

【第104回生涯教育講座】

気道の炎症病態における Toll 様受容体 (Toll-like receptor) の役割と臨床的意義

かわ うち ひで ゆき¹⁾ あお い のり あき¹⁾ もり くら いち ろう
川 内 秀 之¹⁾ 青 井 典 明¹⁾ 森 倉 一 朗¹⁾
し みず やす ひこ¹⁾ し みず か な こ¹⁾ ふち わき たか ふみ¹⁾
清 水 保 彦¹⁾ 清 水 香 奈 子¹⁾ 淵 脇 貴 史¹⁾
ほっ た ゆ き え¹⁾ くつ ぎん ひ¹⁾ やま だ たか や²⁾
堀 田 優 希 江¹⁾ 屈 銀 斐¹⁾ 山 田 高 也²⁾

キーワード：Toll 様受容体，アレルギー性鼻炎，自然免疫，獲得免疫，ムチン遺伝子

要 旨

気道や消化管粘膜の上皮細胞や樹状細胞などに恒常的に存在することが知られている Toll 様受容体は，異物の代謝産物であるリガンドを認識し，即座に細胞内のシグナル伝達機構を活性化させ，種々のサイトカインやケモカインなどの産生を促し，その後の免疫応答や炎症を誘導する。Toll 様受容体を介した自然免疫応答は，細菌やウイルス感染に対する粘膜面での早期の感染防御において重要であるが，一方で上気道や下気道におけるアレルギー性炎症の病態やその修飾における役割が注目されている。

1. はじめに

異物排除を目的とした生体防御機構には，遭遇する抗原の特異性を認識して特異的免疫応答を誘導する獲得免疫 (acquired immunity) と，異物に元来備わっている構造を認識して対応する自然免疫機構 (Innate immunity) がある。獲得免疫の誘導にはクローンの増殖が必要であり，その成立に十分な時間を要するが，気道や消化管の粘膜上皮や種々の免疫担当細胞に存在する Toll 様受容体 (Toll-like receptor, TLR) は，異物の代

謝産物であるリガンドを認識し，即座に細胞内のシグナル伝達機構を活性化させ，種々のサイトカインやケモカインなどの産生を促し，その後の免疫応答や炎症を誘導する。TLR の登場以来，上気道や下気道におけるアレルギー性炎症の病態やその修飾における TLR の意義については，国内外の学術誌において，種々の研究成果が報告されている¹⁻³⁾。今回，気道の炎症病態における Toll 様受容体 (Toll-like receptor) の役割と臨床応用について，上気道の I 型アレルギー性炎症であるアレルギー性鼻炎の病態を中心として，我々の研究成果を中心に解説する。

Hideyuki KAWAUCHI et al.

1) 島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 同 総合科学研究支援センター実験動物部門

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

2. アレルギー性鼻炎の病態

アレルギー性鼻炎の病態は、鼻粘膜における I 型アレルギー反応である。アレルゲンは鼻粘膜で抗原提示細胞によりペプチドに分解され MHC 抗原と共に、ヘルパー T 細胞 (Th2) に副シグナルの存在下で認識される。その結果アレルゲン特異的な T 細胞の活性化が起き、この活性化された Th2 細胞が産生する IL-4, IL-13 により B 細胞のクラススイッチが誘導され、抗原特異的 IgE 抗体が産生される。産生された抗原特異的 IgE 抗体が気道粘膜に分布する好塩基性細胞 (肥満細胞と好塩基球) 上の Fcεレセプターに固着することにより感作が成立する。感作成立した個体の鼻粘膜に抗原が吸入されると、鼻粘膜上皮細胞間隙を通過した抗原は、鼻粘膜表層に分布する肥満細胞上で IgE 抗体と結合し、架橋形成の結果、肥満細胞からヒスタミン、ペプチドロイコトリエン (LTs) を主とする化学伝達物質が放出される。

これらの化学伝達物質に、鼻粘膜の知覚神経終末、血管が (ヒスタミン H1 受容体やロイコトリエン受容体を介して) 反応し、くしゃみ、水様性鼻汁、鼻粘膜腫脹 (鼻閉) がみられる。これが即時相反応である。抗原暴露後、鼻粘膜では肥満細胞により産生されるケミカルメディエーター (PAF, LTB4, LTs, TXA2), Th2 細胞および肥満細胞が産生するサイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13), 上皮細胞, 血管内皮細胞, 線維芽細胞で産生されるケモカイン (eotaxin, RANTES, TARC) によって、活性化好酸球を中心とする様々炎症細胞が浸潤する。鼻粘膜におけるアレルギー性炎症の進行と同時に様々な刺激に対する鼻粘膜の反応性が亢進し、遅発相反応と呼ばれる鼻粘膜腫脹がおこる。アレルギー性鼻炎の病態の成立までには、遺伝的な素因を背景として生後の種々の環境下での感作・発症に至る過程があるが、免疫学的な観点から言い換えると、個体においてアレルゲン特異的な I 型アレルギー反応が惹起されるための誘

