

ニゾロン 5mg に相当するようである。最近の本邦の全国集計⁶⁵⁾では、約 60% の症例で UDCA が単独あるいはステロイドとの併用で使用されている。しかし、その長期予後成績は明らかになっていない。

ステロイドおよび免疫抑制剤ともに、AIH 患者の免疫機能を非特異的に抑制して肝炎を抑え込む治療法であり、副作用も多く、治療期間も半永久的となっている。その課題の解消方法として、疾患特異的な治療法の開発が必須となっている。近い将来に期待されている治療法としては、免疫寛容ないしは抑制を誘導する免疫細胞療法あるいは分子標的薬などがある。制御性 T 細胞は、*in vitro* で誘導することも可能となっている。さらに、抗原特異的な制御性 T 細胞は疾患特異的に炎症を惹起する抗原を得ることができれば、肝細胞を攻撃している免疫担当細胞を、再度免疫寛容状態に誘導することによって、副作用をともなうことなく治療可能と考えられる。また、制御性 DC を用いた治療法も疾患に特異的な抗原を得ることができれば、他の疾患でも試みられているように、疾患特異的な治療法になりうる事が期待される⁶⁰⁾⁶¹⁾。

他の自己免疫疾患で臨床試験が進められている新しいサイトカイン療法や分子標的薬も期待されている。遺伝子組み換え IL-10 は、肝疾患モデルにおいて、TNF- α 産生や Th1 サイトカイン反応性の抑制などとともに、肝の炎症と線維化を抑制した⁶²⁾。関節リウマチに対する新規治療として、CTLA-4 細胞外領域と IgG の Fc 領域からなる融合タンパク (CTLA-4Ig) であるアバタセプト⁶³⁾ が本邦でも承認されたが、AIH への応用も期待される。

2. ウイルス肝炎合併 AIH の治療

B 型慢性肝炎に AIH を合併した場合には、AIH に対してステロイド治療を行う場合には、ウイルス量のモニタリングを行い、核酸アナログ製剤も併用する⁶⁴⁾。C 型慢性肝炎の中に AIH の診断基準を満たす症例がある。IFN は自己免疫疾患を悪化させることが知られており、AIH の病像のある C 型慢性肝炎に IFN 治療を行う際には適切

な診断が重要である。また、わが国での抗 LKM-1 抗体陽性の多くは、HCV 抗体も陽性である。LKM-1 抗体は CYP450-2D6 を標的抗原とすることが知られ、その一部が C 型肝炎ウイルスとの分子相同性がある⁶⁵⁾。1996 年に改訂された特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究」班から C 型肝炎ウイルス感染をともなう自己免疫性肝炎に関する診断と治療指針が出されている¹⁾。国際診断基準スコア¹⁰⁾が高い症例は副腎皮質ステロイドの投与を行い、スコアが低い症例は IFN を考慮することになっているが、治療中、経過を注意深く観察することは必須である。C 型慢性肝炎の治療法には大きな進歩があり、IFN を含まない治療法も良い成績を得ており、C 型肝炎合併の AIH や両者の鑑別診断がきわめて困難な症例に良い適応となる可能性がある。

3. 移植

2008 年末までの本邦における肝移植件数 5250 例のうち、AIH が原因で移植を受けた患者は 75 例 (1.4%) である⁶⁶⁾。適応疾患別では肝硬変患者 869 例中 54 例 (6.2%)、急性肝不全患者 527 例中 21 例 (3.9%) であり、90% 以上が成人例であった。移植後の生存率の成績は肝硬変、急性肝不全とも AIH 以外が成因の患者の成績と差がない。また、脳死肝移植と生体肝移植を比較しても移植成績には差がない。

移植前のステロイドを中心とした免疫抑制療法が肝移植の予後に影響を及ぼす可能性が高い。感染症誘発の問題もあるため、薬物療法の効果のない症例に漫然と治療を継続するのは避けるべきである。実際に、脳死移植の盛んな欧米では、重症 AIH 症例にはステロイド治療を長期行うことなく、2 週間程度で治療抵抗性であれば、移植に踏み切る症例も多いようである。ドナー数が不足している本邦ではほとんどが生体肝移植であるが、やむを得ずステロイド治療が長期に及ぶ症例が多い。可能な限り治療抵抗性の重症例 (特に急性肝不全) では、ステロイド開始後 3 週間以内に移植を行うことが望ましく、コンセンサスの確立が必要であろう。

肝移植後の AIH 再発は 12~50% と高率であ

る⁶⁷⁾。再発は、血清トランスアミナーゼ値、高 γ グロブリン血症、組織学的所見から総合的に診断するが、確定診断には組織学的所見が必須である。肝機能検査異常が生じる前に組織学的再発所見が先行することが多いので、定期的な肝生検が必要である。AIH再発の肝組織像としては、典型例では通常のAIHと同様にinterface hepatitisがみられるが、小葉内炎症主体の急性肝炎像で発症する例も多い。再発があれば、免疫抑制療法の増強を行い、早めに対応する。

一方、原疾患がAIHでない患者の肝移植後に発症するAIH様病変として*de novo* AIHがあり、肝移植患者の3~5%の頻度で見られると報告されている⁶⁸⁾。診断は形質細胞を含む炎症細胞浸潤によるinterface hepatitisを呈する慢性肝炎像、自己抗体の出現、高 γ グロブリン血症、他の移植後肝障害の除外、の総合診断でなされる。*de novo* AIHの標的抗原の候補としてglutathione S-transferase T1, cytokeratin 8/18などが報告されている⁶⁹⁾⁷⁰⁾。ステロイドが奏功する例が多い。今後、症例の蓄積により病態の解明が待たれる。

VIII 特殊なAIH

1. オーバーラップ症候群

AIHとPBCの両者の病像が同時に、あるいは異時性に存在する病態はオーバーラップ症候群と呼ばれている。しかし、本症候群は1つの疾患entityとしての根拠は乏しく、現在の考え方としては、ほとんどのオーバーラップ症候群はPBCあるいはAIHのvariant formであり、両者のmixed formはまれであるという考え方が有力とされている⁷¹⁾⁷²⁾。

オーバーラップ症候群の診断基準は確立されたものがない。2つの疾患がオーバーラップしていることをより明示しているChazouillèresらの基準(Paris criteria)⁷³⁾が用いられることが多い。しかし、このクライテリアが妥当であるかについての検証はなされていない。これ以外に、オーバーラップ症候群のAIHの診断に国際診断基準スコア¹⁰⁾¹¹⁾が用いられている報告もあるが、その問題点が最近のIAIHGのposition paper⁷⁴⁾で指摘されており、オーバーラップ症候群の診断には国際診

断基準スコアを用いるべきではないと提唱されている。そもそも、このBobergらは、オーバーラップ症候群という疾患概念自体が存在せず、AIHまたはPBCという主たる病像が存在し、その上に他の病像が加わったものであるとしており⁷⁴⁾、本邦の調査の結果⁷¹⁾を概ね支持するものである。特に、異時性発症例でPBCの経過中にAIH徴候を呈することが多いということから考えても、PBCの肝炎様変化(hepatic form)という考え方が主流になる可能性がある。今後、この提唱についての妥当性が検証されていくことになるであろう。

オーバーラップ症候群の治療について、現在までに大規模な臨床試験は行われていないが、AIHの病像が前面に出ることが多いことから、経験的にステロイド単独あるいはUDCA併用が行われていることが多く、両者併用の治療効果が良いとする報告が多い。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で全国8施設の同時性オーバーラップ症候群33例の臨床像の解析が行われた⁷⁵⁾。この研究では、オーバーラップ症候群のAIHの診断は簡易版国際診断基準スコア¹²⁾をもとに作られている。このクライテリアはParis criteriaに比べて、ステロイド治療が必要な症例の抽出に適していることから、治療方針を決定する上で参考になる。

なお、AIHは他の自己免疫性肝疾患である原発性硬化性胆管炎(PSC)とのオーバーラップもみられるが、本邦での報告例は少ない。AIHとPSCの合併は小児では多い。

2. 小児と高齢者のAIH

小児例では、成人例に比し急性発症例が多く、血清IgG値が2000mg/dl未満の症例が多い。また、自己抗体陰性例も少なくない⁷⁶⁾。小児AIHの診断も国際診断基準スコアリングを用いるが、小児ではALPの基準値が生理的に高いことからALPの代わりに γ -GTPを用いると小児AIHの診断率は向上する⁷⁷⁾。また、小児AIHではPSCなどの胆管病変を有することもあり、検索が必要である。治療については、成人例と同様にプレドニゾロンが中心となるが、成長障害などの小児に特

