

## ●原 著

## 気管支喘息における IL-33 の意義

間藤 尚子<sup>1)</sup> 坂東 政司<sup>1)</sup> 山沢 英明<sup>1)</sup> 細野 達也<sup>1)</sup>  
 水品 佳子<sup>1)</sup> 佐多 将史<sup>1)</sup> 大木 岳<sup>2)</sup> 杉山幸比古<sup>1)</sup>

要旨：Interleukin-33 (IL-33) は 2005 年に発見されたサイトカインであり，IL-4，IL-5，IgE，好酸球の増加作用を示し，肺では粘液産生の亢進，好酸球浸潤をもたらすと報告されている．我々は IL-33 投与による変化と気管支喘息の病理像との類似性に着目し，IL-33 が気管支喘息の病態に関与する可能性を検討した．気管支喘息患者 20 名，対照として慢性閉塞性肺疾患患者 5 名，健康人 8 名より血清を採取し IL-33 濃度を測定した．さらに気管支喘息患者を血清 IgE 濃度，重症度，治療と長期喫煙の有無で分類し比較した．その結果，IL-33 は IgE 高値群，未治療群，中等症以上で有意に上昇していたが，長期喫煙群と慢性閉塞性肺疾患患者では低値であった．我々は，呼吸器疾患において初めて血清 IL-33 濃度を測定し，IL-33 は特にアトピー型気管支喘息の病勢に関与し，長期の喫煙による肺の構造変化は IL-33 産生に影響すると推測された．  
 キーワード：気管支喘息，インターロイキン-33，IgE，アトピー型気管支喘息

Bronchial asthma, IL-33, Immunoglobulin E, Atopic asthma

## 緒 言

IL-33 は Schmitz らが 2005 年に発見した IL-1 ファミリーに属する 18kDa の分泌型サイトカインである<sup>1)</sup>．その受容体は，肥満細胞や Th2 細胞上の表面マーカーとしても知られる膜貫通型タンパク質，ST2L である．ST2L は 1987 年に線維芽細胞の増殖過程に発現する可溶性タンパク質として同定された ST2 の variant であり<sup>2)</sup>，ST2L の細胞内領域は ST2 と相同である<sup>3)</sup>．近年，ST2 に関しては動物実験において，関節リウマチなどに対する抗炎症効果<sup>4)5)</sup>が報告され，さらに呼吸器疾患領域においては気管支喘息発作の抑制作用が発表され<sup>6)</sup>，著者らも急性肺障害に対する炎症抑制効果を報告しており<sup>7)</sup>，その機能が注目されている．一方で，膜貫通型の ST2L はオーファンレセプターと考えられ，長い間その機能が不明であったが，2005 年にリガンドとして IL-33 が発見され，その結合により MAPK，NFκB が活性化され，T 細胞では Th2 サイトカインの産生が亢進する他，肥満細胞や好酸球では脱顆粒が促進され，特に好酸球に対しては活性酸素の産生亢進作用や，生存期間を延長したと報告されている<sup>1)8)9)</sup>．また，マウスへ IL-33 を投与した結果，IgE の産生が促進され，末梢血好酸球の

増加と活性化とを生じた他，特に肺では気管支上皮細胞の過形成，粘液産生の亢進，好酸球を主体とした炎症細胞浸潤を生じたと報告されている<sup>1)10)</sup>．

以上の報告から，IL-33 は好酸球を主体とするアレルギー反応において，重要な役割を果たすと推測され，IL-33 の投与による気道とその周囲の変化が気管支喘息の組織像と類似していることに着目し，我々は気管支喘息患者を中心に血清 IL-33 濃度の測定を行い，その臨床的意義について検討した．

