

総説 気管支喘息と気道過敏性の発症機序—薬理学的展開—

気道過敏性発症におけるサイトカインと
アラキドン酸代謝産物の役割

永井 博式, 田中 宏幸

1. はじめに

気道過敏性とは、気道の物理的刺激あるいは非特異的な化学的刺激による反応性が、健康人に比し、亢進している、または、その程度が強い状態を指し(1)、気管支喘息の特徴的な病態の一つであると考えられている。これまでの基礎および臨床の多くの研究の結果、その発症を規定する因子としては、先天的(遺伝)および後天的因子に大別される。

一方、Global Initiative For Asthma (GINA) (2) の中には、気管支喘息の病態には、気道炎症が重要であり、気道過敏性は気道炎症と密接に関連がある、と明記されており、さらに気管支喘息の重症度と気道過敏性発現に正の相関があることから、気道過敏性の発症は、炎症などの後天的因子に支配される度合いが大きい。

近年、分子生物学のめざましい進歩により、各種の機能分子のクローニングがなされ、また、特定の遺伝子導入および遺伝子欠損の動物が作成された結果、目的とする機能分子の生理学的機能ならびに病態形成における役割が明らかにされつつある。表1は、これまでの知見から気道過敏性発症に関与すると思われる機能分子の一覧を示す。

本稿では、気道過敏性発症における機能分子の役割を、サイトカインならびにアラキドン酸代謝産物系を中心に述べる。

2. サイトカイン

サイトカインは、免疫担当細胞をはじめとする種々の細胞から産生されるホルモン様の生理活性物質であり、炎症の各過程(血管透過性亢進・浮腫、細胞浸潤、組織修復)

において生体防御の観点から重要な因子であるが近年、Th2細胞の分化、IgE産生ならびに好酸球増多などのアレルギー性炎症における役割も明らかになった。

現在、マウスではCD4⁺T細胞はその産生するサイトカインの種類により、Th1およびTh2細胞に大別されており(3)、ヒトでも類似の分類が可能である。すなわち、Th1細胞は γ -IFNおよびIL-2を、Th2細胞はIL-4、IL-5およびIL-10を、GM-CSF、IL-3ならびにTNF- α は両細胞から産生される。さらに前駆細胞であるTh0細胞からTh1およびTh2細胞への分化は、IL-2、IL-12およびIFN- γ がTh1細胞へ、IL-4、IL-5、IL-6およびIL-10がTh2細胞への分化を促進するように働いている。Th2細胞の産生するIL-4は、B細胞に作用しIgE抗体の産生を促進し、

Table 1 Role of cytokines and arachidonic acid metabolites in the development of airway hyperresponsiveness

Direct effect	IL-2, IL-5, IL-8, IL-11, TNF- α , LTB ₄ , Cysteinyl-LTs, TXA ₂ , PAF
Anti-cytokine antibody	IL-4, IL-5
Soluble receptor	sIL-4R, sIL-5R
Antagonist / Synthetase inhibitor	IL-1ra, LTB ₄ , Cysteinyl-LTs, TXA ₂ , PAF
Th1 / Th2 balance	IL12, IFN- γ
Mice genetically modified	IL-4, IL-5, IL-11, PAF

IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, LT: leukotriene, TX: thromboxane, PAF: platelet activating factor, IFN: interferon

キーワード: 気道過敏性, サイトカイン, アラキドン酸代謝産物, 気管支喘息

岐阜薬科大学薬理学教室(〒502-8585 岐阜市三田洞東5-6-1)
原稿受領日: 1997年12月19日

編集委員会依頼総説

低親和性 IgE レセプターの発現および可溶性 IgE レセプター II (FcεII: CD23) の産生を誘導する。一方, IFN- γ は IL-4 の作用に拮抗して IgE 産生系を抑制することが知られ, IL-4 と IFN- γ のバランスのうえに IgE 産生系が制御されていると考えられている。さらに, アトピー性喘息患者の気管支には IL-3, IL-4, IL-5 および GM-CSF の mRNA が発現しており, Th2 様の細胞が優位である (4) と考えられている。以上のように, 現在では Th1 と Th2 はお互いに生体内で免疫反応を調節していると考えられるが, アレルギー発症は Th2 細胞が優位の免疫反応によるものと思われる。

このように, サイトカインは T 細胞・マクロファージ・肥満細胞・好酸球などの遊走細胞の誘導や, サイトカインネットワークを介して気道でのアレルギー炎症反応の中心的役割を担うものと考えられる。

(1) IL-4

IL-4 は, 上述の Th0 細胞から Th2 細胞への分化, B 細胞の IgE 産生細胞へのクラススイッチ, 血管内皮上への VCAM-1 の発現を介した好酸球浸潤に関与することが知られているサイトカインである。その産生細胞としては, CD4⁺T 細胞が主な細胞であり, このほか肥満細胞, 好塩基球などが報告されている。特に, 初期の IL-4 産生細胞として, NK1.1⁺細胞の役割が注目されている。臨床的には, 気管支喘息患者の気管支肺胞洗浄液中で, IL-4 の mRNA およびタンパクが検出され (5), 特にアトピー性気管支喘息発症との関連が示されている。

IL-4 と好酸球浸潤に関して動物実験では, Lukacs ら (6) および Coyle ら (7) が抗 IL-4 モノクローナル抗体を用い, 抗原暴露後の気道内好酸球増多に IL-4 が重要な役割を演