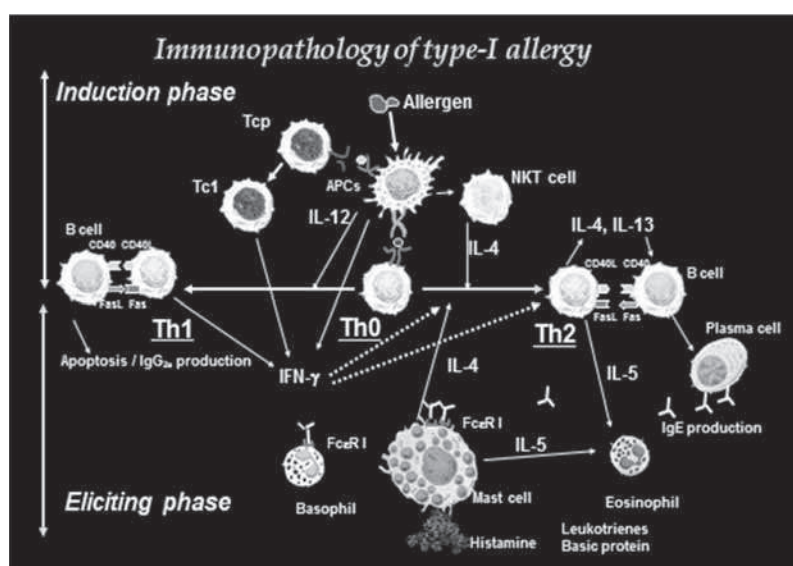


図1 アレルギー性鼻炎の病態

アレルゲン特異的な I 型アレルギー反応が惹起されるための誘導相 (すなわち感作, *induction phase*) と気道粘膜局所においてアレルゲンの暴露により I 型アレルギー反応が起こる反応相 (すなわち発症, *effector/eliciting phase*) のふたつの相がある。

導相 (すなわち感作, *induction phase*) と, 気道粘膜局所においてアレルゲンの暴露により I 型アレルギー反応が起こる反応相 (すなわち発症, *effector/eliciting phase*) のふたつの相があると言える。反応相は上述のように即時相と遅発相に分けて考えられている (図1)。

3. 自然免疫と TLR

自然免疫はマクロファージや好中球などの食細胞さらには粘膜に存在する上皮細胞, 樹状細胞などにより行なわれる。自然免疫は先天的に備わっていることから自然免疫と称され, 刺激が続かなければ長つづきしない免疫であるが, これに対して, 獲得免疫はリンパ球による抗原特異的な応答であり, 免疫学的記憶ができ, 後天的で長つづきする免疫であり, 高等生物にのみ存在する。食細胞は細菌などの構成成分をパターン認識して, 貪食・破壊したり, 種々の炎症性サイトカインを分泌する。また抗原提示細胞に分化して, 抗原特異的に T リンパ球を活性化し, 獲得免疫を誘導する。マクロファージが TLR を介して異物を認識する

機構は, 1997年にヒトやマウスで TLR 遺伝子が次々にクローニングされたのをきっかけに明らかにされた。Toll はもともとショウジョウバエの発生初期の形態形成に関与する受容体で, その遺伝子の1つが欠損したショウジョウバエが細菌感染に弱いことが示された。この Toll と同様の受容体がヒトやマウスでも発見され, TLR がリポ蛋白や LPS (Lipopolysaccharide) などの菌体成分を認識することが明らかになった⁴⁾。自然免疫における TLR は, 獲得免疫における抗体の可変部 (variable region) や T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR) に相当する。これまでに検討されている TLR ファミリーの種類と TLR によって認識される種々の構造物には多くのものがある。TLR のおおくは細胞外ドメインとして, ロイシンリッチリピートを, 細胞内に IL-1 受容体と相同性のある領域を有する。一方, TLR3, TLR8, TLR9 は細胞内のエンドゾームに存在しており, それぞれの TLR に対するリガンドは TLR のノックアウトマウスを用いた研究から明らかにされている。例えば, TLR2 はリポ蛋白を認識し,

