

アトピー性皮膚炎と気管支喘息において Super Th1 が果たす役割

兵庫医科大学免疫学・医動物学教室

中西 憲司

Key words: IL-18 — Super Th1 — アレルギー性炎症

はじめに

ヘルパー T 細胞 (Th) には, IFN- γ を産生する 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1) と, IL-4 を産生する 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) が存在する. IL-18 は発見された当初は, 抗原刺激を受けた Th1 細胞を刺激して IFN- γ 産生を誘導する因子と考えられた¹⁾. その後, 著者等は IL-12 の共存下では, 抗原刺激がなくても IL-18 が Th1 細胞だけでなくナイーブ T 細胞も刺激して IFN- γ の産生を誘導することを明らかにした²⁾³⁾. 更に, 著者等は IL-2 が共存すると IL-18 が NKT 細胞を刺激して IL-4, IL-5, IL-13 などの産生を誘導することも明らかにした⁴⁾⁵⁾. また更に, IL-18 が IL-3 の共存下で肥満細胞あるいは好塩基球を直接刺激して, IL-4, IL-13 等の Th2 サイトカインの産生を誘導することも明らかにした⁶⁾ (図 1). このように, IL-18 アレルギーの誘導因子として重要である. IL-18 はアレルゲンと IgE 分子の介在なしに, 肥満細胞と好塩基球を直接刺激できる. 著者等は, IL-18 による肥満細胞の活性化が原因でおこるアトピーを, アレルゲン/IgE で誘導されるアトピー (獲得型アトピー症) と区別して, 自然型アトピーと呼んでいる⁷⁾.

Super Th1 細胞

著者等は, IL-18 刺激を受けた Th1 細胞が, IFN- γ の産生を増強するだけでなく同時に IL-3, IL-9, IL-13, GM-CSF 等を産生することを見いだした⁸⁾⁹⁾. このような, Th1 サイトカインと Th2 サイトカインを同時に産生する Th1 細胞のことを, 著者等は特に Super Th1 細胞と呼んでいる⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 以下, 本説で Super Th1 細胞が原因で起こる気管支喘息とアトピー性皮膚炎について概説する.

A. 抗原+IL-18 経鼻投与で誘導される Th1 型気管支喘息

従来, Th2 細胞はアレルギー性炎症を誘導し, 一方, Th1 細胞は Th1/Th2 バランスを Th1 側にシフトさせ, アレルギー性炎症を抑制すると考えられた. 確かに, 抗原特異的 Th2 細胞を有するマウスに抗原を経鼻投与すると, IL-13 が産生され気管支喘息が誘導される⁸⁾. ところが最近, 著者等は抗原特異的 Th1 細胞を有するマウスに抗原+IL-18 を経鼻投与すると, IFN- γ と IL-13 の産生が誘導され, 気管支喘息を発症することを見いだした (図 2)⁸⁾.

メモリー Th2 マウスの場合 OVA の投与だけで肺組織内の好酸球増多, ムチン産生亢進, AHR

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません.

PATHOLOGICAL ROLE OF SUPER TH1 CELLS IN INDUCTION OF ATOPIC DERMATITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

Kenji Nakanishi

Dept. of Immunology and Medical Zoology, Hyogo College of Medicine

中西憲司: 兵庫医科大学免疫学・医動物学教室 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]

