

〔 総 説 〕

ヒト IL-4 ,IL-13 受容体と気管支喘息

佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野

佐賀大学医学部附属地域医療科学教育研究センター重点医療研究部門

出原賢治

Key words : bronchial asthma — IL-4 — IL-13

はじめに

気管支喘息は遺伝要因と環境要因が組み合わさって生じる複雑な疾患であるとともに、多くの細胞並びにメディエーターがその発症に関与していることが知られている¹⁾。そのようなメディエーターの中で Th2 サイトカインが重要な役割を果たしていることがマウスを用いた解析²⁾や喘息患者におけるサイトカイン発現の解析^{3,4)}より明らかになっている。しかし、いくつかの Th2 型サイトカインの中でそれぞれのサイトカインがどのような役割を果たしているのか、あるいはどのサイトカインがより重要なのかについては議論の分かれるところであった。本稿ではこの Th2 型サイトカインの中で IL-4 と IL-13 に焦点を絞って気管支喘息との関連について述べてみたい。

1. IL-4, IL-13 の受容体とシグナル伝達経路

IL-4 と IL-13 は他のサイトカインと同様に細胞表面に存在する受容体を介して刺激を細胞内に伝達する⁵⁾。IL-4 受容体は 2 種類存在し、IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) と共通 γ 鎖より成る type I IL-4 受容体と、IL-4R α と IL-13 受容体 $\alpha 1$ 鎖 (IL-13R $\alpha 1$) より成る type II IL-4 受容体が存在する。type II IL-4 受容体は IL-13 受容体としても機能している。IL-13 受容体としてこれ以外に IL-13 受容体 $\alpha 2$ 鎖 (IL-13R $\alpha 2$) が存在するが、これはシグナルを伝達しないデコイ受容体だと考えられている。

受容体にリガンドである IL-4, IL-13 が結合すると、

主に JAK/STAT 経路を介して細胞内にシグナルが伝達されていく^{6,7)}。type I IL-4 受容体を介する経路では JAK1 と JAK3 が活性化されそれに引き続き STAT6 が活性化される。一方、type II IL-4 受容体/IL-13 受容体を介する経路では JAK1 と TYK2 が活性化され、それに引き続き STAT6 と STAT3 が活性化される。STAT6 は IL-4 と IL-13 の生物活性を発揮するために必須な転写因子である。

IL-4R α と IL-13R $\alpha 1$ は免疫系細胞、非免疫系細胞を含め広く発現しているが、IL-13R $\alpha 1$ は T 細胞には発現していない^{6,7)}。しかし受容体の発現調節機構は細胞によって異なっている。B 細胞は抗 IgM 抗体と抗 CD40 抗体によって活性化されると、IL-13R $\alpha 1$ の発現が増強されて、より強い IL-13 シグナルを伝達するようになる。一方、肝細胞や気道上皮細胞は定常状態では IL-13R $\alpha 2$ をほとんど発現していないが、IL-4 や IL-13 刺激によりその発現を増強する⁸⁾。つまり、これらの細胞では、IL-13 は IL-13R $\alpha 2$ の発現を介して自身のシグナルを制御するネガティブフィードバック機構が存在することを示している。

2. IL-4 と IL-13 の生物活性

前述したように IL-4 と IL-13 は受容体あるいはシグナル伝達経路を共有しているためお互いによく似た生物活性を持っている⁹⁾。例えば、どちらも B 細胞において IgE と IgG4 へのクラススイッチング (マウスの場合は IgG1) や CD23 や MHC class II 抗原の発現などを誘導したり、単球において抗炎症作用を引き起こす (図 1)。

非免疫系細胞に対する IL-4 や IL-13 の作用についても解析が進んできた。その作用は非常に多様であるが、気道組織への作用をまとめると以下ようになる^{7,10)} (図 1)。(1)気管支上皮細胞: TGF- β , エオタキシン 3, 塩素イオンチャネルである CLCA1 (マウスでは

INVOLVEMENT OF IL-4 AND IL-13 SIGNALS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA Kenji Izuhara

Department of Biomolecular Sciences Saga Medical School
出原賢治: 佐賀大学医学部分子生命科学分子医化学分野 [佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1]