微的な副作用がある。メチルプレドニゾロンのパルス療法やアザチオプリンの併用などの治療の工夫がされているが、その有用性については今後の症例の集積が待たれる。

高齢者の AIH は最近増加している。その病像は軽症例が多いとする報告もあるが、重症例もあり、通常の AIH と病像には大きな違いはないとされている⁷⁸⁾。したがって、早期診断と治療が必要である。ステロイド治療に対する反応性は通常の AIH と同等であり、第一選択である。ステロイド投与時には、骨粗鬆症への対策も必要である。高齢者の肝障害には多くの原因があり鑑別診断が複雑であるが、AIH の存在を忘れてはならない。

3. 2型 AIH

抗 LKM-1 抗体単陽性の 2 型 AIH はわが国ではきわめて少ないが、その実態は不明であり、今後調査が必要である。2 型 AIH は、原因不明の肝疾患、非典型 AIH、特に小児の肝疾患では鑑別診断にあげておく必要がある。抗 LKM-1 抗体を測定することが診断の根拠となる。SLA/LP 抗体は若年者の 2 型 AIH にも検出された⁷⁹⁾。プロテオミクスを用いた解析で、抗 SLA 抗体の対応抗原の候補には、sulfotransferase, α -enolase と catalase が含まれているとされた⁸⁰⁾。抗 LKM-1 抗体は、日本人の 1 型 AIH 症例の 6.7% で検出されたが、臨床像や HLA などとの関連はみられなかった⁸¹⁾。

4. IgG4 関連 AIH

自己免疫性膵炎では血清 IgG4 が高値で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が特徴であり、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などの合併があるため、全身性疾患としてとらえられている。Umemura らは、典型的な AIH 症例で、血清 IgG4 高値であり、肝内に著明な IgG4 陽性形質細胞が浸潤している 2 例を報告し⁸²⁾、「IgG4 関連 AIH」という新しい概念を提唱した。通常の AIH と同様にステロイドが奏功する。血清 IgG4 が正常で、肝組織内のみ IgG4 陽性形質細胞がみられる症例の取り扱いなど、病理学的所見を含めた統一した疾患概念が必要である。そのうえで、IgG4 関連 AIH が

IgG4 症の肝臓での表現型であるか、また新たな AIH であるかは今後の課題である。

まとめ

AIH は発症機構が不明であり、したがって原因に基づいた診断と治療ができない。そのために、除外診断が必要であるとともに、自己抗体(主に抗核抗体、抗平滑筋抗体)と肝の病理組織学的検索が必要である。また、現状では過剰免疫反応を抑える意味で副腎皮質ステロイドを主体とした非特異的免疫抑制療法が治療手段となっている。標的抗原の同定と発症機構の解明により、原因療法の開発が期待される。制御性 T 細胞や制御性 DC を用いた特異的免疫療法の開発が試みられている。

謝辞：本論文には、現在および過去の厚生労働省科学研究費補助金による研究班〔現：(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」〕からの援助による研究成果が多く含まれています。班長および班員・班友の先生方、全国調査にご協力いただきました多くの施設の先生方に深謝申し上げます。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：なし

文 献

- 1) 戸田剛太郎：自己免疫性肝炎診断指針. 肝臓 37; 298-300:1996
- 2) Waldenström J: Leber, Blutprotein und Nahrungseiweiss. Dtsch Ges Verdau Stoffwechselker 15; 113-119:1950
- 3) Kunkel HG, Ahrens EH, Eisenmennger WJ, et al: Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. J Clin Invest 30; 654: 1951
- 4) Mackay IR, Weiden S, Hasker J: Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci 124; 767-780: 1965
- 5) 谷川久一, 西村弥彦, 桧垣有徳, 他: ルポイド肝炎の 4 例. 日本内科学会雑誌 51; 44-49: 1962
- 6) Ogawa K, Akagi T, Tsutsumi A, et al: An autopsy case of lupoid hepatitis. Acta Pathol Jpn 14; 111-119: 1964
- 7) Monna T, Kuroki T, Yamamoto S: Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. Gastroenterol Jpn 20; 260-272: 1985
- 8) Onji M, Nonaka T, Horiike N, et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan. Gastro-

- enterol Jpn 28 (suppl 4); 134-138: 1993
- 9) Toda G, Zeniya M, Watanabe F, et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan—correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 26; 1207-1212: 1997
 - 10) Johnson PJ, McFarlane IG: Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 18; 998-1005: 1993
 - 11) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31; 929-938: 1999
 - 12) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48; 169-176: 2008
 - 13) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 51; 2193-2213: 2010
 - 14) Onji M, The Autoimmune Hepatitis Study Group: Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatol Res* 41; 497: 2011
 - 15) Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, et al: Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 19; 609-615: 1994
 - 16) Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ: The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 46; 1828-1835: 2007
 - 17) Seki T, Ota M, Furuta S, et al: HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 103; 1041-1047: 1992
 - 18) Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, et al: Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 42; 578-584: 2005
 - 19) Czaja AJ, Donaldson PT: Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 174; 250-259: 2000
 - 20) Czaja AJ, Kruger M, Santrach PJ, et al: Genetic distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 92; 2197-2200: 1997
 - 21) Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, et al: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 31; 49-53: 2000
 - 22) Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, et al: Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 117; 645-652: 1999
 - 23) Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M, et al: A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Hepatology* 45; 384-390: 2007
 - 24) Honda M, Kawai H, Shirota Y, et al: cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmun* 25; 133-140: 2005
 - 25) Kamijo A, Yoshizawa K, Joshita S, et al: Cytokine profiles affecting the pathogenesis of autoimmune hepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res* 41; 350-357: 2011
 - 26) Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, et al: Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 176; 4484-4491: 2006
 - 27) Ferri S, Longhi MS, De Molo C, et al: A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 52; 999-1007: 2010
 - 28) Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, et al: Impairment of CD4 (+) CD25 (+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 41; 31-37: 2004
 - 29) Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One* 6; e18281: 2011
 - 30) Hiasa Y, Akbar SM, Abe M, et al: Dendritic cell subtypes in autoimmune liver diseases; decreased expression of HLA DR and CD123 on type 2 dendritic cells. *Hepatol Res* 22; 241-249: 2002
 - 31) Chen L, Zhang Z, Chen W, et al: B7-H1 up-regulation on myeloid dendritic cells significantly suppresses T cell immune function in patients with chronic hepatitis B. *J Immunol* 178; 6634-6641: 2007
 - 32) Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, et al: Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 53; 536-547: 2011
 - 33) Vento S, Cainelli F: Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 3; 61-69: 2004
 - 34) Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al: Pregnancy

- in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 101; 556-560: 2006
- 35) Takikawa H, Onji M: A proposal of the diagnostic scale of drug-induced liver injury. *Hepato Res* 32; 250-251: 2005
- 36) Efe C, Purnak T, Ozaslan E, et al: Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor α agents. *Hepatology* 52; 2246-2247: 2010
- 37) Amoh Y, Yasumizu R, Yamamoto Y, et al: The appearance of unusual phenotypic cells (CD4+ Mac-1+ class II+) in the liver of (NZW x BXSB) F1 mice is possibly an animal model for autoimmune hepatitis. *Immunobiology* 197; 31-43: 1997
- 38) Gorham JD, Lin JT, Sung JL, et al: Genetic regulation of autoimmune disease: BALB/c background TGF-beta 1-deficient mice develop necroinflammatory IFN-gamma-dependent hepatitis. *J Immunol* 166; 6413-6422: 2001
- 39) Mochida S, Yoshimoto T, Mimura S, et al: Transgenic mice expressing osteopontin in hepatocytes as a model of autoimmune hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 317; 114-120: 2004
- 40) Kido M, Watanabe N, Okazaki T, et al: Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling. *Gastroenterology* 135; 1333-1343: 2008
- 41) Oya Y, Watanabe N, Owada T, et al: Development of autoimmune hepatitis-like disease and production of autoantibodies to nuclear antigens in mice lacking B and T lymphocyte attenuator. *Arthritis Rheum* 58; 2498-2510: 2008
- 42) Fukui R, Saitoh S, Kanno A, et al: Unc93B1 restricts systemic lethal inflammation by orchestrating Toll-like receptor 7 and 9 trafficking. *Immunity* 35; 69-81: 2011
- 43) Zierden M, Kühnen E, Odenthal M, et al: Effects and regulation of autoreactive CD8+ T cells in a transgenic mouse model of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139; 975-986: 2010
- 44) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al: Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 45; 86-94: 2010
- 45) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al: Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 46; 1136-1141: 2011
- 46) 矢野右人: 急性肝炎の疫学的変遷—散発性急性肝炎—, 肝・胆・膵 39; 173-178: 1999
- 47) Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, et al: Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. *Hepato Res* 21; 213-219: 2001
- 48) Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, et al: Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepato* 5; 255-258: 2007
- 49) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班: 全国調査による劇症肝炎の疫学 劇症肝炎の診療ガイド, 文光堂, 東京, 10-15: 2010
- 50) Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, et al: Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 53; 517-526: 2011
- 51) Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J: Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepato* 37; 748-752: 2002
- 52) Karim S, Akbar F, Abe M, et al: Autoimmune hepatitis showing spontaneous remission and acute exacerbation. *Allergol Int* 52; 105-109: 2003
- 53) Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al: Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 48; 863-870: 2008
- 54) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al: Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 24; 1197-1205: 2006
- 55) Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, et al: Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol* 40; 1130-1138: 2005
- 56) Dienes HP: Viral and autoimmune hepatitis. Morphologic and pathogenetic aspects of cell damage in hepatitis with potential chronicity. *Veroff Pathol* 132; 1-107: 1989
- 57) Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al: Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139; 1198-1206: 2010
- 58) Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, et al: Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepato* 26; 619-627: 2011
- 59) Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al: Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroen-*

