

IL-18によるTh1とTh2免疫応答の調節

兵庫医科大学・免疫学 中西 憲司

ヘルパー T 細胞は IL-2 と IFN- γ を産生する Th1 細胞と、IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 など産生する Th2 細胞とに大別される。Th1 細胞は *Leishmania major* (L. major) のような細胞内寄生原虫の排除に貢献する。一方、Th2 細胞は線虫感染の防御に寄与する。しかし、線虫感染の少ない日本では、Th2 細胞優位な免疫応答はむしろ様々なアレルギー疾患を起こすことから、その有効な制御方法が求められている。IL-18 は、発見当初 IFN- γ 誘導因子とよばれた様に、IL-12 の共存下で Th1 や NK 細胞に作用して IFN- γ の産生を強力に誘導する。我々の研究グループは、IL-12 と IL-18 を L. major 感染マウスに投与することで、IFN- γ の産生が誘導され感染症の発症が阻止されることを証明した。また、同様の処置を線虫感染マウスに施すことで、Th2 細胞の抑制と Th1 細胞の活性化を同時に起こし、IgE 産生の抑制と好塩基球と肥満細胞の不活性化を誘導することも証明した。このように、IL-18 は IL-12 と協調的に Th1 応答を誘導することで、感染症やアレルギー症の有効な治療法を提供する。しかし、生体内で IL-12 と IL-18 が過剰に産生されると、肝臓や腸で重篤な臓器障害が引き起こされる。即ち、IL-12 と IL-18 の過剰産生は Th1 病の原因になりうる。更に最近、IL-18 は IL-12 が共存していないと、全く異なる作用を示すことが明らかになった。IL-18 は IL-3 の共存下で好塩基球や肥満細胞に作用して、IL-4 と IL-13 の産生を強力に誘導する。また IL-18 は IL-2 の共存下で T 細胞や NK 細胞を刺激して IL-4 と IL-13 の産生を誘導する。さらに、IL-18 は抗原と IL-2 の存在下でナイーブ T 細胞を刺激して Th2 細胞を誘導する。そればかりか、IL-18 を正常なマウスに連日投与すると、IL-4 依存性の IgE 産生が誘導される。このように、IL-12 の産生を伴わない IL-18 の過剰産生は Th2 病の原因になりうることも明らかとなってきた。このように IL-18 は IL-12 とともに T 細胞に作用すると IFN- γ 産生を誘導するが、IL-12 の非存在下では IL-4 産生を誘導する。