

ミニレビュー

Interleukin 8 と気道炎症

井上 博雅

キーワード：気道上皮細胞，好中球，サイトカイン，緑膿菌

Airway epithelial cells, Neutrophil, Cytokine, *Pseudomonas aeruginosa*

はじめに

気道の分泌過多を伴う慢性気管支炎や気管支拡張症などの患者の喀痰中には、多数の好中球がみられるとともに、高濃度の好中球エラストラーゼが検出されることが知られている。好中球エラストラーゼは強力な気道分泌亢進作用を有するため¹⁾、この様なプロテアーゼを持つ好中球が気道へ浸潤する機序は以前より検討され、leukotriene (LT) B₄, C₅a, interleukin (IL) 1などの好中球遊走因子が喀痰中より検出されることが報告されている。しかし、これらの好中球遊走因子と好中球遊走活性との関連はほとんど検討されておらず、好中球が気道へ浸潤する機序は明らかではなかった。

炎症性サイトカインの一つである IL 8 は、CXC ケモカインの代表とされ、強力な白血球遊走能を持つ分子量 8 kD のポリペプチドである。IL 8 は、単球、マクロファージ、好中球、血管内皮細胞、上皮細胞などから産生・遊離される²⁾。肺においても、肺胞上皮細胞や気道上皮細胞は IL 8 を発現することが知られており^{3,4)}、気道炎症における IL 8 の関与が考えられる。本稿では、気道炎症の中でも好中球浸潤に注目し、気道炎症の成立機序における IL 8 の役割と IL 8 発現・産生の機序について概説する。

気道疾患における好中球浸潤と IL 8

慢性気管支炎や気管支拡張症患者の喀痰は、*in vitro* において好中球遊走活性をもつことが知られていた。IL 8 の同定とともに、これらの喀痰中には高濃度の IL 8 が検出され、*in vitro* での好中球遊走活性も抗 IL 8 中和抗体にて著明に抑制された (Fig. 1)⁵⁾。喀痰中に検出される濃度に相当する $10^{-9} \sim 10^{-7}$ M の IL 8 を *in vivo* でイヌ気道に注入すると、濃度依存性・時間依存性に気道内に好中球が集簇する⁶⁾。これらの結果は、慢性炎症性気

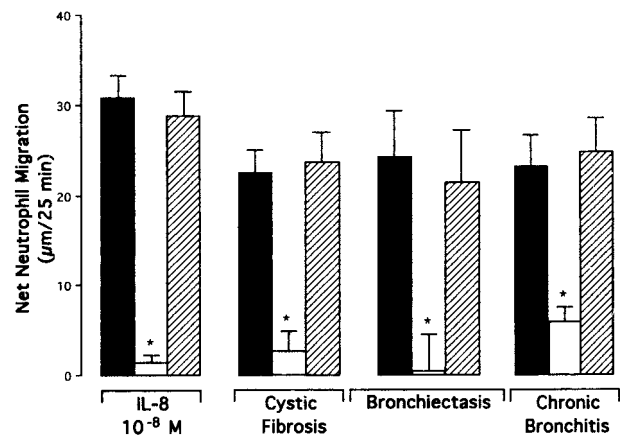


Fig. 1 Chemotaxis of neutrophils toward IL 8 and sputum supernatants from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and chronic bronchitis (solid bars) and inhibition by a monoclonal antibody to IL 8 (open bars) Sputum supernatants and a positive control consisting of recombinant IL 8 (10^{-8} M) were incubated for 30 min at 37 °C with the anti-IL 8 monoclonal antibody (open bars) and with a control antibody (solid bars) prior to assessing net neutrophil migration. For each patient group, n = 7; for IL 8 controls, n = 4. Data are mean values \pm SE. * p < 0.005 compared to migration to recombinant IL 8 and to sputum supernatants alone. [Ref. 5]