## 研究対象と方法

## (1) 対象

2008 年から 2009 年に当科外来を受診した気管支喘息患者 20 名を対象とした (Table 1)．尚，20 名の中で IgE が基準値 (216IU/ml) 以上を示したアトピー型気管支喘息患者は 13 名であった．また 20 名中 8 名は，これまで未治療で，連日の気管支喘息発作を主訴に当科を受診した症例であり，残りの 12 名は当科で治療中の症例であった．重症度別では，発作で来院した 8 名中 5 名は中等症持続型，3 名は重症持続型に，治療中の 12 名は軽症間欠型 7 名，軽症持続型 5 名に分別された．尚，治療内容としては，吸入ステロイドは 12 名全例に導入されていた他，経口ステロイドが 1 名，吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤が 5 名，テオフィリン製剤が 2 名，ロイコトリエン受容体拮抗薬が 5 名に併用されていた．また，過去も含めて喫煙歴を有する者は 20 名中 8 名で，そのうち 4 名は現在も喫煙していた．また，Brinkmann index 400 以上の重喫

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

<sup>1)</sup>自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

〒307-0001 茨城県結城市大字結城 9629-1

<sup>2)</sup>結城病院

Table 1 Baseline patient characteristics

	Healthy (n = 8)	BA (n = 20)	COPD (n = 5)
Age	43.3 ± 20.1	42.7 ± 14.9	67.3 ± 9.8*
Sex (M/F)	2 : 6	3 : 2	5 : 0

Healthy, healthy control; BA, bronchial asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Ages are presented as means ± SD. \*: p < 0.05 compared with the Healthy and BA groups.

煙歴を有する者が5名含まれていた。なお、気管支喘息の定義はGLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) 2006に従い、臨床的に繰り返される喘鳴を呈し、気道狭窄が可逆性である者とした。この他、喫煙関連疾患として肺気腫型の慢性閉塞性肺疾患の患者5名も検討対象とした。また、アトピー素因および喫煙歴のない健常な成人8名を対照群とした。気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、健常人の平均年齢、性別比をTable 1に示す。尚、慢性閉塞性肺疾患患者の平均年齢は67.3 ± 9.8歳と、健常人(43.3 ± 20.1歳)、気管支喘息患者(42.7 ± 14.9歳)と比して有意に高齢であった。以上の全症例から末梢血を採取し、白血球数及びその分画を算定し、血清を分離した。尚、本研究は自治医科大学生命倫理委員会にて承認を得た上で、研究対象となった全症例に研究主旨を説明し文書で承諾を得た。

#### (2) 白血球数、白血球分画の算定

当院臨床検査部に依頼し、COULTER LH750 ANALYZER (Beckman Coulter, USA) にて算定した。

#### (3) 血清 IL-33 の測定

末梢血から血清を分離し、血清中のIL-33をEnzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) 法によって測定した。現在販売されているヒトIL-33 ELISA Kitの中で、ヒト血清の測定が可能と明記されているHuman IL-33 ELISA Quantitation Kit (GenWay, USA) を用いた。キットには標準検体、検体希釈液、一次抗体(coating antibody)、二次抗体(HRP detection antibody)が含まれ、手順は添付のプロトコールに従い、すべての反応は室温で以下のように行った。まず、一次抗体を0.05M重炭酸緩衝液(pH 9.6)で4µg/mlに希釈し、NUNC-IMMUNO PLATE (NUNC, USA) の各ウェルに100µlずつ添加し1時間静置し固相化を行った。次に、ブロッキング溶液(1% bovine serum albumin (BSA))200µlを重層しさらに1時間静置した。洗浄液(0.05% Tween 20)にて洗浄後、標準曲線を得るために標準検体を検体希釈液にて段階的に希釈し、患者検体も2倍希釈とし、各ウェルに100µlずつ添加した。尚、検体希釈液のみ加えたウェルを後にブランクとした。1時間静置後に洗浄液にて洗

浄し、2次抗体を検体希釈液で400ng/mlに希釈した後、各ウェルに100µlずつ添加した。1時間静置後、再度洗浄液にて洗浄し、TMB Microwell Peroxidase Substrate System (KPL, USA) の基質液を100µlずつ添加した。最終的にTMB Stop Solution (KPL, USA) を100µlずつ重層し反応を停止した後、マイクロプレートリーダーMPR-A4 (東ソー, 東京) によって450nmにおける吸光度を測定した。標準検体を用いて標準曲線を作成し、吸光度からIL-33濃度を算出した。

