

- **Secreted**
← MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6
(genes located on chromosome 11p15)
- **membrane-tethered**
← MUC1, MUC3*, MUC4*, MUC12*, MUC13
(*:having EGF-like domains)

図2 分泌型ムチンと膜結合型ムチン

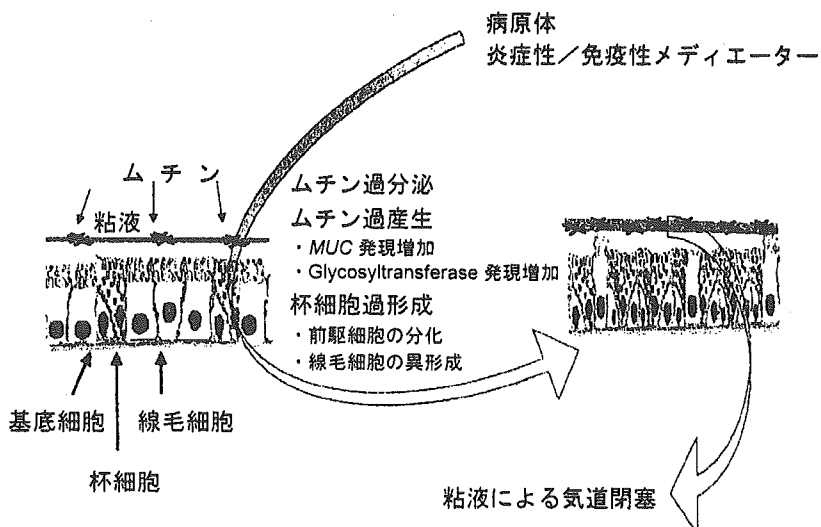


図3 杯細胞の粘液分泌による気道閉塞の機序

症例で過形成もしくは異形成が認められており、上皮中のムチン含量も著明に増加している。また、中等症になるとムチンの放出も目立ってくる。こうしたことから喘息においては杯細胞のほうがより繊細に喘息の状態を反応している可能性がある。

杯細胞を中心に粘液による気道閉塞が起こる機序を図3にまとめた¹⁾。上皮に侵入した病原体や炎症性/免疫性メディエーターに対してムチンの過分泌が起こり、この状態が長く続くとMUC geneの発現が増加してムチン過産生状態となる。さらにこれが慢性化すると過形成(hyperplasia)あるいは異形成(metaplasia)が起こり、粘液分泌が慢性的に増加して、最終的には喘息の病態としての粘液による気道閉塞に至るというものである。喘息剖検肺の末梢気道の組織所見では、管腔に粘液栓が詰まっており、その中に炎症細胞が混在している所見が認められる(図4)。さらに基底膜肥厚に加えて気道上皮の杯細胞化の存在が認められる(図5)。喘息患者におけるムチンの発現を健常者と

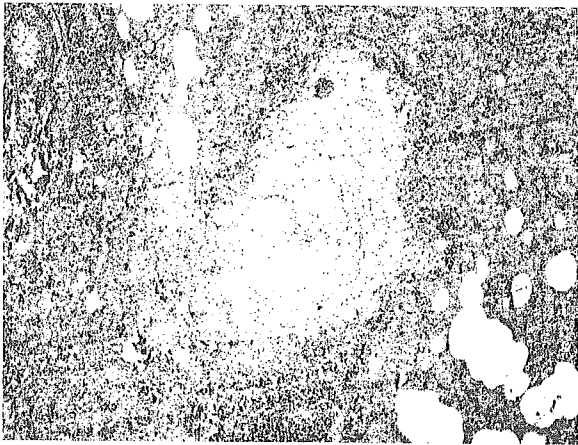


図4 喘息患者の肺末梢気道組織における炎症細胞

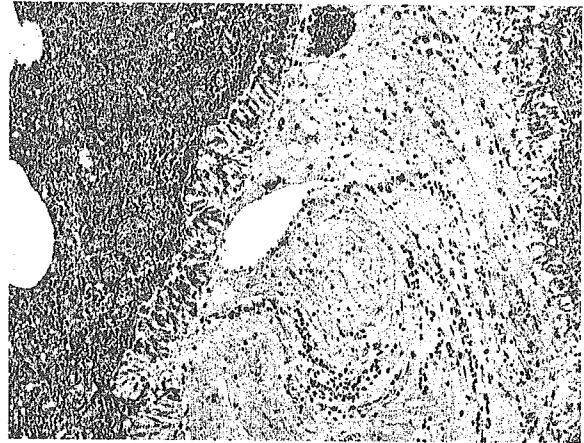


図5 喘息患者の肺末梢気道組織における基底膜肥厚と上皮杯細胞化

比較した結果では、MUC5AC, MUC2, MUC4などが増加しており、ムチン過産生の状態にあることが示されている。一方、杯細胞の総数と細胞ごとのムチン含量を検討すると、喘息患者では細胞ごとのムチン含量は健常者と変わらなかったが杯細胞数が増加しており、結果として全体のムチン量が増えているということが明らかになっている²⁾。

2. ムチン過分泌の要因—特に自律神経系の関与

2002年版のGINAでは、気道における粘液過分泌状態を、①粘液分泌細胞の異形成あるいは過形成状態と、②粘液産生細胞からの粘液分泌亢進、の二つの機序に分類している。後者の粘液分泌を亢進させる刺激としては、喫煙やアンモニアなどの環境因子や、局所神経ペプチドや迷走神経反射経路の活性化、そして最近では好中球エラスターゼ、マスト細胞キマーゼ、ロイコトリエン、ヒスタミンなど分泌を起こさせる炎症性メディエーターが注目されている。しかしながら分泌のメカニズムの詳細は必ずしも明らかになっていないことが多い。本稿では特に、自律神経系の過分泌へのメカニズムに関してわれわれが行ったモルモットでの検討成績を紹介する。

方法としては、モルモットを麻酔し開胸したのち、迷走神経を露出して電気刺激を加え、杯細胞からの粘液分泌状態を検討した。モルモットはもともと気道に杯細胞を発現しており、細胞内に種々の含量の粘液をもっている。迷走神経に刺激が加わり杯細胞からの粘液分泌が増加すると細胞質内のムチン含量が減少するために、この染色性が全体に低下することになる。そこでわれわれはこれをスコア化して自律神経系の杯細胞からの粘液分泌制御の有無を検討した³⁾。迷走神経に電気刺激を加えると刺激時間依存性にスコアが低下し、粘液分泌が増加していることが明らかになった(図6)。そこでどのような神経系を介しているかを検討するため、atropine, idazoxan, propranololを前処置して電気刺激を行い粘液分泌を比較検討した結果、図7に示すように atropine によって粘液分泌が完全に抑制されたことから、コリン作動性神経系の活性化が杯細胞の粘液分泌を介している

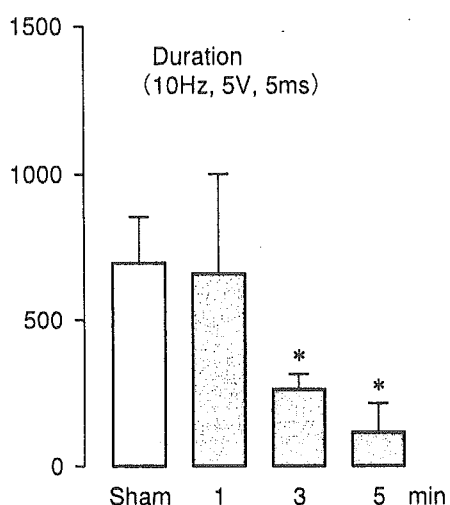


図6 迷走神経電気刺激時のムチン染色スコア (文献3より引用)
*: sham 刺激に対して有意差があることを示す

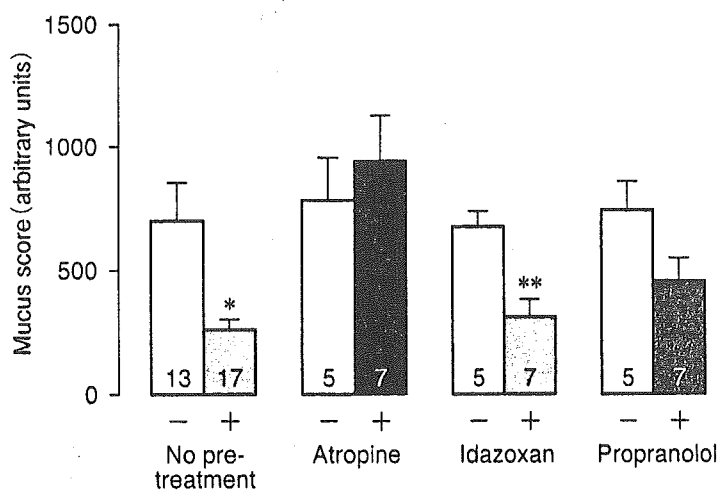


図7 各種 antagonist 前投与による粘液分泌の変化 (文献3より引用)

