



潤、組織の腫脹が引き起こされる（遅発性反応）。特に 2 型ヘルパー細胞（Th2 細胞）は IL-4（Interleukin-4）、IL-5、IL-13 を産生し、IL-4 は B 細胞を介した IgE 産生、IL-5 は好酸球の増殖、誘導、IL-13 は上皮粘液細胞の増生に関与するとされている。このような一連の反応の中で近年同定されてきた新規サイトカイン、特に Th2 免疫応答を強く誘導するとされている IL-33、IL-25、TSLP（Thymic stromal lymphopoietin）がアレルギー炎症の発症および病態形成においていかに関与するか、ダニ粗抗原を用いた点鼻感作アレルギー性鼻炎マウスモデルを作成し、検討した。従来のアレルギー性鼻炎の動物モデルの多くは、鶏卵白アルブミン (ovalbumin [OVA]) とアジュバントである水酸化アルミニウム (Aluminum hydroxide [Alum]) の混合物を腹腔注射することにより感作を成立させ、OVA の頻回点鼻投与により局所炎症を誘導するといった手法を用いていた。しかしながら、この方法は腹腔感作と鶏卵白抗原、Alum の使用といった、本来ヒトに生じる鼻炎病態にそぐわない方法を用いているため、病態に関与する細胞群が異なる可能性が考えられる。そこで今回、ヒトのダニアレルギー性鼻炎病態により近いモデルとして、ダニ粗抗原の点鼻投与のみによる、腹腔感作を用いない新たな実験系を確立した。この新たな実験系で IL-33 欠損マウス、IL-25 欠損マウス、および TSLP レセプター欠損マウスにダニアレルギー性鼻炎を誘導すると、IL-33 欠損マウスでは鼻粘膜の好酸球性炎症と杯細胞の過形成が抑制されたが、IL-25 欠損マウスと TSLP レセプター欠損マウスではいずれも抑制されなかった。IL-33 欠損マウスではリンパ節細胞のダニ特異的 Th2 応答のうち、IL-5 の分泌が有意に抑制されていた。また放射線照射後の野生型マウスに IL-33 欠損マウスの骨髄細胞を移植して骨髄細胞

由来の免疫細胞を入れ替えた後、ダニアレルギー性鼻炎を誘導した場合、鼻粘膜の好酸球性炎症、リンパ節培養細胞からの IL-5 産生を抑制することができなかった。このことから骨髓細胞由来の細胞以外が産生する IL-33 が IL-5 の分泌を介して好酸球性炎症に寄与していることが示唆された。従来の OVA を抗原とするアレルギー性喘息マウスモデルでは、IL-33、IL-25、TSLP ともにアレルギー炎症の増悪に関与していることが報告されている。しかしながら本研究の結果では、同じような Th2 炎症を惹起しうるとされる上皮細胞由来のサイトカインの中で、特にダニを抗原としたアレルギー性鼻炎では IL-25 や TSLP ではなく IL-33 がその病態形成に重要性であることが示された。類似したアレルギー炎症であっても、粘膜部位や抗原によりその病態には異なる部分があること、その中で IL-33 は特に重要な炎症増強因子であることが示され、新規治療薬のターゲットとなり得ると考えられた。