ずることを報告している。その後, 同様な実験が数多くなされたが再現性がなく, 現在では接着分子の発現を介した好酸球増多への関与についてはむしろ疑問視されている (8, 9)。

さらに, 気道過敏性発症における IL-4 の役割については, 現在のところマウスを中心に検討されているが, 相反する成績が報告されている。すなわち, 我々は, 抗 IL-4 モノクローナル抗体を抗原吸入時に投与し, 気道過敏性発症における IL-4 の関与を検討したところ, IgE 産生の抑制はみられるが, 気道過敏性発症には影響を及ぼさないことを報告した (8) (表 2)。これに対し, Corry らは抗原吸入時の抗体投与では無効であるが, 免疫時から投与を開始した場合は, 気道過敏性が認められないことを示した (9)。同様に, Brusselle らは, IL-4 遺伝子欠損 (KO) マウスを用い検討し, 野生型マウスでは抗原暴露後に気道過敏性がみられるが, KO マウスではその発症が認められないことから, 気道過敏性発症に IL-4 が必須であることを示した (10)。我々も, KO マウスについては同様の成績を得ている。これらの報告をまとめると, 少なくとも既に確立した (ongoing な) アレルギー状態で IL-4 の作用を中和しても気道過敏性発症には無効であるが, T 細胞が Th0 から Th2 への分化する期間に IL-4 の作用を中和することにより, 気道過敏性発症は抑制されるものと考えられる。

一方, IL-4 遺伝子導入 (Tg) マウスを用いた検討も行われている。すなわち, Rankin らは, 気管支の上皮細胞であるクララ細胞に IL-4 遺伝子を特異的に発現するマウスを作製し, 組織学的・生理学的検討を行った結果, IL-4 Tg マウスでは, 気管, 気管支ならびに細気管支における気道上皮の肥厚, 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のリンパ

Table 2 Role of IL-4, IL-5 and IFN- γ in antigen-induced airway hyperresponsiveness to acetylcholine in BALB/c mice

Mice	Treatment	BAL eosinophilia	BAL IL-5	IgE	Airway hyperreactivity
Balb/c		↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	IFN- γ	↓↓	↓	±	↓↓
	anti-IL-5 mAb (NC17)	↓↓	not tested	±	± or ↓
	IL-5 receptor α chain	↓↓	not tested	not tested	± or ↓
	anti-IL-4 mAb (11B11)	±	±	↓↓	±
	Combination	↓↓	not tested	↓↓	↓↓

↑↑: marked increase, ↓↓: marked inhibition, ↓: moderate inhibition, ±: no effect.

球、好酸球および好中球の増加が認められるが、メサコリンに対する気道反応性は対照マウスと差がみられない(11)、と報告した。このことは、IL-4の気道内における過剰発現のみでは気道過敏性は発症せず、抗原による感作およびその後の抗原暴露における他の因子が必要であることを示唆している。

(2) IL-5

IL-5は、好酸球の分化・成熟、活性化および生存延長など好酸球の機能に重要なサイトカインとして知られている。その産生細胞は、CD4⁺T細胞が主であり、このほか肥満細胞および好酸球などが報告されている。

臨床的には、気道内におけるIL-5 mRNAの発現の程度と活性化T細胞のマーカーであるCD25⁺、活性化好酸球のマーカーであるEG2⁺および好酸球数には強い相関がみられることが明らかにされており(12)、さらに近年、Humbertらは、20名のアトピー性気管支喘息患者の気管支生検を実施し、IL-4 mRNAの発現は血清中のIgE抗体価とのみ相関が認められたが、IL-5 mRNAの発現は、重症度、FEV₁ならびにヒスタミンに対する気道反応性亢進と高い相関が得られたことを示している(13)。

一方、動物実験においては、教室のIwamaらがIL-5をモルモットの気道内に注入することによって、気道内好酸球増多およびアセチルコリンに対する気道過敏性がみられる(14)ことを報告して以来、種々の実験的喘息モデルにおいてIL-5の重要性が指摘されている。

すなわち、Van Oosterhoutらは、モルモット喘息モデルに抗IL-5抗体産生細胞を移入し、抗原暴露後に生ずるin vitroでのヒスタミンおよびアセチルコリンに対する気道反応性亢進に及ぼす影響を検討したところ、いずれの気道過敏性も抑制され、さらに正常モルモットにIL-5産生細胞を移入すると気道過敏性が発症する(15)ことを見出した。Mauserらは、モルモット(16)およびサル(17)を用いて喘息モデルを作製し、抗IL-5抗体の影響を検討したところ、いずれの気道過敏性に対しても抑制作用を示すことを報告している。

しかし、マウスの抗原暴露による気道過敏性モデルにおいては、相反した報告がなされている。すなわち、教室ではこれまでにBALB/cマウスを用いてアレルギー性気道過敏性モデルを作製し、抗IL-5モノクローナル抗体(18,19)ならびに可溶性IL-5受容体 α 鎖(20)を抗原吸入時に投与しその影響を検討した(表2)。その結果、モノクローナル抗体および可溶性受容体はいずれも気道内好酸球増多を明らかに抑制するが、気道過敏性に対しては無効であることを示した。さらに、近年、前述のCorryらは、免疫時から抗IL-5抗体を投与し、同様に気道過敏性に対しては無効であることを示している(9)。これに対し、