*, **: 対応する電気刺激なしのコントロールに対して有意差があることを示す

ことが示唆された。一方、モルモットにカプサイシンを前投与してサブスタンスPなどの神経ペプチドを枯渇させる状態にしてから迷走神経に電気刺激を加えると、非電気刺激の状態と差が認められなくなったことから、粘液分泌には神経ペプチドの放出、すなわち神経原性炎症も関与しているものと考えられた (図8)。

3. 杯細胞異形成・過形成に関する最近の知見

杯細胞の異形成や過形成がなぜ起こるかは長らく不明であったが、最近UCSFのNadelらのグループが注目されるいくつかのデータを報告している^{4,5)}。気道のアレルギー性炎症が起こりTh2優位になると、杯細胞異形成 (goblet cell metaplasia: GCM) が起こることが知られている。感作動物で

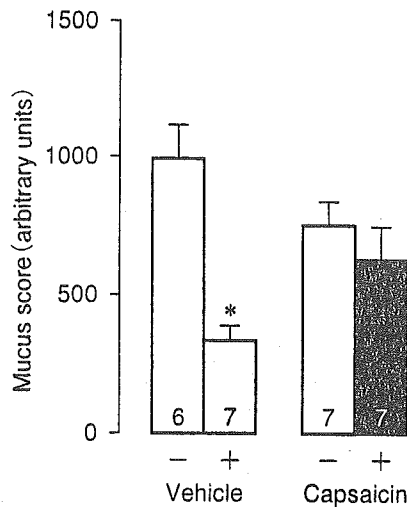


図8 カプサイシン前投与時の粘液分泌の変化 (文献3より引用)
*: 対応するコントロールに対して有意差があることを示す

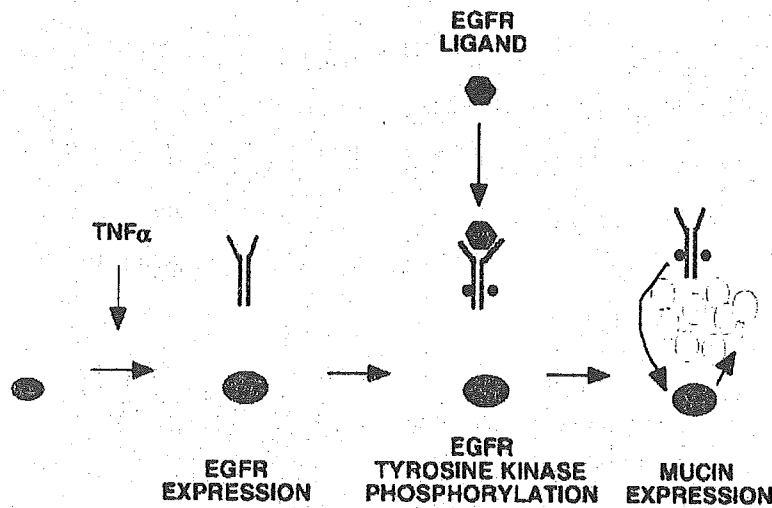


図9 杯細胞異形成仮説 (文献4より引用)

は気道の好酸球増多とGCMが認められるが、GCMの発現には好酸球は関与しないと報告されている。外部からTh2細胞を入れることによってGCMが起こってくるとの報告があり、また、Th2サイトカインであるIL-4, 5, 9, 13などがGCMを起こすことが報告されているが、これらのサイトカインのうちIL-9だけが*in vitro*で直接的にMUC5ACを発現させる。IL-9はIL-4やIL-13とは異なり、下流にSTAT6の活性化を起こさない。このことは、IL-4やIL-13によって起こるMUC5ACの発現増加やGCMはIL-4やIL-13の直接的な作用ではなく、間接的な作用ではないかと考えられている。

GCMの機序の一つとして、図9に示すようなプロセスが考えられている⁴⁾。すなわち、気道上皮細胞がTNF- α などの刺激を受けることで細胞表面上にEGFレセプターを発現する。さらにこのEGFレセプターを刺激するTNF- α などのリガンドがレセプターに刺激を加えることによって、チロシンキナーゼリン酸化が起こり、このメッセージが核に伝わってムチン遺伝子の発現、ムチンの

分泌が起こり、杯細胞化が起こるといふものである。IL-13によるGCMは、抗IL-8抗体、cyclophosphamideやBIBXなどの阻害薬によって抑制される。このことから、Th2刺激によって生じたIL-13が上皮からIL-8を放出させ、流血中から好中球を呼び寄せる。この好中球が上皮細胞に作用することによってEGFレセプターが発現する。その結果GCMが起こるとKimらは推測している⁵⁾。喘息患者の上皮組織や平滑筋、粘膜下腺の免疫染色においてEGFレセプターの発現増強が確認されており、EGF活性化が粘液分泌や異形成に関与している可能性を示唆している⁶⁾。

4. 乳幼児喘息における粘液分泌細胞の役割

乳児期喘鳴例の大半は年長児の喘息へ移行せず、過半数がアウトグロースすることが知られている。したがって、喘息における気道炎症、リモデリングの進展は小児と成人では異なる可能性がある。われわれは幼若動物におけるアレルギー性気道炎症の病像の特徴をモルモットを用いて検討し、抗原の反復曝露により生じる気道リモデリングは動物の成熟段階によって異なることをすでに報告した⁷⁾。すなわち、抗原反復曝露による末梢気道壁の肥厚は幼若動物では上皮を中心とする内壁が主であったのに対し、老齢動物では平滑筋層が中心であった。またBrdUの取り込みを指標とした細胞回転の検討から、幼若動物では老齢動物に比べて上皮細胞の新生が著明に亢進していることが判明した。今回は、BALB/cマウスを用いて、生後3日、体重2～3gの幼若群と生後8週、体重20～30gの成熟群に対しそれぞれにTh1あるいはTh2優位となるような感作を行い、気道炎症にどのような差異が生じるかを検討した。一般に成熟マウスでは10 μ g程度のオブアルブミン投与ではTh2優位となり、1000 μ gの大量ではTh1優位となることがいわれていることから、試験開始時、7日後、14日後に2用量のOA感作を行い、以降2.5%OAを反復曝露して21日目にOA特異抗体測定、気道過敏性検査、BAL、気道標本の採取を行い検討した。

その結果、成熟群においては10および1000 μ gのOA投与でIgEが著明に上昇したが、幼若群では10 μ g OA投与で若干の増加を認めただけであった。BAL中のIL-4については両群とも10 μ g曝露で上昇を認めたことからTh2優位の状態と考えられた。気道上皮の杯細胞化をアルシアンブルーとPASの二重染色で組織学的に評価したところ、成熟群においては10 μ g OA投与時によく染色されたが、1000 μ g投与時にはほとんど染色されなかった。これに対して幼若群では10 μ gでびまん性に染色され、著明な杯細胞化が認められたのに加え、興味深いことにTh1に傾いているはずのOA 1000 μ g投与においても杯細胞化が認められた。このことは、幼若動物ではTh2サイトカイン以外によっても杯細胞化が生じやすい可能性を示しており、気道粘液過分泌のメカニズムは小児と成人では異なることが示唆された。すなわち、乳幼児期の喘鳴では粘液過分泌状態となりやすい原因の一つとして、アレルゲンに対して粘液分泌細胞が過形成をきたしやすく、過分泌状態になりやすい可能性が示唆された。

おわりに

粘液分泌細胞をターゲットとした喘息の治療法の一つとして、杯細胞化を抑制する薬物療法が考えられる。すなわち、粘液分泌を制御する薬剤は気道粘液による気道閉塞を抑制するうえで有用である。杯細胞化や粘液過分泌のメカニズムは、最近ようやく解明され始めたばかりである。今後、これらの点について多くの知見が得られれば、喘息治療に有効な新たな薬物が開発される可能性がある。

文 献

- 1) Rose MC, Nickola TJ, Voynow JA. Airway mucus obstruction: mucin glycoproteins, MUC gene regulation and goblet cell hyperplasia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:533-7.
- 2) Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando R, Wu R, Hyde DM, Hotchkiss JA, Zhang Y, Novikov A, Dolganov G, Fahy JV. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:517-23.
- 3) Tokuyama K, Kuo H-P, Rohde JAL, Barnes PJ, Rogers DF. Neural control of goblet cell secretion in guinea pig airways. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1990;259:L108-15.
- 4) Takeyama K, Dabbagh K, Lee H-M, Agusti C, Lausier JA, Ueki IF, Grattan KM, Nadel JA. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3081-6.
- 5) Kim S, Shim JJ, Burgel P-R, Ueki IF, Dao-Pick T, Tam DC-W, Nadel JA. IL-13-induced Clara cell secretory protein expression in airway epithelium: role of EGFR signaling pathway. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 2002;283:L67-75.
- 6) Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y, Sato A, Takahashi T, Homma Y, Kawakami Y. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1907-12.
- 7) Ohki Y, Tokuyama K, Sato A, Nishimura H, Tabata M, Tomiyoshi K, Inoue T, Arakawa H, Kato M, Mochizuki H, Morikawa A. Maturation changes in airway remodeling after chronic exposure to ovalbumin in sensitized guinea pigs: role of the cell renewal of airway resident cells. *Pediatr Res* 2002;52:525-32.

