

アトピー性皮膚炎におけるサイトカインネットワーク

東 直行

日本医科大学多摩永山病院皮膚科

The Cytokine Network in Pathogenesis of Atopic Dermatitis

Naoyuki Higashi

Department of Dermatology, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic and relapsing inflammatory skin disease. Both abnormal barrier function and abnormal immune function are closely involved in the etiology of AD. Patients with AD have been subdivided into abnormal filaggrin, normal filaggrin, high immunoglobulin E, normal IgE groups, and so on. Regarding local cytokine profiles in the skin of patients with AD, the involvement of Th2, Th22, and Th17 cells at the acute stage, and the involvement of Th2, Th22, and Th1 cells at the chronic stage have been suggested. The IL-9 level has been reported to be higher in patients with AD than in healthy individuals, but it has also been reported that there are no differences in IL-9 levels between patients with AD and normal individuals. Thus, the role of IL-9 is unclear. The serum IL-18 level is high and induces Th2 reactions in patients with AD. IL-21 is thought to suppress IgE formation, but its activity in relation to AD remains unknown. IL-22 is involved in hyperplasia, increased antimicrobial peptide formation, and reduced filaggrin in patients with AD. IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin are produced in epidermal cells and activate type 2 innate lymphoid cells or premature dendritic cells, resulting in the induction of Th2 reactions. IL-31 is produced by Th2 cells, causing an itching sensation and scratching behavior. A correlation has been reported between serum IL-32 levels and the severity of dermatitis. IL-34 is an element of the control system that suppresses inflammation, but its activity in cases of AD is unknown. One published report describes a correlation between serum IL-37 levels and the severity of dermatitis, but this relationship has not been sufficiently clarified to date, and requires further analysis. In this review, the author has attempted to summarize reports on cytokine expression in patients with AD. The author expects that important cytokines and cells involved in the pathophysiology of AD will be revealed, contributing to strategies for treating AD.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 8-21)

Key words: IL-31, IL-32, IL-33, IL-34, IL-37

1. はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD) は、慢性再発性のそう痒性皮膚疾患である。その病因として、1) バリア機能異常、2) 免疫機能異常の双方が深く関与していると考えられている。バリア機能異常としては、2006年、McLeanらのグループが、AD患者の30~50%に表皮角層内蛋白である filaggrin の遺伝子変異を認めると報告し、俄かに注目を浴びることとなった¹。しかしながら、*FIG* 変異のあるADにおいても成長とともに自然治癒する例も多く、バリア機能異常だけでADの病態は説明できず、従来からいわれている免疫機能異常についてもさらに詳細に再検討される必要が生じている²。

1966年、石坂らによるIgEの発見以来、アレルギー疾患はIgE病として扱われていたが³、ADでは、約20%の患者ではIgEは正常 (intrinsic AD) であり⁴、ADは純粋なアレルギー疾患ではないと考えられた。その後、1986年、Mossmanらが、マウス由来 T helper (Th) 細胞の cytokine 産生パターンから、Th1/2 theory を提唱した⁵。Th2細胞が産生するIL-4は、IgEの class switch に、IL-5は、好酸球の産生、活性化に重要で、アレルギー疾患では、Th1/2 balance が、Th2に shift することで発症すると説明されるようになった。

た。

それ以降、アレルギー炎症における免疫担当細胞の役割とともに、それら細胞が産生、あるいは受容体を介して影響を受ける、多くの cytokine, chemokine が発見され、その産生 cytokine により、Th17, Th9, Th22, Th25, T reg といった数多くの Th 細胞 subset の存在が知られるようになった (図1)。

本稿では、現在 IL-39 まで報告がある cytokine の AD の病態生理における関わりを総括することで、新たな AD 治療の開発に向けた端緒となりうるか論じていきたい。

2. AD の分類

AD の病態には、バリア機能異常、免疫機能異常の2つの側面があり、それに伴い AD の患者層は、heterogeneous な集団である。例えば、*FIG* 変異のあるADと *FIG* 変異のないAD、IgE 高値のADと IgE 正常のADなどに分類することができる。また以前、筆者が報告した ANA 陽性のADと ANA 陰性のADも、1つの重集団を形成していると考えられる⁶。McAleerらは、*FIG* 変異のあるADと *FIG* 変異のないADを分類比較し、その病態の相違について言及している (表1)⁷。特に、IgE 高値のADと正常のADについては、外因性 AD (extrinsic AD) と内因性 AD

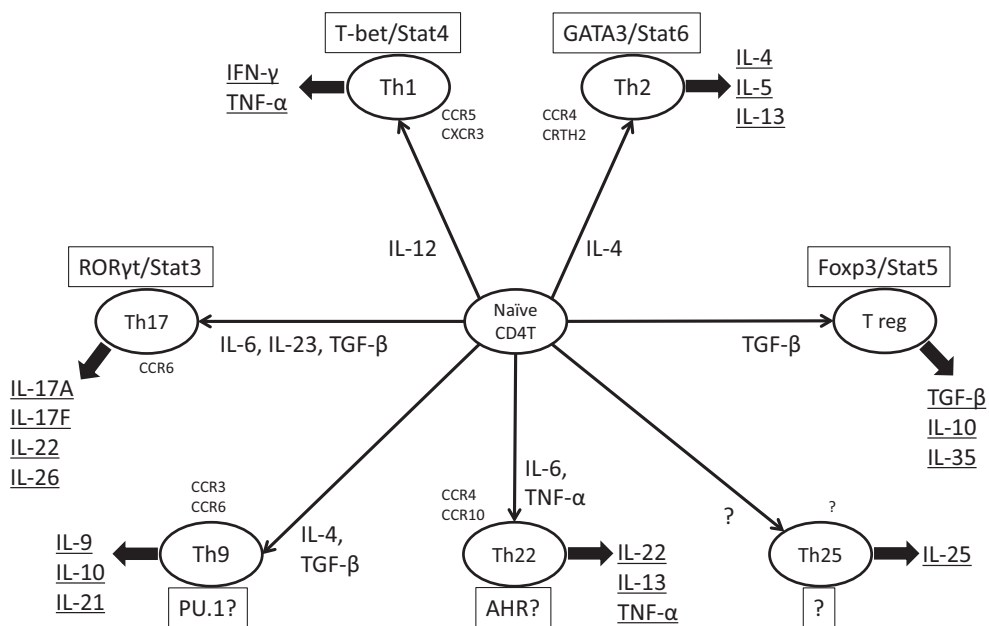


図1 Th細胞 subset

naïve T細胞および各 Th細胞 subset に特異的に発現する転写因子、chemokine 受容体と産生される cytokine を示し、またその分化誘導に必要な cytokine も示した。Th25細胞は TatoCM らにより想定されているが、証明されていない。IL-25は Th2細胞からも産生される。

表1 FIG 変異 (+) AD と FIG 変異 (-) AD の臨床的, 生物物理学的特徴の比較

	臨床的特徴	皮膚の生物物理学的特徴
FIG 変異 (+) AD	手掌皸亢進 より永続的な皮膚症状 アレルギー感受性の亢進 気管支喘息の危険性亢進 より重症化する皮膚症状 カポジ水痘様発疹症の合併	天然保湿因子の著明な減少 皮膚 pH の上昇 (アルカリ化) 角層内 IL-1 β の増加
FIG 変異 (-) AD	手掌皸亢進なし 永続的な皮膚症状は少ない アレルギー感受性は少ない 気管支喘息の合併少ない	天然保湿因子の軽度減少 皮膚 pH の軽度上昇 角層内 IL-1 β の軽度増加

表2 外因性 AD と内因性 AD の比較

	外因性 AD	内因性 AD
バリア異常	(+)	(-)
血清 IgE 値	高値	正常
割合	70-80%	20-30%
アレルギー疾患	合併することあり	(-)
アレルギー疾患の家族歴	(+)	(-)
金属アレルギー	(-)	合併することあり
尋常性魚鱗癬	合併することあり	(-)
手掌皸亢進	合併することあり	(-)
免疫学的側面	Th2	Th2 は弱く, Th1
その他	FIG 変異は 20-30%, 残りは, 不明のバリア機能異常.	70-80% が女性. Dennie-Morgan fold (下眼瞼の皸) を認める.