Fosterらは、C57BL/6マウス由来のIL-5遺伝子欠損マウスでは、抗原暴露による気道過敏性はみられず、IL-5遺伝子をライノウィルスと共に再度組み入れたマウスでは、その発症が再現されることから、IL-5が重要な機能分子であることを報告した(21)。

さらに、IL-5遺伝子導入マウスにおいても、中和抗体と同様に相反した成績が得られている。すなわち、フランスのパスツール研究所のグループは、CBAマウスにIL-5遺伝子を導入し、抗原誘発気道過敏性を測定したが、野生型およびIL-5 Tgマウスともに気道過敏性は認められなかった(22)。一方、Iwamotoらは、C3H/HeNマウスを用いてIL-5 Tgマウスの作製を試み、同様の検討を行ったところ、無処置の動物では気道過敏性は認められないが、IL-5 Tgマウスにおいて抗原暴露により気道過敏性が観察されることを示した(23)。これらの報告から、条件によってはIL-5がアレルギー性気道過敏性の発症促進因子となり得ることを示唆している。一方、最近になって、Leeらは、前述のIL-4 Tgと同様に気道上皮のクララ細胞特異的にIL-5遺伝子を導入し、組織学的・生理学的意義を検討したところ、無処置マウスにおいて気管支周囲の著明な好酸球浸潤ならびにメサコリンに対する気道過敏性が発現することを見出している(24)。このことは、IL-5の過剰発現がそれだけで気道過敏性を誘導することを示すが、その理由は不明であり、局所におけるIL-5の過剰産生がどのような機序で過敏性を発症させるのか興味深い。

以上、中和抗体ならびに遺伝子改変動物を用いたこれらの結果の相違は、一部、系統差によることが考えられるが、前述のFosterらは、最近になって、BALB/cマウスにおいて、抗IL-5抗体を抗原吸入時に投与し、気道過敏性が抑制される(25)ことを示したことから、恐らくは、Drazenらが示唆している系統差(26)よりもむしろ、実験系によりIL-4およびIL-5のどちらがより中心的に働くかによって決定されるように思われる。

我々も、最近、IgE産生を抑制する用量の抗IL-4抗体と気道内好酸球増多を著明に抑制する用量の抗IL-5抗体の併用効果を先の抗原反復吸入による気道過敏性モデルにおいて検討したところ、それぞれ単独では影響がみられないが、両者の併用により気道過敏性の抑制が認められることを示した(27)(表2)。従って、アレルギー性気道過敏性の制御には、単独にIL-4もしくはIL-5の作用を中和するよりも、両者の作用を阻害することが重要であると思われる。実際にこれまでに単独のサイトカインに対する中和抗体を用いて気道過敏性の抑制を報告している論文の多くは、異常に過剰量の抗体を投与した実験が主であり、アレルギー疾患の発症が単一の機能分子だけで説明ができないこと、薬物を用いた治療の観点から、後述のIL-12の投与

同様, Th2 サイトカインである IL-4 および IL-5 両者の抑制は重要であると思われる。

(3) IL-12

IL-12 は, 病原体感染等の刺激により主としてマクロファージから産生されるサイトカインであり, 前述のように Th0 から Th1 への分化を促進することが知られている。気管支喘息における IL-12 に関する報告は少ないが, 今後増加するものと思われる。これまでの報告では, アトピー患者の末梢白血球を非特異的に刺激した際, IL-12 産生は健常人に比して低値を示すこと, さらに, IL-12 に対する反応性は健常人と差は認められないが, IL-12 存在下での IFN- γ 産生能が低下していることが示されている(28)。また, アレルギー性気管支喘息患者の気管支生検においても, IL-12 mRNA 陽性細胞数の減少がみられ, ステロイド療法によってその減少が改善される(29) ことが報告されている。

アレルギー疾患の多くが Th2 優位な病態と考えられていることより, 近年, IL-12 を用いた治療実験が, マウスの抗原誘発気道過敏性モデルを用いて行われた。すなわち, Gavett らは, IL-12 を抗原チャレンジ前に腹腔内投与すると, 抗原吸入による気道過敏性および好酸球増多が抑制され, 肺では IL-4 および IL-5 mRNA 発現の抑制と同時に IFN- γ の発現が亢進されたと報告している。さらに, この気道過敏性抑制は抗 IFN- γ 抗体の投与により一部解除されることから, IL-12 の作用は, 一部 IFN- γ によるものであるとしている(30)。また, 彼らは, 抗原反復吸入による気道過敏性に対し, 吸入途中から IL-12 を投与した場合でも, 気道内への好酸球浸潤および気道過敏性の抑制がみられるので, ヒトにおいても治療的效果が期待されるとしている(30)。

(4) IFN- γ

IFN- γ は, 前述のように Th1 細胞から主として産生され, Th2 細胞の分化あるいは Th2 サイトカインの産生を抑制することが知られているサイトカインである。臨床において, IL-4 および IL-5 の mRNA の発現が気道局所において認められるのに対し, IFN- γ の発現は低下もしくはみられない(4) ことが示されている。IL-12 と同様に, 近年, その治療的效果がマウスを用いた抗原吸入による気道過敏性モデルにおいて示されている。すなわち, Lack らは, 抗原吸入により感作およびチャレンジを行い, 気道過敏性モデルを作製しているが, この系に感作時から IFN- γ を吸入することにより, 抗原特異的 IgE 抗体産生の抑制ならびに気道過敏性が抑制される(31) ことを報告している。教室においても, IFN- γ の抗原反復吸入による気道過敏性に及ぼす影響を検討した。すなわち, 抗原吸入直前から IFN- γ を投与した結果, 既に Th2 反応が進んでい

