

なり、各々Th1 および Th2 の分化に促進的に働いていると考えられている。

我々の示した結果から、少なくとも AD 患者において、DC2 が Th2 シフトに影響を与えている可能性が高い。また、病変の真皮内に DC2 が存在することは、血液循環のみならず、炎症局所においても effector として働いている可能性もある。

E. 結論

末梢血中樹状細胞は、AD の Th2 シフトに関与している。

F. 研究発表

1. 論文発表.

- 1) Hashizume H., Takigawa M., Tokura Y.: Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital induced eruption. *J. Immunol.* 168: 5359-5368, 2002.
- 2) 橋爪秀夫: STAIによる不安度とアトピー性皮膚炎活動性パラメーター. *MB Derma* 58: 53-56, 2002.
- 3) Takigawa M.: Histamine and cutaneous allergy: old friend, new player. *J. Dermatol.* 29(5): 263-266, 2002.
- 4) 川島 真, 宮地良樹, 中川秀己, 飯塚 一, 伊藤雅章, 塩原哲夫, 島田眞路, 瀧川雅浩, 竹原和彦, 橋本公二, 古江増隆: アトピー性皮膚炎の診療に対する患者の認識についてのアンケート調査(第2報). *臨皮* 56(4): 304-312, 2002.
- 5) 橋爪秀夫: アトピー性皮膚炎と樹状細胞. *アレルギー科* 13(6): 536-542, 2002.

6) Tokura Y., Seo N., Tomida M., Sarukawa M., Hashizume H., Takigawa M., Moriwaki S.: Augmentation of monocyte interleukin-8 production by psoralen/UVA-treated CD4+T cells. *Exp. Dermatol.* 11: 564-572, 2002.

7) 松本賢太郎, 戸倉新樹, 瀧川雅浩: レプチンとアレルギー-アトピー性皮膚炎との関連を中心に. *アレルギー科* 13(3): 247-251, 2002.

8) 松本賢太郎, 瀧川雅浩: 皮膚科領域におけるストレスマネージメント-アトピー性皮膚炎を中心に. *MB Derma* 58: 49-52, 2002.

9) 瀧川雅浩: 生まれ月と栄養から. *日小皮会誌* 21: 87-89, 2002.

2. 学会発表

- 1) Hideo Hashizume, Yoshiki Tokura, Masahiro Takigawa: Phenobarbital-induced eruption: the drug preponderantly stimulates Th2 cells bearing particular TCR Vβs without its processing. 62th Society for Investigative Dermatology. Washington DC 2001
- 2) 橋爪秀夫, 戸倉新樹, 瀧川雅浩: アトピー性皮膚炎における末梢血樹状細胞 第13回日本樹状細胞研究会 シンポジウム 岡山 2001.

G. 知的所有権の取得状況

なし

ストレスによるアトピー性皮膚炎の増悪機序の検討

（サブスタンスPアナログによる線維芽細胞からのエオタキシンの誘導と産生の抑制）

分担研究者	片山 一朗	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座教授
研究協力者	Bae SsangJae	長崎大皮膚科
	室田浩之	長崎大皮膚科
	竹中 基	長崎大皮膚科
	清水和宏	長崎大皮膚科

研究要旨 アトピー性皮膚炎の病態には皮膚バリアー機能の障害や IgE 抗体の過剰産生などの免疫異常に加え、ストレスや発汗異常などの神経内分泌的な調節異常がその発症、伸展に大きな関与をしている可能性が示されている。我々は皮膚肥満細胞からのヒスタミン遊離、炎症細胞の遊走、サイトカインの作用増強など多様な生物活性を持っているサブスタンス P (SP) とヒスタミンが Th2 炎症の重要なメディエーターであるエオタキシン産生を増強することを報告した。またアトピー性皮膚炎患者と健常人の皮膚線維芽細胞を用いての実験では、アトピー性皮膚炎由来の線維芽細胞が健常人由来細胞より高いエオタキシン産生力を持っていること、IL4、SP、ヒスタミンなどアレルギー性メディエーターに対する感受性が高い可能性を発表した。さらに SP は様々な神経伝達物質(CGRP, SP など)を分解する酵素として知られている neutral endopeptidase (NEP)を誘導することも報告した。今回は、アトピー性皮膚炎におけるストレスによる Th2 性アレルギー炎症の増幅機序の解析と治療薬の開発のため、IL4 誘導性エオタキシン産生に STAT6 と NFkB の関与とともに、SP を分解する酵素として知られている NEP を誘導し cotaxin 産生を生じない SP アナログ存在の可能性について検討したので、報告させていただく。

A. 研究目的

我々は IL4 のみならずヒスタミン、SP が皮膚線維芽細胞からエオタキシンを誘導することを報告した。今回は、アトピー性皮膚炎と健常人由来の線維芽細胞におけるエオタキ

シン産生における STAT6 と NFkB の関与の有無と NEP を誘導し、cotaxin を誘導しない SP アナログ剤を開発することを目的とした。

B. 研究方法

正常の皮膚線維芽細胞とアトピー性皮膚炎患者の承諾を得て、皮疹部の生検を行い、線維芽細胞を初代から培養した。継代 2~9 の各線維芽細胞を用いて、IL4 存在下で SP、ヒスタミンにて刺激し、その上清中のエオタキシン蛋白と mRNA の発現を ELISA、RT-PCR 法で検討した。また IL4 誘導性エオタキシン産生における STAT6 と NFκB の関与を解析するためウェスタンブロッティングを行った。さらに SP とヒスタミンがどのようなシグナル伝達因子に影響を及ぼすのか DNA アレイを行って解析した。なお様々な SP アナログ中でエオタキシン産生誘導より NEP 産生を主に誘導する SP 誘導體存在を RT-PCR にて検討した。

C. 研究結果

IL4 は健常人に比較して、アトピー性皮膚炎患者由来の線維芽細胞がより高いエオタキシン産生を示した。そのエオタキシン産生は継代 9 の細胞においても高濃度を維持した。また IL4 は健常人よりアトピー性皮膚炎由来の線維芽細胞において NFκB には影響がなかったものの STAT-6 の発現増強を認めた。次に SP とヒスタミンの細胞シグナル伝達因子における影響を DNA アレイで分析した結果、SP とヒスタミンはそれぞれ別の経路で伝達因子を動かす可能性を示唆された。特に、SP はエオタキシンと SOCS-5 を、ヒスタミンは En-2 と JAK-1 を誘導する可能性を示唆された。最後に様々な SP アナログの中でエオタキシン誘導活性は低くかつ NEP 誘導作用の強い候補薬剤を見いだした。