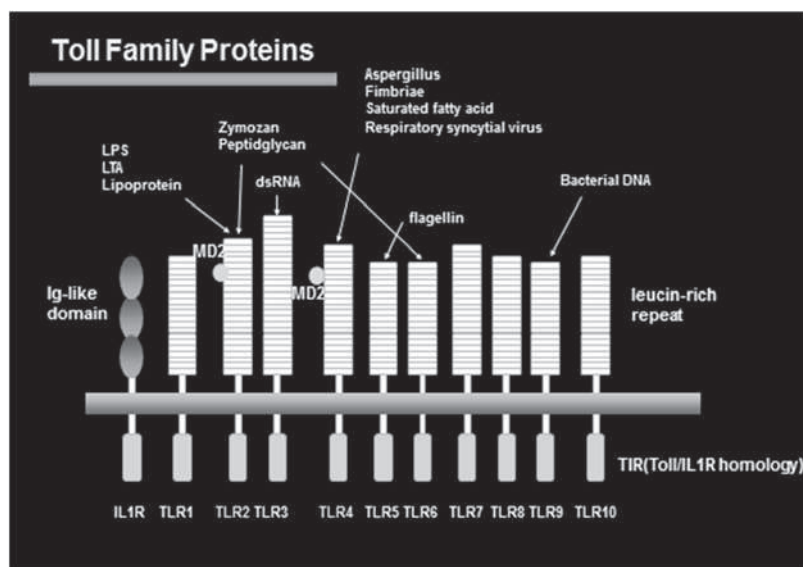


図2 Toll 様受容体

TLR3は二重鎖RNAを認識する。TLR4は最もよく知られているものであるが、LPSの成分であるlipid Aを主に認識するが、熱ショック蛋白やウイルス産物を認識するという報告もある。TLR6はペプチドグリカンやザイモザンを認識するようだが、TLR9は細菌に特異的なCpGモチーフをもつ非メチル化DNAを認識すると言われている。

TLRを介した刺激がTh1型の免疫応答を惹起する機序としては、ウイルス由来のRNAやグラム陽性球菌のpeptidoglycan (PGN)、グラム陰性桿菌のlipopolysaccharide (LPS)などが、TLR3やTLR4などを介してIL-12の産生を誘導し未分化T細胞からのTh1細胞への分化を誘導すると考えられている⁵⁻⁶⁾。アレルギー疾患を制御するTh1型の免疫応答は乳幼児期でも早期に暴露した場合に限られており、年長者になってからの暴露は逆に気道の過敏性を亢進させる可能性も報告されている。

4. 気道粘膜におけるTLRの発現

上気道粘膜に存在する上皮細胞、樹状細胞、マクロファージ、肥満細胞、T細胞などについてTLRの発現が検討されており、さらにアレルギーや感染防御における関与についても検討されてきている。TLR4はLPSの成分であるlipid Aをリガンドとして認識するが、マウスではTLR4特異的mRNAがマクロファージと同等に骨髄由来肥満細胞に発現していることが報告されており⁷⁾、さらには肥満細胞がIgEの架橋により活性化される際に同時にLPS刺激を行うと、肥満細胞からのTh2型のサイトカイン(IL-5, IL-10, IL-13)産生が増強されることが示されている。従ってアレルギー性鼻炎では、IgEの架橋による

Expression of TLRs on Macrophages and Nasal epithelial cells

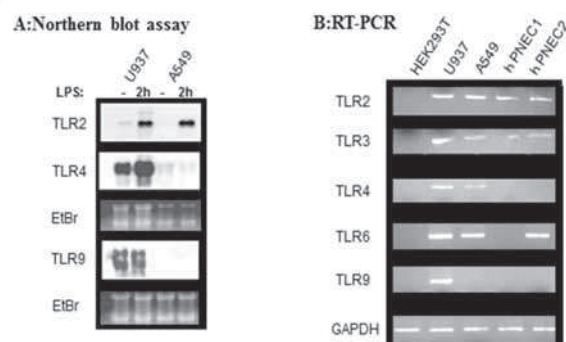


図3 気道上皮細胞におけるTLRの発現

ノーザンブロット法にてヒトの単球の細胞株(U937)ではTLR2, TLR4, TLR6, TLR9いずれも発現していたが、気道粘膜上皮細胞の細胞株(CCL30, A549)では、LPS刺激で構成的にTLR2, TLR3, TLR6を発現してくるが、TLR4, TLR9については発現を認めなかった。PCR法でも、培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における我々の検討ではmessengerRNAレベルでTLR4に特異的な遺伝子発現を認めていない。