- terol Hepatol 13; 490-495: 1998
- 60) Hilkens CM, Isaacs JD, Thomson AW: Development of dendritic cell-based immunotherapy for autoimmunity. *Int Rev Immunol* 29; 156-183: 2010
- 61) Torisu M, Murakami H, Akbar F, et al: Protective role of interleukin-10-producing regulatory dendritic cells against murine autoimmune gastritis. *J Gastroenterol* 43; 100-107: 2008
- 62) Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, et al: Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 28; 1597-1606: 1998
- 63) Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 353; 1114-1123: 2005
- 64) 布井弘明, 徳本良雄, 木阪吉保, 他: HBV 持続感染に対してラミブジンを併用してステロイド治療を施行した自己免疫性肝炎の1例. *肝臓* 46; 557-562: 2005
- 65) Parez N, Herzog D, Jacqz-Aigrain E, et al: Study of the B cell response to cytochrome P450IID6 in sera from chronic hepatitis C patients. *Clin Exp Immunol* 106; 336-343: 1996
- 66) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. *移植* 44; 559-571: 2009
- 67) Duclos-Vallee JC, Sebagh M: Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 15 (suppl 4); S25-S34: 2009
- 68) Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, et al: Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 78; 128-135: 2004
- 69) Aguilera I, Sousa JM, Gavilán F, et al: Glutathione S-transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 10; 1166-1172: 2004
- 70) Inui A, Sogo T, Komatsu H, et al: Antibodies against cytokeratin 8/18 in a patient with de novo autoimmune hepatitis after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 11; 504-507: 2005
- 71) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T, et al: Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on a multivariable model. *J Gastroenterol* 40; 1148-1154: 2005
- 72) 恩地森一: 自己免疫性肝炎. 肝疾患と肝免疫, 中外医学社, 東京, 69-85: 2008
- 73) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 28; 296-301: 1998
- 74) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 54; 374-385: 2011
- 75) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, et al: Primary biliary cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 41; 877-886: 2011
- 76) Fujisawa T, Sogo T, Komatsu H, et al: Autoimmune hepatitis in childhood. *Hepatol Res* 37 (suppl 3); S496-S500: 2007
- 77) Ebbeson RL, Schreiber RA: Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2; 935-940: 2004
- 78) Miyake T, Miyaoka H, Abe M, et al: Clinical characteristics of autoimmune hepatitis in older aged patients. *Hepatol Res* 36; 139-142: 2006
- 79) Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, et al: Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2; 825-830: 2004
- 80) Ballot E, Bruneel A, Labas V, et al: Identification of rat targets of anti-soluble liver antigen autoantibodies by serologic proteome analysis. *Clin Chem* 49; 634-643: 2003
- 81) Miyakawa H, Kawashima Y, Kitazawa E, et al: Low frequency of anti-SLA/LP autoantibody in Japanese adult patients with autoimmune liver diseases: analysis with recombinant assay. *J Autoimmun* 21; 77-82: 2003
- 82) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al: IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56; 1471-1472: 2007

(論文受領, 平成 23 年 9 月 5 日)
 (受理, 平成 23 年 9 月 6 日)

<Meeting Report>

急性肝炎ないしは重症肝炎，急性肝不全として発症する
自己免疫性肝炎の病態についての提唱

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（班長 坪内博仁）
自己免疫性肝炎分科会会長 恩地森一*

*Corresponding author: onjimori@m.ehime-u.ac.jp

恩地森一

愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科

自己免疫性肝炎のなかに，臨床経過と肝機能検査のパターンから急性肝炎ないしは重症肝炎，急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）として発症する症例（急性肝炎様発症：acute presentation）がある。黄疸や血清トランスアミナーゼ高値を示し，自己抗体（抗核抗体・抗平滑筋抗体）が陽性，血清 IgG が高値であることが多いが，非定型例も存在する。なお，急性ウイルス肝炎や薬物性肝障害の除外が必要である。

これらには，2つの病態が存在する。両者の正確な鑑別には肝組織診断を必要とする。

- 1) 病理組織学的に門脈域の線維化と高度な細胞浸潤があり，慢性肝疾患の経過中に急性増悪（acute exacerbation）として発症したと思われる症例。（急性増悪期：acute exacerbation phase）
- 2) 慢性肝疾患の病理組織所見がないか軽微で急性肝炎の病理所見が主体の症例で，血清 IgG が高値を示さないあるいは自己抗体が陰性・低力価のこともある。組織学的に慢性肝炎への移行期の所見を呈することもある。（急性肝炎期：acute hepatitis phase）

いずれも通常はステロイド治療が奏効する。しかし，急性肝炎期の症例では診断困難で，治療開始が遅れることがある。急性肝不全（劇症肝炎・遅発性肝不全）に移行するとステロイド治療抵抗性となり，きわめて予後不良である。肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要となる。

付記

- * 上記の2つの病期が混合していて鑑別困難な症例も存在する。
- * 従来，非 A-E 型急性肝炎の中にこれらの症例が含まれることに注意を要する。
- * 小児では急性肝不全例でも免疫抑制療法が効果的な例がある。
- * 重症化の程度とステロイド治療抵抗性との関連について，今後の検討が必要である。

異時性PBC/AIHオーバーラップ

阿部雅則* 多田藤政** 恩地森一**

索引用語：overlap症候群，異時性発現，原発性胆汁性肝硬変，自己免疫性肝炎

1 はじめに

自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis: AIH)，原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis: PBC)はいずれも病態形成に自己免疫機序が関与すると考えられている。AIHは肝細胞，PBCは小葉内胆管(中等大～隔壁胆管)と自己免疫反応の標的は異なるが，2つの病像を重複して呈する症例も存在し，オーバーラップ症候群と呼ばれる^{1,2)}。しかし，1つのentityではなく，AIHとPBCが合併した病態と理解されている。オーバーラップ症候群の診断基準は確立されたものがなく，現在のところ，主に3つの基準が用いられている^{3~5)}。頻度は報告により異なるが，この原因は主に用いられている診断基準の差によると考えられている。

両者の病像は同時性に発現するものと，異時性に発現するものがある。同時性に発現するものは他稿に詳細に述べられるため，本稿では異時性に発現するPBC-AIHオーバー

ラップ症候群について概説する。

2 PBCの経過中にAIH徴候を呈する症例

Pouponら⁶⁾は，282例のPBC患者でウルソデオキシコール酸(UDCA)加療中に12人(4.3%)がAIH徴候(国際診断基準で疑診・確診またはChazouilleresらの基準⁵⁾を満たす)を合併したと報告している。年齢は23～65歳(平均46歳)で，全例女性であり，AIH徴候合併までの期間は0.5～13年だった。また，Lindorら⁷⁾は，1,476例のPBC患者のフォロー中に8人がAIH徴候(基準値上限の5倍以上のトランスアミナーゼ上昇，肝生検でAIHと診断)を合併したと報告している。本報告でも全例が女性であり，年齢は34～62歳であった。PBCの診断からAIH徴候合併までの期間は0.3～9年だった。

上記以外にも，最初にPBCと診断されて経過中にAIH徴候を合併した症例報告は散見されており，本邦の報告^{8~15)}を(表1)にま

Masanori ABE et al: Consecutive form of overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis

*愛媛大学大学院地域医療学 [〒791-0295 愛媛県東温市志津川]

