



喘息とサイトカイン

齋藤 博久 博士

独立行政法人 国立成育医療研究センター 副研究所長

平成23年6月24日(金)午後17:00-18:30

医学4A棟411セミナー室

講演要旨

喘息は気道への様々なTh2細胞などの免疫細胞やマスト細胞や好酸球などの炎症細胞の浸潤によって特徴づけられる炎症性疾患である。そして多くの場合、IgE抗体によるアレルギー反応が主体であると考えられている。しかし、治療の対象となる喘息発作はアレルゲン侵入後数分でおこる即時型アレルギー反応ではなく、アレルゲン侵入後数時間以上を経て生じる遅発性の炎症反応によるものがほとんどである。アレルゲン負荷により数時間後より生じる遅発性の喘息発作は、抗ヒトIgE抗体や(吸入性)ステロイド薬により抑制される。また、IgE抗体を介したIL-13産生などのマスト細胞活性化もステロイド薬と免疫抑制剤の組み合わせで完全に抑制されることからアレルギー性喘息の遅発炎症反応においてIgE抗体やマスト細胞が非常に重要であることが示唆される。

一方、IL-13などの単独のサイトカインを標的とした喘息に対する多くの治験は不成功に終わっている。よって、IgE抗体を介したマスト細胞・免疫担当細胞の活性化以外に、気道を構成する上皮間葉系システムの活性化もまた、喘息病態の重要な要素であると認識されつつある。Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)などの上皮間葉系細胞に由来するサイトカインは、ウイルス分子など自然免疫系の刺激を受けて産生され、Th2細胞やマスト細胞などの免疫細胞、炎症細胞の発生や活性化に本質的な役割を演じていることが判明しており、喘息病態における上皮間葉系サイトカインとTh2サイトカインの相互作用が注目されている。IL-33も間葉系サイトカインの一つとして認識されているが、TSLPとの構造類似性はなく、IL-1やIL-18を含むIL-1ファミリーの一員である。IL-1やIL-18と異なり、上皮細胞や血管内皮細胞などの間葉系に多く存在し、細胞傷害により放出され、また、インフラマゾームの刺激作用はない。IL-33受容体の α 鎖であるST2は、Th2細胞、マスト細胞、好塩基球、ナチュラルヘルパーT細胞などIL-13を分泌する能力をもつ細胞に多く分布することから、IL-33を負荷した組織では強いアレルギー性炎症様反応が生じる。確かに、いくつかの大規模なゲノムワイドな疾患感受性遺伝子解析の結果、IL-33とST2の2つの遺伝子は常に喘息との相関を認められている。最近、つくられたIL-33遺伝子欠損マウスをもちいた喘息モデルの解析から、IL-33はIgE抗体やTh2細胞の産生以外に、IgE抗体以外の機序による遅発性の好酸球性炎症に関与すること、ダニ抗原と構造類似性を持ち、強いシステインプロテアーゼ活性を有するパパイン吸入による好酸球性炎症に必須であることがあきらかとなった。このような自然免疫による気道炎症の制御という今まで注目されなかった喘息病態に対する治療手段の手がかりとしてIL-33の重要性も注目される。