

**Prevalence and Disappearance of Childhood Nevi on the Hands and Feet :
Cohort Study of Young Children on Ishigaki Island**

Sayaka Hayashida¹⁾, Chisato Hosokawa¹⁾, Zyunichi Hachisuka¹⁾, Makiko Kido³⁾,
Noriko Fukiwake¹⁾, Shuji Fukagawa¹⁾, Yoichi Moroi¹⁾, Kazunori Urabe¹⁾,
Norihiro Furusho²⁾, Jun Hayashi²⁾ and Masutaka Furue¹⁾

¹⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan

²⁾Department of General Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

(Received March 8, 2007 ; accepted for publication August 20, 2007)

There are only a paucity of data and information on the prevalence and natural history of nevi on the hands and feet, especially among young children. We examined the prevalence of nevi on four regions of the skin, including the palms, dorsa of hands, soles, and dorsa of feet on children aged 0-6 years old who participated in a cohort study. Fifty-eight of 1,011 children (5.7%) had nevi on the dorsa of their hands, 33 (3.3%) on their soles, 26 (2.5%) on their palms, and 23 (2.3%) on the dorsa of their feet. The prevalence of nevi was highest on the dorsa of the hands, indicating a plausible influence of frequent exposure to ultraviolet rays. The prevalence of nevi increased gradually until the age of 3 years old and then plateaued. Nevi on the soles were likely to be larger than those on other areas, but there weren't any statistical differences. There was no correlation between the size of nevi and age. In our cohort study, 89 children had skin examinations in both 2004 and in 2006. Interestingly, 6 out of 11 (54.4%) nevi which had been present in 2004 had disappeared by 2006. Furthermore, 13 of the 78 children who had had no nevi on any of the 4 areas in 2004 had developed new nevi by 2006.

(Jpn J Dermatol 118 : 37~42, 2008)

Key words : cohort study, nevus, nevi, children, prevalence, disappearance, hands and feet

アトピー性皮膚炎における適切な治療と患者説明

Updates and Patient Counseling in the Treatment of Atopic Dermatitis

九州大学大学院医学研究院皮膚科学 助教 竹内 聡
教授 古江 増隆

■ はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) はかゆみを伴う特徴的分布の慢性・反復性経過の湿疹を主病変とする疾患で小児、成人ともに増加傾向にある。原因として環境仮説や体質としての天然保湿因子フィラグリン遺伝子の異常などの報告があるが、いずれにせよこれらの根本的な解決は難しい。従ってADの治療とは原則的に炎症やかゆみを抑える対症療法であるということを確認しておくべき。患者や家族のライフスタイルと折り合いをつけながら、病状と経過に沿った適切な治療を選択をしていく必要がある。ADにおいて、かゆみは掻破行動を伴って皮膚炎を増悪させ、皮膚炎の悪化は更なるかゆみを来すことにより皮膚増悪の悪循環を形成する。実際の治療はこの悪循環に介入することと理解すればよい (図)。

■ ステロイド外用薬

強力な抗炎症薬であり、湿疹部の皮膚炎を制御して軽快に導く。効き目の強さに第Ⅰ群をstrongestとして、以下、Ⅱ群:very strong、Ⅲ群:strong、Ⅳ群:mild、Ⅴ群:weakの5段階のランクがあり、一般に体(陰部など一部を除いて)にⅡ~Ⅲ群(学童はⅢ群が主)、吸収のよい顔面・頸部などはⅣ~Ⅴ群を使う。乳幼児では皮膚がうすく吸収がよいためⅣ~Ⅴ群を使用する。長期外用での皮膚萎縮や、比較的短期でも毛囊炎などの副作用が生じる可能性がある。皮膚線条などを除き多くは可逆的であるが注意したい。また、“とびひ”やカボジ水痘様疹発症などの感染症では外用により悪化するので抗菌薬、抗ウイルス薬投与などの適切な治療が必要である。最初はしっかり毎日

外用する。Ⅲ群より強いステロイド外用薬では1日1回外用で十分に効果的であると報告されており^{1,2)}、外用回数は体で1日1回、顔面・頸部では1日2回を治療開始の基本とするとよいだろう。その後経過をみながら外用回数を減らして(1日2回→1日1回)ランクダウン(Ⅱ→Ⅲ群など)やタクロリムス軟膏外用への移行、さらに外用を1日おき、週末のみにするなど徐々に減量する³⁾。このように最初にしっかり皮膚のコントロールをつけ、保湿薬も併用しながら少しずつ減量していく方が経過を通して皮膚のコントロールがよく、長い目で見るとステロイドの使用量や使用期間は少なくなると思われる。また、最初にそのように説明し、治療にメリハリをつけて、治療効果を実感してもらおう方が患者の協力を得られ易い。ステロイドの直接的な抗かゆみ効果については、ヒスタミンの顆粒放出を抑制しない、動物モデルでかゆみを抑制しない⁴⁾など、なかなか実証されないが、少なくとも皮膚炎のコントロールを通じてかゆみを抑え得るだろう。また、当科でのアンケート調査では、多くの患者が外用後1時間以内にかゆみが治まると回答しており(未発表)、未解明の即効的な抗かゆみ効果を持つ可能性もある。

■ タクロリムス軟膏

近年開発された本邦発のAD治療用カルシニューリン阻害外用薬である。その登場によりステロイド忌避の患者、成人のADに多い顔面の皮膚とそのステロイド外用治療による赤ら顔、かゆみ症状の強い患者など、従来の治療では難治の症状を持つ患者に福音となった。開始後数日間は外用局所の刺激感やほてり感があるが、次第に症状は消失するので処方時に説明しておくことよい。また、保湿薬や抗アレルギー薬などの併用で、外用時の刺激感が軽減されることも多いので併用を考慮するとよい。分子量がステロイド外用薬に比し大きく経皮吸収のよい顔面・頸部によく使われるが、AD皮膚部では無疹部に比して透過できる分子量が拡大するため実際は体幹・四肢部皮膚のコントロールにも有効である。2歳未満には使用できないので注意したい。本邦では成人で1回に5gチューブ1本までという塗布量上限があり、小児では2~5歳(20kg未満)が1回1g、6~12歳が2~4gまでといった1回外用量上限の目安があるが、実際の診療上では大きな支障はない(下記FTUの章参照)。外用は1日2回まで可能である。シクロスポリン(カルシニューリン阻害薬)の内服が、ステロイド外用では難治のアトピー性痒疹に著効することは知られていたが、タクロリムス軟膏の外用でもある程度効果的である。この点に関

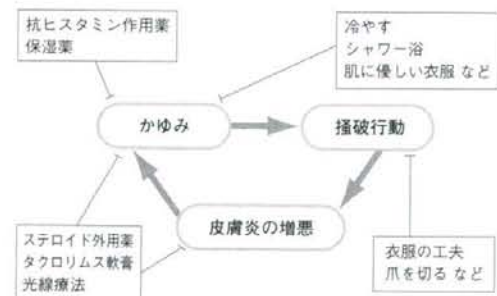


図 イッチ・スクラッチの悪循環におけるアトピー性皮膚炎治療の位置づけ
竹内聡、古江増隆、2008

7
皮膚
泌尿器

して、タクロリムスに（動物モデルにおける結果だが）ステロイドと違う抗かゆみ効果を持つことが示されたことは興味深い⁴⁾。以前、動物実験に基づく安全性懸念（発がん、リンパ腫）から、処方時の患者説明が義務付けられたが、最近の報告によれば、皮膚癌とリンパ腫の発生率は、ともにタクロリムス使用群と非使用群で今のところ明らかな差はない（皮膚癌は成人における調査）⁵⁾。この点を説明に補足することも、外用コンプライアンスを確保する上で今後重要ではないかと考える。

■ どのくらい塗るのか？ (FTU ; Finger Tip Unit)

外用量は、ある程度計算できることを患者に伝えておくと治療の助けになる。人差し指の先から第一関節までの長さに軟膏をニュートと押し出すと約0.5gとなり（1 FTU）、これで大人の手のひら2枚分の広さに外用できる。すり込む必要も厚く塗る必要もない。初診時に皮膚疹の範囲を知っておけば、具体的な外用量の指導がし易い。慢性皮膚疾患における外用薬の服薬コンプライアンスは意外に低く⁷⁾、無用なステロイド外用薬のランクアップなどを避けるためにも覚えておきたい。

■ 抗ヒスタミン作用薬

既に知られていることであるが、通常の抗アレルギー薬を含む抗ヒスタミン作用薬の効果が十分でないなどADにおけるかゆみはやや特異な面を持つ。国内でのプラセボを用いた比較的大規模な臨床試験でも有意差はあるが、その効果は控えめである。これらのことからADに対する抗ヒスタミン作用薬は外用療法補助的治療薬と位置づけされている。ただ、各抗ヒスタミン作用薬の抗かゆみ効果は意外に個人差が大きく、個々の患者にとってベストの選択をすればAD治療の助けとなる。試験薬剤を固定した無作為抽出の大規模集団試験では、これらの個人差からくる“ある薬剤で実際にはかなり有効な群”が埋もれてしまう可能性もある。最後に注意点として、鎮静作用の強い抗ヒスタミン作用薬においては（たとえ眠気の自覚が無くとも）運転や学習能力の低下の報告があり⁸⁾、第2世代で鎮静作用の少ない抗ヒスタミン作用薬が第一選択として推奨されていることを述べておきたい。患者にも注意喚起の必要がある。

■ 保湿薬

保湿薬は患者の抵抗感も無くよく使われるが意外にもその塗り方が知られていない。たとえば白色ワセリンは乾燥した肌の状態でつけると塗り心地（のび）が悪く、外用後もべたべたして数日で外用する気が失せてしまう。白色ワセリンは入浴後や洗顔後など、十分に水に濡れた状態で少量をとってのばすとよい。濡れた状態では非常にのびがよく、その後残った水分はタオルで押し当てるととると刺激が少ない。使用感が悪ければつけ過ぎで、翌日はその半分を目安にのばすよう指導すると数日で適量がわかるようになる。AD患者で化粧品接触皮膚炎を併発した場合など化粧品使用の可否について問われることも多いが、この保湿法で化粧水は必ず必