**同 先端病態制御内科学

表1 PBCの経過中にAIHを合併した本邦の報告例

文献	PBC診断時							AIH診断時					
	年齢 性別	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	ANA	AMA (or M2)	治療	期間	ALT (IU/L)	IgG (mg/dl)	ANA	治療
8)	44F	76	27 KAU	1,737	444	(-)	(-)	UDCA	8年	1,209	2,593	(++)	UDCA + PSL
9)	44F	116	1,396	2,754	787	(-)	(+)	UDCA	1年	216	4,209	(++)	UDCA + PSL
10)	71F	84	860	3,136	346	(+)	(+)	UDCA	1.5年	147	6,909	(++)	UDCA + PSL
10)	59F	37	617	2,862	581	(-)	(+)	UDCA	0.5年	495	3,489	(+)	UDCA + PSL
11)	56F	11	6.7 KAU			(-)	(-)	UDCA	7年	1,221	2,630	(+)	UDCA + PSL
12)	43F	61	245	3,297	254	(++)	(-)*	UDCA	不明	85	4,282	(++)	UDCA + PSL
12)	55F	68	311	1,843	673	(±)	(+)	UDCA	不明	406	2,343	(+)	UDCA + PSL
12)	59F	721	407	1,862	443	(+)	(+)	UDCA	不明				UDCA + PSL
12)	34F	198	2,706	1,221	997	(++)	(+)	UDCA	不明				UDCA + PSL
13) #	36F	138	806	2,193	9,237	(+)	(+)	UDCA	1年	364	2,235	(++)	UDCA
14)	47F			2,306	323	(-)	(+)	UDCA	1.5年	1,307	2,836	(+)	UDCA + PSL
14)	39F							なし	2年	1,716	1,584	(++)	PSL
15)	41F	12	325			(+)	(+)	UDCA	8年	83	1,780	(+)	UDCA + PSL

* immunoblot法では陽性, # 妊娠のためUDCA中断中, 出産後にAIH発症

ANA, 抗核抗体; AMA, 抗ミトコンドリア抗体; PSL, プレドニゾロン; UDCA, ウルソデオキシコール酸

空欄は記載なし

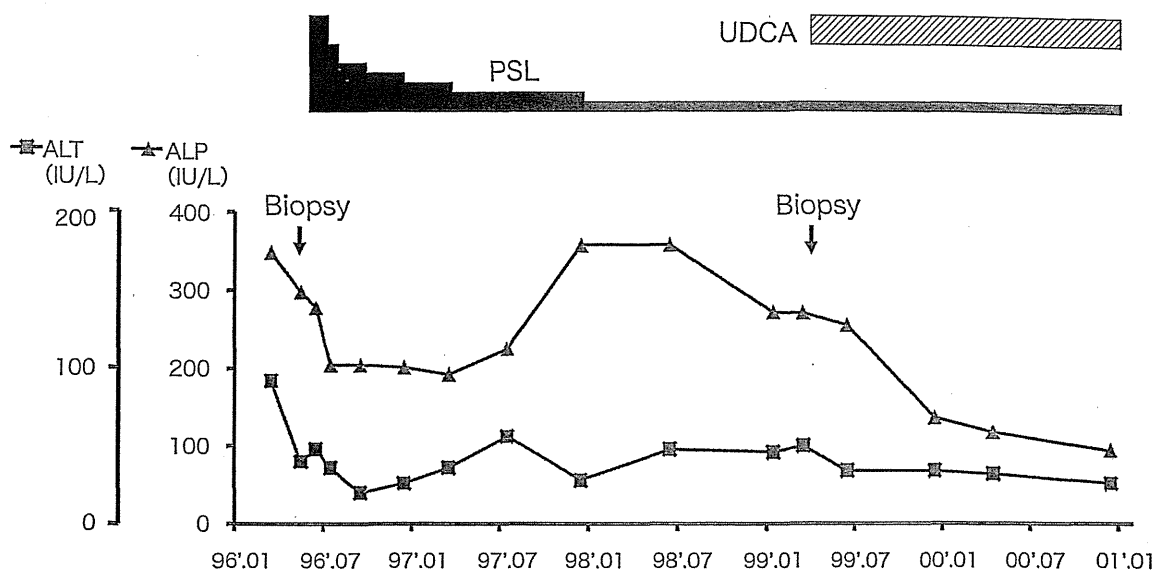


図1 AIHの経過中にPBCを合併した自験例

とめた。本邦報告例も全例女性だった。年齢は34～71歳で、1例を除いてPBC診断後にUDCA治療が行われていた。PBCの診断からAIH徴候合併までの期間は0.5～8年だった。PBCの診断時にすでにALT高値、IgG高値、抗核抗体(ANA)陽性などのAIHを示唆する所見を呈している症例もみられている。また、検索されている症例では全例がHLA-DR4陽性であった。患者の同意が得られなかった1例を除いてAIH徴候がみられた後にはステロイドの投与が行われ、肝機能検査値の改善がみられている。

Pouponら⁶⁾はPBCからAIHへ移行した症例の解析を行い、PBC診断の時点でAIHへの移行を予測することは困難であると報告している。

3

AIHの経過中にPBC徴候を呈する症例

AIHの経過中にPBC徴候を呈する症例の報告は、PBCの経過中にAIH徴候を合併する症例に比べると少ない。筆者らが検索した限りでは、現在までに5例の症例報告があるのみである^{16~19)}。全例が女性で、年齢は42～63歳(平均51歳)であった。AIH診断時には抗ミトコンドリア抗体(AMA)陰性で、肝組織所見では胆管病変はみられていない。このうち4例では、AIHに対してステロイドあるいはステロイド+アザチオプリンの投与が行われていたにも関わらず、経過中にPBCと診断された。PBC診断後にはUDCAの投与が追加され、肝機能検査値の改善がみられている。

以下に当科で経験した症例¹⁸⁾を提示する

表2 AIHの経過中にPBCを合併した症例の報告

文献	年齢 性別	AIH診断時					PBC診断時					治療	
		ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)	ANA	AMA (or M2)	治療	期間	ALP (IU/L)	ANA		AMA (or M2)
16)	47F	792	104	215% #	431% #	(+)	(-)	PSL + AZP §	7年	1,209	(+++)	(+)	UDCA
17)	63F	267	265	2,339	186	(-)	(-)	UDCA	6年	265	(-)	(+)	UDCA
18)	53F	260	18.6KA	2,335	188	(+++)	(-)*	PSL	3年	271	(+)	(+)	PSL + UDCA
19)	48F	292	172	2,800	190	(+++)	(-)	PSL + AZP	5年	372	(+)	(+)	PSL + AZP + UDCA
19)	42F	396	172	3,400	140	(+++)	(-)	PSL	4年	472	(+)	(+)	PSL + UDCA

* immunoblot法では陽性, # 基準値上限との比, § 治療中止

ANA, 抗核抗体; AMA, 抗ミトコンドリア抗体; AZP, アザチオプリン; PSL, プレドニゾロン; SNMC, 強力ミノファゲンC;

UDCA, ウルソデオキシコール酸

空欄は記載なし

(図1).

症例：53歳，女性

AIH診断時：平成8年3月に肝機能異常と黄疸を指摘され当科を紹介され，第1回入院。入院時検査成績：T.Bil 20.7 mg/dl, AST 369 IU/l, ALT 260 IU/l, ALP 18.6 KA (基準値：3-12), γ -GTP 112 /l, ANA x320 (speckled), ASMA x40, AMA (-), M2抗体(ELISA) (-), IgG 2,335 mg/dl, IgM 188 mg/dl. HLA-DR タイピングはDR4, DR8陽性。腹腔鏡検査では，両葉に溝状陥凹と左葉に広範陥凹がみられた。肝生検組織では，bridging necrosisおよびcentral zonal necrosisがみられ，門脈域にはリンパ球と形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤がみられた。胆管病変は連続切片の検索でも確認されなかった。以上から，AIHと診断してステロイド内服を開始し，その後通院加療を続けていた。

PBC診断時：外来での観察中は，肝機能検査値はほぼ正常を推移していた。しかし，経過中に血清ALP値が次第に上昇したために平成11年4月に第2回入院。入院時検査成績：T.Bil 0.6 mg/dl, AST 26 IU/l, ALT 15 IU/l, ALP 271 IU/l, γ -GTP 58 IU/l, ANA (-), AMA 160倍, M2抗体(ELISA) 105 U/ml, IgG 1,290 mg/dl, IgM 262 mg/dl. 肝生検組織では，慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の所見があり，Scheuer I期のPBCと診断。ステロイドに加えて，UDCAの投与を開始した。その後，肝機能検査値は基準値範囲内となり，無症候性のまま経過している。本症例では，第1回入院時の保存血清を用いてimmunoblot法でpyruvate dehydrogenase complex (PDC)に対する抗体の検出を行うと陽性であった。

4

異時性オーバーラップ症候群の病態と診断上の問題点

PBCとAIHの両者がオーバーラップする原因は不明である。両者が自己免疫疾患であることから自己免疫機序の関与が考えられている。ひとつの自己免疫疾患を持っている患者の5～10%が他の自己免疫疾患を合併することを考えると、PBCとAIHが偶然合併したものとも考えることもできる。しかし、現在の考え方としては、ほとんどのオーバーラップ症候群はPBCあるいはAIHのvariant formであり、両者のmixed formは稀であるという考え方が有力である^{20~24}。本邦の厚生労働省「難治性の肝疾患に関する調査研究」班での解析²⁰では、mixed formは0.8%にしかみられない。