(intrinsic AD)として, 1980年代から報告があり, 2000年以降, 欧州からの報告が増えている. 外因性と内因性の割合は, 大体4:1である. 外因性と内因性ADの特徴を表2に示す¹. 一般的にADといえば, 外因性ADを指しているが, 内因性ADの特徴としては, バリア機能異常がなく, 血清IgEが正常, ほかのアレルギー疾患の合併や家族歴がなく, 金属アレルギーを合併することがある. その70~80%が女性で, 下眼瞼の皸(Dennie-Morgan fold)を認めることが多い. Cytokine profileは, 内因性ではTh2が弱く, Th1反応がみられる. Suarez-Farinas Mらは, 内因性と外因性ADの皮膚におけるmRNAの発現を検討し, 内因性では, 外因性と比較し, IL-17A, IL-22の発現が優位に高く, 表皮細胞の産生するS-100A9, S100A12, CCL20の発現も優位に亢進していること報告し, 内因性ではTh17/Th22が亢進しているが, Th2は外因性と同等であると結論付けている². AD患者集団を, 各種検査結果, 臨床特徴により分類し, それぞれの亜集団に対する治療を考慮していくことが, 今後必要になるであろう.

3. ADにおけるTh1/Th2 paradigmとTh17

ADは, cytokine profileがTh2に偏向している結果として, IgE高値, 好酸球の増多が起き, 病態に関与していると考えられていたが, その後, ADの急性期, 慢性期の皮膚では, 異なったcytokine profileを示すことが判明し, 急性期ではTh2で, 慢性期になるとTh1にスイッチするという報告がされた⁹⁻¹¹.

その後, 関節リウマチ, 炎症性腸疾患などの自己免疫疾患や感染症に関与するIL-17を産生するT細胞として, Th17細胞が注目を浴びることになった¹². 皮膚科領域では, 特に, 尋常性乾癬の病態において, Th17細胞の産生するIL-17とIL-22が共同して, 表皮細胞の増殖, 表皮細胞からのcytokine (GM-CSF, VEGF)産生促進, chemokine (CXCL-10, IL-8)産生促進をさせ, 乾癬の病変を構築することがわかった. このTh17細胞と, 後に判明したIL-22を大量に産生するTh22細胞が, ADのTh1/2 paradigmに複雑に絡み, ADの急性期, 慢性期の皮膚症状を形成し

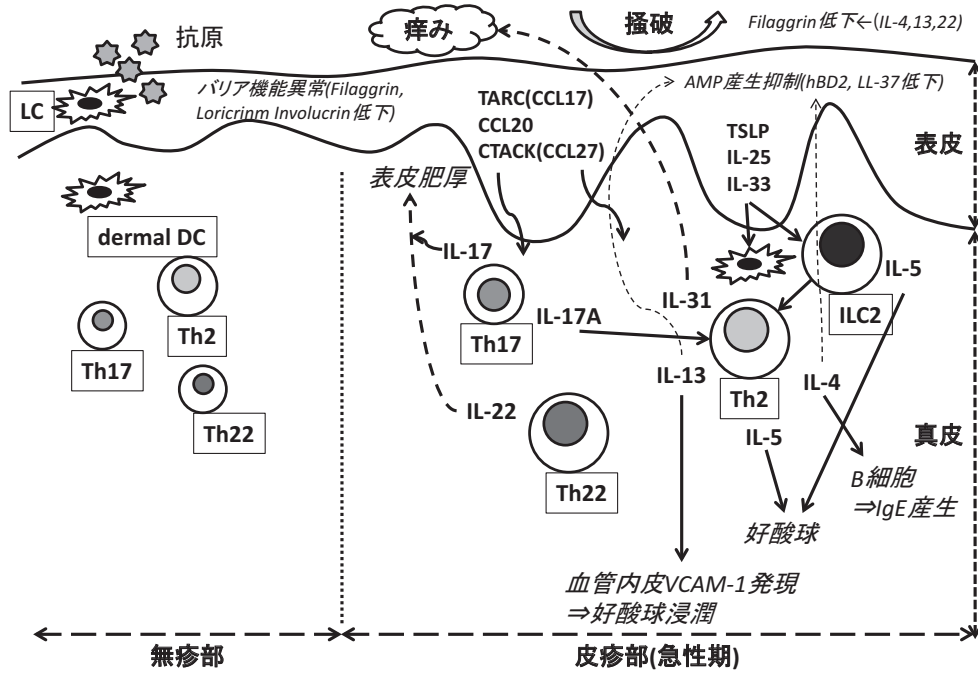


図2 AD急性期の皮膚病変

急性期では、Th2, 17, 22が中心である。掻破などで破壊された皮膚は TSLP, IL-25, IL-33 を分泌し、ILC2 (type 2 innate lymphoid cells) が動員され、IL-5, 13 を分泌し、Th2 炎症を誘導する。Th2 細胞からの IL-4 は B 細胞に IgE 産生を、IL-5 は好酸球を活性化、IL-13 は、血管内皮に VCAM-1 を発現させ好酸球を動員させ、IL-4, IL-13 と共同で表皮の Filaggrin 産生の低下、AMP の産生抑制を引き起こす。また IL-31 は、痒みを引き起こし、さらなる掻破を起こさせる。Th22 細胞からの IL-22 は、AMP の産生抑制とともに、Th17 細胞からの IL-17 と共同して表皮肥厚を誘導する。文献 15 の図を改変。

ていると考えられている。すなわち、急性期では、Th2, Th22, Th17 が関与し(図 2)、慢性期では、Th2, Th22, Th1 が関与する(急性期の Th2 から、慢性期の Th1 に完全に switch するのではなく、Th2 反応が弱まり、Th1 反応が出現する)(図 3)。Th2 cytokine である IL-4, 13, 31 と Th22 細胞由来 IL-22 が、表皮での filaggrin, loricrin, involucrin の発現を抑制し、表皮細胞の分化を抑制し、IL-4, IL-13 は、AMP (antimicrobial peptide) の産生を抑制する。IL-22 は、直接的に表皮細胞の過形成 (hyperplasia) を誘導する。さらに Th1 由来の IFN- γ は、表皮細胞の apoptosis を誘導している。この Th2, Th17, Th22, Th1 とともに、後述する super Th1, ILC2 (type II innate lymphoid cells) が AD の皮膚病変の病態形成、アレルギー炎症の継続、悪化に関与している¹³⁻¹⁵。

4. AD における IL-9

IL-9 は、喘息患者の気道局所でみられ、Th2 細胞が産生する cytokine の 1 つと考えられていた。その後、naïve T 細胞を IL-4, TGF- β 存在下に培養すると

