象学、物理的な海洋学、地質学、土壌科学、植物及び動物の生態学、淡水及び海洋生物学の重要性を強調しています。これらの要因は、生態学的なモデルによって統合され、人間の利用という観点から解釈されうるものです。

この目的に向けて、フォード財団から多額の補助金を得て、私は環境科学のすべての分野にわたるひとつの学部を借り上げることになりました。これらの人々に、研究地域、特に河川流域や大都市地域に関する統合的な生物物理学的モデルを協同して創造するように駆り立てることが次の仕事でした。

最も効果があった道具立ては年代学でした。私は時間を統一化の仕掛けとして採用することにより、層状ケーキ（を想起させる）シミュレーションの方法を創造しました。一番古い層にある証拠は通常地質学的なものです。これらのデータに気象学のプロセスを加えると、地形学や地下の水文学を理解することができるようになります。その結果として、これらのデータは地表の水文学に関する情報を与えてくれます。地質学、地形学、地下と地表の水文学の次は、土壌の「層」です。土壌が加わると、植生構造が姿を現し、続いて野生生物の生態学が明らかになります。

その後、国立精神衛生研究所から基金を得て、社会科学が組み込まれました。動物行動学が行動を主題として導入し、民俗学が「未開」人たちの習性を、また文化人類学が「先進的」社会の習性を取り入れてきました。伝染病学の追加によって、気候、岩石、土壌、植物、そして動物も、人間の健康や幸福に影響を及ぼすものとして捉えられるようになりました。また、資源経済学者や地理学者、さらにコンピュータ科学者も参加するようになりました。

民俗学的な歴史を調べれば、構成集団の特徴的な価値観、居住地のパターン、職業や土地利

用が明らかになるでしょう。この同じ民俗学の研究が、重大な問題を確認したり、それらの問題に対する態度を確認するために、利用されることもありうるのです。実際、その地域のすべての構成要素に対して問題がないという結論が出た場合には、民俗学はその計画の進行を認めることになるでしょう。

ここで、環境が提供する機会と制約は、すべての予想される土地利用に対して適合しているか否かというかたちで理解することができます。成功した計画では、ニーズと欲求が、「適合した」配置を誘導する（環境の）機会と制約にうまく調和しているものです。適合した環境とは、最小の改造しか行わず、しかも非再生資源の消費を最小に抑えることによって、ユーザーのニーズを最大限かなえるような環境のことなのです。

高騰する石油の価格が、工業用材料、特に、鉄、銅、アルミニウム、そしてガラスのコストを引き上げるでしょう。このことは、とりわけジャカルタ、シンガポール、台北、東京、サンパウロに見られるハイテク表現を強調している現代建築に影響を及ぼすでしょう。こうした表現上の選択は、材料のコストと直接衝突します。それに対して、自然の材料—粘土、レンガ、石、日乾しレンガ、木—は、ファッショナブルではないけれども、再生可能で、経済的で、同時に人々に好まれるものです。

増大する炭素を固定して、大気中の温室効果ガスの影響を減少させるという緊急の目的を達成するためには、熱帯雨林や温帯雨林、河口、サンゴ礁のように、炭素が今も固定されつつある広大な場所を保存することを強く主張しなければなりません。また、このことは、グローバルなスケールで木を植えること、すなわち今世紀を通じて工業化によって失われた森林を再生することの重要性を強調することにもなるでしょう。

私たちが直面し、また直面すると思われる多種多様な問題に対応する最も直接的な手段は、グローバルな生態学的目録を作成する試みに挑戦することです。ハードであれソフトであれ、

最も多くの装置は、軍の中にあります。この装置は、核戦争を支配するという目的のために、軍に集められてきたのです。これを用いて、アジア、ヨーロッパ、北アメリカについては、(東西の) 2つの主要な陣営によって、大量のデータが集められました。その結果、広い範囲にわたって、現在でも利用可能な時系列データが蓄積されています。センサーとコンピュータが、グローバルな目録を提供するために利用されるべきであり、その目録を更新し続け、それをすべての計画の問題に利用できるようにしておくべきです。環境影響評価に関する記述は、あらゆるプロジェクトの分析に必要となるでしょう。

すべての計画決定のためのデータベースとして、グローバルな生態学的目録が必要になるという事実は、計画そのものに対してさまざまな意味をもつことになるでしょう。計画は、今日たいてい地区的なものにとどまるのに対して、もっと地域的、国家的、さらにはグローバルな広がりを持つべきだと思います。歴史的にみて、提案された計画というものは、おそらく20世紀における最も成功した計画的業績である TVA (テネシー川流域開発計画)、あるいはマーシャルプラン (米国务長官 G.C.マーシャルの提案になる欧州復興計画) に匹敵するものでなければなりません。

日本には、古来、自然を大切にす文化的伝統が息づいています。それは言語、詩、美術の表現のみならず、竜安寺、西芳寺、巖島神社、伊勢神宮、桂離宮などの素晴らしい庭園や庭園芸術にも見ることができます。

人間と自然とのよりよい調和を創造するために、つまり人間の都市にも自然の顔を与えるために、この過去から受け継いだ遺産を再発見し、大切にし、活用していくべきです。このことは、日本だけでなく、世界中の都市においても言えることであります。

日本国際賞の委員会は、都市計画分野を選ぶことによって、こうした重大な活動に卓越した価値を与え、世界に未来を計画することの重要性を指摘されたのだと思います。

Design with Nature

Ian L. McHarg

I am deeply grateful to the Japan Prize Selection Committee of the Science and Technology Foundation of Japan for the high honor they have accorded my discipline and to me. The selection of City Planning as a subject worthy of such a prestigious award is at once original and beneficial. It does, indeed, justify your concern.

There is an unhappy confluence of events, increasing world population, often vested in mega cities of thirty million, the global peaking of petroleum production imminent, and global warming, which has enhanced the frequency and ferocity of natural hazards—hurricanes, tsunamis, typhoons, tornadoes, floods, and perhaps even earthquakes and volcanism as an enlarged global population competes for declining resources.

This has posed a new urgency for understanding natural processes and practicing preservation, protection, and mitigation—in a word, planning—to protect human health and welfare and the environment.

There is yet one additional challenge, that is, the prospect that global oil production is very near to its peak now and that shortly we will see a declining resource, increasingly expensive to extract, becoming scarcer, the major source of competition for sparse resources, the dire implications are for the agriculture in developing countries, the claims for transportation, and the employment of oil for industrial and commercial uses. Petroleum's future may well be the major agent to arrest growing mega cities and induce populations to revert to rural environments and subsistence agriculture, responding to the choice of “farm” or “starve”.