E-mail : kizuhara@post.saga-med.ac.jp

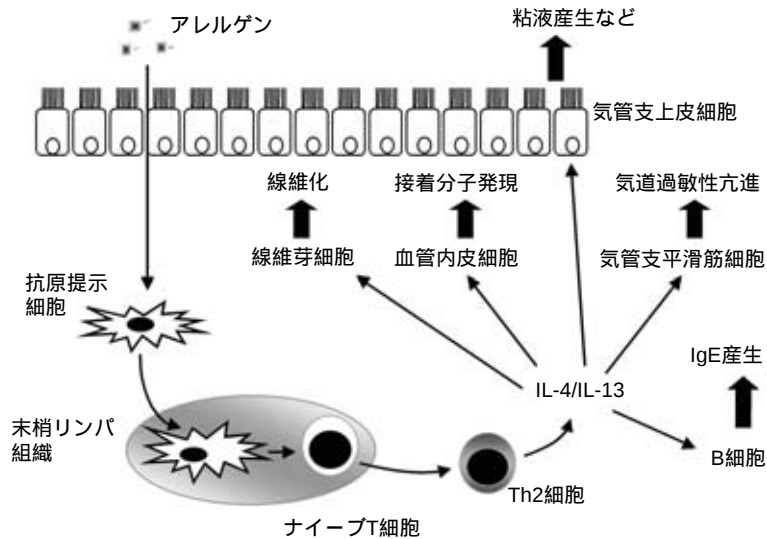


図 1. 気管支喘息における IL-4, IL-13 の産生とその作用.

侵入したアレルゲンを抗原提示細胞が認識し、Th2 型細胞が誘導される。Th2 型細胞から分泌された IL-4, IL-13 は免疫系細胞のみならず非免疫系細胞にも作用して多様な活性を示す。

CLCA3) の発現誘導, ムチン産生 (2) 線維芽細胞: エオタキシン, インテグリンの発現, 増殖作用 (3) 気管支平滑筋細胞: エオタキシン発現, 収縮増強作用

3. 気管支喘息における IL-4, IL-13 の役割

(1) モデルマウスの解析

IL-4 や IL-13 のシグナル伝達経路の構成成分である IL-4, IL-13, IL-4R α , STAT6 などのノックアウトマウスの解析から, どちらのサイトカインも気管支喘息の重要な病態である気道過敏性の亢進に関与していることが明らかとなった^{7,8)}。ところが, IL-13 の作用だけを特異的に阻害すると, 好酸球浸潤には影響を与えずに気道過敏性の亢進や粘液産生を完全に阻害することが示され, IL-13 が気管支喘息の病態において中心的な役割を果たしていると考えられるようになった^{10,11)}。しかも RAG1 ノックアウトマウスを用いた解析により, この IL-13 の作用はリンパ球を介さない非免疫系細胞に対する作用によることが示された¹⁰⁾。気管支上皮細胞に特異的に IL-13 を発現したマウス¹²⁾ や, STAT6 ノックアウトマウスに気管支上皮細胞特異的に STAT6 を発現させたマウス¹³⁾ を用いた解析結果からも, この考えは支持されている。

(2) 気管支喘息患者における遺伝子解析

気管支喘息の病変部位において IL-4 や IL-13 が高発現していることはすでに述べた。これ以外にヒトの気管支喘息発症における IL-4 あるいは IL-13 の重要性を示す証拠として, IL-4 あるいは IL-13 シグナル関連遺伝子上の一塩基多型 (SNP) と気管支喘息との相関があげられる。これまでに気管支喘息あるいはアトピーと相関が認められた IL-4 あるいは IL-13 シグナル関連遺伝子として IL-13, IL-4R α , IL-13R α 1, STAT6, BCL6 などがあげられる¹⁴⁾。IL-4R α 遺伝子では, Ile50Val, Ser478Pro, Gln551Arg という三つのアミノ酸置換を伴う SNP が何らかのアレルギー病態との相関が示されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。我々は Ile50Val というアミノ酸置換が IL-4 シグナルを増強することを見出した¹⁶⁾。また, IL-13R α 1 遺伝子上には-1111C/T, Arg110Gln, 4738G/A という三つのアレルギー病態と相関が認められる SNP が存在する^{18,19)}。我々は Gln110Arg という SNP は, IL-13 と IL-13R α 2 との結合力を弱めるとともに IL-13 のタンパク質としての安定性を増すことを示した²⁰⁾。

4. IL-4 あるいは IL-13 を標的とした治療薬の開発

現在 IL-4 あるいは IL-13 を標的としたいくつかの分子標的治療薬が開発されている (表 1)。

表 1 IL-4/IL-13 拮抗薬一覧表

試薬	製造会社	IL-4 阻害作用	IL-13 阻害作用
可溶型 IL-4 受容体	Immunex (Nuvance™)	+	-
可溶型 IL-13 受容体	Genetic Institute/Wyeth	-	+
IL-4/IL-13 トラップ	Regeneron	+	+
IL-4 mutein	Bayer	+	+
抗 IL-13R α 1 抗体	AMRAD	?	+