D. 考察

我々は皮膚アレルギー炎症に、角化細胞のみならず真皮の線維芽細胞も IL4 と SP とヒスタミンの刺激によりエオタキシンを介して深く関与していることを報告してきた。今回の結果より、健常人よりアトピー性皮膚炎由来線維芽細胞のエオタキシン産生力が IL4 刺激に対して高反応を示すことが確認され、皮膚炎症に何らかの影響を及ぼすのではないかと考えている。またその高反応性は NFκB ではなく STAT-6 あるいは他のシグナル伝達因子を介する可能性が示唆された。

さらに DNA アレイの結果から、SP は SOCS-5, STAT-2, -3、ヒスタミンは JAK-1, RhoA を各々独自に、また SP とヒスタミンは神経系に深く関与している En-1,2 などを同時に増強したことより、線維芽細胞においては各々独自あるいは共通する経路が存在する可能性が示唆された。しかし、今回はマウスの細胞を用いたので、さらなる検討が必要になると考えている。

SP は皮膚構成細胞の中で最も NEP 産生能力を持っている線維芽細胞に NEP mRNA 発現誘導を促すことは報告した。この反応は生理的な防御機構の一つと考えられた。今回の検討より SP アナログ剤の中でエオタキシン産生を誘導せず、NEP mRNA の発現のみを誘導する薬剤がみられ、治療薬として応用しうる可能性が考えられた。

E. 結論

SP とヒスタミンは各々また独自のシグナ

ル伝達因子をもち、皮膚炎症に深く関与している。特に SP はストレス環境下においてアトピー性皮膚炎を増悪させるメディエーターの一つとして機能すると考えられ、NEP により相互に調節を受けていると考えられた。

9(8): 892-896, 2002

G. 知的所有権の所得状況

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimizu K, Naito S, Urata Y, Takamiyagi A, Bae SJ, Ogawa F, Kondo T, Katayama I: The Induction of Heme Oxygenase-1 by Exogenous Nitric Oxide in ex vivo Normal Human Skin. *J Dermatol*, 30(1): 17-25, 2003

2) Bae SangJae, 竹中基, 濱崎洋一郎, 片山一朗: Th2 リンパ球と間質細胞のクロストークからみた皮膚リモデリング【ヒト線維芽細胞における IL-4 誘導性のエオタキシン産生に対する IPD の効果. 西日本皮膚科, 64(4): 502-503, 2002

3) Bae SJ, Matsunaga Y, Takenaka M, Tanaka Y, Hamazaki Y, Shimizu K, Katayama I: Substance P induced preprotachykinin-a mRNA, neutral endopeptidase mRNA and substance P in cultured normal fibroblasts. *Int Arch Allergy Immunol*, 127(4): 316-21, 2002

4) Bae SangJae, 濱崎洋一郎, 片山一朗: 正常ヒト線維芽細胞からのヒスタミン誘導性エオタキシンに対する epinastine の抑制効果. *薬理と治療*, 30(2): 97-102, 2002

5) Bae SangJae, 片山一朗: 【皮膚アレルギー炎症】 ヒト線維芽細胞における IL-13 誘導性のエオタキシン産生に対するフマル酸エメダスチンの効果. *アレルギー・免疫*,

アトピー性皮膚炎モデルマウスの皮膚病変部のT細胞レセプターの検討（第2報）

分担研究者 相馬良直（聖マリアンナ医科大学 皮膚科学教室助教授）

研究要旨 我々は昨年までの研究で、アトピー性皮膚炎（以下AD）患者の皮膚病変にオリゴクローナルなT細胞の集積が存在することを明らかにした。そこで今回は、RT-PCR/SSCP法を用いてAD類似皮膚炎発症モデルマウスであるNC/Ngaを用いて同様の検討を行った。NC/Ngaマウスは、conventional環境下飼育にてAD類似皮膚炎が自然発症する群と、ヒョウヒダニ抽出抗原液塗布にて皮膚炎を誘発する群の2群で、血癩、不全角化、角質増殖、表皮の不規則な肥厚、真皮の炎症細胞浸潤を認め、慢性皮膚炎を発症した。いわゆるAD類似の病像と考えた。同マウスの病変部皮膚に同一のT細胞クローンの誘導があるかをRT-PCR/SSCP法を用いて比較検討した。2つの群で、各々異なる2箇所の皮膚病変部に、一部のTCRのV β サブファミリーにおいて両検体間で同一の泳動度を示すバンドが存在した。皮膚病変に抗原特異的T細胞が集積し、均一な反応が発生していると考えられる。脾臓にも同一のクローンの集積を認めたことより、NC/Ngaマウスの誘発皮膚炎で全身的免疫反応が発生していると推測できる。

A. 研究目的

我々はRT-PCR/SSCPを用いin vitroで特異抗原刺激によって一定のT細胞クロナタイプが増加してくることを観察し得た。この方法を用いAD患者の皮膚病変にてオリゴクローナルなT細胞の集積が認められると報告した。同一の患者の末梢単核球分画を精製ヤケヒョウヒダニ

(*Dermatophagoides pteronyssinus*) 抗原で刺激することによりDp抗原特異的T細胞クローンを誘導し、AD患者皮膚病変と比較し、オリゴクローナルな集積をするT細胞はDp抗原特異的であると示してきた。

AD類似皮膚炎の発症モデルマウスとして、NC/Ngaマウスはコンベンショナルな環境下での飼育にて加齢とともに、皮膚炎を発症し、血中IgE値が上昇してくる。このモデルマウスのAD類似皮膚炎が我々が報告したヒトのADと同様の現象が生じているならば、このマウスを抗原特異的免疫制御療法を目標にT細胞クロナタイプの同定と合成ペプチドの確立に使用できると予測され、このモデルマウスのAD類似皮膚炎のT細胞クロナタイプをRT-PCR/SSCP法を用いて検討した。

B. 研究方法

1. 対象

NC/Ngaマウスを対象とした。17週令のconventional環境下飼育にてAD類似皮膚炎を発症したマウス群5匹、SPF環境下飼育にて皮膚炎非発症のマウス群5匹を対象とした。

2. 皮膚炎誘発方法

自治医科大学、医動物学教室、松岡らの方法に従いに自治医科大学にて作成されたヒョウヒダニ抽出抗原液（以下D液）300mg/mlを4週令のNC/Ngaマウス3匹の背部皮膚に3日間毎に8週間、塗布した。