気道リモデリング

Airway remodeling

徳山研一 Kenichi TOKUYAMA

定義あるいは概念

喘息は従来、種々の刺激に反応して可逆的な気道閉塞を繰り返す疾患と考えられてきた。しかし近年、病理学的検討が進み、軽症喘息例であっても、気道上皮細胞の剥離や脱落、好酸球やマスト細胞などの炎症細胞の気道粘膜への浸潤など、慢性の炎症性変化が認められることが判明した。このため、喘息は“気道の慢性炎症性疾患”と認識されるに至った。

また、これらの病変と同時に、気道上皮下の線維性肥厚、平滑筋の肥大、粘膜下腺の過形成・気道上皮細胞の杯細胞化、粘膜内血管の増生といった、気道組織のリモデリング (remodeling) が起きていることが判明した。これらの病変の喘息

の病態に果たす役割は不明な点が多いが、不可逆的で進行性の呼吸機能病変の原因となっている可能性がある。

慢性気道炎症とリモデリングの関係

気道の慢性炎症とリモデリング形成との関係の詳細は不明であるが、マスト細胞、リンパ球、好酸球、マクロファージなどの炎症細胞、また気道上皮細胞、平滑筋細胞などの気道構築細胞から遊離されるサイトカイン、ケモカイン、増殖因子などがその形成に重要と考えられている (図1)。

小児喘息における気道リモデリングの位置づけ

成人では喘息の長期罹患者において気道リモデリングが不可逆的で進行性の呼吸機能病変をきたすとされるが、小児、特に軽症から中等症の喘息ではエビデンスはない。また、小児喘息では疫学的に過半数は成人までに寛解することが知られ、気道リモデリングの小児喘息に果たす役割は今後の検討課題である。

将来の喘息治療への展望

喘息における気道リモデリングの形成機序の詳細、病態に果たす役割が明らかになれば、慢性気道炎症や気道リモデリングに対して、より効果的な喘息の管理・治療が行われる可能性がある。

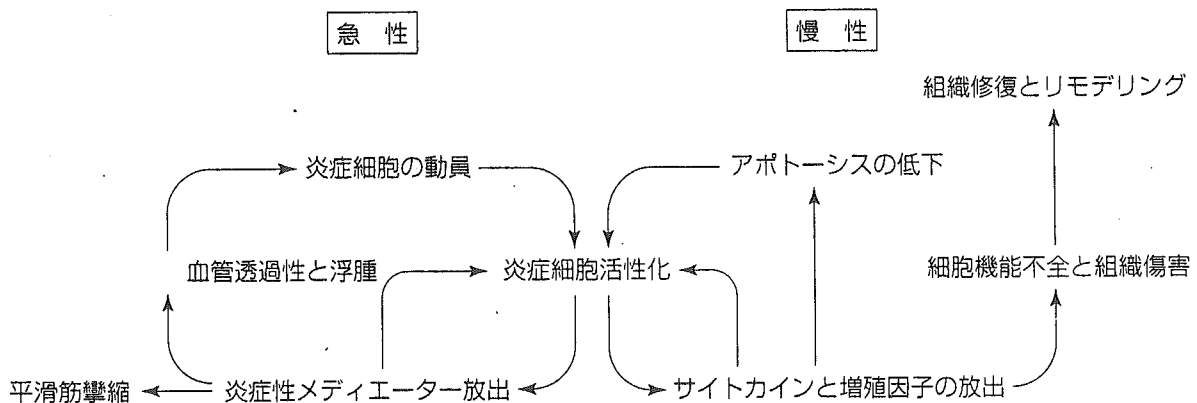


図1 慢性気道炎症とリモデリングの関係 (仮説)

(Bousquet J et al : Am J Respir Crit Care Med 161 : 1720, 2000 より引用)



気道ウイルス感染と喘息発症

やま だ ゆ み よし はら しげ み あり さか おさむ
山 田 裕 美 吉 原 重 美 有 阪 治 獨協医科大学小児科

要 旨

従来、気道ウイルス感染症は、気管支喘息の増悪因子として位置づけられてきた。しかし、近年、特に乳幼児の細気管支炎の主病原体であるRSV (Respiratory Syncytial Virus) が、喘息発症に関与しているとする考えが出てきている。生来下気道が脆弱であることや、アトピー素因を持つ場合、気道ウイルスに対する防御および排除機能が不十分であるために、ウイルス感染によって、容易に気道炎症、気道過敏性亢進をひきおこし喘息の発症につながる可能性が示されている。

はじめに

乳幼児におけるウイルス感染による反復性喘鳴は、日常診療で頻繁に経験する疾患である。従来より、気管支喘息と気道ウイルス感染は密接な関係にあることが示唆されているが、ウイルス感染による反復性喘鳴が、どの時点でどのような機序で気管支喘息の発症につながるのかについては、一定の見解が得られていない。一方で、小児気管支喘息の発症に関連性が高いとされる気道ウイルスとして、RSV (Respiratory Syncytial Virus, 以下RSVと略す) が昨今注目されている。

本稿では、RSVの喘息発症への関与を検討した疫学調査や、さらにウイルス側・宿主側からのアプローチを中心に言及し、RSVの喘息発症への関与の可能性について考えてみたい。

疫学的アプローチ

RSV感染症と喘息発症に関する疫学的なエビデンスは、RSVによる下気道感染症に罹患した患児を対象とした、長期的前方視的調査が多数ある。まずSigursらは、1歳未満のRSV細気管支炎にて入院した乳児を3歳まで追跡した。その結果、喘息の発症は23%であったが、RSV感染のない乳児では喘息の発症は1%にすぎな

Key Words

気道ウイルス感染

小児気管支喘息

Respiratory Syncytial Virus

喘息発症

表 RSVと喘息・アレルギー発現のリスク (文献2) より引用)

リスク要因	オッズ比 (95%信頼区間)		
	喘息	喘鳴	アレルギー感作
RSV細気管支炎	12.7 (3.4 ~ 47.2)	5.3 (2.2 ~ 12.5)	2.4 (1.1 ~ 5.5)
両親にアトピー歴	—	—	5.6 (1.7 ~ 18.4)
両親・片親に喘息歴	—	3.0 (1.2 ~ 7.8)	n. s.
男児	—	4.4 (2.0 ~ 9.8)	—
柔毛動物の屋内飼育歴	—	2.9 (1.3 ~ 6.6)	n. s.

かったり、さらに5年後に、彼らは7.5歳までの追跡結果を報告し、対象群と比較して喘息発症のリスク(オッズ比)が12.7、アレルギー感作のオッズ比も2.4と有意な上昇であったと示した²⁾。また、気管支喘息の家族歴とRSV細気管支炎罹患の有無での喘息発症率も検討している(表)。この結果、喘息の家族歴を有しさらに入院加療を要すRSV下気道感染によって、喘息発症のリスクが高くなることを示唆した。

一方で、Steinらは、出生時から13年間にわたる追跡調査を行い、3歳までにRSVに罹患した患児は、まったく罹患しなかった対象患児と比較して、反復性喘鳴のリスク(オッズ比)が6歳時点で4.3、11歳時点で2.4と差を認めるが、13歳時には対象群との差異を認めなかった³⁾。さらに、11歳時に行ったサルブタモール吸入による肺機能の改善にも差異を呈さなかった。また、アレルギー感作のリスクも増加しなかったことから、RSVは反復性喘鳴のリスクにはなるが、アトピー型喘息の発症因子ではないと結論している。しかし、この検討では、RSV感染の入院患児を対象としていない点を考慮しなければならない。

以上より、疫学的にRSV感染が喘息発症をもたらすかについては、綿密な調査に基づく前方視的な検討でも依然として結論が出ていない。しかしRSV下気道感染は、後の数年間の喘鳴持続のリスクファクターとなることは間違いないと考えられる。今後は、RSV感染に対する確実な予防方法のもとで、寄与因子の影響も考慮に

