

アトピー・アレルギー疾患における2型炎症環境の形成機構と上皮細胞の免疫および物理バリアとしての役割

小林拓海^{1),2)}, 田中千景^{1),2)}, 久保輝文¹⁾, 鳥越俊彦¹⁾

¹⁾ 札幌医科大学医学部病理学第一講座

²⁾ 共同第一著者

Formation of a type 2 inflammatory environment in atopic/allergic diseases and the role of epithelial cells as immune and physical barriers

Takumi KOBAYASHI^{1),2)}, Chikage TANAKA^{1),2)}, Terufumi KUBO¹⁾, Toshihiko TORIGOE¹⁾

¹⁾ Department of Pathology, School of Medicine, Sapporo Medical University

²⁾ equally contributed author

ABSTRACT

The incidence of atopic/allergic diseases has increased substantially in developed countries over the past few decades, and the pathogenesis of these diseases has been understood based on Th1/Th2 imbalance. In recent years, accumulating studies have highlighted the functional significance of CD4-positive T cell subsets other than Th1 and Th2 and also newly identified innate lymphoid cells (ILCs). In particular, ILC2 plays a key role in the formation of type 2 inflammation, in concert with Th2 cells. Notably, ILC2 is strongly activated by IL-25, IL-33, and Thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which are produced by epithelial cells in response to external or internal factors. Activated ILC2 releases large amounts of IL-13, which disturbs the integrity of the tight junction-mediated epithelial barrier and causes antigen sensitization and disruption of the indigenous bacterial flora, resulting in exacerbation and prolongation of inflammation. Therefore, epithelial cells play a central role in the pathogenesis of atopic/allergic diseases, and elucidating their functional significance would aid our understanding of the clinical pathogenesis of such diseases.

(Accepted November 2, 2021)

Key words: atopic/allergic diseases, innate lymphoid cells (ILCs), epithelial cells, epithelial barrier

1. はじめに

アトピー・アレルギー疾患の患者数は本邦においても、世界的にもいまだに増加しており、罹患者の生活の質を著しく低下させている。アトピー性皮膚炎や気管支喘息をはじめとするアトピー・アレルギー性疾患はこの数十年で罹患者数が著しく増加した疾患であり、発症メカニズムには遺伝的要因に比して生活習慣や環境因子が病態の形成に強く関わっていることが予想される。また、アトピー・アレルギー性疾患は単一の疾患ではなく、様々な機能的な分子病態（エンドタイプ）に分類されることが分かってきた。様々なエンドタイプの中でも、IL-4, IL-5, IL-13などのサイトカインが中心的役割を示すいわゆる2型炎症は、アトピー・アレルギー性疾患の大多数の症例において病態形成に

重要な役割を果たしていると考えられる。

上皮細胞は種々の環境物質が最初に接触する外界とのインターフェイスとして生体防御機構の最前線に位置する。上皮細胞は免疫バリアとして、種々の受容体によって外来分子あるいは自己由来分子を感知し、炎症性サイトカインの産生を通して免疫反応の発動を制御していることが近年の研究によって明らかとなってきた¹⁾。また、上皮細胞が果たす物理バリアとしての機能は静的なものではなく、種々の外的あるいは内的因子に応じて非常にダイナミックに変化する。

アトピー・アレルギー性炎症においては、上皮細胞の過剰な免疫応答が2型炎症反応を介して上皮細胞の物理バリアの破綻を引き起こし、これが抗原の上皮下への侵入と常在細菌叢の乱れを引き起こすことによって、さらに免疫応答を促進するという悪循環を生

んでいると考えられている²⁾。本稿ではアトピー・アレルギー疾患における2型炎症環境形成の仕組みと上皮細胞の免疫および物理バリアとしての役割について概説する。

2. アトピー・アレルギー疾患の増加と生活環境の変化

「アレルギー」と「アトピー」はしばしば混用される。アレルギーとは「免疫反応に基づく、全身および局所に対する有害な反応」と定義することができ、古典的にIからIV型までの4つの型に分類される。一方で、アトピーとは「低用量の抗原（アレルゲン）に反応してIgE抗体を産生し、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、鼻結膜炎などの典型的な症状を発症しやすい体質」のことを指す。IgE依存性という観点からはアトピーとはI型アレルギーの一部であると言えるであろう。しかし、従来アトピー性皮膚炎と気管支喘息は代表的なアトピー性疾患に分類されてきたが、これらは必ずしもI型アレルギーの概念だけでは説明できなかつた。特に、気管支喘息では古くよりIgEの関与が指摘されない「非アトピー型喘息」が知られてきた。しかし、病理学的にはアトピー型と非アトピー型に関わらず、多くの気管支喘息症例では好酸球性の慢性炎症と気道リモデリングが共通する。

