

Immunology 【免疫学】

成人の喘息は免疫細胞が悪玉化しておこる

成人にみられる難治性喘息は、カビやダニなどが原因でおこることが多い小児喘息とは異なり、風邪による喉の炎症などで特殊なアレルギー反応がおき、自らが作り出す炎症関連物質が悪さをしていることが原因とわかった。モデルマウスによって確かめられた今回の結果は、ヒトでの治療薬開発をおおいに期待させる。

成人の気管支喘息とは

気管支喘息はアレルギーの吸入によって気道でアレルギー反応がおこる病気であり、アレルギー性鼻炎やアレルギー性結膜炎の気道版だと思われがちだが、実際には、成人の気管支喘息は、「気道の炎症と種々の程度の気流制限により特徴づけられ、発作性の咳、喘鳴および呼吸困難を示す病気」と定義されている。

つまり、いわゆるアレルギー反応だけが

喘息の原因ではないということである。成人でも喘息患者の多くはダニやハウスダスト等アレルギーをもち、喘息発症にいわゆるアレルギー反応が大きく関与していることが多い。しかし、明確なアレルギーをもたない気管支喘息患者も多く、喘息は風邪などの呼吸器感染症を契機に増悪することもよく知られている。

アレルギーをベースにおこるアトピー型気管支喘息に対しては、吸入ステロイドや各種の気管支拡張剤、抗アレルギー

剤による治療でコントロールできることが多いが、呼吸器感染症で増悪する非アトピー性の気管支喘息のなかには、これらの治療ではコントロール不良なものが少なくない。

このような非アトピー性喘息の動物実験モデルはいままで存在せず、発症メカニズムや治療法の検討が困難であった。このたび、われわれは気管支喘息の新たな動物実験モデルを作製し、その発症メカニズム、治療法の検討をおこなった⁽¹⁾。その成果の一部をここに紹介する。

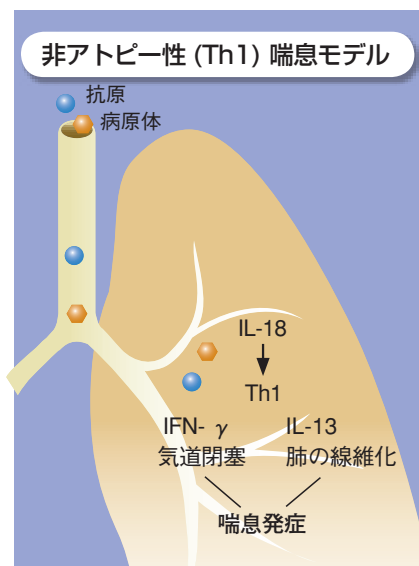
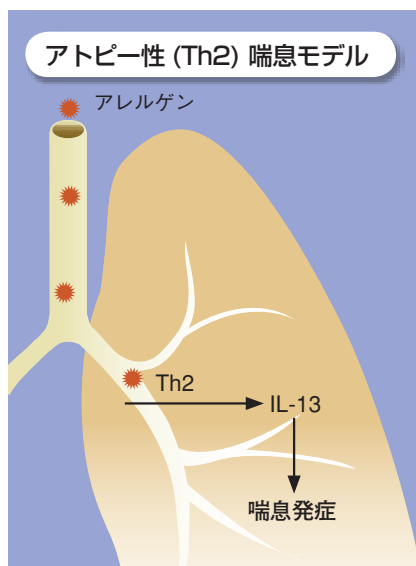
IL-18と非アレルギー型気管支喘息との関係

図1に、従来からのアトピー性気管支喘息の動物モデル(Th2*1モデル)と、われわれの作製した非アトピー性気管支喘息の動物モデル(Th1*1モデル)を示す。

抗原(アレルギー)をTh2モデルマウスに吸入させると、気道抵抗の上昇、気道の炎症、線維化(肺が弾力性を失い硬くなった状態)などをともなうアトピー性気管支喘息が誘導される。一方、Th1モデルに、Th2に用いた抗原(アレルギー

図1
アトピー性喘息(Th2)モデルと非アトピー性(Th1)喘息モデル

アトピー性喘息モデル(左)では、アレルギーによってIL-13が産生され、喘息を発症する。一方、非アトピー性喘息モデルでは、抗原(アレルギー)あるいは病原体とともにIL-18が存在すると、気道閉塞を引き起こすIFN- γ と、肺を線維化させるIL-13を同時に産生する“悪玉Th1”細胞に変化することによって、喘息を発症する。



- *1 Th1, Th2は、リンパ球の一種であるヘルパーT細胞の1型、2型の意。Th1はおもに感染防御に、Th2はおもにアレルギーに関与する。
- *2 細胞から分泌され、細胞間の情報伝達を担うタンパク質の総称をサイトカインとよぶ。細胞表面の受容体に結合し、シグナル伝達の引き金を引く物質。