肥満細胞からのTh2サイトカイン産生に対して、グラム陰性菌の感染が存在すると細菌由来のLPSによってTLR4を刺激し、アレルギー性炎症の増悪を招く可能性があると考えられる。我々が行なった検討では、ノーザンブロット法にてヒトの単球の細胞株(U937)ではTLR2, TLR4, TLR6, TLR9いずれも発現していたが、気道粘膜上皮細胞の細胞株(CCL30, A549)では、LPS刺激で構成的にTLR2, TLR3, TLR6を発現してくるが、TLR4, TLR9については発現を認めなかった(PCR法では、気道粘膜上皮細胞株においてTLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6に特異的なmRNAの発現を認めている)(図3)。培養ヒト鼻粘膜上皮細胞における我々の検討結果では、messengerRNAレベルでもTLR4に特異的な遺伝子発現を認めていない。鼻粘膜上皮細胞においても細胞上のTLRがリガンドとなる異物を認識した後の細胞内シグナル伝達経路についても

種々の検討がなされ、共通のアダプター分子である MyD88 の他、TRAF6 などの活性化を介して、NF- κ B の核内への移行を促す経路が存在する。NF- κ B は炎症性サイトカインの産生に関係する転写因子として重要であるが、一方では MAP kinase を活性化する経路も明らかにされている。

5. TLR を介したアレルギー性炎症の修飾

発症予防という観点からのアプローチと感作成立後の症状の緩和に向けたアプローチから、アレルギー特異的または非特異的検討を行っているが、今回はマウスを用いた実験系において、TLR を介したアレルギー性鼻炎の病態の修飾や制御に関するデータを紹介する。

誘導相制御について

溶連菌製剤 OK-432 を用いた内因性 IL-12 産生の誘導

OK-432 はヒト由来 A 群溶血性レンサ球菌

Streptococcus pyogenes 弱毒 Su 株由来の菌体成分であり、抗腫瘍性溶連菌製剤として知られている。また、OK-432 は近年注目されている菌体成分の認識機構である Toll-like receptor のリガンドであるリポタイコ酸 (LTA) やペプチドグリカンを含む。ペプチドグリカンは TLR2 の、リポタイコ酸は TLR4 の特異的リガンドとして考えられている。

我々は、これまでの検討により、TLR4 遺伝子変異マウスである C3H/HeJ マウス由来のマクロファージでは、OK432 刺激により濃度依存的に IL-12 の産生が増強することを確認している。しかし、TLR2 遺伝子欠損マウス由来のマクロファージでは OK-432 刺激を行っても IL-12 産生が増強されず、OK-432 の単球系細胞の認識について主に TLR2 が関与していることが明らかとなった (図 4)。この *in vitro* の結果を踏まえ、*in vivo* で alum を用いたマウスの Th2 反応誘導モデルを使い、OK-432 のマウスアレルギー性鼻炎モデ

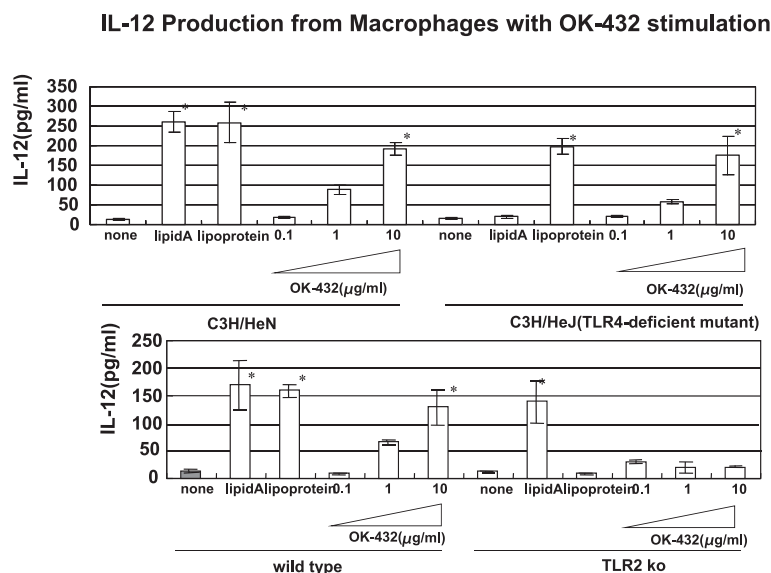


図 4 OK432 刺激によるマクロファージからの IL-12 産生

TLR4 遺伝子変異マウスである C3H/HeJ マウス由来のマクロファージでは、OK432 刺激により濃度依存的に IL-12 の産生が増強されたが、TLR2 遺伝子欠損マウス由来のマクロファージでは OK-432 刺激を行っても IL-12 産生が増強されなかった。