要がなくなり治療上有益である。最近よく使われるヘパリン製剤も実は入浴直後（5分以内）が最も効果的だが乾燥した状態でのびがよく、ある程度効くので、日中、仕事中等などに追加の保湿の際に便利である。前述のアンケート調査によると、保湿薬外用による抗かゆみ効果の発現は意外にも早い。のびのよい保湿薬を一つ携帯することで日中の搔破抑制につながると思われる。

■ その他の治療法

これら通常の治療によりコントロール不良な重症例にはナローバンドUVB療法などの紫外線療法の併用が効果的（保険適応）でかゆみにもよく効くが、タクロリムス軟膏との併用禁忌など注意点もあり、施設のある皮膚科に任せるのがよい。その他、日常できる工夫として、爪を切る、つなぎの服を着る、肌に優しい衣類を使う、シャワー浴をする、冷やす、などの実践的な抗かゆみ・搔破対策もあるので、特に中等症以上ではよく指導しておきたい¹⁰⁾。

■ おわりに

AD治療のエッセンスを最近の動向をふまえて論じた。構成の都合上（参考文献も含め）割愛した部分も多く、治療や副作用の詳細は日本皮膚科学会のガイドライン¹¹⁾や厚生労働省研究班によるホームページ¹⁰⁾を参照されたい。今後のAD治療の一助になれば幸いです。

(文 献)

- 1) Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC: A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 20: 609-613, 1981.
- 2) Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, et al.: Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 133: 592-597, 1995.
- 3) 古江増隆: ステロイド外用剤の安全な塗り方と使用量. *皮膚アレルギーフロンティア* 3: 217-222, 2005.
- 4) Inagaki N, Shiraiishi N, Igeta K, et al.: Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone. *Eur J Pharmacol* 546: 189-196, 2006.
- 5) Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 214: 289-295, 2007.
- 6) Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al.: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 127: 808-816, 2007.
- 7) Carroll GL, Feldman SR, Camacho FT, et al.: Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* 51: 212-216, 2004.
- 8) Vuurman EF, Rikken GH, Muntjewerff ND, et al.: Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 307-313, 2004.
- 9) Ng KH, Chong D, Wong CK, et al.: Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 113: e116-121, 2004.
- 10) 厚生労働省科学研究費研究班: アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究作成. アトピー性皮膚炎かゆみをやっつけよう! : 2007. [http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html]
- 11) 古江増隆, 古川福実, 秀道広, 他: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2004改訂版. *日皮会誌* 114 (2): 135-142, 2004.

特集：樹状細胞とアレルギー

2

樹状細胞は
どこから来たか*Dendritic cells—Where do they come from?—*

要 約

樹状細胞(dendritic cell; DC)の機能は、DCの種類(サブセット)や局在、活性化の状態により変化する。固有の機能をもつDCの前駆細胞や、分化・発生経路と関連する因子の特定は臨床医学への応用に非常に重要であるが、それらは思われていたより複雑で未解明の部分も多い。マクロファージとの機能的類似性や細胞培養研究の結果から、DCはミエロイド造血系前駆細胞を経て分化すると考えられていたが、その後リンフォイド造血系の幹細胞や前駆細胞からも種々のDCが分化し得ることがわかってきた。このように、あるDCサブセットの発生に複数の前駆細胞や発生経路が存在することは、生体内で複雑で重要な役割を果たすDCを維持するための発生的な柔軟性を示唆しているのかも知れない。

前駆細胞

ある特定の細胞に分化する潜在的可能性をもつ細胞集団。必ずしも目的細胞の直前の細胞とは限らず、同じ(と思われる)細胞集団が別のマーカーで定義されたり、新たなマーカーの発見でさらに細分化されることがある。

ミエロイドとリンフォイド

造血幹細胞からの白血球造血における二分化経路の呼称。前者造血系には好中球や単球などの骨髄球系とその前駆細胞が、後者造血系にはT細胞、B細胞、NK細胞などのいわゆるリンパ球系とそれらの前駆細胞が含まれる。

KEY WORDS / 樹状細胞 / 前駆細胞 / ミエロイドとリンフォイド / 造血 / 発生学

はじめに

樹状細胞(dendritic cell; DC)は抗原特異的な免疫反応や免疫寛容反応において重要な役割を果たし、その機能はDCの種類(サブセット)や局在、活性化状態により変化する。固有の機能をもつ各DCサブセットの前駆細胞や、分化・発生経路とその関連因子を知ることは、目的のDCサブセットの大量培養や、生体内での分化・活性化誘導など、自己免疫病や癌の免疫治療などの臨床医学への応用において非常に重要である。しかし、表皮ランゲルハンス細胞(Langerhans cell; LC)を含む各種DCサブセットの発生は複雑で、未解明の部分も多い¹⁾。究極のゴールは「ヒトにおけるDCの発生・分化を解明すること」である。しかし、ヒトDCの研究の多くは培養細胞研究で、かつ使われる前駆細胞の種類も制限があることから、各種前駆細胞を用いた培養細胞研究に加えて移植実験やラベリングによる追跡実験、また種々の造血関連因子のノックアウトマウス解析など豊富な*in vivo*のデータがそろったマウスでの研究成果を中心に、ヒトでの研究成果を交えてDCの発生と分化について考えてみたい。

1 DCの発生経路に関する歴史的背景

貪食能や抗原提示能などのマクロファージとの機能的類似性から、表皮LCを含むDCはミエロイド造血系由来の細胞と考えられていた。実際に代表的なミエロイド造血因子である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor; GM-CSF)とインターロイキン(interleukin; IL)-4を用いた培養でヒト単球(ミエロイド系細胞でマクロファージなどに分化する)がDCに分化することや²⁾、マウス単球が食後後に所属リンパ節でDCに分化することなどからこの考えは支持されていた³⁾。一方、胸腺のダブルネガティブ前駆細胞(実際はCD4^{low}発現)が胸腺内への細胞移植によりT細胞とともにCD8陽性DCに分化したことから、リンフォイド造血系のDC発生経路も示唆されていた⁴⁾。その後もリンフォイド造血系からのCD8陽性DC分化の報告が続き、「CD8陽性DCはリンフォイド造血系細胞由来：いわゆるリンフォイドDCで、CD8陰性DC(またはCD11b陽性DC)はミエロイド造血系細胞由来：ミエロイドDC」という考え方が広く提

唱されるようになった^{5,6)}。マウスCD8陽性DCとCD8陰性DCは抗原提示能やヘルパーT細胞(Th)の分化誘導能などに違いがあり、「機能の異なるDCは異なる発生経路をもつ」というコンセプトはわかりやすく魅力的であった。しかし、まもなくCD8陽性DCとCD8陰性DCのいずれもが、前述のCD4^{low}胸腺前駆細胞や代表的なリンフォイド造血系前駆細胞^{7,8)}、ミエロイド造血系前駆細胞⁹⁾のいずれの系からも*in vivo*で分化し得ることが示されたため、この単純明快なコンセプトは現在使われていない。ただ、ヒトDCを用いた研究では、ミエロイドDCの呼称は最近も使われているようであり、Th1を誘導しやすいことからDC1, immunogenic DCとも呼ばれる。対してTh2やトレランス(tolerance)を誘導しやすいヒトの形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC; PDC)はDC2やtolerogenic DCとも呼ばれている。ちなみにヒトではマウスのようなCD8発現によるDCの分類はない。

2 さまざまなDCサブセットと固有の機能について

1. コンベンショナルDC(conventional DC; cDC)

まず最も代表的なcDCについて述べたい。マウスではCD8陽性DCとCD8陰性DCに分類される(CD4を軸にしてさらに細分化することもある)¹⁰⁾。CD8陽性DCとCD8陰性DCはそれぞれTh1とTh2を誘導しやすく¹⁰⁾、機能的にはヒトのDC1, DC2(実際はDC2はヒトPDCで、おおよそマウスのCD8陰性DCとPDCの機能を併せもつイメージの存在のようだ)にそれぞれ対応するところがある。また、CD8陽性DCは通常状態でクロスプレゼンテーション(本来クラスII上に提示される外来抗原がクラスI上に提示されること)ができるが、CD8陰性DCは活性化されたときのみこれが可能であるなどの違いがある¹¹⁾。cDCは骨髄を除いた末梢リンパ節や脾臓、胸腺に存在し¹²⁾、胸腺ではほかの臓器と異なりそのほとんどがCD8陽性DCとなる¹³⁾。

2. 形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC; PDC)

PDCは一見形質細胞様の球形細胞で、ウイルス感染・細菌感染時に大量のインターフェロン(IFN)- α を分泌する¹⁴⁻¹⁶⁾。一方、非活性化状態ではトレランス誘導に働く¹⁷⁾。ヒトでも同様の働きをする同じ名前の細胞がある。マウスPDCはリンパ節や脾臓、胸腺、骨髄に存在

するが¹⁸⁻²⁰、マウス骨髄の PDC は cDC へ分化能が示されており²¹、ほかの部位の PDC と若干異なる可能性がある。

3. 表皮 LC

表皮 LC は実は最初に記述された DC サブセットであり、ランゲリンの発現とバーベック顆粒によって特徴づけられる。(定常状態でも一定の移動があるが)刺激を受けると表皮 LC は皮下から所属リンパ節へと移動 (migration) して T 細胞に抗原を提示する²²ため、各種二次リンパ組織に常駐する cDC や PDC などの “resident DC” に対して “migratory DC” と分類される。皮下や腸管の DC もこの範疇に入る。定常状態での細胞ラベリングによる研究では、表皮 LC の半減期 (2 週間後で 25% 程度がラベリングされる) はほかの DC (3~10 日でほとんどがラベリングされる) と比べてかなり長いことがわかった²³。また血液循環キメラマウスを用いた研究から、定常状態において表皮 LC はほかの DC とは異なり、末梢循環からの前駆細胞供給ではなく、局所の自己複製により維持されていることが示唆された²⁴。表皮 LC のウイルス抗原提示能は cDC などに比べて弱いとされるが²⁵、HIV 感染では機能が不明とされたバーベック顆粒がウイルス感染に対し防衛的に働くことが示された²⁶。また、マウスを用いた研究では、表皮 LC はどうやら免疫抑制的に働いていることが徐々に明らかになってきた^{27,28}。さらに、LC に関連して、表皮だけでなく真皮にもランゲリン陽性の DC が存在し、その機能や発生・維持が表皮 LC とは異なるようであることが最近の研究で明らかになってきている²⁹⁻³¹ことを付け加えておきたい。

