

解禁時間 (テレビ、ラジオ、WEB) : 平成 27 年 2 月 18 日 (水) 午前 2 時 (日本時間)
(新聞) : 平成 27 年 2 月 18 日 (水) 付朝刊



平成 27 年 2 月 16 日

科学技術振興機構 (JST)
Tel : 03-5214-8404 (広報課)

千葉大学
Tel : 043-290-2019 (企画総務部渉外企画課広報室)

ぜんそくなどのアレルギー性気道炎症の慢性化機構を解明 ～難治性アレルギー疾患の新規治療薬開発に期待～

ポイント

- アレルギー疾患は免疫系の過剰反応が原因。
- サイトカイン I L - 3 3 が「病原性記憶 2 型ヘルパー T (T h 2) 細胞」を誘導し、アレルギー性気道炎症 (ぜんそく) を慢性化させる分子機構をヒトとマウスで解明した。
- 創薬ターゲットが広がったことで、難治性慢性アレルギー疾患への治療が期待される。

JST 戦略的創造研究推進事業において、千葉大学 大学院医学研究院の遠藤 裕介 特任講師、中山 俊憲 教授らの研究グループは、サイトカイン^{注1)} I L - 3 3 が病原性記憶 2 型ヘルパー T (T h 2) 細胞^{注2)} を誘導し、アレルギー性気道炎症を慢性化させることを発見しました。

ぜんそく、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患は世界的に増加の一途をたどっており、日本においても国民の約 3 割が何らかのアレルギー疾患に罹患しているとの報告もあります。しかし、従来のアレルギー疾患に対する治療法は対症療法しかなく、根治療法の開発が望まれています。

本研究グループは、炎症性サイトカイン I L - 3 3 が T h 2 細胞の中でも、生体内で長期間生存する記憶 T h 2 細胞に作用し、リン酸化酵素 p 3 8^{注3)} シグナルの活性化を介して生体にとって有害となる病原性を持った記憶 T h 2 細胞を誘導し、アレルギー性炎症を慢性化させることを明らかにしました。また、慢性副鼻腔炎^{注4)} 患者検体を用いることで、ヒトでも I L - 3 3 に誘導された病原性記憶 T h 2 細胞により、アレルギー疾患の病態慢性化機構が引き起こされることを解明しました。

今後、I L - 3 3 や I L - 3 3 受容体である I L - 3 3 R を強く発現している病原性記憶 T h 2 細胞および、その下流シグナルである p 3 8 を創薬ターゲットとすることで、ぜんそくや慢性副鼻腔炎といった難治性慢性アレルギー疾患^{注5)} の治療開発に役立つことが期待されます。

本研究は、千葉大学の岡本 美孝 教授、東京大学 医科学研究所の中江 進 特任准教授、国立成育医療研究センター 齋藤 博久 副所長の協力を得て行いました。

本研究成果は、2015 年 2 月 17 日 (米国東部時間) 発行の米国科学誌「Immunology」オンライン版に掲載されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域 : 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」

(研究総括 : 宮坂 昌之 大阪大学 未来戦略機構 特任教授)

研究課題名 : 「気道炎症の慢性化機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築」

研究代表者 : 中山 俊憲 (千葉大学 大学院医学研究院 教授)

研究期間 : 平成 23 年 10 月 ~ 平成 29 年 3 月

JST はこの領域で、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目的とします。上記研究課題では、記憶 T h 細胞分画のサイトカイン産生制御機構に着目した解析を行うことで気道炎症の慢性化のメカニズムを解明し治療戦略の基盤構築を目指します。

<研究の背景と経緯>

アレルギー疾患は日本において国民の3人に1人が罹患しており、いわゆる国民病として位置づけられています。代表的アレルギー疾患であるぜんそくは下気道の頻発性気道狭窄や喘鳴などの症状で特徴づけられる慢性炎症疾患であり、世界ではおよそ300万人が罹患していると報告されています。しかし、その治療は対症療法がほとんどで、いまだに根治治療は開発されていません。そのため、一旦発症すると慢性化することが多く治療が長期にわたり、患者の肉体的、精神的、経済的負担が極めて大きいことから、現代医学が解決すべき大きな課題の1つとなっています。