#### (4) IgE の測定

SRL (東京) に依頼し、血清IgEをfluorescence enzyme immunoassayにて測定した。

#### (5) 統計学的検討

各数値は平均値 ± 標準偏差で示した。統計学的検討はSPSS 11.0J (SPSS Inc. Chicago, IL) を用い、2群間の比較をMann-WhitneyのU検定、多群間の比較をDunnett検定にて行い、p値 < 0.05を統計学的に有意と判断した。

## 結 果

#### (1) 血液所見、血清 IgE

対象例の当科受診時末梢血白血球数、好酸球数、血清IgEを測定し、平均値 ± 標準偏差で示した(Fig. 1A~C)。気管支喘息患者の白血球数、好酸球数の平均値は健常人、慢性閉塞性肺疾患患者よりも上昇していたが、統計学的には有意差を認めなかった。一方で、気管支喘息患者のIgE値は他と比較し有意に上昇していた。

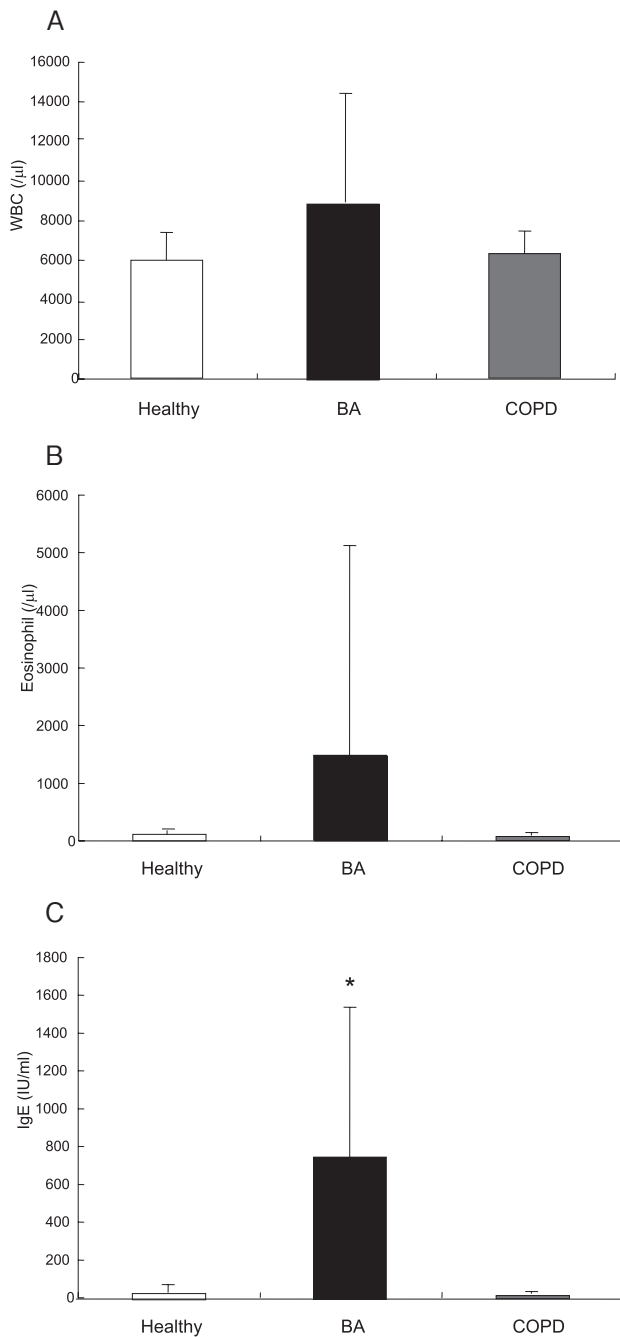
#### (2) 血清 IL-33 値

対象例の血清IL-33値を測定した結果、健常人は21.6 ± 24.7ng/ml、慢性閉塞性肺疾患群では0.9 ± 0.8ng/ml、気管支喘息群では39.4 ± 53.7ng/mlと、気管支喘息において高い傾向を示し、また、慢性閉塞性肺疾患において有意に低値であった(Fig. 2)。さらに気管支喘息群を、(1) 血清IgE濃度、(2) 末梢血好酸球数、(3) 治療の有無、(4) 重症度、(5) 長期喫煙歴の有無、に従いそれぞれ分別し、比較を行った。

はじめに、アトピー素因とIL-33の関連を検討するため、気管支喘息患者を血清IgE値が基準値(216IU/ml)以下と以上とで比較した結果、IgEが基準値以下では6.5 ± 11.9ng/mlであったのに対し、基準値以上の気管支喘息患者では62.7 ± 59.3ng/mlと有意に高値を示した(Fig. 3A)。

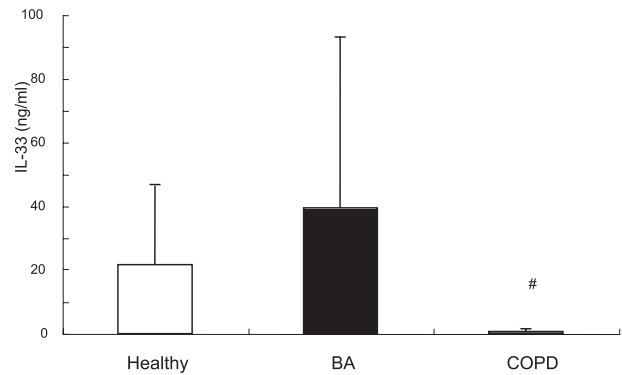
次に、末梢血好酸球数が基準値(400/µl)以下と以上でIL-33濃度を比較した。その結果、IL-33値は好酸球数が基準値以上の群で若干上昇していたが、有意差は認められなかった(Fig. 3B)。

次に、気管支喘息の病勢とIL-33の関連を検討するた



**Fig. 1** Leukocyte count (A) eosinophil count (B) , and level of IgE (C) in 3 groups. Healthy, healthy controls; BA, bronchial asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Data are presented as means ± SD. \*: p < 0.05 compared with the healthy control and COPD group.

め、すでに治療をうけている群と、未治療で発作にて受診した群とにわけて比較を行った結果、治療群では  $10.8 \pm 15.9 \text{ ng/ml}$  であったが未治療群では  $81.6 \pm 59.9 \text{ ng/ml}$  と、未治療発作群で有意に高値であることが示された (Fig. 3C)。また、喘息の重症度別に IL-33 濃度を検



**Fig. 2** Concentration of serum IL-33 assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 3 groups. Healthy, healthy controls; BA, bronchial asthma; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Data are presented as means ± SD. #: p < 0.05 compared with the Healthy and BA groups.