* * *

The decline in world oil production must stimulate responses to counter the pain and suffering that will ensue. There should be a global commitment now to alternative energies—including micro hydro, geothermal, photo

voltaic, active and passive solar, wind machines, fuel cells, methane digesters and micro turbines. In particular, the challenge of providing transportation, in the absence of cheap petroleum, should stimulate the design of electric vehicles, the use of hydrogen as a prospective fuel and, above all, a vastly increased economy in resource utilization.

My contribution to this profession has been to advocate the inclusion of environmental factors to supplement socio-economic parameters. In particular, using computers and GIS, I emphasize meteorology, physical oceanography, geology, hydrology, soils science, plant and animal ecology, limnology, and marine biology with ecology as the unifying discipline. These factors can be integrated with ecological models and interpreted for human use.

Towards this end, with a large grant from the Ford Foundation, I hired a faculty including all of the environmental sciences. The next business was to urge this group to cooperate in the creation of integrated biophysical models of the region under study, notably river basins and metropolitan regions.

The instrument that was most efficacious was chronology. I advocated the creation of a layer-cake simulation employing time as the unifying device. The oldest evidence is usually geological; these data, with meteorological processes, provide understanding of geomorphology and ground water hydrology. Subsequently, these data can inform surficial hydrology. Following geology, geomorphology, and ground and surface hydrology is the “layer” of soils. When these are added, vegetative structure emerges, and, subsequently, so does wildlife ecology.

Later, with funding from the National Institute of Mental Health, social science was incorporated. Ethology introduced the subject of behavior, ethnography the practices of

“primitive” peoples, and cultural anthropology that of “advanced” societies. The addition of epidemiology brought in climate, rocks, soils, plants and animals, viewed from their impact on human health and well being. Also included were a resource economist and a geographer—computer scientist.

An ethnographic history will reveal constituent groups, with characteristic values, settlement patterns, employment and land uses. This same ethnographic study can be employed to ascertain critical issues and attitudes to these, which, when concluded for all constituencies in the region, will permit planning to proceed.

Here the opportunities and constraints of the environment are seen as suitable or unsuitable for all prospective land uses. A successful plan will match needs and desires with opportunities and constraints to provide guidance for “fitting” allocation. Fit environments will be those that provide the greatest number of user needs with the least work of adaptation and least depletion of non-renewable resources.

Increased oil prices will elevate the cost of industrial materials, particularly iron, steel, aluminum and glass. This will affect current architecture, which emphasizes high tech expressions, notably in Jakarta, Singapore, Taipei, Tokyo and San Paolo. This choice is in direct conflict with materials cost. Natural materials—clay, brick, stone, adobe, and wood—while not fashionable are, at once, renewable, economic, and preferable.

The imperative aim of increasing carbon fixing to reduce the incidence of atmospheric greenhouse gases would emphasize protecting those great areas where carbon is being fixed now—tropical and temperate rain forests, estuaries, and coral reefs. It would also emphasize tree planting on a global scale, re-establishing forestation lost over the last century of industrialization.

It may well be that the most direct address to the manifold problems we are and will confront is to address the challenge to undertake a global ecological inventory. The largest assembly of equipment, hard and software, exists in the military, where it was assembled for the purpose of conducting nuclear war. In this, massive data sets were assembled for Asia, Europe and North America by the two major protagonists. There is, therefore, time series data on all of the major fields available for use now. The sensors and computers should be employed to provide a global inventory and charged to keep it current and to employ it for all planning problems. An environmental impact statement should be required analysis for all projects.

This necessity for a global ecological inventory as the database for all planning decisions holds implications for planning itself. It should become regional, national and global rather than as it is today more usually parochial. In historical reference, the proposed planning should equate with the TVA, or better, the Marshall Plan, perhaps the most successful planning accomplishment of the 20th century.

Japan has a long and far-reaching cultural history of preoccupation with nature expressed in language, poetry, art, and, not least, in the sublime creations of gardens and garden art: Ryoanji, Saihoji, Itsukushima, Ise, Katsura, and more.

This legacy should be rediscovered, cherished and employed to create a better harmony of man and nature, the face of nature in the city of man; not only in Japan, but in cities around the world.

May the Japan Prize Committee, by its selection of City Planning, give prominence to this crucial activity and point the world towards planning the future.

2000年（第16回）日本国際賞受賞者 2000 (16th) Japan Prize Laureate



石坂公成博士（日本）

ラホイアアレルギー免疫研究所名誉所長
1925年生まれ

Dr. Kimishige Ishizaka (Japan)

President Emeritus, La Jolla Institute for Allergy and Immunology

Born in 1925.

免疫グロブリン E の同定とアレルギーの機序

石坂公成

歴史的背景

約50年前、私が免疫学を始めた頃は、アレルギーは特異体質によるもの、或いは心因性の疾患であると考えられていた。しかし、多くの免疫学者は、この疾患の成立には免疫学的な機序が関係しているのではないかと疑っていた。その理由は、アレルギー患者の皮内に、その患者が sensitive であるアレルゲンを注射すると、紅斑を伴う皮膚反応が出る。しかも、患者血清を正常人の皮膚に注射しておいて、翌日アレルゲンを局所に注射すれば皮膚反応がみられるということがわかっていたからである。このことは1921年に Prausnitz と Küstner が記載したことであるが、この活性の本態はそれから40年間不明であった。

1920年代から50年代の中頃まで、免疫学者達は、抗体の示す活性はすべて一種類の抗体分子に associate しているものと考えていた。普通の血清反応では、アレルギー患者の血清中にはアレルゲンに対する抗体が見つからないので、Prausnitz-Küstner (P-K) 反応を起こす物質が抗体であるとは言えなかったわけである。そこで免疫学者達は、この抗体様物質をレアギンと呼んでいた。レアギンがどんな性質を持つかについては、1950年代に多くの免疫化学者や蛋白質化学者が検討したが、これらの研究者の一致した見解は、レアギンの物理化学的性質は普通の抗体とは少し違うということであった。

一方、1960年代の始めに、抗体活性をもつ蛋白質は一種類ではないことがわかり、免疫グロブリンという概念が確立され、レアギンは minor の免疫グロブリンアイソタイプに属するのではないかと考えられるようになった。ここで、IgA を確立した Belgium の Heremans が1962年に、アレルギー患者の血清から IgA を精製したところ、レアギンの活性は IgA 分画中に回収されるという事を報告した。この結果は何人かの人によって確認され、更に、レアギンが IgA であることを示唆するいくつかの傍証も上がったので、1962年から1965年にかけては、レアギンは IgA 抗体であると考えられていた。

当時の私の目的は、アレルギーの機序を知る事にあつたので、若しレアギンが IgA ならば、IgA 抗体をたくさんとって、それを使ってアレルギーの機序を研究しようと考えた。そこで、B 型や O 型の正常人を A 型物質で免疫して、抗 A 抗体をつくり、血清を分画して IgG, IgM, IgA を取り出した。ところが、A 型物質に対する抗体は、それが IgA でも、IgG でも、IgM でも、ヒトの皮膚を感作することが出来なかった。一方、アレルギー患者の血清から同じ方法で IgA を精製してみると、Heremans の言うように、レアギン活性はその中に回収された。私は、抗体の生物学的活性は、その Fc 部分によって決定されると信じていたので、アレルゲンに対する IgA 抗体がレアギン活性をもつのに、IgA