アレルギー性ぜんそくの共通した特徴として、気道過敏性の亢進、好酸球やTh2細胞の気道への浸潤、気道リモデリング^{注6)}や粘液の産生が挙げられます(図1)。Th2細胞が産生するIL-4、IL-5、IL-13といったTh2サイトカインはぜんそくの病因を誘導するキーとなる分子です。近年の研究から、アレルギー疾患と特に関わりが深く、生体内で長期間生存する記憶Th2細胞はいくつかの機能の異なる細胞亜集団に分類されることが報告されています(図2)。IL-5を多量に産生する記憶Th2細胞亜集団はアレルギー性気道炎症および慢性皮膚炎に深く関与し、IL-17とIL-4を同時に産生する細胞亜集団はぜんそくの慢性化に寄与していることが報告されています。これまでぜんそくをはじめとした種々のアレルギー疾患は、Th1細胞とTh2細胞のバランスが崩れることが病態形成の引き金となる(Th1/Th2アンバランスモデル)と考えられてきましたが、本研究グループは、記憶Th細胞中の病原性を持った集団によりアレルギー疾患の病態が慢性化する(病原性記憶Th細胞亜集団疾患モデル)という新たなコンセプトを提唱しています(図3)。本研究では、記憶Th2細胞の中でも慢性アレルギー疾患を引き起こす病原性記憶Th2細胞に焦点をあてて研究を行い、病原性記憶Th2細胞の誘導経路を制御することによりアレルギー反応の抑制が可能となり、将来的には難治性の慢性アレルギー疾患の根治療法の開発につながると考えて研究を行ってきました。

<研究の内容>

本研究グループは、炎症性サイトカインIL-33の受容体であるIL-33Rが病原性記憶Th2細胞に強く発現しているという実験結果を基に、IL-33が病原性記憶Th2細胞の機能獲得に影響しているのではないかという仮説(図4A)を立て、IL-33欠損マウス、IL-33R欠損マウスを用いて研究を行いました。

その結果、IL-33は予想通り、アレルギー疾患の病原性の指標であるIL-5の産生を記憶Th2細胞特異的に誘導することが分かりました(図4B)。また、さまざまな細胞内シグナル伝達経路に対する阻害剤を用いて、IL-33-IL-33R下流シグナルのどの経路が病原性記憶Th2細胞の誘導に必須であるか解析したところ、p38シグナルが病原性記憶Th2細胞への機能転換に必須の経路であることが示されました。

次に、IL-33によって誘導された病原性記憶Th2細胞の生理的意義を調べるために、野生型マウスとIL-33R欠損マウスにアレルギー性気道炎症を起こさせ、ぜんそくの重症度について検討を行いました。その結果、野生型マウス群では、アレルギー性気道炎症の指標である気道肺胞洗浄液中への好酸球の浸潤や気道過敏性の反応が強く認められたのに対して、IL-33R欠損群ではこれらのアレルギー性炎症反応が有意に抑制されることが分かりました(図5)。同様に、IL-33欠損マウスを用いた実験によっても、病原性記憶Th2細胞によるアレルギー疾患病態に対する抑制効果が認められています。

以上の結果より、IL-33により記憶Th2細胞の病原性が誘導されることがマウスの病態モデルにおいて確認されました。

さらに、IL-33を介した病原性記憶Th2細胞の意義をより詳細に検証するため、慢性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ組織検体とIL-33の抗体を用いて免疫染色法^{注7)}により解析しました。病原性記憶Th2細胞が産生するIL-5により活性化される好酸球が鼻ポリープに多く浸潤するタイプの好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープでは、非好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープと比べ、IL-33を産生する内皮細胞が多く存在することが分かりました(図6)。

また、マウス記憶Th2細胞の実験結果と同様に、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープ中に存在する記憶CD4⁺T細胞はIL-33によりp38シグナル経路の活性化を介して病原性記憶Th2細胞へと誘導されることが分かりました(図7)。

＜今後の展開＞

これまで、IL-33はTh2細胞に作用するという報告はあったものの、実際にTh2細胞の中でも、どのステージにおける細胞および細胞亜集団がIL-33Rを発現し、IL-33に应答するのかは不明でした。本研究によって、IL-33は生体内で長期間生存する記憶Th2細胞特異的に働きかけ、生体にとって有害となる病原性記憶Th2細胞を誘導することが明らかになりました。また、本研究結果により、これまでに提唱している「病原性記憶Th細胞亜集団による病態慢性化モデル」をより確かなものにすることができます。

(IL-33)－(IL-33R)－(p38)－(記憶Th2細胞)による、病態を増悪化させる負のサイクルによってぜんそくや副鼻腔炎といったアレルギー疾患の慢性化が誘導されると考えられることから、IL-33やIL-33受容体を発現している病原性記憶Th2細胞、またIL-33の下流で働き、病原性を誘導する分子であるp38を創薬ターゲットとすることで、慢性アレルギー疾患治療薬の開発に新たな可能性をもたらすと考えられます。特に多くのアレルギー疾患の治療薬として使われている抗炎症薬は種々の炎症性サイトカインなどのタンパク質の産生を抑制しますが、創薬ターゲットが広がったことで従来では対処が困難であったステロイド抵抗性の難治性慢性アレルギー疾患の治療開発に役立つことが期待されます。