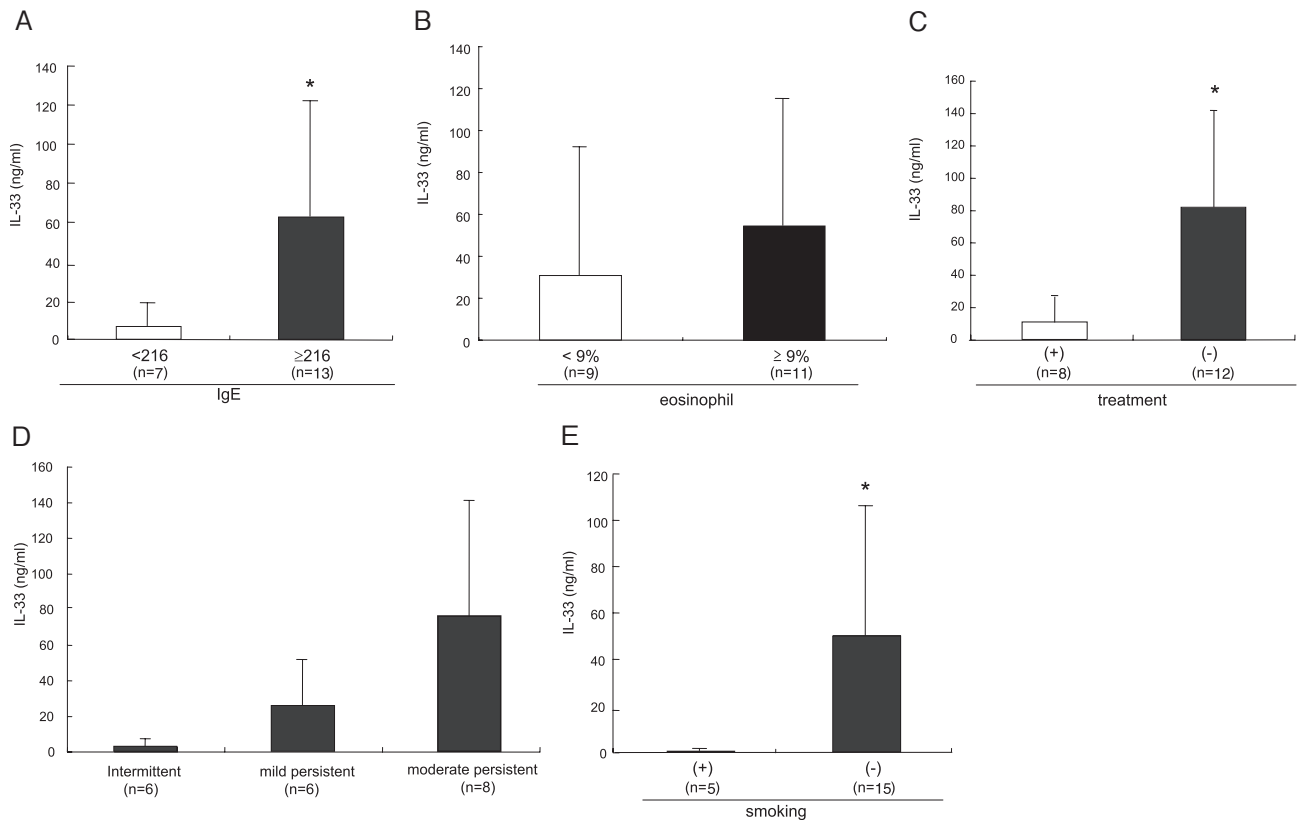
討した結果、有意差は認められなかったが軽症間欠型よりも軽症持続型で IL-33 値が高く、発作で受診した中等症及び重症持続型では有意に高値であった (Fig. 3D)。

最後に、IL-33 が慢性閉塞性肺疾患群で低値を示したことを踏まえ、肺気腫発症に最も関連する因子である喫煙と IL-33 との関係を検討した。今回の検討で対象とした気管支喘息患者を、特に Brinkmann Index (B.I.) 400 以上の重喫煙者 5 人と、それ以下の喫煙歴もしくは喫煙歴の無い者の計 15 人とに分け、同様に血清 IL-33 値の比較を行った。その結果、重喫煙者では IL-33 値は  $0.4 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$  であったのに対し、それ以下の喫煙歴もしくは喫煙歴の無い者では  $50.0 \pm 56.1 \text{ ng/ml}$  と有意に高値であった。 (Fig. 3E)。このほか、白血球数と IL-33 値との相関も検討したが、関連は認められなかった。

