

## 喘息を抑える新しいメカニズムの発見

### 1. 発表者：

中江 進（東京大学医科学研究所附属システム疾患モデル研究センター  
システムズバイオロジー研究分野 准教授）

### 2. 発表のポイント：

- ・ 気管支喘息を抑える新しい免疫応答機構を発見した。
- ・ 同じマスト細胞<sup>(注1)</sup>でも、アレルゲンに結合した免疫グロブリンE（IgE）<sup>(注2)</sup>によって刺激された場合には気管支喘息を悪化させるが、インターロイキン33（IL-33）<sup>(注3)</sup>で刺激された場合には、制御性T細胞<sup>(注4)</sup>を増やして気管支喘息を抑制することを初めて明らかにした（図）。
- ・ 生体内におけるマスト細胞の機能のうち、制御性T細胞の誘導能のみを発揮させる方法を確立することにより、気管支喘息の新たな治療法の開発につながる可能性がある。

### 3. 発表概要：

東京大学医科学研究所の中江進准教授らは、国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所などとの共同研究によって、気管支喘息を抑える新しい免疫応答機構を発見しました。

気管支喘息の治療は、ステロイドやβ-アドレナリン受容体選択的刺激性薬の吸入による対症療法が現在の主流となっています。薬剤吸入によって気管支喘息を一時的に抑えることができますが、完治はできないため、長期間薬剤の継続投与をする必要性があります。そのため、気管支喘息の完治を目指す新たな治療法の開発が望まれています。

近年、欧米ではリウマチなどの自己免疫疾患や臓器移植での拒絶応答を抑える新しい治療法として炎症抑制機能を持つ制御性T細胞の移植が行われ、その有効性が示されています。制御性T細胞の移植は気管支喘息などのアレルギー疾患においても有効な治療法として期待されています。ただし、血中から取れる制御性T細胞は非常にわずかであるのに対し、この治療には、大量の制御性T細胞が必要となることが難点でした。

マスト細胞は、アレルゲンと結合したIgE抗体によって刺激されると、気管支喘息を含む様々なアレルギー疾患を悪化させる免疫細胞です。今回の研究成果は、マスト細胞は、IL-33という体内分子で活性化されると制御性T細胞だけを選択的に増やし、その結果、気管支喘息を抑制する作用があることを初めて明らかにしました（図）。このマスト細胞による制御性T細胞の新規誘導機構の発見は、アレルギーや自己免疫疾患、臓器移植での拒絶応答に対する新たな治療法の開発に寄与することが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業、厚生労働省 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業、文部科学省 科学技術振興調整費 若手研究者の自立的な研究環境整備促進、日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(A)、日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(B)の一環として行われました。

本研究成果は、2015年7月21日正午（米国東部時間）、米国科学雑誌「Immunity」で公開されます。

#### 4. 発表内容：

##### <研究の背景>

現在世界で3億人以上いるとされる気管支喘息患者は年々増加の一途を辿っています。ステロイドや $\beta$ -アドレナリン受容体選択的刺激性薬の吸入による対症療法によって、気管支喘息による死亡率は以前より減少しましたが、未だ年間25万人もの患者が死亡しています。薬剤吸入によって気管支喘息を一時的に抑えることはできますが、完治はできないため、長期間薬剤の継続投与が必要となっています。そのため、気管支喘息の完治を目指す新たな治療法の開発が望まれています。近年、欧米ではリウマチなどの自己免疫疾患や臓器移植での拒絶応答を抑える新しい治療法として炎症抑制機能を持つ制御性T細胞の移植が行われ、その有効性が示されてきました。制御性T細胞の移植は気管支喘息などのアレルギー疾患においても有効な治療法として期待されていますが、ヒトの生体内で制御性T細胞を選択的に増やすことは難しく、加えて末梢血中の制御性T細胞数は少ないため、体外増幅なくして自家移植治療用の十分な細胞量の確保は難しいことが問題でした。そのため、有効な体外制御性T細胞増幅法が求められています。

##### <研究の内容>

#### 1. 気管支喘息の抑制における制御性T細胞の重要性の再確認

気管支喘息を含む多くのアレルギー疾患の発症に関わる原因物質（アレルゲン）は、布団などに生息しているダニ（ダニの死骸や排泄物など）と考えられています。とくにダニの排泄物に含まれるタンパク質分解酵素がヒトの肺の気道上皮細胞を破壊することが知られ、気管支喘息の発症の一因と考えられています。中江進准教授らは、マウスにタンパク質分解酵素を吸入させると、肺胞上皮細胞からIL-33が放出され、このIL-33が免疫細胞である自然リンパ球や好塩基球を活性化することにより、気管支喘息に似た気道炎症を誘発することを明らかにしました。このタンパク質分解酵素によるマウスの気道炎症は制御性T細胞を移植することで抑制でき、逆に制御性T細胞を除去すると重症化することも明らかにしました。