道疾患において、好中球の気道への浸潤に、IL 8 が主要な役割を担っていることを示していると考えられる。

びまん性汎細気管支炎患者の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中にも著しい好中球増加と高濃度の IL 8 が検出され、マクロライド剤投与による自他覚所見の改善とともに BALF 中の好中球と IL 8 が減少することが報告されている⁷⁾。*in vitro* の研究では、培養気道上皮細胞からの IL 8 の発現・産生がエリスロマイシンにより抑制されることが確認され^{8,9)}、びまん性汎細気管支炎におけるマクロライド療法の作用機序の一つと考えられている。

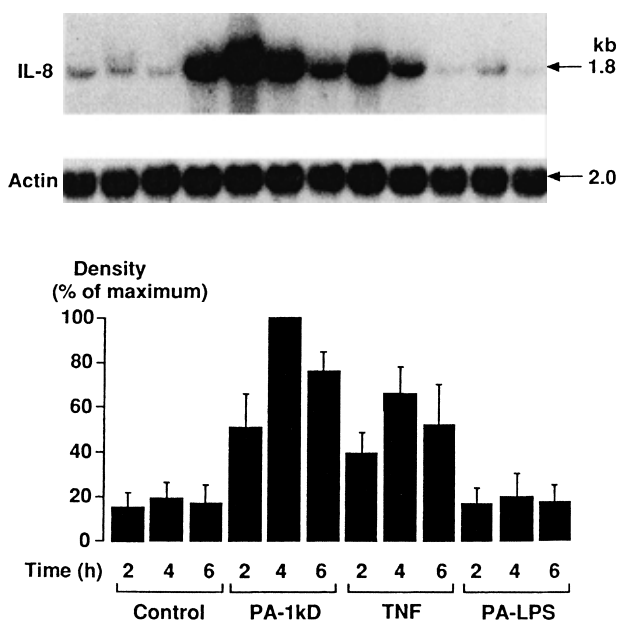


Fig. 2 Time-dependent IL 8 mRNA expression in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Primary tracheal epithelial cells were incubated with medium alone as control, 1 kD filtrate of *Pseudomonas aeruginosa* supernatant (PA 1 kD; 1:4 dilution) lipopolysaccharide from *Pseudomonas aeruginosa* (PA-LPS; 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) or tumor necrosis factor α (TNF; 20 ng/ml) for 2, 4, and 6 h. Total RNA was extracted, and subjected to Northern blot hybridization. The blot was hybridized with an IL 8 cDNA probe (top panel) and with a γ -actin probe (middle panel). The data shown are derived from a typical experiment. The bottom panel shows the densitometric study of IL 8 mRNA transcript levels. Data from three experiments are reported and expressed as % of maximum response; values are means \pm SEM. [Ref. 13]

では、どのような機序で気道局所での IL 8 発現・産生亢進が生じているのかであろうか。

細菌感染における気道炎症と IL 8

(1) 好中球浸潤における IL 8 の役割

細菌感染では局所に著明な好中球集簇がみられるが、細菌は直接好中球遊走因子として働く可能性のほか、細菌由来の物質が生体局所から好中球遊走因子を遊離させている可能性がある。我々も、外界に接している気道上皮細胞は、細菌などの刺激により IL 8 を遊離しているという仮説をたて、細菌感染モデルを用いた検討を行った。

緑膿菌菌体やその培養上清を培養ヒト気道上皮細胞に添加すると、好中球遊走活性を生じ、遊走活性は抗ヒト IL 8 中和抗体により抑制された。さらに、緑膿菌添加

により上皮細胞培養液中には IL 8 濃度が上昇したことより、緑膿菌産物は気道上皮細胞に作用し、IL 8 産生を亢進していると考えられた (Fig. 2)。この緑膿菌上清中の IL 8 産生に影響を与える物質は、加熱・蛋白分解酵素処理に安定で、分子量 1 kD 以下の未知の物質であった¹⁰⁾。その後、この物質は転写因子 (LasR) cofactor の *Pseudomonas* autoinducer (PAI) であることが確認されている¹¹⁾。PAI の他、IL 8 発現を亢進させる緑膿菌由来のものとしては、菌接着に関する pilin や flagellin 鞭毛, nitrite reductase などの報告がある^{11), 12)}。in vivo の実験系でも、緑膿菌の培養上清をイヌ気管灌流液内に注入すると、気管灌流液内に好中球が集簇し、IL 8 濃度が上昇する (Fig. 3)。この灌流液の好中球遊走活性も抗ヒト IL 8 抗体により抑制された¹³⁾。以上の、細菌による気道上皮細胞からの IL 8 発現亢進は、黄色ブドウ球菌, 大腸菌, インフルエンザ桿菌においても認められた。これらの成績は、細菌感染時の気道への好中球浸潤には IL 8 が重要な役割を担っていることを示している。