ルに及ぼす影響について検討を行なった。実験プロトコールは, Day0 と Day7 に Ovalbumin (OVA), Alum をマウスに腹腔内投与して感作を成立させ, Day14 に血清を採取して ELISA 法にて OVA 特異的抗体価を測定した。Day21 から28まで, OVA および LPS の点鼻を行い, マウスアレルギー性鼻炎モデルを作製した。最終点鼻直後より5分間くしゃみの回数を測定し, 鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行なった。OK432 は, OVA でのマウス感作時に day0, day7 に腹腔内にそれぞれ 100 μ g 投与した。その結果, 野生型である C3H/HeN マウスでは, OK-432 投与群で, 非投与群に比較して, 血清 OVA 特異的 IgE, IgG1 が有意に低値を示し, IgG2a は有意に高値を示した。しかしながら, TLR2 ノックアウトマウスでは, 2 群間で有意差を認めなかった。脾臓T細胞におけるサイトカイン産生能についても検討した。野生型の C3H/HeN マウスでは OK432 投与群で IL-4 が有意に低値を示し, IFN- γ が有意に高値を示していたが, TLR2 ノックアウトマウスでは, 2 群間で有意差を認めなかった。以上の結果より, OK432 が誘導相において TLR2 を介して単球系細胞より IL-12 産生を誘導することにより, 抗原特異的 Th2 応答を制御していることが示唆された。

白川ら⁸⁾は, 疫学的な調査から, ツベルクリン反応 (Th1 優位) とアレルギー反応 (Th2 優位) がどのような関連を示すかについて検討し, PPD 反応陽性群に対して, PPD 反応陰性群はアレルギー症状, 総 IgE 値, RAST 陽性率, 血清中の Th2 サイトカインのレベル (IL-4, IL-13, IL-10) の優位な上昇がみられ, 逆に Th1 サイトカインである IFN- γ の優位な低下がみられたと

報告している。

臨床的には, 生後早期からアレルゲン暴露により感作が成立するまでの過程において, OK-432 投与を行うことにより Th2 応答を抑制することが期待され, ヒトでの予防的治療としての可能性がある。生後に Th1 型のサイトカイン産生 Th 細胞を誘導する環境因子さらに介在因子として重要な働きをしているものとして, 自然免疫に関与する Toll-like receptor (TLR) が注目されている。

反応相制御について

マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける LPS の影響

アレルギー性鼻炎の実効相において中心的な役割を担う肥満細胞では, *in vitro* の実験により, LPS 刺激により TLR4 を介して Th2 型サイトカイン産生が誘導されることが証明されているが, *in vivo* でのデータは少ない。我々はマウスアレルギー性鼻炎モデルを作製し, 反応相における LPS の影響について検討した⁹⁾。

Day0 と Day7 に OVA, Alum を Balb/c マウスに腹腔内投与して感作を成立させ, Day14 に血清を採取して ELISA 法にて OVA 特異的抗体価を測定した。Day21 から28まで, OVA および LPS の点鼻を行い, マウスアレルギー性鼻炎モデルを作製した。

最終点鼻直後より5分間くしゃみの回数を測定し, 鼻粘膜組織を採取して組織学的検討を行なった。鼻粘膜における Th2 型のサイトカインの発現について, 免疫沈降 - western blot 法にて検討した。その結果, くしゃみの回数は, OVA 単独点鼻群と比較して, OVA と LPS 点鼻群において有意な増加を認めた。鼻粘膜組織では,

OVA 単独点鼻群において好酸球浸潤を認めたが、OVA と LPS 点鼻群では好酸球浸潤がより顕著となった。鼻粘膜の Th2 型サイトカイン発現の検討では、IL-5, IL-10, IL-13 いずれも OVA 単独点鼻群で発現を認めたが、OVA と LPS 点鼻群では OVA 単独点鼻群と比較して IL-5 の発現の増強を認めた。続いて、TLR4 の遺伝子変異マウスである C3H/HeJ マウスと、野生型の C3H/HeN マウスとを用いて、LPS の影響について検討した。その結果、TLR4 の遺伝子変異マウスである C3H/HeJ マウスでは、反応相における LPS の同時点鼻投与の影響（くしゃみの回数、好酸球浸潤、Th2 型サイトカイン産生）を認めなかった（図 5）。上記の結果から、実効相において LPS が肥満細胞の TLR4 を介し IL-5 発現を誘導することによりアレルギー性炎症の増悪因子として作用することが示唆された。

6. 薬物療法による細胞内シグナル伝達経路の制御

我々の教室では、ヒト気道上皮細胞株 (CCL30, A549) からのリポ蛋白刺激での TLR2 を介した IL-8 や IL-15 の産生の検討を行なってきた。その結果、細胞内シグナル伝達経路の各経路の阻害剤のみならず、アレルギー治療薬である H1 受容体拮抗薬が、マウス骨髄細胞由来の肥満細胞からの Th2 型のサイトカイン産生を臨床用量で濃度依存的に抑制することを明らかにしている¹⁰⁾。この系では、MAP kinase 経路のうち、p-38 と Erk の経路を抑制していることが示唆されている。