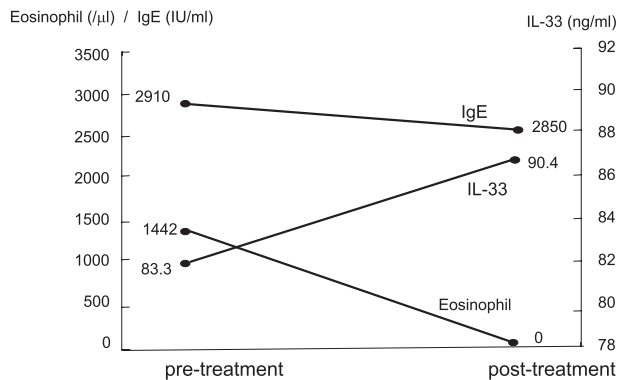
また、未治療発作群の中の 1 例を対象に、発作時と治療開始 1 週間後の再診時に採血を行い、好酸球数、血清 IgE、血清 IL-33 を測定し比較した。治療はステロイドの点滴及び経口投与と吸入  $\beta_2$  刺激剤、経口テオフィリン製剤の投与を行い、再診時には喘鳴は完全に消失していた。その結果、臨床症状と並行して好酸球数は速やかに減少していたが、IgE、IL-33 は高値が持続する現象が確認された (Fig. 4)。

## 考 察

ヒト IL-33 の測定は、2008 年に坂下らが花粉症患者において血清 IL-33 濃度を測定し、その遺伝子多型との関連を報告した<sup>11)</sup>。その他の疾患で測定された報告はなく、今回我々は呼吸器疾患でははじめて血清 IL-33 値を測定し、特に気管支喘息患者を中心として健常人との比較を行った。



**Fig. 3** Concentration of serum IL-33 in bronchial asthma. IL-33 levels were compared according to: (A) IgE concentration, (B) eosinophil count, (C) current treatment, (D) classification of asthma severity, (E) smoking history. \*:  $p < 0.05$



**Fig. 4** Number of peripheral blood eosinophils, and levels of serum IgE and IL-33 at pre- or post-treatment in a patient who suffered an asthma attack.

はじめに血清 IL-33 の測定法であるが、坂下らはリコンビナントヒト IL-33 でウサギを免疫し、作成したポリクローナル抗体を用いて ELISA を行っている<sup>11)</sup>。一方、現在購入可能なヒト IL-33 ELISA Kit には、GenWay 社の Human IL-33 ELISA Quantitation Kit と、R&D 社の Human IL-33 DuoSet ELISA Development kit があり、我々は両者のキットで測定を行い、両者とも今回対象群

のヒト血清 IL-33 が検出可能であることを確認した。しかし、両者の検出感度が異なるため、検量線から算出される濃度が異なってしまうという問題があったが、GenWay 社製はヒト血清に、R&D 社製は細胞培養上清の測定に適すると製品に明記されており、今回は Human IL-33 ELISA Quantitation Kit (GenWay, USA) を用いて測定した。

IL-33 は、Stolarska らの報告では、気管支喘息患者の主として気管支上皮細胞で発現し、肺胞マクロファージを活性化し、TARC や Eotaxin 2 などのケモカインを介して好酸球を始めとする炎症細胞を局所に遊走させ、気道炎症を惹起すると報告されている<sup>10)</sup>。IL-33 が気管支喘息の気道炎症に関与していることは、その他の報告でも明らかになってきたが<sup>12)13)</sup>、一方で気管支喘息は種々の素因が発症に関与し、増悪と寛解を反復する複雑な病態であるため、IL-33 がすべての気管支喘息症例に同等に関与しているかは明らかになっていない。よって今回、素因や生活習慣、症状別に IL-33 の発現を検討することは、気管支喘息における IL-33 の本質的な役割に迫る一助になると考えられた。実際に気管支喘息患者全体で IL-33 の測定を行った所、著明に高値である者と測定感度

以下の症例があり、顕著な個体差を認めた。このため、アトピー素因、好酸球数、気管支喘息の状態（発作と治療の有無、重症度）、喫煙の有無、についてそれぞれ患者を分別し比較することとした。