4. DC サブセットと Th1, Th2, Th17, 制御性 T 細胞の誘導

各 DC サブセットは固有の各種ヘルパー T 細胞 (Th1, Th2, Th17) や制御性 T 細胞 (Treg) の誘導能をもつようだ。前述のように、マウス CD8 陽性 DC と CD8 陰性 DC は本質的にそれぞれ Th1 と Th2 反応を誘導しやすいが¹⁰、腫瘍細胞による CD11b 陽性ミエロイド DC (CD8 陰性 DC) の Treg 誘導³²、自己免疫性脳脊髄炎モデルにおける効率的な Th17 誘導³³、LPS 刺激による Th1 誘導などの報告もある³⁴。また、PDC は通常トレランスの誘導^{17,35}や Th2 誘導を示すが、CpG (TLR9

リガンド) の存在下では Th1 を誘導する^{34,36}。前述のように、ヒト DC はマウス DC よりサブセットが少なく、CD11c 陽性 CD14 陰性 CD1a 陽性のミエロイド DC と CD11c 陰性 BDCA2 陽性 CD123 陽性の PDC がある³⁷。当初、ヒトのミエロイド DC と PDC はそれぞれが Th1 と Th2 を誘導しやすいことから、DC1, DC2 と呼ばれていた³⁸が、PDC が Th1^{39,40}や Treg⁴¹も誘導することがわかり、以前ほど使われなくなった。また、ヒト表皮 LC はその IL-12 産生能から Th1 誘導を起こす DC サブセットと考えられていたが⁴²、マウスの研究ではむしろ LC は Th2 誘導⁴³免疫制御にかかわるとい報告が続いている²⁷。まとめると、各 DC サブセットにはある程度固有の Th 誘導能や Treg 誘導能があるものの、その指向性は局所のサイトカインや TLR 刺激の有無などにより大いに変化するといえる⁴⁴。

3 DC の発生経路と前駆細胞

1. 造血と DC の発生経路

すべての DC サブセットは、ほかの血液細胞と同様に、究極的には骨髄内 (胎生期は肝臓内) の血液幹細胞 (hematopoietic stem cell; HSC) に由来する。HSC は自己複製能を有し、白血球 (骨髄造血経路とリンパ造血

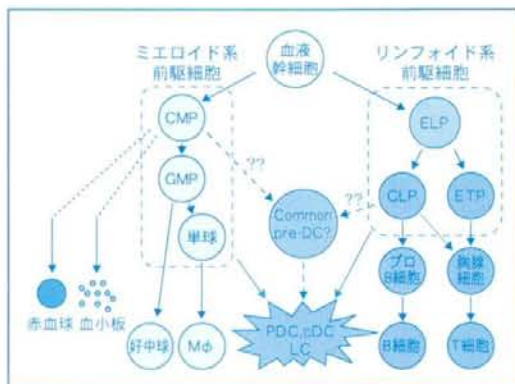


図1 造血系と考えられる DC の発生・分化経路

血液幹細胞からの白血球分化は、まず大きくミエロイド系造血経路とリンフォイド系造血経路に分化していく。すべての DC サブセット (PDC や cDC, LC) はミエロイド、リンフォイドのいずれの経路からも分化できる。

CMP: common myeloid progenitor, GMP: granulocyte-monocyte progenitor, Mφ: マクロファージ, ELP: earliest lymphoid progenitor, ETP: early T-lineage progenitor, CLP: common lymphoid progenitor, PDC: 形質細胞様樹状細胞, cDC: コンベンショナル DC, LC: 表皮ランゲルハンス細胞。

経路に分かれる)や赤芽球, 巨核芽球に分化する(図1)が, このうち白血球造血系がDCの分化にかかわる。そのなかのリンフォイド造血系では, IL-7の受容体とHSCマーカーでもあるc-kit(stem cell factor; SCFの受容体)やstem cell antigen(Sca-1)などで規定される原始的な前駆細胞があり, T細胞とB細胞のいずれにも分化できるため, リンパ球系共通前駆細胞(common lymphoid progenitor; CLP)⁴⁵⁾と呼ばれた。実際, IL-7受容体 α 鎖のノックアウトマウスでは, 胸腺細胞数や骨髄のプロB細胞数の著明な減少などリンフォイド造血系の障害がみられ⁴⁶⁾, CLPはリンフォイド造血の支配的な前駆細胞と考えられていた。しかし, 近年の研究で胸腺細胞の再構築に関してCLPよりずっと効率的なT細胞系初期前駆細胞(early T-lineage progenitor; ETP)が胸腺内⁴⁷⁾と骨髄内⁴⁸⁾に発見され, それらはいずれもCLPの特徴であるIL-7受容体 α 鎖の発現がなかった。そこで現在は, ETPはT細胞の分化にかなり特化し, CLPは(若干のT細胞分化能を残す)よりB細胞分化に重要であると考えられている。さらには遺伝子改変によるRAG1転写活性化細胞の可視化技術により, リンパ球系最初期前駆細胞(earliest lymphoid progenitor; ELP)⁴⁹⁾というリンフォイド造血系の最初期と思われる前駆細胞が骨髄内のみならず, 現在では下流のCLPやETPへ分化すると考えられている。これらのリンフォイド系前駆細胞(CL, ETP, ELP)はいずれもDCへの分化能をもつことが示されているか, あるいは想定されている。一方, ミエロイド造血系では, 最初期の骨髄球系共通前駆細胞(common myeloid progenitor; CMP)⁵⁰⁾と下流の顆粒球・単球前駆細胞(granulocyte-monocyte progenitor; GMP), さらにその下流の単球といった一連の細胞群がDCの前駆細胞となり得る。これらのミエロイド系前駆細胞群や前出のリンフォイド系前駆細胞群から生じたDCは, (表面マーカーやサブセット分類はともかく)発生学的にそれぞれミエロイド系由来, リンフォイド系由来とよいため。実際にリンフォイド造血系を経たことを意味する免疫グロブリン重鎖D-J領域のリアレンジメント⁵¹⁾が, 正常マウスでのPDCと胸腺DC(ほとんどがCD8陽性DC)の一部にみられ, 脾臓DCではCD8発現にかかわらずみられない⁵²⁾。このようなリンフォイド造血系を経たと思われるDCの解剖学的偏在は, ひょっとすると単純に, 「ミエロイド系とリンフォイド系のどちらの前駆

細胞がそこに多く存在するか」によるのかもしれない。なぜなら, 胸腺にはリンフォイド系の胸腺前駆細胞が, 脾臓には単球のほかミエロイド系前駆細胞が, またPDCが生じる骨髄ではCMPやCLPなど両系統の前駆細胞が比較的豊富に存在するからである。正常マウスにおいて, 表面マーカーで規定されるあるDCサブセットがこのような複数の発生経路をもつ可能性が示されたことは, これまでの細胞移植実験の結果を裏付けるものであろう。ところで一時, DC分化に特化したcommon DC precursorなる前駆細胞が存在するとの報告がなされていたが⁵³⁾, 実際はほかの細胞群の混在があったよう⁵⁴⁾, 現在のところDC分化に特化した, といえるミエロイド造血系からもリンフォイド造血系からも独立的な経路はまだないようだ。もう少し下流のレベルでいえば, 前述のPDC²¹⁾やそのプレDC(後述)があてはまるものかも知れない。

2. *in vitro* 培養系での注目すべき発見

細胞培養の系において最も歴史的なものは, GM-CSF+IL-4存在下にヒト単球のDCへの分化能が初めて示されたこと²⁾, その後腫瘍増殖因子(transforming growth factor; TGF)- β の添加でいくつかのLCの特徴をもつDCにも分化できることが示された⁵⁵⁾, さらにヒト臍帯血中のCD34陽性細胞(HSCが豊富に含まれる)もGM-CSF+腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)- α ⁵⁶⁾, IL-3+TNF- α ⁵⁷⁾, またはFMS-like tyrosine kinase-3(FLT3)ligand(L)+TGF- β ⁵⁸⁾などの培養条件下でDCやLCに分化することが示された。また, マウス骨髄細胞もGM-CSF+TNF- α +SCF⁵⁹⁾でDCやLCに, またFLT3L添加でPDCやCD8陽性DC, CD8陰性DCに分化することが示された^{60,61)}。そのほか, DC分化における各種サイトカインの組み合わせが試され, GM-CSF(+SCF)とIL-7がそれぞれマウス骨髄のCMP(GM-CSF受容体を発現している)とCLP(IL-7受容体を発現している)からのDC分化誘導に必須であるとの報告があった⁶²⁾。また, マウス脾臓細胞がGM-CSF+FLT3LまたはSCFの存在下にDCへ分化し⁶³⁾, マウス胸腺の前駆細胞がIL-7+IL-3存在下にGM-CSFなしでDCに分化することもわかった⁶⁴⁾(表1)。興味深いことは, LC(またはLC様DC)を産生するには, ほとんどの場合GM-CSFやTNF- α などの炎症性サイトカインを必要としている点である。 *in vivo*での効率

表1 重要な *in vitro* での実験結果

前駆細胞	細胞成長・分化因子	産生された DC	引用文献
ヒト単球	GM-CSF+IL-4	DC	2
	GM-CSF+IL-4+TGF- β	LC	55
ヒト CD34 陽性細胞	GM-CSF+TNF- α	DC, LC	56
	IL-3+TNF- α	LC	57
	FLT3L+TGF- β	LC	58
マウス骨髄細胞	GM-CSF+TNF- α +SCF	DC(LC?)	59
	FLT3L	PDC, CD8 陽性/陰性 DC	60, 61
マウス脾臓細胞	GM-CSF+FLT3L(α +SCF)	DC	63
マウス胸腺細胞	IL-3+IL-7	CD8 陰性 DC	64

GM-CSF: 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子, IL: インターロイキン, TNF- α : 腫瘍壊死因子- α , SCF: 幹細胞因子, FLT3L: FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, PDC: 形質細胞様樹状細胞.