(2) IL 8 発現の局在性

in vivo で緑膿菌上清を気管支に注入すると、気管支内に好中球が集簇する。免疫染色と in situ hybridization を用いて、緑膿菌上清注入後の気道組織における IL 8 発現の局在性を検討すると、気道上皮細胞と気道内に集簇した好中球が IL 8 mRNA や IL 8 蛋白を発現していることが明らかとなった¹³⁾。手術により摘出されたヒト気管支を、in vitro で TNF α とインキュベートすると、気道上皮細胞に IL 8 mRNA の発現を認める¹³⁾。よって、気道炎症においては、主に気道上皮細胞と浸潤した好中球が IL 8 産生を行っていると考えられる。

(3) 好中球由来の IL 8

さらに、この好中球から遊離される IL 8 の役割と好中球での IL 8 発現の過程をみても、気道上皮細胞や好中球からの IL 8 産生に影響を与えない接着因子抑制剤 (NPC-15669) は、緑膿菌によるイヌ気管内への好中球遊走及び IL 8 濃度上昇を著明に抑制した (Fig. 3)¹⁴⁾。すなわち、気道内に遊走した好中球も IL 8 を産生することによりさらに局所での IL 8 濃度を上昇させ、気道炎症を進展させている。また、気管内に IL 8 を投与して集簇させた好中球では IL 8 発現亢進は観察されなかった。末梢血から分離した好中球を緑膿菌上清でインキュベートすると IL 8 が発現するが、これは lipopolysaccharide (LPS) に依存し、上皮細胞に作用する分子量 1 kD 以下の物質 (PAI と考えられる) ではなかった¹⁴⁾。気道上皮細胞と好中球における緑膿菌由来の IL 8 発現刺激因子の差の一因は、上皮細胞が LPS-LPS 結合蛋白 (LBP) 結合体の受容体である CD 14 を発現していないためと考えられている¹⁵⁾。ただし、炎症が持続す