る状態における IgE 産生には影響を及ぼさないが, BALF 中好酸球増多およびアセチルコリンに対する気道過敏性を抑制する(8) ことを見出している(表 2)。さらに近年, Li らは, マウスを用いて IFN- γ の遺伝子を注入することにより気道内に導入し, その影響を検討している。その結果, BALF 中の好酸球増多, BALF 中の IL-4 および IL-5 産生ならびに気道過敏性の抑制が認められた(32) と報告した。彼らは, IFN- γ 遺伝子の局所導入は, 全身的な副作用を軽減する利点があり, その点を強調している。

このほかにも, IL-1(33), IL-2(34), IL-8(35), IL-11(36) や TNF- α (37) などのサイトカインの気道過敏性発症因子としての意義が報告されている。

以上のように, 近年, サイトカインの中和抗体および可溶性受容体, さらには遺伝子改変マウスを用いた解析によりそれぞれのサイトカインの関与が明確にされつつある。その一方で, 成績は必ずしも一致しておらず, 今後, 系統差および詳細な実験条件の違いを明らかにしていく必要があると思われる。また, 上述のように単一のサイトカインによってアレルギー性気道過敏性の発症を説明することは困難であり, 今後, Th1 および Th2 サイトカインのバランスはもちろんのこと, サイトカイン同士の相互作用およびサイトカインとメディエーター類との相互作用についての検討を行う必要があると考えられる。

3. アラキドン酸代謝産物および血小板活性化因子

アラキドン酸 (AA) 代謝産物は, 細胞膜から切り出された AA から, 種々の酵素により産生される物質の総称であり, シクロオキシゲナーゼを初発酵素として産生される代謝産物と, 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) を初発酵素として産生される代謝産物に大別される。これらの物質は, 種々の刺激により産生・分泌され, 主にその近傍に存在する細胞上の受容体に結合することにより生理活性を示すことから, 局所ホルモン様作用を介し, 生体のホメオスタシスに関与していると考えられる。

ここでは, ロイコトリエン (LT) およびトロンボキサン (TX), さらに血小板活性化因子 (PAF) の気道過敏性発症因子としての意義を述べる。

(1) LT

LT は, AA の 5-LO 系代謝産物であり, 分子内にペプチドを有さない LTA₄ および LTB₄ と, 分子内にペプチドを有する LTC₄, LTD₄ および LTE₄ (cysteinyl-LTs) に大別される。5-LO は, 通常, 細胞質に存在し, 種々の刺激により細胞膜へと移行する。また, 5-LO の活性化には, 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) が必要であることが知られている。

LTB₄ は, 好中球ならびに好酸球遊走およびその活性化

作用を示すので気道炎症に重要な働きをしているものと思われる。一方, cysteinyl-LTs は, 強力な気道収縮, 血管透過性亢進ならびに気道分泌亢進作用を示すことから喘息の諸症状に重要な因子と考えられる。近年, LTB_4 および LTD_4 受容体拮抗薬, 5-LO 阻害薬, FLAP 阻害薬が開発され, 臨床応用されると共に, これら機能分子の気道過敏性発症における役割の検討に用いられている。以下に, 代表的な成績について述べる。

1) LTB_4 の意義とその受容体拮抗薬の影響

LTB_4 の気道過敏性発症因子としての意義は, 1985 年に O'Byrne ら (38) が, イヌに直接 LTB_4 を吸入して証明した。彼らは, LTB_4 吸入 3 時間後に気道過敏性の発現, BALF 中の好中球増多および TXB_2 量が増加することを示した。すなわち, 吸入された LTB_4 が, 直接好中球集積を, また TXA_2 産生を介し間接的に気道過敏性を引き起こすことを示唆した。その後, 近年, 相次いで LTB_4 受容体拮抗薬が開発され, 抗原暴露 (39), オゾン吸入ならびに PAF 等による気道過敏性を抑制することが報告されている。

2) Cysteinyl-LTs の意義とその受容体拮抗薬の影響

Cysteinyl-LTs の気道過敏性発症への関与については, 1988 年に Arm らが, 1990 年に Kaye らが報告した。すなわち, Arm らは, 気管支喘息患者および健常人に LTE_4 を吸入すると, その後ヒスタミンに対する気道反応性が患者群のみ亢進する (40) ことを示した。また, Kaye らは, 健常人に $1-500 \mu\text{g/ml}$ の LTD_4 を吸入した後, メサコリンに対する気道過敏性がみられる (41) ことを示している。

このほか, ヒトでは LTE_4 の, モルモットでは LTC_4 および LTD_4 の吸入により, 気道内に好酸球浸潤が認められることが示されており, 好酸球の気道局所への遊走能も一部その発症に関与している可能性も考えられる。

一方, これらの直接的な知見とは別に, FPL55712 に始まった拮抗薬の開発により, cysteinyl-LTs の意義がさらに明らかにされつつある。

このうち, pranlukast は, 本邦で初めて上市された受容体拮抗薬であり, 動物モデルにおいて抗原誘発即時型および遅発型喘息反応 (IAR, LAR), 気道過敏性ならびに気道内好酸球浸潤を抑制する (42) ことが報告され, 臨床的にもその有効性が示されている (43)。さらに, 近年, BAY x7195 ならびに ICI-204, 219 も, 無作為二重盲検法を用いた臨床試験において, IAR, LAR および気道過敏性を抑制することが示されている。