IL-9 を大量に産生する細胞に分化することが判明し、Th9 細胞と呼称されている^{16,17}。

Th9 は、IL-9, IL-10, IL-21 を産生する¹⁶。IL-9 は、B 細胞における IgE 産生、肥満細胞の分化、増殖、気道上皮の線維化、杯細胞化生、気道平滑筋からの chemokine の放出などの作用を有する¹⁸。AD における IL-9 の報告は多くないが、最近韓国から、AD において IL-9 と IL-9R 遺伝子多型の関連性が報告されている¹⁹。血漿 IL-9 濃度は、健常人と比較して、AD では有意に高値でなかったが、皮膚重症度と相関がみられたという報告もある²⁰。

また Ma L らは、AD、乾癬、健常人を比較し²¹、末梢血中の Th9 細胞の割合 (% : CD4+IL-9+T 細胞/CD4+T 細胞)、PBMC (末梢単核球) 中の IL-9 mRNA 発現、IL-9 の転写因子と考えられている PU.1 の発現はいずれも、AD ではほかの 2 群と比較して有意に高値であったこと。皮膚組織での IL-9 mRNA の発現も、AD では乾癬より有意に亢進していたこと。IL-9 は表皮細胞からの VEGF の産生を促進するため、皮膚組織での VEGF mRNA の発現も検討し、乾癬に比べ AD で有意に高発現していたこと。血清 IL-9 濃度

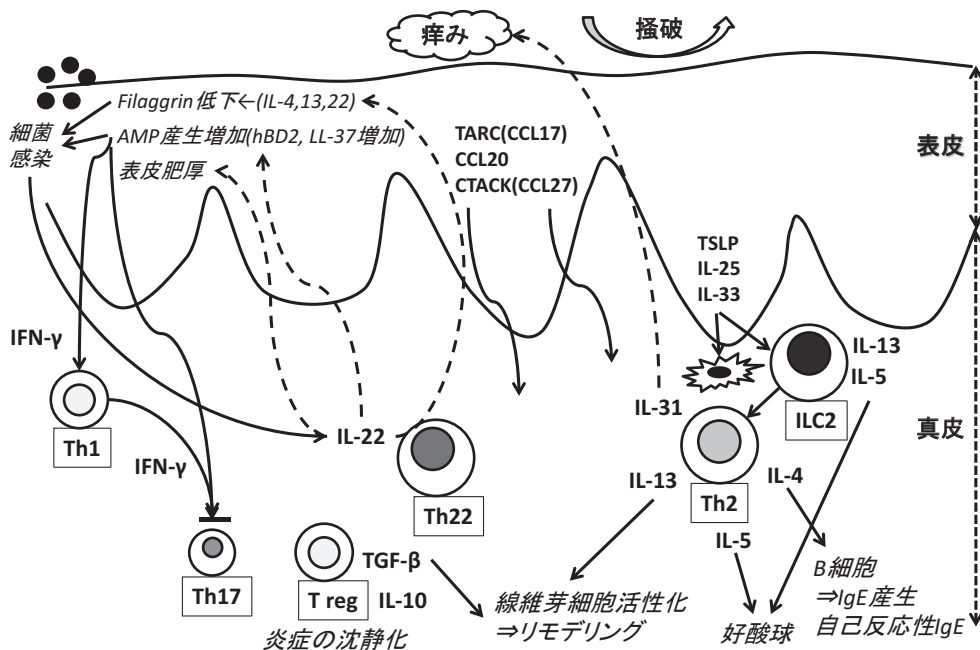


図3 AD慢性期の皮膚病変

慢性期では、Th2細胞のみならず、Th22細胞が増加し、IL-22と共同して、IL-4、13が表皮のfilaggrinの発現抑制し、皮膚バリア機能低下と細菌感染の原因となる。またIL-22は表皮肥厚も引き起こす。細菌感染はT細胞からのIL-22産生をさらに活性化、IL-22はAMP(ディフェンシン：hBD2、LL-37)の産生増加を誘導し、AMPは、T細胞に対してIFN- γ の誘導因子として作用し、Th1細胞が出現する。また炎症の沈静化のためにTregが出現、IL-10、TGF- β を産生し、TGF- β は、Th2、ILC2からのIL-13とともに線維芽細胞の活性化とリモデリングの促進に寄与すると考えられる。文献15の図を改変。

も乾癬(mean 19.83 pg/mL)、健康人(mean 15.59 pg/mL)に比べAD(mean 32.9 pg/mL)では有意に高値であったこと。Th9細胞の割合、PU.1 mRNA発現、IL-9 mRNA発現、血清IL-9濃度はいずれも、SCORAD、血清IgE値、血清TARC値と正の相関を示したことを報告し、IL-9がADの病態に深く関与していることを示した。一方、治療コントロール不良の喘息に対する抗IL-9抗体の臨床試験も実施されているが、症状悪化抑制においては有意な効果が認められていない²²。

5. ADにおけるIL-18

IL-18は、劇症肝炎においてその発現がみられたcytokineであり、Th1細胞にIFN- γ を強く誘導することからIFN- γ inducing factor (IGIF)と呼ばれた²³。IL-18は、IL-12存在下にnaïve T細胞に働き、Th1細胞に分化させる。IL-18は、IL-1 β と同様に、caspase-1により、前駆体のpro IL-18が活性型のIL-18になり、分泌される。

Yamanaka Kらは、Th1 cytokineと考えられたIL-

18を皮膚に発現させれば、乾癬のマウスモデルを作成できると考え、表皮特異的にcaspase-1を高発現するマウス(KCASP1Tg)を作製した²⁴。当然、血中にはIL-1 β とともにIL-18も高値となったが、なぜかIgE、ヒスタミン値も上昇し、生後8週より搔痒の強い急性の皮膚炎を発症し、IL-4、IL-13の産生増加も認められ、急性のADモデルを作製してしまうこととなった。このマウスから、IgE産生能を欠損させても皮膚炎は収まらず、IL-18ノックアウトマウスと交配し、IL-18を欠損させて、初めて皮膚炎の発症を抑えることができた²⁵。次に表皮細胞にIL-18を発現するマウス(KIL-18Tg)を作製すると、KCASP1Tgマウスと比較して、やや皮膚炎の発症が遅くなるものの慢性型の皮膚炎を生じた²⁶。その後、IL-18は、IL-2存在下で、NKT細胞を直接刺激し、IL-3、4、5などのTh2 cytokineの産生を誘導し、さらにNKT細胞がB細胞にIgE産生を促していることが判明した。すなわち、IL-18は、IL-12存在下で強力なTh1作用を、IL-12非存在下では、Th2作用を促進させることが証明された。実際、ADの血中IL-18は高値であり、その1つの結果として、AD末梢血由来単球でのIL-18産

生能は低下している²⁷.

IL-18の活性化には、caspase-1が必要であるが、これ以外にも、肥満細胞由来のキマーゼ、CD8+T細胞由来のgranzyme A、ブドウ球菌由来のSp-A (protein A)などが、IL-18を活性型にすることが、その後判明した²⁸⁻³⁰.