はじめに、アトピー素因と IL-33 値についてであるが、今回の検討では IgE 高値のアトピー型気管支喘息に於いて、IL-33 が有意に高値であった。動物実験において、IL-33 の投与により好酸球増多、IgA/IgE 産生の増加が報告されていることから<sup>1)</sup>、ヒトにおいても IL-33 の上昇が IgE 産生を高め、IgE を介した抗原との反応を促進し、アトピー型の気管支喘息の病態を左右すると考えられた。一方で IL-33 は好酸球数を増加させると報告されているが<sup>1)</sup>、今回の検討で IL-33 は好酸球増加群でわずかに上昇していたが、有意差は認められなかった。

次に、気管支喘息の状態と IL-33 に関してだが、すでに治療介入がなされている安定群と比較し、未治療発作群で有意に血清 IL-33 が高値を示した。これまでに気管支喘息モデルマウスを用いた動物実験において、気管支喘息発作時に肺局所での IL-33 産生の亢進が mRNA レベル<sup>4)</sup>、タンパクレベルで報告され<sup>12)</sup>、また、IL-33 の投与により肺への好酸球の集積や、気管支の杯細胞の過形成と粘液産生亢進による気腔の狭小化を生じ<sup>1)</sup>、気管支喘息発作が誘発されたと報告されている<sup>12)</sup>。以上の報告及び今回の我々の結果から、IL-33 が気管支喘息の発症・増悪に深く関与している可能性が示唆された。一方で、Fig. 4 に示したように、発作で受診後ステロイド投与により状態が改善した後でも、IL-33 値の高値持続が観察された症例があり、安定期でも存在する気管支喘息に特有な潜在的な病態（気道過敏性や粘液分泌の過剰）に IL-33 が関与している可能性も考えられた。また、ステロイド投与後の好酸球の動態と IgE、IL-33 の動態が異なったことは予想に反していたが、興味深い結果であり、Préfontaine らも平滑筋細胞を用いた *in vitro* の検討で、デキサメサゾンが IL-33 産生を抑制しなかったと報告しており<sup>13)</sup>、治療による影響は、今後長期的に追跡し検討すべき課題と考える。

一方、喫煙との関連を検討した結果、気管支喘息患者 20 名のうち、喫煙歴を有する者が 8 名おり、4 名は現在も喫煙していた。現在も喫煙している 4 名中 2 名で血清 IL-33 値が高値を示したが、いずれもアトピー素因を有し、年齢が 20～30 代であり、喫煙歴は 10 年未満であった。一方で、喫煙者の対象を Brinkmann's Index 400 以上の重喫煙者に限定すると、その者達の血清 IL-33 値は有意に低値であった。同様に長期の喫煙歴を有する慢性閉塞性肺疾患患者でも、IL-33 は健常人と比較し低値であった。肺では IL-33 の産生は、気管支上皮細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、気道平滑筋細胞などで確認

されているが<sup>11)10)12)15)</sup>、特に気道上皮細胞、血管内皮細胞はタバコの成分そのものに傷害をうけ、喫煙が長期になると細胞死、脱落をきたし、さらに修復も阻害されると報告されている<sup>16)17)</sup>。よって、これらの細胞の障害は、IL-33 濃度の低下に関与すると推測される。また、長期喫煙により気管支上皮細胞の扁平上皮化や、血管平滑筋、気道平滑筋細胞の異常増殖による平滑筋層の肥厚が報告されており<sup>18)19)</sup>、これらの細胞の機能異常が IL-33 の産生減少に関与する可能性もある。また、気管支喘息では、CD4 陽性のヘルパー T 細胞、好酸球を主体とした細胞浸潤を生じ、IL-4、IL-5、RANTES などが局所で増加しているが、肺気腫では CD8 陽性のサブプレッサー T 細胞、単球、好中球を主体とした細胞浸潤を生じている<sup>20)21)</sup>、と報告されている。今回の検討では、長期喫煙者において画像的に気腫化の有無が評価出来ていないが、長期喫煙により肺気腫様に変化した場合、局在するサイトカインや免疫細胞も変化し血清 IL-33 産生が影響を受ける可能性が考えられた。また、慢性閉塞性肺疾患群及び長期喫煙歴のある気管支喘息患者は高齢者の割合が高く、年齢の影響も今後検討すべき課題と考えている。また、一般的には喫煙は気管支喘息の悪化因子とみなされており、タバコ自体の IL-33 産生への影響も検討しなければならないと考える。