表2 重要な *in vivo* での実験結果

移植された細胞	産生された DC	引用文献
マウス(CD4 ^{10a})胸腺前駆細胞	CD8 陽性/陰性 DC, LC	4, 7
マウス単球	DC	3
マウス CLP と CMP	CD8 陽性/陰性 DC, LC	8
ヒト CLP と CMP(異種移植)	cDC, PDC	96
マウス CLP と CMP の FLT3 陽性分画	PDC	65
骨髄 PDC	CD8 陽性/陰性 DC	88

CLP: リンパ球系共通前駆細胞, CMP: 骨髄球系共通前駆細胞, FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3, PDC: 形質細胞様樹状細胞.

的な表皮 LC の再建にハプテン塗布や紫外線照射などによる皮膚刺激が必要なことを考えると、皮膚炎などの非常事態を除き、通常状態では自己複製で足りていることを支持するものかも知れない。

これらの *in vitro* での結果から、GM-CSF や IL-7, FLT3L などが DC 分化に重要であるといえよう。ただし、アプローチのしやすさや細胞数の制限から、ヒトとマウスでの培養開始時の前駆細胞群が統一できていないことは注意したい。

3. *in vivo* での注目すべき発見

ミエロイド系からの DC 分化が多く示されてきた *in vitro* の細胞培養実験に対し、*in vivo* での細胞移植実験ではリンフォイド系の胸腺前駆細胞からの DC 分化が最初に確認された⁹⁾。一方、ミエロイド系前駆細胞からの

DC 分化は食後の単球の DC への分化で示された³⁾。さらに、リンフォイド系の CD4^{10a}胸腺前駆細胞⁷⁾や CLP⁸⁾、ミエロイド系の CMP⁸⁾からも CD8 発現にかかわらず cDC が分化することが示され、「CD8 陽性 DC がリンフォイド DC」であるとのコンセプトは覆された。また、CLP と CMP のとくに FLT3 陽性分画から PDC が効率的に分化誘導され⁶⁵⁾、LC もリンフォイド系(胸腺前駆細胞⁶⁶⁾と CLP⁶⁷⁾、ミエロイド系(CMP⁶⁷⁾と骨髄内の単球前駆細胞⁶⁸⁾双方からの分化が示されている(表2)。実は細胞単位では CLP は CMP よりもずっと効率的に DC 産生ができるが、CMP が CLP よりもはるかに数が多いことから、全体として骨髄での DC 発生は双方の経路から同等である⁶⁹⁾と考えてよいだろう。細胞移入実験ではないが、(GM-CSF や IL-7 を加えずとも)FLT3L を全身投与した場合、マウス⁷⁰⁾とヒト⁷¹⁾のいずれにおい

でも DC 産生が増加することを付け加えておきたい、ただし FLT3L への GM-CSF の追加は DC の産生量を上げる働きがあるようだ⁷²⁾、前述の *in vivo* での DC 前駆細胞のほとんどは、GM-CSF 受容体や IL-7 受容体 α 鎖、FLT3、c-kit(SCF の受容体)などを有し、先ほどの *in vitro* での DC 分化誘導における示唆を反映していると思われる。

4. ノックアウトマウスからの重要な知見

(分化経路を表すのか、それとも分化に必須の因子か?)

各種ノックアウトマウスから得られた知見は複雑である。ある造血経路に著しい分化・発達制限があるノックアウトマウスにおいて、ある DC サブセットが欠損または非常に減少していることは、その影響を受けた DC の発生経路はその障害がある造血系の前駆細胞に由来するものだと考えられていた。たとえば、リンフォイド造血系に障害のある Ikaros DN マウスで、脾臓の CD8 陽性 DC と CD8 陰性 DC、そして胸腺 CD8 陽性 DC が欠損していた⁷³⁾ことから、これらの DC はリンフォイド系とされていた。しかし、同じように重度のリンフォイド造血系の障害をもつ Ikaros C⁷⁴⁾や Common γ -chain⁷⁵⁾の機能不全マウスでは、CD8 陰性 DC のみの欠損あるいはどの DC サブセットも減少していないなどの一致しない結果が得られた。また、CD8 陰性 DC(いわゆるミエロイド DC と呼ばれていたもの)がミエロイド造血の過形成を示す RelB ノックアウトマウス⁷⁶⁾や B 細胞発達不全を示す PU.1 ノックアウトマウスで欠損していた^{77,78)}。さらに ICSBP(PU.1 と転写複合体をなす)のノックアウトマウスではミエロイド造血系の発達不全がみられ、PDC と CD8 陽性 DC が欠損している^{79,80)}。これらの非常に解釈の難しい観察結果は、やはりリンフォイド造血系制御の複雑さを意味し、かつ DC の発生経路を示唆するものかもしれないが、実は「ある DC サブセットの分化にある時点で必須な因子」を単に意味しているのかもしれない。たとえばリンフォイド造血系とミエロイド造血系のいずれも障害のみられない TGF- β ノックアウトマウスで表皮 LC が欠損していることは⁸¹⁾、後者の例といえるだろう。表皮 LC の欠損は TGF- β や Runx3⁸²⁾により制御されている転写因子 Id2 のノックアウトマウスでもみられる⁸³⁾。LC や単球がマクロファージコロニー刺激因子(macrophage colony-stimulating factor; M-CSF)受容体ノックアウトマウスで欠損してい

ること⁸⁴⁾や、リンフォイド系の造血に重要な IL-7 受容体 α 鎖ノックアウトマウスの骨髓細胞が表皮 LC や他臓器の DC をいずれも再建できることは、表皮 LC がミエロイド系であることを示唆する⁸⁴⁾一方で、M-CSF のさらに上流で働く GM-CSF の受容体ノックアウトマウスで DC の発達にはとくに影響がないことは矛盾しているようにも見える⁸⁵⁾。しかしながら、DC の発生がリンフォイド造血とミエロイド造血のあいだで非常に柔軟にコントロールされているとすれば、ある DC サブセットの分化に重要な一方の因子(CMP に対する GM-CSF など)がない場合ももう一方の経路(CLP に対する IL-7 など)が正常に働いていれば、直近の前駆細胞の産生に大きな問題はないだろう。M-CSF が働くはずの LC 前駆細胞が、実は GM-CSF 受容体ノックアウトマウスでは GM-CSF の影響を受けない CLP や ELP 経路であるかどうかなど興味深い。また、前述の *in vitro*^{60,61)}や *in vivo*⁷⁹⁻⁷²⁾においても DC 産生における FLT3L の重要性に触れたが、FLT3L ノックアウトマウスでは⁸⁶⁾その下流の転写因子である STAT3 ノックアウトマウスと同じく⁸⁷⁾、DC 数が全体に減少している(表 3)。

5. プレ DC(pre-DC; DC の直接的な前駆細胞)

個別の DC サブセットは固有の機能をもつが、それらの発生学的な独立性は必ずしも明らかでない。たとえば骨髓の PDC はある炎症条件下に cDC に分化し⁸⁸⁾、この点で PDC は cDC のプレ DC ともいえるよう、そのほかにも多くのプレ DC が末梢血中や脾臓、骨髄に発見されている。骨髄では“pre-immunocyte”(B220 陽性 CD11c 陽性 CD31 陽性 Ly-6C 陽性)⁸⁹⁾が M-CSF や GM-CSF の存在下に DC とマクロファージに分化することや、胸腺の臓器培養にて CD8 陽性と CD8 陰性の cDC に分化することが示された。さらにその pre-immunocyte は PDC と同様に IFN- α を産生することがわかり、その表面マーカーも似ている。その数年後には B220 陽性プレ DC(B220 陽性 CD11c 陽性 MHCII 陰性 Gr-1 陽性 M-CSFR 陰性)と B220 陰性プレ DC(B220 陰性 CD11c 陽性 MHCII 陰性 Gr-1 陰性 M-CSFR¹⁰⁵⁾)⁸⁹⁾の 2 つのプレ DC が発見された。B220 陽性プレ DC は PDC と cDC のいずれにも分化できる一方、後者の B220 陰性プレ DC は cDC にのみ分化した。表面マーカーと産生される DC サブセットから、前者の B220 陽性プレ DC は前出の pre-immunocyte かそれに近い存在(M-

表3 遺伝子機能不全マウスでのDC解析結果

機能不全遺伝子	造血不全の表現型	欠損・減少したDC	引用文献
Ikaros-DN	T, B, NK細胞系の造血不全	CD8陽性/陰性DC	73
Ikaros-C	T, B, NK細胞系の造血不全	CD8陰性DC	74
Common γ -chain	T, B, NK細胞系の造血不全	None	75
RelB	骨髄球系の過形成	CD8陰性DC	76
PU.1	骨髄球系, B細胞系造血不全	CD8陰性DC, 胸腺DC	77, 78
ICSBP (IRF-8)	骨髄球系造血不全	PDC, CD8陽性DC	79, 80
TGF- β	正常	LC	81
Id2	NK細胞系造血不全	LC, CD8陽性/陰性DC	83
Runx3	T細胞系造血不全	LC	82
M-CSFR	単球の欠損	LC	84
FLT3L	骨髄球系, B, NK細胞系造血不全	PDC, CD8陽性/陰性DC	86
STAT3	マクロファージの過形成	PDC, CD8陽性/陰性DC	87

PDC: 形質細胞様樹状細胞, M-CSFR: マクロファージコロニー刺激因子受容体.