異時性発症例ではPBCの経過中にAIH徴候を呈することが多いということから、オーバーラップの病態としてはPBCの病態の一部をみている可能性もある。Lohseら⁴⁾は、HLAやUDCAに対する反応性などから、オーバーラップ症候群の病態はPBCの肝炎様変化(hepatic form)との立場を取っている。また、オーバーラップ症候群におけるAIHの診断には国際診断基準スコアが用いられていることが多いが、その問題点が最近のIAIHGのposition paper²²⁾で指摘されており、オーバーラップ症候群の診断には国際診断基準スコアを使うべきではないと提唱されている。

一方、AIHでもAMA陽性例が10～20%程度存在し、約20%に胆管病変がみられるとの報告もある。また、PBCの特徴的な病理学的所見が肝組織(とくに針生検組織)では必ずしも得られないこともある。当初はPBCに特徴的な胆管病変(CNSDCなど)がみられなかったためにAIHと診断され、その後の経

過や肝生検でPBCと診断されたという可能性も否定できない。

5 まとめ

AIHとPBCが異時性に合併するオーバーラップ症候群について概説した。臨床的に重要なのは、2つの疾患がオーバーラップする病態が存在することを知っておくことである。自己免疫性肝疾患の治療中に従来の治療法に抵抗性となった場合や、診断時とは異なる肝・胆道系酵素の変動パターンを呈した場合には、積極的に組織学的検索などの検査をすすめていく必要がある。そして、治療方針についても適切に変更することが重要である。

文 献

- 1) Beuers U, Rust C : Overlap syndromes. *Semin Liver Dis* 25 : 311-320, 2005
- 2) 阿部雅則, 恩地森一 : 原発性胆汁性肝硬変—自己免疫性肝炎オーバーラップ症候群。別冊日本臨床, 肝・胆道系症候群 I (第2版) p244-247, 2010
- 3) Czaja AJ : Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 28 : 360-365, 1998
- 4) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B et al : Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 29 : 1078-1084, 1999
- 5) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L et al : Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome; clinical features and response to therapy. *Hepatology* 28 : 296-301, 1998
- 6) Poupon R, Chazouillères O, Corpechot C et al : Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 44 : 85-90, 2006
- 7) Gossard AA, Lindor KD : Development of autoimmune hepatitis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 27 : 1086-1090, 2007
- 8) 石幡良一, 庄司 功, 平原美孝, 他 : 自己免疫性肝炎を急性発症したと考えられるPBCの1

- 例. 肝臓 33 : 49-53, 1992
- 9) 中尾実紀子, 谷岡 一, 佐藤尚一, 他 : 自己免疫性肝炎を急性発症した原発性胆汁性肝硬変の1例. 日消誌 93 : 49-53, 1996
 - 10) 五十川修, 高橋 達, 渡辺俊明, 他 : 原発性胆汁性肝硬変に対してウルソデオキシコール酸投与中に自己免疫性肝炎を発症した2例. 肝臓 40 : 34-41, 1999
 - 11) 宍戸昌一郎, 東條 淳, 星奈美子, 他 : 原発性胆汁性肝硬変症に自己免疫性肝炎を合併した1例. 肝臓 42 : 404-409, 2001
 - 12) 高橋宏樹, 銭谷幹男 : PBC, PSCとAIHのオーバーラップ. 肝胆膵 49 : 235-243, 2004
 - 13) Ohba K, Omagari K, Kusakari C et al : Flare-up of autoimmune hepatitis after delivery in a patient with primary biliary cirrhosis: postpartum overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 50 : 201-206, 2005
 - 14) Kanda T, Yokosuka O, Hirasawa Y et al : Occurrence of autoimmune hepatitis during the course of primary biliary cirrhosis: report of two cases. Dig Dis Sci 51 : 45-46, 2006
 - 15) 佐々木龍, 秋山祖久, 竹下茂之, 他 : 原発性胆汁性肝硬変の診断8年後に自己免疫性肝炎を合併したPBC-AIH overlap症候群の1例. 肝臓 50 : 445-450, 2009
 - 16) Horsmans Y, Piret A, Brenard R et al : Autoimmune chronic active hepatitis responsive to immunosuppressive therapy evolving into a typical primary biliary cirrhosis syndrome: a case report. J Hepatol 21 : 194-198, 1994
 - 17) 橋本悦子 : 自己免疫性肝炎から原発性胆汁性肝硬変へ病態が変化した1例. Prog Med 17 : 385-387, 1997
 - 18) 村田洋介, 阿部雅則, 道堯浩二郎, 他 : 自己免疫性肝炎の寛解に伴って原発性胆汁性肝硬変が顕在化した1例. Gastroenterol Endosc 44 : 1186-1190, 2002
 - 19) Efe C, Ozaslan E, Nasiroglu N et al : The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: report of three cases and review of the literature. Dig Dis Sci 55 : 2417-2421, 2010
 - 20) Zeniya M, Watanabe F, Morizane T et al : Diagnosing clinical subsets of autoimmune liver diseases based on multivariate analysis. J Gastroenterol 40 : 1148-1154, 2005
 - 21) Yamamoto K, Terada R, Okamoto R et al : A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. J Gastroenterol 38 : 52-59, 2003
 - 22) Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM et al : Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 54 : 374-385, 2011
 - 23) 恩地森一, 阿部雅則 : 自己免疫性肝障害とその境界病変の位置づけ. 自己免疫性肝障害の臨床 (恩地森一, 山本和秀, 東俊宏編), 日本医学館 p100-114, 2001
 - 24) 恩地森一 : 自己免疫性肝炎. 肝免疫と肝疾患, 中外医学社, 東京, 2008, pp69-85

*

*

*

Original Article

Cytokine profiles affecting the pathogenesis of autoimmune hepatitis in Japanese patients

Atsushi Kamijo,¹ Kaname Yoshizawa,¹ Satoru Joshita,¹ Suguru Yoneda,¹ Takeji Umemura,¹ Tetsuya Ichijo,¹ Akihiro Matsumoto,¹ Masao Ota² and Eiji Tanaka¹

Departments of ¹Medicine and ²Legal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

Aim: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic hepatitis of unknown etiology, although several cytokines have been implicated in its pathogenesis and severity. This study investigated the relationship between circulating cytokines in the pretreatment phase and remission following corticosteroid therapy phase in Japanese AIH patients.

Methods: A total of 28 cytokines were measured simultaneously by multiple bead array technology in the sera of 40 patients with AIH collected during pretreatment and remission phases.

Results: Interleukin (IL)-12p40, interferon- γ -inducible protein (IP-10), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β ,

IL-17F and IL-18 were significantly decreased during remission from pretreatment stage levels. The level of IP-10 in the pretreatment phase was correlated with serum levels of alanine aminotransferase.

Conclusion: Our results suggest that a complex interplay of several cytokines, especially pro-inflammatory and T-helper 17 cytokines and regulatory T-cell suppression by IL-12p40 may play a pivotal role in the pathogenesis of AIH.

Key words: autoimmune hepatitis, interferon- γ -inducible protein-10, interleukin-12p40, interleukin-17, interleukin-18, Luminex bead array system

INTRODUCTION

AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH) is an organ-specific autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the liver, hypergammaglobulinemia and autoantibodies.^{1–3} We previously reported that human leukocyte antigen (HLA) class II is a particularly important genetic factor participating in AIH susceptibility⁴ and investigated other genetic participation factors through microsatellite and single nucleoside polymorphisms analyses.^{5–7} However, the etiology and pathology of AIH has not yet been fully elucidated through its immunological features.

Cytokines are bioactive substances that play an important role in many physiological and pathological processes. CD4⁺ T cells, which are critical in the immune response, can be subdivided according to two

predominant secretion profiles originally described in mouse T-cell clones;⁸ T-helper (Th)1 cells produce cytokines that are important factors for promoting the cell-mediated immune response, and Th2 cells produce cytokines involved in the humoral response^{9–11} and possibly the counter-regulation of the cytolytic effects of Th1 cytokines.^{10,12,13} Furthermore, recent studies have reported that Th17 cells are independently derived from naïve T cells and produce interleukin (IL)-17,¹⁴ which has also been implicated in the pathogenesis of several autoimmune diseases.¹⁵ Several cytokines have been linked to the pathogenesis and severity of AIH.^{16–18} Czaja *et al.* measured the serum levels of IL-2, IL-4, IL-10 and interferon (IFN)- γ in AIH patients and reported that IL-2 and IL-4 were significantly lower than normal subjects.¹⁶ They also showed that the serum level of IL-10 at presentation did not differ from that of normal subjects, but decreased during therapy.¹⁶ The expression of IL-12p40 in the liver and peripheral blood was found to be significantly upregulated in AIH children compared to healthy controls.¹⁷ The serum level of IFN- γ -inducible protein (IP)-10 was observed to be significantly higher in patients with AIH as well, but decreased to levels in healthy controls after successful treatment.¹⁸

Correspondence: Dr Kaname Yoshizawa, Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan. Email: kanamey@shinshu-u.ac.jp
Received 21 September 2010; revision 13 December 2010; accepted 23 December 2010.