現在IL-1ファミリーには、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36、IL-37、IL-38が属しており、受容体はIL-1Rファミリーを形成している。IL-18が機能するには、その受容体発現がポイントとなるが、Th1細胞には発現が多いが、Th2細胞には少ない。どうして、IL-18がTh2反応を誘導し、皮膚炎を発症させるか？ IL-18が、Th1細胞に作用すると、super Th1細胞に分化し、IFN- γ とともに、IL-3、13、9といったTh2 cytokineの産生と、GM-CSF、MIP-1、RANTESなども産生し、IL-3が肥満細胞を活性化し、ヒスタミンを分泌させること³⁰⁻³²、前述したIL-18が直接NKT細胞を刺激し、Th2 cytokineを産生誘導することなどが、ADの皮膚炎の惹起に関与していると考えられている。

6. ADにおけるIL-21

IL-21は、IL-2、IL-4、IL-15と有意な相同性を有するI型cytokineであり、activated CD4+T細胞、NKT細胞から産生される³³。その受容体(IL-21R)はT、B、NK細胞などの様々な免疫担当細胞に発現し、CD8+T細胞、NKT細胞による細胞障害の促進、B細胞の形質細胞への分化促進、抗体産生促進、naïve CD4+T細胞のTh17細胞への分化促進、T reg細胞への分化抑制などの多岐にわたる働きがある。IL-21R欠損マウスの報告では、血中IgE抗体価が著明に高値であったことから、IL-21がIgE産生経路に対して抑制的に作用すると考えられている^{34,35}。Lin SCによると、小児ADでは、重症例では、軽症例に比較し、血清IL-21濃度が有意差はないものの低く、健常人と比べ、有意に低下していた³⁶。一方、相反する報告もあり、峠岡らは、成人ADの血清IL-21濃度は、慢性蕁麻疹患者、健常人と比較し、有意に高値であったが、血清IL-21濃度とSCORAD、血清IgE値、血清LDH値、血中好酸球数との相関関係はなかったと報告している³⁷。ADにおけるIL-21の働きについては、今後さらなる検討が必要である。

7. ADにおけるIL-22

IL-22は、IL-10 family cytokine(IL-10、19、20、22、24、26)の1つであり、Th1、Th2、Th17、NKT、 $\gamma\delta$ T細胞も産生し、発見当初は、Th1、Th17細胞と関連していると考えられていた^{38,39}。その後、皮膚にhomingするCD4+細胞の一部は、IL-17を産生せず、IL-22を産生することが、Duhénら、およびTrifariにより2009年に報告された^{40,41}。その細胞は、Th17に特異的な転写因子であるROR- γ tを発現しなかったことから、新規サブセットとして、Th22と命名された。IL-22を産生するT細胞をT22細胞と呼称し、CCR4、6、10を発現している^{38,39,42}。これらのうち、CD4+T細胞をTh22、CD8+T細胞をTc22細胞と称している。Th22にはaryl-hydrocarbon-receptor (AHR)が特異的に発現するという報告があるが、その発現レベルは高くはなく、Th22細胞の表現型をすべて説明できない、また特徴的な転写因子は同定されていない。Th22細胞はTNF- α 、IL-13も産生するが少量である。T22細胞から産生されるIL-22の機能は、「3. ADにおけるTh1/Th2 paradigmとTh17」の部分でも触れているが、上皮の自然免疫賦活によるディフェンシン(AMP (antimicrobial peptide))の産生増加、表皮肥厚(acanthosis)、filaggrin、loricrin、involucrinの発現を抑制、表皮細胞の分化を抑制し、AD病態の増悪、慢性化、組織リモデリングに関与していると推測されている。ADにおいて、Th17細胞とともに、Th22細胞は抗原反応性を示さないため、その病態に直接関与していないようにみえるが、両subsetとも、黄色ブドウ球菌、カンジダなどの皮膚常在菌を認識して、IL-22を産生する。このIL-22は、表皮からのディフェンシン(hBD-2)を産生させる。このhBD-2は、T細胞のIL-22、IFN- γ 産生を促進し、IL-17産生を抑制させる。IFN- γ は表皮のhBD-2産生を誘導する。この一連の連鎖反応は、ADの慢性期のIL-22優位、IL-17産生低下、Th1の台頭を説明可能であるが³⁸、今後の検証が必要である。ADのシクロスポリン内服治療で、IL-22が減少することが報告されている⁴³。島内らは、レボセチリジン投与で血清cytokineがどう変化するか検討し、AD(n=6)では、健常人(n=3)に比較し、血清IL-22、IL-6、IL-1 β の平均値が高く、特にIL-22は有意差があり、レボセチリジン投与後、血清IL-22値が、投与前の半分以下まで減少したと報告している⁴⁴。これらの報告からIL-22はAD治療の1つの標的cytokineになりうると考えられる^{43,44}。

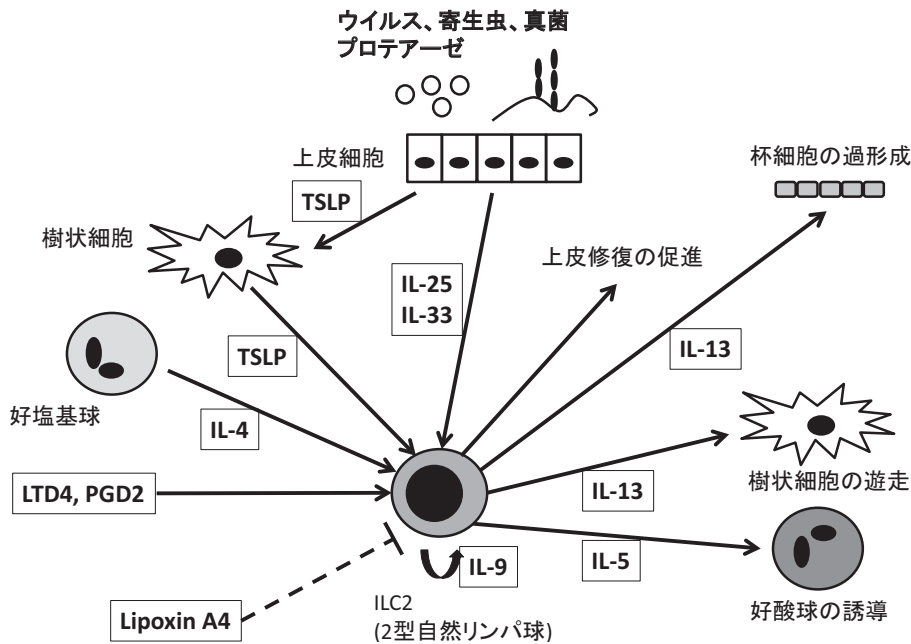


図4 ILC2とIL-25, IL-33

ウイルス、寄生虫などによる外的刺激で上皮細胞はIL-25, IL-33などを産生し、それがILC2に作用する。あるいは樹状細胞からのTSLPはILC2のapoptosisを抑制する。好塩基球からのIL-4はILC2のIL-33反応性を高める。その他脂質メディエーター(LTD4, PGD2など)からの作用も受けるILC2は、IL-5, 13を産生し、Th2炎症を引き起こす。文献114の図を改変。

8. ADにおけるIL-25

IL-25, 別名IL-17Eは、IL-17Aのアミノ酸配列と相同性を持つIL-17 family cytokine (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-25/IL-17E, IL-17F)の1つである。IL-25産生細胞は、上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、好酸球、好塩基球、肥満細胞、樹状細胞、Th2細胞、マクロファージと多岐にわたる。IL-25を産生するTh25細胞も想定されているが⁴⁵、Th25細胞の分化に特異的なchemokine receptorや、転写因子は発見されておらず、まだ証明されていない。IL-25は、IL-25受容体(IL-17RAとIL-17RBのヘテロ二量体)を発現する細胞(Th2, Th9, 2型自然リンパ球(ILC2: type II innate lymphoid cells), NKT細胞, 樹状細胞, マクロファージ, 好酸球, 2型ミエロイド細胞(T2M: type 2 myeloid cells)などに作用し、多彩な生理活性を示す(図4)。IL-25 transgenicマウスなど、IL-25を強制発現させる実験系では、血清中Th2 cytokineおよびIgEの増加とそれに伴う気道の好酸球性炎症がみられ⁴⁶、それと反対に、IL-25 knockoutマウスやIL-25の中和抗体や可溶性受容体の投与をしたマウスでは、IgE産生低下、Th2反応の