E-mail: nakaken@hyo-med.ac.jp

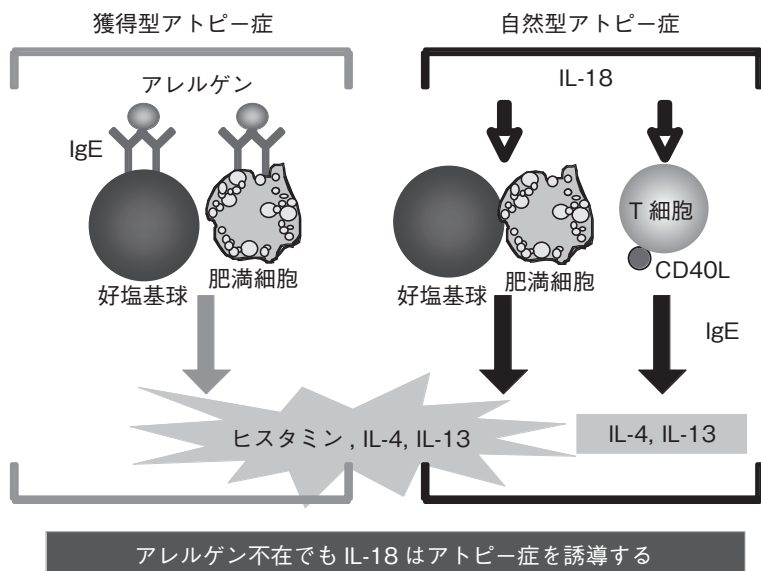


図1. 獲得型アトピー症と自然型アトピー症.

アレルゲンはIgE分子を架橋することで、肥満細胞や好塩基球を活性化する。一方、IL-18はIL-3の存在下でこれらの細胞を直接活性化してIL-4、IL-13、ヒスタミン等の産生を誘導してアトピーを誘導する。このようなアトピーを自然型アトピーと呼ぶことが出来る。

が認められる。ところが、メモリー Th1 マウスは OVA 単独投与だけでは軽度の炎症所見を呈するのみである。しかし、OVA + IL-18 を経鼻投与すると、好酸球増多と好中球増多を特徴とする肺の炎症性変化と AHR の上昇を伴った気管支喘息が誘導される⁸⁾。メモリー Th2 マウスの場合、OVA 投与時に IL-13 の作用を阻止する目的で可溶性 IL-13Rα2 を投与すると、好酸球増多と AHR は著明に抑制される。一方、メモリー Th1 マウスの場合、IL-13Rα2 投与で好酸球増多は抑制されるが、好中球増多と AHR の上昇は抑制されなかった⁸⁾ことから、好酸球増多は IL-13 依存性であるが、好中球増多と AHR は IL-13 以外のサイトカインに依存することが示唆された。

それでは、AHR を誘導する因子は何か？ Th1 細胞は、抗原と IL-18 で刺激されると SuperTh1 細胞となり、IFN-γ だけでなく IL-13 を産生する。さらに、IL-9、IL-13、GM-CSF、RANTES などとも産生する。IFN-γ の関与を明らかにするため、

OVA + IL-18 とともに抗 IFN-γ 抗体を経鼻投与したところ、BALF 中と肺組織中の好中球浸潤は著明に減少し、気道抵抗も正常化した¹¹⁾。以上の実験から、抗原と IL-18 で刺激された Th1 細胞は、SuperTh1 細胞となって IFN-γ を産生することで、直接気管支喘息を誘導する可能性が示された。

それでは、IL-13 はどのような病態に関与するのか。OVA 特異的メモリー Th1、あるいは Th2 マウスを用いる代わりに、正常な BALB/c マウスに OVA + CFA あるいは OVA + ALUM を投与することで能動免疫し、得られたマウスをそれぞれ active Th1 マウスと active Th2 マウスと呼ぶことにする。次に経鼻的に active Th1 マウスに OVA + IL-18 を、また active Th2 マウスに OVA をそれぞれ投与したところ、AHR、BALF、肺組織像とも、両者ともに好酸球浸潤、AHR の亢進など、類似した所見が得られた。更に組織学的に肺の線維化を詳細に検討した。その結果、active Th1 あるいは Th2 マウスいずれでも、その肺組織で明