同種凝集素にはその活性がないということは信じられなかった。アレルギー患者血清からとった IgA 分画の中には IgA 以外の蛋白は検出出来なかったが、私は、この中にはまだ不純物が含まれており、レアギン活性はその不純物に associate しているのではないかと考えた。事実、その IgA 分画に IgA に特異的な抗体 (抗 IgA) を加えて、IgA を全部沈澱させてしまったところ、レアギン活性はすべて上清中に回収された。即ち、IgA 分画中のレアギンは IgA ではないことがわかる。

IgE の同定

上述の実験結果は我々に非常に難しい問題を提供した。IgA 分画から IgA を除いた上清は水みたいなもので、その中に存在する免疫グロブリンは 1 cc 中に 1 μ g 程度しかなかったが、そのレアギン活性は、元の血清の活性と同程度であった。このことは、レアギン活性を持つ蛋白の血清中の濃度が血清 1 cc 中にマイクログラムの order であることを示唆している。その時まで、私はこの蛋白を単離しようとして仕事をしてきたが、この蛋白の血清中の濃度を考えると、そのアプローチでは患者血清が数リッター必要になる。そんなに多量の血清を患者からとることは出来ないので、私はここで strategy を変更せざるを得なくなった。

私のとった strategy は、レアギン活性を持つ蛋白に特異的な抗体をつくり、これを使って、この蛋白を同定しようということであった。このために、レアギン活性の強い分画でくり返しウサギを免疫し、得られた抗血清を既知の免疫グロブリンで吸収した。吸収後の抗血清は、ヒトの IgG や IgA とも、また、正常血清との間にも沈降反応を起こさなかったが、何匹かのウサギのうち、一匹のウサギから取った抗血清はレアギンを吸収した。しかも、この抗血清中の抗体はブタクサに sensitive な患者血清からとった reagin-rich の分画中の γ 1 グロブリンと反応する。そして、この抗体と γ 1 グロブリンとでつくられた precipitin band は、放射性同位元素でラベルしたブタクサのアレルゲンを特異的に結合することがわかった。即ち、この γ 1 グロブリンは抗体活性を持つ蛋白であることがわかる。ここで使った抗血清の中には既知の免疫グロブリンと反応する抗体は入っていないから、

この γ 1 グロブリンは今までに記載されていない免疫グロブリンであると考えられる。私がこの γ 1 グロブリンを γ E と呼んだ理由は、この免疫グロブリンに属する抗体によって Erythema-wheal type のアレルギー性皮膚反応が起こると信じていたからである。事実、アレルギー患者の血清を DEAE とか、ゲルろ過とか、電気泳動で分画した時、どんな方法で分画しても、レアギンの分布は γ E 抗体の分布と一致したし、また、患者血清中の γ E 抗体の濃度は、P-K 反応で計ったレアギンの活性と相関した。そこで、最終的には、いろいろの方法を組み合わせて、患者血清中の γ E を精製した。最後にとれたサンプルの中には、 γ E 以外の免疫グロブリンは検出されず、しかもこのサンプルの P-K titer は 1 : 80,000 だったので、レアギンは γ E 抗体であると結論した。期待したように、 γ E は他の免疫グロブリンには存在しないユニークな抗原決定基をもち、 κ 及び λ の light chain determinant を他の免疫グロブリンと共有しているので、ユニークな免疫グロブリンアイソタイプと考えられた。その後、 γ E と同じ抗原構造を有する骨髄腫蛋白 (myeloma protein) が見つかったので、 γ E は IgE と呼ばれるようになった。

IgE の標的細胞

IgE が同定された時点では、IgE がアレルギー疾患において重要な役割を演じている可能性については、疑問を抱く人が大勢を占めていた。そこで我々は、IgE 抗体が、皮膚のみならず、肺の組織を感作することを証明しようとした。当時、我々はヒトの IgE 抗体がサルの皮膚を感作することを知っていたので、サルの肺のフラグメントを使用した。肺のフラグメントに、ブタクサに sensitive な患者の血清を加えて、一晩 incubate した後、このフラグメントにブタクサ抗原を作用させると、ヒスタミンやロイコトリエンが遊離される。所が、患者血清を抗 IgE 抗体で吸収し、吸収血清で同じ肺のフラグメントを感作すると、抗原を加えてもヒスタミンもロイコトリエンも遊離されない。この結果は、IgE 抗体が肺組織を感作する能力を持ち、細胞に結合した IgE 抗体にアレルゲンが反応すると、アレルギー症状を起こす誘発物質が遊離することを示している。

しかし、免疫学者が、アレルギー性疾患に於ける IgE 抗体の役割を認めたのは、IgE が高い親和性で好塩基球や肥満細胞に結合する事、即ちこれらの細胞には IgE レセプター (FcεRI) が存在することがわかってからである。白血球の浮遊液に、EDTA の存在で、アイソトープでラベルした抗 IgE 抗体を加えて incubate すると、抗体は殆どすべての好塩基球に結合するが、他の白血球には結合しない。IgE が好塩基球に選択的に結合することは、ラジオラベルした E myeloma protein を白血球の浮遊液に加えることによって確認された。

次に我々は、IgE が結合する組織細胞を同定するため、E myeloma protein をサルに注射しておき、その肺の細胞浮遊液にラジオラベルした抗 IgE を加えたところ、抗 IgE は肥満細胞のみに結合した。同じ細胞浮遊液にラベルした抗 IgG を加えたときは、抗 IgG はマクロファージに結合し、肥満細胞には結合しない。この事実は、IgE が肥満細胞上に存在することを示す。又、この細胞浮遊液に抗 IgE を作用させると、ヒスタミンやロイコトリエンが遊離してくるが、抗 IgG を作用させても、これらの誘発物質は遊離してこない。このことは、肥満細胞に結合している IgE に抗 IgE が作用した結果、上記の誘発物質が遊離することを示している。肺細胞浮遊液中のヒスタミンの大部分は肥満細胞の顆粒の中に存在している。従ってこの結果は、肥満細胞に結合している IgE 抗体にアレルギーが作用すると、脱顆粒がおこることを示唆した。

IgE と IgE レセプター間の結合の特徴は、その高い親和性である。ラットやマウスの肥満細胞と同種の IgE や、ヒトの好塩基球とヒトの IgE について調べた結果によれば、IgE とレセプター間の結合の平衡定数は $10^9 \sim 10^{10} \text{M}^{-1}$ であった。極めて少量の IgE 抗体で感作が成り立つ理由は IgE が高い親和性で肥満細胞上のレセプターに結合するためと考えられる。又、レアギンの特徴の一つは、感作が長時間続くことであるが、この性質は、IgE とレセプターの結合の解離定数が低いためと考えられる。