<参考図>

抗原（アレルゲン：花粉など）

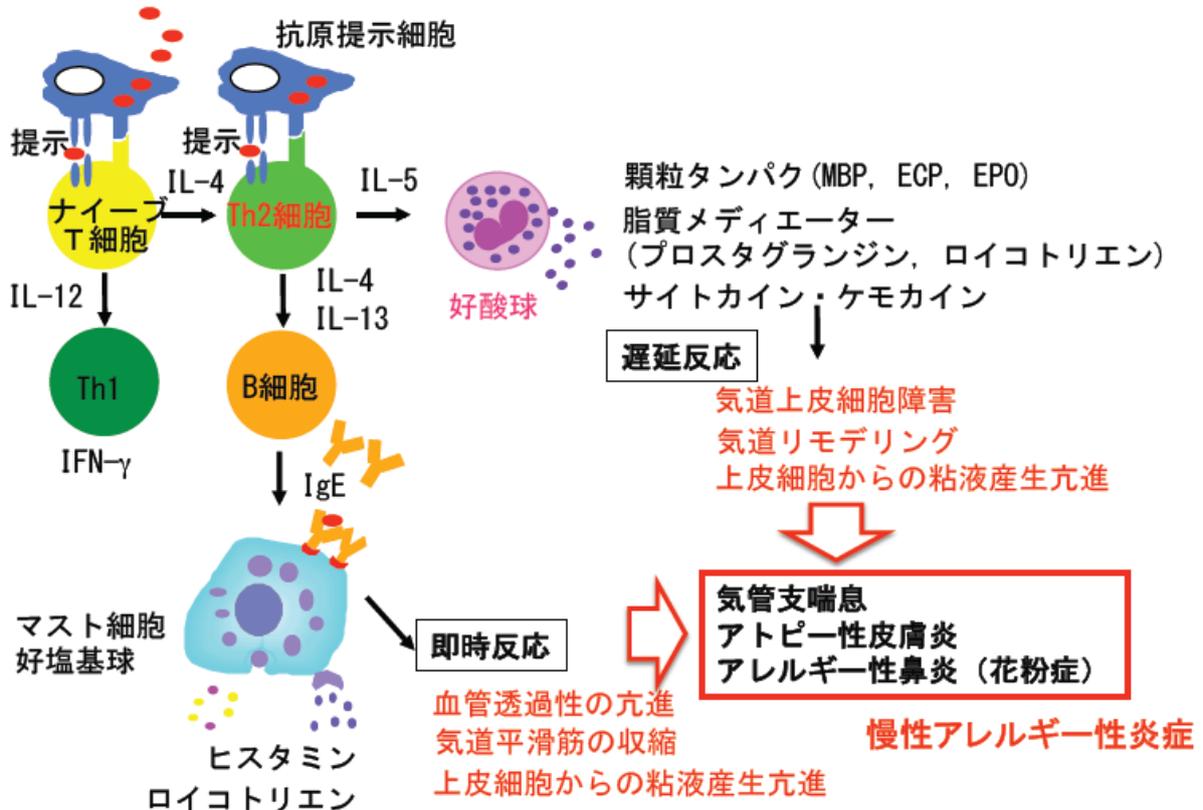


図1 アレルギー炎症の発症メカニズムの概要

ナイーブCD4⁺ T細胞は、IL-4の存在下で抗原提示細胞によって活性化されるとTh2細胞へと分化する。Th2細胞が炎症局所へ移動し再度抗原提示を受けると、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインを大量に分泌する。IL-4とIL-13はB細胞に働きかけ、IgE抗体の分泌を促進する。抗原と結合したIgE抗体を、マスト細胞や好塩基球が捕捉すると、ヒスタミンやロイコトリエンなどを分泌し、即時反応が起こる。一方、IL-5は好酸球に働きかけ、顆粒タンパク、脂質メディエーター、サイトカイン、ケモカインなどを分泌させる。これらは遅延反応を引き起こす。これらが複合することで気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎、花粉症などの慢性アレルギー性炎症が発症する。

