

## 交通案内

### バス

成育医療センター前、成育医療センターバス停下車

- ・小田急線 成城学園前駅より 小田急バス、東急バスで約 10 分  
(渋谷駅、用賀駅、等々力操車所、都立大学駅北口、弦巻営業所行)
- ・東急田園都市線 用賀駅より バスで約 15 分  
(成城学園前駅行き)
- ・東急田園都市線 二子玉川駅より バスで約 25 分  
(成育医療センター、美術館行)

※上記の路線は、2007年9月現在のものです。詳細につきましては、各社にお問い合わせ下さい。

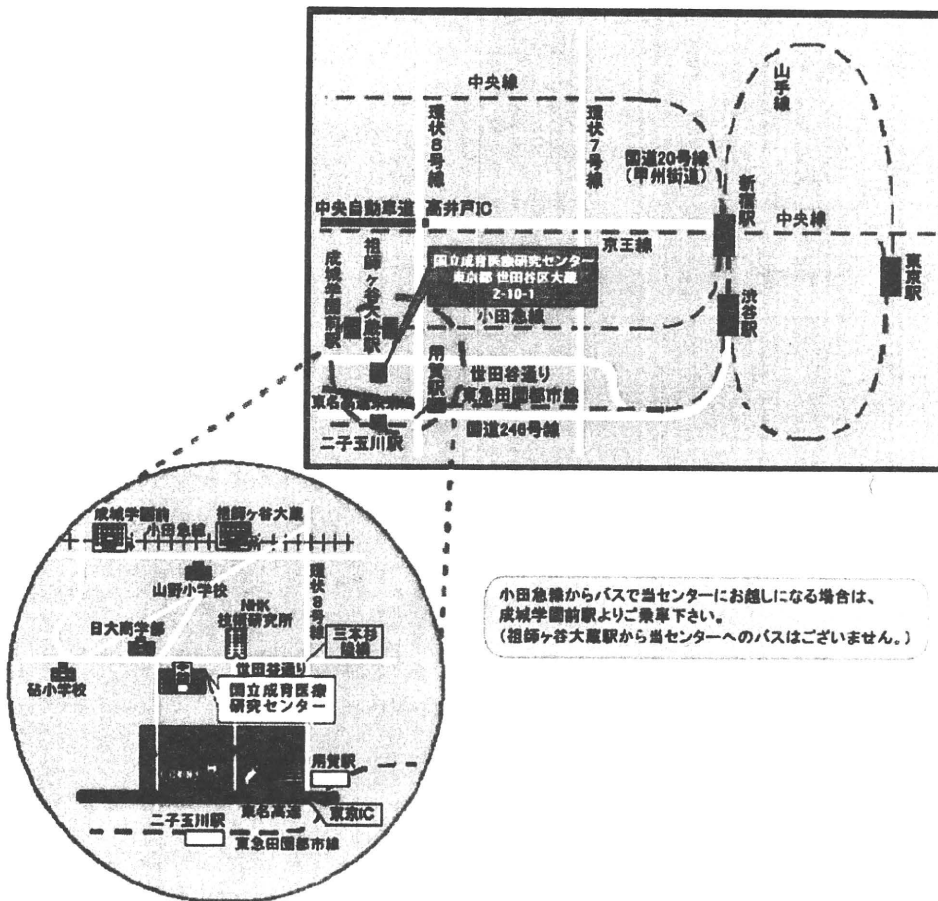
### タクシー・徒歩

小田急線 成城学園前駅南口より タクシーで 5 分

小田急線 祖師ヶ谷大蔵駅より 徒歩 15 分

### 自家用車

駐車券をお持ちください。警備室で無料スタンプを押します。



### 演者の方へ

- 発表は PowerPoint を用いたスライド形式でお願いします。
- 動作環境は、Xp/PowerPoint2003 のみです。USB ご持参ください。またはご自身の端末から 15 ピンで接続可能です。
- Macintosh は用意しておりませんので、ご自身の端末をお持ちください。

### 当日お越しになったら

- 世田谷通りから向かって左が研究所です（右が病院）。タクシーでお越しの際には乗車の際に運転手に研究所と伝えてください。
- 13 時より研究所 1 階入り口を開けます。ドアを入られて正面階段または左手のエレベーターで 2 階へあがられて、右手が会場です。



## プログラム

13:55 開会の辞

新関寛徳

座長：新関寛徳（国立成育医療センター皮膚科）

14:00 平成 22 年度当該班の進捗状況について

○新関寛徳

国立成育医療研究センター皮膚科

14:15 「肥厚性皮膚骨膜炎症文献検索サイト」のアクセス解析報告

○岡本侑子

エアインフィニティー株式会社

14:30 特別発言：慶應義塾大学医学部における exome 解析：

次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎症の原因遺伝子発見にむけて

○佐々木 貴史<sup>1,2</sup>、清水厚志<sup>1,3</sup>、工藤 純<sup>1,4</sup>

慶應義塾大学医学部<sup>1</sup> 共同利用研究室生命情報学部門、

<sup>2</sup>皮膚科/総合医科学研究センター、<sup>3</sup>分子生物学教室、<sup>4</sup>遺伝子医学研究室

15:00 特別講演：マウス胃癌モデルを用いた幹細胞様細胞増殖の解析

—Pachydermoperiostosis 胃腫壁肥厚モデルとしての評価

○佐谷 秀行

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所遺伝子制御研究部門

16:00-16:15 休憩

座長：石河 晃（東邦大・第一皮膚科）

16:15 著明な脂腺過形成がみられた続発性脳回転状皮膚の 1 例

—pachydermoperiostosis の脳回転状皮膚発生機序に関する考察

○石河 晃、岩渕 千雅子、関東裕美

東邦大・第一皮膚科

16:30 肥厚性皮膚骨膜炎症の不完全型は関節症状が重い

○関 敦仁 1)、新関寛徳 2)

1) 独立行政法人国立成育医療研究センター整形外科、2) 同皮膚科

**16:45 血清中の PGE2 上昇を認めた関節炎患者の一例**  
—肥厚性皮膚骨膜炎との共通点について—  
椛島健治 1)、村上孝作 2)、三森経世 2)、宮地良樹 1)  
京都大学医学研究科・皮膚科 1)、免疫・膠原病内科 2)

座長：新関寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科）

**17:00 全国調査（2次）アンケート用紙の検討**  
参加者全員による討論

**17:30 総合討論**

**17:45 今後の日程と閉会の辞**

**18:00~ 閉会**



## 演題抄録

### ①平成 22 年度当該班の進捗状況について

○新関寛徳

国立成育医療研究センター皮膚科

平成 22 年度は昨年度の文献検索と遺伝子診断結果を踏まえて次の目標を掲げている：

- 1) 全国調査（1 次および 2 次）
- 2) 症例の集積及び遺伝子診断
- 3) ホームページの充実：患者向け解説、遺伝子変異データベース

当初の予定との変更点は、2 次調査を早め、遺伝子診断と平行して行うこと、ホームページのデータベース機能に加え患者向けサイトとしても充実させること、などである。変更の経緯を含めて今年度後半の計画を総括する。

### ②「肥厚性皮膚骨膜炎文献検索サイト」のアクセス解析報告

○岡本侑子

エアインフィニティ株式会社

「肥厚性皮膚骨膜炎文献検索サイト」について、2009 年 10 月のオープンから 1 年間の利用状況を Google Analytics (google が提供する高機能アクセス解析ツール: サイトアクセス数、サイト内の移動履歴や検索キーワード解析等が可能) を用いて調査した。

月別増減はあるものの年間を通して月平均 30 前後という一定数のセッション (サイトにアクセスをして離脱するまでの一連の流れをまとめたもの。サイト訪問時に複数ページを閲覧してもセッション数は 1 とカウント) がある。新規セッション率 (サイトへの初訪問) が高く、検索エンジン経由のアクセスが約半数、日本のみならず海外からのアクセスもあった。新規より再訪のほうが閲覧ページ数、滞在時間数ともに多く、再訪者は文献検索利用を目的に訪れていることが分かる。肥厚性皮膚骨膜炎は希少疾患であることから調査対象 (医師・患者と関係者等) との接点の場としての役割も期待できる。そのために今後は一般向け情報提供やデータベース拡充などのバージョンアップが望まれる。