表4 プレDC

名称	プレDCの表面マーカー	産生されたDC	引用文献
骨髄内			
Pre-immunocyte	B220陽性 CD11c陽性 CD31陽性 Ly-6C陽性	CD8陽性/陰性DC, (M ϕ)	89
B220陽性プレDC	B220陽性 CD11c陽性 MHC II陰性 Gr-1陽性 M-CSFR陰性	CD8陽性/陰性DC, PDC	90
B220陰性プレDC	B220陰性 CD11c陽性 MHC II陰性 Gr-1陰性 M-CSFR ^{int}	CD8陽性/陰性DC	90
Ly-6c ^{hi} 単球	Ly-6c陽性 CD11c陰性 MHC II陰性 CD24 ^{int}	CD8陽性/陰性DC, (M ϕ)	91
末梢血内			
Ly-6c ^{lo} 単球	Ly-6c ^{lo} CD11b陽性 NK1.1陰性 SSC ^{int}	CD8陰性DC	92
脾臓内			
脾臓内プレcDC	CD11c ^{int} CD45RA ^{lo} CD43 ^{int} SIRP- α ^{int} CD4陰性 CD8陰性 MHC-II陰性	CD8陽性/陰性DC	92

PDC: 形質細胞様樹状細胞, cDC: コンベンショナルDC, M-CSFR: マクロファージコロニー刺激因子受容体, M ϕ : マクロファージ.

CSFRの発現に違いがある可能性があるか)ではないかと思われる。骨髄の単球(Ly-6c^{hi}CD11b陽性 CD11c陰性 B220陰性 CD24^{int})⁹¹も脾臓のcDCに分化できるが、脾臓のcDC全体の2%程度しか再建できなかった。しかし最近、定常状態でより効率的に脾臓DCの再建が

できる脾臓内プレcDC(CD11c^{int}CD45RA^{lo}CD43^{int} SIRP- α ^{int}CD4陰性 CD8陰性 MHC-II陰性)⁹²がみつかる。M-CSFに反応しないことから脾臓内プレcDCは単球とは違う細胞集団と考えられており、末梢血中や脾臓の単球(Ly-6c^{lo}CD11b陽性 NK1.1陰性

SSC^{10a})は定常状態よりもむしろ炎症の条件下に、脾臓のCD8陰性DCのみを再建することがわかった(表4)。ところで、CD8陰性DCがCD8陽性DCに分化する⁹³⁾という報告があり、CD8陰性DCを再建できればCD8陽性DCも結局は再建できるのではないかと、とも考えられるが、CD8陰性DCと思われる細胞集団でのCD8陰性のプレDCの存在(混在)を否定できない点と、DC活性化後の変化であることは念頭に置く必要があるだろう⁹⁴⁾。

6. DC発生における複数の分化・発生経路の意味

DCの発生はほかの血液細胞(たとえばT細胞やB細胞、NK細胞、好中球や単球)に比して非常に複雑、あるいは柔軟であるといえる。では、このような発生学的な柔軟性は何のためにあるのだろうか。ひとつにはこの生体にとって重要な役割を果たすDCをいかなる状況下でも維持するための発達した側副発生経路、代償発生経路(発生学的なりダンダンシー：冗長性)と考えても良いだろう。またもうひとつは、さまざまな組織における免疫誘導やトランス誘導⁹⁵⁾に重要な役割を担う各種DCサブセットにとって、存在する個々の組織において豊富に存在・または供給されるであろう組織特異的な前駆細胞(群)から、リンフォイド系やミエロイド系の区別なく、必要な機能をもつDCサブセットが分化できることは非常に有利であると考えて良いかも知れない。実際、最近の研究では、ヒト骨髄のCMP(ミエロイド系前駆細胞)とCLP(リンフォイド系前駆細胞)をマウスに異種移植して分化させたcDCやPDCが、表面マーカーやゲノムワイドのマイクロアレイ解析において、発生経路(前駆細胞)にかかわらずまったく差違が見出せなかった⁹⁶⁾と報告されている。

おわりに

本稿は2007年発行のレビュー⁹⁷⁾を元に、全体を見直し加筆したもので、一部の表はそのまま日本語訳をしたものです。また、査読していただいた医局員の先生方に感謝を申し上げます。

References

- 1) Ardavin C : *Nat Rev Immunol* 3 : 582-590, 2003
- 2) Sallusto F, Lanzavecchia A : *J Exp Med* 179 : 1109-1118, 1994
- 3) Randolph GJ, Inaba K, Robbiani DF et al : *Immunity* 11 : 753-761, 1999
- 4) Ardavin C, Wu L, Li CL, Shortman K : *Nature* 362 : 761-763, 1993
- 5) Wu L, Li CL, Shortman K : *J Exp Med* 184 : 903-911, 1996
- 6) Wu L, D'Amico A, Winkel KD et al : *Immunity* 9 : 839-847, 1998
- 7) Martín P, del Hoyo GM, Anjuère F et al : *Blood* 96 : 2511-2519, 2000
- 8) Traver D, Akashi K, Manz M et al : *Science* 290 : 2152-2154, 2000
- 9) Vremec D, Pooley J, Hochrein H et al : *J Immunol* 164 : 2978-2986, 2000
- 10) Maldonado-López R, De Smedt T, Michel P et al : *J Exp Med* 189 : 587-592, 1999
- 11) den Haan JM, Bevan MJ : *J Exp Med* 196 : 817-827, 2002
- 12) Steinman RM, Cohn ZA : *J Exp Med* 137 : 1142-1162, 1973
- 13) Vremec D, Shortman K : *J Immunol* 159 : 565-573, 1997
- 14) Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M et al : *Nat Immunol* 2 : 1144-1150, 2001
- 15) Yoneyama H, Matsuno K, Zhang Y et al : *Int Immunol* 16 : 915-928, 2004
- 16) Pashenkov M, Teleshova N, Kouwenhoven M et al : *J Neuroimmunol* 122 : 106-116, 2002
- 17) Martín P, Del Hoyo GM, Anjuère F et al : *Blood* 100 : 383-390, 2002
- 18) Nakano H, Yanagita M, Gunn MD : *J Exp Med* 194 : 1171-1178, 2001
- 19) Ferrero I, Held W, Wilson A et al : *Blood* 100 : 2852-2857, 2002
- 20) Nikolic T, Dingjan GM, Leenen PJ, Hendriks RW : *Eur J Immunol* 32 : 686-692, 2002
- 21) Soumelis V, Liu YJ : *Eur J Immunol* 36 : 2286-2292, 2006
- 22) Romani N, Holzmann S, Tripp CH et al : *APMIS* 111 : 725-740, 2003
- 23) Kamath AT, Henri S, Battye F et al : *Blood* 100 : 1734-1741, 2002
- 24) Merad M, Manz MG, Karsunky H et al : *Nat Immunol* 3 : 1135-1141, 2002, Erratum in : *Nat Immunol* 4 : 92, 2003
- 25) Allan RS, Smith CM, Belz GT et al : *Science* 301 : 1925-1928, 2003
- 26) de Witte L, Nabatov A, Pion M et al : *Nat Med* 13 : 367-371, 2007
- 27) Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S et al : *Immunity* 23 : 611-620, 2005
- 28) Grabbe S, Steinbrink K, Steinert M et al : *J Immunol* 155 : 4207-4217, 1995
- 29) Poulin LF, Henri S, de Bovis B et al : *J Exp Med* 204 : 3119-3131, 2007
- 30) Ginhoux F, Collin MP, Bogunovic M et al : *J Exp Med* 204 : 3133-3146, 2007
- 31) Bursch LS, Wang L, Igyarto B et al : *J Exp Med* 204 : 3147-3156, 2007