3) 5-LO ならびに FLAP 阻害薬の影響

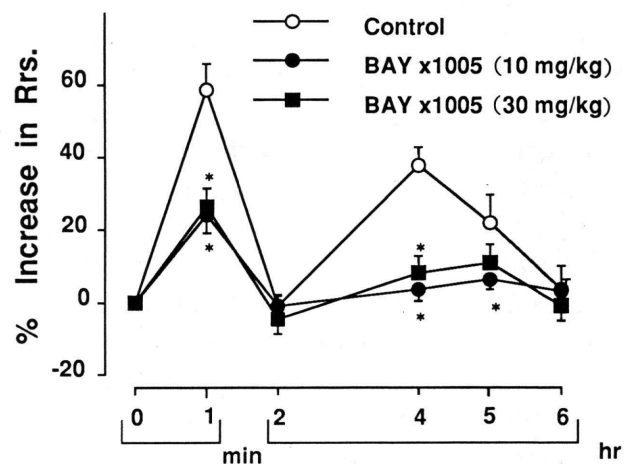
5-LO 阻害薬として古くから知られている薬物として phenidone および BW755C が挙げられているが, いずれも還元型阻害薬であり, 低親和性などの問題から, 近年, 鉄結合型阻害薬が開発されている。その代表的な阻害薬が

zileuton (A-64077) であり, 喘息患者における呼吸機能の改善が報告されている。

FLAP 阻害薬は, 5-LO の活性化に必要なタンパクである FLAP を阻害することにより LT 産生を抑制する薬物である。

我々は, FLAP 阻害薬である BAY x1005 を用いて, モルモット抗原反復吸入による気道過敏性モデルおよび LPS 誘発気道過敏性モデルにおいてその影響を検討したところ, 本薬物は, いずれの気道過敏性に対しても抑制する (44) ことを明らかにした (図 1)。また, 近年, 交差二

(A)



(B)

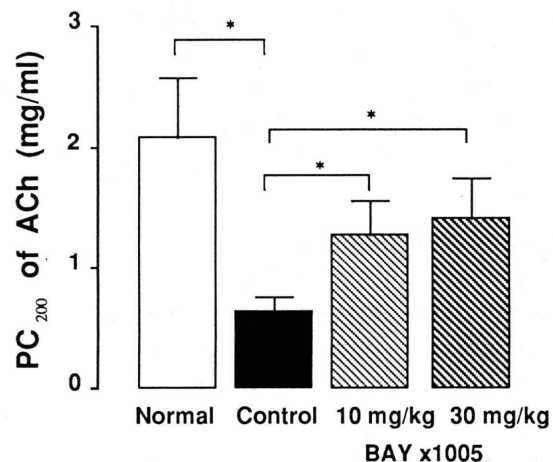


Fig. 1 Effect of a novel 5-lipoxygenase inhibitor, BAY x1005, on antigen-induced dual asthmatic response (A) and airway hyperresponsiveness to acetylcholine (ACh) (B) in guinea pigs. PC₂₀₀: Provocative concentration of ACh to increase airway resistance by 200% compared to that of baseline. *: $P < 0.05$ vs Control.

重盲検法による臨床試験においても、アトピー性気管支喘息患者で、IAR, LAR および気道過敏性の抑制(45)が報告されている。

このように、LTB₄ は、特に好中球を主体とした気道炎症を伴う気道過敏性の、cysteinyl-LT は、LAR ならびに気道過敏性の発症因子として重要な機能分子であると思われる。

(2) TX

TXA₂ は、プロスタノイドの一つであり、強力な気管支収縮作用、粘液線毛機能抑制、血管透過性亢進ならびに気道分泌亢進作用を有する。生体内では、この TXA₂ は半減期約 30 秒程度であり、酵素的に安定代謝物である TXB₂ に変換される。また、気道における TXA₂ の産生細胞は、主に、血小板およびマクロファージが推察されている。TXA₂ は、その作用からも気管支喘息、とりわけ気道過敏性において古くから注目されてきた機能分子である。

TXA₂ の気道過敏性発症への関与は、実験動物において、TXA₂ 類似化合物である STA₂ ならびに U-46619 吸入後、コリン作動性物質に対する気道過敏性が観察されることにより示された。さらに、近年、ヒトにおいても MacMaster 大学のグループが、U-46619 の吸入後にメサコリンに対する気道過敏性が認められる(46) こと、および、気管支喘息患者における U-46619 に対する気道過敏性が、抗コリン薬である臭化イプラトロピウムによって抑制される(47) ことより明らかにされた。

一方、アレルギー性気道過敏性における TXA₂ の関与については、主に合成酵素阻害薬または拮抗薬を用いて研究された。すなわち、モルモットの抗原誘発あるいは LPS 吸入による気道過敏性モデルにおいて ozagrel, S-1452, AA-2414 ならびに CS-518 等の有効性が示されている。さらに、近年、臨床においても、AA-2414 が気管支喘息患者でのメサコリンに対する気道過敏性を抑制することが報告されている。