### ③慶應義塾大学医学部における exome 解析：

次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子発見にむけて

○佐々木 貴史<sup>1,2</sup>、清水厚志<sup>1,3</sup>、工藤 純<sup>1,4</sup>

慶應義塾大学医学部 <sup>1</sup>共同利用研究室生命情報学部門、<sup>2</sup>皮膚科/総合医科学研究センター、<sup>3</sup>分子生物学教室、<sup>4</sup>遺伝子医学研究室

次世代DNAシーケンサーと全エクソン領域をキャプチャーするハイブリダイゼーションシステムを組み合わせた”exome 解析”が開発され、効率的にヒト全遺伝子の塩基配列を解析することが可能となった。これらの方法を応用し、すでいくつかのヒト疾患原因遺伝子の同定が報告されている。

慶應義塾大学医学部共同利用研究室生命情報学部門（教授 工藤 純）では、イルミナ社 GAIIX を用いた大量 DNA シーケンシングだけでなく、依頼に応じてストラテジー構築から最終的なデータ解析までを共同研究として実施するシステムがすでに運用されている。

本発表では、疾患原因遺伝子の同定を目指したリシーケンシングに関する論文報告例と慶應大での現状について紹介する。

### ④マウス胃癌モデルを用いた幹細胞様細胞増殖の解析—Pachydermoperiostosis 胃趣壁肥厚モデルとしての評価

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 佐谷 秀行

金沢大学大島教授らのグループは、COX-2 と mPGES-1 の高発現によるプロスタグランジン E2 活性化マウスと Wnt の胃特異的発現マウスを交配することにより、約 30 週で 100% の確率で分化型の胃癌が発症するマウスを作製することに成功した。私たちの研究室ではこのトランスジェニックマウスを用いて、胃に存在する幹細胞様細胞と前駆細胞の同定とその増殖に関する特性について解析を行っている。Wnt を発端とするシグナル経路は Pachydermoperiostosis の原因に関与する考えられており、私たちが解析を進めるこれらのトランスジェニックマウスにおける胃趣壁の変化が、病因解明及び治療法開発の一助となる可能性がある。実験的に得られた所見を供覧し、Pachydermoperiostosis を専門とする研究者の皆さんと、有機的な情報の交換を行いたい。

## ⑤著明な脂腺過形成がみられた続発性脳回転状皮膚の1例—pachydermoperostosisの脳回転状皮膚発生機序に関する考察

○石河 晃、岩渕 千雅子、関東裕美(東邦大・第一皮膚科)

昨年 of 班会議において、pachydermoperostosis の脳回転状頭皮の存在と脂漏・油性光沢・湿疹・痤瘡との間に強い相関があり、脳回転状頭皮の形成に脂腺増殖刺激が関与している可能性を示唆した。今回、続発性脳回転状皮膚として2007年の日本皮膚科学会総会に東邦大学より報告した皮膚組織を鏡検したところ、著明な脂腺増殖を認めたため、あらためて症例を紹介する。症例は64歳、男性。27歳時交通事故で左顔面を含む左半身を打撲した後から、徐々に左顔面の肥厚をきたし、前額部、頬部に深い皺壁を認めるに至った。口腔内頬粘膜生検では通常認められない独立脂腺がみられた。皮膚生検では線維増生とともに著明な脂腺増殖を認めた。太鼓ばち指、四肢の骨格異常や関節症状、多汗は認めない。外傷による続発性脳回転状皮膚の報告は3例にすぎず、極めてまれな症例と考えられると同時に、脳回転状皮膚と脂腺増殖とが密接に関係していることが示唆された。

## ⑥肥厚性皮膚骨膜炎の不完全型は関節症状が重い

○独立行政法人国立成育医療研究センター整形外科 関 敦仁  
独立行政法人国立成育医療研究センター皮膚科 新関寛徳

肥厚性皮膚骨膜炎は原因が特定されておらず、症状も多岐にわたる疾患である。我々は報告された本疾患の症状に関する記載から、本疾患を完全型(ばち状指、骨膜炎性骨肥厚、脳回転状頭皮の三徴を有するもの)と不完全型(いずれかを欠くもの)に分け、特徴的な症状の有無を検討した。結果は三徴を有する完全型は男性のみであった。症状では約半数に軽度の関節痛を訴えた。不全型はより重篤な関節炎・骨炎の発症頻度が高い傾向にあった。研究会では自験例を交えて報告する。

⑦血清中の PGE2 上昇を認めた関節炎患者の一例  
—肥厚性皮膚骨膜炎との共通点について—

○柁島健治 1)、村上孝作 2)、三森経世 2)、宮地良樹 1)  
京都大学医学研究科・皮膚科 1)、免疫・膠原病内科 2)

31 歳男性。2 年ほど前から関節痛を自覚し、徐々に進行してきている。同時にパチ指を認めるも、肺気腫病変などの関与は否定的であった。皮膚肥厚や脂漏、乾癬様皮疹、長官骨の骨膜肥厚などを認めないことより肥厚性皮膚骨膜炎(PDP)との診断はつけがたいが、二次性肥大型骨関節症(HOA)での特徴とされる血清中の PGE2 の上昇を認めた。現在診断がつかずにフォロー中である。

「肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断と生化学的検査を踏まえた新しい  
病型分類の提言と既存治療法の再評価に関する研究」班

名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	新関寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科	医長
研究分担者	奥山虎之 関 敦仁 石河 晃 椛島健治 桑原理充	国立成育医療研究センター臨床検査部 国立成育医療研究センター整形外科 東邦大学医学部皮膚科学第1講座 京都大学医学部皮膚科 奈良県立医科大学皮膚科・形成外科	部 長 医 長 教授 准教授 講師
研究協力者	十字琢夫	独立行政法人国立病院機構相模原病院整形外科	医 長

[ VI ]

研究成果の刊行物・別刷



## 肥厚性皮膚骨膜炎の1例\*

重松由紀子\*<sup>1</sup>・新関 寛徳\*<sup>1</sup>・野崎 誠\*<sup>1</sup>  
 佐々木りか子\*<sup>1,2</sup>・堀川 玲子\*<sup>3</sup>・関 敦仁\*<sup>4</sup>  
 中川 温子\*<sup>5</sup>・土居 博美\*<sup>6</sup>・椛島 健治\*<sup>6</sup>

**要約** 19歳，男性。既往歴，家族歴に特記することはない。13歳頃より手指末端肥大が出現した。ばち指を認めたが，内分泌系・呼吸器・循環器系の疾患の異常はみられなかった。四肢の骨 X線像では，長管骨骨幹部骨皮質が肥厚していた。頭部に脳回転状皮膚は明らかではなかった。前額部左側皮膚生検で膠原線維の増生と脂腺の過形成，および汗腺の増加がみられた。本症の3主徴であるばち指，骨膜性骨肥厚，皮膚肥厚性変化を認めたが，頭部脳回転状皮膚がなかったため，不全型肥厚性皮膚骨膜炎と診断した。本症は，疾患特異的検査が存在せず，加齢とともに特徴的な症状が揃うため，時に診断に苦慮する。近年，原因遺伝子の検索がきっかけとなり，血中・尿中プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>濃度が高い症例が報告されたが自験例では正常範囲であった。今後 PGE<sub>2</sub>を含む生理活性物質の検索が，診断や臨床病型分類に活用されよう。

