

第13回 兵庫医大なIL-18



今回は、IL-18が「兵庫医大のIL-18」に成長するまでのお話です。
主人公はこの研究に関わった、多くの研究者と大学院生です。

IL-18が産声を挙げた翌年に、
私は大阪市立大学（大阪公立大学の前身）の医学部から
兵庫医科大学の今の免疫学講座に転任しました。
中西憲司前学長が同講座の教授に就任し陣頭指揮をとり始めた頃のことです。

ひとたびIL-18が世界に発信されるや、世界中の研究者がIL-18研究に参入し、
研究競争が激しくなりました。
兵庫医大を「IL-18を発見した大学」に留め置くことなく、
「IL-18の研究拠点」に押し上げるために、
中西先生、岡村先生をはじめ私たち研究者も意図的にIL-18の研究に集中しました。

幸運なことに、私たちには強力な武器がありました。

ひとつは、様々な分野から
いろいろな研究背景を持つ研究者や大学院生が参加したこと。

次いで、IL-18やそのシグナル伝達に関わる分子などの遺伝子改変マウスを、
手際よく作製する仲間がいたこと。

さらには、多岐にわたるIL-18研究領域を前に、
どれを優先するかを的確に判断できるリーダーがいたこと。

そして、何よりみんな仲が良かったこと、かな。

今回は、兵庫医大で培われたIL-18研究のトピックスの一例を、
ナレーター気取りで紹介します。

COVID-19パンデミックで

免疫システムの働きぶりが脚光を浴びています。
実際、免疫システムがその威力を発揮するのは、
ヒトが細菌やウイルス、寄生虫などの病原体に感染した時で、
その襲撃を迎え撃って、これらを退治する場面です。

病原体の特性ごとに、退治するための免疫反応は異なります。
IL-18が産声を挙げた頃の免疫学では、
炎症反応と、それとは真逆の応答であるアレルギー反応の「二分法」で、
感染防御応答は完結すると信じられていました。

例えば、結核感染では、免疫システムの司令塔である
ヘルパーT細胞がTh1細胞に分化し、
その結果、炎症反応が拡大して結核菌を排除します。

対して、寄生虫感染では、アレルギー反応で寄生虫を排除します。
その場合は、ヘルパーT細胞のTh2細胞への分化が起点となります。

Th1細胞への分化の条件とTh2細胞への分化条件がそれぞれ全く異なること、
加えて、それぞれの分化条件は同時にもう一方の細胞への分化を阻害すること。

これらのことから、病原体に対する免疫応答は、
Th1細胞が引き起こす炎症反応か、
あるいは、Th2細胞が促すアレルギー反応の
どちらかに偏向すると考えられていました。

究極の二択ですね。

インターフェロン γ は
Th1細胞の分化を誘導して炎症応答を引き起こします。
そのインターフェロン γ を作るように指令するのがIL-18ですから、
IL-18は、炎症を引き起こす大立役者だと考えるのが筋ですよ。

実際、IL-18を作ることができないIL-18欠損マウスは、
ヒトにとっての結核菌に相当するBCG菌に感染すると、
Th1細胞への分化の程度が弱いために、
細菌を殺すのに手間取って重篤化します。
これは、予想通りでした。

ところが、想定外のことが起こりました。

皮膚の表面を覆う表皮細胞から
ひっきりなしにIL-18を分泌するように
遺伝子を改変したマウスは、
生まれてしばらくすると
手足の届く範囲の皮膚がボロボロとただれはじめ、
さらに、ただれた皮膚を盛んにひっかくという行動を見せました。
しかも、全員。

ストップウォッチ操作に長けた研究者が、
その遺伝子改変マウスが皮膚をひっかく回数をはかってみたところ、
普通の野生型マウスのひっかき回数に比べて
数十倍に増加していることが分かりました。
まるで、アレルギー性炎症を特徴とする
アトピー性皮膚炎のモデルマウスのようなものでした。
しかし、「二分法」に基づくと、
IL-18は炎症とは真逆のアレルギーには関与しないはずですよ。

なんでやねん？

でも、目の前のマウスを見ていると
アトピー性皮膚炎としか見えないし……。
半信半疑でしたが、アレルギーのマーカーである
IgEとヒスタミンの血中濃度を測定しました。
びっくりしたことに、
この遺伝子改変マウスでは両方とも上昇していたのです。
このことから、IL-18はアレルギーにも関与する可能性が浮上しました。

こうして、皮膚からIL-18を過剰に分泌するマウスは、
免疫学の金字塔である「二分法」に疑問を投じたのでした。

では、どうやって、IL-18はアレルギー応答を促進するのでしょうか。
その後の研究で、IL-18は炎症とアレルギーに対して、
それぞれ異なるフェーズで作用することが分かりました。

IL-18は、炎症の引き金であるTh1細胞の分化や活性化に関わります。
Th1細胞に直接作用してインターフェロン γ を産生させます。
このようにして、IL-18は炎症反応を加速します。

一方、IL-18はTh2細胞の分化や活性化には無関係ですが、
アレルギーの実行部隊の細胞に直接働きかけて
アレルギー応答を増幅することが分かりました。

例えば、実行部隊の細胞の一つであるマスト細胞はIL-18と共に培養すると、アレルギー関連タンパク質であるIL-13を産生し、また、ヒスタミンを放出しました。

このように、IL-18は、「二分法」で水と油と考えられていた、炎症とアレルギーの両者に深く関わることが明らかになりました。

他にもいろいろ重要な発見があり、兵庫医大はIL-18研究の世界的なセンターの一つとして認められるようになりました。

中西先生！
そしてこの事業に関わった皆様！

ナレーターが言うのも変ですが、お疲れさまでした。
目的達成やね。