Many previous studies on AIH development and progression are limited by the number of cytokines measured and have not been able to elucidate the interplay of cytokines as a whole. This study was designed to analyze several cytokines and chemokines simultaneously using the Luminex system¹⁹ to investigate cytokine profiles in the pretreatment and remission following treatment phases and evaluate the association between cytokines and clinical states in Japanese patients with AIH.

METHODS

Patients

FORTY AIH PATIENTS who were regularly seen at Shinshu University Hospital were enrolled in this study. Sera stored at -80°C collected from these patients at presentation before treatment (pretreatment phase) and in the remission following corticosteroid therapy phase were measured. Remission was defined as the sustained return of transaminase and bilirubin values to normal for at least 6 months. All remission phase samples were taken after an interval of more than 6 months from the onset of remission. The patients had been diagnosed as definite or probable AIH according to the scoring system from the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG).² Characteristics of these patients at treatment onset are summarized in Table 1. The female : male ratio was

Table 1 Clinical data of autoimmune hepatitis patients at presentation

	Mean (range)
Age (years)	57 (32–81)
Female/male	33/7
AST (IU/L)	578 (62–1800)
ALT (IU/L)	564 (54–1976)
T-bil (mg/dL)	2.4 (0.4–30.2)
IgG (mg/dL)	3,032 (1175–7248)
ANA positivity	40/40
Histological activity A0/A1/A2/A3	0/3/22/15
Fibrosis stage F0/F1/F2/F3/F4	0/8/14/16/2
IAIHG score†	18.7 (15–22)

†IAIHG score was calculated after treatment and included histological findings.

ALT, alanine aminotransferase; ANA, anti-nuclear antibodies; AST, aspartate aminotransferase; IAIHG, International Autoimmune Hepatitis Group; IgG, immunoglobulin G; T-bil, total bilirubin.

33:7, and the median age and the levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (T-bil) and immunoglobulin (Ig)G were 57 years, 578 IU/L, 564 IU/L, 2.4 mg/dL and 3032 mg/dL, respectively. Antinuclear antibodies (ANA) were positive in all patients by indirect immunofluorescence of murine tissue sections. An index of greater than 40 times was considered a positive result. Pretreatment liver biopsies were done in all patients. Histological findings (Metavir score)²⁰ are shown in Table 1. IAIHG scores were calculated after corticosteroid treatment and included histological findings. The mean IAIHG score was 18.7 and ranged 15–22. All patients received corticosteroid monotherapy and achieved remission. A group of 10 sex- and age-matched healthy individuals with normal transaminases were used as the control. To evaluate the association between cytokines and clinical states, we examined the correlation between serum levels of cytokines with those of AST, ALT, IgG and T-bil. All participants provided informed written consent for this study, which was approved by the institutional ethics committee of Shinshu University School of Medicine.

Assessment of cytokines

Measurement of 28 cytokines was performed all at once using Luminex multiple bead array technology with Multiplex Antibody Kits from BioSource (Hitachi Software, Tokyo, Japan). Specifically, we evaluated IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, IFN- α , IFN- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-8, eosinophil chemotactic protein (eotaxin), IP-10, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , nerve growth factor (NGF), regulated on activation, normally T cell-expressed and -secreted (RANTES) and transforming growth factor (TGF)- β .

Statistical analysis

Comparisons of cytokine levels in pretreatment phase with those in remission phase were calculated using the Wilcoxon rank sum test. Comparisons of measured cytokines and clinical states were assessed using Spearman's rank correlation coefficient. Comparisons of cytokines in AIH patients and controls were calculated using the Mann-Whitney *U*-test. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Cytokine trends

SEVEN CYTOKINES (IL-12p40, IL-17F, IL-18, IL-23, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β) were higher than normal controls in the pretreatment phase, but were significantly decreased to normal ranges in remission (Fig. 1). The median level of serum IL-12p40 in the pretreatment

phase was 117 pg/mL, which was also significantly decreased in remission after treatment at 47.1 pg/mL ($P = 3.79 \times 10^{-6}$) (Fig. 1a). However, serum IL-12p70 showed no significant differences between pretreatment and remission phases ($P = 0.0958$) (Fig. 1b). The serum level of IL-23 was also high before treatment and decreased after remission ($P = 0.0445$) (Fig. 1c). The remission levels of serum IL-17F and IL-18 showed sig-

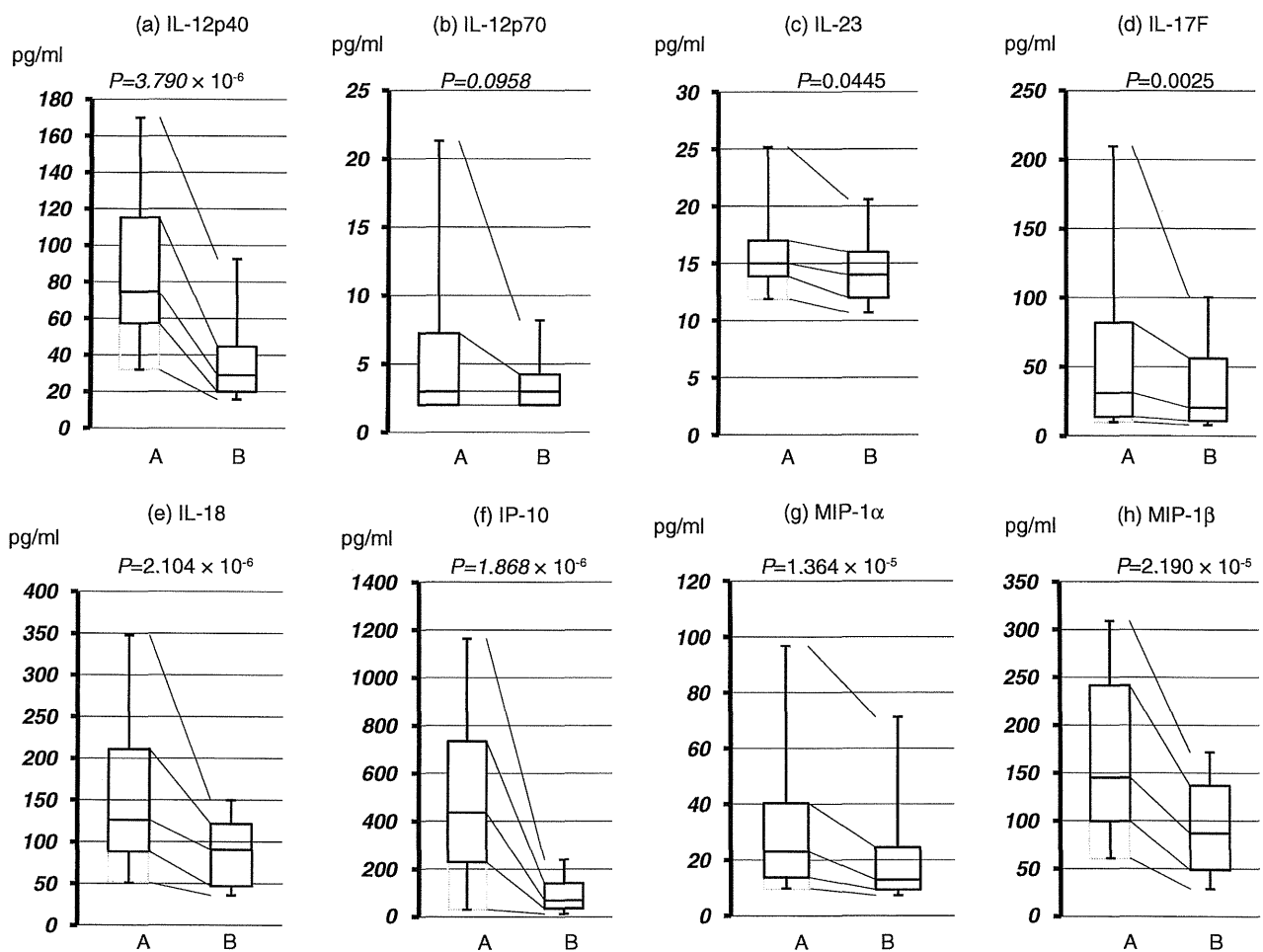


Figure 1 Changes in serum levels between pretreatment phase and remission following corticosteroid therapy phase for interleukin (IL)-12p40, IL-12p70, IL-23, IL-17F, IL-18, IP-10, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β . (a) IL-12p40. The mean serum level decreased significantly, from 117.0 pg/mL to 47.1 pg/mL ($P = 3.79 \times 10^{-6}$). (b) IL-12p70. Serum IL-12p70 showed no significant differences between pretreatment and remission phases. The mean serum level slightly decreased from 8.0 pg/mL to 5.0 pg/mL ($P = 0.0939$). (c) IL-23. The mean serum level decreased significantly from 26.3 pg/mL to 18.5 pg/mL ($P = 0.0445$). (d) IL-17F. The mean serum levels decreased significantly after treatment from 27.5 pg/mL to 18.1 pg/mL ($P = 5.563 \times 10^{-6}$). (e) IL-18. The mean serum level decreased significantly from 19.5 pg/mL to 2.4 pg/mL ($P = 1.868 \times 10^{-4}$). (f) Interferon- γ -inducible protein (IP-10). The mean serum level decreased significantly after treatment from 436.1 pg/mL to 69.8 pg/mL ($P = 1.86 \times 10^{-6}$). (g) MIP-1 α . The mean serum level decreased significantly from 23.1 pg/mL to 12.9 pg/mL ($P = 1.36 \times 10^{-5}$). (h) MIP-1 β . The mean serum level decreased significantly from 145.1 pg/mL to 87.0 pg/mL ($P = 2.19 \times 10^{-5}$). A, pretreatment phase; B, remission phase.

