

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	加 畑 宏 樹
主 論 文 題 名				
Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation (気道炎症の際にTSLPはナチュラルヘルパー細胞のステロイド抵抗性を誘導する)				
(内容の要旨)				
<p>吸入副腎皮質ステロイド薬は喘息治療における第一選択薬であるが、重症喘息は高用量の吸入ステロイド薬でもコントロールできない病態である。今回、我々はインターロイキン (IL) -33、及びにそれに反応して多量のT_H2サイトカインを産生するナチュラルヘルパー細胞 (NH細胞) がステロイド抵抗性に関与している可能性を検討した。</p> <p>ナイーブなマウスの気道内にIL-33を投与すると、T_H2サイトカイン (IL-5、IL-13) 産生の増加、好酸球性気道炎症、気道上皮のムチン産生と並行して肺NH細胞数が増加するが、これらの反応はデキサメサゾン投与により完全に抑制された。一方、抗原 (卵白アルブミン、OVA) 感作・暴露によって生じる喘息モデルマウスの気道内にIL-33を投与する (OVA+IL-33投与モデル) と、気道炎症はデキサメサゾンを投与しても抑制されなくなった。OVA+IL-33投与モデルではT_H2リンパ球とNH細胞の両者がT_H2サイトカイン産生を担っているが、デキサメサゾン投与でT_H2リンパ球からのサイトカイン産生は抑制されるにも関わらず、NH細胞からのT_H2サイトカイン産生は抑制されなかった。</p> <p>これらの結果から、OVA喘息モデルマウスの気道内で産生される何らかの因子、特に炎症性サイトカインがNH細胞にステロイド抵抗性を誘導するとの仮説をたてた。これを検証するため、マウス腸間膜のfat-associated lymphoid clusterから単離したNH細胞を種々のサイトカイン存在下で培養し、ステロイド抵抗性を評価した。IL-33単独の存在下では、デキサメサゾンの用量依存的にNH細胞増殖が抑制されたが、IL-33と同時にIL-2、IL-7、thymic stromal lymphopoietin (TSLP) のいずれかを添加すると、デキサメサゾン存在下でもNH細胞の増殖が維持された。</p> <p>次に、これらのサイトカインに対する中和抗体をデキサメサゾンと同時にOVA+IL-33投与モデルに投与したところ、抗TSLP抗体を投与した場合にのみ肺NH細胞数及び好酸球性気道炎症が抑制された。TSLP受容体ノックアウトマウスを用いた検討でも同様にステロイド抵抗性が減弱することから、TSLPがIL-33誘導性好酸球性炎症のステロイド抵抗性を誘導する因子であると考えられた。</p> <p><i>in vitro</i>での検討から、TSLPはデキサメサゾンによるNH細胞のアポトーシスを抑制すること、その際に抗アポトーシス分子Bcl-xLの発現が亢進していることが明らかとなった。また、TSLPはNH細胞におけるSTAT5のリン酸化を誘導するが、これはデキサメサゾンにより抑制されないこと、STAT5阻害薬はTSLPによるNH細胞のステロイド抵抗性誘導を阻害することを見いだした。さらに、既存医薬品スクリーニング (drug repositioning) によりSTAT5阻害作用を有することが報告されている抗精神病薬、pimozideを用いた検討により、この薬剤がTSLPにより誘導されるNH細胞のステロイド抵抗性を<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>で解除することが証明された。</p> <p>以上の結果から、IL-33/NH細胞経路による好酸球性気道炎症はステロイド感受性だが、喘息気道において発現するTSLPの存在下ではNH細胞のステロイド感受性が変化し、ステロイド抵抗性の好酸球性気道炎症に変化することが示された。さらにその治療薬として抗TSLP抗体あるいはpimozideなどのSTAT5阻害薬が有効な可能性が示唆された。</p>				