3. 検体採取

各群で背部皮膚の皮膚炎発症部、皮膚炎非発症部を各々2箇所互いに離れた部分を選択し、皮膚検体を採取した。全脾臓採取した。尾より全血採取した。

4. 肉眼的観察

マウス背部の皮膚の肥厚、落屑、紅斑により皮膚炎誘発を判定した。

5. 病理組織学的検討

病変部皮膚を採取後、ホルマリン固定、パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオ

ジン染色にて、顕微鏡下に病理組織学的検討を行った。

6. RT-PCR/SSCP 法

1) Total RNA 抽出

皮膚組織は 1 ml の Isogen に入れ、ホモジネーターにて 1 分間細砕。末梢血球分画は 0.5 ml の Isogen に攪拌した。その後、AGPC 法に従い total cytoplasmic RNA を抽出した。

2) cDNA 合成

抽出 RNA 分画 5 mg に reverse transcriptase と random hexamer oligonucleotide を添加し、40°C、2 時間反応させ、抽出 RNA 分画より相補的 DNA を合成した。

3) PCR (polymerase chain reaction)

合成した相補的 DNA を各々 V β 部分と C β 部分の primer の組み合わせにて増幅を施行。35 サイクルで Thermocycler で反応させた。

4) SSCP 法

PCR 産生 DNA は 5% glycerol 添加非変成 5% polyacrylamide gel を用い電気泳動し、PCR 産生 DNA の差異を検出した。

C. 研究結果

1. 肉眼的観察

conventional 環境下飼育の 17 週令のマウスにて背部皮膚に自然に紅斑、秕糠状落屑、苔癬化局面を呈してきた。D 液外用のマウスにて 8 週間飼育後、背部皮膚に紅斑、秕糠状落屑、苔癬化局面を呈してきた。いわゆる AD 類似の病像と考えられた。一方、SPF 環境下飼育の皮膚炎非発症のマウスの背部皮膚は正常マウスと同様であった。

2. 病理組織学的検討

AD 類似皮膚炎自然発症のマウスと D 液外用のマウスの背部皮膚は正常部と比べ、血痂、不全角化、角質増殖、表皮の不規則な肥厚、真皮の炎症細胞浸潤を認めた。慢性皮膚炎を示す所見であった。SPF 環境下飼育の皮膚炎非発症のマウスの背部皮膚は正常マウスと同様であった。

3. マウスの背部皮膚よりの RT-PCR/SSCP 法

AD 類似皮膚炎自然発症のマウスの背部皮膚の RT-PCR/SSCP はスメア一状のなかに数個のバンドの描出を認めた。皮膚炎病変部では多くの V β サブファミリーにてオリゴクローナルな T 細胞の集積が存在した。D 液外用のマウスの背部皮膚はスメア一状のなかに数個のバンドの描出を認めほぼ同様の結果であった。SPF 環境下飼育のマウスの正常背部皮膚よりも TCR の mRNA は検出可能であった。一部の V β サブファミリーに数個のバンドの存在を認めた。また、異なる 2 ヶ所で同一のバンドも認めなかった。

4. マウスの末梢血球分画、脾細胞よりの RT-PCR/SSCP 法

末梢血球分画は多くのサブファミリーにてスメア一状を呈していました。脾細胞はスメア一状のなかに数個のバンドの描出を認めた。脾細胞では多くの V β サブファミリーにてオリゴクローナルな T 細胞の集積が存在した。

5. AD 類似の皮膚炎自然発症マウスと D 液外用のマウスの皮膚病変部 2 箇所、脾臓細胞の RT-PCR/SSCP の比較

AD 類似の皮膚炎発症マウスの異なる病変部 2 箇所に注目し、同一のバンドが認められるか病変部皮膚、脾臓、末梢血球の間にて共通なバンドの存在を検討した。両群で異なる 2 箇所の病変部と脾臓細胞より採取した検体より PCR 産物の RT-PCR/SSCP で、一部の V β サブファミリーに同位置に、同一のパターンのバンドが認められた。異なる 2 ヶ所の皮膚炎病変部に同一の T 細胞クローンの集積が存在することを示唆する所見を得た。これらの同一のパターンのバンドが認められた V β サブファミリーは特に一定の傾向を示さなかった。なお、D 液外用のマウスは 3 匹中 1 匹、皮膚炎自然発症マウスは 5 匹中 3 匹で同一のバンドが認められた。

D. 考察

17 週令の conventional 環境下飼育にて NC/Nga マウスの背部に AD 類似の皮膚炎を自然発症した。また、背部皮膚に D 液を 8 週間外用することにより AD 類似の

皮膚炎誘発を誘発しえた。その背部皮膚は紅斑、粗糠状落屑、苔癬化局面を呈していた。いわゆるAD類似の病像と考えた。病理組織学的検討でも血痂、不全角化、角質増殖、表皮の不規則な肥厚、真皮の炎症細胞浸潤を認めた。過去に報告されたAD類似皮膚炎と同様な病理組織像であり、慢性皮膚炎を示す所見であった。一方、SPF環境下飼育の皮膚炎非発症のマウスの背部皮膚は正常マウスと同様であった。

皮膚炎自然発症のNC/NgaマウスとD液外用のマウスでは、各々異なる2箇所の皮膚病変部にTCRのCDR3領域が同一のクロナタイプであるT細胞が存在することが示された。これは、皮膚病変局所にT細胞の同一のクローンの集積が認められる事を示す。また、脾臓にても同一のクローンの集積を認めた。また、これらは同一のT細胞クローンの集積が脾細胞に認められたことより全身的免疫反応が発生していることを示唆していた。共通のバンドは皮膚炎自然発症のNC/Ngaマウスとくらべても低い頻度で二つの系の相違は暴露する抗原の種類、量の違いと推測された。

D抗原単一の刺激による系において誘導されるT細胞の頻度が減少したことはRT-PCR/SSCP法にて抗原を単一としたためT細胞クローンが多彩な抗原に反応せず誘導されなかった可能性とスーパー抗原のような非特異的にT細胞を活性化する因子の影響が排除されたと推測された。

E. 結論

以上の検討の結果より、conventional環境下飼育にてNC/Ngaマウスの背部にAD類似の皮膚炎を自然発症した。この皮膚炎発症マウスでは全身的免疫反応が発生し、皮膚病変に抗原特異的T細胞が集積し、病態の形成に関与している可能性があると考えられた。ヒトでの検討と同様の結果を認め、今後、ADの病態解明に使用可能であると考えられる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) H. Takahama, K. Masuko-Hongo, A. Tanaka, Y. Kawa, N. Ohta, K. Yamamoto, K. Nishioka, M. Mizoguchi, T.Kato. T cell clonotypes specific for *Dermatophagoides pteronyssinus* in the skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Hum Immunol* 63: 558, 2002.
- 2) Obara W, Kawa Y, Ra C, Nishioka K, Soma Y, Mizoguchi M. T cells and mast cells as a major source of interleukin 13 in atopic dermatitis. *Dermatology*, 205: 11-17, 2002.