- 32) Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S et al : *J Exp Med* **202** : 919-929, 2005
- 33) Bailey SL, Schreiner B, McMahon EJ, Miller SD : *Nat Immunol* **8** : 172-180, 2007
- 34) Boonstra A, Asselin-Paturel C, Gilliet M et al : *J Exp Med* **197** : 101-109, 2003
- 35) Ochando JC, Homma C, Yang Y et al : *Nat Immunol* **7** : 652-662, 2006
- 36) Krug A, Veeraswamy R, Pekosz A et al : *J Exp Med* **197** : 899-906, 2003
- 37) Ito T, Liu YJ, Kadowaki N : *Int J Hematol* **81** : 188-196, 2005
- 38) Risoan MC, Soumelis V, Kadowaki N et al : *Science* **283** : 1183-1186, 1999
- 39) Cella M, Facchetti F, Lanzavecchia A, Colonna M : *Nat Immunol* **1** : 305-310, 2000
- 40) Krug A, Towarowski A, Britsch S et al : *Eur J Immunol* **31** : 3026-3037, 2001
- 41) Kawamura K, Kadowaki N, Kitawaki T, Uchiyama T : *Blood* **107** : 1031-1038, 2006
- 42) Kang K, Kubin M, Cooper KD et al : *J Immunol* **156** : 1402-1407, 1996
- 43) Fujita H, Asahina A, Sugaya M et al : *J Invest Dermatol* **124** : 343-350, 2005
- 44) Mazzoni A, Segal DM : *J Leukoc Biol* **75** : 721-730, 2004
- 45) Kondo M, Weissman IL, Akashi K : *Cell* **91** : 661-672, 1997
- 46) Peschon JJ, Morrissey PJ, Grabstein KH et al : *J Exp Med* **180** : 1955-1960, 1994
- 47) Allman D, Sambandam A, Kim S et al : *Nat Immunol* **4** : 168-174, 2003
- 48) Lai AY, Kondo M : *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** : 6311-6316, 2007
- 49) Igarashi H, Gregory SC, Yokota T et al : *Immunity* **17** : 117-130, 2002
- 50) Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL : *Nature* **404** : 193-197, 2000
- 51) Rumpelt LL, Zhou Y, Rowley BM et al : *J Exp Med* **203** : 675-687, 2006
- 52) Corcoran L, Ferrero I, Vremec D et al : *J Immunol* **170** : 4926-4932, 2003
- 53) del Hoyo GM, Martín P, Vargas HH et al : *Nature* **415** : 1043-1047, 2002
- 54) del Hoyo GM, Martín P, Vargas HH et al : *Nature* **429** : 205, 2004
- 55) Zhang Y, Zhang YY, Ogata M et al : *Blood* **93** : 1208-1220, 1999
- 56) Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C et al : *J Exp Med* **184** : 695-706, 1996
- 57) Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C et al : *Blood* **87** : 2376-2385, 1996
- 58) Strobl H, Riedl E, Scheinecker C et al : *J Immunol* **157** : 1499-1507, 1996
- 59) Zhang Y, Harada A, Wang JB et al : *Blood* **92** : 118-128, 1998
- 60) Brasel K, De Smedt T, Smith JL, Maliszewski CR : *Blood* **96** : 3029-3039, 2000
- 61) Brawand P, Fitzpatrick DR, Greenfield BW et al : *J Immunol* **169** : 6711-6719, 2002
- 62) Manz MG, Traver D, Miyamoto T et al : *Blood* **97** : 3333-3341, 2001
- 63) Berthier R, Martinon-Ego C, Laharie AM, Marche PN : *J Immunol Methods* **239** : 95-107, 2000
- 64) Saunders D, Lucas K, Ismaili J et al : *J Exp Med* **184** : 2185-2196, 1996
- 65) D'Amico A, Wu L : *J Exp Med* **198** : 293-303, 2003
- 66) Anjuère F, del Hoyo GM, Martín P, Ardavin C : *Blood* **96** : 1633-1637, 2000
- 67) Mende I, Karsunky H, Weissman IL et al : *Blood* **107** : 1383-1390, 2006
- 68) Ginhoux F, Tacke F, Angeli V et al : *Nat Immunol* **7** : 265-273, 2006
- 69) Wu L, D'Amico A, Hochrein H et al : *Blood* **98** : 3376-3382, 2001
- 70) Maraskovsky E, Brasel K, Teepe M et al : *J Exp Med* **184** : 1953-1962, 1996
- 71) Maraskovsky E, Daro E, Roux E et al : *Blood* **96** : 878-884, 2000
- 72) Daro E, Butz E, Smith J et al : *Cytokine* **17** : 119-130, 2002
- 73) Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH et al : *Cell* **79** : 143-156, 1994
- 74) Wu L, Nichogiannopoulou A, Shortman K, Georgopoulos K : *Immunity* **7** : 483-492, 1997
- 75) Rodewald HR, Brocker T, Haller C : *Proc Natl Acad Sci U S A* **96** : 15068-15073, 1999
- 76) Wu L, D'Amico A, Winkel KD : *Immunity* **9** : 839-847, 1998
- 77) Guerriero A, Langmuir PB, Spain LM, Scott EW : *Blood* **95** : 879-885, 2000
- 78) Anderson KL, Perkin H, Surh CD et al : *J Immunol* **164** : 1855-1861, 2000
- 79) Aliberti J, Schulz O, Pennington DJ et al : *Blood* **101** : 305-310, 2003
- 80) Schiavoni G, Mattei F, Sestili P et al : *J Exp Med* **196** : 1415-1425, 2002
- 81) Borkowski TA, Letterio JJ, Farr AG, Udey MC : *J Exp Med* **184** : 2417-2422, 1996
- 82) Fainaru O, Woolf E, Lotem J et al : *EMBO J* **23** : 969-979, 2004
- 83) Hacker C, Kirsch RD, Ju XS et al : *Nat Immunol* **4** : 380-386, 2003
- 84) Takeuchi S, Katz SI : *Blood* **107** : 184-186, 2006
- 85) Vremec D, Lieschke GJ, Dunn AR et al : *Eur J Immunol* **27** : 40-44, 1997
- 86) McKenna HJ, Stocking KL, Miller RE et al : *Blood* **95** : 3489-3497, 2000
- 87) Laouar Y, Welte T, Fu XY, Flavell RA : *Immunity* **19** :

Dendritic cells — Where do they come from? —

- 903-912, 2003
- 88) Zuniga EI, McGavern DB, Pruneda-Paz JL et al : *Nat Immunol* **5** : 1227-1234, 2004
- 89) Bruno L, Seidl T, Lanzavecchia A : *Eur J Immunol* **31** : 3403-3412, 2001
- 90) Diao J, Winter E, Chen W et al : *J Immunol* **173** : 1826-1833, 2004
- 91) León B, Martínez del Hoyo G, Parrillas V et al : *Blood* **103** : 2668-2676, 2004
- 92) Naik SH, Metcalf D, van Nieuwenhuijze A et al : *Nat Immunol* **7** : 663-671, 2006
- 93) Martínez del Hoyo G, Martín P, Arias CF et al : *Blood* **99** : 999-1004, 2002
- 94) Naik S, Vremec D, Wu L et al : *Blood* **102** : 601-604, 2003
- 95) Watanabe N, Wang YH, Lee HK et al : *Nature* **436** : 1181-1185, 2005
- 96) Ishikawa F, Niuro H, Iino T et al : *Blood* **110** : 3591-3660, 2007
- 97) Takeuchi S, Furue M : *Allergol Int* **56** : 215-223, 2007

case 17 PART.3 汗で良くなる？悪くなる？皮膚病

アトピー性皮膚炎 (汗が関与したと考えられるもの)



27歳、男性
顔面を含めほぼ全身に苔癬化した、落屑性紅斑が拡がっている。比較的皮膚が極やかな下肢では、汗の貯留しやすい膝窩部が周囲に比べて皮膚が重症である。

幼小児期から中学生ごろまでアトピー性皮膚炎(AD)として近医皮膚科で加療されていた。高校生時には皮膚の乾燥を残すのみとなり治療を要しなくなったが、大学生になり一人暮らしを始めたころから、皮膚が再燃するようになった。市販の保湿剤のみを外用していたが、初診2カ月前ごろより顔面を中心に落屑性紅斑が顕著となり、皮膚が全身に拡大した。痒みが激しく、夜間不眠であるため当科受診した。皮膚は発汗によって悪化する。

血清総IgE 2,000 IU/ml, RASTはピーナッツ、ハウスダスト、コナヒョウヒダニ、カンジダで陽性。家族歴では母に花粉症がある。

治療と経過

病歴、臨床症状、検査所見から成人型アトピー性皮膚炎と診断した。発汗による皮膚増悪の自覚があり、自己汗を用いた皮内テストで10倍稀釈以上の濃度で即時型反応を認めた。また、精製汗抗原による刺激で患者好塩基球からのヒスタミン遊離を認め、汗に対する過敏性の存在が示唆された。

外用療法を行うとともに、濡れタオルと乾燥したタオルを常時携帯し、濡れタオルでの冷却により発汗量を抑えることと、乾燥タオルやシャワー浴により過剰に分泌された汗を除去することを指導したところ、皮膚の悪化

予防を行うことができた。経過中、患者汗から抽出した精製汗抗原を使用した減感作療法を行ったが、明らかな効果は認められなかった。

文献と照らし合わせて考えたこと

AD患者の多くは、発汗によりしばしば湿疹と痒みが増悪することを自覚している。また、自己汗に対する即時型皮内反応や好塩基球からのヒスタミン遊離が観察され、汗に対する即時型アレルギー(汗アレルギー)を有することが示されている¹⁾。近年、われわれはAD患者の好塩基球からのヒスタミン遊離を指標として、その汗に含まれる抗原を粗精製することに成功した²⁾。

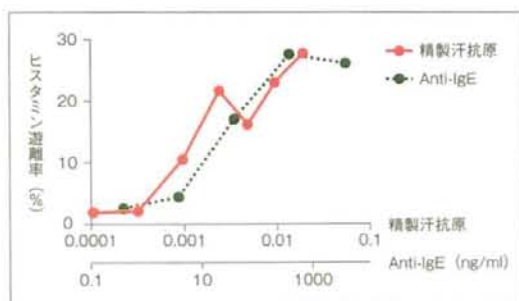
自験例でも、自己汗を用いた皮内テストで即時型反応を認め、精製汗抗原の刺激により好塩基球からヒスタミンが遊離された。さらに、患者自身が汗により皮膚が増悪することを自覚しており、自験例の皮膚の増悪には汗アレルギーが関与していることが示唆された。このような汗を用いた皮内テストやヒスタミン遊離試験を一般の診療現場で行うことは容易ではないが、問診(汗による皮膚増悪の自覚、高温多湿下で皮膚の悪化)と汗の貯留部位での皮膚の重症化から、汗に対する過敏性の存在を慮ることは可能である。

ADの治療は増悪因子の除去・回避、薬物治療、スキ



自己汗皮内テスト

自己汗を採取し、フィルター滅菌後に稀釈系列を作り、皮内注射した。15分後の判定で10倍稀釈以上の濃度で即時型皮内反応を認めた。



精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験

患者の好塩基球を精製汗抗原で刺激し、放出されるヒスタミンを測定した。陽性コントロールである抗IgE抗体で刺激した場合と同程度のヒスタミン遊離を認めた。

ンケアを柱としており、自験例でも外用療法を行うとともに、汗への対策について指導した。具体的には、常時濡れタオルと乾燥したタオルを携帯し、濡れタオルでの冷却により発汗量を抑えることと、乾燥タオルやシャワー浴による過剰な汗の除去を勧めた。シャワー浴に関しては、ADをもつ児童・生徒を対象とした調査で、対象では重症以上、実施時期では高温多湿の時期に行うことで有効であることが報告されている³⁾。また、シャワー浴は汗だけでなく、ホコリやダニなど皮膚表面に付着する、その他の抗原を除去するという意味でも有用であると考えられる。

また、自験例では試行的治療として汗による減感作療法を行った。抗原として本人の汗から精製した汗抗原を使用し、1～2週間ごとに6カ月間皮下注射した。実施にあたっては広島大学倫理委員会の承認を受け、患者本人からインフォームドコンセントを得た。しかし、減感作療法中および終了後の皮疹と痒みの程度に明らかな変化を認めず、効果は実感されなかった。

