

生した。組織学的に表皮 KC の乳頭状増殖、真皮血管細胞の増殖、血管周囲性に脂肪浸潤を認めた。また Tg マウスでは耳介の血管拡張を認め、組織学的に CD31 陽性細胞陽性の血管内皮細胞の増殖を認めた。以上の結果は VEGF が皮膚アレルギー炎症を制御することを示している。またヒト末梢血から GM-CSF, IL-4 刺激下に DC を誘導し、培養 DC の TARC/CCL17 産生を検討した。この結果 AD 患者由来の 3 日培養の MoDC からの CCL17 産生量は 20146 2pg/ml であった。健常人の培養 DC は 15654 7 pg/ml であり有意に高値を示した。また MoDC からの CCL22 産生量は 20146 2 pg/ml であった。健常人の培養 DC は 15654 7 pg/ml であり同様に有意に高値を示した。

D 考察

以上から、(1)VEGF はアレルギー炎症で血管増生、炎症細胞の浸潤誘導を誘導することか明らかとなった。VEGFTG マウスを用いて今後接触皮膚炎における細胞浸潤の動態を検討し、さらに治療薬を用いたその制御機序について検討する予定である。(2)AD 患者末梢血でみられる TARC/CCL17、MDC/CCL22 の産生亢進には、樹状細胞からのケモカイン産生亢進が認められた。この結果は AD における Th2 サイトカイン有意な病態に樹状細胞由来のケモカインが関与する可能性が示された。また AD の治療において将来的に樹状細胞の機能を標的とした治療法の可能性を示していると考えられた。

E 結論

VEGF が皮膚炎の惹起、誘導に関与することが TG マウスモデルから明らかにされた。今

後 T 細胞の浸潤ハターン、その機能に対してさらに解析を加える予定である。また AD の病態において Th2 ケモカインを産生する樹状細胞が重要であり、治療の標的となる可能性が示された。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Nakamura K, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K Significant elevation of serum levels of eotaxin-3 /CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis Clin Exp Immunol 134(2) 309 -13, 2003
- 2) Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, Kakinuma T, Fujita H, Asano N, Wakugawa M, Torii H, Tamaki K Lack of association of CCR3 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese population J Dermatol Sci 33(2) 130-3, 2003
- 3) Tsunemi Y, Idezuki T, Nakamura K, Tamaki K Dermal endothelial cells express eotaxin in hypereosinophilic syndrome J Am Acad Dermatol 49(5) 918-21, 2003
- 4) Xiao T, Fujita H, Saeki H, Mitsui H, Sugaya M, Tada Y, Kakinuma T, Torii H, Nakamura K, Asahina A, Tamaki K Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) produced by mouse epidermal

Langerhans cells is upregulated by TNF-alpha and IL-4 and downregulated by IFN-gamma Cytokine 7,23(4-5) 126-32, 2003

5) Takahashi T, Nakamura K, Chiba S, Kanda Y, Tamaki K, Hirai H V alpha,24(+) natural killer T cells are markedly decreased in atopic dermatitis patients Hum Immunol 64(6) 586-592, 2003

6) Zheng X, Nakamura K, Tojo M, Akiba H, Oyama N, Nishibu A, Kaneko F, Tsunemi Y, Kakinuma T, Saeki H, Tamaki K Ultraviolet A irradiation inhibits thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) production by a human keratinocyte HaCaT cell line Eur J Dermatol 13(4) 348-53, 2003

7) Sugaya M, Nakamura K, Mitsui H, Takekoshi T, Saeki H, Tamaki K Human keratinocytes express fractalkine/CX3CL1 J Dermatol Sci 31(3) 179-87, 2003

8) Wakugawa M, Nakamura K, Kakinuma T, Tamaki K CC Chemokine Receptor 4 as a Possible Target for Therapy of Atopic Dermatitis Drug News Perspect 15(3) 175-179, 2003

9) Xiao T, Kagami S, Saeki H, Sugaya M, Kakinuma T, Fujita H, Yano S, Mitsui H, Torii H, Komine M, Asahina A, Nakamura K, Tamaki K Both IL-4 and IL-13 inhibit the TNF-alpha and IFN-gamma enhanced MDC production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells J Dermatol Sci 31(2) 111-7, 2003

10) Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Asano N, Mitsui H, Tada Y, Wakugawa M, Watanabe T, Torii H, Komine M, Asahina A, Nakamura K, Tamaki K Increased serum cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27) levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris J Allergy Clin Immunol 111(3) 592-7, 2003

11) Zheng X, Nakamura K, Furukawa H, Nishibu A, Takahashi M, Tojo M, Kaneko F, Kakinuma T, Tamaki K Demonstration of TARC and CCR4 mRNA expression and distribution using in situ RT-PCR in the lesional skin of atopic dermatitis J Dermatol 30(1) 26-32, 2003

12) Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Matsushima K, Tamaki K High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid Br J Dermatol 148(2) 203-10, 2003

13) Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, Kaneko F, Wakugawa M, Matsushima K, Tamaki K Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides J Am Acad Dermatol 48(1) 23-30, 2003

H 知的財産権の出願、登録状況

1 特許申請 なし

2 実用新案登録 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kakinuma T, et al	Increased serum cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27) levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris	J Allergy Clin Immunol	111	592-7	2003
Kagami S, et al	Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis	Clin Exp Immunol	134	309-13	2003
Xiao T, et al	Both IL-4 and IL-13 inhibit the TNF- α and IFN- γ enhanced MDC production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells	J Dermatol Sci	31	111-7	2003
Yano S, et al	Interleukin 15 induces the signals of epidermal proliferation through ERK and PI 3-kinase in a human epidermal keratinocyte cell line, HaCaT	Biochem Biophys Res Commun	301	841-7	2003
Hieshima K, et al	CCL28 has dual roles in mucosal immunity as a chemokine with broad-spectrum antimicrobial activity	J Immunol	170	1452-61	2003
Nakayama T, et al	Cutting edge profile of chemokine receptor expression on human plasma cells accounts for their efficient recruitment to target tissues	J Immunol	170	1136-40	2003
Uchi H, et al	CX-659S, a diaminouracil derivative, indirectly inhibits the function of Langerhans cells by blocking the MEK1/2-Erk1/2 Pathway in keratinocytes	J Invest Dermatol	120	983-9	2003
Terao H, et al	Plasma IL-13 levels in patients with atopic dermatitis	J Dermatol	30	76-7	2003
Sugaya M, et al	Human keratinocytes express fractalkine/CX3CL1	J Dermatol Sci	31	179-87	2003

Zheng X, et al	Ultraviolet A irradiation inhibits thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) production by a human keratinocyte HaCaT cell line	Eur J Dermatol	13	348-53	2003
----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	----	--------	------

20030662

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。