Table 2 Levels of non-significant cytokines between pretreatment and remission phases in autoimmune hepatitis patients

Cytokine (pg/mL)	Pretreatment	n = 40	Remission	n = 40
	Detection (%)	Median (range)	Detection (%)	Median (range)
IL-1 β	4 (10)	0 (0–0)	0 (0)	0 (0–0)
IL-2	12 (30)	0 (0–16.5)	12 (30)	0 (0–7.86)
IL-4	5 (12.5)	0 (0–24.0)	1 (2.4)	0 (0–11.2)
IL-6	5 (12.5)	0 (0–42.82)	0 (0)	0 (0–0)
IL-10	2 (5)	0 (0–22.94)	0 (0)	0 (0–0)
IL12p70	8 (20)	0 (0–5.60)	4 (10)	0 (0–5.44)
IL-13	2 (5)	0 (0–95.6)	1 (2.5)	0 (0–34.5)
IL-17A	0 (0)	0 (0–0)	0 (0)	0 (0–0)
IL-20	29 (72.5)	18.8 (0–3519)	20 (50)	4.40 (0–1913)
IL-21	18 (45)	0 (0–47.8)	14 (35)	0 (0–19.9)
IL-22	31 (77.5)	0 (0–195.7)	28 (70)	0 (0–203.7)
IL-31	30 (75)	8.4 (0–3,003)	26 (65)	14.4 (0–168.3)
IFN- α	11 (27.5)	0 (0–6.55)	2 (5)	0 (0–6.11)
IFN- γ	2 (5)	0 (0–96.9)	0 (0)	0 (0–0)
TNF- α	14 (35)	0 (0–43.8)	11 (27.5)	0 (0–4.39)
IL-8	13 (32.5)	0 (0–72.3)	3 (7.5)	0 (0–32.0)
Eotaxin	26 (65)	30.4 (0–104.8)	26 (65)	30.4 (0–78.6)
MCP-1	38 (95)	14.5 (0–593.2)	38 (95)	17.2 (0–76.6)
NGF	2 (5)	0 (0–58.3)	0 (0)	0 (0–0)
RANTES	39 (97.5)	1000.1 (0–2000)	40 (100)	756.5 (75.2–2000)
TGF- β	6 (15)	0 (0–258.7)	5 (12.5)	0 (0–103.7)

IL, interleukin; IFN, interferon; MCP, monocyte chemotactic protein; NGF, nerve growth factor; RANTES, regulated on activation, normally T cell-expressed and -secreted; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

nificant decreases from those in the pretreatment phase, from 27.5 pg/mL and 19.5 pg/mL to 18.1 pg/mL ($P = 0.0025$) (Fig. 1d) and 2.4 pg/mL ($P = 2.104 \times 10^{-6}$) (Fig. 1e), respectively. The median level of serum IP-10 behaved similarly, decreasing from 436.1 pg/mL to 69.8 pg/mL ($P = 1.86 \times 10^{-6}$) (Fig. 1f), as did levels of MIP-1 α and MIP-1 β , which were lowered from 23.1 pg/mL and 145.1 pg/mL to 12.9 pg/mL ($P = 1.36 \times 10^{-5}$) (Fig. 1g) and 87.0 pg/mL ($P = 2.19 \times 10^{-5}$) (Fig. 1h), respectively. Interestingly, all of the elevated cytokine levels at presentation in the AIH patients became comparable to control levels in the remission phase (data not shown). Most samples of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-21, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-8, NGF and TGF- β were undetectable. IL-20, IL-22, IL-31, eotaxin MCP-1 and RANTES showed no significant differences between phases (Table 2) and were comparable to controls, as were IL-2 and IL-4 which were reported to be lower than normal controls by Czaja *et al.*¹⁶ (data not shown). There were no significant relations between cytokine levels and histological activity or fibrosis stage (data not shown).

Association between cytokines and clinical states

The serum level of IP-10 was significantly correlated with those of AST and ALT in the pretreatment phase. Similarly, MIP-1 α levels were significantly correlated with AST. Regarding the other cytokines, which included IL-12p40, IL-17F and IL-18, no relations were found, nor were any statistical differences noted between serum IgG and the measured cytokines (Table 3). Because most Th2 cytokine levels were low or undetectable, the relationship between Th2 cytokine level and IgG could not be clarified.

DISCUSSION

THIS IS THE first study to simultaneously evaluate numerous serum cytokines in both pretreatment and remission phases in patients with AIH using multiple bead array technology. Such cases are usually characterized by increased expression of HLA class II antigens in hepatocytes and predominant CD4⁺ T-cell infiltration of the portal space^{3,21–23} and might indicate

Table 3 Correlations between cytokines and clinical states

		IL-12p40	IP-10	MIP-1a	MIP-1b	IL-17F	IL-18
AST	rs	0.152	0.417	0.337	0.136	0.174	0.030
	P	0.348	0.007	0.033	0.402	0.282	0.852
ALT	rs	0.119	0.345	0.290	0.185	0.112	0.189
	P	0.469	0.032	0.074	0.260	0.498	0.248
T-bil	rs	0.152	0.270	0.201	0.081	0.064	0.013
	P	0.348	0.092	0.213	0.621	0.696	0.938
IgG	rs	0.041	0.101	0.093	0.070	0.181	0.136
	P	0.803	0.536	0.568	0.669	0.264	0.403

Comparisons of cytokines and clinical states were calculated using Spearman's rank correlation coefficient.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; IgG, immunoglobulin; IL, interleukin; IP-10, interferon- γ -inducible protein; MIP, macrophage inflammatory protein; rs, Spearman's rank correlation; T-bil, total bilirubin.

the involvement of Th cells and their related cytokine secretions in the pathogenesis of AIH. IL-12 is a 75-kDa heterodimer (p70) composed of covalently linked p35 and p40 subunits.²⁴ IL-12 triggers IFN- γ production by natural killer (NK) cells during acute inflammation and regulates the expansion and function of IFN- γ -secreting Th1 CD4⁺ T cells during antigen-specific cellular immunity.^{24,25} IL-12p40 binds not only to p35 but also to a p19 chain to form another IFN- γ -inducing cytokine, IL-23.²⁶ The levels of IL-12p70 were not increased in this study. IL-23 was slightly higher in the pretreatment phase, but was later decreased in the remission phase. Therefore, monomers or homodimers of IL-12p40 may be increased in pretreatment phase AIH. In systemic lupus erythematosus (SLE) patients, the serum IL-12p40 monomer was significantly increased but dropped after immunosuppressive therapy.²⁷ The IL-12p40 homodimer is reported to suppress regulatory T cells (Treg) by inhibiting the expression of forkhead-box P3 (Foxp3)²⁸ which is a major regulatory factor for Treg.²⁹ The IL-12p40 homodimer also negatively regulate the action of IL-12,^{30,31} which may be one of the reasons why IFN- γ was not increased in the pretreatment phase. Treg have been reported to be suppressed in AIH patients.³² Taken together, IL-12p40 might have an important role in the regulation of AIH pathogenesis, although we could not determine whether the increased IL-12p40 in pretreatment phase AIH was a monomer or homodimer.

Interleukin-17F is an IL-17 family member that is believed to have similar roles as IL-17 (IL-17A).^{33,34} IL-17 is produced by Th17 cells and is a key factor for

activation and recruitment of neutrophils, which play pivotal roles in inflammation and autoimmune diseases.^{14,35} IL-17F, and not IL-17A, was increased in the pretreatment phase of AIH in this study. The serum level of IL-23, which promotes proliferation and maintenance of Th17 cells,²⁶ was elevated in the pretreatment phase as well. Thus, Th17 cells may factor in AIH pathogenesis in concert with IL-23. TGF- β and IL-6 promote differentiation of naïve CD4⁺ T cells to Th17 cells.³⁶ These cytokines were not detected in most cases in this study, but might have been increased in an earlier phase before the patient came to the hospital.