尾藤らは、自己汗を用いた皮内反応陽性のAD患者に、未精製の汗による減感作療法を試み、ある程度有効であったことを報告している⁴⁾。自験例で明らかな治療効果が得られなかったことについては、精製汗抗原の感作能が自己汗そのものに比べて低いという可能性のほか、ADでは原因となる抗原が、汗に留まらず、ダニやハウ

ダストなど多岐にわたることや、ADの病態自体が即時型アレルギー反応だけでは説明できないことも、画一的な効果を見出せない理由と考えられる。

汗は、気化による体温調節作用と含有する水分による皮膚表面の保湿作用を有し、発汗は人体にとって不可欠な生理的機能である。しかし、自験例のように、汗は多くのAD患者で増悪因子の一つとして関与することが経験される。その適度な制御を指導することは、ADを治療するうえで必要である。

文献

- 1) Hide M et al: Acta Derm Venereol 82: 335, 2002
- 2) Tanaka A et al: Exp Dermatol 15: 283, 2006
- 3) 亀好良一ほか: アレルギー 57: 130, 2008
- 4) 尾藤利憲ほか: 日皮アレルギー 11: 122, 2003

Key words

アトピー性皮膚炎, 汗アレルギー

高萩 俊輔 Takahagi, Shunsuke

広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
FAX: 082-257-5239

秀 道広 Hide, Michihiro

広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学

Letter to the Editor

Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients

ARTICLE INFO

Keywords:

Japanese
 Psoriasis vulgaris
 Atopic dermatitis
 Interleukin-18
 Single nucleotide polymorphism

IL-18, initially termed interferon (IFN)- γ inducing factor, drives the Th1 response in synergy with IL-12. It has been shown that IL-18 can also influence Th2 response in synergy with other Th2-stimulating factors. Thus, IL-18 possesses a unique ability to increase the activity of both Th1-type and Th2-type CD4⁺ T cells depending on the local cytokine network [1].

Increase in serum levels of IL-18 has been recently found in patients with psoriasis and allergic diseases, including asthma and atopic dermatitis (AD) and reported to be associated with the severity of psoriasis and AD [2].

Previously, Shin et al. showed 13 SNPs of IL-18 in Caucasians [3]. Most of them were not reported to be associated with IL-18 production or susceptibility to any diseases. However, it was demonstrated that the -137 G/C IL-18 SNP (ID: rs187238) in the promoter affects its promoter activity and IL-18 production [4]. The SNP has been reported to be associated with the inflammatory disorders, such as seasonal allergic rhinitis and type 1 diabetes mellitus, and with several cancers. The SNP has also been associated with asthma in the Japanese population and with AD in the German population [5]. In Japan, there is no report about the association of this SNP with AD and psoriasis vulgaris (PsV), except for a very small-scale study ($n = 21$) on AD [6].

The purpose of this study was to evaluate whether the -137 G/C IL-18 promoter SNP is a predisposing genetic factor for AD or PsV in a Japanese population.

We evaluated 160 unrelated Japanese patients with AD (mean age: 27.1 years) who were diagnosed according to the generally accepted criteria of Hanifin and Rajka and 153 unrelated Japanese patients with PsV (mean age: 49.9 years), diagnosed by clinical and histopathological findings. 104 Japanese individuals served as control subjects (mean age: 32.6 years). There was no history of PsV or atopic diseases including asthma and seasonal allergies in the control group.

Venous blood was drawn from each individual, and genomic DNA was extracted from the peripheral blood leukocytes using a QIAamp blood kit (Qiagen, Hilden, Germany). The IL-18-137 SNP was genotyped by the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method according to a previous study [7]. First, Hardy-Weinberg equilibrium was tested by using the χ^2 test in controls and patients groups. Statistical significance was determined by the χ^2 test for differences of genotype and allele frequencies, and by *t*-test for differences of serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts among the genotypes.

All studies were approved by the ethics review board of the Faculty of Medicine, University of Tokyo. All patients and controls involved gave their written informed consent for the genetic studies.

Hardy-Weinberg equilibrium in controls and patients groups was confirmed (data not shown). The frequencies of genotypes and

alleles at the -137 G/C SNP site are summarized in Tables 1 and 2. There was significant difference in genotypes between PsV patients and controls ($p = 0.044$) (Table 1). There was no significant difference in the genotype frequency between AD patients and controls ($p = 0.080$) (Table 1). In allele distribution, the G allele was increased in PsV (90.5%) compared with control (83.7%) significantly ($p = 0.020$). The odds ratio was 1.87 for the PsV when the allele was G. The G allele also tended to be increased in AD (88.1%) compared with control (83.7%), although it was not statistically significant ($p = 0.14$) (Table 2). Frequencies of the genotypes and alleles are not significantly different between AD with asthma and AD without asthma (data not shown). We compared the serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts among genotypes of AD patients, but no significant difference was observed (data not shown). Previously, Tsunemi et al. reported the IL-12 p40 SNP is associated with AD and PsV [8], so we examined the connection between the IL-12 p40 SNP and the IL-18-137 SNP. There was no significant linkage disequilibrium between these SNPs in control, AD or PsV (data not shown). Nor can these SNPs be combined to predict associations with more significance (data not shown).

In this study, we demonstrated the association between the -137 G/C IL-18 promoter SNP and PsV. A previous report suggested that more IL-18 was produced by monocytes with the -137 G/G genotype in response to stimulation than by those with the -137 G/C genotype [4]. Excess production of IL-18 was found in patients with psoriasis and was associated with the severity of the condition [2]. Tsunemi et al. reported that human keratinocytes express functional receptors for IL-18 and that they respond to the cytokine with the up-regulation of major histocompatibility complex II and production of IP-10/CXCL10. This indicates an important role of IL-18 in inflammatory skin diseases [9]. Kanda et al. showed that IL-18 potentiates IFN- γ -induced production of MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 by activating several transcription factors [10]. Their results suggest that IL-18 promotes the infiltration of type 1 T cells. Taken together, these

Table 1

Genotype frequencies of the -137 G/C SNP of IL-18 in AD patients, PsV patients and controls.

Genotype	AD ($n = 160$)	Control ($n = 104$)	PsV ($n = 153$)
GG	123 (76.9)	75 (72.1)	125 (81.6)
GC	36 (22.5)	24 (23.1)	27 (17.6)
CC	1 (0.625)	5 (4.81)	1 (0.654)
	$p = 0.08$		$p = 0.044$

Comparisons of genotype distribution, using chi-square test, shows significant difference between PsV patients and controls ($p = 0.044$). There is no significant difference between controls and AD patients ($p = 0.080$) although GG genotype tends to be increased and CC to be decreased in AD patients, compared with controls. The numbers in parentheses indicate the percentage.

Table 2

Allele frequencies of the -137 G/C SNP of IL-18 in AD patients, PsV patients and controls.

Allele	AD ($n = 160$)	Control ($n = 104$)	PsV ($n = 153$)
G	282 (88.1)	174 (83.7)	277 (90.5)
C	38 (11.9)	34 (16.3)	29 (9.48)
	$p = 0.14$		$p = 0.020$

Comparisons of allele distribution, using chi-square test, shows significant difference between PsV patients and controls ($p = 0.020$). There is no significant difference between controls and AD patients ($p = 0.14$) although G allele tends to be increased, compared with controls. The numbers in parentheses indicate the percentage.

facts suggest that IL-18-137 G/C SNP may play a role in the pathogenesis of PsV by accelerating the IL-18 production. Because the number of patients in this study was rather small, a larger scale study will be necessary to confirm our results.

In this study, there is no significant association between this SNP and AD. Previously, Osawa et al. reported the SNP is not associated with AD [6], although the number of AD patients was very small ($n = 21$). In this study, we investigated as many as 160 AD patients and there was also no significant association between this SNP and AD, either. However, more numbers may show a significant association between them and further examination will be needed.

In summary, we report that the G allele of -137 SNP in IL-18 gene is increased in PsV patients, but is not in AD patients. This suggests that the SNP is associated with susceptibility to PsV, presumably by affecting the production of IL-18.

Acknowledgements

This work was supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health Welfare and Labor of Japan and grants from the Ministry of Education, Culture Sports, Science and Technology of Japan.

References

- [1] Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423–74.
- [2] Gangemi S, Merendino RA, Guarneri F, Minciullo PL, Di Lorenzo G, Pacor M, et al. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17:42–6.
- [3] Shin HD, Kim JH, Park BL, Choi YH, Park HS, Hong SJ, et al. Association of interleukin 18 (IL18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients. *Allergy* 2005;60:900–6.
- [4] Arimitsu J, Hirano T, Higa S, Kawai M, Naka T, Ogata A, et al. IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342:1413–6.
- [5] Novak N, Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Weidinger S, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:828–33.
- [6] Osawa K, Etoh T, Ariyoshi N, Ishii I, Ohtani M, Kariya S, et al. Relationship between Kaposi's varicelliform eruption in Japanese patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment and genetic polymorphisms in the IL-18 gene promoter region. *J Dermatol* 2007;34:531–6.
- [7] Glas J, Torok HP, Tonenchi I, Kapser J, Schiemann U, Muller-Myhsok B, et al. Association of polymorphisms in the interleukin-18 gene in patients with Crohn's disease depending on the CARD15/NOD2 genotype. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1031–7.
- [8] Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002;30:161–6.
- [9] Wittmann M, Purwar R, Hartmann C, Gutzmer R, Werfel T. Human keratinocytes respond to interleukin-18: implication for the course of chronic inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2005;124:1225–33.
- [10] Kanda N, Shimizu T, Tada Y, Watanabe S. IL-18 enhances IFN-gamma-induced production of CXCL9, CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. *Eur J Immunol* 2007;37:338–50.