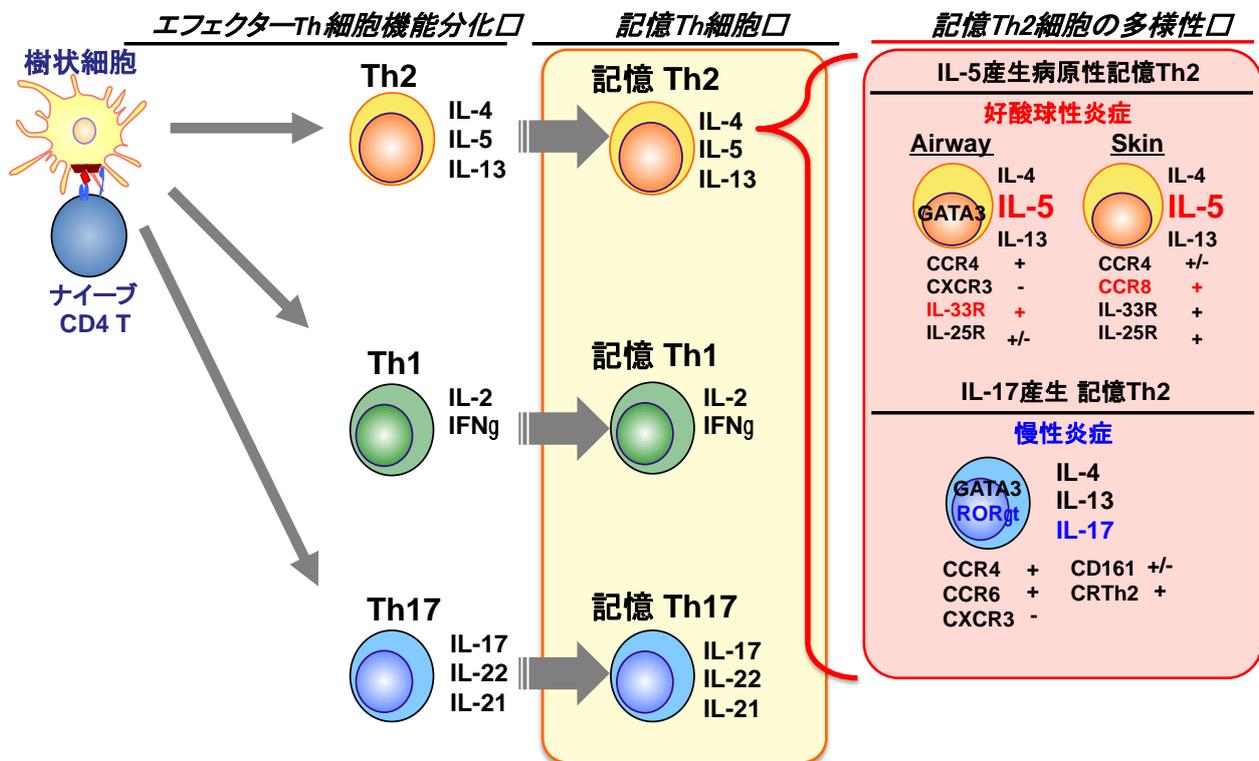


図2 ヘルパーT細胞（Th1/Th2/Th17）の分化と記憶Th2細胞の多様性

ナイーブCD4 T細胞は、抗原提示細胞が提示する抗原によって活性化され、周囲の環境中にあるサイトカインなどの影響によりさまざまな種類のヘルパーT細胞へと分化する。図中に、各ヘルパーT細胞の種類、細胞自身が分泌するサイトカインを示した。エフェクターTh細胞の一部は次の反応に備えて、生体内で長期間生存する記憶Th細胞として維持される。記憶Th細胞の中でも記憶Th2細胞は、その機能的多様性からいくつかの細胞亜集団に分類されることが知られている。記憶Th2細胞の中で、大量のIL-5産生が特徴的な亜集団は好酸球を活性化する好酸球性炎症（アレルギー性気道炎症や慢性皮膚炎）を、IL-17産生が特徴的な亜集団は慢性炎症（ぜんそくの慢性化）を誘導する。それぞれの細胞亜集団とサイトカイン産生パターン、関連する疾患について示した。