Interleukin-18 is a pro-inflammatory cytokine that derives dendritic cell maturation and mediates IFN- γ production.³⁷ IL-18 and IL-12p40 are reported to act in concert and play an important antiviral role through the upregulation of IFN- γ production and cell-mediated immune responses.³⁸ In the pretreatment phase of AIH, both IL-18 and IL-12p40 may be a key factor.

Our results also showed that serum IP-10 in the pretreatment phase was significantly higher than in remission. IP-10 is classified as a member of the CXC chemokine subfamily and acts as a chemoattractant for monocytes, macrophages, T cells, NK cells and dendritic cells, similarly to the CC chemokine subfamily, that includes MIP-1 α and MIP-1 β .^{39–41} Our results support these reports in that serum levels of IP-10 were significantly higher in patients with AIH, decreased to the levels of healthy controls following successful treatment,¹⁸ and were correlated with the serum levels of ALT and AST. Additionally, our findings that the MIP-1 α and MIP-1 β were significantly higher in the pretreatment

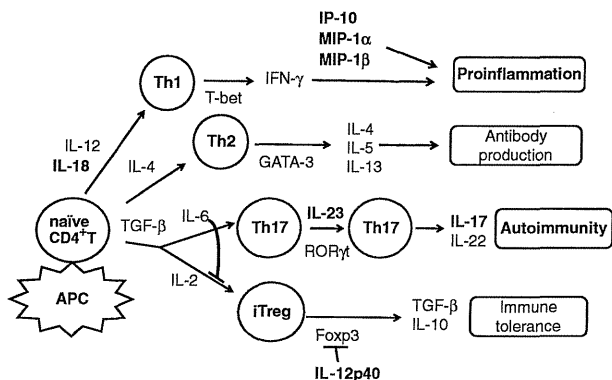


Figure 2 Schematic of the cytokine network in autoimmune hepatitis pathogenesis. Naïve CD4⁺ T cells are differentiated to T-helper cell (Th)1, Th2, Th17 or regulatory T cells (Treg) by cytokines. Cytokines shown in bold were higher in the pre-treatment phase but were decreased in the remission phase. Th17 cells are maintained by interleukin (IL)-23 and secrete IL-17, which is related to autoimmunity. IL-12p40 may inhibit Treg induction by suppressing forkhead-box P3 (Foxp3). The pro-inflammatory chemokines interferon- γ -inducible protein (IP-10), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β promote liver inflammation and IL-18 might factor strongly in inflammation. APC, antigen-presenting cells; IFN, interferon; iTreg, induced regulatory T cells; T-bet, T-box transcription factor; TGF, transforming growth factor.

phase, suggested that these CC chemokines are attributed, along with IP-10, to liver inflammation in pretreatment phase AIH. Together, these chemokines may be one of the main culprits in disease progression.

Other cytokines were detected in this study, but were either present in only a few samples or remained unchanged. Thus, it is unclear what relation they had to AIH, but it is conceivable that some levels may have changed throughout the disease course and had a role in pathogenesis.

Based on our findings, we have proposed a cytokine network in an AIH pathogenesis schematic in Figure 2. Naïve CD4⁺ T cells are differentiated to Th1, Th2, Th17 or Treg cells by cytokines. Th17 cells are maintained by IL-23 and secrete IL-17, which is related to autoimmunity. IL-12p40 may inhibit Treg induction by suppressing Foxp3. The pro-inflammatory chemokines IP-10, MIP-1 α and MIP-1 β may also promote liver inflammation, and IL-18 may factor strongly in the inflammatory response.

Further longitudinal studies in larger samples evaluating more cytokines are needed to clarify the multifunctional nature of cytokine profiles in AIH. Messenger RNA expression of cytokines in the liver of AIH patients

should also be investigated to elucidate the local cytokine network, and reveal new models of therapy. Recently, anti-cytokine therapies have been introduced to patients with autoimmune diseases; a clinical trial of a humanized anti-IL-17 monoclonal antibody was started for patients with rheumatoid arthritis,⁴² and ustekinumab (anti-IL-12/23 monoclonal antibody) was reported to be effective for psoriasis.⁴³ For AIH, especially the fulminant type, a similar anti-cytokine therapy is needed.

In conclusion, the complex interplay of several cytokines, especially pro-inflammatory chemokines, Th17 cytokines and IL-12p40, play a pivotal role in AIH pathogenesis.

ACKNOWLEDGMENTS

THE AUTHORS WOULD like to thank Yuki Akahane, Asami Yamazaki and Toyo Amaki for their technical assistance, and Trevor Ralph for his English editorial assistance. This study was in part supported by research grants from the Japanese Ministry of Education, Culture and Technology (22590725) and from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.

REFERENCES

- 1 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54–66.
- 2 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–38.
- 3 Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology* 2000; 31: 1194–200.
- 4 Seki T, Ota M, Furuta S *et al.* HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992; 103: 1041–7.
- 5 Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y *et al.* Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 578–84.
- 6 Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M *et al.* A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Hepatology* 2007; 45: 384–90.
- 7 Umemura T, Ota M, Yoshizawa K *et al.* Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with type 1 autoimmune hepatitis in Japanese. *Hepatology Res* 2008; 38: 689–95.
- 8 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I.

- Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 2005; 175: 5–14.
- 9 Coffman RL. Origins of the T(H)1-T(H)2 model: a personal perspective. *Nat Immunol* 2006; 7: 539–41.
 - 10 Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16: 34–8.
 - 11 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2010; 34: 7–14.
 - 12 Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532–62.
 - 13 Peters M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology* 1996; 23: 909–16.
 - 14 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR *et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123–32.
 - 15 Ogura H, Murakami M, Okuyama Y *et al.* Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29: 628–36.
 - 16 Czaja AL, Sievers C, Zein NN. Nature and Behavior of serum cytokines in Type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1028–35.
 - 17 Chernavsky AC, Paladino N, Rubio AE *et al.* Simultaneous expression of Th1 cytokines and IL-4 confers severe characteristics to type I autoimmune hepatitis in children. *Hum Immunol* 2004; 65: 683–91.
 - 18 Nishioji K, Okanou T, Itoh Y *et al.* Increase of chemokine interferon-inducible protein-10 (IP-10) in the serum of patients with autoimmune liver diseases and increase of its mRNA expression in hepatocytes. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 271–9.
 - 19 Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000; 243: 243–55.
 - 20 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289–93.
 - 21 Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 727–37.
 - 22 Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA *et al.* Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1049–55.
 - 23 Kita H, Mackay IR, Van De Water J, Gershwin ME. The lymphoid liver: considerations on pathways to autoimmune injury. *Gastroenterology* 2001; 120: 1485–501.
 - 24 Murphy FJ, Hayes MP, Burd PR. Disparate intracellular processing of human IL-12 preprotein subunits: atypical processing of the P35 signal peptide. *J Immunol* 2000; 164: 839–47.
 - 25 Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133–46.
 - 26 Oppmann B, Lesley R, Blom B *et al.* Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13: 715–25.
 - 27 Lauwerys BR, Van Snick J, Houssiau FA. Serum IL-12 in systemic lupus erythematosus: absence of p70 heterodimers but presence of p40 monomers correlating with disease activity. *Lupus* 2002; 11: 384–7.
 - 28 Brahmachari S, Pahan K. Suppression of regulatory T cells by IL-12p40 homodimer via nitric oxide. *J Immunol* 2009; 183: 2045–58.
 - 29 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057–61.
 - 30 Mattner F, Fischer S, Guckes S *et al.* The interleukin-12 subunit p40 specifically inhibits effects of the interleukin-12 heterodimer. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2202–8.
 - 31 Ling P, Gately MK, Gubler U *et al.* Human IL-12 p40 homodimer binds to the IL-12 receptor but does not mediate biologic activity. *J Immunol* 1995; 154: 116–27.
 - 32 Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP *et al.* Impairment of CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 31–7.
 - 33 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454–67.
 - 34 Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 337–48.
 - 35 Park H, Li Z, Yang XO *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133–41.
 - 36 Korn T, Bettelli E, Oukka M *et al.* IL17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485–517.
 - 37 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T *et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88–91.
 - 38 Wang Y, Chaudhri G, Jackson RJ, Karupiah G. IL-12p40 and IL-18 play pivotal roles in orchestrating the cell-mediated immune response to a poxvirus infection. *J Immunol* 2009; 183: 3324–31.
 - 39 Taub DD, Lloyd AR, Conlon K *et al.* Recombinant human interferon-inducible protein 10 is a chemoattractant for human monocytes and T lymphocytes and promotes T cell adhesion to endothelial cells. *J Exp Med* 1993; 177: 1809–14.
 - 40 Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-