

# 28F-am05

錠剤「ルミンA」の有効成分NK-4の抗アレルギー作用：選択的Th2細胞活性化制御作用とエフェクター機能の抑制

○河野 恵三<sup>1</sup>, 宮田 聡美<sup>1</sup>, 原島 哲<sup>1</sup>, 有安 利夫<sup>1</sup>, 牛尾 慎平<sup>1</sup> (<sup>1</sup>林原 研究開発本部)

**【目的】** NK-4は「アレルギー性疾患」等を効能・効果とする第3類医薬品「ルミン®A」の有効成分である。しかし、Th2応答に対する制御作用に関しては明らかではない。本研究では、NK-4のTh2細胞の活性化とそれによるエフェクター機能に及ぼす制御作用について解析した。**【方法および結果】** ① NK-4は、BALB/cマウス脾臓細胞の抗CD3 $\epsilon$ 抗体刺激によるIL-4産生を濃度依存的に抑制したが、IFN- $\gamma$ 産生には影響しなかった。NK-4はマウスTh2クローン(D10.G4.1)の抗CD3 $\epsilon$ 抗体或いは抗原刺激によるIL-4及びIL-5の産生に対しても濃度依存的に抑制したが、Th1クローンからのIFN- $\gamma$ 産生には影響せず、Th2サイトカイン選択的な制御作用を有していることが分かった。このNK-4による制御作用は、Th2関連転写因子GATA-3及びNFATc1のmRNA発現抑制によるものであることが示唆された。② アレルギー性炎症反応におけるTh2細胞のエフェクター機能として、ヒト真皮線維芽細胞からのIL-4及び/またはTNF- $\alpha$ 刺激によるTh2ケモカイン(Eotaxin及びTARC)の産生に及ぼすNK-4の影響を検討した。その結果、NK-4はどちらのケモカイン産生に対しても濃度依存的に抑制した。TARC産生抑制作用は、DexamethasoneやFK-506では見られず、Th2サイトカイン選択的阻害剤のSuplatast tosilateよりも約1/14の低濃度でNK-4は抑制作用を示した。このIL-4/TNF- $\alpha$ 刺激によるケモカイン産生抑制作用は、STAT6シグナル伝達経路の阻害によるものであることが示唆された。③ NK-4はTHP-1細胞のIL-4処理によるAlternatively activated macrophage様の表現型への分極を抑制した。**【考察】** 好酸球浸潤を特徴とするI型アレルギー性炎症疾患におけるTh2細胞の重要性を考慮すると、今回明らかになったNK-4の作用はこれら疾患に対する治療効果に理論的な意義付けを与えるものである。