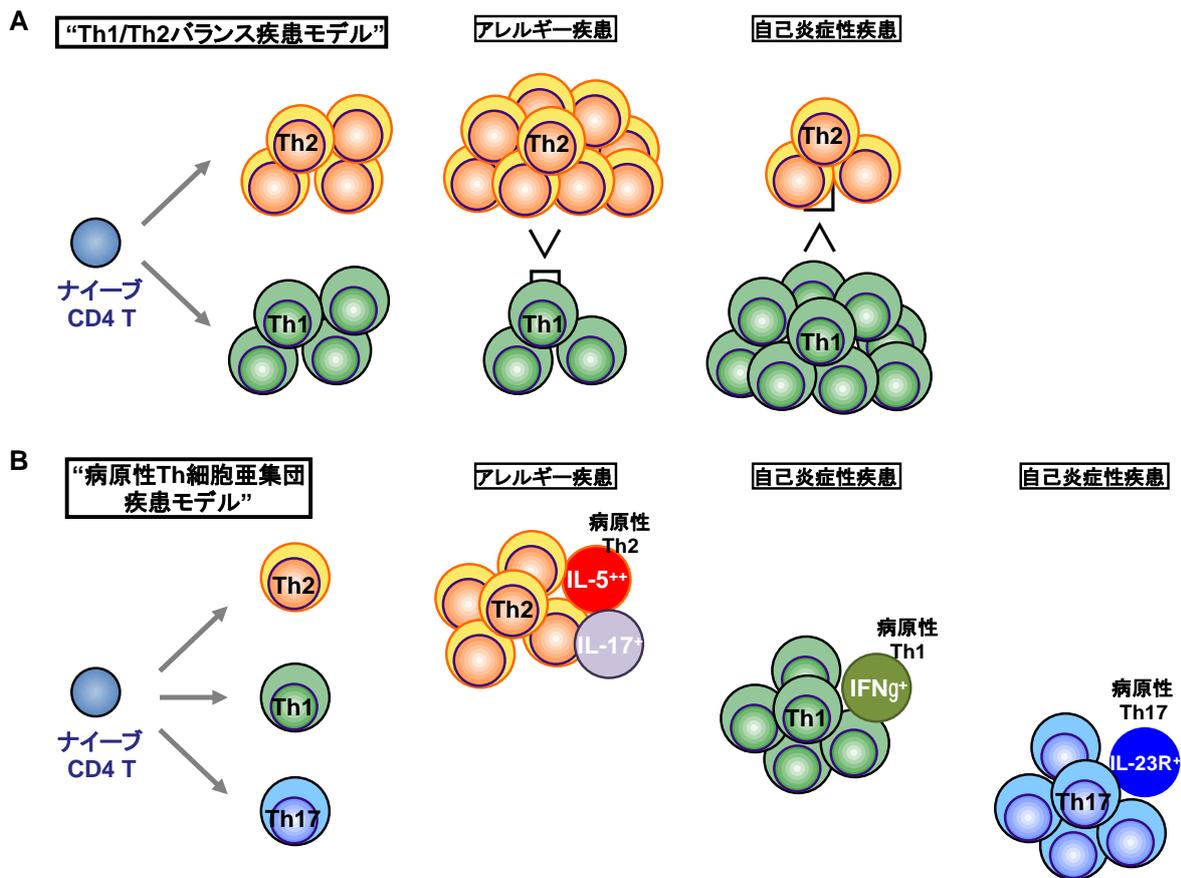


図3 Th1/Th2アンバランスモデルと病原性記憶Th細胞亜集団疾患モデル

A : Th1/Th2パラダイムは免疫応答の基本理念として1980年代に提唱された。ぜんそくなどのアレルギー疾患は生体内のバランスがTh2優位に傾いたときに起こり、Th1細胞によって抑制される。一方、自己炎症性疾患はTh1優位な状態で起こりやすく、Th2細胞によって抑制される。このようにTh1とTh2の生体内でのアンバランスによって疾患が起こるというモデル。

B : Thサブセットの中でも病原性誘導能を持ったある特定の細胞亜集団が疾患を引き起こすというモデル。これまでに、IL-5を産生する記憶Th2細胞がぜんそくや慢性皮膚炎などのアレルギー疾患を誘導し、IL-23R⁺の表現型を示すTh17細胞が自己炎症性疾患の誘導に重要であることが報告されている。