低下を認めている^{47,48}。これは、IL-25はTh2型免疫反応の誘導で、アレルギー反応を悪化させたり、寄生虫などに対する防御反応に関与していることを示す。また、IL-25は、LPS, IFN- γ の刺激によるマクロファージからのIL-1, IL-6, TNFなどの炎症誘導性cytokineの産生を抑制する。すなわち、IL-25は、Th2反応の増強だけでなく、マクロファージの機能抑制によるTh1, Th17の抑制作用も併せ持つことになる。

ADにおいて、無疹部に比較し、皮疹部ではIL-25とIL-25Rの発現が増強しているという報告がある^{49,50}。またIL-25が表皮細胞でのfilaggrinの発現を減少させるという報告もあり、ADの病態悪化に関与していると推測されるが、IL-25のAD発症、病態形成における詳細な役割は依然不明である。

9. ADにおけるIL-31

IL-31は、2004年Dillonらが⁵同定し、IL-31Tg(transgenic)マウスでは、AD様皮膚炎を引き起こし、著明な搔破行動がみられたことを報告した⁵¹。IL-31は、IL-6, IL-11, IL-27, LIF(leukemia inhibitory factor), OSM(oncostatin M), CNTF(ciliary neurotrophic factor)などとともに、glycoprotein 130

(gap130)/IL-6 cytokine family に属する⁵¹。IL-31 は、活性化 CD4+T 細胞から産生される cytokine で、Th2 細胞が選択的に分泌し、CLA+CD45RO⁺ T 細胞にも発現する^{51,52}。CD8+T 細胞からも少量であるが産生される。最近では、リンパ球のみならず、肥満細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞、表皮細胞、線維芽細胞も IL-31 を発現することが報告された^{53,54}。IL-31 受容体は IL-31RA と オンコスタチン M 受容体 (OSMR) の 2 つのサブユニットで構成される。OSMR は様々な器官、組織に広く発現するが、IL-31RA の mRNA の発現は、気管、胸腺、末梢血リンパ球、胎盤、骨髄、甲状腺、脳、皮膚など限局的である⁵¹。三叉神経後根神経節にもその発現は確認されている⁵⁵。細胞レベルでは、単球、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞、表皮細胞、血管内皮細胞、気道上皮細胞などに IL-31RA の発現が確認されている⁵⁶。IL-31 の発現を誘導する物質としては、抗菌ペプチド (肥満細胞)、ヒスタミン (H4 受容体を介して、末梢血単核細胞、Th2 細胞)、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (末梢血単核細胞、表皮細胞)、過酸化水素水 (表皮細胞)、UVB (280~315 nm) などがある^{53-55,57}。ちなみに UVA (315~380 nm) は、IL-31 の発現を抑制する⁵⁸。IL-31 の痒みを誘導する機序は不明であるが、表皮細胞上の IL-31 受容体を介して、表皮細胞から痒みを惹起する因子の産生を誘導する機序と、痒みの C 線維上に発現している IL-31 受容体に結合して神経を活性化し、痒みを誘導する機序が考えられている。

AD では、皮膚病変での IL-31 の発現は亢進しているが、乾癬では健常人と同等である^{55,59}。AD の皮膚浸潤 CD4⁺、CD8⁺とも T 細胞の IL-31 発現率は有意に亢進していた⁶⁰。前述したように、AD の皮膚で検出される黄色ブドウ球菌から産生される外毒素は、主に T 細胞からの IL-31 産生を誘導し、AD の痒みや、アレルギー炎症を誘導し、悪化させていると考えられる。成人 AD、小児 AD とも、血清 IL-31 濃度は健常人と比較して高値を示し、SCORAD と正の相関を示す^{61,62}。シクロスポリンは、血清 IL-31 を著明に減少させ、一部の抗ヒスタミン剤も IL-31 濃度を減少させるという報告もあり^{63,64}、AD 治療の 1 つの標的 cytokine になりうると考えられるが、最近、Cornelissen C らは、IL-31 が表皮角化細胞の分化を誘導し、filaggrin 発現を亢進することを報告しており⁶⁵、さらなる検討が必要である。

10. AD における IL-32

IL-32 は、2005 年 Kim SH らにより報告された⁶⁶。IL-32 は、ヒト単球系 cell line や、マウスマクロファージ cell line を刺激し、TNF- α の分泌誘導作用があると報告された。その後、関節リウマチ患者の炎症滑膜に IL-32 の高発現が判明し^{67,68}、IL-32 は、炎症性サイトカインネットワークの重要な構成因子であると考えられている。IL-32 には、6 種類 (α , β , γ , δ , ϵ , ζ) のスプライスバリエントが報告されている。もっとも生理活性が高いのは IL-32 γ であると報告されている⁶⁹。IL-32 の発現は、リンパ系組織が発達している腸管、脾臓で亢進している⁶⁸。細胞では、活性化 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、単球において IL-32 の発現が亢進し^{66,68}、線維芽細胞、上皮細胞でもその発現はみられている^{68,70}。関節リウマチの炎症滑膜のように、疾患では、クローン病患者の腸管上皮細胞、アトピー性皮膚炎の表皮細胞、膀胱癌組織、肺癌組織などにも IL-32 の発現は確認されている。IL-32 は単球の NF- κ B, p38 MAPK を活性化し、IL-1, TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカインを誘導する^{71,72}。IL-32 の報告が蓄積され、IL-32 が非分泌型のサイトカインであることが明らかになってきた^{66,73}。一部の報告では IL-32 の細胞外への分泌を報告しているが、多くは IL-32 の細胞内蓄積を報告している⁷⁴⁻⁷⁶。

AD における IL-32 については、Mayer N らが、2010 年に報告しているのみである⁷⁷。それによると IFN- γ + TNF- α で、ヒト表皮細胞を刺激すると高濃度の IL-32 発現を認めたが、分泌はされなかったこと。Th2, Treg, Th17 細胞でなく、Th1 細胞が表皮細胞に IL-32 の発現を誘導し、これは IFN- γ 依存性であったこと。表皮細胞の IL-32 の作用を抑制すると表皮細胞の apoptosis は著明に減少したこと。AD 皮疹部では IL-32 が発現しており、血清 IL-32 濃度は、重症度と正の相関を示した ($r=0.54$) ことを報告し、IL-32 が表皮細胞の apoptosis を誘導し、AD の病態生理に関与していると結論付けている。

11. AD における IL-33

IL-33 は、IL-1 β , IL-18 と三次元立体構造の類似性を持つ IL-1 cytokine family に属している⁷⁸。Toll 様受容体/IL-1 受容体 family 分子である ST2 (IL-1 receptor like 1; IL-1 RL1) 遺伝子は、1989 年 Tominaga らによって同定されたが、長くその ligand

は不明であった⁷⁹。2005年、IL-33がST2のligandとして、ついに同定された⁷⁸。IL-33は、血管内皮細胞や上皮細胞の核内に恒常的に発現していて、感染、物理的・化学的な刺激、ストレスにより、細胞が壊死した場合(necrosis)に、核内から放出され、炎症を即時に惹起するalarmin(あるいはDAMP(Damage Associated Molecular Pattern)で、警報因子といわれる)の1つと考えられている⁸⁰。IL-33以外では、IL-1 α 、HMGB(high-mobility group box)-1などが、alarmin/DAMPである⁸⁰。IL-1 β 、IL-18は、apoptosisの際に、inflammasomeを介したcaspase-1の活性化により前駆体が切断され、生理活性を持つ分泌型IL-1 β 、IL-18となり、機能する。一方、IL-33は、全長体が生理活性を持ち、caspaseにより切断されると生理活性を失うことが報告されている⁸⁰。IL-33産生細胞は、上皮細胞、血管内皮細胞、肥満細胞、樹状細胞、マクロファージ、線維芽細胞、滑膜細胞などで⁸⁰、ST2受容体発現細胞、すなわちIL-33の作用を受ける細胞としては、Th2細胞、肥満細胞、好塩基球、好酸球、マクロファージ、樹状細胞、NK細胞、NKT細胞、2型自然リンパ球(ILC2:type II innate lymphoid cells)がある⁸¹。IL-33は様々な細胞に作用し、Th2型の免疫反応を促進し、寄生虫への感染防御とともに、過剰な産生は、アレルギー疾患の発症、増悪に関与している(図4)。