**キーワード** 肥厚性皮膚骨膜炎，肥大型骨関節症，ばち指，骨膜性骨肥厚，脳回転様皮膚

重松由紀子，他：臨皮 64：751-754，2010

### はじめに

肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis：PDP)は，太鼓ばち状指(ばち指)，長管骨を主とする骨膜性骨肥厚，皮膚肥厚性変化(頭部脳回転状皮膚を含む)を3主徴とする疾患である。本疾患は，1868年，Friedreich<sup>1)</sup>が，3主徴を有する症例を最初に記載した後，種々の名称で報告されてきた。1935年，Touraineら<sup>2)</sup>によって本症の

概念が明らかにされ，Touraine-Solente-Gole症候群と呼ばれるようになった。現在では，Vague<sup>3)</sup>の提唱したpachydermoperiostosisの名称が一般によく用いられている。

Touraineら<sup>2)</sup>は，その臨床所見より3型に分類している。すなわち，3主徴すべてを有する完全型(complete form)，頭部脳回転状皮膚を欠く不全型(incomplete form)，骨変化が軽度または

\* A case of pachydermoperiostosis

\*<sup>1</sup> Yukiko SHIGEMATSU, Hironori NIIZEKI, Makoto NOZAKI and Rikako SASAKI：国立成育医療研究センター皮膚科 Department of Dermatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

\*<sup>2</sup> Rikako SASAKI：りかこ皮膚科クリニック Rikako Dermatology Clinic, Tokyo, Japan

\*<sup>3</sup> Reiko HORIKAWA：国立成育医療研究センター内分泌代謝科 Department of Endocrinology and Metabolism, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

\*<sup>4</sup> Atsuhito SEKI：国立成育医療研究センター整形外科 Department of Orthopedics, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

\*<sup>5</sup> Atsuko NAKAGAWA：国立成育医療研究センター病理診断科 Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

\*<sup>6</sup> Hiromi DOI and Kenji KABASHIMA：京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座 Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

(論文責任者) 重松由紀子：国立成育医療研究センター皮膚科(☎ 157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

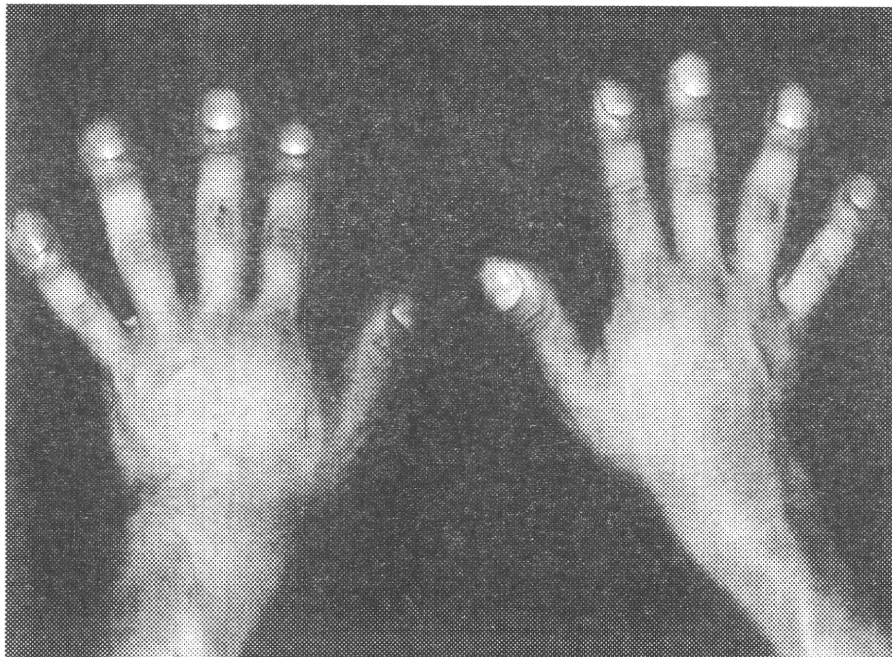


図1 臨床像(手指)  
手指末端は肥大して太鼓ばち状を呈し、爪甲も肥大・彎曲して時計皿様である。

欠如する初期型(forme fruste)である。今回われわれは、脳回転状皮膚を欠く不全型の症例を経験したので報告する。

#### 症例

患者：19歳，男性，職業，自動車整備士

主訴：手指末端肥大

家族歴：両親，同胞に同症を認めない。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：13歳頃より手指末端肥大を自覚したが，医療機関には出向かずに放置していた。17歳時にたまたま外傷にて受診した整形外科医よりばち指を指摘された。内科にて心エコー，肺機能検査を行ったが，特記すべき異常所見はみられなかった。19歳時に経過観察のため同医を受診し，精査加療目的に当院内分泌・代謝科を紹介され，皮膚症状につき当科を受診した。

現症：身長165.8 cm，体重51.7 kg。顔面・頭部の皮膚肥厚は明らかではなく，いわゆる獅子様顔貌や前額・被髪部に脳回転状皮膚は認められなかった。前額部に油性光沢があった。手指

末端は肥大してばち指となり，爪甲も肥大・彎曲して時計皿状となっていた(図1)。足趾についても同様であった。手掌に多汗症があった。

臨床検査成績：尿・血液一般検査，生化学検査，電解質は正常範囲内であった。末端肥大症の鑑別目的で行ったブドウ糖負荷試験では成長ホルモンの有意な抑制を認め，プロモクリプチン負荷試験では成長ホルモンの有意な抑制は認めなかった(いずれも正常反応を示した)。一方，TRH負荷試験では，通常TRHに対し分泌反応を示さない成長ホルモンの分泌反応を認めた。これは末端肥大症で認められる反応ではあるが，思春期には正常でも認められ(奇異反応)，後者によるものと診断した。頭部MRIでは下垂体を含めて脳実質に特記すべき異常はなかった。以上より，ばち指を生じる疾患として，内分泌学的異常による末端肥大症は否定的であり，PDPを疑った。心電図，胸部X線検査を行い呼吸器・循環器系疾患の検索を行ったが，正常であった。四肢の骨単純X線像では，長管骨骨幹部の骨皮質が肥厚していた(図2a)。手指において，中手骨・基節骨の骨幹





図2 単純X線像

- a: 右膝関節, 四肢の長管骨骨幹部骨皮質の肥厚を認める。  
 b: 右手, 手指では, 中手骨・基節骨の骨幹部骨皮質の肥厚がみられる。

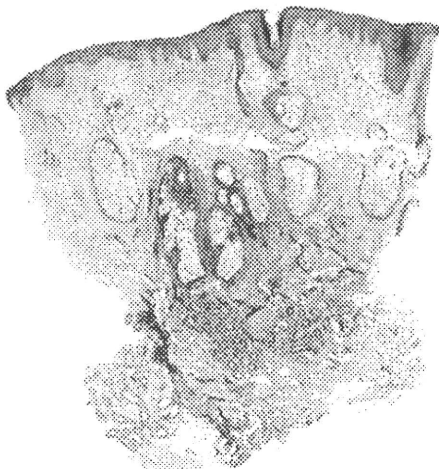


図3 病理組織像(左前額部, HE染色)  
 真皮内に膠原線維の増生と脂腺の過形成, および汗腺の増加を認める。

部骨皮質が肥厚していた(図2b)。

**病理組織学的所見:** 左前額部の皮膚より生検した。表皮に著変はなかったが, 真皮では, 肥大した膠原線維と脂腺の過形成, および汗腺の増加が認められた。膠原線維は, 皮下脂肪織へも進展し, 付属器の上昇がみられた。以上より, 真皮が

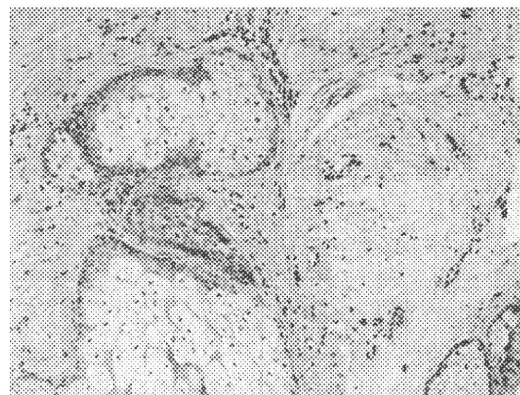


図4 病理組織像(左前額部, アルシアンブルー染色)  
 膠原線維は肥大し, 線維束間には青染する物質の沈着がみられる。

肥厚していると考えた(図3)。増生した膠原線束間には, 酸性ムコ多糖と考えられるアルシアンブルー陽性物質が沈着していた(図4)。

**血中 PGE<sub>2</sub> 濃度測定:** 静脈血を採取後(血清分離し), ただちに-80°C保存した。各サンプルは測定時 20 倍希釈し, PGE<sub>2</sub> (プロスタグランジン E<sub>2</sub>) 測定 ELISA キットにより測定した(Prostaglandin E<sub>2</sub> Kit-Monoclonal, Cayman Chemical,