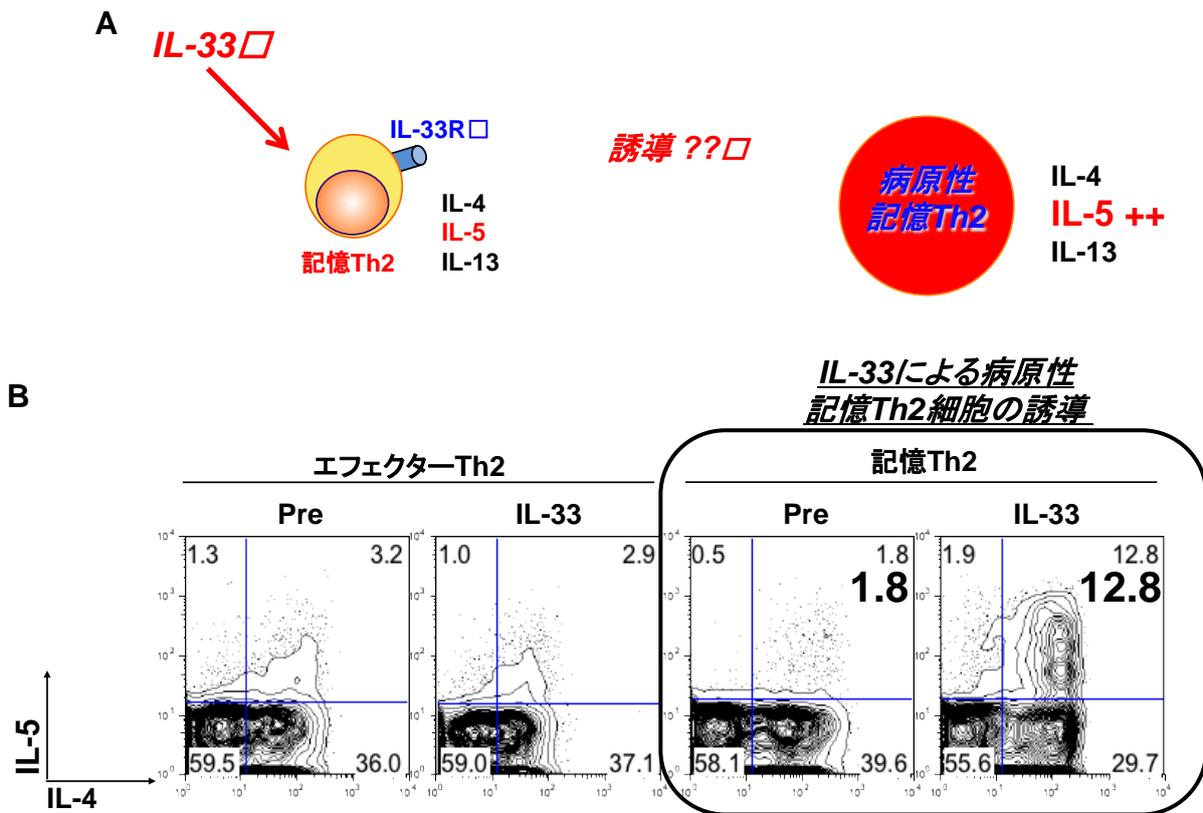
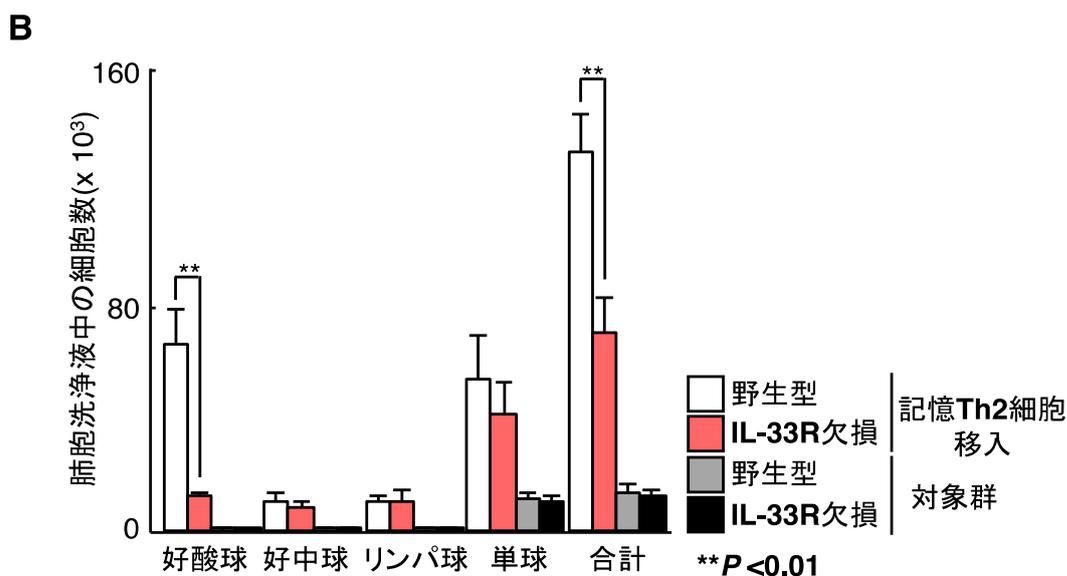
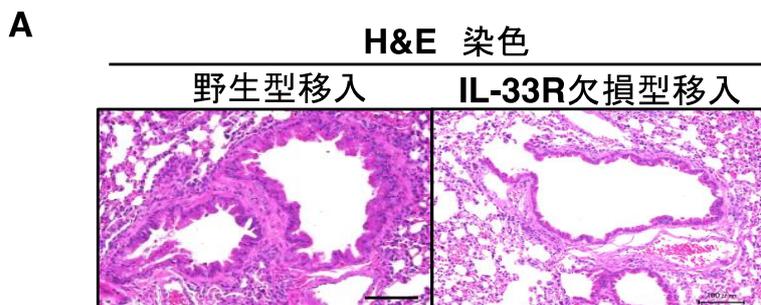


図4 IL-33による病原性記憶Th2細胞の誘導

A : IL-33によるIL-5産生病原性記憶Th2細胞の誘導。

B : エフェクターTh2細胞のサイトカイン産生に対して、IL-33は全く作用が認められない(左図)。一方、IL-33は記憶Th2細胞のIL-5産生を5倍以上に増強することが分かった(右図)。



IL-33R欠損マウスでは記憶Th2細胞依存的なぜんそく反応が抑制される

- A** : IL-33R欠損型記憶Th2細胞を移入した群では、肺への炎症細胞浸潤が抑制される。
- B** : IL-33R欠損型記憶Th2細胞を移入した群では、肺胞洗浄液中の好酸球数が顕著に抑制される。

