

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: IL-18を標的とした自然型アトピー症の治療戦略

2. 研究代表者名: 中西 憲司 (兵庫医科大学 教授)

### 3. 研究概要

当該研究は、非 Th2 型アレルギー疾患のメカニズムを解明し、原因因子を標的とする新規治療方法を確立することを目的とする。そのために、「Th1 型気管支喘息」並びに「炎症型アトピー性皮膚炎」マウスモデルを確立し、それぞれの免疫学的機序を解析した。その結果、両疾患に対して、IL-18 を標的とした予防が極めて有効であった。

アレルギー性疾患は、Th2 応答に基づく単一病態であると、従来考えられてきた。しかし、当該研究の発端となる「自然型アトピー」の発見は、Th2 応答を必要としないアトピー疾患の重要性を予言した。事実、ステロイド抵抗性の重篤な気管支喘息患者は Th2 より、むしろ感染を契機として増悪する Th1 病態を呈する。また、動物モデルを用いても、Th2 細胞と Th1 細胞の混在は気管支喘息病態を増悪する。アトピー性皮膚炎患者についても、病変部は Th1 応答を示すことが、報告されつつある。当該研究では、「Th1 型気管支喘息」マウスモデル 「感染増悪型気管支喘息」マウスモデル アトピー性皮膚炎増悪因子である黄色ブドウ球菌菌体成分を用いた「炎症型アトピー性皮膚炎」マウスモデルを独自に作製し、IL-18 が治療標的となることを証明した。このように、中西らが提唱した「自然型アトピー」、「Th1 型気管支喘息」、「感染増悪型気管支喘息」並びに「炎症型アトピー性皮膚炎」の発見はこれらの疾病の本質に迫る画期的な研究成果である。

### 4. 中間評価結果

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

当初の研究計画より、早い研究進捗状況である。特に、臨床病態に密接に基づき、感染を契機に発症或いは増悪する難治性アレルギー病変に照準を合わせた研究を推進し、成果を得ている。今後、これまでの成果を基盤に、臨床応用に向けた研究の今後の展開を期待したい。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

「自然型アトピー」、「Th1型気管支喘息」、「感染増悪型気管支喘息」並びに「炎症型アトピー性皮膚炎」マウスモデルを作製し、それぞれの病態に内因性のIL-18が重要な役割を果たすことを証明してきた。更に、IL-18を標的とした治療戦略の確立のために必須の、中和活性のあるヒト抗ヒトIL-18抗体も既に作製した。同時に、アトピー性皮膚炎患者における血清IL-18濃度の増加並びに、気管支喘息患者での発作後のIL-18濃度増強を明らかにした。今後は、個々の病態形成にIL-18がどのような機序で貢献するかを詳細に解明し、IL-18或いは、その下流の成分を標的とした、よりよい治療戦略の開発が

進むことを期待したい。

#### 4 - 3 . 今後の研究に向けて

IgEが低値の内因性アトピー性皮膚炎と難治性気管支喘息患者を対象とした、ヒト抗ヒトIL-18治療の樹立が最終戦略である。そのために、ヒト臍帯血幹細胞を免疫不全マウスに移入することでヒト型マウスを作製し、樹立した疾患を誘導して、ヒト抗ヒトIL-18抗体の有用性を検討し、実用化に向けた今後の研究の方向性を明確にすることが望まれる。

#### 4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

内因性アトピー性皮膚炎と難治性気管支喘息患者を対象とした、IL-18標的治療のために、ヒト抗ヒトIL-18に副作用がないことを、類人猿を用いた検討が計画されている。臨床応用まで、あと一步と思われる、画期的な治療法の創製につながることを期待したい。

#### 4 - 5 . 総合的評価

IL-18 が重要な役割を果たす自然型アトピー性皮膚炎マウスモデル、Th1 型気管支喘息マウスモデルでの研究は、独創性が高い。研究は順調に進んでいると評価した。

今後の方向性が重要であり、ヒトの同疾患における治療法の開発に向けた研究の進展を期待したい。