ADにおいては、ST2遺伝子のプロモーター領域にADの罹患率と関連がある遺伝子多型が検出されており、そのような多型のあるADでは、ST2遺伝子の発現亢進が確認されている⁸²。またAD患者の皮膚病変ではIL-33の発現亢進が認められている⁸³。アナフィラキシーを起こしたアトピー疾患患者では、血清IL-33が増加していることも報告されており、アナフィラキシー反応、その後の遅発反応へのIL-33の関与が示唆されている⁸³。Savinkoらは、ADの皮疹部でIL-33の受容体であるST2、IL-1RAcPの発現が健常人、無疹部と比較して亢進していること、黄色ブドウ球菌enterotoxin B(SEB)やダニ抗原のアトピーパッチテストでIL-33、ST2の遺伝子発現が増加することを報告している⁸⁴。Imaiらは、IL-33を表皮に高発現するIL-33Tg(transgenic)マウスを作製し、このマウスでは皮膚炎が自然発症することを報告している⁸⁵。IL-33Tgマウスでは、IL-33の標的細胞であるILC2(2型自然リンパ球)が増加し、唯一ILC2だけがIL-5を大量に産生し、それに伴うTh2反応が皮膚炎の原因となっていた。ヒトのADでも、IL-33は、chemokineのように機能し、ILC2を皮膚に遊走させるため、IL-

33が高濃度に存在するAD皮疹部には多くのILC2が浸潤し、このILC2が産生するIL-5、IL-13が皮膚炎を引き起こしていることが報告された⁸⁶。興味深いことに、TSLP、IL-25では、ヒトのILC2は刺激されず、IL-33のみがILC2を活性化することができ、これがAD治療アプローチになる可能性があると考えられる。

12. ADにおけるIL-34

IL-34は、Liらによりヒト末梢血単球の生存を維持できるタンパクとして同定された。その後、M-CSF(macrophage-colony stimulating factor)、またはCSF-1(colony-stimulating factor 1)と同様の機能が、IL-34は、CSF-1(M-CSF)受容体の2つ目の機能的リガンドであることが判明した⁸⁷。IL-34mRNAの発現は、心臓、脳、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胎盤、消化管など種々の組織に広範囲に発現している⁸⁷。IL-34の作用は、単球、マクロファージや破骨細胞を含む単核食細胞系の生存、分化、増殖の維持、促進に関与する⁸⁸。IL-34は、CSF-1同様、破骨細胞の分化、活性化に重要で、骨巨大細胞腫では、破骨細胞様細胞からIL-34とCSF-1が産生されることが示されている⁸⁹。

マウスの実験系において、IL-34は、定常状態で表皮のランゲルハンス細胞の分化と増殖に重要な働きをしているが、炎症のある状況でのランゲルハンス細胞の再分布に対してはIL-34非依存性である⁹⁰。皮膚におけるIL-34の主な産生細胞は表皮細胞であるが、その受容体CSF-1Rは、真皮マクロファージ、単核細胞に発現している⁹¹。Esakiらは、ADの皮疹部での表皮IL-34発現は、ADの無疹部、あるいは健康人の表皮に比べ、明らかに減少していたこと、AD皮疹部の真皮において、IL-34陽性細胞は、myeloid DC、マクロファージであったこと、を報告している⁹²。このことからIL-34の発現は、炎症反応が拡大するのを抑制する制御系として機能しているのではないかと推測している。これ以外にADとIL-34についての報告はなかったが、炎症を抑制する制御系であることから、今後ADにおいてもさらなる検討の余地はあると考えられる。

13. ADにおけるIL-37

IL-37は、2000年複数のグループから報告されたIL-1 cytokine familyに属しているcytokine(IL-1 family member 7(IL-1F7))である⁹³。IL-37a~IL-37eの5つのアイソフォームがあり、IL-37b(IL-1F7b)が最

も長いアイソフォームである。IL-37は、末梢単核球細胞、単球、形質細胞、樹状細胞、上皮細胞、胸腺、子宮、睪丸で検出されており⁹³、この5つのアイソフォームはそれぞれ組織特異的に発現している⁹⁴。IL-37は、caspase-1により切断され成熟型になる⁹⁵。IL-37は、細胞内活性と細胞外活性を併せ持つ抗炎症性 cytokine の1つであり、caspase-1により成熟体として核内に移行し、炎症性 cytokine の産生を抑制する内在性 cytokine として作用する⁹⁶。IL-37は核内では、Smad3 (TGFβのシグナル伝達経路の下流にある kinase) に結合して複合体を形成する⁹⁷。IL-37は、関節リウマチ、炎症性腸疾患などでの過剰な炎症反応を抑制し、生体の組織障害を防御し、これらの疾患の病態を改善しうる可能性があると考えられている⁹⁸⁻¹⁰⁰。

ADにおいては、2013年にFujitaらが、血清IL-37濃度は、健常人に比べて、有意に高値であったが、軽症例と重症例で有意差はなかったこと、しかし血清IL-37値とSCORADの間には正の相関 ($r=0.422$, $p<0.01$) がみられたこと、皮膚組織では、IL-37は、表皮細胞の核と真皮内の間質細胞にみられたが、浸潤しているリンパ球には陽性ではなかったことを報告している¹⁰¹、この1報告のみのため、今後、さらなる検討が必要である。

14. ADにおける TSLP

表皮細胞から産生される TSLP (thymic stromal lymphopoietin) が、ヒト Th2 細胞の選択的な分化を誘導し、AD などアレルギー疾患の発症、増悪に重要な分子であることが、2002年、Liu YJ らのチームにより報告された¹⁰²。さらに OX40L を介した TSLP による Th2 細胞分化誘導のメカニズムも判明し (後述)、TSLP はアレルギー炎症を誘導する“マスタースイッチ”であると提唱された^{103,104}。

TSLP は、胸腺のストローマ細胞株から B 細胞増殖因子として同定された IL-7 様 cytokine であり¹⁰⁵、IL-7 受容体 α 鎖と TSLP に特異的な TSLP 受容体の 2 つのサブユニットからなる受容体に結合し作用を起こす。TSLP の主な産生細胞は、胸腺、扁桃、気管、皮膚、消化管粘膜など上皮細胞と、肥満細胞、好塩基球、気管支平滑筋、線維芽細胞などの非上皮細胞からである。TSLP が恒常的に発現している扁桃、胸腺 (ハッサル小体)、消化管上皮と、TLR リガンド、炎症性 cytokine、組織損傷など様々な外的刺激により誘導的に TSLP を産生するのは、気道上皮細胞、表皮細胞、角膜上皮細胞などである。TSLP の標的細胞

は、骨髄系樹状細胞 (mDC)、ランゲルハンス細胞、肥満細胞、好酸球、T 細胞、B 細胞、NKT 細胞などであり、そのうち mDC は、TSLP の主要な標的細胞である (図 5)。