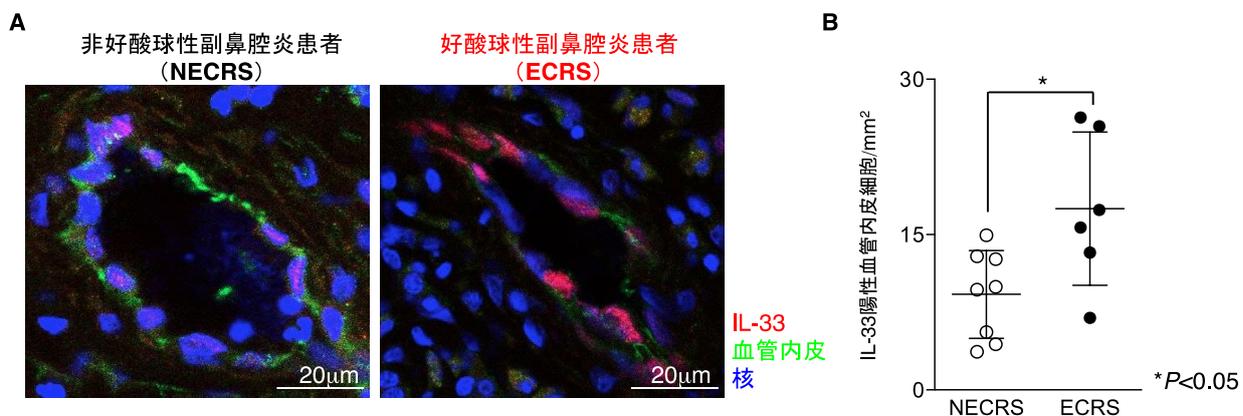


図6 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープではIL-33産生細胞が増加している

- A、B** : 非好酸球性副鼻腔炎患者の鼻ポリープと比べ、好酸球性副鼻腔炎患者鼻ポリープではIL-33陽性の内皮細胞が増加している。

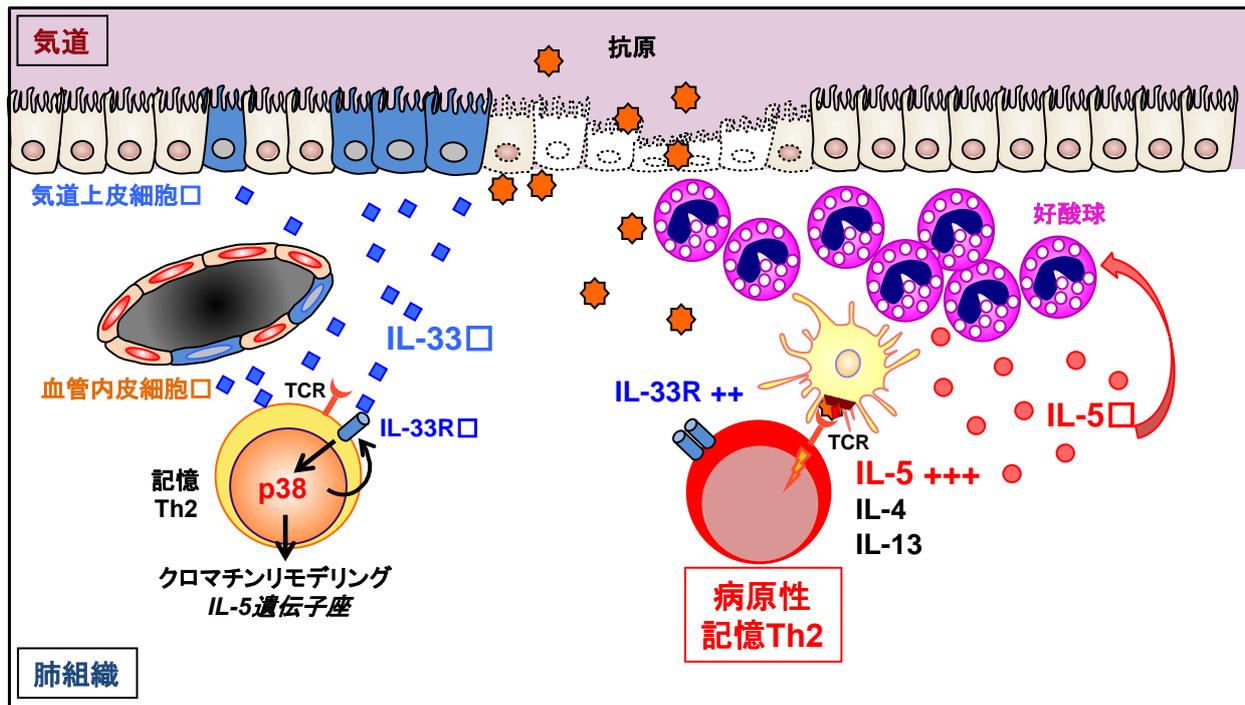


図7 (IL-33) - (p38) - (病原性記憶Th2細胞) によるアレルギー性気道炎症の慢性化

気道に侵入してきた抗原は気道上皮細胞や肺組織の血管内皮細胞に作用し、これらの細胞群からIL-33が分泌される。分泌されたIL-33は肺組織に存在するIL-33R陽性記憶Th2細胞に働きかけ、p38シグナルを介してIL-5を多量に産生する病原性記憶Th2細胞を誘導する。病原性記憶Th2細胞は抗原に反応し、IL-5を産生することで気道上皮細胞にさらに多くの好酸球を浸潤させることでアレルギー性気道炎症を増悪化、慢性化させる。

<用語解説>

注1) サイトカイン

細胞が分泌する液性因子であり、細胞間の情報伝達を仲介する。中でもインターロイキン（IL）と呼ばれる一連のグループは主に免疫系の細胞から分泌され、免疫系が正常に働くために重要である。

注2) ヘルパーT（Th2）細胞

白血球の1種でB細胞とともにリンパ球に分類される。T細胞はさらにキラーT細胞とヘルパーT細胞に分類され、前者はがん細胞やウイルスに感染した細胞などを攻撃し排除する。後者はサイトカインと呼ばれる液性因子を分泌し、B細胞やキラーT細胞の働きを助ける役割を担う。ヘルパーT細胞は分泌するサイトカインの種類によってTh1細胞、Th2細胞、Th17細胞に分類される。

注3) p38

p38はさまざまな環境刺激や炎症性サイトカインによって活性化されるMAPキナーゼファミリーメンバーの1つである。MAPキナーゼは細胞運命の決定に重要なシグナル伝達システムであり、出芽酵母からヒトに至る全ての真核生物で保存されている。MAPキナーゼの中でも特にp38は免疫応答に関わりが深く、病原体の感染などによっても活性化され、炎症の制御に中心的な役割を果たしている。

注4) 慢性副鼻腔炎

慢性副鼻腔炎とは、アレルギー性の副鼻腔炎が長引き、膿汁の副鼻腔内の貯留、炎症性の粘膜肥厚が起き、ひどい症状のものでは鼻茸と呼ばれる鼻腔粘膜から生じる炎症性増殖性の腫瘍が発生する難治性の疾患である。鼻茸に好酸球の浸潤を伴う慢性副鼻腔炎は特に好酸球性副鼻腔炎と呼ばれ、鼻内所見や画像所見で多発性の鼻茸を示し、その鼻茸は篩骨洞に両側性に存在するという特徴を持つ。このような特徴に加え好酸球性副鼻腔炎はぜんそく、特に成人発症のぜんそくの合併が高いなど従来型の慢性副鼻腔炎とは異なる臨床像が知られている。