過去数十年でいわゆる先進国において、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーなどのアトピー・アレルギー疾患の罹患者が急激に増加した。現在の日本においては2人に1人が何らかのアレルギー疾患に罹患しているとされている。わずかに数世代のうちに罹患者が急速に増加したことから、アトピー・アレルギー疾患の病態形成には遺伝的要因に比して生活習慣や環境因子が強く関わっていることが予想される。

Strachanらは1958年に生まれた17,414人を23年間追跡調査した結果、11歳から23歳までの花粉症の有病率と同胞数に負の相関関係が観察された。このことから、同居する家族の減少、清潔志向によって生育時の感染の機会が減少したことが、花粉症やアレルギー性疾患の増加をもたらした可能性があるとするいわゆる衛生仮説が提唱された³⁾。近年の報告ではアメリカ合衆国における人種的な背景と生活様式の似たアーミッシュとフッターライトの2つの集団を比較した研究が衛生仮説を裏付けている⁴⁾。伝統的な農業を行うアーミッシュと工業化された様式を取り入れた農業を行うフッターライトでは、小児（7～14歳）の気管支喘息の有病率の方はフッターライトの方が高かった。また、アーミッシュとフッターライトのそれぞれの家庭からの粉塵抽出物をマウスの鼻腔内に注入したところ、アーミッシュの家庭からの粉塵抽出物を注入したマウスは気道過敏性と好酸球増加を有意に抑制した。以上

のことから、アーミッシュでは微生物への持続的な暴露によって下流での免疫応答が修飾され、気管支喘息患者が少ないと考えられた。また、ヨーロッパにおいても母親の妊娠時または生後早期での農業や牧畜への曝露が子供の気管支喘息の発症を下げるということが報告されている^{5, 6)}。このように衛生仮説は種々の変更を加えながらも、有力な仮説の一つとして現在に至っている。

3. アトピー・アレルギー疾患と2型炎症反応

外来抗原は樹状細胞などの抗原提示細胞によって取り込まれ、HLA class II分子上に提示される。抗原特異的なCD4陽性T細胞はT細胞受容体を介してこれを認識することによって活性化し、種々のサイトカインを産生する。このとき、IFN γ などの細胞性免疫に関わるサイトカインを産生するサブセットは1型ヘルパー（Th1）細胞とされた一方で、IL-4などの液性免疫に関与するサイトカインを産生するサブセットは2型ヘルパーT（Th2）細胞と分類された。Th1細胞とTh2細胞の同定以降、慢性炎症性疾患の病態形成はしばしばTh1/Th2バランス破綻に基づいて理解され、アトピー・アレルギー疾患はI型アレルギーと関連づけられてTh2に偏倚した炎症（2型炎症）と考えられてきた⁷⁾。しかし、やがてTh1/Th2バランスの破綻のみでは病態形成のメカニズムが十分に説明できないことが明らかになってきた。同時に制御性T細胞（Regulatory T cell: Treg）をはじめとしたTh1/Th2以外のCD4陽性T細胞サブセットの存在や自然リンパ球の存在が知られるようになってきた⁸⁾。

4. 2型自然リンパ球

T細胞とB細胞はT細胞受容体遺伝子あるいは免疫グロブリン遺伝子の遺伝子再構成によって、抗原特異性を持つことが大きな特徴である。近年、遺伝子再構成を伴った抗原受容体を持たず、骨髓球系やリンパ系細胞に特徴的な細胞表面マーカー（Lineageマーカー）を欠く一方で、リンパ球の共通抗原であるCD45陽性を示し、リンパ球と同様の形態を示す自然リンパ球（Innate lymphoid cell: ILC）の生理的役割と様々な炎症性疾患における機能的意義が注目されている⁹⁾。図1ではフローサイトメトリー法での典型的なゲート設定を示す。分化関連転写因子と産生するサイトカインの類似性から、ILCはヘルパーT細胞に準じて1型、2型、3型の3つのタイプに分類されている。すなわち、T-betによってILC1、GATA3によってILC2、ROR γ tによってILC3に分化する。つまり、ILC1はTh1細胞に、ILC2はTh2細胞に、ILC3はTh17/22細胞にそれぞれ類似している。