(1) 可溶型 IL-4 受容体

可溶型 IL-4 受容体を人工的に作製して気管支喘息の治療薬に用いる試みがなされた。可溶型 IL-4 受容体は chinese hamster ovary cell を用いて作製され (Nuvance™; Immunex 社), まず最初の試みとして中程度の喘息患者を対象にステロイド吸入剤投与を中止した後 1 回だけ吸入により投与し, 約 2 週間経過が観察され, その後の試みとして 1 週間に 1 回投与を 12 週間継続され, どちらにおいてもある程度の有用性が示された^{21, 22)}。しかし, 期待ほどの効果が認められないことから開発中止となった。

(2) 可溶型 IL-13 受容体

IL-4 と同様に可溶型 IL-13 受容体を人工的に作製して, 気管支喘息の治療に用いる試みがなされている。候補として可溶型 IL-13R α 1 と可溶型 IL-13R α 2 の二つが存在するが, IL-13 との親和性が IL-13R α 1 よりも IL-13R α 2 の方が約 100 倍程度高いため, 可溶型 IL-13R α 2 の方が治療薬として有望である。Wyeth/Genetic Institute 社が可溶型 IL-13R α 2 を開発しており, 現時点ではマウスやモルモットの喘息誘発モデルに対して効果を示したことを報告している^{11, 23)}。今後の患者に対する解析結果が期待される。また, Regeneron 社は複数の可溶型サイトカイン受容体を Fc 融合タンパク質を介して重合させてサイトカインシグナルを阻害する系を開発し²⁴⁾, この系を用いて可溶型 IL-4R α と可溶型 IL-13R α 1 を重合させた IL-4/IL-13 トラップを開発して患者における効果を検討している。

(3) その他の IL-4/IL-13 拮抗薬

可溶型受容体以外の IL-4/IL-13 拮抗薬として IL-4 mutein があげられ, 現在 Bayer 社が治療薬として開発している。これは IL-4 の 124 番目のアミノ酸残基であるチロシンをアスパラギン酸に置換した変異体

(Y124D)²⁵⁾, さらに 121 番目のアミノ酸残基であるアルギニンをアスパラギン酸に置換した変異体 (R121D/Y124D) を指し²⁶⁾, IL-4 受容体に結合するものの細胞内にシグナルを伝達できないため拮抗薬として働く。また, type II IL-4R は IL-13R でもあるため, これらの拮抗薬は IL-13 シグナルも阻害する。その他に AMRAD 社が IL-13R α 1 抗体を治療薬として開発中である。

おわりに

気管支喘息における IL-4 と IL-13 の重要性についてはモデルマウスの解析を中心に多くの知見が得られたが, 実際に気管支喘息の病態を形成する分子レベルでの機序については不明な点が多い。この点を明らかにするために, 我々を含めていくつかのグループがマイクロアレイを用いて解析を行っている²⁷⁾。また, ヒトの気管支喘息発症における IL-4 あるいは IL-13 の重要性の検証には, これらの拮抗薬が気管支喘息に対する治療薬としての有効性が最も重要な点である。この点についても明らかになる日が近いと考えられる。

この論文は第 16 回日本アレルギー学会春季臨床大会(前橋市)の教育講演 5 で講演した内容の一部であり, 発表の機会を与えて下さった会長の中澤次夫先生(群馬大学医学部保健学科教授), ならびに座長の労をおとり下さった近藤直実先生(岐阜大学大学院医学研究科小児病態学教授)に感謝致します。

文 献

- 1) Holgate, S. T. : The epidemic of allergy and asthma. *Nature* **402**, B2-4, 1999.
- 2) Cohn, L., Homer, R. J., Marinov, A., Rankin, J. and Bottomly, K. : Induction of airway mucus production By T helper 2 (Th2) cells ; a critical role for