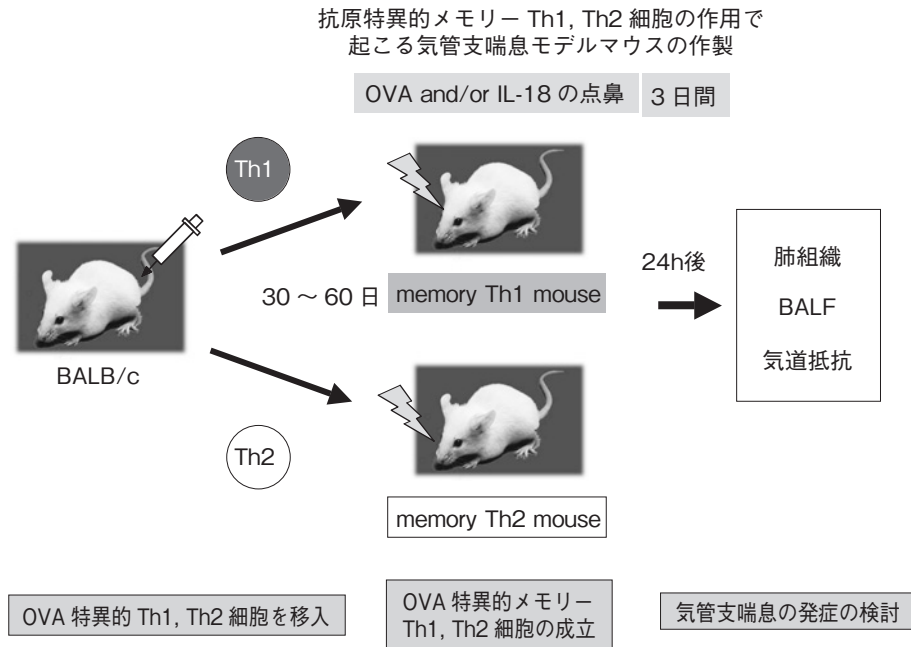


図2. OVA 特異的メモリー Th1, Th2 マウスによる気管支喘息モデルマウスの作製.

これまで気管支喘息は Th2 病と考えられた. 卵白アルブミン (OVA) に感作された Th2 細胞を健康なマウスに移入する. 次にこのマウスを無処置で 1~2 か月飼育すると, 移入した Th2 細胞はメモリー Th2 細胞となる. この様なメモリー Th2 細胞を有するマウス (メモリー Th2 マウスと呼ぶ) に経鼻的に OVA を投与すると, メモリー Th2 マウスの気道周囲に好酸球の浸潤, BALF 中の好酸球集積, 気道過敏性亢進 (AHR; airway hyperresponsiveness) など, 気管支喘息を発症する. 一方, OVA 特異的 Th1 細胞を正常マウスに移入後, 約 2 ヶ月後に OVA を投与してもこの様な変化はおこらない. しかし, OVA+IL-18 を投与すると, 気道周囲に好酸球の浸潤, BALF 中の好酸球集積, AHR の亢進など, 気管支喘息を発症する. 即ち, メモリー Th1 マウスは OVA+IL-18 を投与されると気管支喘息を発症する.

らかな肺線維化像を認めた. そして IL-13 を可溶性 IL-13R α 2 で中和すると, BALF 中と肺組織中の好酸球浸潤は著明に抑制され, また同時に肺の線維化も抑制された. 即ち, Super Th1 細胞は IFN- γ を産生することで AHR 亢進, 好中球浸潤を誘導し, 更に IL-13 を産生することで肺線維化と好酸球浸潤を誘導することが明らかとなった.

それでは, このような実験モデルは実際の気管支喘息ではどのようなタイプに相当するのであろうか? 各種ウイルス成分, あるいは細菌成分は気道上皮細胞や肺胞マクロファージを刺激して IL-

18 の産生を誘導する. また, これら細菌やウイルス感染は気管支喘息を増悪させる. そこで OVA+IL-18 を点鼻投与する代わりに OVA+LPS を, active Th1 マウスに点鼻投与したところ, やはり好中球を中心とした細胞浸潤と気管支喘息が誘導された. そして抗 IL-18 抗体を投与すると, これらの誘導は阻止された. 本実験から, 著者等が樹立した Th1 型気管支喘息モデルは, 感染が原因で増悪する非アレルギー性の気管支喘息のモデルになると考えられる¹¹⁾.