#### 2. マスト細胞には気管支喘息の抑制機能があることを新たに発見

IL-33はアレルギーの誘発に関わるマスト細胞を活性化します。したがって、タンパク質分解酵素の投与によるマウスの気道炎症の誘導には、自然リンパ球や好塩基球だけでなく、マスト細胞も関わっている可能性が推測されました。そのため、マスト細胞が存在しないマウスでは、タンパク質分解酵素の投与による気道炎症は起こらないと予想されましたが、それに反して、マスト細胞が存在しないマウスでは、タンパク質分解酵素の投与後、制御性T細胞が増えないため、気道炎症が重症化することを突き止めました。この結果は、従来、マスト細胞は気管支喘息を悪化させると考えられていましたが、逆に、気管支喘息を抑制するような働きも併せ持っていることを初めて明らかにしたものです。

#### 3. マスト細胞による制御性T細胞の新規誘導機構の解明

中江進准教授らは、試験管内でマスト細胞とT細胞を混合し、そこにIL-33を加えることによって制御性T細胞だけを増やすことに成功しました。その際、IL-33がマスト細胞を

刺激し、マスト細胞からインターロイキン2 (IL-2) <sup>(注5)</sup> という分子を誘導することを明らかにしました。このマスト細胞からの IL-2 が、マスト細胞と T 細胞の細胞間接着分子と結合することによって制御性 T 細胞だけを選択的に誘導できることを明らかにしました。

4. 新しく樹立した制御性 T 細胞の誘導法によって気管支喘息の抑制に成功  
中江進准教授らは、マスト細胞を利用して体外で誘導した制御性 T 細胞をマウスに移植することにより、タンパク質分解酵素の投与による気道炎症が抑制できることを証明しました。

#### <今後の展開>

マスト細胞は、アレルゲンに結合した IgE 抗体の刺激で活性化されると脱顆粒 <sup>(注6)</sup> して気管支喘息を悪化させてしまいます。一方、マスト細胞は IL-33 で刺激された場合には脱顆粒はせず、気管支喘息を抑制する制御性 T 細胞を誘導できます (図)。したがって、生体内におけるマスト細胞の機能のうち、制御性 T 細胞の誘導能のみを發揮させる方法を確立することにより、気管支喘息の新たな治療法の開発に結びつくことが期待されます。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Immunity」7月号

論文タイトル：An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers

著者： Hideaki Morita, Ken Arae, Hirotohi Unno, Kousuke Miyauchi, Sumika Toyama, Aya Nambu, Keisuke Oboki, Tatsukuni Ohno, Kenichiro Motomura, Akira Matsuda, Sachiko Yamaguchi, Seiko Narushima, Naoki Kajiwara, Motoyasu Iikura, Hajime Suto, Andrew N.J. McKenzie, Takao Takahashi, Hajime Karasuyama, Ko Okumura, Miyuki Azuma, Kazuyo Moro, Cezmi A. Akdis, Stephen J. Gali, Shigeo Koyasu, Masato Kubo, Katsuko Sudo, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Susumu Nakae

#### 6. 注意事項：

日本時間 7月 22日 (水) 午前 1時 (米国東部時間：7月 21日 (火) 12時 (正午))  
以前の公表は禁じられています。

#### 7. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所附属システム疾患モデル研究センター  
システムズバイオロジー 研究分野  
准教授 中江 進 (ナカエ ススム)  
Tel: 03-6409-2111 Fax: 03-6409-2109  
e-mail: snakae@ims.u-tokyo.ac.jp

## 8. 用語解説：

### (注1) マスト細胞

外敵から生体を守る免疫細胞の一つ。細胞内にヒスタミンなどのアレルギー症状を誘発する物質を蓄える顆粒を持つ。

### (注2) 免疫グロブリン E (IgE)

外敵（主に寄生虫など）から生体を守る抗体の一つ。

### (注3) インターロイキン 33 (IL-33)

インターロイキンは細胞間の情報伝達に関わるサイトカイン（免疫細胞などから産生されるタンパク質）の一つ。インターロイキン-33は、外界と接触する細胞（気道、消化器、皮膚などの上皮細胞）から産生され、寄生虫などの感染防御に重要な役割を持つ。

