

25X-am07S

アレルギー性気道炎症における 2 型自然リンパ球 (ILC2) および 2 型システニルロイコトリエン受容体の関与

○野口 敦史¹, 入野 俊治¹, 西原 徹¹, 大日方 翔太郎¹, 岩井 恵美¹, 関岡 智彦², 山下 弘高^{1,3}, 稲垣 直樹^{1,3}, 田中 宏幸^{1,3} (¹岐阜薬大・薬理, ²小野薬品工業株式会社, ³岐阜大学・院・連合創薬)

【背景・目的】システニルロイコトリエン(CysLTs)は LTC₄, LTD₄ および LTE₄ の総称であり、気道平滑筋の収縮、血管透過性の亢進ならびに好酸球の遊走作用を有することから、喘息病態に関与することが知られている。現在、CysLTs 受容体として 1 型および 2 型受容体(CysLT₁R, CysLT₂R)が同定されており、特に CysLT₁R は選択的受容体拮抗薬の開発上市により上述のような種々の作用を有することが明らかにされている。一方、CysLT₂R については喘息病態における意義は不明である。これに対し、当研究室ではダニ抗原誘発マウス喘息モデルに CysLT₂R 拮抗薬を最終抗原曝露直前に単回投与することで、喘息様反応が減弱することを見出している。しかしながら、CysLT₂R 拮抗薬による抗喘息作用の詳細な機序は不明である。一方、ILC2 は上皮細胞由来の IL-33 などに応答して多量の IL-5 および IL-13 を産生することから、アレルギーの発症・増悪に関与することが報告されている。そこで本研究では、CysLT₂R 拮抗薬の標的細胞として ILC2 を想定して検討を行った。【方法・結果】マウスにダニ抗原粗抽出物とアラムによって腹腔内感作をした後、ダニ抗原を反復気管内投与することにより、肺中における IL-33 量および ILC2 数が有意に増加した。また、IL-33 を 1 日間隔で計 3 回マウス気管内投与することにより、肺中 ILC2 の増加、気管支肺胞洗浄液中における好酸球数および 2 型サイトカインである IL-5 および IL-13 産生量の増加が確認された。さらに、ILC2 上において CysLT₂R の発現が認められた。これに対し、CysLT₂R 拮抗薬はマウス喘息モデルにおいて、IL-33 量に影響を及ぼさなかった一方、ILC2 数の増加を有意に抑制した。【結論】CysLT₂R の遮断による ILC2 数の減少が喘息様反応の抑制に寄与することが示唆された。