アトピー性皮膚炎の治療薬としての抗酸化剤 (CX-659S) ：表皮角化細胞への作用について

分担研究者 古賀哲也
研究協力者 内博史 古江増隆
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

研究要旨 ステロイド剤、免疫抑制剤以外のアトピー性皮膚炎の外用治療薬として、強い抗酸化作用を有する抗酸化剤(CX-659S)に注目し、その *in vitro* と *in vivo* の効果を解析した。CX-659S は、これまでの検討でマウス接触皮膚炎を抑制し、またその際ハプテン塗布部皮膚の IL-1 β と TNF- α の mRNA 発現を抑制した。さらにマウス表皮より作成した単細胞浮遊液を用いた *in vitro* での検討で CX-659S はランゲルハンス細胞の CD80, CD86 発現増強を抑制した。またこの抑制効果に一致して、CX-659S で処理したランゲルハンス細胞は IL-2 産生を指標としてアロ T 細胞への刺激能が低下していた。CX-659S のランゲルハンス細胞への効果は GM-CSF を添加することで阻害され、さらに CX-659S は表皮角化細胞からの GM-CSF 産生を強く抑制することがわかった。表皮角化細胞の GM-CSF 産生に関与するシグナル分子への検討で、CX-659S は p38 MAPK 経路や NF- κ B 経路以外の経路を抑制しているようである。これらのことより CX-659S は細胞内シグナル伝達の何らかの経路をブロックすることで表皮角化細胞からの GM-CSF 産生を阻害し、そのことによりランゲルハンス細胞の機能を抑制していると考えられた。CX-659S は従来のアトピー性皮膚炎治療薬であるステロイド剤や FK506 などと異なる作用機序を有する治療薬の開発につながる化合物であると考えられる。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎の病態形成には浸潤してくる免疫担当細胞、ランゲルハンス細胞、表皮角化細胞、線維芽細胞、肥満細胞など皮膚に局在する種々の細胞が総合的に複雑に関与する。このような観点からアトピー性皮膚炎の外用治療薬を考えた場合、表皮角化細胞をターゲットにした治療薬が想定可能である。アトピー性皮膚炎の治療では主に免疫担当細胞をターゲットにした治療薬としてステロイド軟膏、免疫抑制剤軟膏が用いられるが、その治療効果や副作用の発現を考慮すると、作用を異にする治療薬の開発が望まれる。

ところで、アトピー性皮膚炎の病態における表皮角化細胞やランゲルハンス細胞の機能発現には、サイトカインや接着分子が重要な役割を演じている。最近、オキシダントが細胞内情報伝達や遺伝子の転写因子の活性化

などに関与し、サイトカイン産生や接着分子発現といった炎症の病態を調節していることが示されている。このように、オキシダントは直接的あるいは間接的にアトピー性皮膚炎の病態にメディエーターとして関与している可能性がある。そこで、アトピー性皮膚炎の外用治療薬として、強い抗酸化作用を有する抗酸化剤(CX-659S)に注目した。

表皮においてランゲルハンス細胞と表皮角化細胞は、接着分子を介した直接的な接触、サイトカイン、ケモカインなどを介した間接的な接触を通して、免疫反応の制御に極めて重要な役割を果たしている。ランゲルハンス細胞は表皮に侵入してきた抗原を捕捉すると所属リンパ節に移動し、ナイーブ T 細胞に抗原提示を行う。一方表皮角化細胞は表皮の主要な構成成分であり、IL-1 α , TNF- α , GM-CSF, TGF- β などのサイトカイン、IL-8, LARC, TARCなどのケモカインを産生しラン

ゲルハンス細胞やT細胞を含む炎症細胞の遊走、機能に深く関与している。ステロイド剤やサイクロスポリン、FK506などの免疫抑制剤はランゲルハンス細胞やT細胞を直接抑制することでその効果を発揮するが、表皮角化細胞の機能制御を介して間接的にこれらの炎症細胞の機能を調整することも、アトピー性皮膚炎治療の戦略のひとつになりうる。

CX-659Sはこれまでにマウスやモルモットの接触性皮膚炎を抑制することが分かっている。そこでCX-659Sの表皮角化細胞に対する作用を解析した。

B. 研究方法

1. 動物：C3H/HeNマウスは日本 Charles River社より購入した。本実験の計画要項は九州大学大学院における動物実験倫理委員会によって承認された。
2. 試薬：CX-659SはSumika Fine Chemical社より供与された。マウスGM-CSF、およびIL-1 β はGenzyme社より、抗マウスI-A^b、CD80、CD86、CD54抗体はPharMingen社より購入した。
3. C3H/HeNマウス表皮より細胞浮遊液を作成しマウスGM-CSF (20 ng/ml)存在下、非存在下にCX-659S (0 μ M–500 μ M)を添加し72時間培養した後、表皮細胞中に含まれるランゲルハンス細胞の表面抗原をflow cytometerで測定した。
4. 表皮細胞浮遊液をGM-CSF (20 ng/ml)存在下、非存在下にCX-659S (0 μ M–500 μ M)を添加し24時間培養した後、Balb/cマウスの脾臓から分離したT cellと72時間共培養し、上清中のIL-2産生量をELISA法で測定した。
5. マウス表皮細胞浮遊液から付着細胞である表皮角化細胞を分離しrmlIL-1 β (100 ng/ml)存在下、非存在下にCX-659S (0 μ M–500 μ M)を添加して48時間培養し、上清中のGM-CSF、TNF- α 、IL-1 α 産生量をELISA法で測定した。
6. 同様に分離した表皮角化細胞をCX-659S (500 μ M)で90分培養した後IL-1 β (100 ng/ml)で5から30分刺激し直ちに溶解した。細胞抽出液をBis-Trisゲルに泳動し、さらにニトロセルロース膜に転写して抗リン酸化Erk1/2、