IgE によるアレルギー性反応の分子論的解析

何故 IgE だけが肥満細胞に結合するのか？何故他の免疫グロブリンはこの細胞には結合しないのか？という疑問であるが、これは予想され

たように、IgE 分子がその Fc 部分に特殊な構造をもつためであることが明らかになった。E myeloma protein の Fc フラグメントは高い親和性で肥満細胞に結合するが、この蛋白の Fab や F (ab')₂ フラグメントは肥満細胞に親和性をもたない。更に、大腸菌でつくったリコンビナントのヒトの IgE Fc フラグメントは、E myeloma protein と同じ親和性でヒトの好塩基球に結合することも明らかになった。その後の研究によって、IgE はその CH₃ ドメインによって肥満細胞のレセプターに結合することも明らかになった。

一方、IgE レセプターは Henry Metzger のグループによって、α, β, γ の 3 種類のポリペプチド鎖から成っていることが明らかにされ、それぞれのポリペプチド鎖をコードする cDNA のヌクレオチドの配列から、各ポリペプチド鎖のアミノ酸配列が明らかになった。それらの構造から予想されるように、IgE の Fc 部分はレセプターの α 鎖に結合する事、そして β や γ 鎖は α 鎖からのシグナルを細胞内の酵素に伝える働きをしている事も明らかになった。

アレルギーの立場から根本的な課題の一つは、肥満細胞に結合している IgE 抗体にアレルギーが反応すると、何故脱顆粒が起こるか？ということである。この点について、1970年頃までに分かったことは、脱顆粒が起こるためには、肥満細胞に結合している 2 分子或いはそれ以上の IgE 抗体が多価のアレルゲンや、2 価の抗 IgE によって架橋されることが必要であるということであったが、次いで、IgE の架橋が引き金になる理由は、IgE が強固に結合しているレセプターが dimerize されるためである事が明らかになった。その証拠には、レセプターに対する抗体を作って、これを肥満細胞に作用させると、IgE の関与なしにヒスタミン遊離がおこる。抗レセプターの Fab フラグメントはヒスタミン遊離を起ささない。しかし、レセプターに結合している抗レセプターの Fab フラグメントを、それに対する抗体で架橋すればヒスタミン遊離が起こる。これらのことを総合すると、IgE を介して肥満細胞が活性化されるのは、レセプターの dimerization が原因と考えられる。但し、生理的な状態で、このレセプターに結合するのは IgE だけであるから、IgE とアレルギーによってしか、このレセプターの架橋は起こ

らないわけである。

IgE リセプターの dimerization によって次に起こることが予想されるのは、細胞膜に associate している酵素の活性化である。事実、リセプターを架橋すると、チロシンキナーゼの活性化が起こり、フォスホリパーゼ C をリン酸化して活性化する。活性化されたフォスホリパーゼは、フォスファチジルイノシトール三リン酸を加水分解して、ジアシルグリセロールと、イノシトール1,4,5三リン酸を形成する。後者は細胞内の Ca イオンの mobilization を起こし、細胞質内の Ca イオンが上昇する。肥満細胞に Ca イオンを導入すると、脱顆粒が起こることを考えると、上記のプロセスは脱顆粒に関与していると考えられる。又、IgE リセプターの dimerization はフォスホリパーゼ A₂ をも活性化し、その結果フォスホリリドが加水分解されて、アラキドン酸が出来る。我々は、このプロセスがロイコトリエンやプロスタグランジンなどのアラキドン酸誘導体の形成に essential な過程であると考えている。

IgE 抗体の産生とその制御

IgE 抗体はアレルギー性疾患の成立に重要な役割を演じていると考えられるので、IgE 抗体が如何なる機序でつくられ、如何に制御されているかが検討されることになった。マウスを用いた実験から分かったことは、IgE 抗体は限られた実験条件の下でしかつくられないという事である。一般的に言えば、持続的な IgE 抗体の産生は、遺伝的にその抗原に対して抗体産生を起こし易い系のマウスを少量の抗原で適当なアジュバントを加えて免疫した時にのみ得られる。所が、例えばブタクサによる花粉症患者の血清について見ると、アレルゲンに対する IgE 抗体の濃度は1年を通じてそれ程変化しないし、IgG 抗体の濃度と同程度であって、IgA 抗体の濃度より高い。血清中の IgG の濃度が IgE の濃度の1万倍もある事を考えると、アレルギー患者ではアレルゲンに対する抗体産生を IgE アイソタイプに向かわせる機構が働いているのではないかと思われた。この機構は長い間わからなかったが、他の研究者の仕事によって、抗体産生に関与するヘルパーに原因がある事が分かってきた。抗体産生細胞の前駆細胞である B 細胞が、どのように分化して、如何なるアイソ

タイプの抗体をつくるようになるかは、多くの免疫学者によって研究された結果、その B 細胞と協調するヘルパー T 細胞によってコントロールされている事が明らかにされた。この点に関して、1986年に、Tim Mossman らは、マウスのヘルパー T 細胞のクローンは、それが活性化された時に作るサイトカインの種類によって、二つのタイプ (Th1, Th2) に分けられること、そして IgE 抗体産生のためには、IL-4, IL-5をつくる Th2 タイプのヘルパーが必要である事を明らかにした。IL-4 が IgE 抗体の産生に必須であることは、IL-4 遺伝子を欠如したマウスで証明された。IL-4 遺伝子をもたないマウスは IgG 抗体をつくるが IgE 抗体をつくることができない。

この原理は多分ヒトにもあてはまる。ヒトのヘルパー T 細胞の中には、IL-4とガンマインターフェロンをつくる Th0 タイプのヘルパーも存在するが、アレルギー患者の、アレルゲンに特異的なヘルパーは抗原刺激に際して IL-4 をつくるものが多く、IL-4 をつくらない Th1 タイプのクローンは非常に少ない。所が、同じ患者からツベルクリンや破傷風毒素に特異的なヘルパー T 細胞クローンをとると、大部分は Th1 タイプの細胞である。この事実は、患者がアレルゲンに対しては IgE 抗体をつくるが、ツベルクリンや破傷風毒素に対する IgE 抗体をつくらないという事実と相関している。アレルギー患者がアレルゲンに対する IgE 抗体をつくるのは、アレルゲンに特異的なヘルパーの大部分が Th2 であるためと考えられる。