TSLP による未熟 mDC の成熟化では、OX40L 分子の発現誘導を起し、この OX40L 分子を持つ成熟 mDC は、naïve CD4+T 細胞表面の OX40LR を介して、naïve CD4+T 細胞を、選択的に Th2 細胞に分化を誘導させる (図 5)¹⁰²。さらに近年、TSLP は、直接 T 細胞に作用して、エフェクター Th2 メモリー細胞の維持や IL-4、IL-13 産生に影響することも報告されている¹⁰⁶。TSLP を表皮細胞に選択的に発現させた transgenic マウスでは、痒みを伴う皮膚炎、Th2 細胞、好酸球、肥満細胞の病変への浸潤と血清 IgE 値の上昇とヒトの AD に類似した病態を示した。一方、TSLP 受容体欠損マウスでは、卵白アルブミンによる感作、吸入チャレンジによる喘息症状を発症させることができなかった¹⁰⁷。これらの結果から、TSLP がアレルギー炎症の成立、維持に極めて重要であることがわかった。

マウスにおける結果と同様に、AD では、皮膚炎局所で TSLP の発現は亢進している¹⁰²。血清中 TSLP 値と疾患重症度との相関はみられず、TSLP の作用が主として局所で機能していることを示している。TSLP を上昇させるようなプロモーター領域における遺伝子多型が、気管支喘息患者において高頻度に見られている¹⁰⁸。抗 TSLP 中和抗体が喘息患者のアレルゲン誘発性の気道過敏性や炎症を改善することも報告されている¹⁰⁹。以上より、TSLP を抑制することが AD の治療戦略になる可能性は大きい。

15. さいごに

AD の病態生理に各種 cytokine がどのように関わってきたか詳細に総括してきた。最近、特に脚光を浴びているのが、寄生虫感染やアレルゲンの刺激により上皮細胞から産生される IL-33、IL-25、TSLP の刺激を受け、Th2 cytokine (IL-5、IL-13) を速やかに産生する 2 型自然リンパ球 (ILC2: type II innate lymphoid cells) の存在である (図 4)¹¹⁰。2010 年茂呂により、マウスやヒトの腸間膜の脂肪組織より T 細胞や B 細胞などが発現する表面抗原がすべて陰性である natural helper (NH) 細胞を同定し、報告した¹¹¹。その後、ほかのグループが、nuocyte や innate helper type2 (Ih2) 細胞を報告し、類似したこれらの細胞をまとめて ILC2 と呼称し、様々な臓器に存在している

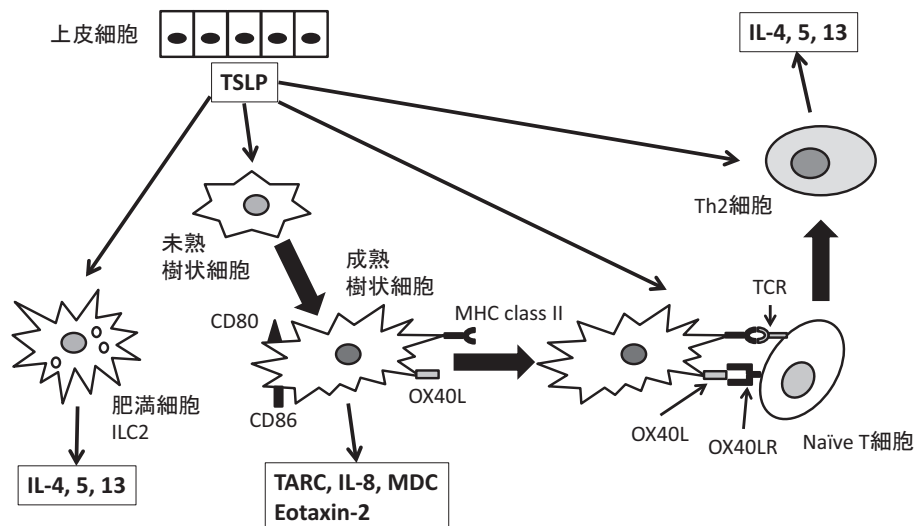


図5 TSLPによるTh2細胞の分化誘導

上皮細胞から産生されたTSLPは、未熟樹状細胞に作用し、成熟樹状細胞へ、その表面にOX40Lを発現させる。Naive T細胞と接触し、OX40LとOX40LRを介して、Th2細胞に分化誘導させる。またTSLPは直接Th2細胞や肥満細胞、ILC2にも作用し、Th2 cytokine (IL-4, 5, 13)の産生を誘導する。成熟樹状細胞からは、Th2細胞の遊走に関するchemokine (TARC, MDC etc)の分泌も起こる。文献115の図を改変。

ことが判明した¹¹⁰。ILC2は、寄生虫感染に対する初期防御、獲得免疫を介さないアレルギー反応の病態に関与し、気管支喘息、AD、好酸球性炎症、間質性肺炎、さらには代謝の恒常性維持、肥満制御にも関与していることが明らかとなっている^{112,113}。

ADにおける複雑なcytokine networkの解析が、ADの病態生理の解明に、そしてその治療戦略に連携し、患者さんに朗報をもたらすことを期待したい。

文献

- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-446.
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 872-877.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM: Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 1966; 97: 840-853.
- Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010; 67: 1-7.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-2357.
- Higashi N, Niimi Y, Aoki M, et al: Clinical features of antinuclear antibody-positive patients with atopic dermatitis. *J Nippon Med Sch* 2009; 76: 300-307.
- McAleer MA, Irvine AD: The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 280-291.
- Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, et al: Intrinsic atopic dermatitis shows similar T(H)2 and higher T(H)17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 361-370.
- Grewe M, Walther S, Gyufko K, et al: Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 407-410.
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, et al: A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-361.
- Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, et al: Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 828-837.
- Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, et al: Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 607-656.
- Novak N, Leung DY: Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 778-783.
- Malajian D, Guttman-Yassky E: New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine* 2015; 73: 311-318.
- Leung DY, Guttman-Yassky E: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 769-779.
- Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al: Transforming growth factor-beta 'reprograms' the

- differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-1346.
17. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al.: IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-1355.
 18. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR: The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 295-307.
 19. Namkung JH, Lee JE, Kim E, et al.: An association between IL-9 and IL-9 receptor gene polymorphisms and atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 16-21.
 20. Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, et al.: Serum interleukin-9 levels are associated with clinical severity in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 222-225.
 21. Ma L, Xue HB, Guan XH, et al.: Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 25-31.
 22. Oh CK, Leigh R, McLaurin KK, et al.: A randomized, controlled trial to evaluate the effect of an anti-interleukin-9 monoclonal antibody in adults with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2013; 14: 93-103.
 23. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al.: Cloning of new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88-91.
 24. Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, et al.: Skin-specific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18. *J Immunol* 2000; 165: 997-1003.
 25. Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, et al.: IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000; 1: 132-137.
 26. Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al.: IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11340-11345.
 27. Higashi N, Gesser B, Kawana S, et al.: Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 607-614.
 28. Omoto Y, Tokime K, Yamanaka K, et al.: Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. *J Immunol* 2006; 177: 8315-8319.
 29. Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, et al.: Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. *J Dermatol Sci* 2010; 59: 129-135.
 30. Terada M, Tsutsui H, Imai Y, et al.: Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8816-8821.
 31. Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, et al.: Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004; 199: 535-545.
 32. Nakanishi K, Tsutsui H, Yoshimoto T, et al.: Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. *Allergol Int* 2010; 59: 137-141.
 33. Spolski R, Leonard WJ: Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 57-79.
 34. Ozaki K, Spolski R, Feng CG, et al.: A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science* 2002; 298: 1630-1634.
 35. Ozaki K, Spolski R, Ettinger R, et al.: Regulation of B cell differentiation and plasma cell generation by IL-21, a novel inducer of Blimp-1 and Bcl-6. *J Immunol* 2004; 173: 5361-5371.
 36. Lin SC, Chuang YH, Yang YH, et al.: Decrease in interleukin-21 in children suffering with severe atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 862-868.
 37. 峠岡理紗, 益田浩司, 加藤則人: 成人アトピー性皮膚炎および蕁麻疹患者における血清IL-21の検討. *アレルギー* 2011; 60: 1366.
 38. Fujita H: The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 3-8.
 39. Eyerich K, Eyerich S: Th22 cells in allergic disease. *Allergo J Int* 2015; 24: 1-7.
 40. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al.: Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857-863.
 41. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al.: Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 864-871.
 42. Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y: The paucity of $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J Dermatol Sci* 2014; 76: 3-9.
 43. Peng W, Novak N: Recent developments in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 417-422.
 44. 島内隆寿, 藤山俊晴, 山口隼人ほか: アトピー性皮膚炎に対するレボセチリジンの臨床効果とそれに伴う血中バイオマーカーとT細胞サブセットの変動. *Preg Med* 2013; 33: 2239-2244.
 45. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ: Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Exp Med* 2006; 203: 809-812.
 46. Vock C, Hauber HP, Wegmann M: The other T helper cells in asthma pathogenesis. *J Allergy (Cairo)* 2010; 2010: 519298.
 47. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, et al.: Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma. *J Immunol* 2012; 189: 3641-3652.
 48. Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al.: Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1324-1331.
 49. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al.: IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1837-1847.
 50. Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, et al.: IL-25 in atopic dermatitis: a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest*

- Dermatol 2011; 131: 150–157.
51. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al.: Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 752–760.
 52. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, et al.: IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 418–425.
 53. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, et al.: Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol* 2010; 184: 3526–3534.
 54. Cornelissen C, Brans R, Czaja K, et al.: Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin-31 expression in T lymphocytes, monocytes and dendritic cells. *Br J Dermatol* 2011; 165: 966–975.
 55. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al.: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411–417.
 56. Cornelissen C, Lüscher-Firzlaff J, Baron JM, et al.: Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 552–566.
 57. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandner M, et al.: The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 619–625.
 58. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, et al.: Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1117–1120.
 59. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al.: Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 930–937.
 60. Szegedi K, Kremer A, Kezic S, et al.: Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol* 2012; 21: 431–436.
 61. Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al.: Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 421–423.
 62. Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY: Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 334–339.
 63. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, et al.: Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 816–817.
 64. Otsuka A, Honda T, Doi H, et al.: An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 455–456.
 65. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al.: IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 426–433, 433.e1–8.
 66. Kim SH, Han SY, Azam T, et al.: Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha. *Immunity* 2005; 22: 131–142.
 67. Joosten LA, Netea MG, Kim SH, et al.: IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3298–3303.
 68. Shoda H, Fujio K, Yamaguchi Y, et al.: Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R166.
 69. Choi JD, Bae SY, Hong JW, et al.: Identification of the most active interleukin-32 isoform. *Immunology* 2009; 126: 535–542.
 70. Mun SH, Kim JW, Nah SS, et al.: Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-32 is positively regulated via the Syk/protein kinase Cdelta/JNK pathway in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 678–685.
 71. Dinarello CA, Kim SH: IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl 3): iii61–64.
 72. Chen Q, Carroll HP, Gadina M: The newest interleukins: recent additions to the ever-growing cytokine family. *Vitam Horm* 2006; 74: 207–228.
 73. Goda C, Kanaji T, Kanaji S, et al.: Involvement of IL-32 in activation-induced cell death in T cells. *Int Immunol* 2006; 18: 233–240.
 74. Shioya M, Nishida A, Yagi Y, et al.: Epithelial overexpression of interleukin-32alpha in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 480–486.
 75. Nishida A, Andoh A, Inatomi O, et al.: Interleukin-32 expression in the pancreas. *J Biol Chem* 2009; 284: 17868–17876.
 76. Nishida A, Andoh A, Shioya M, et al.: Phosphatidylinositol 3-kinase / Akt signaling mediates interleukin-32alpha induction in human pancreatic periampullary myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G831–838.
 77. Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, et al.: IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 858–865.e10.
 78. 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.
 79. 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.
 80. Ohno T, Moita H, Arae K, et al.: Interleukin-33 in allergy. *Allergy* 2012; 67: 1203–1214.
 81. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, et al.: IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* 2010; 59: 143–160.
 82. Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, et al.: Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2919–2927.
 83. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, et al.: The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic

- shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9773-9778.
84. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al: IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1392-1400.
 85. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al: Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 13921-13926.
 86. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al: A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013; 210: 2939-2950.
 87. Lin H, Lee E, Hestir K, et al: Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome. *Science* 2008; 320: 807-811.
 88. Stanly ER, Berg KL, Einstein DB, et al: Biology and action of colony-stimulating factor-1. *Mol Reprod Dev* 1997; 46: 4-10.
 89. Baud'Huin M, Renault R, Charrier C, et al: Interleukin-34 is expressed by giant cell tumours of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Pathol* 2010; 221: 77-86.
 90. Greter M, Lelios I, Pelczar P, et al: Stroma-derived interleukin-34 controls the development and maintenance of langerhans cells and the maintenance of microglia. *Immunity* 2012; 37: 1050-1060.
 91. Sasmono RT, Oceandy D, Pollard JW, et al: A macrophage colony-stimulating factor receptor-green fluorescent protein transgene is expressed throughout the mononuclear phagocyte system of the mouse. *Blood* 2003; 101: 1155-1163.
 92. Esaki H, Ewald DA, Ungar B, et al: Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 153-163.
 93. Dinarello CA, Bufler P: Interleukin-37. *Semin Immunol* 2013; 25: 466-468.
 94. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al: IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw* 2011; 22: 127-147.
 95. Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al: Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. *Cytokine* 2002; 18: 61-71.
 96. Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al: The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2008; 180: 5477-5482.
 97. Grimsby S, Jaensson H, Dubrovskaya A, et al: Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. *FEBS Lett* 2004; 577: 93-100.
 98. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al: IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 1014-1022.
 99. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al: Epithelial expression of interleukin-37 b in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2013; 172: 410-416.
 100. Chen HM, Fujita M: IL-37: a new player in immune tolerance. *Cytokine* 2015; 72: 113-114.
 101. Fujita H, Inoue Y, Seto K, et al: Interleukin-37 is elevated in subjects with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2013; 69: 173-175.
 102. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3: 673-680.
 103. Liu YJ: Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 269-273.
 104. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al: The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol* 2013; 66: 129-155.
 105. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al: TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 193-219.
 106. Wang YH, Ito T, Wang YH, et al: Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity* 2006; 24: 827-838.
 107. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al: Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005; 6: 1047-1053.
 108. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al: Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 787-793.
 109. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al: Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370: 2102-2110.
 110. Spits H, Artis D, Colonna M, et al: Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 145-149.
 111. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al: Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010; 463: 540-544.
 112. McKenzie AN, Spits H, Eberl G: Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014; 41: 366-374.
 113. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al: Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015; 519: 242-246.
 114. 加畑宏樹, 茂呂和世: グループ2自然リンパ球の特徴, 機能, 疾患との関連. *医学のあゆみ* 2014; 251: 499-503.
 115. 中尾篤人: TSLPとアレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* 2013; 60: 28-31.

(受付: 2016年9月12日)

(受理: 2016年10月5日)