MEK1, p38 MAPK, I κ B α 抗体および抗Erk1/2, p38 MAPK, I κ B α 抗体で染色した。

C. 研究結果

1. 表皮細胞中のランゲルハンス細胞はin vitroで培養することで活性化しMHC class II, CD80, CD86, CD54などの発現が増強する。CX-659SによってCD80, CD86の発現は濃度依存的に抑制された。この抑制作用はGM-CSFを添加することで阻害された。一方CD54の発現は抑制されず、MHC class IIはわずかに抑制された。
2. CX-659Sで処理した表皮細胞とアロT細胞を共培養するとアロT細胞からのIL-2産生量が低下した。この作用もCX-659Sと共にGM-CSFを添加すると見られなかった。この結果はランゲルハンス細胞のCD80, CD86発現に対するCX-659Sの作用と一致していた。一方PMAとionomycinで刺激したアロT細胞にCX-659Sを加えてもIL-2産生量には影響はなく、アロT細胞への直接作用はないと考えられた。
3. 表皮角化細胞からは無刺激でGM-CSF, TNF- α , IL-1 α の産生が見られ、これはIL-1 β を添加することで著明に増強された。CX-659Sは無刺激およびIL-1 β 刺激による表皮角化細胞からのGM-CSFの産生を著明に抑制した。TNF- α は軽度抑制されたがIL-1 α 産生は抑制されなかった。
4. サイトカインの産生はMAPKs, NF- κ Bなどによって制御され、IL-1 β はこれらの分子を活性化する。表皮角化細胞をIL-1 β で刺激するとp38 MAPK, Erk1/2, MEK1, I κ B α のリン酸化が起こり、CX-659Sはp38 MAPK, I κ B α のリン酸化を抑制しなかった。

D. 考察

GM-CSFはランゲルハンス細胞の生存、抗原提示能の増強に重要であることが知られている。CX-659Sはランゲルハンス細胞のCD80, CD86の発現を抑制した。CX-659Sが表皮角化細胞からのGM-CSF産生を抑制したこと、ランゲルハンス細胞への抑制効果がGM-CSFの添加により阻害されたことより、

CX-659S は表皮角化細胞からの GM-CSF 産生を抑制することでランゲルハンス細胞の機能を制御していることが示唆された。さらに CX-659S は表皮角化細胞の p38 MAPK 経路や NF- κ B 経路以外の何らかの経路をブロックすることでその機能を発揮するものと考えられた。

アトピー性皮膚炎患者の表皮では表皮角化細胞が GM-CSF を過剰に産生することが知られている。一方過剰な GM-CSF はランゲルハンス細胞からの IL-12 産生を抑制することが報告された。この GM-CSF により Th1 反応を誘導する IL-12 が抑制され、アトピー性皮膚炎における Th2 優位の免疫反応を惹起する原因の一つとなっている可能性がある。CX-659S は表皮角化細胞からの GM-CSF 産生を抑制することで Th1/Th2 バランスを調整する。すなわち、ステロイド剤や FK506 などと異なる作用機序を有する新しいアトピー性皮膚炎治療薬として用いうる可能性があると考えられる。

E. 結語

CX-659S は表皮角化細胞の機能を抑制することで抗炎症作用、抗免疫作用を示す、ステロイド外用薬や免疫抑制外用剤と作用機序の異なる新しい外用剤として用いうる化合物であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M: In situ localization of IFN- γ positive cells in psoriatic lesional epidermis. *Eur J Dermatol* 12: 20-23, 2002.
- 2) Kohda F, Koga T, Uchi H, Urabe K, Furue M: Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN- γ and IL-4 in human keratinocytes.

J Dermatol Sci 28: 34-41, 2002.

- 3) Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, Furue M: Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF- α and IFN- γ in human keratinocyte and fibroblast. *J Dermatol Sci* 30:29-36, 2002.
- 4) 古賀哲也、古江増隆: 基礎と臨床の進歩. 発症の分子機構とその臨床応用. アトピー性皮膚炎. *Mebio* 19:44-49, 2002.
- 5) 古賀哲也、内 博史、古江増隆: 樹状細胞機能の修飾要因: 表皮角化細胞の産生サイトカインとランゲルハンス細胞機能. *臨床免疫*. 38:483-488, 2002.
- 6) Goto Y, Watanabe N, Kogawa N, Tsuchiya M, Takahashi O, Uchi H, Furue M, Hayashi H: CX-659S: a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities. *Eur J Pharmacol* 438:189-196, 2002
- 7) Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, Urabe K, Furue M: Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF- κ B activation in human monocytes. *J Dermatol Sci*. 29:97-103, 2002.
- 8) 寺尾 浩、師井洋一、占部和敬、古賀哲也、古江増隆、絹川直子、ほか: タクロリムス軟膏の使用量と副作用 アレルギーの臨床 22:276-279, 2002.
- 9) Terao H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M: Plasma IL-13 levels in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 30:76-77, 2003.
- 10) Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M: Activated and mature CD83-positive dendritic cells and IFN- γ -positive cells in skin eruptions of secondary syphilis. *Acta dermato-venereologica*, in press

G. 知的所有権の取得状況

なし

T細胞のホーミング・レセプター発現の制御機構の解明

分担研究者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科教授

研究要旨 Th1、Th2 細胞が相互に機能を制御することにより、免疫反応の恒常性は保たれている。皮膚の免疫反応においても、この両者のバランスが巧みに制御される機構が存在することが示された。すなわち Th1、Th2 細胞は各々を相対するサイトカイン優位の環境に曝露された時に、E セレクチン・リガンド(ESL)、CCR-4 の両者の発現が高まり、皮膚に遊走し易くなることが明らかになった。ところがアトピー性皮膚炎においては、ESL⁺CCR-4⁺の CD4⁺T細胞が末梢血中に増加しており、Th1、Th2 の相互制御機構が破綻している可能性が考えられた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)では Th2 サイトカインを産生するT細胞が CLA 分子を発現することにより、皮膚に選択的に遊走し皮疹を生ずると信じられてきた。しかし、我々は最近 CLA は E-セレクチンリガンド(ESL)とは異なる分子で、fucosyltransferase VII (Fuc-TVII)により発現が誘導される糖鎖構造に過ぎないことを明かし、E-セレクチンと直接結合する ESL エピトープの可視化にも成功した。すなわち、これまで行われてきた T 細胞の皮膚への遊走機構の研究は、ケモカイン・レセプターに加え、新たに ESL、Fuc-TVII の発現をもとに再検討し直す必要が出てきたのである。そこで本研究では、AD の病態形成に重要な役割をする Th1/Th2 細胞の皮膚への遊走過程を制御している機構を明らかにするとともに、AD ではこれらの制御機構のどこに異常があるのかを解明し、それに相応しい治療法を確立したいと考えた。

B. 研究方法

1. 正常人 PBMC よりナイーブ CD4T細胞を分離し、IL-2 存在下で抗 CD3 抗体による刺激を行い、それに IL-12 あるいは IL-4 を加えて培養を繰り返すことにより、Th1 細胞、Th2 細胞を得る。
2. このようにして確立された Th1、Th2 細胞を

各々 2 分し、それぞれ IL-12、IL-4 の環境下で刺激することにより、これらの細胞に経時的に発現してくる CLA、ESL、ケモカイン・レセプターCCR-4、Fuc-TVII などの発現をフローサイトメトリー、免疫組織化学にて検討する。

