

## 研究課題別事後評価結果

### 1. 研究課題名： IL-18を標的とした自然型アトピー症の治療戦略

### 2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名

#### 研究代表者

中西 憲司（兵庫医科大学 教授）

#### 主たる共同研究者

水谷 仁（三重大学大学院医学系研究科 教授）

岡村 春樹（兵庫医科大学 教授）

杉村 和久（鹿児島大学工学部 教授）

山西 清文（兵庫医科大学 教授 平成 16 年 4 月～）

筒井 ひろ子（兵庫医科大学 教授 平成 18 年 1 月～）

尚、山西清文と筒井ひろ子は、それぞれ、水谷グループ、中西グループの研究を継続している。

### 3. 研究内容及び成果：

従来、アレルギー疾患は、アレルゲン特異的なTh2細胞とIgEに依存するアレルギー応答に基づく単一疾患と考えられてきた。この単一病因論に疑問を提示するとともに、アレルギー疾患に対する複数病因論という新たな概念の構築と、それに基づく診断方法の確立、並びに個々の病因に基づいた治療方法を確立するのが当該研究の趣旨である。当該研究において、アレルゲン特異的なTh2細胞誘導とIgE産生誘導のどちらも伴わない様なTh2/IgE非依存性アレルギー性炎症の存在を実験的に証明することを目的に研究した。特に、Th2/IgE非依存性の気管支喘息とアトピー性皮膚炎(AD)の新規マウスモデルを確立し、これらの難治性アレルギー疾患に対する新規治療方法を確立することを目的に研究を進めた。

これまでに実施したマウスを用いた研究成果から、Th2/IgE非依存性アレルギー疾患は、少なくとも、「自然型」と「感染増悪型」の2種類に分類される。前者は外因性のIL-18に依存するが抗原暴露を必要としない病型であり、後者は内因性のIL-18と抗原の両者に依存する病型である。「感染増悪型」では、IL-18産生細胞と産生・分泌機構についても検討を加えた。さらに、いずれの型もIL-18を標的とした予防並びに治療が有用であることを明らかにした。

#### (1)中西グループ

- 1) 「自然型気管支喘息」マウスモデルの作製と、メカニズムの解明:IL-18とIL-2の経鼻投与が、アレルゲン暴露がなくとも、また IgE の介在なしにムチンの産生・好酸球炎症・気道過敏性を主徴とする気管支喘息を誘導できることを証明した (Ishikawa et al., Int. Immunol. 2005)。
- 2) 「Th1 細胞とIL-18による気管支喘息」マウスモデルの作製と、メカニズムの解明:抗原特異的な Th1 細胞を内包するマウスに、抗原とIL-18経鼻投与すると、好酸球浸潤・気管支周囲線維化・気道過敏性を主徴とする気管支喘息を誘導でき、更に IL-18 の作用で Th1 細胞が IFN- $\gamma$ と IL-13 を産生することを証明した (Sugimoto T., J. Exp. Med. 2004)。また IFN- $\gamma$  が気道過敏性を IL-13 が好酸球浸潤・気管支周囲線維化を誘導することも証明した(投稿中)。
- 3) 「自然型アトピー性皮膚炎」マウスの発症分子メカニズムの解明:水谷グループとの共同研究の成果である (Konishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002)。IL-18がIgE/アレルゲンの介在なしに肥満細胞を活性化してアトピー性皮膚炎の発症を誘導することを証明した。

- 4) 「感染誘導・増悪型アトピー性皮膚炎」マウスモデルの確立とその発症分子メカニズムの解明:ブドウ球菌菌体成分(プロテイン A)塗布による、IgE/Th2 非依存性アトピー性皮膚炎の誘導に、内因性の IL-18、IFN- $\gamma$ 、IL-3 が重要であることを証明した (Terada et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006)。
- 5) IL-18 の産生・分泌機構の解明:IL-18 の分泌に必須のプロセッシング酵素である caspase-1 の活性化に、アダプター分子である ASC が必要であることを証明した (Yamamoto et al., Genes Cells 2004)。さらに、マスト細胞のキマーゼにも IL-18 プロセッシング活性があることを証明した (Omoto et al., J. Immunol. 2006)。
- 6) IL-18R 発現細胞の同定と機能の解明: NKT 細胞が IL-18R を恒常的に発現すること、IL-18 刺激に応じて IL-4 と CD40L を発現し、多クローン性の IgE 産生を誘導することを明らかにした (Yoshimoto et al., J. Exp. Med. 2003)。
- 7) IL-18 のサイトカイン誘導作用:
  - ①Th1 サイトカイン産生誘導 (Seki et al., J. Immunol. 2002)。
  - ②Th2 サイトカイン産生誘導 (Yoshimoto et al. J. Exp. Med. 2003)。
  - ③粘膜型マスト細胞の誘導:IL-18 と IL-2 全身投与により、腸管の粘膜型マスト細胞数が増加することを明らかにした (Sasaki et al., J. Exp. Med. 2005)。
  - ④マスト細胞・好塩基球の活性化:IL-18 は IL-3 の共存下で、これらの細胞を直接活性化し、アレルギー誘導因子である IL-4/IL-13 とヒスタミン分泌を誘導する。これらのことから、アトピー反応には、アレルゲンが関与する「獲得型アトピー」と、関与しない「自然型アトピー」があり、IL-18 は「自然型アトピー」の誘導因子であると考えに至った (Tsutsui H. et al., Immunol. Rev. 2004)。
  - ⑤Th1 細胞からの Th2 サイトカイン産生誘導:IL-18 は Th1 細胞からの Th2 サイトカイン(IL-9、IL-13)や好酸球の遊走と活性化に関与するケモカインの産生を誘導した (Sugimoto T., J. Exp. Med. 2004)。ヒト Th1 細胞に対する IL-18 の作用も同様であることから (Hata H., Int. Immunol., 2004)、IL-18 は、Th1 細胞に作用して Th1 サイトカインと Th2 サイトカインの両者を誘導することで、難治性炎症を起こす可能性が示唆された。