以上の成績から IL-33 は、アトピー型気管支喘息に深く関与し、長期喫煙によりその発現が影響されることが示唆された。また、IL-33 は未治療の発作群において上昇しており、気管支喘息の増悪と関連する可能性が考えられ、今後症例を重ねて長期的に検討したい。

## 引用文献

- 1) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23: 479—490.
- 2) Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett* 1989; 258: 301—304.
- 3) Tominaga S, Kuroiwa K, Tago K, et al. Presence of expression of novel variant form of ST2 gene product in human leukemic cell line UT-7/GM. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 14—18.
- 4) Sweet MJ, Leung BP, Kang D, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2001; 166: 6633—6639.
- 5) Leung BP, Xu D, Culshaw S, et al. A novel therapy

- of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. *J Immunol* 2004; 173: 145—150.
- 6) Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, et al. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1520—1526.
  - 7) Mato N, Fujii M, Hakamata Y, et al. Interleukin-1 receptor-related protein ST2 suppresses the initial stage of bleomycin-induced lung injury. *Eur Respir J* 2009; 33: 1415—1428.
  - 8) Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, et al. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1484—1490.
  - 9) Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008; 88: 1245—1253.
  - 10) Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 6469—6477.
  - 11) Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1875—1881.
  - 12) Kearley J, Buckland KF, Mathie SA, et al. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 772—781.
  - 13) Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183: 5094—5103.
  - 14) Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007; 282: 26369—26380.
  - 15) Miller AD, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205: 339—346.
  - 16) Rennard SI, Togo S, Holz O. Cigarette smoke inhibits alveolar repair: a mechanism for the development of emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 703—708.
  - 17) Hoshino S, Yoshida M, Inoue K, et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 58—63.
  - 18) Lapperre TS, Sont JK, van Schadewijk A, et al. Smoking cessation and bronchial epithelial remodeling in COPD: a cross-sectional study. *Respir Res* 2007; 26: 85—94.
  - 19) Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 347—354.
  - 20) Mauad T, Dolnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 31—38.
  - 21) Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 176—183.

**Abstract****Role of IL-33 in bronchial asthma**

Naoko Mato, Masashi Bando, Hideaki Yamasawa, Tatsuya Hosono, Yoshiko Mizushina,  
Masafumi Sata, Gaku Ohki and Yukihiro Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University

IL-33 is a member of the IL-1 family and has been identified as an agonist of ST2L. IL-33 drives the production of Th2-associated cytokines and IgE, and IL-33 administration induces eosinophilia and hypertrophy of bronchial epithelial cells, as well as mucus secretion *in vivo*. Such changes resemble pathological findings in bronchial asthma (BA). In this study, we investigated the relationship between IL-33 and BA by evaluating serum IL-33 levels. Serum was obtained from BA patients (n = 20), emphysema patients (n = 5) and from non-smoking healthy controls (n = 8). IL-33 levels were assayed by enzyme-linked immunosorbent assay. Then, we divided BA patients according to 5 factors; (1) IgE concentration, (2) eosinophil count, (3) current treatment, (4) classification of severity, and (5) smoking status. Atopic BA patients showed significantly higher IL-33 levels than non-atopic patients. IL-33 was significantly higher in untreated patients, and in the moderate and severely affected groups. Smoking BA and emphysema patients had lower levels than nonsmoking BA patients. Eosinophil counts were not related to IL-33 levels. The present study suggests that IL-33 is closely associated with IgE levels and the exacerbation of BA. We speculated that IL-33 elevation is responsible for the maintenance of airway inflammation and hypersensitivity. It is possible that low IL-33 levels in smokers are caused by the deterioration of the airway epithelium and endothelium.