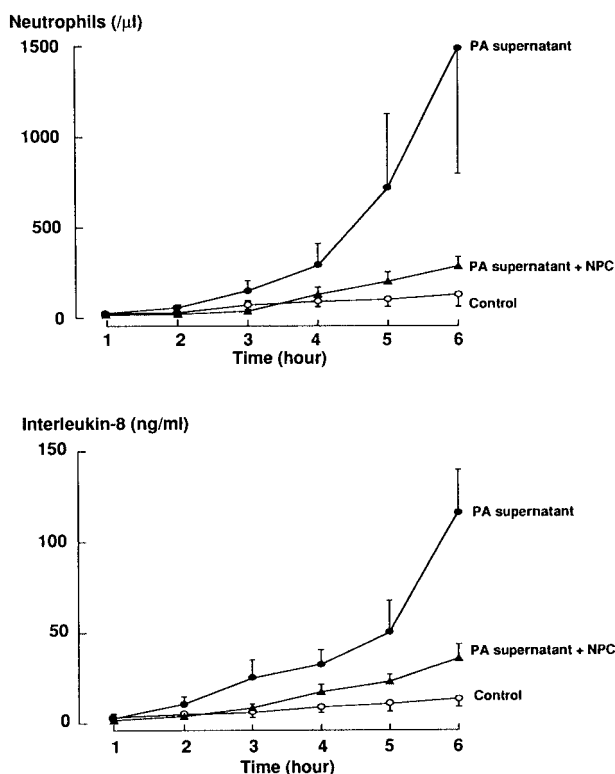


Fig. 3 Effect of instillation of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) supernatant (1 : 80 dilution) alone (solid circles) or in the presence of the inhibitor of neutrophil migration NPC 15669 (a member of a group of low molecular weight leucine derivatives; 10^{-5} M; solid triangles) on neutrophil accumulation (upper panel) and on IL 8 concentration (lower panel) in the tracheal superfusate. Effects are compared to superfusion with the control superfusion alone (open circles). Values are means \pm SEM; $n = 4$. The slopes of the curves comparing PA superfusion and PA + NPC 15669 superfusion were analyzed by multiple linear regression and were shown to be significantly different both in upper and lower panels ($p < 0.01$) [Ref. 14]

ると LBP や可溶性 CD 14 が気道内に漏出し¹⁶⁾, 上皮細胞も LPS によって刺激されサイトカイン発現が亢進される可能性がある。少なくとも, 好中球が IL 8 を発現するには, 気道に遊走するのみでは不十分で, 気道局所での何らかの刺激が必要であると考えられる。

(4) 好中球性炎症の成立と進展

すなわち, 好中球性気道炎症の成立・進展過程における気道上皮細胞由来および好中球由来の IL 8 の関与は以下のように考えられた。まず, 刺激により気道上皮細胞から遊離された IL 8 は気道炎症を惹起し, 気道上皮細胞は initiator として働く。さらに, この IL 8 により気道局所に浸潤してきた好中球も刺激を受けると IL 8 を遊離し, より多くの好中球を局所に集簇させる。好中

球は accelerator として働き, いわば positive feed-back mechanism を介して炎症の進展・持続に大きく寄与していると考えられる。

以上, 気道炎症の場合において, 細菌由来の刺激物質による IL 8 の発現亢進を中心に述べてきた。気道上皮細胞は, 他にも IL 1β ・IL 6・TNF α 等のサイトカイン刺激や好中球エラスターゼ刺激などに反応して IL 8 を発現・遊離し¹⁷⁾¹⁸⁾, 好中球浸潤を惹起していると考えられている。

気道過敏性亢進における気道炎症と IL 8

ヒトや種々の動物にオゾンを曝露すると, アセチルコリン (ACh) 等の吸入に対する気道の反応性が亢進すると同時に好中球の気道への浸潤が認められる^{19)~22)}。予め好中球を減少させた動物では, オゾン曝露後に好中球浸潤は起こらず気道過敏性も惹起されないことより²³⁾, オゾン曝露による気道過敏性亢進は好中球浸潤による気道炎症の結果生じていると考えられる。一方, 好中球の過敏性亢進への関与を疑問視する報告もあるが²⁴⁾, これは経静脈的な ACh 投与という過敏性測定法に問題があると考えられる。好中球性気道炎症の機序として, オゾン曝露により気道上皮細胞から LT B₄ や IL 8 などの好中球遊走因子が放出されることが報告されている²⁵⁾²⁶⁾。また, モルモットに IL 8 を反復投与 (経鼻的) すると気道過敏性が亢進することが報告されているが²⁷⁾, この過敏性亢進は thromboxane (TX) 阻害剤や LT 受容体拮抗剤で抑制されることより TX や LT を介すると思われる²⁷⁾²⁸⁾。さらに, 抗原感作したイヌの気道に抗原を投与した場合にみられる気道への好中球集簇も, IL 8 の産生を介しているとの報告もある²⁹⁾。近年, 喘息の重症発作において気道への好中球集簇が報告され³⁰⁾³¹⁾, 喘息の急性増悪時の喀痰中には, 好中球の増加とともに高濃度の IL 8 が検出されている³²⁾。これらの成績は, 喘息発作や急性増悪における好中球浸潤や IL 8 発現亢進の重要性を示すものである。

気道過敏性を特徴とする気管支喘息患者の呼気中には, 高濃度の一酸化窒素 (NO) が検出される³³⁾³⁴⁾。吸入ステロイドにより減少することや³⁵⁾, アレルゲン吸入による遅発型喘息反応に一致して NO が増加することなどの報告より³⁶⁾, NO は気道の炎症性変化を反映している可能性が指摘されている。そこで, 気道炎症と気道過敏性亢進の発症や持続における NO と IL 8 の関与を考えてみる。