USA：京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座において測定)。患者血清 PGE<sub>2</sub> 値は 30 pg/ml であった(健常家族の血清では 29.5 pg/ml)。概ね 1,000 pg/ml 以上が異常値であるので、正常範囲であった。

**診断および経過：**自験例は、PDP の 3 主徴のうち、ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化を認めた。しかし、発症後約 10 年を経た 2010 年 2 月現在でも、前額部・頭部にはっきりとした脳回状皮膚を観察しえなかったため、不全型 PDP と診断した。PDP の合併症である顔面・胸背部の痤瘡に対し、アダパレンを外用しているが、再発・寛解を繰り返している。

#### 総論

#### 考 按

自験例は、PDP において合併が知られている貧血などはみられず、家族内発症もなく、いわゆる 3 徴のみで診断した。関節症状のみられる PDP は原発性肥大性骨関節症(primary hypertrophic osteoarthropathy : PHO) とほぼ同義であり、二次性(主に肺性)肥大性骨関節症との鑑別が問題になる。自験例では、内分泌学的異常を伴わず末端肥大症が否定された。また、呼吸器疾患などの基礎疾患も見いだされず、発症が十代であることより、原発性(遺伝性)PDP と診断した。このように PDP は従来、疾患特異的検査が存在しなかったため、時に診断に苦慮する症例があると考えられる。しかし、2008 年に原因遺伝子が同定され、新たな展開がみられた。

Uppal らは、パキスタン人 PHO 家系から NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) 遺伝子に変異を見いだした。HPGD 遺伝子は PGE<sub>2</sub> の分解酵素をコードしており、その欠損により患者血中の過剰に残存した PGE<sub>2</sub> が尿中に排泄されることも報告された。Uppal らが報告した症例は、いずれも骨病変が顕著な症例であり、Touraine らの提唱した 3 型のうち、いずれが HPGD 遺伝子の変異により生じる病型なのか、あるいは 3 つの病型は、

同一遺伝子内の変異の位置と関連したものなのか(genotype-phenotype correlation)はいまだ明らかになっていない。

Kabashima らは、完全型 2 例において HPGD 遺伝子変異の検索および血中 PGE<sub>2</sub> 濃度測定を行い、変異は発見されず、PGE<sub>2</sub> 濃度も上昇していなかったことを報告している。彼らの検索した 2 例はいずれも皮膚肥厚の強い完全型の症例であったことから、HPGD 遺伝子は不全型の一部の症例の原因遺伝子であり、PDP の成因には複数の原因遺伝子が存在すると考察している。自験例においては、皮膚肥厚はあまり強くないが、はっきりとしたばち指と骨膜肥厚があり、不全型と考えられる。しかし、HPGD 遺伝子変異例で観察される関節症状はみられず、前述の PHO という診断には合致しない。今後、関節症状や頭部脳回状皮膚の出現があれば、病型の再検討をすべきであるが、現在のところ不全型と診断せざるを得ない症例と考えられる。なお、過去 21 年間(1989 年以降)の本邦原著論文を検討したが、病型が観察期間中(初診以後)変化したと考えられる症例はみられなかった。完全型、不全型の報告年齢に有意差がなかったため、病型の移行は通常はみられないと推測している。

当該疾患では血中 PGE<sub>2</sub> 濃度は異常値を示さなかったが、今後血中・尿中 PGE<sub>2</sub> 濃度が病型に関連しているかどうかを検討するためにさらなる症例の集積が待たれる。

本論文の一部は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による助成を受けた。

本論文の要旨は日本皮膚科学会第 826 回東京地方会(2009 年 9 月)において発表した。

#### 文 献

- 1) Friedreich N: Virchows Arch [a] 43: 83, 1986
- 2) Touraine A, et al: Presse Med 43: 1820, 1935
- 3) Vague J: Ann Med 51: 152, 1950
- 4) Uppal S, et al: Nat Genet 40: 789, 2008
- 5) Kabashima K, et al: Am J Pathol 176: 721, 2010

# Prostanoid Receptors as Possible Targets for Anti-Allergic Drugs: Recent Advances in Prostanoids on Allergy and Immunology

Tetsuya Honda<sup>1</sup>, Yoshiki Tokura<sup>2</sup>, Yoshiki Miyachi<sup>1</sup> and Kenji Kabashima<sup>\*,1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and <sup>3</sup>Center for Innovation in Immunoregulative Technology and Therapeutics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto 606-8501, Japan

<sup>2</sup>Department of Dermatology, University of Environmental and Occupational Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

**Abstract:** Prostanoids, consisting of prostaglandins and thromboxane, are cyclooxygenase metabolites of arachidonic acid released in various pathophysiological conditions which exert a range of actions mediated through their respective receptors expressed on target cells. Although it has been difficult to analyze the physiological role of prostanoids, recent developments in both the disruption of the respective gene and receptor selective compounds have enabled us to investigate the physiological roles for each receptor. It has been demonstrated that each prostanoid receptor has multiple functions, and that their expression is regulated in a context-dependent manner that sometimes results in opposite, excitatory and inhibitory, outcomes. The balance of prostanoid production and receptor expression has been revealed to be important for homeostasis of the human body. Here, we review new findings on the roles of prostanoids in allergic and immune diseases, focusing on contact dermatitis, atopic dermatitis, asthma, rheumatoid arthritis, and encephalomyelitis, and also discuss the clinical potentials of receptor-selective drugs.

**Keywords:** Prostanoid, atopic dermatitis, contact dermatitis, NSAID, prostaglandin, asthma, rheumatoid arthritis, encephalomyelitis, allergy.