- interleukin 4 in cell recruitment but not mucus production. *J. Exp. Med.* **186**, 1737–1747, 1997.
- 3) Robinson, D.S., Hamid, Q., Ying, S., Tsicopoulos, A., Barkans, J., et al. : Predominant T_H2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.* **326**, 298–304, 1992.
 - 4) Naseer, T., Minshall, E.M., Leung, D.Y., Laberge, S., Ernst, P., et al. : 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.
 - 5) Izuhara, K., Umeshita-Suyama, R., Akaiwa, M., Shirakawa, T., Deichmann, K.A., et al. : Recent advances in understanding how interleukin-13 signals are involved in the pathogenesis of bronchial asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **48**, 505–512, 2000.
 - 6) Izuhara, K. and Shirakawa, T. : The signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy. *Int. J. Mol. Med.* **3**, 3–10, 1999.
 - 7) Izuhara, K., Arima, K. and Yasunaga, S. : IL-4 and IL-13 : their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr. Drug Targets-Inflamm. Allergy* **1**, 263–269, 2002.
 - 8) Izuhara, K. and Arima, K. : Signal transduction of IL-13 and its role in the pathogenesis of bronchial asthma. *Drug News Perspect.* **17**, 91–98, 2004.
 - 9) Zurawski, G. and de Vries, J.E. : Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol. Today* **15**, 19–26, 1994.
 - 10) Grünig, G., Warnock, M., Wakil, A.E., Venkayya, R., Brombacher, F., et al. : Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* **282**, 2261–2263, 1998.
 - 11) Wills-Karp, M., Luyimbazi, J., Xu, X., Schofield, B., Neben, T.Y., et al. : Interleukin-13 ; central mediator of allergic asthma. *Science* **282**, 2258–2261, 1998.
 - 12) Zhu, Z., Homer, R.J., Wang, Z., Chen, Q., Geba, G.P., et al. : Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* **103**, 779–788, 1999.
 - 13) Kuperman, D.A., Huang, X., Koth, L.L., Chang, G.H., Dolganov, G.M., et al. : Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* **8**, 885–859, 2002.
 - 14) Shirakawa, T., Deichmann, K.A., Izuhara, K., Mao, I., Adra, C.N. et al. : Atopy and asthma ; genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol. Today* **21**, 60–64, 2000.
 - 15) Khurana Hershey, G.K., Friedrich, M.F., Esswein, L.A., Thomas, M.L. and Chatila, T.A. : The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* **337**, 1720–1725, 1997.
 - 16) Mitsuyasu, H., Izuhara, K., Mao, X.-Q., Gao, P.-S., Arinobu, Y., et al. : Ile50Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat. Genet.* **19**, 119–120, 1998.
 - 17) Kruse, S., Japha, T., Tedner, M., Sparholt, S.H., Forster, J., et al. : The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor α gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* **96**, 365–371, 1999.
 - 18) Heinzmann, A., Mao, X.Q., Akaiwa, M., Kreomer, R.T., Gao, P.S., et al. : Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 549–559, 2000.
 - 19) Howard, T.D., Whittaker, P.A., Zaiman, A.L., Koppelman, G.H., Xu, J., et al. : Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **25**, 377–384, 2001.
 - 20) Arima, K., Umeshita-Suyama, R., Sakata, Y., Akaiwa, M., Mao, X.Q., et al. : Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL13 variant associated with bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **109**, 980–987, 2002.
 - 21) Borish, L.C., Nelson, H.S., Lanz, M.J., Claussen, L., Whitmore, J.B., et al. : Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 1816–1823, 1999.
 - 22) Borish, L.C., Nelson, H.S., Corren, J., Bensch, G., Busse, W.W., et al. : Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **107**, 963–970, 2001.
 - 23) Morse, B., Sypek, J.P., Donaldson, D.D., Haley, K.J. and Lilly, C.M. : Effects of IL-13 on airway responses in the guinea pig. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **282**, L44–49, 2002.
 - 24) Economides, A.N., Carpenter, L.R., Rudge, J.S., Wong, V., Koehler-Stec, E.M., et al. : Cytokine traps ; multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat. Med.* **9**, 47–52, 2003.
 - 25) Kruse, N., Tony, H.-P. and Sebald, W. : Conversion of human interleukin-4 into a high affinity antagonist by a single amino acid replacement.

- EMBO J.* **11**, 3237–3244, 1992.
- 26) Tony, H.P., Shen, B.J., Reusch, P. and Sebald, W. : Design of human interleukin-4 antagonists inhibiting interleukin-4-dependent and interleukin-13-dependent responses in T-cells and B-cells with highefficiency. *Eur. J. Immunol.* **225**, 659–665, 1994.
- 27) Izuhara, K., Arima, K., Yuyama, N., Sakata, Y., and Masumoto, K. : Application of functional genomics to bronchial asthma. *Curr. Pharmacogenomics.* **2**, 351–356, 2004.
-