3. AD 患者、正常人 PBMC 中の CD4T細胞における CLA、ESL、CCR-4、Fuc-TVII の発現を、フローサイトメトリー、免疫組織化学により検討する。
4. 本研究の実施にあたっては、試料提供者に危害を加える可能性は皆無であり、検体の採取にあたっては研究の目的を十分に説明し、同意を得た上で試料を収集するなど、倫理面でも十分配慮をした。

C. 研究成果

1. *in vitro* で分化させた Th1 細胞は IL-12 環境下では CLA、ESL、Fuc-TVII の発現を強く認めたが、CCR-4 の発現は認めなかった。一方 IL-4 で刺激された Th1 細胞では、CLA の発現は認めなかったが、ESL を強く発現し、驚いたことに Th2 細胞に特有と考えられた CCR-4 の発現をも認めた。
2. これに対し Th2 細胞は、IL-4、IL-12 のいずれの環境下においても CCR-4 を強く発現していた。しかし IL-4 の環境下では CLA の発

現は認められず、ESL, Fuc-TVII の発現も一定して認められなかったのに対し、IL-12 の環境下では CLA, ESL, Fuc-TVII の発現の亢進が認められた。

3. AD 患者と正常人の PBMC 中の CD4 T 細胞における ESL/CLA の検討では、AD 患者では ESL⁺CLA⁺ の分画が、正常人では ESL⁺CLA⁺ 分画を最も多く認めた。とくに AD の重症度が進むにつれこの分画(ESL⁺CLA⁺)の増加を認めた。また ESL/CCR-4 の検討でも ESL⁺CCR-4⁺ は AD 患者で有意に多く認められ、とくに ESL の発現は CCR-4 分画に選択的に認められた。この分画は Th2 細胞を IL-12 環境下で刺激した際に認められる分画と一致していた。

D. 考察

Th1 細胞は Th2 優位の環境において、Th2 細胞は Th1 優位の環境において、ともに ESL, CCR-4 を発現することにより、皮膚に遊走しやすくなると考えられた。Th1 細胞、Th2 細胞はそれ自身の発現する単一分子のレベルによってではなく、局所のサイトカイン環境に応じて変化する ESL と CCR-4 の発現の組み合わせにより、最もその細胞を必要とする時期に皮膚に遊走する。このような選択的遊走機構は、Th1, Th2 による炎症が遷延化し過度の組織傷害が起こるのを防ぐ、極めて巧妙な制御機構と言えよう。

AD において CCR-4⁺, ESL⁺ 細胞分画が増加しているが、このような分画は Th2 細胞を IL-12 の環境下で刺激した場合に認められ、本来極めて皮膚にホーミングしやすい分画のはずである。AD において、この分画が PBMC 中に増加しているという事は、皮膚へ遊走する能力を持った細胞が皮膚に遊走しにくくなっていることを示している。AD では局所に Th1 細胞が増加し PBMC 中では Th2 細胞が増加しているが、Th1 細胞による炎症を鎮静化すべき Th2 細胞が局所に浸潤出来なくなった結果ではないかと考えられた。

E. 結論

Th1 細胞は局所の炎症が Th2 優位になった時に、Th2 細胞は Th1 優位になった時に、皮膚に最も浸潤しやすくなる。このような制御機構の存在を我々は初めて明らかにしたが、AD の治療を考える時、この正常の制御機構を回復させることが何より重要となる。AD では Th1 細胞による炎症反応を制御すべき Th2 細胞が、その皮膚への遊走能力にもかかわらず制御機構の異常により局所に浸潤出来ず、炎症が遷延化している。そのため現在 AD の治療のターゲットとして最も注目されている ESL, CCR-4 を介した接着の阻害は、むしろ炎症を増悪、遷延化する可能性がある。それらの開発を進める前にその制御機構を阻害しない薬剤、例えば CX-659S のような外用剤、の使用が望ましい。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究成果

1. 論文発表

1. Takahashi R, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Hayakawa K, Hayakawa J, Kudo A, Shiohara T: In vitro differentiation from naïve to mature skin-homing CD4 T cells: acquisition of skin-homing properties occurs independently of CLA expression. *J. Exp. Med.* in press
2. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Elsevier Science. in press
3. Shiohara T, Mizukawa Y: Recall phenomenon: some skin-resident cells remember previous insults. *Dermatology* in press
4. Teraki Y, Shiohara T: preferential expression of $\alpha_E\beta_7$ integrin (CD103) on CD8⁺ T cells in the psoriatic epidermis: regulation by interleukins 4 and 12 and transforming growth factor-beta. *Br. J. Dermatol.* 147:1118-1126, 2002.
5. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Nuriya H, Kohara M, Shiohara T:

- Direct evidence for IFN- γ production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am. J. Pathol.* 161:1337-1347, 2002.
6. Inoue Y, Isobe M, Shiohara T, Goto Y, Hayashi H: Protective and curative effects of topically applied CX-659S, a novel diaminouracil derivative, on chronic picryl chloride-induced contact hypersensitivity responses. *Br. J. Dermatol.* 147:675-682, 2002.
 7. Mizukawa Y, Shiohara T: Trauma-localized fixed drug eruption: involvement of burn scars, insect bites and venipuncture sites. *Dermatology* 205:159-161, 2002.
 8. Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: easily overlooked but needing new respect. *Dermatology* 205:103-104, 2002.
 9. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y: Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2:317-323, 2002.
 10. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T: Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J. Invest. Dermatol.* 117:1097-1102, 2001.
 11. Mizukawa Y, Shitara K, Yamazaki Y, Teraki Y, Takahashi R, Narimatsu H, Shiohara T: Development and characterization of monoclonal antibody specific for fucosyltransferase VII (Fuc-TVII): discordant expression of CLA and Fuc-TVII in peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J. Invest. Dermatol.* 117:743-747, 2001.