培養気道上皮細胞を NO 放出剤 12 時間インキュベートすると IL 8 産生・発現の亢進がみられる。サイトカイン (IL 1β + TNF α + IFN γ) は, 気道上皮細胞での IL 8 発現を亢進させると同時に, NO 合成酵素 (inducible

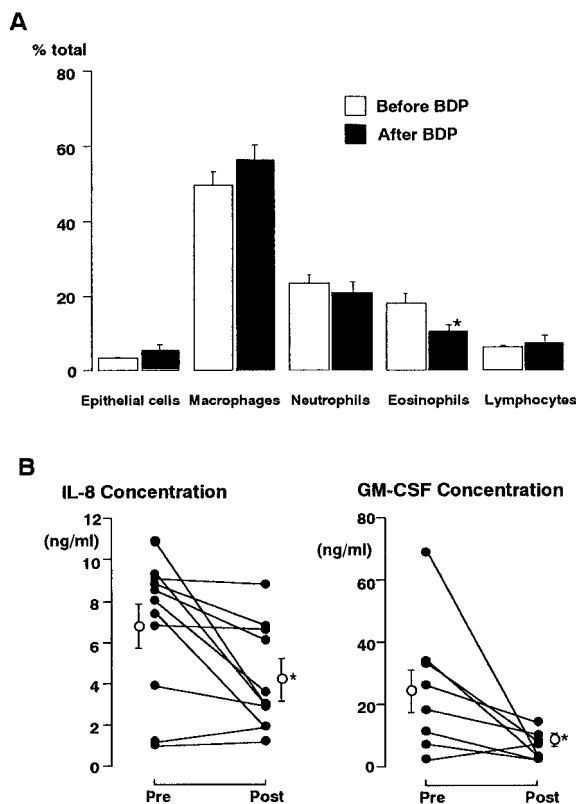


Fig. 4 A, Cellular profile in induced sputum from 12 asthmatic patients before and after inhaled beclomethasone dipropionate (800 μ g/day, 4 wk) Mean values \pm SEM are shown. B, Concentration of IL-8 and of GM-CSF in the induced sputum from asthmatic patients before and after inhaled beclomethasone dipropionate (800 μ g/day, 4 wk) Mean values \pm SEM are shown. * $p < 0.05$ compared with the baseline value. [Ref. 43]

NO synthase) を誘導するが、NO 合成酵素阻害剤は、この IL-8 発現亢進を抑制した。in vivo においても、オゾン曝露による気道過敏性亢進と好中球数浸潤は曝露 5 時間後も持続しており、BALF 中の NO レベルも 5 時間後は上昇してくる。NO 合成酵素阻害剤の前処置は、曝露直後には影響を与えず、曝露 5 時間後の気道過敏性亢進・BALF 液中の好中球数増加・NO レベル上昇を有意に抑制した。曝露 5 時間後の気道では IL-8 発現が亢進しており、これも NO 合成酵素阻害剤により抑制された³⁷⁾。これらの成績は、NO または NO 代謝物が、気道上皮細胞からの IL-8 の発現・産生を亢進させ、オゾン曝露モデルの気道炎症と気道過敏性亢進の“持続”に対し促進的に働いていることを示している。

オゾン曝露による気道過敏性亢進と好中球浸潤の機序についてこれまでの報告を総合すると、曝露直後の過敏性亢進と好中球浸潤にはタキキニン²²⁾や LT B₄³⁸⁾が大きな役割を演じ、生じた炎症の持続には IL-8 が重要であ

ると考えられる。

好酸球性気道炎症と IL-8

気管支喘息の気道炎症は好酸球主体のものであり、好酸球性の気道浸潤には IL-5 や granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) の他、RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted), eotaxin などの CC ケモカインが関与していると考えられている³⁹⁾。しかし、CXC ケモカインである IL-8 も、気道への好酸球浸潤に関与しているという報告もある。すなわち、IL-8 自体が in vivo では気道への好酸球浸潤を惹起するというものである⁴⁰⁾。さらに、正常者の末梢血から分離した好酸球は IL-8 に反応しないが、GM-CSF や IL-3 で priming された好酸球や喘息患者から分離した好酸球は IL-8 に反応して遊走するという報告もある⁴¹⁾。