またリポ蛋白刺激での気道上皮細胞からの IL-8 の産生をオキサトミドが臨床用量で抑制し、マウスの急性鼻炎モデルでも IL-8 の産生抑制を介して、炎症局所への好中球を中心とした細胞浸潤を制御していることが証明された。この系では I κ B の磷酸化が抑えられ NF- κ B の活性化が抑制

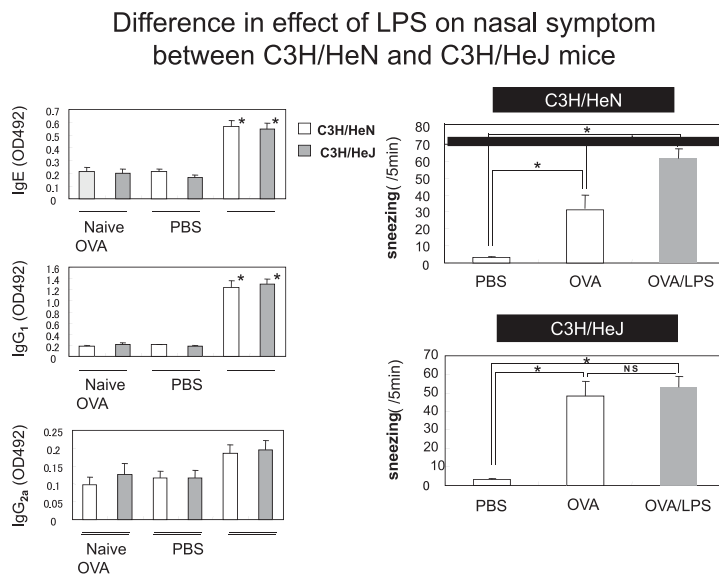


図 5 アレルギー性鼻炎の反応相における LPS の影響

TLR 4 の遺伝子変異マウスである C3H/HeJ マウスでは、反応相における LPS の同時点鼻投与の影響（くしゃみの回数、好酸球浸潤、Th2 型サイトカイン産生）を認めなかった。

されていることを DNA binding assay により明らかにした。

このように、抗ヒスタミン薬が従来の H1 受容体拮抗作用薬として作用するのみならず、他の薬理効果によってアレルギー性炎症や感染性炎症を抑制する可能性があることも明らかにされつつある。

7. マウスアレルギー性鼻炎モデルにおける IL-15 の役割

IL-15 は粘膜免疫に関与する細胞群の増殖維持因子として重要な役割を果たしている。IL-15 あるいは IL-15R α の遺伝子欠損マウスでは、腸管上皮間 $\gamma\delta$ 型 T 細胞, NK, NKT 細胞及びメモリー CD8T 細胞が減少しており、さらに IL-15 遺伝子導入マウスでは、メモリー CD8T 細胞の増加, Tc1 反応を介しての気道アレルギー性炎症の抑制が報告されている¹¹⁾。さらに、IL-15 は肥満細胞の増殖活性化因子として知られており、本研究では、粘膜面でのアレルギー反応における IL-15 の役割を調べるため、IL-15 ノックアウト

(KO) マウスと野生型マウスのマウスアレルギー性鼻炎について比較検討した¹²⁾。

その結果、OVA 感作後の IL-15 KO マウスにおける OVA 特異的 IgE 量及び脾臓における Th1/Th2 応答は、野生型マウスと比較して有意差はなかった。感作マウスにおける OVA 点鼻後の症状は、IL-15 KO マウスで増悪しており、鼻粘膜への好酸球浸潤も亢進していた。野生型マウス骨髄由来肥満細胞 (BMMC) と IL-15 KO マウス由来 BMMC では、Fc ϵ R 及び CD117 の発現に差は認められなかったが、IL-15 KO マウス由来 BMMC で脱顆粒率が高く、リコンビナント IL-15 を添加することで野生型マウスおよび IL-15 KO 由来いずれの BMMC でも脱顆粒が抑制された。

更に OVA で感作した野生型マウスに OVA と共にリコンビナント IL-15 を点鼻投与したところ、症状および鼻粘膜への好酸球浸潤が抑制された結果 (図 6) より、IL-15 は鼻粘膜局所の反応相における Th2 反応を抑制することにより、アレルギー反応を制御しているものと考えられた。さら