TXA₂ による気道過敏性発症の機構については、迷走神経末端からのアセチルコリン遊離等が考えられているが、このことだけでは多くの報告で見られるコリン作動性物質に対する気道過敏性の機序を説明できない。この点については、今後の研究課題であると思われる。

(3) PAF

PAF は、血小板凝集物質として同定されたが、その後の研究により、血管透過性亢進、平滑筋収縮、好酸球等の遊走等の作用を示すことが明らかにされた。PAF は、肥満細胞、好塩基球、好酸球、マクロファージなどから産生される。

PAF の気道過敏性発症への関与は、実験動物において PAF 吸入または投与後に、ヒスタミンやアセチルコリン

に対する気道過敏性が認められたことによる。しかし、ヒトでは、健常人および喘息患者において PAF 吸入による影響が検討されたが、相反する成績が多く、一定の成績が得られていないため、その役割は不明である。

一方、これらの直接的な知見とは別に、PAF 受容体拮抗薬を用いて別の観点から検討がなされた。すなわち、PAF 受容体拮抗薬である SDZ64-412, Y-24180 および YM 264 は、いずれもモルモット喘息モデルにおいて、抗原チャレンジ後のヒスタミンまたはメサコリンに対する気道過敏性を抑制することが報告された。さらに、近年、気管支喘息患者においても、Y-24180 が気道過敏性を抑制することが報告されている(48)。

さらに、Ishii らは、モルモットの PAF 受容体 (PAFR) の cDNA をマウスの遺伝子に組み込んで PAFR Tg マウスを作製し、種々の検討を行った(49)。すなわち、この Tg マウスに PAF を静脈内投与すると、著しい気道収縮が観察され、さらに肺実質において著明な細胞浸潤が認められること、メサコリンに対する気道過敏性が見られることを示した。また、彼らは、この PAF による気道収縮ならびにメサコリンに対する気道過敏性は、一部、cysteinyl-LT や TXA₂ の受容体拮抗薬によって改善されることから、PAF による反応には二次的にこれらのメディエーターが関与することを示唆している(50)。

4. おわりに

気道過敏性発症に関与すると考えられる機能分子のうち、サイトカインならびにアラキドン酸代謝産物について、代表的な知見をもとにそれらの意義を述べた。このほかに、近年、接着分子、エンドセリン、トリプターゼ、タキキニン、アデノシン等の関与が報告され、様々な機能分子がその発現に重要であることが示唆されている。また、アラキドン酸代謝産物についても、現在、その受容体欠損マウスおよび合成酵素欠損マウスが作製されつつあり、今後の成績が期待される。

しかし、上述のように気道過敏性の発現を単一の機能分子で説明できないことは明らかである。すなわち、臨床的には、cysteinyl-LT 拮抗薬で気道過敏性の改善を示す患者と、TXA₂ 受容体拮抗薬で同様な改善を示す患者が混在しているように、単一因子に決めることは非常に困難なことである。今後、機能分子間の相互作用についても検討を行うことが不可欠と思われる。また、表 1 に示した機能分子自体による気道過敏性発症についても、実験条件などで不統一な点が多く、今後の問題点であると思われる。