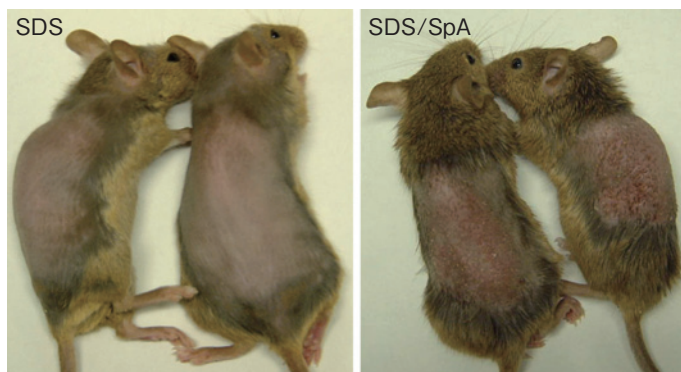


図 3. SDS/SpA 誘発アトピー性皮膚炎マウス.

B. IL-18 で誘導されるアトピー性皮膚炎

黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 感染はアトピー性皮膚炎 (AD) を増悪させる。しかし、その理由は不明である。我々は既に *S. aureus* の各種菌体成分の中で protein A (SpA) がケラチノサイトを刺激し IL-18 産生誘導することを見いだしている¹²⁾。更にまた、著者等は IL-18 を皮膚ケラチノサイト特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスが、高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎様症状を同時に呈することを見いだしている⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾。更に、細胞内で IL-4 シグナル伝達を担う STAT6 とよばれる遺伝子の欠損マウスと交配することで、IgE を産生できない IL-18 皮膚過剰発現マウスを作製している¹⁴⁾。本マウスは、IgE を全く産生しないが、皮膚炎症状の方が全く改善しないことを見いだした。著者らは、この様なマウスが内因性アトピー性皮膚炎のモデルマウスになるのではないかと考えている。本研究から、IL-18 は IgE 非依存的に AD を誘導することが明らかとなった¹⁴⁾。次に、protein A をマウスの皮膚に塗布することで AD を実際に誘導出来るか検討した。その結果、表皮ケラチノサイトからの IL-18 の産生は明らかであったが、AD の発症は全く誘導されなかった¹⁰⁾。そこで次に、SDS で処理して皮膚バリア機能を低下させた後、SpA を塗布して、皮膚炎の発症が誘導されるか検討した。

本実験では BALB/c と C57BL/6、また皮膚バリア機能が不全の NC/Nga マウスを用いた。背部

を剃毛後、SDS で皮膚バリアを破壊した後 SpA を塗布した。図 3 に示すように、NC/Nga マウスは SDS 処理だけでは発症しないが SpA を塗布すると、掻痒性の慢性皮膚炎を発症した¹⁰⁾。皮膚炎の程度は、NC/Nga マウスが最も高く、BALB/c、次に C57BL/6 マウスであった。このように、ヒトの場合と同様、AD でも、遺伝素因の重要性が判明した。AD を発症したマウスでは血中ヒスタミン値の上昇、表皮の肥厚と真皮の炎症像が認められた。特に、好酸球、好中球、肥満細胞の浸潤が顕著で、T 細胞の集積も認めた。このように AD 像を呈したが、血清 IgE 値は上昇しないことから、ヒトの内因性 AD であることが判明した。

血中ヒスタミン値の上昇は、IgE 非依存性の肥満細胞活性化が原因である。我々は皮膚炎症部位に集積した Th1 細胞が産生した IL-3 が肥満細胞を誘導・活性化したと考える。実際、IL-3 中和抗体を投与すると、病変局所における肥満細胞の集積が軽減し、アトピースコアも軽減した。一方、IL-13 の働きを抑制すると、皮膚局所での CCL11 の発現は低下したが、アトピースコアは軽減しなかった。IL-18 中和抗体の投与により、Super Th1 細胞の誘導は阻止され、「炎症型」アトピー性皮膚炎は、臨床的にも、組織学的にも、完全に回避された。

最後に発症過程を図 4 にまとめてみる。皮膚バリアを破壊したマウスに SpA を塗布すると表皮から IL-18 が分泌される。また、皮膚樹状細胞は SpA を抗原として補足し所属リンパ節に移動し、