Toyoaki Kato*
Yuichiro Tsunemi
Hidehisa Saeki
Sayaka Shibata

Department of Dermatology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan

Takashi Sekiya

Department of Allergy and Rheumatology,
Faculty of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Koichiro Nakamura

Department of Dermatology,
Saitama Medical University, Saitama, Japan

Takashi Kakinuma

Shinji Kagami

Hideki Fujita

Yayoi Tada

Makoto Sugaya

Kunihiko Tamaki

Department of Dermatology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan

*Corresponding author. Tel.: +81 3 5800 8661;

fax: +81 3 3814 1503

E-mail address: tkato-ky@umin.net

(T. Kato)

27 February

doi:10.1016/j.jdermsci.2008.08.016

Letter to the Editor

IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with Psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population

ARTICLE INFO

Keywords:

IL-17F
Polymorphism
Psoriasis vulgaris
Atopic dermatitis

Psoriasis vulgaris (PsV) is an inflammatory skin disease characterized by epidermal hyperplasia, inflammatory cell infil-

tration and vascular changes, in which T-lymphocytes and related cytokines play a central role. Until recently, PsV has been considered to be a Th1 type disease with a strong involvement of interferon (IFN)- γ and interleukin (IL)-12. However, Th17 cells and related cytokines IL-17, IL-22 and IL-23, now seem to be crucial factors in the pathogenesis of PsV [1]. On the other hand, atopic dermatitis (AD) is considered to be a Th2 type disease, causing elevated serum IgE levels and peripheral eosinophilia [2].

IL-17F is a member of the IL-17 family. Among the IL-17 family (IL-17A–IL-17F), only IL-17A (IL-17) and IL-17F are secreted by Th17 cells. IL-17F shows the highest overall amino acid sequence identity with IL-17A in the IL-17 family. The genes encoding IL-17A and IL-17F are both located on 6p12 [3]. IL-17A and IL-17F share biological functions and have many proinflammatory effects in a wide variety of cells, including macrophage, endothelial cells and fibroblasts.

Table 1

Genotype and allele frequencies in the PsV and AD patients and healthy controls.

Genotype	PsV (n = 153)	AD (n = 160)	Control (n = 103)	Allele	PsV (n = 153)	AD (n = 160)	Control (n = 103)
TT	120 (78.4)	122 (76.3)	84 (81.6)	T	269 (87.9)	275 (85.9)	185 (89.8)
TC	29 (19.0)	31 (19.4)	17 (16.5)	C	37 (12.1)	45 (14.1)	21 (10.2)
CC	4 (2.6)	7 (4.4)	2 (1.9)				

Comparisons of genotype distributions, using chi square test, showed no significant differences between PsV or AD patients and healthy controls ($P = 0.819$ and 0.451 , respectively). There were also no significant differences of allele distributions, using chi square test, between PsV or AD patients and healthy controls ($P = 0.507$ and 0.191 , respectively). Numbers in parentheses indicates the percentage.

They are recognized to be one of the key cytokines for the pathogenesis of Th17 type diseases. In addition, upregulated IL-17F gene expression has been reported at sites of allergen challenge in the airways of patients with asthma, which is another typical Th2 type disease [4]. Moreover, in a murine model of asthma, IL-17F amplifies antigen-induced allergic inflammation, indicating that IL-17F may also be involved in the Th2 type diseases [5].

The IL-17F gene is 7742 bp in length and contains three exons. The IL-17F gene single nucleotide polymorphism (SNP) 7488T/C in the third exon causes a His-to-Arg amino acid change. In this study, we analyzed the 7488T/C SNP of the IL-17F gene in Japanese patients with PsV and those with AD to determine whether the IL-17F gene is one of the genes susceptible to these diseases.

We examined 153 unrelated Japanese patients with PsV, 160 patients with AD and 103 healthy Japanese individuals with no evidence of PsV or AD. The PsV patients group, diagnosed by clinical and histopathological findings, consisted of 95 males and 58 females (mean age: 51.8 ± 16.0 years). The AD patients group, diagnosed according to the criteria of Hanifin and Rajka, consisted of 110 males and 50 females (mean age: 27.4 ± 7.7 years). The control group was composed of 63 males and 40 females (mean age: 31.3 ± 9.3 years). Serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts were examined in the AD patients, which ranged from 5 to 84,000 U/ml (median [interquartile range]: 8910 [1700–16,000]) and from 0 to 2246/ μ l (414 [256–661]), respectively.

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a commercial kit (QIAGEN, Hilden, Germany). Genotyping was carried out by the polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) method. The IL-17F gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR) using the primer pair (IL17F: 5'-GTGTAGGAAGCTGGCTGCATCAAT-3' and IL17FR: 5'-AGTGGATATGCACCTCTACTGCACA-3'). Amplified PCR products were digested with the N1aIII restriction enzyme and subjected to electrophoresis in 4% agarose gel. Digested fragments were visualized after staining with ethidium bromide. Genotypes were determined by comparing estimated sizes of digested fragments with the predicted sizes. Statistical significance was determined by chi square test for differences of genotype and allele frequencies, and by Kruskal–Wallis test for differences of serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts among genotypes. All studies were approved by the ethics review board of the Faculty of Medicine, University of Tokyo. All patients and

Table 2

Serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts in the AD patients.

Genotype	Serum IgE (IU/ml)	<i>P</i>	Eosinophil counts (per μ l)	<i>P</i>
TT	13,570 [1550–17500]	0.137	560 [269–684]	0.406
TC	3,160 [775–2750]		379 [147–418]	
CC	5,230 [1950–7100]		582 [202–705]	

There were no significant differences of serum IgE levels and peripheral blood eosinophil counts, using Kruskal–Wallis test, among the genotypes in AD patients ($P = 0.137$ and 0.406 , respectively). Median values were shown with 25th percentiles and 75th percentiles.

controls involved gave written informed consent for genetic studies.

As shown in Table 1, there were no significant differences in allele or genotype frequencies between PsV patients and healthy controls or between AD patients and healthy controls. We also analyzed serum IgE levels and peripheral blood eosinophil count of the AD patients. No significant differences were observed among the genotypes (Table 2).

The IL-17F gene SNP 7488T/C has been reported to influence susceptibility to several diseases in the Japanese population such as ulcerative colitis and asthma, which is one of the other Th17 and Th2 type diseases, respectively [6,7]. This His-to-Arg mutant IL-17F induces a lower amount of downstream cytokines and chemokines functionally, including IL-6 and IL-8, than wild-type IL-17F *in vitro* in bronchial epithelial cells [7]. The results of this study, however, provide no supportive evidence to clarify the association between the susceptibility to PsV or AD and the IL-17F gene SNP 7488T/C. There is a possibility that the association could not be detected due to the small scale of the study. Though we did not evaluate the disease severity in this study, it is possible that there may be a positive association between the severity and the IL-17F gene SNP. The possibility also remains that another SNP of the IL-17F gene could be associated with these diseases. Therefore, further study will be necessary to evaluate these possibilities.

Another factor involved may be differences in the IL-17F gene expression among human tissues [4,5]. Marked expression of the IL-17F gene has been observed in the human lung and liver, whereas there has been no paper reporting IL-17F gene expression in the human skin or the function of IL-17F in keratinocytes so far. It would be an interesting issue whether IL-17F is expressed in the skin and whether it induces cytokines and chemokines by keratinocytes.

In summary, the IL-17F gene SNP 7488T/C may not be associated with PsV or AD in the Japanese population. Further reports of this SNP in other populations and other SNPs of the IL-17F gene in the Japanese population would be beneficial in our understanding of the pathogenesis of PsV and AD.

Acknowledgements

This work was supported by Health Science Research Grants from the Ministry of Health Welfare and Labor of Japan and grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- [1] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866–73.
- [2] Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential *in situ* cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94:870–5.
- [3] Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133–41.
- [4] Kawaguchi M, Onuchic LF, Li XD, Essayan DM, Schroeder J, Xiao HQ, et al. Identification of a novel cytokine, ML-1, and its expression in subjects with asthma. *J Immunol* 2001;167:4430–5.

- [5] Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubo F, Huang SK. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1265–73. quiz 1274.
- [6] Arisawa T, Tahara T, Shibata T, Nagasaka M, Nakamura M, Kamiya Y, et al. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J Clin Immunol* 2008;28:44–9.
- [7] Kawaguchi M, Takahashi D, Hizawa N, Suzuki S, Matsukura S, Kokubo F, et al. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:795–801.

Sayaka Shibata*
Hidehisa Saeki
Yuichiro Tsunemi
Toyoaki Kato
Takashi Kakinuma
Shinji Kagami
Hideki Fujita
Yayoi Tada
Makoto Sugaya
Kunihiko Tamaki

Department of Dermatology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655, Japan

Koichiro Nakamura
Department of Dermatology,
Saitama Medical University, Saitama, Japan

*Corresponding author. Tel.: +81 3 5800 8661;
fax: +81 3 3814 1503
E-mail address: sayakashibata-tky@umin.ac.jp
(S. Shibata)

29 February 2008

doi:10.1016/j.jdermsci.2008.09.003

P75 Plays a Key Role in the Induction of the Sprouting of Sensory Nerve Fibers in Inflamed Skin

Journal of Investigative Dermatology (2007) 127, 2062–2065; doi:10.1038/sj.jid.5700806; published online 12 April 2007

TO THE EDITOR

In hyperkeratosis and acanthosis, peripheral branches of sensory nerves increase remarkably in number, particularly in the epidermis of inflamed skin (Mihm *et al.*, 1976; Pincelli *et al.*, 1990; Tobin *et al.*, 1992; Ostlere *et al.*, 1995). It has been supposed that nerve growth factor (NGF)

secreted from keratinocytes in inflamed skin may induce the sprouting of the neurites of sensory fibers (Dou *et al.*, 2006) because of an increase in both NGF expression in the keratinocytes (Kinkelin *et al.*, 2000; Takano *et al.*, 2005; Tanaka and Matsuda, 2005) and cutaneous innervation in the epidermis

in the inflamed skin (Horiuchi *et al.*, 2005). The NGF effect may occur via low-affinity receptors (p75) and high-affinity receptors (TrkA), although direct evidence for this is lacking. This study clearly demonstrates, by using p75 knockout mice, that sprouting of sensory fibers in the epidermis and hyperkeratosis and acanthosis of the inflamed skin are induced by an NGF-p75 pathway.

Abbreviations: NGF, nerve growth factor; PC, picryl chloride (2,4,6-trinitrochlorobenzene)