

論 文 要 旨

IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing
the function of OX40 ligand

(IL-33はOX40リガンドの機能を増強させることにより Th2免疫応答の誘導と維持に寄与する)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村昌作教授)

札谷直子

【研究目的】

近年アレルギー性免疫応答において、上皮細胞が産生するサイトカインである TSLP、IL-25、IL-33 が重要な役割を果たしていることが報告されている。なかでも、TSLP は Th2 細胞分化誘導のトリガーである OX40 リガンド (OX40L) をミエロイド系樹状細胞 (mDC) 上に発現させる重要な役割を担っている。このように TSLP - DC - OX40L はアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー疾患の免疫応答において主要な経路といえる。一方、IL-33 は近年報告された、IL-1 ファミリーに属するサイトカインである。IL-33 は Th2 免疫応答やアレルギー疾患の発症および病態維持に関与することが示唆されているが、TSLP - DC - OX40L 経路に対して、IL-33 がどのように関わっているかは未だ不明である。我々は IL-33 が OX40L を介した Th2 免疫応答にどのように関わっているかを検討した。

【研究方法】

1. 健康人ドナーの末梢血からセルソーターを用いて mDC、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞、CD4 陽性 CRTH2 陽性メモリーTh2 細胞を単離した。
2. mDC をそれぞれ TSLP や IL-33 存在下で 24 時間培養し、FACS によって OX40L の発現を検討した。
3. ナイーブ CD4 陽性 T 細胞あるいは CRTH2 陽性メモリーT 細胞を、TSLP で処理した mDC (TSLP-DC)、あるいは OX40L を強発現させた線維芽細胞 (OX40Lfibroblast-L cell) とともに培養する系で、IL-33 あるいは IL-4 を添加し、その後 T 細胞を回収し、ST2 (IL-33R) や CD124 (IL-4R) の発現と、サイトカイン産生能を測定した。
4. アトピー性皮膚炎患者から得られたリンパ節と皮膚組織で免疫染色を行い、IL-33 の発現や局在について検討した。

【結果】

1. mDC に対する作用
TSLP は mDC を強力に活性化して細胞表面上に OX40L を発現させるのに対し、IL-33 は OX40L の発現にはほとんど寄与しないことが分かった。
2. OX40L を介した Th2 免疫応答への関わり
IL-33 存在下で培養したナイーブ CD4 陽性 T 細胞は IL-5、IL-9、IL-13 を産生する Th2 細胞へと分化した。また、TSLP-DC によって、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を刺激培養すると Th2 サイトカイン産生増量を認め Th2 細胞へ分化誘導できるが、この系に IL-33 を添加することにより、IL-5、IL-9、IL-13 の産生量が著明に増加した。mDC の代わりに OX40Lfibroblast-L cell を用いた培養系でも同様の結果を得た。このように IL-33 は OX40L と協働して、Th2 偏向を促進することが分かった。また T 細胞における IL-33R(ST2)の発現を調べたところ、OX40L 刺激によって ST2 の発現が増強することが判明した。

3. IL-4 を介した Th2 免疫応答への関わり

IL-4 は 1 つの Th2 偏向における重要なシグナルであるが、IL-4 に IL-33 を添加すると Th2 細胞への分化の過程で IL-5、IL-9、IL-13 産生増強を誘導した。また、IL-33 を添加して培養した T 細胞は IL-4R の発現が増強しており、IL-4 を添加して培養した T 細胞は ST2 の発現が増強していた。このように IL-33 と IL-4 は互いの受容体の発現を増強させることにより、それぞれの感受性を促進すると考えられた。

4. CRTH2 陽性メモリーT 細胞への作用

アレルギー状態の維持に重要な役割を果たす CRTH2 陽性メモリーT 細胞は OX40L の刺激によって細胞増殖するが、IL-33 を添加することによって増強した。また OX40L で刺激することによって T 細胞の ST2 の発現が増強した。OX40L 刺激に IL-33 を添加することにより、IL-5、IL-13 の産生が増加することから、IL-33 はアレルギー疾患の病態維持にも関与することが示唆された。

5. 免疫組織染色

IL-33 はアトピー性皮膚炎患者の皮膚角化細胞や真皮の血管内皮細胞の核だけでなく、リンパ節の上皮細胞の核内にも発現していることが判明した。このことから、IL-33 はアレルギー性炎症における T 細胞のプライミングの段階から関与していると考えられた。

【考察】

IL-33 は OX40L や IL-4 を介した Th2 免疫応答を増強することが分かった。さらに CRTH2 陽性メモリーT 細胞を増殖させるとともに、そのサイトカインの産生増強させることによって Th2 免疫応答の維持に関与し、TSLP - DC - OX40L 経路における促進因子として機能すると考えられた。これらのことから、IL-33 がアレルギー治療の新しいターゲットとなる可能性が示唆された。