## (2)水谷グループ

- 1) アトピー性皮膚炎臨床材料を用いて、IL-18と皮膚炎の病勢間に正の相関があることを明らかにした。
- 2) マスト細胞キマーゼによるIL-18のプロセッシング (Omoto et al., J. Immunol. 2006)。

## (3)岡村グループ

- 1) アレルギー疾患の病勢はストレスの影響を受けることから、ストレスによるIL-18産生・分泌メカニズムと免疫応答を解明した (Sekimoto et al., Immunity, 2005)。

## (4)杉村グループ

- 1) ヒト抗ヒトIL-18一本鎖中和抗体を作製した。抗体はIL-18がIL-18R  $\beta$  鎖のサイト3への結合を阻害する (Hamasaki et al., J. Biochem. 2005)。

## 4. 事後評価結果

### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

IL-18によるSuper TH1細胞を介するアトピー性皮膚炎、気管支喘息の研究において十分な研究成果を挙げた。自然型アトピーの新たな概念を提唱し、IL-18を中心とした発症機構の解明は評価される。臨床家との共同研究は効果があり、ヒトへの更なる応用が待たれる。

この研究成果は、論文発表(海外73件、国内31件)、口頭発表:ポスター発表を含む(海外61件、国内127

件)として発表している。Immunity 3報、J. Exp. Med.4報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2報、J. Immunol. 3報、Hepatology 2報、Blood 2報、Immunol. Rev. 1報等、国際的に評価の高い学会誌や国際会議に多くの優れた研究成果を発表している。特許は国内13件、外国3件出願した。その中1件は、現在シーズイノベーション化事業育成ステージに選ばれ、実用化への研究がスタートしている。

下記は其中でも特筆すべきものである。

- 1) 気管支喘息マウスモデルを作製した。Th2/IgE非依存性アレルギー疾患は、外因性のIL-18に依存するが抗原暴露を必要としない「自然型」、内因性のIL-18と抗原の両者に依存する「感染増悪型」の2種類に分類されることを明らかにした。いずれの型もIL-18を標的とした予防並びに治療が有用であることを提示した。
- 2) 「感染誘導・増悪型アトピー性皮膚炎」マウスモデルを構築し、発症の分子メカニズムを解明した。局所の微生物感染により誘導されたIL-18が Super Th1細胞の誘導・活性化することを示した。IL-18を標的とした感染増悪型のアレルギー疾患の治療につながることを期待される。
- 3) ヒト抗ヒトIL-18一本鎖中和抗体を作製した。さらに、プロテインA感作ヒト末梢血リンパ球を移入することでヒト免疫細胞を保有するヒト型キメラマウスを作製し、感染を契機とする気道炎症が、ヒト抗ヒトIL-18中和抗体により治療可能であることを証明した。臨床研究につながることを望まれる。

#### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

IL-18によるSuper TH1細胞を介するアトピー性皮膚炎、気管支喘息の研究において十分な研究成果を挙げた。今後、この研究成果がヒトでの制御に向けた応用研究に進展することを期待したい。

Th2/IgE非依存性のアトピー性皮膚炎や気管支喘息は、感染を契機に増悪し、一般に治療抵抗性である。本研究では、感染を契機に発症するTh2/IgE非依存性のアトピー性皮膚炎や気管支喘息マウスモデルを新規に構築し、IL-18を標的とした治療が有用であることを提示した。また、臨床研究から、IL-18がこれらのアレルギー疾患の病態に関与する可能性が示唆された。一連の研究成果は、臨床応用の可能性が高いことを示すものであり、今後の進展で社会に貢献することを期待したい。

本研究成果により、従来、Th2/IgE応答を基盤にした単一疾患と考えられてきたアレルギー疾患の中には、Th2/IgE非依存性の疾患群も含まれることが科学的に立証された。これらのTh2/IgE非依存性の感染を契機とするアトピー性皮膚炎や気管支喘息が、過剰に産生・分泌される内因性IL-18により誘導される疾患であることを証明した。本研究成果がその制御に基づいたヒト疾患の治療・予防法の確立に貢献することが期待される。

#### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

受賞：中西憲司、岡村春樹は「免疫機構を研究し、細胞外で働く情報分子を発見するとともにアトピー性炎症発症の仕組みを解明し、内外で高い評価を得るなど医学の向上に尽くした」ことに対して、平成17年11月10日に兵庫県科学賞を受賞した。