入れた喘息発症率の検討をすることが当面の課題であろう。

RSVの免疫原性と喘息発症の関連性

Welliverらは、喘鳴を伴う細気管支炎を呈しているRSV感染児では、鼻咽腔分泌液中のRSV特異的IgE抗体やヒスタミン濃度が有意に上昇し、IgEを介したアレルギー反応が関与している可能性を示した⁴⁾。しかし、特異的IgE抗体の存在がアレルギー疾患の発症とは限らず、この報告を契機に、RSVの免疫原性側からの検討が積極的に行われるようになった。まず、ホルマリン不活化RSVワクチン筋注を行ったマウスでは、野生型RSVを感染すると、肺胞洗浄液中のCD4陽性T細胞、IL-5、IL-13、IL-10、のTh2タイプサイトカインが増加し、IL-12は減少する⁵⁾。また、Openshawらは、RSVの表面蛋白のひとつであり、cell-adhesionをおこすG(glycoprotein)蛋白に対する特異的T細胞は、マウスではTh2機能をもつCD4陽性細胞であることを明らかにした。G蛋白を発現するワクシニアウイルス感染後に野生型RSVを感染させたマウスは、重篤な好酸球浸潤性の気道炎症をひきおこす。このことは、G蛋白がTh2タイプのT細胞応答を誘導することを示唆している⁶⁾。また、RSV感染症児における検討では、CD8陽性T細胞の減少、IFN- γ の低下を伴うTh1機能の低下、IL-4/IFN- γ の増加により、Th2優位に向かわせ

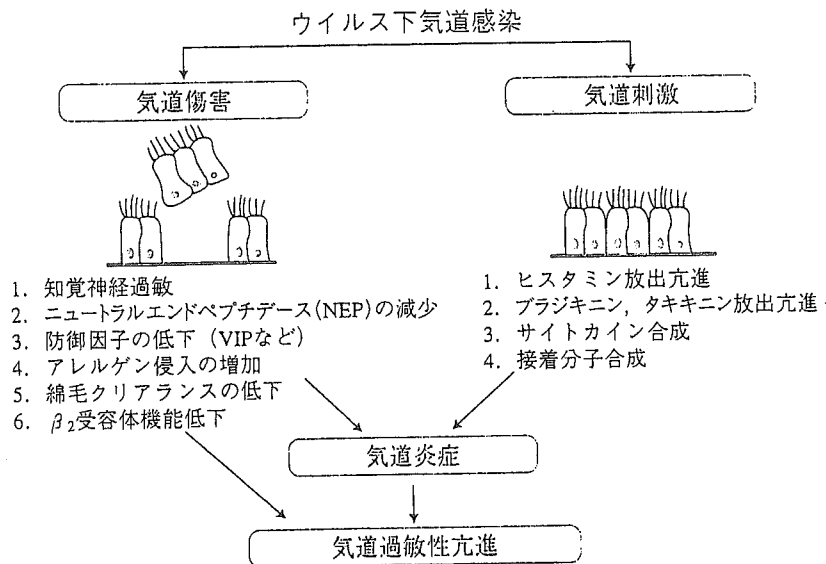


図1 ウイルス下気道感染による気道上皮傷害と気道過敏性の亢進
(文献10)より引用)

るとしている⁷⁾。重症のRSV下気道感染に罹患した患児において、RSV特異的IL-4産生T細胞が高率に認められることは興味深い⁸⁾。

RSV感染による細気管支炎の病態は、急性期の気道上皮傷害やさまざまな炎症性サイトカイン、ケモカインが産生され、気管支喘息と類似した病態の形成に関与していることが明らかになっている。筆者らは、RSVによる急性細気管支炎で入院した患児31名の吸引痰を採取し、気道上皮傷害の指標となる気管支上皮細胞の集塊：Creola bodyの有無を検討した。その結果、74%の患児の痰中にCreola bodyを認め、RSVによる気道上皮細胞の剥離が高頻度に出現することが示唆された⁹⁾。気道上皮細胞が剥離することにより、知覚神経過敏による神経ペプチド(タキキニン)の放出で神経原性炎症がひきおこされ、気道過敏性を亢進させる。また、気道のバリアー機能の低下による物質透過性の亢進、線毛機能低下による異物排除能の低下が容易に気道炎症反応を促すことになる¹⁰⁾¹¹⁾(図1)。好酸球の活性化の指標であるECP(eosinophil cationic protein)値についての検討では、RSVの細気管支炎での血清、鼻咽頭分泌液中で高値を示し、その後の喘息発症の予知に有用との報

告¹²⁾、または有用でない¹³⁾とする報告がある。さらに、BonvilleらはRSV感染児の鼻咽頭分泌液中で、好酸球や好塩基球、リンパ球などの炎症細胞を誘導するケモカイン(RANTES, MIP-1 α , MCP-3)が有意に高値になることを示している¹⁴⁾。したがって、RSV感染は、これらケモカインの強力な刺激因子であり、気管支喘息と同様の主要な気道炎症細胞が活性化・誘導されていると考えられる。

宿主側素因と喘息発症の関連性

RSV下気道感染により、全例が喘息を発症するわけではないことは明らかである。早産児や慢性肺疾患児にRSV感染の重症例が多いことは知られているが、成熟児においても、生来肺機能が脆弱な乳児においても、ウイルス性細気管支炎を発症しやすく、少なくとも生後3年間は反復する喘鳴を呈しやすいことが報告されている¹⁵⁾。最近、Prescottらによって、出生後から2歳までの前方視的検討で、正常児では生下時の高いIL-4産生能が感染を契機に減少するのに対して、アトピー児ではIL-4からIFN- γ への転換がうまくいかない可能性があることが示され

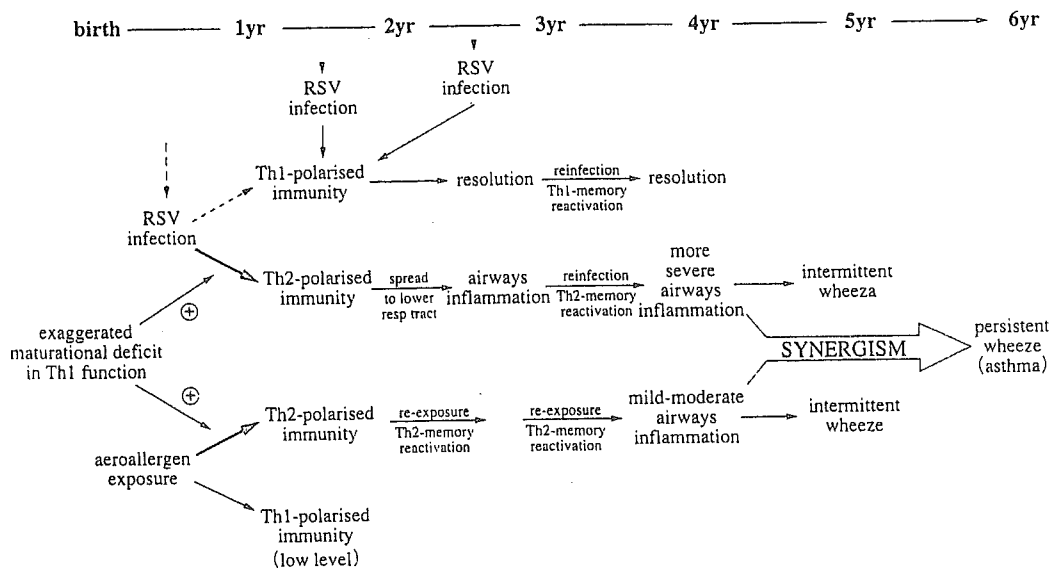


図2 RSV感染と喘息の発症機序—Th1-Th2細胞分化の視点から—(文献19)より引用

た¹⁶⁾。このことは、胎内または生後早期の初期免疫応答 (innate immunity) が、その後の適応免疫応答 (adaptive immunity) に重要な影響を与え、感染防御能の低下と、気道アレルギー疾患発症との関連性を示唆している。また、IgE抗体を産生しやすいラットでは、ウイルス感染後に喘息に類似した病態を示し、肺胞洗浄液中のNK細胞からのIFN- γ 産生障害が認められた¹⁷⁾。さらに、アレルギー感作を行ったマウスにRSVを感染させると気道過敏性の亢進や、肺でのRSV量の増加が認められる報告もある¹⁸⁾。

以上より、アトピー素因の存在下では、RSV感染に対するウイルス排除機能が不十分であり、容易に気道炎症、気道過敏性亢進をひきおこし、アレルギー感作の促進によってアトピー型喘息の発症につながっていく可能性が考えられる。アトピー素因がなくても、なんらかの理由で、正常なinnate immunityの応答が得られない場合も同様の病態になるのかもしれない。Slyらは、Th1-Th2細胞分化の視点からみた、RSV感染と喘息の発症についての仮説を図2のように示している¹⁹⁾。

RSVの予防は喘息発症予防につながるか

RSV感染症の予防薬として、ヒト型化抗RSVモノクローナル抗体が登場し、早産児や慢性肺疾患児などのハイリスク児における予防効果が確認されている。しかし、喘息発症を予防できるかどうかの報告はまだない。

一方で、Wenzelらは、RSVに対する高力価の免疫グロブリン療法を約10年前に行った少数例のハイリスク児の、喘息の発症予防効果を検討した。その結果、予防投与を受けていないハイリスク児の対照群と比較して、投与群ではRSV下気道感染症が予防されたとともに、良好な呼吸機能 (FEV_{1.0}/FVC) を呈し、喘息発作頻度・学校欠席日数が有意に少なかった²⁰⁾。今後は、アトピー素因の有無による大規模な調査が必要と考えられる。

新しい気道ウイルス感染の可能性

2001年に新しい気道ウイルス・metapneumo virusがオランダで発見された²¹⁾。5歳までにはほぼ100%がこのウイルスに初感染し、反復性の

細気管支炎や肺炎, 上気道炎を呈するため, RSVの臨床的特徴と類似している. したがって, RSV以外の未知なる気道ウイルスも, 喘息発症に重要な役割をもっている可能性が考えられる.

おわりに

気道ウイルスは, 喘息発症のトリガーを考えると, まったく興味の尽きない微生物である. 今後のウイルス感染の診断技術の進歩や予防法, あるいは治療法の確立が, 喘息発症機序の解明のカギを握っている可能性は高く, さらなる研究の集積に期待したい.

◎文 献

- 1) Sigurs N, Bjarnason R, Bjorksen B et al.: Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 95:500-505, 1995
- 2) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F et al.: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1501-1507, 2000
- 3) Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al.: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354:541, 1999
- 4) Welliver RC, Wong DT, Ogra PL et al.: The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 305:841-846, 1981
- 5) Waris ME, Tsou C, Erdman DD et al.: Respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with predominant Th2-like cytokine pattern. *J Virol* 70:2852-2860, 1996
- 6) Openshaw PJM, Clarke SL, Record FM: Pulmonary eosinophilic response to respiratory syncytial virus infection in mice sensitized to the major surface glycoprotein G. *Int Immunol* 4:493-500, 1992
- 7) Roman M, Calhoun WJ, Diaz PV et al.: Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Respir Crit Care Med* 156:190-195, 1997
- 8) Pala P, Bjarnason R, Openshaw PJ M et al.: Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Resp J* 20:346-382, 2002
- 9) 山田裕美, 吉原重美, 有阪 治・他: RSウイルスによる気道上皮傷害と乳児喘息の関連性. *日本小児アレルギー学会誌* 16:421, 2002
- 10) 吉原重美, 有阪 治: 気管支炎と神経ペプチド. *小児科臨床* 55:453-460, 2002
- 11) Piedimonte G, Simoe EAF: Respiratory syncytial virus and subsequent asthma: one step closer to unraveling the Gordian Knot? *Eur Resp J* 20:515-517, 2002
- 12) Pifferi M, V Ragazzo, G Baldini: Eosinophil cationic protein in infants with of respiratory syncytial virus bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 31:419-424, 2001
- 13) Oymer K, Bjerknes R: Is serum eosinophil cationic protein in bronchiolitis a predictor asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 9:204-207, 1998
- 14) Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB: Macrophage inflammatory protein-1 α and RANTES are present in nasal secretions during ongoing upper respiratory tract infection. *Pediatr Allergy Immunol* 10:39-44, 1999
- 15) Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM et al.: Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Group Health Medical Associates. Am Rev Respir Dis* 143:312-316, 1991
- 16) Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T et al.: Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 353:196-200, 1999
- 17) Mikus LD, Rosenthal LA, Sorkness RL et al.: Reduced interferon-gamma secretion by natural killer cells from rats susceptible to postviral chronic air-

- way dysfunction. Am J Respir Cell Mol Biol 24: 74-82, 2001
- 18) Matsuse H, Behera AK, Mohapatra SS et al.: Recurrent respiratory syncytial virus infections in allergen-sensitized mice lead to persistent airway inflammation and hyperresponsiveness. J Immunol 164:6583-6592, 2000
- 19) Holt PG, Sly PD: Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities. J Exp Med 196:1271-1275, 2002
- 20) Wenzel SE, Gibbs RL, Simoes EA et al.: Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. Am J Med 112:627-633, 2002
- 21) van den Hoogen BG, de Jong JC, Osterhaus AD et al.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 7:719-724, 2001

著者連絡先

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学小児科
山田裕美

第36回日本小児呼吸器疾患学会のお知らせ

会 期 2003年11月22日(土)～23日(日)
会 場 徳島文理大学国際会議室・ほか
会 長 多田羅勝義(国立療養所徳島病院)
演題締切 2003年8月31日
招請講演 Pediatric Noninvasive Mechanical Ventilation
Prof. John R Bach (New Jersey Medical School, USA)
招待講演 The Etiology of Lower Respiratory Infectious Disease in China
Prof. HU Yiji (Beijing Children's Hospital)
特別講演 学校に於ける医療行為 横田雅史(愛知みずほ大学, 前・文部科学省)
シンポジウム ①小児呼吸機能検査, ②小児気管支喘息の外来管理

問い合わせ先 〒776-8585 徳島県麻植郡鴨島町敷地 1354
国立療養所徳島病院小児科
TEL 0883-24-2161 FAX 0883-24-8661
e-mail: kon@iikoto.com

下気道ウイルス感染と喘息発症

Lower airway viral infection and development asthma

吉原重美 山田裕美 有阪 治 (獨協医科大学小児科学教室)

Shigemi YOSHIHARA, Yumi YAMADA and Osamu ARISAKA

◎近年、気道ウイルス感染は気管支喘息の増悪因子のみならず発症因子としても注目されている。とくに、乳幼児の細気管支炎の主病因であるRSウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)が喘息発症に関与すると考えられている。RSV感染の喘息発症には、胎外因子としてのウイルスの気道への直接作用以外に、患児のウイルス感染の影響を受けやすい遺伝的体質、すなわちアトピー素因、気道の脆弱性、感染防御機能低下などの胎内因子も深く関連する。胎内因子をもつ児は、ウイルス気道感染により容易に気道炎症・気道過敏性亢進を引き起こし喘息を発症させる可能性が高い。



気道ウイルス感染, RSウイルス, ライノウイルス, 小児気管支喘息, 喘息発症

気管支喘息はしばしば気道ウイルス感染により急性発作が誘発される。また、気道ウイルス感染は喘息発症の危険因子としても注目されている。一方、小児の喘息は2歳までの低年齢において50%以上が発症する。そこで、同時期の気道ウイルス感染でもっとも頻度の高いRSウイルス(respiratory syncytial virus: RSV)が喘息の発症に影響を及ぼすと考えられている。すなわち、RSVによる細気管支炎から喘息への進展には、図1に示すようにウイルスの気道への直接作用による気道上皮傷害などの胎外因子や宿主側、乳児のウイルスの影響を受ける遺伝的体質、すなわちアトピー素因、気道の脆弱性、気道ウイルス感染防御機能低下などの胎内因子の両者が関連する。

本稿ではRSVを中心に、下気道ウイルス感染と喘息発症についての疫学的・組織学的・免疫学的アプローチによる成績を概説する。

疫学からみた喘息の発症における気道ウイルス感染の関与

RSV感染と喘息発症に関連する疫学的なエビデンスは、RSV気道感染症に罹患した患児を対象に、prospectiveな追跡調査が多数報告されている。近年、スウェーデンで発表されたSigursら¹⁾による

Tuscon コホート研究では、乳児期に入院を要したRSV細気管支炎群は、対照群と比較して7歳半での喘息、喘鳴の発症率に有意な高値を認めた。また多因子解析の結果では、RSV細気管支炎の罹患はアトピーの家族歴と比べてさらに強い喘息の危険因子であることが示された(図2)。さらに、疫学的手法により喘息の家族歴とRSV感染の関連を調べたところ、図2に示すように両因子が重複すると喘息の罹患率はさらに上昇することが示された。

またSteinら²⁾は、3歳までにRSVに罹患した患児は対照群と比較して反復性喘鳴のリスク、すなわちオッズ比が6歳および11歳では有意な高値を示したが、13歳時では差異を認めなかったことを報告している。また、RSV下気道感染群において、6歳および11歳時では血清IgEの上昇と関連しておらず、RSVは反復性喘鳴の危険因子であるが、アトピー型喘息の発症因子ではないと結論している。しかし、この研究では入院の必要な重症のRSV感染は含まれていないことを考慮する必要がある。また、Sigursら¹⁾の報告と比べて対象のRSV気道感染児の年齢にも違いがある。

最近、年長児において喘息の増悪を引き起こす

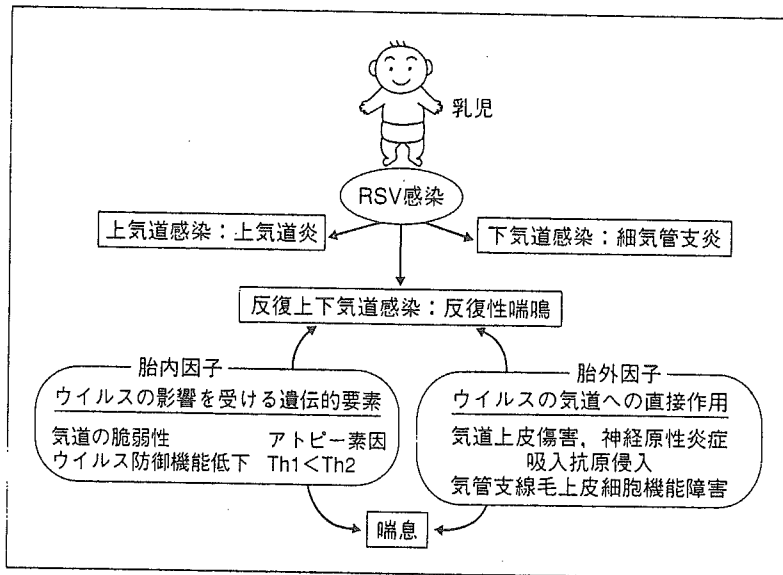


図 1 RSV 感染が喘息発症に関連する胎内因子と胎外因子

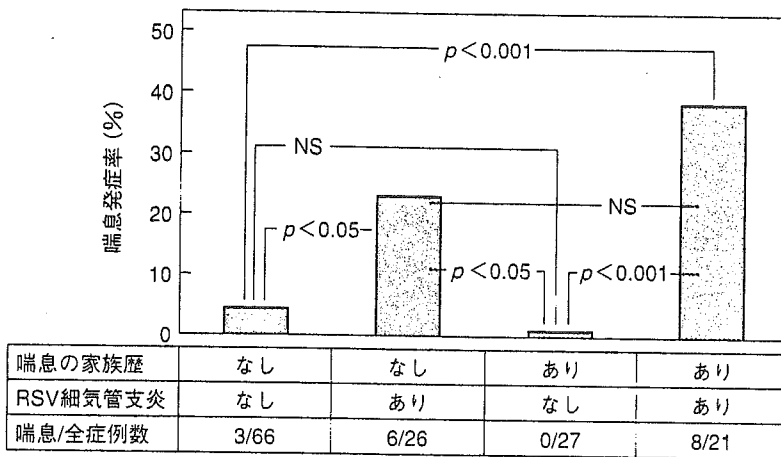


図 2 喘息の家族歴と RSV 感染の関係¹⁾

もっとも重要なウイルスのひとつとして知られているライノウイルス (RV) の喘息発症との関連が報告されている³⁾。その研究では、乳児期に喘鳴で入院した小児患者を対象に追跡調査を実施したところ、乳児期の RV による喘鳴が早期学童期における喘息発症と関連することが示された。

以上の疫学的な検討から、乳児期における RSV や RV 下気道感染で入院を要する児は、これらの気道ウイルス感染が数年間の長期にわたる反復性喘鳴の危険因子であることは間違いない。また、これらの気道ウイルス感染はアトピー素因などの胎内因子とともに喘息の発症に密接に関連することが考えられる。

胎外因子としての喘息発症における気道ウイルス感染の関与

1. ウイルス感染による神経原性炎症と気道上皮傷害

パラインフルエンザウイルスは気道上皮剥離などの強い気道上皮傷害を引き起こす⁴⁾。この傷害により粘液線毛輸送系のほかに、化学伝達物質を分解する機能を有する、ヒスタミン分解酵素・ヒスタミン N・メチルトランスフェラーゼ (HMT)、ロイコトリエン C4 分解酵素・ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、ロイコトリエン D4 分解酵素アミノペプチダーゼ、サブスタンス P 分解酵素・ニュートラルエンドペプチダーゼ (NEP) などの合成が阻害され、気道上皮細胞の役割が破綻して気道炎症が増強する。また、気道上

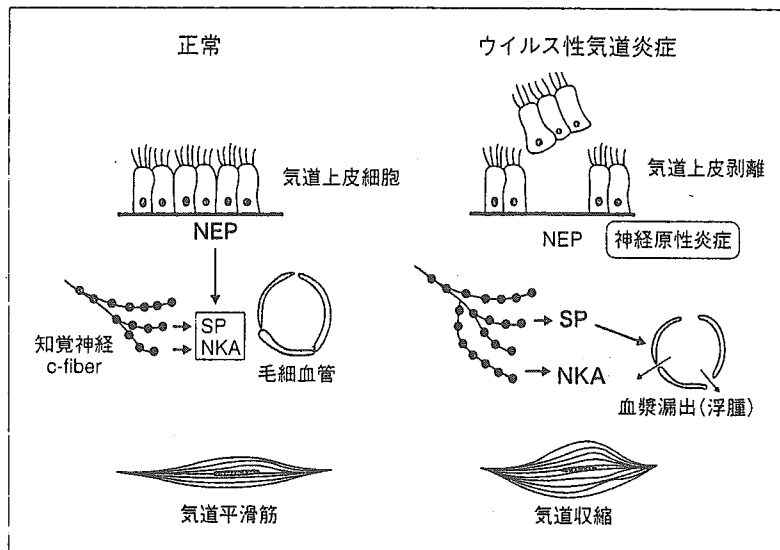


図3 気道ウイルス感染による気道上皮傷害と神経原性炎症⁵⁾
 NEP: ニュートラルエンドペプチダーゼ, SP: サブスタンス P,
 NKA: ニューロキニン A.

皮剥離により抗原, タバコの煙, 冷氣などの気道刺激物質の侵入が容易となる^{4,5)}.

パラインフルエンザウイルスであるセンダイウイルスをラット鼻腔内へ投与すると5日後には下気道上皮の著明な傷害を起し, 上皮細胞の剥離・脱落を認める. この時点で, NEPの低下により冷氣吸入刺激による気道炎症や気道収縮は増強する⁴⁾. また, Piedimonteら⁶⁾はラットにおいて, RSV感染により気管支粘膜のサブスタンスPと親和性の高いNK₁受容体発現がアップレギュレーションされることを報告している. また, RSVは気道拡張系に関与する非アドレナリン非コリン作動性抑制神経(i-NANC)の働きを低下させ, 気道収縮系に関与する非アドレナリン非コリン作動性興奮神経(e-NANC)の働きを増強させる報告もある⁷⁾. さらにラットにおいて, 抗RSVヒト化モノクローナル抗体(Palivizumab)のRSV感染前後の処置において, 両者とも気道の知覚神経を刺激するカプサイシンによって起こる下気道の神経原性炎症を抑制する成績が示されている⁸⁾. これらの成績は, 図3に示すように気道ウイルス感染は気道上皮傷害を起し, 上皮剥離によるNEPの減少によりサブスタンスPやニューロキニンAなどのタキキニンを容易に放出させる. その結果, 神経原性炎症が増強し, 気道収縮や浮腫を惹起することが示唆される.

2. RSVによる気道上皮傷害と乳児喘息

喘息の気道炎症により特異的に出現する気道上皮細胞の集塊であるクレオラ体(Creola Body: CrB)は, ウイルス感染の合併が多い2歳以下の乳児喘息に多く認められる. 1年間65例の小児喘息患者を対象に, CrBの有無でCrB陰性群26例, 陽性群39例に分けて検討を行った. その結果, 家族歴やRASTスコア, 総IgE値には両群間に有意差は認めなかったが, CrB陽性群は年齢が有意に低く, 乳児喘息で気道上皮剥離を起しやすいたことが明らかになった⁹⁾. また, RSV細気管支炎で入院した患児でもCrBが出現し, CrB陽性群はCrB陰性群と比較してその後の喘鳴が有意に持続あるいは反復して認められ, 乳児喘息への移行率が高い成績が示唆された^{9,10)}.

3. 気道ウイルス感染による免疫学的反応と喘息

Welliverら¹¹⁾は, 喘鳴を伴う細気管支炎を呈しているRSV感染児では鼻咽腔分泌液中のRSV特異的IgE抗体やヒスタミン濃度が有意に上昇し, IgEを介したアレルギー反応が関与している可能性を報告した. さらに, このRSV特異的IgE抗体が, 繰り返される喘鳴を予測できることを示した¹²⁾. またSigursら¹⁾は, 乳児期の重症RSV細気管支炎の既往のある患児は, 対照群と比較して7歳半において前述した喘息・喘鳴のみでなく吸入アレルギー特異IgE抗体陽性率が有意に高いこと

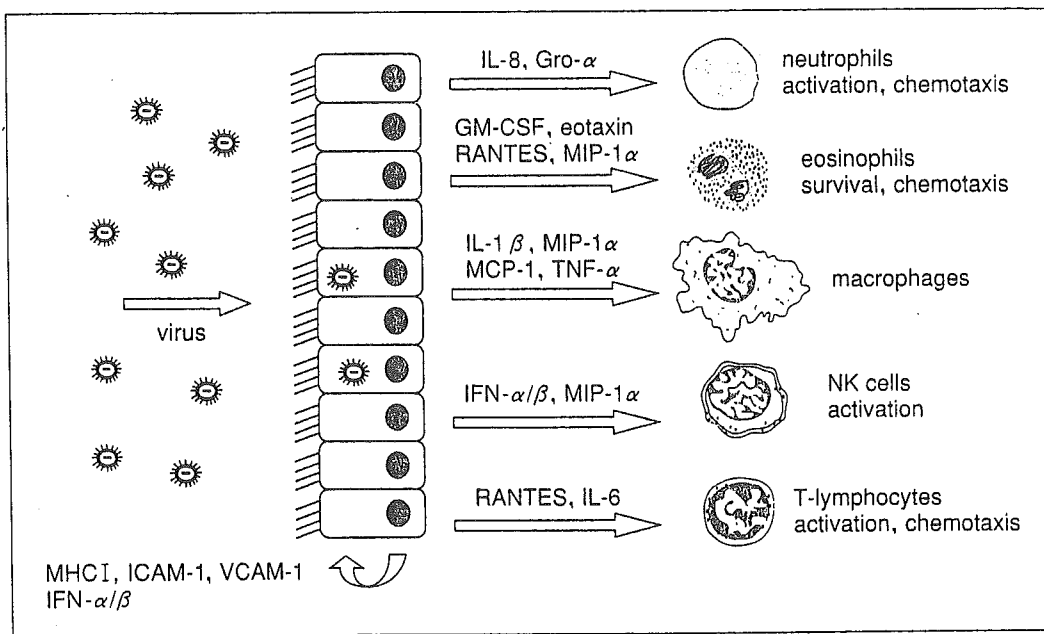


図 4 気道ウイルス感染による気道上皮細胞からの炎症性サイトカイン・ケモカインの放出と炎症細胞の遊走や活性化¹⁵⁾

を示した。

最近、RSV と喘息の発症について、Th1/Th2 バランスの免疫学的視点からの研究成績が多数報告されている。Openshaw ら¹³⁾は、RSV の表面蛋白のひとつであり、cell-adhesion を起こす G 蛋白に対する特異的 T 細胞は、マウスでは Th2 機能をもつ CD4 陽性細胞であることを明らかにした。G 蛋白を発現するワクシニアウイルス感染後に野生型 RSV を感染させたマウスは、重篤な好酸球浸潤性の気道炎症を起こす。この成績は、G 蛋白が Th2 タイプの細胞を誘導することを示唆している。また Roman ら¹⁴⁾は、RSV 感染児では CD8⁺T 細胞の減少、IFN- γ の低下を伴う Th1 機能の低下、IL-4/IFN- γ 比の増加により Th2 優位に傾くことを示している。

気道ウイルス感染が起こると、図 4 に示すように気道上皮細胞から多くの炎症性サイトカインが放出され、喘息と関連のある炎症細胞である好中球や好酸球の遊走や活性化が起こり、気道炎症や気道過敏性の亢進を惹起する¹⁵⁾。

胎内因子からみた喘息発症における気道ウイルス感染の関与

1. RSV 下気道感染により反復喘鳴を起こしやすい乳幼児

RSV 下気道感染により全例が喘息を発症するわ

けではない。早産児や慢性肺疾患児に RSV 感染の重症例が多いことは知られている。また Martinez ら¹⁶⁾は、生来肺機能が脆弱な乳児においてもウイルス性細気管支炎を発症しやすく、RSV による細気管支炎の既往児はその後すくなくとも 6 歳まで、反復喘鳴を呈しやすいことを示している。

2. 気道ウイルス感染とアレルギーによる気道炎症の相乗作用

Prescott ら¹⁷⁾は、正常児では生下時の高い IL-4 産生能が感染を契機に減少するのに対して、アトピー児では IL-4 から IFN- γ への転換がうまくいかないことを示した。Sly ら¹⁸⁾は、Th1-Th2 細胞分化の視点から図 5 のように、喘息発症における RSV 感染の関連についてひとつの仮説を提唱している。Th1 機能が低下している宿主(乳児)は、繰り返されるアレルゲンの曝露により Th2 反応が増強し気道炎症が進展する。一方、繰り返される RSV 感染により Th2 反応が増強し、アレルゲンの曝露の場合と同様に気道炎症が増強される。4 歳ごろから、これら両者の相乗作用により持続型の喘息へと移行していくと考察している。

3. 気道ウイルスに対する感染防御機能低下

小児気管支喘息発作の多くには RSV や RV 下気道感染が関与する。重症な喘息患者では抗ウイルス作用をもつ種々の分子が低発現であり、RSV

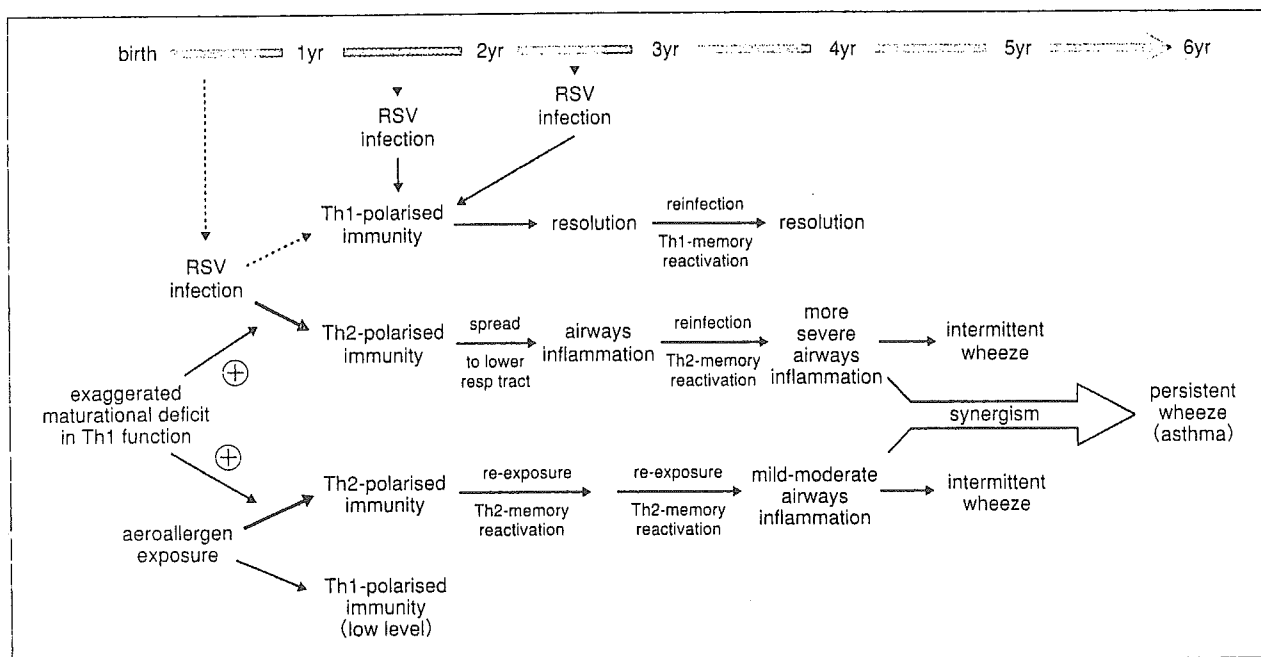


図 5 Th1-Th2 細胞分化からみた RSV 感染と喘息の発症機序¹⁸⁾

や RV 感染も遷延化しやすい¹⁹⁾。RSV がもつ 2 つの糖蛋白質のうち糖蛋白 F は、エンドトキシンと同様、Toll 様受容体 4 (TLR4) を強く刺激する。RSV 感染後のアレルギーあるいは喘息の発症に対する影響は、宿主(乳児)の TLR4 に対する RSV の感受性に左右される可能性がある。

RSV 気道ウイルス感染予防による喘息発症の阻止

近年、Bisgaard ら²⁰⁾は、RSV 細気管支炎後の経過に及ぼすロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)の影響を検討するために無作為化試験を実施した。RSV 細気管支炎で入院している 3~36 カ月の乳幼児患者を対象に、LTRA またはプラセボを 28 日間投与した結果、LTRA は RSV 細気管支炎後の呼吸器症状を臨床的に有意に改善することを示した。Wenzel ら²¹⁾は、RSV に対する高力価の免疫グロブリン療法を投与した児は対照群と比較して RSV 下気道感染症が予防されたと同時に、良好な呼吸機能を呈し、喘息発作頻度および学校欠席日数が有意に少なかったことを報告している。今後は、アトピー素因やウイルス感染防御機能低下などの宿主側の胎内因子を加味した Palivizumab による喘息発症予防の検討が重要と考える。

おわりに

本稿では、RSV を中心に下気道ウイルス感染による喘息発症の関与について、①疫学からみた気道ウイルス感染の関与、②胎外因子としての気道ウイルス感染の関与、③胎内因子からみた気道ウイルス感染の関与、④RSV 気道ウイルス感染予防による喘息発症阻止の可能性、について概説した。以上から、すくなくとも気道ウイルス感染が確実に関与するタイプの喘息があることが示唆される。今後、その発症解明において、さらなる研究の成果が期待される。

文献

- 1) Sigurs, N. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161** : 1501-1507, 2000.
- 2) Stein, R. T. et al. : *Lancet*, **354** : 541-545, 1999.
- 3) Kotaniemi-Syrjanen, A. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111** : 66-71, 2003.
- 4) Yoshihara, S. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **151** : 1011-1017, 1995.
- 5) 吉原重美・他 : *小児科臨床*, **55** : 453-460, 2002.
- 6) Piedimonte, G. et al. : *Am. J. Physiol.*, **277** (*Lung Cell Mol. Physiol.*, **21**) : L831-L840, 1999.
- 7) Larsen, G.L. et al. : *J. Pediatr.*, **135** : S21-S27, 1999.
- 8) Piedimonte, G. et al. : *Pediatr. Res.*, **47** : 351-356, 2000.
- 9) 吉原重美 : 乳児喘息の発症に及ぼす RS ウイルスによる細気管支炎の影響。厚生労働省免疫・アレ

ルギー等研究事業(班長：森川昭廣), 2003, pp.93-102.

10) 山田裕美・他：小児科診療, 66 : 1347-1352, 2003.

11) Welliver, R. C. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 305 : 841-846, 1981.

12) Welliver, R. C. et al. : *J. Pediatr.*, 109 : 776-780, 1986.

13) Openshaw, P.J.M. et al. : *Int. Immunol.*, 4 : 493-500, 1992.

14) Roman, M. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156 : 190-195, 1997.

15) Message, S. D. and Johnston, S. L. : *Eur. Respir. J.*,

18 : 1013-1025, 2001.

16) Martinez, F.D. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 332 : 133-138, 1995.

17) Prescott, S. L. et al. : *Lancet*, 353 : 196-200, 1999.

18) Holt, P.G. and Sly, P.D. : *J. Exp. Med.*, 196 : 1271-1275, 2002.

19) 齊藤博久：アレルギーの臨床, 22 : 837-842, 2002.

20) Bisgaard, H. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 167 : 379-383, 2003.

21) Wenzel, S. E. et al. : *Am. J. Med.*, 112 : 627-633, 2002.

●お知らせ●

■平成 15 年度風戸研究奨励金及び風戸奨励賞公募

財団法人風戸研究奨励会は、電子顕微鏡並びに関連装置の研究・開発及び電子顕微鏡並びに関連装置を用いた研究(医学, 生物学, 材料学, その他)に携わっておられる研究者に、下記により研究奨励金を差し上げたく存じます。

交付ご希望の方は、当財団宛申込用紙をご請求下さい。

【風戸研究奨励金】

1. 風戸研究奨励金(研究費助成)総額 4,000,000 円
 - ①応募資格：原則として満 40 歳以下の研究者を対象とします。
 - ②交付件数及び金額：選考委員会の選考結果によります。
(1 件 100 万円以内で約 4 名以内の方に贈呈する予定です)
 - ③応募締切日：平成 15 年 12 月末日(当日消印有効)
 - ④選考結果：平成 16 年 2 月中旬に各応募者にご連絡する予定です。
(奨励金の送付は平成 16 年 3 月上旬の予定です)
 - ⑤申込用紙：「風戸研究奨励金申込書」を当財団にご請求下さい。
2. 必要書類(書留にてご送付下さい。応募書類の返却はいたしません。)

①風戸研究奨励金申込書

②最近の主な論文 3 編の別刷各 9 部

但し、うち 8 部はコピーで可

(写真はオリジナルと同等のものを提出)

③推薦状 1 通

④履歴書 1 通

⑤業績リストと主要な業績の説明 1 通

3. 本奨励金による研究発表論文中には、ACKNOWLEDGMENT の明記をお願い致します。

本奨励金受給者は、所定の時期までに研究成果及び研究経費の会計報告をお願い致します。

【風戸奨励賞】

当財団では、平成 13 年度より「風戸奨励賞」を制定しました。本賞は当該年度、風戸研究奨励金受賞者のなかで、「応募の研究内容、業績リスト(主要な業績の説明)」をもとに、選考委員会において、これまでの研究が優れた業績に値すると認められ、さらに今後の研究成果が期待できると評価された研究者に「風戸奨励賞」を選考し、賞状を授与するものです。

連絡先

〒196-8558 東京都昭島市武蔵野三丁目 1 番 2 号
日本電子株式会社内 TEL 042-542-2106. FAX 042-546-3353

財団法人 風戸研究奨励会 事務局 高杯正行

RNA editing of interleukin-12 receptor β 2, 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion, associated with atopy

N. Kondo, E. Matsui, H. Kaneko, M. Aoki, Z. Kato, T. Fukao, K. Kasahara and N. Morimoto

Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Tsukasa-machi 40, Gifu 500-8705, Japan

Summary

Background The production of IgE in B lymphocytes is down-regulated by IFN- γ . IL-12 induces IFN- γ production by T lymphocytes and natural killer cells by binding to its specific receptor. RNA editing is a post-transcriptional modification.

Objective Here we show that the RNA editing of IL-12 receptor (R) β 2 is associated with atopy.

Methods Atopic patients and non-atopic healthy controls were studied. Fragments of IL-12R β 2 cDNA and genomic DNA were amplified and sequenced. Furthermore, the function of the IL-12R β 2 chain was investigated.

Results Sequence analysis of the cDNA clones representing IL-12R β 2 mRNA transcripts revealed a C-to-U conversion at nucleotide 2451 (Ala 604 Val) on exon 13 in some atopic patients. Surprisingly, sequence analysis of their genomic DNA showed no 2451 C-to-T (Ala 604 Val) mutation. We concluded that the observed C-to-U mismatch in the cDNA clone is due to a post-transcriptional modification, RNA editing. The C-to-U conversion was observed in 21 (20.6%) of 102 atopic patients, whereas this conversion was observed in only 4 (3.8%) of 104 non-atopic subjects ($P < 0.001$). IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) stimulated with IL-12 in the subjects with the C-to-U conversion was significantly lower than that in the subjects without the C-to-U conversion. In atopic patients with the C-to-U conversion, PBMCs faintly showed the tyrosine phosphorylation of Stat4, and the IgE production by PBMCs was not suppressed by IL-12 whereas it was suppressed by IFN- γ .

Conclusions The RNA editing of IL-12R β 2, 2451 C-to-U (Ala 604 Val) conversion causes impairment of the IL-12 signal cascade and the subsequent reduction in IFN- γ production, resulting in the impaired down-regulation of IgE production. This is the first report indicating that atopy is associated with RNA editing.

Keywords atopy, IL-12 receptor β 2, RNA editing

Submitted 30 December 2002; revised 8 August 2003; accepted 17 November 2003

Introduction

Atopy is characterized by enhanced immunoglobulin E (IgE) responses to common environmental antigens and leads to clinical disorders such as asthma, eczema and rhinitis. IL-4 promotes a class switch to IgE in B lymphocytes and Th2 CD4⁺T lymphocyte differentiation [1]. IgE production by B lymphocytes is down-regulated by IFN- γ that is one of the Th1 cytokines [1]. IL-12 induces IFN- γ production by T lymphocytes and natural killer (NK) cells by binding to its specific receptor [2–4].

The receptor of IL-12 is composed of two distinct subunits, β 1 and β 2, that assemble to form a high-affinity IL-12 receptor (R) complex [5]. While the β 2 chain of the IL-12R is expressed only in Th1 lymphocytes, the β 1 chain is expressed in both Th1 and Th2 lymphocytes. Thus, the expression of

both β 1 and β 2 chains accounts for the responsiveness of T lymphocytes to IL-12 and mediates Th1 lymphocyte differentiation [6]. On binding to its receptor, IL-12 induces activation of specific members of the Stat family of transcription factors, which then translocate to the nucleus and bind to genomic promoter regions. Stat4 is particularly important in this respect, since Stat4-deficient mice manifest impaired IFN- γ production [7]. Furthermore, the phenotype of the IL-12p40-deficient mouse is similar to that of the Stat4-deficient mouse [8]. We reported that reduced IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) following stimulation with IL-12 but not with phytohemagglutinin (PHA) is associated with the heterozygous IL-12 β 2 chain gene mutations, 1577 A-to-G (Arg 313 Gly), 2496 del 91, and 2799 A-to-G (His 720 Arg), in some atopic subjects [9].

RNA editing is a post-transcriptional modification that results in the generation of nucleotides within an RNA transcript that do not match the bases present within the genome [10]. Mammalian RNA editing events, often represented by cytidine-to-uridine (C-to-U) and adenosine-to-inosine

Correspondence: Prof. Naomi Kondo, Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Tsukasa-machi 40, Gifu 500-8705, Japan.
E-mail: nkondo@cc.gifu-u.ac.jp