何故アレルゲンに特異的な Th が Th2 タイプになったのであろうか？この点について重要なことは、Th1 と Th2 は共通の前駆細胞が分化して出来たもので、この細胞が Th1 に分化するか、Th2 に分化するかはいろいろのファクターでコントロールされているということである。例えば、ナイーブな T 細胞を刺激する抗原量が最少の時は、Th2 に分化しやすい。また、naive T 細胞の抗原刺激に関与する抗原提示細胞の種類も、分化の方向に影響するものと思われる。アレルゲンは一般に、呼吸器系や皮膚を通して体内に入り、リンパ組織に達するアレルゲンの量は極めて微量である。また、このような抗原導入の経路は多分 Th2 への分化に好適なものであろう。事実、マウスの皮膚に卵白ア

ルブミンを貼付して免疫を行った場合には、Th2 タイプのヘルパーが働きやすく、IgE 抗体が産生されやすい。

ヘルパー T 細胞の分化に関して、もうひとつの大切なことは、naive T 細胞が抗原刺戟を受ける時、細胞周囲に存在するサイトカインによって、分化の方向がきまることである。この細胞が IL-12 の存在で抗原刺戟を受けると、細胞は Th1 の方向に分化するが、同じ細胞を IL-4 の存在下で刺戟すると Th2 への分化が促進される。このサイトカインの影響は、アレルギー患者が始めは一つのアレルゲンに sensitive なのに、段々と、種々のアレルゲンによってアレルギーを起こすようになるという臨床的事実を説明しうるものではないかと思われる。一つのアレルゲンに対する IgE 抗体が作られている時は、そのアレルゲンに特異的な Th2 が刺戟されて IL-4 をつくっている。若しこのリンパ組織に第二のアレルゲンが入ってきた時には、そのアレルゲンに特異的な naive T 細胞の周辺には IL-4 が存在するので、この細胞も Th2 の方向に分化し、従って第二のアレルゲンに対しても IgE 抗体がつくられやすくなるのであろう。

アレルギー炎症の機序

1980年代に入って、アレルギーの研究はアレルギー性炎症に関心が集まってきた。例えば、アレルギー性気管支喘息を例にとると、患者は、アレルゲンに暴露した後、直ちに呼吸困難を起こすことがある。この即時型の症状は、IgE 抗体によって起こる肥満細胞からの誘発物質の遊離によって説明できる。しかし多くの患者は、6～8時間後に、更にひどい呼吸困難を起こす。この反応（遅発型反応）はアレルギー性炎症の結果であり、患者は非特異的刺戟に対しても気道過敏性を示すようになる。

IgE が発見された直後には、アレルギー性炎症は IgE とは無関係の機序で起こるものとされていた。所が、アレルギー患者の皮内に抗 IgE を注射すると、直後に erythema-wheal reaction が起こるだけでなく、数時間後には注射局所にアレルギー性炎症が起こることがわかった。この事は、IgE/肥満細胞系が即時型反応のみならず、遅発型反応をも起こしうる事を示している。この意味で興味がある知見は、肥満細胞上の IgE が架橋されると、ヒスタミンやロイコトリ

エンの遊離が起こるだけでなく、肥満細胞は TNF α や IL-5 のようなサイトカインを合成して遊離することである。アレルギー性炎症の特徴の一つは好酸球の浸潤であるが、IL-5は好酸球を活性化し、骨髄に働いて好酸球増多を惹起し、更に、好酸球の局所への浸潤にも関与することが判明した。活性化された好酸球は、血小板活性化因子やロイコトリエンを産生し、これらの物質は気管支平滑筋の収縮を起こす。更に、活性化した好酸球は、種々のサイトカインや、アレルギー性反応に重要な役割を演じていると考えられる蛋白を遊離する。この中で注目されている物質は、eosinophilic cationic protein や major basic protein と呼ばれる蛋白質である。これらの物質は細胞障害性が強く、気道上皮を障害し、その結果、気道は非特異的刺戟にも敏感に反応し、所謂、気道過敏性を起こすと考えられる。

しかし、アレルギー性炎症の機序はもっと複雑である。喘息患者の気道洗浄液やアトピー性皮膚炎の組織を調べてみると、IL-5 の mRNA を持つ多くの細胞が認められるが、これらは主に T 細胞である。従って、アレルギー炎症の惹起に関与する IL-5 の主な source は肥満細胞ではなく、Th2 細胞と考えられる。

アレルギー性炎症の解析には実験動物モデルが必要である。気管支喘息の特徴である気道過敏性は、ヒトの喘息でしかみられないものとされていたが、最近では犬やマウスを使って、この症状を再現できるようになった。これらのシステムでは、動物を適当なアジュバントを加えた抗原で免疫して IgE 抗体をつくらせておき、その動物に抗原のエロゾルを mist の形で一定時間、2～3回吸入させる。これによって、気道にアレルギー性の炎症がおこるが、これらの動物の静脈内にアセチルコリンを注射して気道の収縮を測定すると、免疫してエロゾルを吸入させた動物の気道はアセチルコリンに対して過敏になっていることがわかる。

気道におけるアレルギー性炎症の成立には抗原特異的 Th2 細胞が重要な役割を演じている。しかし、我々の最近の実験結果は、IgE/肥満細胞系も気道過敏性の発現に関与していることを示している。我々は、遺伝的に肥満細胞を欠く W/W^v マウスと同系の +/+ マウスを免疫し、それに抗原のエロゾルを吸入させた。これらの

二つの純系マウスの間では、IgE 抗体の産生や気道内への好酸球の浸潤の程度については差が認められなかったが、気道過敏性には差が認められた。肥満細胞を持つ+/+マウスはアセチルコリンに対する気道過敏性を示したが、W/W^v マウスでは同じ濃度のアセチルコリンを静注しても気道収縮は起こらなかった。しかも、+/+マウスの骨髄を培養して分化させた肥満細胞を W/W^v マウスに移入してやれば、W/W^v マウスも+/+マウスと同様の気道過敏性を示すようになった。即ち、このシステムでは、アレルギー性炎症の惹起に主役を演ずる IL-5 は、主として Th2 に由来するが、気道過敏性の発現には IgE/肥満細胞も重要な役割を演じていると思われる。

あとがき

ヒトの IgE は肥満細胞上のリセプターに高い親和性を有する唯一の免疫グロブリンである。このリセプターに結合している IgE 抗体が多価の抗原によって架橋されると、細胞は活性化されてヒスタミンやアラキドン酸誘導体を遊離し、これによってアレルギー症状が起こる。IgE 抗体が花粉症に見られる症状を起こすことは、この機構で説明しうる。一方、IgE 抗体の産生に主役を演ずる Th2 細胞はアレルギー性炎症の惹起にも重要な役割をもっている。このようなアレルギーの機序の研究にもとづいて、アレルギー性疾患をコントロールするいくつかの方策が示唆されている。

IgE の発見とその特性の解明はアレルギー反応の機序の解析を可能にした。そして、これらの基礎研究は、多くの研究者によってアレルギー性疾患の研究に応用された。我々の研究が認められたのは、これらの研究者がアレルギーの研究を発展させてくれたお蔭である。

Identification of IgE and the Mechanisms of Allergy

Kimishige Ishizaka

I feel very honoured to have been chosen to receive 2000 Japan Prize for research in Host Defence. With so many discoveries made in the field of Immunology and infectious diseases deserving recognition, I am indeed fortunate to have been chosen to accept this award. I am particularly pleased recognition of allergy research that has been a minor speciality in the field of Immunology.