臨床においても、喘息患者に吸入ステロイドを開始すると、生検で得られた上皮細胞での IL-8 発現が低下すると報告されている⁴²⁾。我々の成績でも、肺機能や PFR の日内変動が改善するとともに誘発喀痰中の好酸球数 (%) が減少し、IL-8 濃度が低下した (Fig. 4)³⁾。これらの結果からは、気管支喘息の慢性好酸球性気道炎症にも IL-8 が関与している可能性が否定できないことを示している。

おわりに

気道炎症の機序における IL-8 の役割とその発現亢進の機序を検討した。今後、気道に浸潤した好中球や好酸球の活性化、in vivo でのエラストラーゼ遊離や好酸球脱顆粒の機序など、気道炎症の詳細なメカニズムの解明が必要である。さらに、IL-8 に特異的な拮抗剤等の開発により、炎症性気道疾患治療の進歩が期待される。

文 献

- 1) Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, et al: Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85: 682-9.
- 2) Matsushima K, Baldwin ET, Mukaida N: Interleukin-8 and MCAF: novel leukocyte recruitment and activating cytokines. In T. Kishimoto, eds, *Interleukins: molecular biology and immunology*. Karger, Basel, 1992; 236-265.
- 3) Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA, et al: Interleukin-8 gene expression by a pulmonary epithelial cell line. A model for cytokine networks in the lung. *J Clin Invest* 1990; 86: 1945-53.

- 4) Nakamura H, Yoshimura K, Jaffe HA, et al: Interleukin-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 19611-7.
- 5) Richman EJ, Jorens PG, Hebert CA, et al: Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 1993; 264: L 413-8.
- 6) Jorens PG, Richman EJ, Housset BP, et al: Interleukin-8 induces neutrophil accumulation but not protease secretion in the canine trachea. *Am J Physiol* 1992; 263: L 708-13.
- 7) Sakito O, Kadota J, Kohno S, et al: Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis: a potential mechanism of macrolide therapy. *Respiration* 1996; 63: 42-8.
- 8) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al: Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infection & Immunity* 1994; 62: 4145-52.
- 9) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 266-71.
- 10) Massion PP, Inoue H, Richman-Eisenstat JBY, et al: Novel *Pseudomonas* product stimulates interleukin-8 production in airway epithelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1994; 93: 26-32.
- 11) DiMango E, Zar HJ, Bryan R, et al: Diverse *Pseudomonas aeruginosa* gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8. *J Clin Invest* 1995; 96: 2204-10.
- 12) Oishi K, Sar B, Wada A, et al: Nitrite reductase from *Pseudomonas aeruginosa* induces inflammatory cytokines in cultured respiratory cells. *Infection & Immunity* 1997; 65: 2648-55.
- 13) Inoue H, Massion PP, Ueki IF, et al: *Pseudomonas* stimulates interleukin-8 mRNA expression selectively in airway epithelium, in gland ducts, and in recruited neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 651-63.
- 14) Inoue H, Hara M, Massion PP, et al: Role of recruited neutrophils in interleukin-8 production in dog trachea after stimulation with *Pseudomonas* in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 570-577.
- 15) Pugin J, Schurer-Maly CC, Leturcq D, et al: Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD 14. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2744-8.
- 16) Dubin W, Martin TR, Swoveland P, et al: Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD 14 in bronchoalveolar compartment. *Am J Physiol* 1996; 270: L 736-44.
- 17) Kwon OJ, Au BT, Collins PD, et al: Inhibition of interleukin-8 expression by dexamethasone in human cultured airway epithelial cells. *Immunology* 1994; 81: 389-94.
- 18) Nakamura H, Yoshimura K, McElvaney NG, et al: Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in a human bronchial epithelial cell line. *J Clin Invest* 1992; 89: 1478-84.
- 19) Holtzman MJ, Fabbri LM, O'Byrne PM, et al: Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 686-90.
- 20) Fabbri LM, Aizawa H, Alpert SE, et al: Airway hyperresponsiveness and changes in cell counts in bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 288-91.
- 21) Takata S, Aizawa H, Inoue H, et al: Ozone exposure suppresses epithelium-dependent relaxation in feline airway. *Lung* 1995; 173: 47-56.
- 22) Koto H, Aizawa H, Takata S, et al: An important role of tachykinins in ozone-induced airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1763-69.
- 23) O'Byrne PM, Walters EH, Gold BE, et al: Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 214-219.
- 24) Murlas C, Roum JH: Bronchial hyperreactivity occurs in steroid-treated guinea pigs depleted of leukocytes by cyclophosphamide. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1630-7.
- 25) Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, et al: Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1994; 266: L 612-9.
- 26) Leikauf GD, Driscoll KE, Wey HE: Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 435-42.
- 27) Fujimura M, Myou S, Nomura M, et al: Effect of thromboxane A2 antagonists on bronchial hyperresponsiveness induced immediately after interleukin-8 inhalation in guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1015-20.