文 献

- 1) Cockcroft DW, and Hargreave FE: Airway hyperresponsiveness: Definition, Measurement and Clinical Relevance. *In* Asthma: Its Pathology and Treatment, Edited by Kaliner MA, Barnes PJ and Persson CGA, pp 51-72, Marcel Dekker, New York (1991)
- 2) Global Initiative For Asthma. *In* Definition, pp 2-8, National Institute of Health (1995)
- 3) Mossmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA and Coffman RL: Two types of murine helper T cell clone: Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* **136**, 2348-2357 (1986)
- 4) Robinson DS, Ying S, Bentley AM, Meng Q, North J, Kay AB and Hamid Q: Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* **92**, 397-403 (1993)
- 5) Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q and Kay AB: Phenotype of cells expressing mRNA for Th2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and Th1-type (interleukin 2 and interferon γ) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatics and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* **12**, 477-487 (1995)
- 6) Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW and Kunkel SL: Interleukin-4-dependent pulmonary eosinophil infiltration in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* **10**, 526-532 (1994)
- 7) Coyle AJ, LeGros G, Bertrand C, Tsuyuki S, Heusser CH, Kopf M and Anderson GP: Interleukin-4 is required for the induction of lung Th2 mucosal immunity. *Am J Respir Cell Mol Biol* **13**, 54-59 (1995)
- 8) Nagai H, Maeda Y and Tanaka H: The effect of anti-IL-4 monoclonal antibody, rapamycin and interferon- γ on airway hyperreactivity to acetylcholine in mice. *Clin Exp Allergy* **27**, 218-224 (1997)
- 9) Corry DB, Folkesson HG, Warnock ML, Erle DJ, Matthay MA, Wiener-Kronish JP and Locksley RM: Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J Exp Med* **183**, 109-117 (1996)
- 10) Brusselle G, Kips J, Joos G, Bluethmann H and Pauwels R: Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* **12**, 254-259 (1995)
- 11) Rankin JA, Picarella DE, Geba GP, Temann UA, Prasad B, DiCosmo B, Tarallo A, Stripp B, Whitsett J and Flavell RA: Phenotypic and physiologic characterization of transgenic mice expressing interleukin 4 in the lung: Lymphocytic and eosinophilic inflammation without airway hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 7821-7825 (1996)
- 12) Hamid Q, Azzawi M, Ying S, Moqbel R, Corrigan CJ, Bradley B, Durham SR, Collins JV, Jeffery PK, Quint DJ, et al: Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* **87**, 1541-1546 (1991)
- 13) Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, Till SJ, Kay AB and Durram SR: Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 704-708 (1997)
- 14) Iwama T, Hagai H, Tsuruoka N and Koda A: Effect of murine recombinant interleukin-5 on bronchial reactivity in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* **23**, 32-38 (1993)
- 15) Van Oosterhout AJM, Ladenius ARC, Savelkoul HFJ, Van Ark I, Delsman KC and Nijkamp FP: Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* **147**, 548-552 (1993)
- 16) Mauser PJ, Pitman A, Witt A, Fernandez X, Zurcher J, Kung T, Jones H, Watnick AS, Egan RW, Kreutner W, et al: Inhibitory effect of the TRFK-5 anti-IL-5 antibody in a guinea pig model of asthma. *Am Rev Respir Dis* **148**, 1623-1627 (1993)
- 17) Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams III GK, Kreutner W, Egan RW and Chapman RW: Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 467-472 (1995)
- 18) Nagai H, Yamaguchi S, Inagaki N, Tsuruoka N, Hitoshi Y and Takatsu K: Effect of anti-IL-5 monoclonal antibody on allergic bronchial eosinophilia and airway hyperresponsiveness in mice. *Life Sci* **53**, 243-247 (1993)
- 19) Nagai H, Yamaguchi Y, Maeda Y and Tanaka H: Role of mast cells, eosinophils and IL-5 in the development of airway hyperresponsiveness in sensitized mice. *Clin Exp Allergy* **26**, 642-647 (1996)
- 20) Yamaguchi Y, Nagai H, Tanaka H, Tsujimoto M and Tsuruoka N: Time course study for antigen-induced airway hyperreactivity and the effect of soluble IL-5 receptor. *Life Sci* **54**, 471-475 (1994)
- 21) Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI and Young IG: Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airway hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* **183**, 195-201 (1996)
- 22) Lefort J, Bachelet CM, Leduc D and Vargaftig B: Effect of antigen provocation of IL-5 transgenic on eosinophil mobilization and bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* **97**, 788-799 (1996)
- 23) Iwamoto T and Takatsu K: Evaluation of airway hyperreactivity in interleukin-5 transgenic mice. *Int Arch Allergy Immunol* **108**, Suppl 1, 28-30 (1995)
- 24) Lee JJ, McGarry MP, Farmer SC, Denzler KL, Larson KA, Carrigan PE, Brenneise IE, Horton MA, Haczku A, Gelfand EW, et al: Interleukin-5