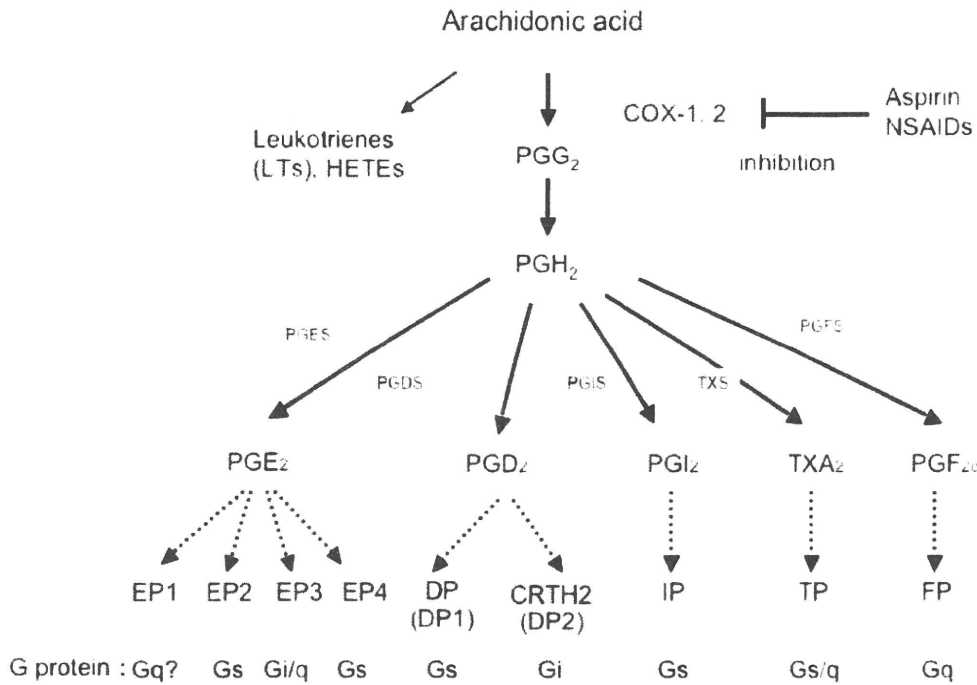
## INTRODUCTION

Allergic and immune diseases, including asthma, atopic dermatitis (AD), rhinitis, and autoimmune diseases are related to each other as steps in the 'atopic march,' and are found to be increasing in number [1]. They have been treated by suppressing inflammation mainly through steroid-based therapy that, unfortunately, has multiple side effects, such as obesity, hyperglycemia, and osteoporosis, among others. Recently, several advanced therapies for these allergic and immune diseases [2, 3] have been developed, but most of them are very expensive. Therefore, the development of more effective and inexpensive treatments with fewer side effects is in high demand.

When tissues are exposed to diverse pathophysiological stimuli, arachidonic acid (AA) is released from membrane phospholipids, and converted to lipid mediators, such as prostanoids, leukotrienes (LTs) and hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs). Prostanoids are formed by the cyclooxygenase (COX) pathway, whereas LTs and HETEs are formed by the 5-, 12- and 15-lipoxygenase (LO) pathways. COX has two isoforms, COX-1 and COX-2. While COX-1 is constitutively expressed in cells, COX-2 requires specific stimulation, by substances such as acetone and the phorbol ester TPA [4]. This reaction results in the formation of an unstable endoperoxide intermediate prostaglandin (PG) H<sub>2</sub>, which, in turn, is metabolized to PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGI<sub>2</sub>, and thromboxane (TX) A<sub>2</sub> by specific synthases.

Prostanoids are released from cells immediately after formation. Because they are chemically and metabolically unstable, they usually function only locally through membrane receptors on target cells [5]. Nine types and subtypes of membrane prostanoid receptors are conserved in mammals from mouse to human: two subtypes of the PGD receptor (DP; and the chemoattractant receptor homologous-molecule expressed on Th2 cells, CRTH2), four subtypes of the PGE receptor (EP1, EP2, EP3, and EP4), the PGF receptor (FP), the PGI receptor (IP), and the TXA receptor (TP) (Fig. 1). All are G protein-coupled rhodopsin-type receptors with seven transmembrane domains (Fig. 1). Main signal transduction mechanisms of these prostanoid receptors are through regulation of intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentration and intracellular free calcium concentration. DP, EP2, EP4 and IP are G<sub>s</sub> coupled receptors and elevate intracellular cAMP concentration, while EP3 and CRTH2 are G<sub>i</sub> coupled receptors and decrease intracellular cAMP. EP1, FP and TP are G<sub>q</sub> and other G protein coupled receptors and increase intracellular calcium concentration [5]. However, most of them may couple to more than one G protein with each signaling pathway. Recently, individual prostanoid receptor gene-deficient mice have been used as models to dissect out the respective roles of each receptor in combination with the use of compounds that selectively bind to prostanoid receptors as agonists or antagonists [6]. These genetic and pharmacological approaches have revealed new roles for prostanoids and their receptors in allergic and immune diseases. In this review, we describe the current investigative status of prostanoids in allergic and immune diseases, especially focusing on skin disease, and discuss the clinical potentials of receptor-selective drugs.

\*Address correspondence to this author at the Department of Dermatology and Center for Innovation in Immunoregulative Technology and Therapeutics, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin-Kawara, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan; Tel: + 81-75-751-3310; Fax: + 81-75-761-3002; E-mail: kaba@kuhp.kyoto-u.ac.jp



**Fig. (1).** Biosynthetic pathways of prostanoids. The formation of PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, and PGI<sub>2</sub>, and TXA<sub>2</sub>, from arachidonic acid is shown. The first two steps of the pathway (i.e., conversion of arachidonic acid to PGG<sub>2</sub> and then to PGH<sub>2</sub>) are catalyzed by cyclooxygenase (COX), and the subsequent conversion of PGH<sub>2</sub> to each PG is catalyzed by the respective synthase as shown. All are G protein-coupled rhodopsin-type receptors.

**PROSTANOID FORMATION IN THE SKIN**

Human bodies are exposed to external stimuli continuously. As a representative organ, the skin plays an important role in self-defense during exposure to foreign antigens, and consists of many immune cells, such as keratinocytes (KCs), T cells, B cells, mast cells, eosinophils, fibroblasts, and two types of cutaneous dendritic cells (DCs), epidermal Langerhans cells (LCs) and dermal DCs (dDCs). In the normal human skin, immunohistochemical examinations have revealed that COX-1 is observed throughout the epidermis, whereas COX-2 exists in more differentiated, suprabasilar KCs and outer root sheath cells of hair follicles [7, 8].

Among prostanoids, PGE<sub>2</sub> is the main COX product in human epidermal homogenates [9]. PGD<sub>2</sub> has been detected in human skin [9], and PGD synthase is present predominantly in LCs, dDCs, dermal macrophages and mast cells, but not in KCs [10, 11]. Of this group of cells, mast cells have been found to be one of the major cellular sources of PGD<sub>2</sub>. Only very low TX synthase activity has been found in the skin; however, high levels of TXB<sub>2</sub>, as a metabolite of TXA<sub>2</sub>, were detected in the cultured supernatant of LCs and DCs [12]. PGI<sub>2</sub> was detected in the skin of the murine atopic dermatitis model [13]. PGF<sub>2α</sub> was observed in skin exudates of nickel allergy patients [14]. The above findings on the synthesis of prostanoids are summarized in Table 1.

**Table 1.** Expression of Prostanoid Synthases and Prostanoid Receptors in the Skin

	PGDS	PGES	PGFS	PGIS	TXS	DP	CRTH2	EP1	EP2	EP3	EP4	FP	IP	TP
Keratinocytes	m	m, h						h	h	h	h			
Langerhans cells	h	m, h			m	m, h		m	m	m	m			
Dendritic cells	h	m, h		m	m, h				m, h		m, h		m	
T cells							m, h(Th2)	m	m	m	m, h		m	m
B cells								m, h	m, h	m, h	m, h		m	
Macrophages	h	m, h		m	m, h		m	m	m	m	m, h			
Eosinophils	h	h	h		h	m	m		m, h		h			h
Mast cells, basophils	m, h				h	m, h	m, h	m	m	m	m			
Neutrophils		h			h	h	m		m, h		m			
Blood vessels		h	h	h				m, h	m, h	m, h	m, h		m, h	m, h

PG; Prostaglandin, s; synthase, m; mouse, h; human  
 Modified from the reference by Tilley et al.

## PROSTANOID RECEPTOR EXPRESSION ON KERATINOCYTES AND IMMUNE CELLS

Adult human KCs express mRNA for all subtypes of PGE<sub>2</sub> receptors [15, 16] and the expression of all PGE<sub>2</sub> receptors have been detected in mouse KCs by immunohistochemistry [17]. Mouse LCs and DCs have been shown to express DP [18], EP1, 2, 3, 4 [19], and IP [20]. T cells are known to express EP1, 2, 3, 4 [21], IP [22] and TP [12]. PGE<sub>2</sub> suppresses T cell proliferation, T cell differentiation in the thymus, and IL-1 production by acting at EP2 and EP4 [23] *in vitro*. B cells express EP1, 2, 3, and 4 [21] and PGE<sub>2</sub> facilitates IgE class switching through EP2 and EP4 *in vitro* [24]. Mast cells express EP1, 2, 3, 4, DP, and IP [21, 25], and PGE<sub>2</sub> acts at EP3 to suppress degranulation [26]. Human eosinophils express EP2, EP4, DP, CRTH2 and TP [25, 27], and PGE<sub>2</sub> seems to prolong eosinophil survival [28, 29]. On the other hand, PGE<sub>2</sub> suppresses TNF- $\alpha$  production and enhances IL-6 production from neutrophils stimulated by lipopolysaccharide (LPS) through EP2 and EP4 [25, 30]. As summarized in Table 1, prostanoids and their receptors are produced and expressed by a wide variety of cells in the skin. This varied expression pattern of prostanoids maintains the homeostasis of our body, which will be discussed as below.

## NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PROSTANOIDS

The roles of prostanoids on allergy and immune diseases have been suggested by clinically monitoring the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), a set of COX inhibitors. It is well known that cutaneous immune responses are associated with an increase in prostanoid formation; however, the roles of prostanoids have been less well defined. This is presumably because the effects of NSAIDs are far less marked compared to those of steroids [31]. There are some skin diseases that are effectively treated with NSAIDs [3, 31, 32]; for example, ibuprofen piconol has an anti-inflammatory effect on acne vulgaris, by inhibiting leukocyte migration induced by *Propionibacterium acnes* [33]. However, NSAIDs are generally not useful for inflammatory skin diseases, such as contact dermatitis and AD [3, 31] largely because NSAIDs occasionally induce contact dermatitis themselves. Since NSAID is a COX inhibitor, which blocks formation of all prostanoids, observations obtained from NSAIDs neither indicate which type of prostanoid nor which class of prostanoid receptor is involved in a given process. Recent genetic and pharmacological approaches have revealed some unexpected findings regarding each prostanoid receptor. It is high time to reconsider the significance of each prostanoid receptor in allergic and immune diseases.

## PROSTANOIDS IN CONTACT HYPERSENSITIVITY - SENSITIZATION PHASE

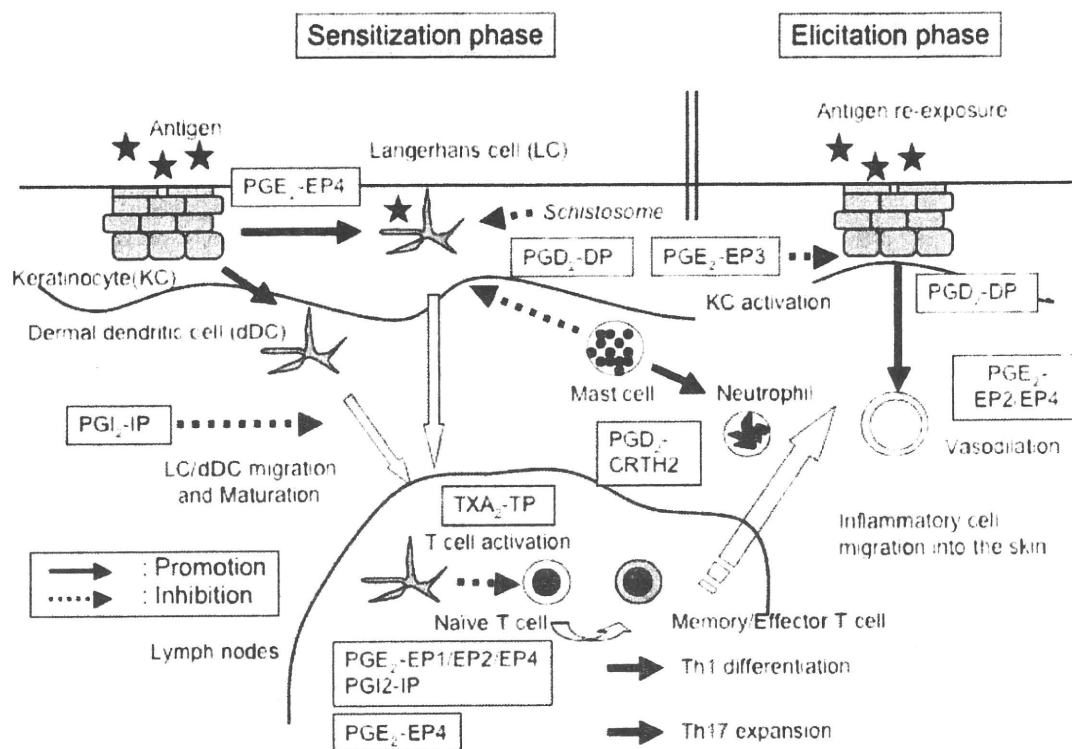
In order to evaluate the physiological roles of prostanoids in immune responses of the skin, the use of a contact hypersensitivity (CHS) model (in other words, allergic contact dermatitis) is an effective tool [34, 35]. Migration of cutaneous DCs to the lymph nodes is a crucial step in the initia-

tion of CHS. This activation of cutaneous DCs is initiated by KCs that secrete pro-inflammatory cytokines upon antigen application. Thus, by virtue of their specific cytokine secretion pattern, KCs determine the microenvironment for cutaneous DC maturation and migration (Fig. 2).

PGE<sub>2</sub> produced by KCs upon antigen exposure acts at EP4 on cutaneous DCs to facilitate initiation of cutaneous immune responses by promoting the migration and maturation of cutaneous DCs, and the blockade of PGE<sub>2</sub>-EP4 signaling attenuates the CHS response [19] (Fig. 2). Interestingly, prostanoid activity producing the opposite effects has also been documented: PGD<sub>2</sub> induced by percutaneous infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni* specifically impedes the migration of LCs through the DP receptor [18], and administration of the DP agonist, BW245C, inhibits migration of LCs and attenuates OVA-induced dermatitis [36]. Stimulation of DP signaling also inhibits the migration of lung DC, which leads to the suppression of airway inflammation [37]. The PGI<sub>2</sub> receptor IP inhibits the proinflammatory cytokine production and T cell stimulatory function of DCs [38]. These activities of lipid mediators are not only limited to prostanoids: LC migration from the skin to the lymph nodes utilizes the LTC<sub>4</sub> transporter multidrug resistance-associated protein 1 [39]. The significance of these prostanoid receptors in pathophysiological conditions remained to be elucidated, but modulation of the signaling of these receptors may lead to a discovery of a possible candidate for the immune reaction.

Once cutaneous DCs migrate to draining lymph nodes, they present antigens to naïve T cells to prime them. Subsequently, the engagement of the antigen complex by T cell receptors triggers clonal expansion and differentiation of T cells. CD4<sup>+</sup> helper T (Th) cells are differentiated into at least three subsets: Th1, Th2 and Th17. Similarly, CD8<sup>+</sup> cytotoxic T (Tc) cells undergo differentiation into two subsets: Tc1 cells and Tc2 cells. Contact hypersensitivity is mainly mediated by Th1 cells and to some extent by Th17 cells [40]. Although the suppressive activity of PGE<sub>2</sub> on Th1 differentiation *in vitro* has been known since the 1980s, the *in vivo* role of PGE<sub>2</sub> on Th differentiation has only recently been addressed. In the sensitization phase of CHS, PGE<sub>2</sub> produced by DCs stimulate EP1 receptors on naïve CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and promote Th1 and Tc1 differentiation [41]. Accordingly, EP1-deficient mice showed reduced Th1 and Tc1 differentiation and CHS responses [41]. In addition to EP receptor signaling, IP signaling promotes Th1 and Tc1 differentiation through cAMP dependent mechanism [42]. Interestingly, it has been reported that IP deficient mice showed enhanced Th2 response such as elevated IgE concentration in serum in mouse OVA-induced asthma model [22], suggesting that lack of PGI<sub>2</sub>-IP signaling might result in Th2 biased immune response through inhibition of Th1 differentiation in IP deficient mice. Prostanoids also regulate DC-T cell interaction in the priming of naïve T cells. Cutaneous DCs produce abundant TXA<sub>2</sub>, which acts on naïve T cells to impair the DC-T cell interaction [12]. Predictably, TP-deficient mice or wild-type mice treated with a TP antagonist, S-145, during the sensitization period showed enhanced CHS responses, indicating that TP signaling negatively regulates the priming of T cells [12] (Fig. 2).