- 28) Fujimura M, Xiu Q, Tsujiura M, et al: Role of leukotriene B4 in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin-8. *Eur Respir J* 1998; 11: 306-11.
- 29) Kaneko T, Massion PR, Hara M, et al: Ragweed antigen causes interleukin-8 production in sensitized dog trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 136-40.
- 30) Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al: Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713-9.
- 31) Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, et al: Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 394-402.
- 32) Fahy JV, Kim KW, Liu J, et al: Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 843-52.
- 33) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM: Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
- 34) Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, et al: Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994; 343: 146-7.
- 35) Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-7.
- 36) Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, et al: Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1894-9.
- 37) Inoue H, Aizawa H, Nakano H, et al: Nitric oxide synthase inhibitors attenuate ozone-induced airway inflammation in guinea pigs: possible role of interleukin-8. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; (in press)
- 38) Stevens WH, Vanderheyden C, Wattie J, et al: Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist SC-53228 on ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1443-8.
- 39) Rothenberg ME: Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-600.
- 40) Shute J: Interleukin-8 is a potent eosinophil chemoattractant. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 203-6.
- 41) Warringa RA, Mengelers HJ, Raaijmakers JA, et al: Upregulation of formyl-peptide and interleukin-8-induced eosinophil chemotaxis in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1198-205.
- 42) Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, et al: Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 17-22.
- 43) Inoue H, Aizawa H, Fukuyama S, et al: Effect of inhaled glucocorticoid on the cellular profile and cytokine levels in induced sputum from asthmatic patients. *Lung* 1999; 177: 53-62.

Abstract

Interleukin 8 and Airway Inflammation

Hiromasa Inoue, MD

Research Institute for Diseases of the Chest
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Airway inflammation is a prominent feature of chronic obstructive diseases of the airways, including asthma, bronchiectasis, chronic bronchitis, and diffuse panbronchiolitis. Neutrophils are implicated in the pathogenesis of these diseases. The present review discusses the role of interleukin 8 (IL 8) a neutrophil chemo-attractant, in neutrophil accumulation in the airways, and the mechanisms of inducing IL 8 expression. IL 8 presents in the sputum of patients with inflammatory airway diseases, and accounts in large part for the chemo-attractant activity present. Focusing on *Pseudomonas aeruginosa* as the stimulus, it was discovered that when a supernatant of bacterial culture is introduced into the airways *in vivo*, bacterial products induce IL 8 expression in surface airway epithelial cells and the recruitment of neutrophils into the airways. The neutrophil chemotactic activity of the airway fluid was inhibited by an IL 8 antibody. The luminal IL 8 concentration increased in response to instillation of bacteria, and an inhibitor of neutrophil recruitment markedly reduced the IL 8 levels. From these results, it was speculated that bacteria-induced neutrophil accumulation in the airways involves a cascade of events, and that early neutrophil recruitment in response to bacteria is due to epithelium-derived IL 8, while the amplification of the response is due, at least in part, to IL 8 induction in the neutrophils themselves.