Historical Background

About 50 years ago, many clinicians believed that allergy is caused by an idiosyncrasy. Some people seriously considered that allergy is a psychological disease. However, many immunologists anticipated that immunological mechanisms may be involved in allergy, because allergic individuals showed erythema-wheal type skin reaction upon injection of the allergen, to which they were sensitive. Indeed, the presence of skin-sensitizing activity in the serum of allergic patients was demonstrated in 1921 by Prausnitz who had passively sensitized his forearm by an intracutaneous injection of serum from his colleague, Kustner. The skin site receiving the serum gave an erythema-wheal reaction upon challenge with fish extract to which Kustner was sensitive. The serum substance responsible for the passive transfer was called "reagin", but the nature of this substance remained unknown for the next 40 years.

In 1950s, many immunochemists and protein chemists were interested in the nature of reagin. They fractionated sera of allergic patients by various methods, and determined the distribution of reaginic activity in the fractions. These studies indicated that the physicochemical properties of reagin are slightly different from those of usual antibodies.

At the beginning of 1960s, it became clear that proteins with antibody activities are heterogeneous in terms of their physicochemical properties and antigenic structure, and the concept of immunoglobulin was established. Thus, immunochemists suspected that reaginic

activity may be associated with a minor class of immunoglobulins. At this point, Heremans from Belgium, who had originally established IgA, isolated IgA from reaginic sera by his method, and recovered the reaginic activity in the IgA fraction in which no serum protein other than IgA was detectable. As their results were reproduced by several investigators, including ourselves, reagin was considered to be IgA antibodies in 1963 to 1965.

However, conflict to the IgA hypothesis was obtained in our experiments on human isoagglutinins. We immunized type B and type O normal individuals with blood group A substance, and isolated IgG, IgA and IgM in the antisera. Each of the immunoglobulin fractions contained a lot of anti-A isoagglutinins, but none of them could sensitize normal human skin for Prausnitz-Kustner (P-K) reaction even when 1 μ g of the antibody was injected into a skin site for passive sensitization. As I believed that biologic activities of antibodies are decided by the Fc portion of antibody molecules, I could not accept the idea that IgA antibodies against allergens have reaginic activity, while IgA isoagglutinin does not, and thought about the possibility that reaginic activity might be associated with an impurity in the IgA fraction. Thus, we determined as to whether the precipitation of IgA in the fraction with anti-IgA antibodies might remove reaginic activity in the fraction. The results clearly showed that the reaginic activity of the IgA fraction from allergic patient's sera did not diminish after complete removal of IgA, indicating that the reaginic activity is associated with an impurity rather than IgA itself.

Identification of IgE:

Our findings on the reaginic activity in the IgA fraction of patient's sera created more problems than answers. After the removal of IgA in apparently pure IgA fractions, the concentration of total human immunoglobulin in the supernatant was in the order of 1 μ g/ml. Yet, the P-K titer of the supernatant was almost comparable to the P-K titer of the original serum,

from which the IgA fraction was obtained. The results suggested that the concentration of the carrier protein of reaginic activity in the original serum is in the order of microgram/ml. If this is the case, failure of identifying the carrier protein of reaginic activity by previous investigators may probably be due to low concentration of the protein, which was unpredictable from the concentration of the other immunoglobulin isotypes. Nevertheless, our prediction of low concentration of the carrier protein forced us to switch our strategies from isolation to biochemical identification of the protein, because a sufficient amount of the protein for biochemical characterization can not be isolated unless several liters of patient's sera are available.

Our approach was to prepare polyclonal antibodies specific for reagin, and to biochemically identify the protein by using the antibodies. For this purpose, we repeatedly immunized rabbits with a reagin-rich fraction, and absorbed the antisera with IgG and IgA. After absorptions, the antisera did not give a precipitin band with any of the known immunoglobulins nor with normal human serum, but one of the antisera could absorb reaginic activity in sera of allergic patients. Indeed, we found that the antiserum precipitated a γ 1 globulin in the reagin-rich fraction of the serum of a ragweed-sensitive patient. Furthermore, the γ 1 precipitin band specifically bound radio-labeled ragweed antigen, indicating that the γ 1 globulin has antibody activity. As the rabbit antiserum did not contain any antibodies reacting with a known immunoglobulin, the γ 1 globulin must be a unique immunoglobulin. Thus, we tentatively called this protein γ E, because I believed that this immunoglobulin can induce erythema-wheal reactions. When reaginic sera were fractionated by ion-exchange column chromatography, gel filtration, sucrose gradient ultracentrifugation and gel electrophoresis, complete correlation was obtained between the distribution of γ E antibody and reaginic activity.

Based on the information obtained in the

experiments, attempts were finally made to isolate γ E in the serum of ragweed-sensitive patients. The final preparation did not contain a detectable amount of known immunoglobulin, such as IgG, IgA, IgM or IgD, but contained γ E, and the γ E bound radio-labeled ragweed antigen. As this preparation gave a positive P-K reaction at a dilution of 1: 80,000, we concluded that γ E is the carrier protein of reaginic activity. As expected, γ E had unique antigenic determinants, which are lacking in the known immunoglobulins, and shared κ and λ light chain determinants with the other isotypes, suggesting that γ E represents a unique immunoglobulin isotype. Subsequently, a myeloma protein with the same antigenic structure as γ E was found. Thus, γ E was officially designated IgE.

Target cells for IgE:

When IgE was identified, however, many immunologists and allergists were suspicious about possible role of IgE antibodies in allergic diseases. Thus, we tried to obtain evidence that IgE antibodies can sensitize not only the skin but also lung tissues. Monkey lung fragments incubated overnight with serum of a ragweed sensitive individual released both histamine and leukotriene upon challenge with ragweed allergen. However, the sensitizing activity of the reaginic serum was completely removed by absorption of the serum with anti-IgE immunosorbent. When the same lung fragments were sensitized with the absorbed serum, neither histamine nor leukotriene was released upon challenge with the antigen. Thus, the results showed that the IgE antibodies were responsible for sensitization of lung tissues, and were involved in the release of the chemical mediators which were believed to cause allergic symptoms.

