

第14回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

宮 岡 智 花

杏林大学医学部呼吸器内科学教室

この度は「第14回杏林医学会研究奨励賞」を賜り大変光栄に存じます。御選考いただきました選考委員の先生方ならびに杏林医学会の先生方、事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。また、奨励賞への推薦を賜りました医学部呼吸器内科学石井晴之教授に厚く御礼申し上げます。そして、本論文の執筆にあたりご尽力を賜りました共著者の先生方に深謝いたします。受賞対象論文である「Association of IL-33 in modeling type-2 airway inflammation and pulmonary emphysema in mice」(*Immun Inflamm Dis*, 12 (4) : e1252, 2024.) は、喘息とCOPDのオーバーラップ (Asthma-COPD overlap ; ACO) のマウスモデルを開発し、ACO様モデルマウスにおいて2型気道炎症の調整にInterleukin 33 (IL-33) とInterferon-gamma (IFN- γ) が関与しているという新規知見を示したものです。

気管支喘息は気道の慢性炎症を本態とし、変動性をもつ気道狭窄による発作性の喘鳴や呼吸困難を呈する疾患と定義され、好酸球性気道炎症が重要な特徴の一つに挙げられます。好酸球性気道炎症の誘導には、大きくヘルパー T 2 細胞 (Type 2 helper T cell ; Th 2 細胞) を介した経路と、2型自然リンパ球 (Type 2 innate lymphoid cell ; ILC 2) を介した自然免疫経路が知られています¹⁾。慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ; COPD) は主に喫煙を主体とした有害物質を長期間吸入曝露することで生じる慢性進行性の気道炎症性疾患であり、不可逆性の閉塞性換気障害を呈する疾患です。喫煙刺激により好中球が活性化することで、好中球性気道炎症や気道組織の破壊が誘導されます²⁾。「ACO」は気管支喘息とCOPDそれぞれの特徴を有する疾患であり、気腫性変化に加えて好中球性気道炎症と好酸球性気道炎症を合併する病態です。ACO患者はCOPD患者や気管支喘息患者と比較して、増悪の頻度やQuality of lifeの低下との関連が強いことが知られています。しかし、ACO患者には多様性や不均一性があると考えられていることからACOの研究は進んでお

らず、治療についても十分なエビデンスが得られていないのが現状です。IL-33は細胞傷害が生じると細胞内から放出され、ILC 2の活性化を介してIL-5をはじめとした2型サイトカイン分泌を誘導します。また好中球性気道炎症にも関与しており、肺胞上皮細胞からIL-8などの産生を促すことで好中球を誘導することも知られています。IL-33はACOの病態にも関与していると考えられますが、完全には明らかにされてはいません³⁾。

本論文では、ブタ膵臓由来エラスターゼ (Porcine Pancreatic Elastase ; PPE) と真菌抗原である*Alternaria alternata*抽出液を経気管的にマウスに投与することで肺気腫と2型気道炎症の特徴を有するACO様マウスモデルを確立し、IL-33を中心に研究を行いました。結果、ACO様マウスモデルでは肺組織溶解液中IL-33濃度や細胞外へ放出されたIL-33濃度が気管支喘息様マウスモデルよりも高値であり、IL-33の産生量や放出量が増加していることが分かりました。一方で、ACO様マウスモデルでは喘息様マウスモデルと比べて2型気道炎症が抑制されていることが示され、更にACO様マウスモデルの肺組織溶解液中IFN- γ 濃度はCOPD様マウスモデルや喘息様マウスモデルと比較し高値であることが示されました。IFN- γ は、炎症が生じた際にTh 1細胞から主に産生されるTh 1型炎症に関わるサイトカインですが、Th 2型炎症の調節にも機能することが知られています。また、IFN- γ はIL-33刺激に応答したマウスILC 2の活性化を強力に抑制することも報告されており、ILC 2に対するIL-33とIFN- γ の作用は相反していることが知られています⁴⁾。本研究の結果からは、ACOの2型気道炎症の病態にIL-33とIFN- γ の相互作用が関わっていると推論しています。

ACOモデルマウスにはタバコ煙やオボアルブミンやハウスダスト、パバインなどの投与により作成されたものが報告されていますが、ACOはTh 1型炎症とTh 2型炎症が複雑に絡み合っていることからサブタイプ分類を行う有

益性も報告されています⁵⁾。本研究で作成したモデルは特に2型気道炎症が前景にあるACOモデルとして考えることができ、IL-33やIFN- γ の阻害実験などを更に検討していくことでIL-33をターゲットにした治療の開発に繋げることができる可能性があり検討を続けていく予定です。

参考文献

- 1) 『喘息予防・管理ガイドライン2024』作成委員会, 喘息予防・管理ガイドライン2024. 2024: P60-5.
- 2) Rodrigues SO, Cunha C, Soares GMV, Silva PL, Silva AR, Gonçalves-de-Albuquerque CF. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(10). Epub 20210926. doi: 10.3390/ph14100979. PubMed PMID: 34681202; PubMed Central PMCID: PMC8539950.
- 3) Watanabe M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, Chibana K, Miyaoka C, et al. Soluble ST2 enhances IL-33-induced neutrophilic and pro-type 2 inflammation in the lungs. *Allergy*. 2022; 77(10): 3137-41. Epub 20220616. doi: 10.1111/all.15401. PubMed PMID: 35661175; PubMed Central PMCID: PMC9796337.
- 4) Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, et al. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol*. 2016; 17(1): 76-86. Epub 20151123. doi: 10.1038/ni.3309. PubMed PMID: 26595888.
- 5) Alsayed AR, Abu-Samak MS, Alkhatib M. Asthma-COPD Overlap in Clinical Practice (ACO_CP 2023): Toward Precision Medicine. *J Pers Med*. 2023; 13(4). Epub 20230418. doi: 10.3390/jpm13040677. PubMed PMID: 37109063; PubMed Central PMCID: PMC10146260.