注5) 慢性アレルギー疾患

早期に収束する急性炎症に対して、長期感持続する炎症を慢性炎症として区別されている。慢性炎症を伴う疾患にはさまざまな種類があり、気道の慢性アレルギー疾患であるぜんそくやアトピー性皮膚炎などはその代表例として知られている。これらの疾患の割合は年々増加しており、長期にわたり生活の質を低下させるため、国民の健康上重大な問題となっているが、その治療は対症療法がほとんどで、いまだに根治治療は確立されていない。

注6) 気道リモデリング

気道リモデリングは、慢性的な気管支の炎症による気道の傷害、損傷に対する修復の過程として考えられている。炎症により気道を覆う上皮細胞は傷害を受け剥離するが、損傷部位を他の細胞が代わりに覆い、コラーゲン繊維の沈着が起ることで気道壁が厚くなり、気管支の内腔が狭くなる現象を指す。ぜんそくの重傷度が高い患者に認められることが多く、治療が難しくなる一因にもなっている。

注7) 免疫染色法

免疫染色とは抗体を用いて、組織標本中の抗原を検出する免疫学の手法を用いた組織学的実験手法。本来不可視である抗原抗体反応を可視化するために発色操作を行い、抗原の存在および組織標本における局在を顕微鏡を用いて観察を行う。

<論文タイトル>

“The interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper-2 cell pathogenicity in the airway”

(IL-33-p38シグナル経路は気道炎症における病原性メモリーTh2細胞を誘導する)

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

中山 俊憲 (ナカヤマ トシノリ)

千葉大学 大学院医学研究院 免疫発生学 (H3) 教授

〒263-8522 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

Tel : 043-226-2185 携帯電話 : 080-5006-3213 Fax : 043-227-1498

E-mail : tnakayama@faculty.chiba-u.jp

<JSTの事業に関すること>

川口 貴史 (カワグチ タカフミ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町

Tel : 03-3512-3524 Fax : 03-3222-2064

E-mail : crest@jst.go.jp

<報道担当>

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp