



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和5年7月28日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

2型自然リンパ球を標的とした 新しい気管支喘息治療の提案

～CGRP 受容体拮抗薬（片頭痛治療薬）が喘息病態を改善する可能性～

【発表のポイント】

- 米国で片頭痛^{注1}治療薬として臨床応用されているCGRP^{注2}受容体拮抗薬リメゲパントは、2型自然リンパ球^{注3}を抑制することで、喘息モデルマウスの病態を改善させました。
- 喘息治療薬には自然免疫担当細胞を標的とした薬剤はなく、新しいカテゴリーの治療薬として期待されます。

【概要】

気管支喘息は今まで、特定の抗原に感作され、それに応答する獲得免疫^{注4}が主な原因と言われてきましたが、抗原刺激によらない自然免疫^{注5}の役割が大きいことが明らかになってきました。現在、喘息に対しては吸入ステロイド薬を中心とした標準治療が推奨されていますが、反応しない患者さんには他の治療選択肢が必要となってきます。私たちは今回、動物モデルにおいて CGRP 受容体拮抗薬が2型自然リンパ球を抑制し喘息病態を改善することを明らかにしました。この結果から、CGRP 受容体拮抗薬は、2型自然リンパ球を標的とした新しいカテゴリーの喘息薬として期待されます。

本研究は東北医科薬科大学薬学部 病態生理学教室により行われ（池 瑛莉奈（薬学研究科薬学専攻 博士課程3年）・河野資講師：いずれも筆頭著者、高橋知子教授：責任著者）、2023年7月11日、*International Immunopharmacology* にオンライン公開されました。

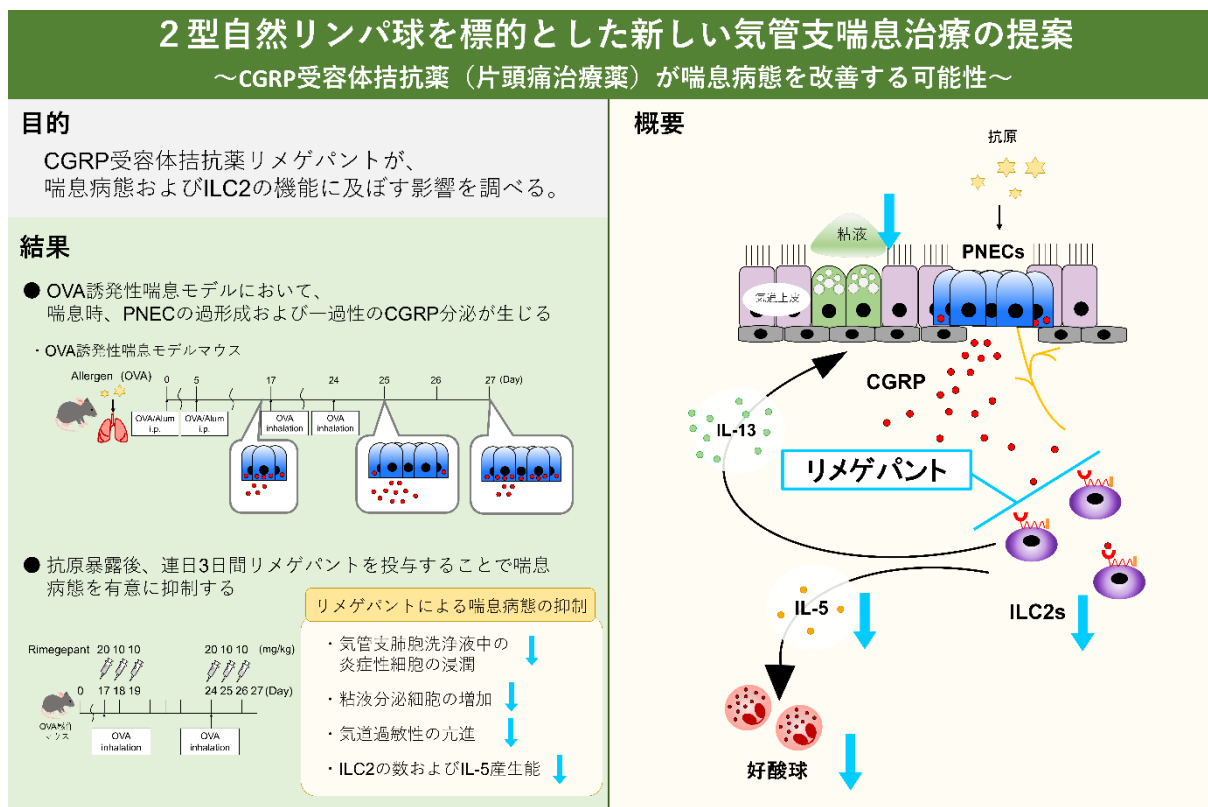
【研究背景】

気管支喘息は、獲得免疫担当細胞である Th1 細胞と Th2 細胞のバランスが崩れ、Th2 細胞優位になることにより発症すると考えられてきました。抗原により感作された Th2 細胞は IL-4、IL-5、IL-13 などのサイトカインを放出し、好酸球を中心とした炎症細胞浸潤や、気道過敏性の獲得、粘液分泌細胞の増加を引き起こします。一方、2010 年に茂呂らによって発見された自然免疫担当細胞のうち ILC2 は、Th2 細胞よりはるかに多くの IL-5 や IL-13 を持つことがわかり、喘息の病態に大きく関わっていることが明らかになってきました^{注6}。

さまざまな免疫細胞は免疫系とともに神経系によっても制御されています。ILC2 も神経伝達物質や神経ペプチドに対する受容体を発現し、これらを介して制御を受けることが明らかになっています。ILC2 を制御するアプローチとして ILC2 に発現している CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体) を標的とすることが有力な候補の1つに挙げられます。しかし、2型サイトカイン^{注7}の産生や細胞増殖の制御に関して促進的に働くのか、抑制的に働くのか、実験系の違いにより議論が分かれていました。

【研究内容】

今回私たちは、CGRP 受容体拮抗薬リメゲパントを喘息動物モデルに投与し、その治療効果を解析しました。初めに CGRP の血中動態、すなわち抗原吸入直後に肺神経内分泌細胞から CGRP が分泌され、血中 CGRP 濃度が一過性に高くなることを明らかにし、その動態に合わせたリメゲパントの投与プロトコールを作成しました。解析の結果、リメゲパント投与群では、好酸球の浸潤、気道抵抗値の低下、IL-5 の産生亢進などの喘息のパラメーターが改善されることが明らかになりました。続いて、ILC2 に対する効果を調べたところ、リメゲパント投与群では、溶媒投与群（コントロール群）に比較して、ILC2 の数と IL-5 産生を有意に抑制していることが明らかになりました。



【今後の展望】

今回実験に用いたリメゲパントは、低分子 CGRP 受容体拮抗薬（ゲパントと総称される）の一つで、米国では片頭痛に対する治療薬として既に臨床応用されています。本邦ではゲパントは未承認ですが、片頭痛薬として抗 CGRP 抗体および抗 CGRP 受容体抗体製剤が 2021 年に相次いで保険収載されています。今回の結果からリメゲパントに限らず、他の CGRP/ CGRP 受容体阻害薬にも同様の ILC2 抑制効果があることが推測されます。

また、今回の研究では喘息モデルマウスでの解析でしたが、今後、ヒトの喘息病態における有効性を評価する必要があります。片頭痛と喘息の有病率には相関があることがいくつかの疫学調査により報告されていますので、両方の疾患を合併し、なおかつ CGRP/ CGRP 受容体阻害薬をお使いの患者さんからの情報が役立つと考えられます。ILC2 は Th2 細胞に比較してステロイド治療に抵抗性であることが知られていますので、特にステロイドを中心とした現行の治療に反応しない患者さんにおいて、有力な治療選択肢の 1 つとして期待されます。

【論文名】

Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist suppresses allergic asthma responses via downregulation of Group 2 Innate Lymphoid Cells in mice

（日本語名）

カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬はグループ 2 自然リンパ球の抑制を介してアレルギー性喘息を抑制する

掲載紙：*International Immunopharmacology*

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110608>

【著者名】

池 瑛莉奈*、河野 資*、高橋健人、宮坂智充、高橋 知子（*共同第一著者）

【用語説明】

（注 1） **片頭痛**：片頭痛の原因は未だ解明されていないが、何らかの理由で血管が収縮し、その後急激に拡張することで三叉神経節を刺激され、三叉神経から CGRP が放出されることで、CGRP が硬膜で炎症を起こし、痛みや悪心、眠気などを引き起こすとされている。実際に、片頭痛が起きていない時に CGRP を注射で投与すると、片頭痛が起こったことが確認されている。

（注 2） **カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)**：37 個のアミノ酸から構成されるペプチドであり、三叉神経節ニューロンなどの一次知覚神経や神経細胞、神経内分泌細胞に局在する。CGRP の主な生理作用としては、摂食抑制作用、胃酸・胃液分泌抑制作用、血管拡張作用などが報告されている。

（注 3） **2 型自然リンパ球(ILC2)**：脂肪組織、肺、腸、皮膚、骨髄、脳、筋肉など全身

の様々な組織に存在する自然免疫担当細胞であり、抗原認識機構を介さずに活性化し、多量の2型サイトカインを産生する。寄生虫排除を担い、アレルギー病態にも深く関与するとされる。

- (注4) **獲得免疫**:病原体など異物の侵入後、数日以上を経て活性化される免疫応答。T細胞とB細胞からなるリンパ球によって担われ、抗原特異的に反応する。
- (注5) **自然免疫**:基本的な生体防御システムであり、病原体など異物の侵入後、短期間(24時間以内)に活性化される免疫応答。樹状細胞やマクロファージ、好中球などによって担われ、異物の貪食作用や獲得免疫細胞へ抗原提示を行う。
- (注6) Moro K, et al. *Nature* 2010., Klein Wolterink RGJ, et al. *Eur. J. Immunol.* 2012.
- (注7) **2型サイトカイン**:Th2細胞が産生するタンパク質であり、代表的にはIL-4, IL-5, IL-13を指す。現在は、好酸球, マスト細胞, ILC2などの細胞も産生するとされる。

<p>【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室 教授 高橋知子 講師 河野 資 TEL : 022-234-4181 (小松島) E-mail : byoutaiseiri@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>(取材に関すること) 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当 : 金子 (かねこ)、関根 (せきね) TEL : 022-727-0357(直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp</p>
--	---