H. 知的財産権の出版・登録状況

特になし。

STAT6 Decoy によるアトピー性皮膚炎モデルマウス（ハプテン反復外用マウス）の耳介腫脹反応の制御

分担研究者 西岡 清 東京医科歯科大学大学院環境皮膚免疫分野教授
研究協力者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院環境皮膚免疫学分野 助教授
鷺見浩史、呉 明花 東京医科歯科大学大学院環境皮膚免疫学分野 大学院生
審良静男 大阪大学微生物研究所教授
金田安史 大阪大学大学院分子治療学教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎のモデルマウス（ハプテン反復外用マウス）の耳介腫脹反応において STAT6 が重要な役割を果たすかどうかを明らかにするため、STAT6 欠損マウスを用いて検討した。STAT6 欠損マウスとワイルドタイプ（WT）に感作5日後、耳介に1回のみ惹起することにより接触アレルギーマウス（acute contact hypersensitivity: acute CHS）、隔日に12回惹起することによりハプテン反復外用マウス（chronic CHS）を誘導した。その結果、acute CHS、chronic CHS ともに惹起後の耳介腫脹反応は減弱していた。次に、STAT6 Decoy 投与による acute CHS、chronic CHS の惹起反応の抑制効果を検討したところ、STAT6 decoy 投与マウス群では scrambled Decoy 投与群に比較して、acute CHS、chronic CHS ともに耳介腫脹反応が 60%抑制された。惹起部の皮膚を病理組織学的に検討した結果、STAT6 Decoy 投与群では scrambled decoy 投与群に比較して acute CHS、chronic CHS ともに浸潤している全肥満細胞数、脱顆粒肥満細胞数、好酸球数が著明に減少していた。これらの結果より、接触アレルギーマウス、反復外用マウスの耳介腫脹反応に STAT6 が重要な役割を果たすこと、特に肥満細胞の脱顆粒、好酸球の浸潤に STAT6 が関与することが分かった。さらに Stat6 Decoy を用いた接触アレルギー、アトピー性皮膚炎の遺伝子療法の可能性が示唆された。

A. 研究目的

前回、Stat6 Decoy（おとり型核酸医薬）を用いて抗原特異的 IgE 誘導性遅発型反応を抑制できることを報告した。今回、アトピー性皮膚炎のモデルマウスとして塩原らが報告したハプテン反復外用マウスを用いて、STAT6 Decoy により惹起反応が制御できるか検討した。

B. 研究方法、結果

ハプテン反復外用マウスの耳介腫脹反応において STAT6 が重要な役割を果たすかどうかを明らかにするため、STAT6 欠損マウスを用いて検討した。STAT6 欠損マウスとワイルドタイプ（WT: C57BL/C）の腹部に 5%TNCB の塗布による感作5日後に、耳介に 1%TNCB を1回のみ塗布することにより接触アレルギーマウス（acute contact hypersensitivity: acute CHS）、隔日に12回塗布することによりハプテン反復外用マウス（chronic CHS）を誘導した。その結果、acute CHS では惹起24時間後の耳介腫脹反応が STAT6 欠損マウスでは WT マウスの 25%に減弱していた（図1）。また chronic CHS では STAT6 欠損マウス、WT マウスともに惹起6時間後に耳介腫

脹反応のピークが見られ、STAT6 欠損マウスでは WT マウスの 40%程度にまで耳介腫脹反応が減弱していることが認められた（図1）。次に、STAT6 Decoy 投与による接触アレルギーおよびハプテン反復外用モデルの惹起反応の抑制効果を検討した。BALB/C マウスを TNCB で感作後、惹起12時間前に STAT6 Decoy, scramble Decoy を耳介の皮下に投与し、acute CHS では惹起24時間後、chronic CHS では6時間後の腫脹反応を経時的に比較検討した。その結果、STAT6 decoy 投与マウス群では scrambled Decoy 投与群に比較して、acute CHS、chronic CHS ともに耳介腫脹反応が 60%抑制された（図2）。STAT6 Decoy による皮膚病変部の炎症反応の抑制機序を解析するため、惹起した耳介を病理組織学的に検討したところ STAT6 decoy 投与マウスでは scrambled Decoy 投与マウスに比較して acute CHS、chronic CHS ともに浮腫性の変化のみならず好酸球、肥満細胞の浸潤が有意に減少していた（図3、4）。また STAT6 Decoy 投与群では scrambled decoy 投与群に比較して acute CHS、chronic CHS ともに脱顆粒マスト細胞数が著明に減少してお

り acute CHS では STAT6 Decoy 投与群は scrambled Decoy 投与群の 35%、chronic CHS では、33%程度の脱顆粒数しか認めなかった (図 3)。さらに、惹起部皮膚の IL-4 陽性細胞数を測定したところ STAT6 Decoy 投与群では scrambled Decoy 投与群に比較して acute CHS では著明に減少していたが、chronic CHS では変化が見られなかった (図 5)。

C. 結論

これらの結果より、接触アレルギーマウス、反復外用マウスの耳介腫脹反応に STAT6 が重要な役割を果すこと、特に肥満細胞の脱顆粒、好酸球の浸潤に STAT6 が関与することが分かった。さらに将来的に Stat6 Decoy を用いた接触アレルギー、アトピー性皮膚炎の遺伝子療法の可能性が示唆された。

D. 考察

F. 研究発表

1. 論文発表.

- 1) Yokozeki, H., Ghoreishi, M., Takayama, K., Takagawa, S., Katayama, I., Takeda, K., Akira S. and Nishioka, K.: STAT6 is essential in the induction of contact hypersensitivity. *J.Exp.Med.*, 191: 995-1004, 2000.
- 2) Igawa K, Yokozeki H, Miyazaki Y, Minatohara K, Satoh T, Katayama I, Nishioka K: Topical glucocorticoids application induced an augmentation in the expression of IL-1 α while inhibiting the expression of IL-10 in the epidermis in murine contact hypersensitivity. *Clinical Experimental Allergy*, 31:485-494,.
- 3) Yokozeki H, Watanabe K, Igawa K, Miyazaki Y, Katayama I, Nishioka K: $\gamma\delta$ T cells assist $\alpha\beta$ T cells in the adoptive transfer of contact hypersensitivity to para-phenylenediamine. *Clin Exp Immunol*, 125:351-359, 2001.
- 4) Katayama I., Bae S-J, Hamasaki Y, Igawa K, Miyazaki Y, Yokozeki H, Nishioka K: Stress Response, Tachykinin, and Cutaneous Inflammation. (Symposium Proceeding6), *J. Invest. Dermatol.*, 81-86, 2001.
- 5) Satoh T., Kaneko M., Wu M.-H., Yokozeki H., Nishioka K.: Contribution of selectin ligands to eosinophil recruitment into the skin of patients with

atopic dermatitis., *Eur. J. Immunol.*, 32, 1274-1281, 2002.