**Fig. (2). Hypothesis on the role of prostanoids in the contact hypersensitivity response.** During the sensitization period, antigen induces pro-inflammatory cytokine secretion by KCs, which enhances cutaneous DCs (LCs and dDCs) activation and migration to regional lymph nodes. In the lymph nodes, cutaneous DCs activate naïve T cells which differentiate into mature memory T cells. During antigen exposure to the skin, KCs produce PGE<sub>2</sub>, and mast cells produce PGD<sub>2</sub>. Moreover, *schistosomes* produce PGD<sub>2</sub> during helminthic infection. The PGE<sub>2</sub>-EP4 pathway promotes, but PGD<sub>2</sub>-DP and PGI<sub>2</sub>-IP pathways inhibit cutaneous DC migration and maturation. TXA<sub>2</sub> produced by activated cutaneous DCs seems to act on naïve T cells to disrupt DC-T cell interaction. The PGE<sub>2</sub>-EP1/EP2/EP4 pathways promote Th1 cell differentiation. The PGE<sub>2</sub>-EP4 pathway also promotes Th17 cell expansion.

During the elicitation phase of the CHS response, secondary antigen exposure to the skin stimulates KCs to secrete pro-inflammatory cytokines, chemokines and other mediators, which activate the endothelial activation of blood vessels. This activation attracts memory T cell infiltration into the skin. Subsequently, antigen-loaded antigen-presenting cells activate memory T cells to induce mediator release. PGE<sub>2</sub> dilates blood vessels possibly through EP2 and EP4. PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling inhibits KCs activation and plays an anti-inflammatory role in CHS.

Regulatory T cells (Tregs) are another important T cell subset, which suppress the activation of effector T cells and play suppressive function in various disease, including CHS [43-45]. It has been reported that PGE<sub>2</sub> promote Foxp3 mRNA expression through EP2 and EP4 dependent mechanism *in vitro* [46]. However, the physiological role of these signaling in the skin immune response has yet to be elucidated.

## 6. PROSTANOIDS IN CONTACT HYPERSENSITIVITY – ELICITATION PHASE

After establishment of the sensitization phase, antigen re-challenge onto the skin stimulates KCs to produce memory T cell-attracting chemokines, such as CCL27, and neutrophil-attracting chemokines, such as CXCL1 and CXCL2, and to evoke inflammation, in a stage called the elicitation phase. It has been demonstrated that these chemokines are induced by PGE<sub>2</sub> [35, 47], and several prostanoid receptors are also involved in this phase. For example, PGD<sub>2</sub> promotes

neutrophil infiltration through CRTH2 and contributes to the progression of inflammation [48]. Accordingly, administration of CRTH2 antagonist attenuates the CHS response [49]. On the other hand, stimulation of the EP3 receptors on KCs inhibited the chemokine expression in KCs, and suppressed the CHS response [50]. Predictably, EP3-deficient mice showed increased CHS responses, suggesting that both endogenous and exogenous EP3 signaling plays an anti-inflammatory role at the elicitation site under certain conditions [50].

On the other hand, TPA is known to induce skin inflammation. After TPA application, acute edema is induced and followed by inflammatory cell infiltration, with this entire episode being induced by TNF- $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> [51]. In fact, intradermal injection of PGE<sub>2</sub> into human skin causes erythema with vascular permeability changes [52-54]. Similar skin inflammation is induced by ultraviolet B, which is mediated through EP2 and EP4 receptors [55]. Such direct effects of prostanoids on blood vessels might affect the elicitation

phase of CHS, but the physiological role in this context remains unknown.

## 7. PROSTANOIDS IN AD

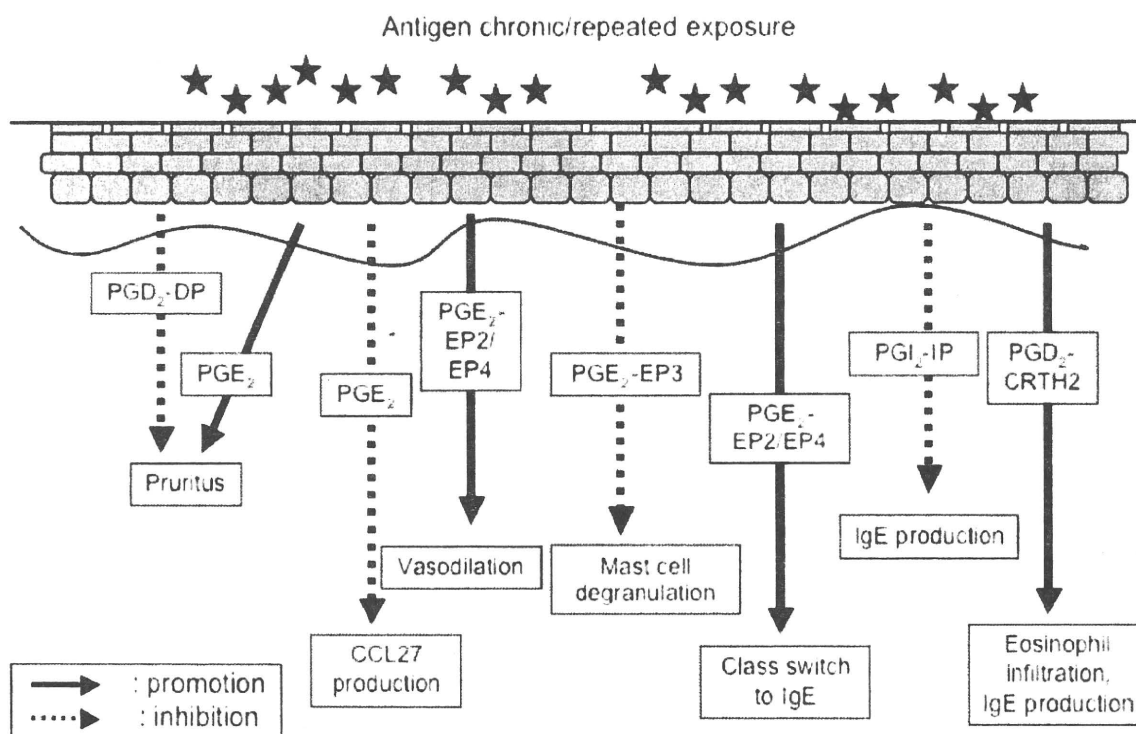
AD is a common pruritic and chronic inflammatory skin disease that is regarded as one of the T helper type 2 (Th2) diseases. In the dermis, a cellular infiltrate is present consisting of lymphocytes, monocytes and mast cells. Histamine is one of the mediators suspected to play an important role in Th2 disease processes, but its role in AD is uncertain because antihistamines improve the disease only partially, not dramatically [56, 57]. Therefore, in the search for potential mediators involved in the inflammatory processes of AD, mediators other than histamine have to be considered. In this respect, it would be of relevance to examine the potential role of prostanoids in the molecular pathology of AD. In biopsy specimens from patients with AD, PGE<sub>2</sub> has been determined in biologically active amounts in both lesional and perilesional skin [58]. In contrast, normal levels of eicosanoids were found in the uninvolved skin of these patients [58]. Using an ovalbumin-induced mouse AD model, COX-2 inhibition induced both enhanced eosinophil infiltration and elevated IL-4 expression in the skin lesion with elevated serum IgE and IgG1, suggesting that COX-2-derived prostanoids play protective roles in the development of AD. As TP-deficient mice exhibited an enhanced immune response with an increased serum IgE level on a repeated hapten application-induced murine AD model [12], TP signaling may be responsible for the worsened phenotype of COX-2-deficient mice.