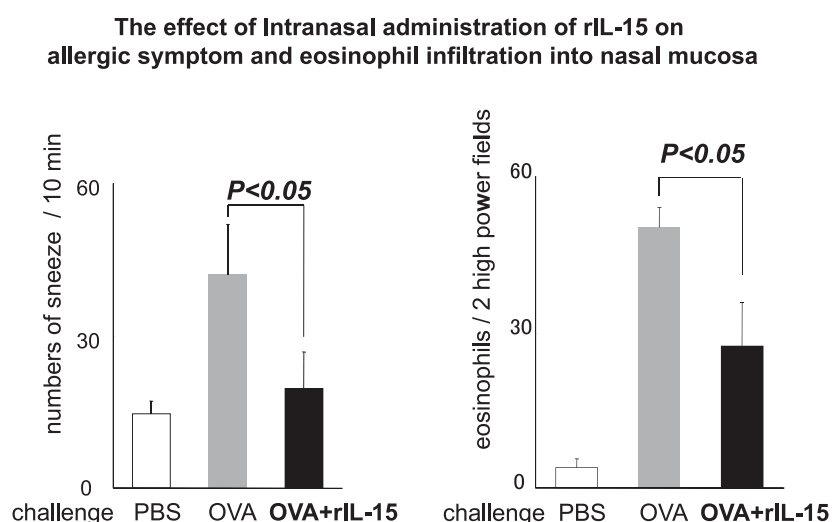


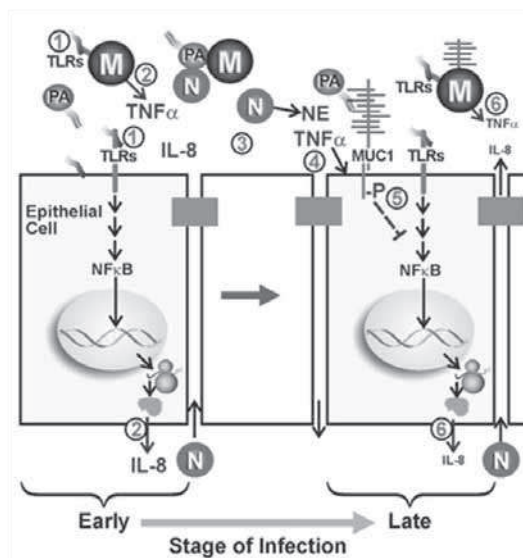
図 6 アレルギー性鼻炎の反応相におけるリコンビナント IL-15 点鼻の影響
OVA で感作した野生型マウスに OVA と共にリコンビナント IL-15 を点鼻投与したところ、症状および鼻粘膜への好酸球浸潤が抑制された。

に、IL-15は肥満細胞の脱顆粒を抑制することにより、鼻アレルギー症状を制御している可能性も示唆された。

8. MUC1 遺伝子と気道炎症の関わり

ムチンは種々の気道上皮からゲル様の状態で分泌される高分子の糖蛋白である。現在では21種類のムチン遺伝子がヒトでは同定されており、肺にはそのうち14種類のムチン遺伝子が存在することが確認されている。ムチン遺伝子の機能に関しては研究が進みつつあり、異物排除における防御的な役割を有していることは疑うべくもない。下気

道の炎症病態の調節における MUC1 遺伝子について簡潔に紹介すると、MUC1 遺伝子の欠損したマウスでは、野生型に比べ、緑膿菌感染による肺の炎症が増悪することが知られており¹³⁾、さらに MUC1 遺伝子の欠損したマウス由来の培養上皮細胞においては TLR5 をはじめとした TLR のシグナル伝達系が抑制されることが Kim ら¹⁴⁾によって報告されている。これらのデータは、慢性閉塞性肺疾患のような下気道の慢性炎症の制御において、TLR5 シグナル伝達系を介した MUC1 遺伝子が重要であることを示唆しており、ムチン遺伝子の細胞内ドメインを標的とした治療への応用の可能性が指摘されている。



Kwang Chul Kim教授作成

図7 ムチン遺伝子による気道炎症の制御のメカニズム

M:macrophage, PA: *Pseudomonas aeruginosa*, TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-8: interleukin-8, NE: neutrophil elastase. 緑膿菌の菌体成分が上皮細胞とマクロファージ上の TLR と NF- κ B を活性化し、TNF- α や IL-8 が産生・分泌され、好中球が遊走し、エラスターゼや活性酸素を気道に放出する。NE と TNF- α は上皮細胞やマクロファージの *Muc1* 遺伝子を活性化し、感染早期の *Muc1* ムチンの産生を誘導する。後期になると、EGFR (epidermal growth factor receptor) により MUC1 の細胞内ドメインのリン酸化が起こり TLR シグナル伝達系が抑制され、炎症反応の制御に繋がる (Kim 2008 より改変)。