図2 Th1モデル、Th2モデルにおける吸入ステロイド剤と抗IL-18抗体の喘息治療効果の比較

ん)を吸入させても喘息は誘発されない。

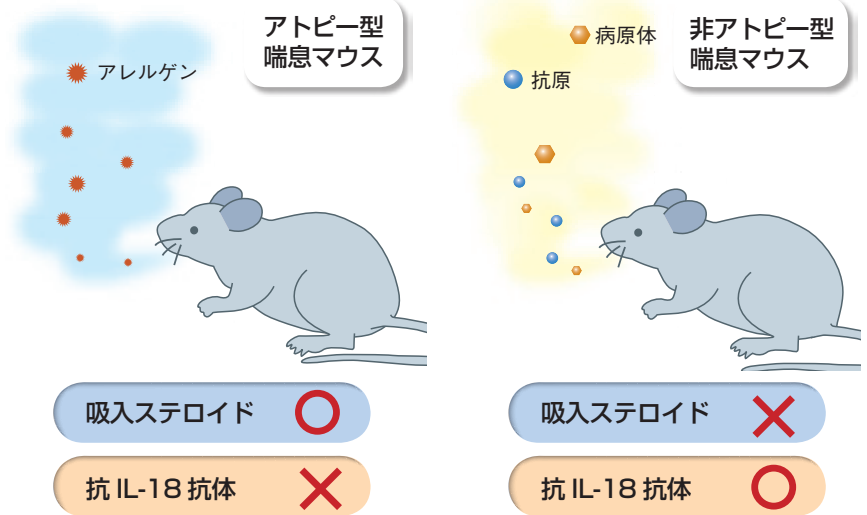
ところが、抗原とともに炎症性サイトカイン*²の一つであるIL-18(インターロイキン-18)を同時に吸入させると、アトピー性喘息類似の気管支喘息が誘発される⁽²⁾。このIL-18は、細菌やウイルスなどの感染時に樹状細胞やマクロファージから産生されるサイトカインである。

そこで、IL-18の代わりに細菌由来の成分であるLPS(細菌表面のリポ多糖)を用いて同様の実験をおこなったところ、やはり気管支喘息がおこった。この喘息はIL-18を抗IL-18抗体で中和することで完全に制御できたことから、LPS刺激によって気道で産生されたIL-18がこの喘息発症の主因と考えられた。

続く詳細な解析により、IL-18と抗原の刺激によってTh1細胞は、炎症性サイトカインの一つであるIFN- γ (インターフェロン-ガンマ; T細胞で産生される)と、アレルギー関連のサイトカインで気管支喘息において重要な役割を果たすことがわかっているIL-13を同時に産生する特殊なTh1細胞(悪玉Th1)になることが明らかになった。さらに、非アトピー型喘息モデルでは、IFN- γ は気道炎症や気道の閉塞に関与し、IL-13は肺の線維化をおこすことがわかった。

これらの結果から、呼吸器感染を契機に発症あるいは増悪する気管支喘息病態を考えると、感染時に病原体の刺激で産生されるIL-18が大きな役割を果たしていると考えられた。

一般的な治療方法である吸入ステロイド剤は、アトピー喘息モデル(Th2)に対しては有効であったが、非アトピー性モデル(Th1)には無効であった。一方、抗IL-18抗体は非アトピー性モデルに有効であり、吸入ステロイドとは逆の結果となった。



抗IL-18抗体による気管支喘息の治療は可能か

IL-18のはたらきを抗体で中和することによって、気管支喘息の制御が可能か否かを明らかにする必要がある。

Th1モデル、Th2モデルを用いて、一般的な治療方法である吸入ステロイド剤(フルチカゾン)と抗IL-18抗体の治療効果を比較検討した(図2)。結果は、Th2モデルに対してフルチカゾンは有効であったが、抗IL-18抗体は無効だった。一方、Th1モデルに対しては、フルチカゾンはまったく無効で、抗IL-18抗体が有効であった。

これは、アトピー性喘息では吸入ステロイド治療が有効であるが、非アトピー性喘息では治療効果がよくないことと矛盾しない結果であり、感染によって増悪する吸入ステロイド治療に抵抗性の気管支喘息に対しては、抗IL-18抗体による治療が有効である可能性を示唆するものである。実際に、われわれの検討でも、気管支喘息患者の血清中のIL-18の値は健常人と比べて高値である。

また、ヒトの細胞を用いた*in vitro*の

実験でも、やはりIL-18の刺激によってTh1細胞からIFN- γ とIL-13の両サイトカインが産生されることも明らかにしている。

今後の抗IL-18抗体のさらなる研究が、新たな気管支喘息の治療薬へと発展していくことを期待している。

林 伸樹 はやし・のぶき

兵庫医科大学免疫学・医動物学非常勤講師/林小児科内科院長。

1968年生まれ。1992年医師免許取得。1999年兵庫医科大学にて医学博士を取得。アメリカNIHのW.E.Paul博士のもとに留学の後、2002年より兵庫医大免疫学・医動物学助手。2006年より現職。喘息、アレルギー疾患の診療の傍ら、免疫・アレルギーの基礎研究に取り組んでいる。

中西憲司 なかにし・けんじ

兵庫医科大学免疫学・医動物学教授。

1948年生まれ。1975年医師免許取得。1981年大阪大学大学院医学研究科にて医学博士を取得。アメリカNIHのW.E.Paul博士のもとに留学の後、兵庫医科大学第三内科を経て同免疫学・医動物学教室へ。1995年より現職。IL-18を標的とした感染症、アレルギー疾患の制御に取り組んでいる。

参考文献

- [1] Hayashi N, Yoshimoto T, Izuhara K, Matsui K, Tanaka T & Nakanishi K: "T helper 1 cells stimulated with ovalbumin and IL-18 induce airway hyperresponsiveness and lung fibrosis by IFN- and IL-13 production" Proc Natl Acad Sci USA 104(2007) 14765-14770
- [2] Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, Hayashi N, Fujimoto J & Nakanishi K: "Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse" J Exp Med 199(2004) 535-545