PGE<sub>2</sub> has the capacities to induce wheal and flare reactions when injected into human skin [59] and to modulate the inflammatory responses elicited by other mediators [54, 60]. In contrast, one of the characteristics of AD is the elevation of IgE in the sera of patients, which is related to pruritus [61]. PGE<sub>2</sub> drives Ig class switching to IgE by acting at EP2 and EP4 on B cells under LPS and IL-4 stimulation *in vitro* [24]. The physiological role of PGE<sub>2</sub> on class switching in AD patients should be pursued in future studies.

PGD<sub>2</sub> is the major prostanoid produced by activated mast cells. PGD<sub>2</sub> has two types of receptors, DP and CRTH2. CRTH2 induces chemotaxis in Th2 cells, eosinophils and basophils with enhanced degranulation [62, 63]. In response to PGD<sub>2</sub>, CRTH2 also induces Th2 cell and neutrophil migration into inflammatory skin sites [48]. Virtually all CRTH2<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> lymphocytes have a pure Th2 phenotype and occupy not all but a large proportion of circulating Th2 cells in both normal and AD subjects. In AD patients, a preferential increase of CRTH2<sup>+</sup> cells was noted within the disease-related cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive CD4<sup>+</sup> T cell compartment [64]. There remains a need to clarify the respective roles of DP and CRTH2 in pathophysiological conditions.

Pruritus is also an important hallmark of AD as PGE<sub>2</sub> is known to evoke pruritus in AD patients [65]. And PGD<sub>2</sub>, but not the CRTH2 agonist, 13, 14-dihydro-15-keto-PGD<sub>2</sub>, reduced scratching behavior in NC/Nga AD model mice, suggesting that DP suppresses pruritic activity [66].

The above findings indicate that each prostanoid receptor plays its own role in a context-dependent manner (Fig. 3).



**Fig. (3).** Prostanoids in atopic dermatitis. A considerable amount of recent data has suggested that prostanoid receptors play some critical roles in the pathogenesis of AD in a context-dependent manner. Possible roles are summarized.

AD might be controlled by antagonists for DP, CRTH2, EP2, EP4, and/or IP, and by agonists for EP4 and/or TP.

## 8. PROSTANOIDS IN ASTHMA

PGD<sub>2</sub> is a major prostanoid produced by activated mast cells [67] and is released in large amounts during asthmatic attacks in certain patients [68]. It has also been reported that the increase of prostanoid in BALF were detected in a mouse asthma model [69, 70]. Although the role of PGD<sub>2</sub> in allergic asthma long remained unclear, an analysis using DP-deficient mice revealed that PGD<sub>2</sub>-DP signaling stimulates chemokine expression on airway epithelial cells and facilitates Th2 cell and eosinophil accumulation in the lungs, and plays a central role in asthma [67]. Single nucleotide polymorphism analysis of the human DP gene (PTGDR) also suggests the importance of DP in the pathogenesis of asthma [71]. From these observations, it suggests that prostanoids facilitate asthmatic attacks through DP signaling both in mice and humans.

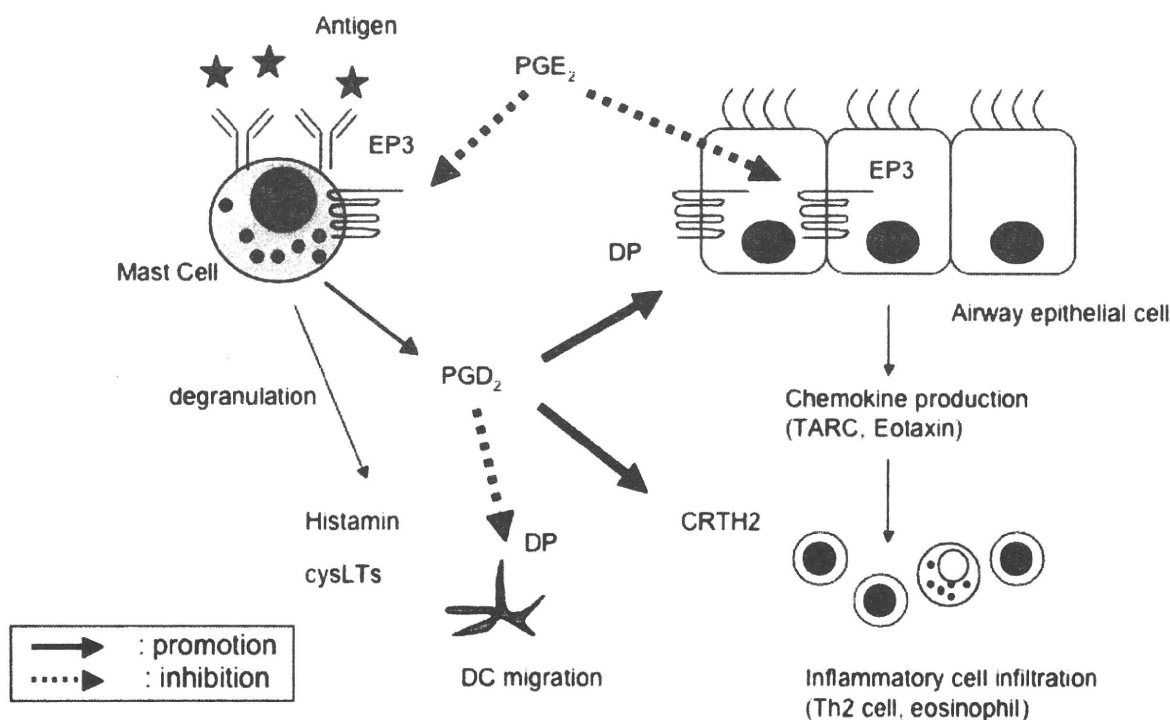
In addition to DP actions, an involvement of PGD<sub>2</sub>-CRTH2 signaling has been reported in asthma. Administration of a CRTH2 antagonist reduced eosinophil accumulation in a mouse asthma model, and administration of a CRTH2 agonist augmented infiltrations of inflammatory cells into the lungs [72, 73], suggesting that PGD<sub>2</sub>-CRTH2 signaling also mediate airway inflammation. However, CRTH2-deficient mice showed increased inflammatory cell infiltrations and IL-5 production from activated T lympho-

cytes [74], suggesting that CRTH2 signaling may regulate cytokine production in the development of asthma. Further analyses are needed to clarify whether an inhibition of CRTH2 signaling would have an overall beneficial effect.

On the other hand, the existence of prostanoid receptors that negatively regulate allergic reactions has been reported [26]. Among PGE receptor-deficient mice, EP3-deficient mice showed exaggerated airway inflammation, and administration of an EP3 agonist suppressed the inflammation by inhibiting mast cell activation and chemokine production from airway epithelial cells [26]. EP3 signaling is also reported to play an anti-inflammatory role in experimental allergic conjunctivitis [75]. These results indicate that PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling negatively regulates allergic inflammation. It has been well known that ingestion of aspirin (NSAIDs), which blocks prostanoid synthesis, sometimes induces severe bronchoconstriction in a proportion of subjects with asthma. Previously, such aspirin-induced asthmatic attacks (AIA) were explained by the diversion of arachidonic acid metabolism from the COX pathway to the LO pathway. However, the balance of PGD<sub>2</sub>-DP signaling as promoter of airway inflammation and PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling as suppressor of airway inflammation may explain the mechanism of the AIA.

## 9. PROSTANOIDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of the joints characterized by inflammatory cell



**Fig. (4).** Prostanoids in asthma. PGD<sub>2</sub> produced by mast cells act on airway epithelial cells through DP and facilitate inflammation by promoting chemokine production. PGD<sub>2</sub>-DP signaling plays a suppressive role in the sensitization phase by inhibiting DC migration and activation. PGD<sub>2</sub> also acts on Th2 cells and eosinophils through CRTH2, and promotes accumulation of inflammatory cells. In contrast, PGE<sub>2</sub>-EP3 signaling plays an anti-inflammatory role by inhibiting mast cell degranulation and chemokine production from airway epithelial cells.