Nevertheless, an essential role of IgE antibodies in allergic diseases was not appreciated until we found receptors for IgE on basophil granulocytes and mast cells. When leukocytes were incubated with radio-labeled anti-IgE in the presence of EDTA, which

prevented histamine release, essentially all basophilic granulocytes were radio-labeled, while none of the neutrophils, eosinophils, lymphocytes and monocytes bound the antibody. Selective binding of IgE to basophils was confirmed by incubating radio-labeled E myeloma protein with leukocytes. In order to identify tissue cells which bear IgE, E myeloma protein was injected into monkeys, and a lung cell suspension was treated with radio-labeled anti-IgE. Anti-IgE bound to mast cells but not to the other cells. When the same cell suspension was treated with radio-labeled anti-IgG, the antibody bound to macrophages but not to mast cells, indicating that mast cells bear specific receptors for IgE. As expected, incubation of the lung cell suspension with anti-IgE resulted in the release of histamine and leukotriene, while anti-IgG failed to induce the mediator release. These findings indicate that the reaction of anti-IgE with IgE present on mast cells induces the release of the chemical mediators, but IgG-anti-IgG reaction on macrophages do not. Since almost all histamine in the lung cell suspension is associated with the granules of mast cells, it was obvious that antigen-IgE antibody reaction on mast cells initiated enzymatic sequences leading to degranulation.

An important characteristics of the binding between IgE and IgE-receptors is high affinity. In both the rodent mast cell system and human basophil system, the equilibrium association constant of the binding is in the order of 10^9 to $10^{10}M^{-1}$. Such a high affinity of IgE for the receptors on mast cells explains why a minute dose of IgE antibody could sensitize homologous tissues. One of the characteristic properties of reaginic antibodies was that passive sensitization persists for a long time. This property may be explained by low dissociation constant between IgE and the receptors.

Molecular mechanisms of IgE-mediated allergic reactions:

A question to be asked at this point was why only IgE, but no other immunoglobulin isotype,

could sensitize mast cells? As expected, the Fc fragment, but neither the Fab nor $F(ab')_2$ fragment, of an E myeloma protein bound to mast cells. Indeed, the affinity of the recombinant Fc fragment of human IgE for human basophils was comparable to the affinity of an E myeloma protein for the same cells. Further studies indicated that the binding site of IgE to the receptors is the CH_3 domain of heavy(ϵ chain of IgE molecules).

On the other hand, IgE receptors on mast cells, called $Fc\epsilon RI$, were biochemically characterized by Henry Metzger and his associates. The receptors are composed of three kinds of polypeptide chains, called α , β and γ chains. Molecular cloning of the polypeptide chains revealed amino acid sequences of the polypeptides. As expected from the structure of the three polypeptide chains, IgE binds to the α chain, while β and γ chains appear to play roles in transduction of the signal from the α chain to intracellular enzymes. It became also clear that CH_3 domain of IgE binds to the α_2 domain of the α chain.

The next question was the mechanism through which the reaction of either anti-IgE or allergen with mast cell-bound IgE induced mediator release. It became clear that cross-linking of cell-bound IgE with divalent anti-IgE or multivalent antigen was required for activation of mast cells. Neither the monovalent hapten nor Fab fragment of anti-IgE induced histamine release. As IgE molecules are bound to $Fc\epsilon RI$ with high affinity, we anticipated that cross-linking of IgE may bring the two receptor molecules in close proximity, and that the dimerization of the receptors may be responsible for activation of mast cells. Indeed, rabbit antibodies against the receptors induced histamine release. The Fab fragment of the anti-receptor antibodies bound to the receptors, but failed to induce histamine release. However, if one cross-linked the receptor-bound Fab fragment with anti-rabbit IgG, histamine release was observed. These findings collectively show that dimerization of the receptors, rather than

dimerization of IgE, was responsible for IgE-dependent mediator release. However, only the molecules having high affinity for the receptors are IgE. Under the physiological conditions, therefore, cross-linking of the receptors occur only through IgE molecules.

It is reasonable to speculate that dimerization of FcεRI induces the activation of membrane-associated enzymes. Indeed, evidence has been accumulated that the cross-linking of the receptors induces the activation of tyrosine kinases, which in turn phosphorylate phospholipase C. The activated phospholipase C hydrolyses phosphatidyl 4,5 diphosphate to form diacylglycerol and inositol 1,4,5-triphosphate, latter of which functions as a second messenger for mobilization of intracellular calcium.

Considering that Ca²⁺ influx into mast cells by Ca-ionophore induces degranulation, we believe that such a biochemical pathway for increasing intracellular Ca²⁺ is involved in degranulation. It is also known that cross-linking of FcεRI induces activation of phospholipase A₂ which in turn hydrolyses phospholipid for the formation of arachidonic acid. We believe that this process is an essential step for the synthesis of leukotriene C₄ and prostaglandine D₂, which are derivatives of arachidonic acid, and cause allergic symptoms.

Regulation of IgE antibody response:

The definitive role of IgE antibodies in allergic reactions encouraged the studies on the regulation of the IgE antibody response. An important fact in the IgE antibody response in experimental animals is that the IgE antibody formation is obtained under limited experimental conditions. In the mouse, the persistent IgE antibody response is obtained only when a high responder strain was immunized with a minute dose of a potent immunogen together with an appropriate adjuvant. In atopic patients who are sensitive to ragweed allergen, however, the serum concentration of IgE antibodies against the allergen was comparable to that of IgG antibodies, and higher than the IgA antibodies,

as determined by antigen-binding activity.

Considering that the concentration of the total IgG in the sera is 10,000 fold higher than that of the total IgE, the results indicate the existence of a mechanism, through which the antibody response to allergens in atopic patients becomes preferential for the IgE isotype. We did not know the mechanism for a long time, however, progress made by the other investigators strongly suggest that the peculiar profile of the antibody response to allergens in atopic patients must be due to helper T cells involved. It is well known that differentiation of B cells and isotype switch are controlled by helper T cells, which collaborate with the B cells, and the cytokines produced by the helper T cells. In 1986, Tim Mossman and his associate have shown that mouse helper T cell clones can be classified into Th1 and Th2 types in terms of the profile of cytokines produced upon activation, and that Th2 cells, which produce IL-4 and IL-5, are required for the development of IgE-forming cells. Essential roles of IL-4 for the IgE synthesis were confirmed by the deletion of the IL-4 gene in the mouse. The IL-4-gene deficient mice produce IgG but no IgE antibodies.

This principle may probably apply for the human system. Although many human helper T cells are Th0 type, which form both IL-4 and IFNγ upon activation, the majority of allergen-specific T cell clones established from peripheral blood of allergic patients produce IL-4 upon antigenic stimulation, and the number of Th1 type clones, which form IFNγ but no IL-4, was quite limited. In contrast, most of the tuberculin-specific helper T cell clones and tetanus toxoid-specific helper T cell clones established from the same patients are Th1 type, that form IFNγ but no IL-4 upon antigenic stimulation. The results correlated with the fact that immune system of these patients form IgE antibodies against allergen but do not form IgE antibodies against tuberculin or tetanus toxoid. The proportion of Th1 cells to Th2 cells in antigen-specific T helper cell population may explain why allergic patients form the IgE antibodies against allergens.