ILC2は主として皮膚および肺などの粘膜上皮下に

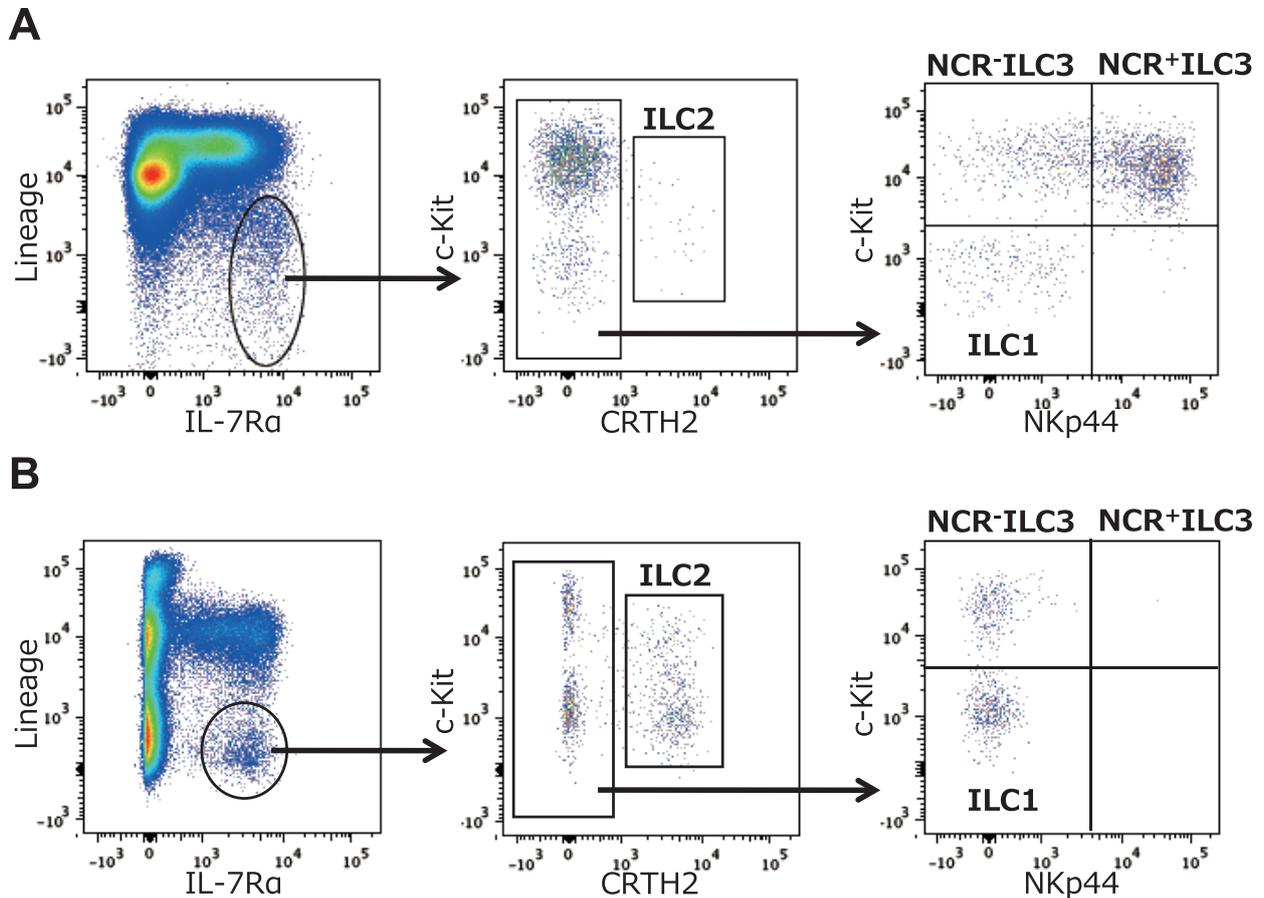


図1. フローサイトメトリー法における自然リンパ球 (innate lymphoid cell: ILC) のゲート設定

Lineage マーカーには CD1a, CD3, CD11c, CD14, CD16, CD19, CD34, CD94, CD123, CD303, Fc ϵ R1a などを用いる。ILC の分布は組織によって異なっている。例えば、扁桃では ILC3 が多量に存在し、ILC2 は非常に少ない一方で、末梢血では ILC3 はほとんど検出されない。(A)は扁桃、(B)は末梢血を用いたゲートの作成例を示す(国立成育医療研究センター 森田英明先生ご提供)。ILC, innate lymphoid cell; NCR, natural cytotoxicity receptor.

