

氏名(本籍)	大西秀典(三重県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 548号
学位授与日付	平成 15年 3月 31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	IL-18 is associated with severity of atopic dermatitis
審査委員	(主査) 教授 近藤直実 (副査) 教授 高見剛 教授 北島康雄

## 論文内容の要旨

インターロイキン18(IL-18)は、interferon- $\gamma$ -inducing factor(IGIF)として発見されたインターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )の産生や、natural killer細胞の活性を強く誘導するサイトカインである。最近の研究では、インターロイキン12(IL-12)と共同でIFN- $\gamma$ の産生を誘導すると報告されている。また、クローン病、関節リウマチ等のTh1反応を介した慢性炎症性疾患におけるIL-18の発現の増加や、多発性硬化症等で血清や脳脊髄液中のIL-18濃度が上昇することが知られている。しかし他方でアレルギー疾患におけるIL-18の関与は、明らかではない。当教室では、これまでにIgEとIFN- $\gamma$ の関係、アレルギー患者におけるIL-12受容体 $\beta 2$ の変異について報告しており、アレルギー患者でのIL-18のシグナル伝達経路の異常についても検討してきた。最近IL-18がTh2反応に関係するとの報告があり、その二面性が注目されてきている。本研究では、我々は小児期のアトピー性皮膚炎の重症度と血漿中のIL-18濃度が相関することを明らかにした。

### 1. 研究対象および研究方法

- 1) 51人のアレルギー疾患児(気管支喘息, アトピー性皮膚炎), 28人の健常児と14人の健常成人を対象者とした。
- 2) アトピー性皮膚炎の重症度についてRajkaとLangelandの分類に従って分類した。
- 3) 対象者からヘパリン加血を採取し, 血漿と白血球に分離した。
- 4) 血漿中のIL-18値をELISA法を用いて測定した。
- 5) 血清IgEおよびハウスダスト, コナヒョウヒダニ, 卵白, 牛乳に対する特異IgE抗体を測定した。
- 6) 白血球からゲノムDNAを抽出し, polymerase chain reaction法にてIL-18プロモーター領域を含む1492bpを増幅し, direct sequence法にて塩基配列を決定した。

### 2. 研究結果

- 1) 血漿IL-18値は健常児(平均174pg/ml)及び健常成人(平均201pg/ml)と比較して, アレルギー疾患児(平均394pg/ml)で有意に上昇していた。  
またアレルギー疾患児を気管支喘息群(平均324pg/ml), アトピー性皮膚炎群(平均508pg/ml), 気管支喘息とアトピー性皮膚炎併発群(平均338pg/ml)に分類したところ, 血漿IL-18値は各群で健常児よりも有意に上昇しており, アトピー性皮膚炎群では最も高値であった。
- 2) アトピー性皮膚炎児をRajkaとLangelandの分類に従って重症度で分類し検討したところ, 血漿IL-18値は健常児と軽症群よりも中等症群, 重症群で有意に上昇していた。また血清IgEをアトピー性皮膚炎の重症度で検討したところ, 重症群は他の群よりも有意に上昇しており, 中等症群, 軽症群でも健常児よりも有意に上昇していた。さらに血漿IL-18値と血清IgEを比較したところ正の相関( $R=0.472$ ,  $P<0.0001$ )が認められた。血清IgEが正常範囲でかつ, 血漿IL-18値が健常児の平均値の+2SD以上であるアレルギー疾患児が3人認められた。
- 3) 48人のアレルギー疾患児と20人の健常児についてIL-18遺伝子の解析を行ったところ, IL-18遺伝子非翻訳領域について2箇所, プロモーター領域で3箇所の1塩基多型が認められた。この5つの多型は3つのアレルの組み合わせを形成していた(アレル1, アレル2, アレル3)。アレルの組み合わせと血漿IL-18値との間で統計学的

に有意な差は得られなかったが、1塩基多型 -137G/Cについて疾患ごとに健常児と比較したところ、気管支喘息群で健常児より-137G/Gである頻度が有意に高かった。

### 3. 考察

今回の我々の研究で小児期のアレルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎の重症度に相関して血漿中のIL-18値が上昇していたが、どのような機序でIL-18が上昇するのかは大きくわけて3つの可能性があると考えられる。

1つはエンドトキシンやLipopolysaccharide(LPS)の関与である。これらは以前よりアトピー性皮膚炎の増悪に関与することが報告されており、caspase-1活性の上昇を介してIL-18を産生させると報告されており、結果としてIL-18が上昇すると考えられる。

2つめの可能性は、アレルギー患者のIL-18産生細胞でのIL-18プロモーター活性の違いである。過去にIL-18プロモーターのアレル1とアレル3はアレル2よりも活性が高いと報告があるが、我々の検討では、血漿IL-18値とアレルの組み合わせ間で有意な差は認められなかったが、アレル1/1と1/3の組み合わせを持つ群では、IL-18値の平均値が高い傾向を示した。さらに1塩基多型 -137 G/Cについて注目すると、アトピー性皮膚炎群では有意差は得られなかったが、気管支喘息群では、健常児群よりも有意に-137G/Gを持つ者の頻度が高く、このアレルを持つ患児では、IL-18プロモーター活性の差によって、結果としてIL-18が上昇する可能性があると考えられた。

3つ目の可能性は、IL-18のシグナル伝達に障害がありIFN- $\gamma$ によるIgE産生抑制が破綻することである。最近、IL-18受容体 $\alpha$ cDNA上の3塩基欠失がIFN- $\gamma$ の産生減少とIgE増加に関与するとの報告もあり、この変異がIL-18のシグナル伝達に影響する可能性が示唆されている。IFN- $\gamma$ の産生が低下するとIL-18 binding protein等を介したフィードバックによりIL-18が結果として上昇する可能性があると考えられる。

興味深いことに、血清IgEが正常範囲で、IL-18値が健常児の平均値の+2SD以上であるアレルギー疾患児が3人認められたが、最近IL-18が直接ヒスタミン放出に関わると言う報告もあり、またIgEが産生されないSTAT-6欠損マウスでIL-18を高発現させるとアトピー性皮膚炎を発症するとの報告もあり、IL-18がIgEを介さずにアレルギー疾患発症に関わっている可能性が示唆されている。アレルギー疾患におけるIL-18に関与について、他のサイトカインの影響やさらなるIL-18関連蛋白の遺伝子解析が必要であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 大西秀典は、アレルギー患者の病態を解明する目的で、特にアレルギー患者の血漿中のIL-18について検討し、アレルギー疾患児、特にアトピー性皮膚炎児の重症度と相関して血漿中のIL-18値が上昇し、血清IgEと正の相関関係を示すことを明らかにした。さらに、その原因としてIL-18プロモーター領域の多型を含めた遺伝的背景や、いくつかの外的要因が関与している可能性について示した。この成果は小児科学ならびに免疫、アレルギー学の研究と進歩、発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

IL-18 is associated with severity of atopic dermatitis.

Allergology International 2003; 印刷中