おわりに

気道のアレルギー性炎症もしくは感染性炎症の制御を語る際に、TLR は欠かせない受容体のひとつであることはこれまでの研究から明らかである。Mossman が1984年に、マウス helper T 細胞の二面性 (helper T cell dichotomy) を報告して以来、Th1/Th2 理論でアレルギー疾患が理解されていたが、現時点では、ヒトのアレルギー疾患発症に対する T 細胞サイトカイン支配の考え方は、拮抗的な関係にある Th1 細胞と Th2 細胞をさらに上位から制御する T reg 細胞が関係しており、IL-10 などの T reg 由来のサイトカインがヒトアレルギー疾患の症状が抑制的に作用していると報告されている¹⁵⁾。現在までに、抗原特異的に免疫応答を制御する機能を有していると考えられている制御性 T 細胞には、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T 細胞 (T reg) や Tr1, Th3 など多く報告されている。しかし、現時点では、制御性 T 細胞がアレルギー疾患の発症にどのように関与しているのか、さらには自然免疫系の活性化が TLR を介

して種々のサイトカイン産生や制御性T細胞の分化・誘導にどのように関与しているかはまだ十分に明らかにされていない。

気道のアレルギー性炎症あるいは慢性炎症の発症予防と発症後の治療や治癒をめざした方法論の確立に向けて、多くの研究が推進されている。本稿で述べたように、上気道や下気道の粘膜に恒常的に発現しているTLRとそのリガンドの相互作用により炎症病態が遷延化していることは明らかである。治癒を求める治療手段の確立の基本は、病態形成に関与する自然免疫あるいは獲得免疫のカスケードを明らかにし、その各々の因子を標的にして、研究を進め治療薬の開発に結びつけていくことである。その治療手段の候補としては、TLRリガンドのアゴニスト、TLRのsoluble form, H1受容体拮抗薬、ステロイド薬、シグナ

ル伝達阻害薬、アンチセンス療法などが挙げられる。今回は、その中で自然免疫に関与する受容体であるTLRを取り上げ、上気道のアレルギー性炎症であるアレルギー性鼻炎の病態における関わりを中心に解説した。

謝 辞

気道粘膜の病態形成におけるムチン遺伝子の役割に関する共同研究の機会を頂戴した友人のKwang Chul Kim教授 (Professor and Director, Lung Mucus Research Program Center for Inflammation, Translational and Clinical Lung Research, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA) に深甚の感謝を表す。

参 考 文 献

- 1) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783-801, 2006.
- 2) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388: 394-397, 1997.
- 3) Verstak B, Hertzog P, Mansell A. Toll-like receptor signaling and the clinical benefits that lie within. *Inflamm Res* 56:1-10, 2007.
- 4) Akira S; Mammalian Toll-like receptors, *Curr Opin Immunol* 15, 5-11, 2003.
- 5) Krug A, Towarowski A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R, Giese T, Engelmann H, Endres S, Kriegl AM, Hartmann G: Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD 40 ligand to induce high amounts of IL-12, *Eur J Immunol* 31: 3026-3037, 2001.
- 6) Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD: IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL 10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol* 168: 3195-3204, 2002
- 7) Masuda A, Yoshikai Y, Aiba K, Matsuguchi T: Th2 Cytokine Production from Mast Cells Is Directly Induced by Lipopolysaccharide and Distinctly Regulated by c-Jun N-Terminal Kinase and p38 Pathways. *J Immunol* 169(7): 3801-3810, 2002
- 8) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder, *Science* 275: 77-79, 1997
- 9) 高村 薫, 石光亮太郎, 村田明道, 川内秀之: LPSによるアレルギー性鼻炎増悪の肥満細胞の関与についての検討. 第43回日本鼻科学会総会抄録集 2004.
- 10) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 佐野千晶, 片岡真吾, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼすH1受容体拮抗薬の作用. *耳鼻免疫アレルギー* 28: 99-100, 2010.

- 11) Ishimitsu R, Nishimura H, Yajima T, Watase T, Kawauchi H, Yoshikai Y: Overexpression of IL-15 in vivo enhances Tc 1 response, which inhibits allergic inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol* 166, 1991-2001, 2001
- 12) Aoi N, Masuda T, Murakami D, Yajima T, Mizubuchi H, Yamada H, Kawauchi H, Yoshikai Y: IL-15 prevents allergic rhinitis through reactivation of antigen-specific CD 8+ cells. *J Allergy Clin Immunol* 117: 1359-1366, 2006.
- 13) Umehara T, Park YS, Kato K, Lillehoj EP, Kawauchi H, Kim KC: *Inflamm Res* 61: 1013-1020, 2012.
- 14) Kim KC: Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm Pharmacol Ther* 25: 415-419, 2012.
- 15) McGuirk P, Mills KH: pathogenspecific regulatory T cells provoke a shift in the Th 1/Th2 paradigm in immunity to infectious disease. *Trends Immunol* 23: 450-455, 2002.