- 6) Awad S., Yokozeki H., Miyazaki Y., Igawa K., Minatohara K., Satoh T., Nishioka K.: Glucocorticoids induced the production and gene expression of IL-1 α through AP-1 and partially NF- κ B activation in murine epidermal cells, *J. Med. Dent. Sci.*, 49, 27-35, 2002.
 - 7) Yokozeki H., Wu M.-H., Miyazaki Y., Sumi K., Katayama I., Takeda K., Akira S., Nishioka K.: Th2 cytokines, IgE and mast cells play a crucial role in the induction of para-phenylenediamine-induced contact hypersensitivity in mice., *Clin. Exp. Immunol.*, in press.
 - 8) 横関博雄、呉 明花: STAT6 欠損マウスを用いた IgE 関与遅発型反応の発症機序の解析、臨床免疫, 36(4):547-551, 2001.
 - 9) 横関博雄: 遅延型アレルギーにおける STAT6 の関与臨床免疫, 36 (2): 260-265, 2001.
 - 10) 横関博雄: アレルギー性接触皮膚炎の effector 細胞、アレルギー科、13:219-232、2002.
 - 11) 横関博雄: アトピー性皮膚炎: 病態に即した診断へのアプローチ、*Modern Phisician*, 4, 417-420, 2002
 - 12) 横関博雄: 免疫疾患 アトピー性皮膚炎、*医学のあゆみ*、512-515、Ver. 2、2002
- #### 2. 学会発表
- 1) Yokozeki H, Katayama I, Takeda K, Akira S, Nishioka K: Signal transducers and activators of transcription 6 are essential in the induction of contact hypersensitivity, 61 st SID, 2000
 - 2) Yokozeki H, Hua W, Katayama I, Takeda K, Akira S, Nishioka K: Th2 cytokines and mast cells play a crucial role in the induction pf PPD induced contact hypersensitivity, 30 th annual meeting of ESDR, 2000.
 - 3) Igawa K, Yokozeki H, Miyazaki Y, Minatohara K, Satoh T, Katayama I, Nishioka K: Topical glucocorticoids application induced an augmentation in the expression of IL- α while inhibiting the expression of IL-10 in the epidermis in murine contact hypersensitivity. 26 th Annual Meeting JSID, 2001
 - 4) Yokozeki H., Bae S-J., Igawa K., Miyazaki Y., Awad S., Katayama I., Nishioka K., STEROIDS, 20th World Congress of Dermatology, 2000 (Work shop), Paris, 2002

5) 鷲見浩史、横関博雄、呉明花、西岡清: STAT6 Decoy を用いた接触過敏症の抑制、第9回分子皮膚科学フォーラム、松山、2002

6) 横関博雄、呉明花、鷲見浩史、西岡 清: STAT6 欠損マウスおよび STAT6 Decoy を用いた抗原特異的 IgE を介した遅発反応の発症機序の解析、第9回分子皮膚科学フォーラム、松山、2002

G. 知的所有権の取得状況

なし

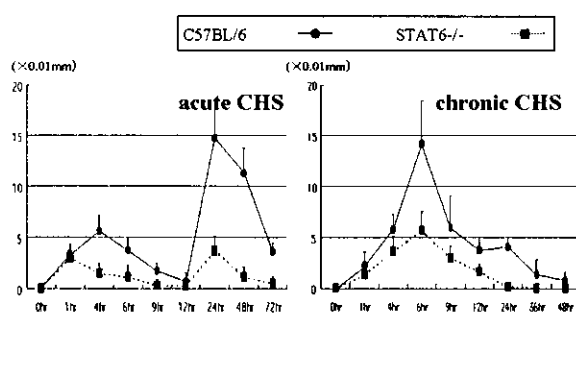


図1：STAT6 欠損マウスと WT マウスの acute CHS, Chronic CHS の惹起後耳介腫脹反応の比較検討

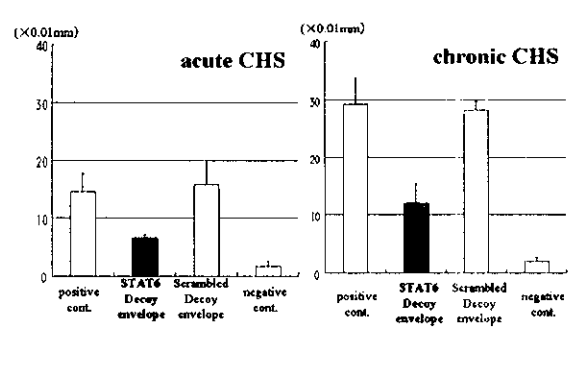


図4：acute CHS, chronic CHS における Stat6 Decoy により好酸球浸潤抑制効果の検討

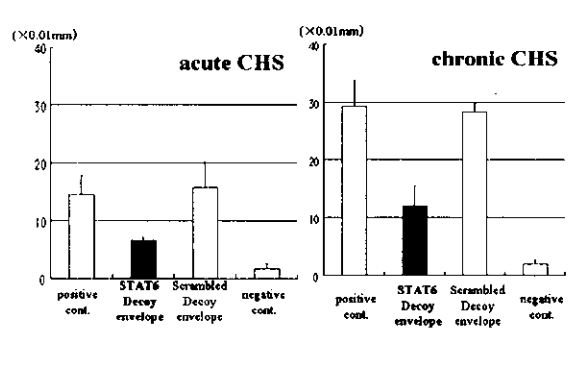


図2：acute CHS, chronic CHS における Stat6 Decoy による耳介腫脹反応の抑制効果の検討

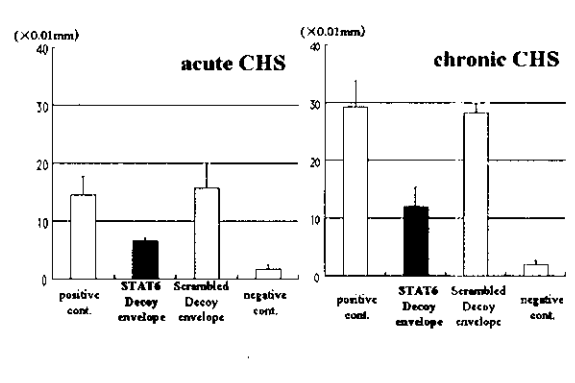


図5：acute CHS, chronic CHS における Stat6 Decoy により CD4+細胞浸潤抑制効果の検討

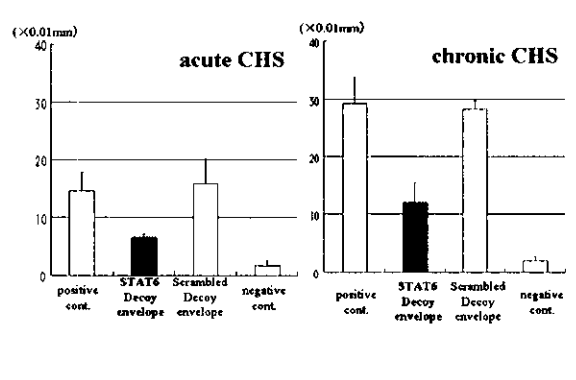


図3：acute CHS, chronic CHS における Stat6 Decoy により肥満細胞浸潤抑制効果の検討