### (注4) 制御性 T 細胞

外敵から生体を守る免疫細胞である T 細胞のうち、免疫応答を抑制する作用を持つ T 細胞。

### (注5) インターロイキン 2 (IL-2)

制御性 T 細胞の増殖を誘導するサイトカイン。

### (注6) 脱顆粒

マスト細胞が、アレルゲンに結合した IgE 抗体の刺激によって、顆粒内の物質（ヒスタミンなど）を放出すること。

9. 添付資料：

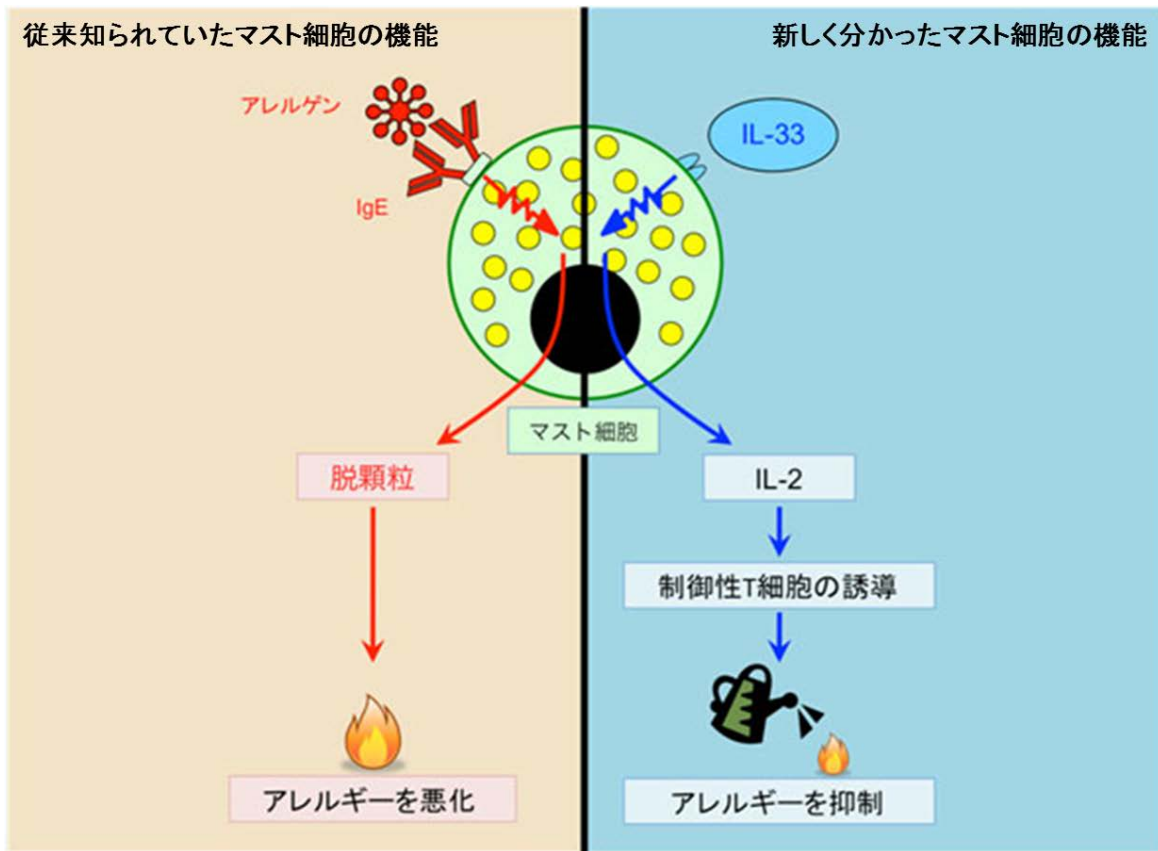


図 喘息を抑制する新しい免疫機構

左：マスト細胞は、アレルギーに結合した IgE 抗体の刺激によって脱顆粒をし、ヒスタミンなどの物質を放出して、様々な免疫細胞を活性化し、炎症を起こすことで喘息などのアレルギー疾患を悪化させる。

右：マスト細胞は、IL-33 の刺激によって IL-2 を産生する。IL-2 は免疫応答を抑制する制御性 T 細胞を増やし、この制御性 T 細胞が喘息などのアレルギー疾患を抑制する。