Why the majority of allergen-specific helper T cells became Th2 type? An important principle in this respect is that the Th1 and Th2 type helper cells develop from a common precursor. Many factors affect the direction of the differentiation from the naive T cells either to Th1 or to Th2. When the dose of immunogen for the antigenic stimulation of the precursor cells is minimum, the cells preferentially differentiate toward Th2. It also seems likely that the nature of the antigen-presenting cells involved in the antigenic stimulation may affect the direction of the differentiation of the naive T cells. When we are exposed to allergens, the antigen goes through respiratory tract or skin, and the dose of allergen reaching the lymphoid tissues is quite limited. Such a route of the antigen administration may probably create conditions favorable for the Th2 development. In fact, evidence has been presented that immunization of mice by patching ovalbumin to their skin induced the development of Th2 type helper cells, and that the epicutaneous immunization was quite favorable for the production of IgE antibodies.

Another important aspect on the differentiation of helper T cells is that cytokines present in the environment of the precursor cells determine the direction of the differentiation of the cells upon antigenic stimulation. If the naive T cells are stimulated by antigen in the presence of IL-12, these cells differentiate towards Th1, while the stimulation of the same precursor T cells in the presence of IL-4 facilitates the development of Th2 cells. Indeed, such an effect of cytokines on the direction of the differentiation may explain the clinical observations that allergic patients are sensitive to a single allergen to begin with, but they become allergic to multiple allergens. When the IgE antibodies against one allergen are being formed, Th2 cells specific for the allergen are being stimulated and form IL-4. If the second allergen is introduced into the same lymphoid tissues, when the IgE antibody response to the first allergen is in progress, IL-4 is present in the

environment of the naive T cells specific for the second allergen. In this situation, the naive T cells specific for the second allergen will differentiate toward Th2, and these cells facilitate the formation of IgE antibodies to the second allergen.

Mechanisms of Allergic Inflammation:

In the past 15 years, so-called late phase response in allergic diseases called much attention. In allergic bronchial asthma, exposure of patients to allergen immediately induces respiratory symptoms, which could be explained by chemical mediators released from mast cells by IgE-dependent mechanisms. However, many patients suffer from more severe respiratory symptoms 6 to 8 hours after the exposure to allergen. It is now known that the late-phase response is caused by allergic inflammation, and the patients show bronchial hyperreactivity to non-specific stimulus.

When IgE was established, the cause of allergic inflammation was considered to be independent of IgE. However, an injection of a minute dose of anti-IgE into the skin of allergic patients induced not only an immediate erythema-wheal type reaction, but also local inflammation several hours after the injection, suggesting that IgE/mast cells are involved in the induction of the late phase response.

Subsequent studies revealed that cross-linking of mast cell-bound IgE either by allergen or by anti-IgE induced not only the release of chemical mediators, such as histamine and leukotriene, but also the synthesis of cytokines, such as TNF α and IL-5 by the cells. One of the characteristic properties of allergic inflammation is infiltration of eosinophilic granulocytes. IL-5 activates eosinophils, cause eosinophilia, and participates in the infiltration of eosinophils into the locus. Once eosinophils are activated, these cells produce platelet activating factor (PAF) and leukotriene, which induce bronchoconstriction. Furthermore, activated eosinophils release a variety of cytokines and proteins that are potentially important in the allergic response.

Among them, eosinophilic cationic protein and major basic protein are cytotoxic to the airway epithelium, and lead to airway hyperresponsiveness (AHR) to nonspecific stimulus.

However, the mechanisms of allergic inflammation appears to be more complicated. Examination of broncheal lavage fluids and skin tissues of atopic dermatitis demonstrated many cells containing IL-5 mRNA, the majority of which were T cells. Thus it appears that the major cell source of IL-5 is Th2 cells rather than mast cells.

Analysis of allergic inflammation requires animal models of allergic diseases. Recently, AHR: a characteristic symptom of broncheal asthma, could be reproduced in experimental animals, such as dogs and mice. In these systems, animals are actively immunized with an antigen together with an appropriate adjuvant for the production of IgE antibodies, and receive bronchoprovocations by inhalation of aerosolized antigen. Intravenous injections of graded dose of acetylcholine to the animals clearly showed that the immunized and aerosolized animals exhibit broncheal hyperresponsiveness to acetylcholine and allergic inflammation in the airways.

Concerning the mechanisms for the development of AHR, evidence has been presented that antigen-specific Th2 cells, which play essential roles in the production of IgE antibodies, are involved in the allergic inflammation. However, our recent experiments indicated that IgE/mast cell system are also involved in the development of AHR. We employed the mast cell-deficient W/W^v mice in comparisons with their congenic littermate, $+/+$ mice. After immunization and inhalation of aerosolized antigen, no significant difference was observed between the two strains in the magnitude of the IgE antibody response and eosinophil infiltration into airways. The $+/+$ mice showed AHR to acetylcholine, whereas the W/W^v mice failed to do so. Possible roles of mast cells in the development of AHR was confirmed by the transfer of mast cells derived

from the bone marrow of $+/+$ mice. The W/W^v mice receiving the mast cells developed AHR, similar in extent to that observed in $+/+$ mice. In this system, the major cell source of IL-5 is Th cells. However, IgE/mast cells appear to play an important role in the development of broncheal hyperresponsiveness.

Summary:

Human IgE is the only immunoglobulin isotype that has affinity for mast cells and bind to the cells through $Fc\epsilon RI$. Cross-linking of the mast cell-bound IgE antibodies by multivalent antigen triggers the cells for the release of histamine and formation of derivatives of arachidonic acid, which cause allergic symptoms. This mechanism explains why IgE antibodies cause type I allergy such as pollinosis. Evidence was also obtained that both IgE/mast cell system and Th2 cells, which play a key role in the IgE antibody response, are involved in the development of allergic diseases such as broncheal asthma. We expect that elucidation of the mechanisms of allergic diseases will provide several approaches to control allergic diseases.

Discovery and characterization of IgE facilitated the analysis of the mechanisms of allergic reactions. Subsequent, extensive studies by many investigators extended the basic findings to the mechanisms of allergic diseases. It is my understanding that our work was recognized because of the development of allergy research by the other investigators. I am greatly honored to represent these investigators and accept the Japan Prize.

財団法人 国際科学技術財団

〒105-0001 東京都港区虎ノ門4丁目9番20号 神谷町森ビル4階

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FOUNDATION OF JAPAN

Kamiyacho Mori Building, 4th Floor, 3-20, Toranomon 4-chome, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 JAPAN

Tel. 03(3432)5951 Fax. 03(3432)5954

Internet: <http://www.mstf.tybf.jp/>

E-Mail: stf@mxn.nesh.tybf.jp

禁無断転載