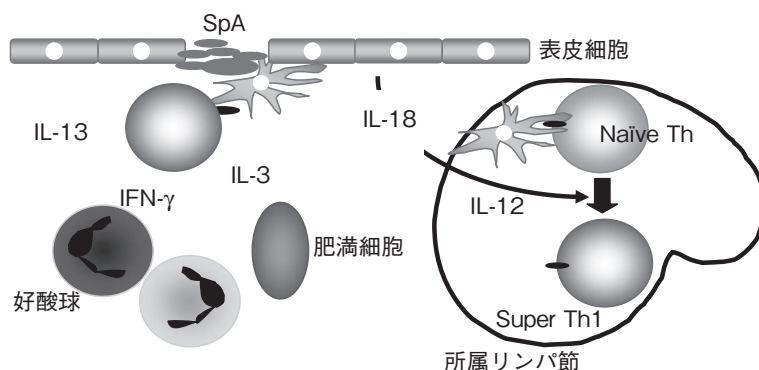


図4. SDS/SpAによるアトピー性皮膚炎誘発機序.

IL-12とIL-18を産生することで、ナイーブCD4⁺T細胞をはじめTh1細胞に、次にSuper Th1細胞に分化誘導すると同時に、ケモカイン受容体の発現を増強する。更に、SpA/SDS塗布は皮膚局所でのケモカイン発現が増強する。その結果、Super Th1細胞は皮膚局所に集積し、抗原刺激下に、Super Th1サイトカイン(IFN- γ , IL-3, IL-13)を産生する。その結果、好中球、肥満細胞、好酸球が局所に集積・活性化され、慢性皮膚炎が惹起されと考えられる。また、IL-18はSuper Th1細胞由来のIL-3と協働して、肥満細胞の増殖と活性化を促進することで、ヒスタミン濃度の上昇をもたらす。IL-18を中和することで、本皮膚炎の本体であるSuper Th1細胞分化誘導が抑制され、その結果、下流の炎症性サイトカインの集積が阻止されて治療効果を発揮すると考える。

文 献

- 1) Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S-I, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18 (IL-18): a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998; 70: 281-312.
- 2) Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 423-74.
- 3) Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S-I, Okamura H, et al. IL-12 upregulates IL-18R expression on T cells, Th1 cells and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J Immunol* 1998; 162: 3400-7.
- 4) Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, Noben-Trauth N, Yamanaka K-I, Tanaka M, et al. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4⁺ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000; 1: 132-7.
- 5) Yoshimoto T, Min B, Sugimoto T, Hayashi N, Ishikawa Y, Sasaki Y, et al. Non-redundant roles for CD1d-restricted NKT cells and conventional CD4⁺ T cells in the induction of IgE antibodies in response to IL-18 treatment of mice. *J Exp Med* 2003; 197: 997-1005.
- 6) Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13962-6.
- 7) Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. *Immunol Rev* 2004; 202: 115-38.
- 8) Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, Hayashi N, Fujimoto J, Nakanishi K. IL-18 acts on memory Th1 cells to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004; 199: 535-45.
- 9) Hata H, Yoshimoto T, Hayashi N, Hada T, Nakanishi K. IL-18 together with anti-CD3 Ab induces human Th1 cells to induce Th1-, Th2-cytokines and IL-8. *Int Immunol* 2004; 16: 1733-9.

- 10) Terada M, Tsutsui H, Imai Y, Yasuda K, Mizutani H, Yamanishi K, et al. Contribution of interleukin-18 to atopic dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8816–21.
- 11) 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- γ and IL-13 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14765–70.
- 12) Nakano H, Tsutsui H, Terada M, Yasuda K, Matsui K, Yumikura-Futatsugi S, et al. Persistent secretion of IL-18 in the skin contributes to systemic IgE response in mice. *Int Immunol* 2003; 15: 611–21.
- 13) Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, Kupper TS, Asahi K, Okamura H, et al. Skin-specific caspase-1 transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-shock condition with a high serum level of IL-18. *J Immunol* 2000; 165: 997–1003.
- 14) Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, Nakano H, Yamanaka K, Yumikura-Futatsugi S, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11340–5.