- expression in the lung epithelium of transgenic mice leads to pulmonary changes pathognomonic of asthma. *J Exp Med* **185**, 2143-2156 (1997)
- 25) Hogan SP, Koskinen A and Foster PS: Interleukin-5 and eosinophils induces airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Immunol Cell Biol* **75**, 284-288 (1997)
 - 26) Drazen JM, Arm JP and Austen KF: Sorting out the cytokines of asthma. *J Exp Med* **183**, 1-5 (1996)
 - 27) Tanaka H, Nagai H and Maeda Y: Effect of anti-IL-4 and anti-IL-5 antibodies on allergic airway hyperresponsiveness in mice. *Life Sci* (in press)
 - 28) Van der Pouw Kraan TC, Boeije LC, De Groot ER, Stapel SO, Snijders A, Kapsenberg ML, Van der Zee JS and Aarden LA: Reduced production of IL-12 and IL-12-dependent IFN- γ release in patients with allergic asthma. *J Immunol* **158**, 5560-5565 (1997)
 - 29) Naseer T, Minshall EM, Leung DY, Laberge S, Ernst P, Martin RJ and Hamid Q: Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **155**, 845-851 (1997)
 - 30) Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, Huang SK, Finkelman FD and Wills-Karp M: Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J Exp Med* **182**, 1527-1536 (1995)
 - 31) Lack G, Renz H, Saloga J, Bradley KL, Loader J, Leung DYM, Larsen G and Gelfand EW: Nebulized but not parenteral IFN- γ decreases IgE production and normalizes airways function in a murine model of allergen sensitization. *J Immunol* **152**, 2546-2554 (1994)
 - 32) Li XM, Chopra RK, Chou TY, Schofield BH, Wills-Karp M and Huang SK: Mucosal IFN- γ gene transfer inhibits pulmonary allergic responses in mice. *J Immunol* **157**, 3216-3219 (1996)
 - 33) Selig W and Tocker J: Effect of interleukin-1 receptor antagonist on antigen-induced pulmonary responses in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* **213**, 331-336 (1992)
 - 34) Milne AA, Teixeira MM, Hellewell PG and Piper PJ: Induction of leukocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea pig by aerosol administration of interleukin-2. *Int Arch Allergy Immunol* **108**, 60-67 (1995)
 - 35) Xiu Q, Fujimura M, Nomura M, Saito M, Matsuda T, Akao N, Kondo K and Matsushima K: Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effect of the thromboxane A2 antagonist S-1452 in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy* **25**, 51-59 (1995)
 - 36) Tang W, Geba GP, Zheng T, Ray P, Homer RJ, Kuhn III C, Flavell RA and Elias JA: Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airway obstruction. *J Clin Invest* **98**, 2845-2853 (1996)
 - 37) Thomas PS, Yates DH and Barnes PJ: Tumor necrosis factor- α increases airway responsiveness and sputumneutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 76-80 (1995)
 - 38) O'Byrne PM, Leikauf GD, Aizawa H, Bethel RA, Ueki IF, Holtzman MJ and Nadel JA: Leukotriene B₄ induces airway hyperresponsiveness in dogs. *Am J Physiol* **59**, 1941-1946 (1985)
 - 39) Seeds EA, Kilfeather S, Okiji S, Schoupe TS, Donigi-Gale D and Page CP: Role of lipoxygenase metabolites in platelet-activating factor- and antigen-induced bronchial hyperresponsiveness and eosinophil infiltration. *Eur J Pharmacol* **293**, 369-376 (1995)
 - 40) Arm JP, Spur BW and Lee TH: The effects of inhaled leukotriene E₄ on the airway responsiveness in subjects with asthma and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* **82**, 654-660 (1988)
 - 41) Kaye MG and Smith LJ: Effects of inhaled leukotriene D₄ and platelet-activating factor on airway reactivity in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* **141**, 993-997 (1990)
 - 42) Nakagawa N, Obata T, Kobayashi T, Okada Y, Nambu F, Terawaki T, Furuya T, Muryobayashi K, Sawada M and Ashita H: Effect of a peptide leukotriene receptor antagonist, ONO-1078, on guinea-pig models of asthma. *Eur J Pharmacol* **235**, 211-219 (1993)
 - 43) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y and Matsuda T: Effect of a leukotriene antagonist, ONO-1078, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respir Med* **87**, 133-138 (1993)
 - 44) Nagai H, Takeda H, Uno T, Tanaka H and Matsuo A: Effect of a novel leukotriene synthesis inhibitor, BAY x1005, on the antigen- and LPA-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Prostaglandins* **51**, 139-148 (1996)
 - 45) Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Zetterstrom O and Dahlen SE: Inhibition of allergen-induced airway obstruction and leukotriene generation in atopic asthmatic subjects by the leukotriene biosynthesis inhibitor BAY x1005. *Thorax* **52**, 342-347 (1997)
 - 46) Jones GL, Saroea HG, Watson RM and O'Byrne PM: Effect of an inhaled thromboxane mimetic (U 46619) on airway function in human subjects. *Am Rev Respir Dis* **145**, 1270-1274 (1992)
 - 47) Saroea HG, Inman MD and O'Byrne PM: U-46619-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects is mediated by acetylcholine release. *Am J Respir Crit Care Med* **151**, 321-324 (1995)
 - 48) Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S and Yamakido M: Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 1198-1202 (1995)
 - 49) Ishii S, Nagase T, Tashiro F, Ikuta K, Sato S, Waga I, Kume K, Miyazaki J and Shimizu T: Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* **16**, 133-142 (1997)
 - 50) Nagase T, Ishii S, Katayama H, Fukuchi Y, Ouchi Y and Shimizu T: Airway responsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor

receptor: Roles of thromboxanes and leukotrienes.

Am J Respir Crit Care Med **156**, 1621-1627 (1997)

Abstract – The role of cytokines and arachidonic acid metabolites in the development of airway hyperresponsiveness. Hiroichi NAGAI and Hiroyuki TANAKA (Department of Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-Higashi, Gifu 502-8585, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. **111**, 233~241 (1998)

Bronchial asthma is considered to be a chronic airway inflammatory disease influenced by genetics and environmental factors. Airway hyperresponsiveness (AHR) is a characteristic of the disease generally associated with airway inflammation. Recently, the potential targets for therapeutic intervention in AHR has focused on the inhibition or antagonism of lipid mediators including leukotrienes, thromboxanes and platelet-activating factor. Furthermore, the inhibition of Th2 cytokines, such as interleukin-4 or interleukin-5, is another target for the prevention of AHR. In the present review, we describe the role of cytokines and arachidonic acid metabolites in the onset and development of AHR.

Keywords: airway hyperresponsiveness; cytokines; arachidonic acid metabolites; bronchial asthma

著者プロフィール (総説：気道過敏性発症におけるサイトカインとアラキドン酸代謝産物の役割)

永井 博式 (ながい ひろいち)

◇岐阜薬科大学薬理学教室，教授，薬学博士。

◇1966年岐阜薬科大学卒業，'68年同大学薬学研究科博士前期課程卒業，同年岐阜薬科大学薬理学教室助手，'73年九州大学薬学博士，岐阜薬科大学薬理学教室講師，'77年同教室助教授，'93年同教室教授，現在に至る。この間，'75- '77年の約2年間，カナダマニトバ大学医学部免疫学教室に留学。

◇アレルギー性疾患（気管支喘息・アトピー性皮膚炎）の発症機序とその治療薬の研究・自己免疫疾患（リウマチ関節炎）の発症機序とその治療薬の研究。

◇テニス，水泳。◇「気管支喘息とケミカルメディエーター」，「阻害剤研究法」，「医学生理学」他。



田中 宏幸 (たなか ひろゆき)

◇岐阜薬科大学薬理学教室，助手。

◇1991年岐阜薬科大学卒業，'93年同大学薬学研究科博士前期課程卒業，同年山之内製薬株式会社入社，同年退社，'94年岐阜薬科大学薬理学教室助手，現在に至る。

◇気道過敏性発症機序の解析とその治療薬の研究。◇テニス，ゴルフ，溪流釣り。

◇「アレルギー炎症性疾患」，「喘息 '94」。