存在する細胞であり、IL-5, IL-13, Amphiregulin などのいわゆる Th2 サイトカインを大量に産生・放出する¹⁰⁾。IL-13 は B 細胞を活性化し、IgE へのクラススイッチの促進することがよく知られているが、IL-13 は上皮細胞にも作用し、気道粘液の分泌増加や上皮バリアの減弱を引き起こす¹¹⁻¹³⁾。また、IL-13 は樹状細胞に CCL17 を産生させ、Th2 細胞の集積をもたらす¹⁴⁾。一方で IL-5 は好酸球の活性化や動員に加え好酸球の生存にも必要である。

ILC2 の発見により、抗原特異的な反応によらない 2 型炎症環境の形成機構が示されたといえる。実際に ILC は残存するものの T 細胞や B 細胞を欠く

recombination-activating gene (Rag) ノックアウトマウスであっても ILC2 の活性化によって気管支喘息様の好酸球性気道炎症を引き起こすことができる¹⁰⁾。これは IgE が関与しない非アトピー型喘息でも好酸球性炎症がみられることに関連する。また、一方で ILC2 を欠くようなマウスモデルでは T 細胞の抗原に対する反応は著しく低下する^{15, 16)}。したがって、2 型炎症環境の形成において ILC2 と Th2 細胞は別個の働きをするというよりは協調して働くと考えられている(図 2)。その際、ILC2 はより早い段階で 2 型炎症環境の基盤形成を担っていることが予想される。

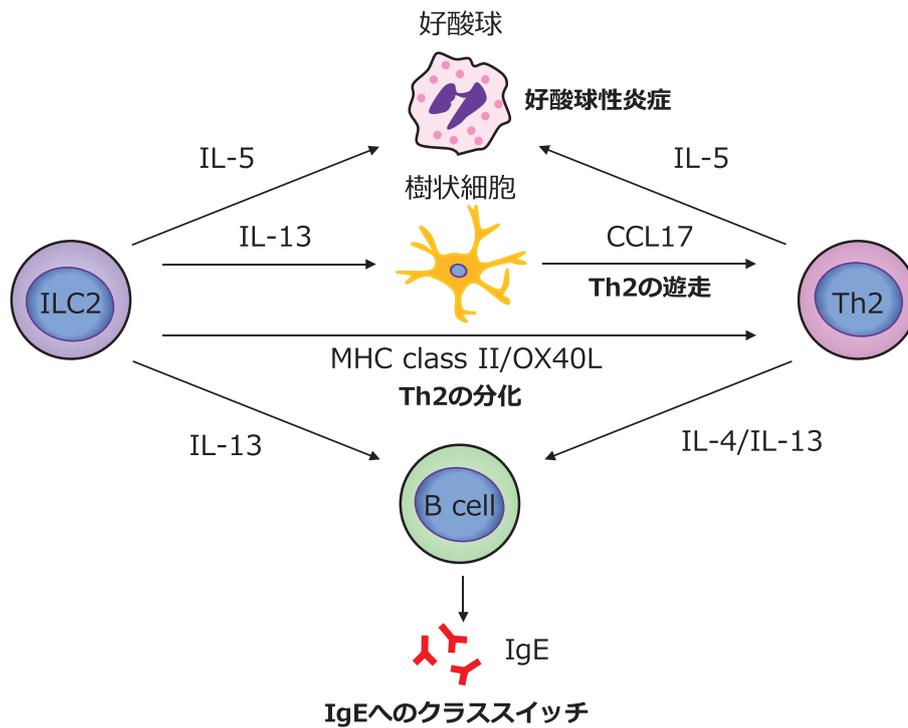


図2. Type 2 innate lymphoid cell (ILC2) と type 2 helper T cell (Th2) の協調による炎症環境の形成
 抗原に依存しない自然免疫系に属する ILC2 が、獲得免疫系の Th2 の分化や遊走を促進する。両者は協調して炎症環境の形成に働いていると考えられている。

5. 上皮から産生されるサイトカイン IL-25, IL-33, Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) とアトピー・アレルギー疾患

生体の表面を覆う上皮細胞は様々な環境物質に最初に接触する外界とのインターフェイスとして、種々の刺激に対して、炎症性サイトカインの産生を通して免疫反応の発動を担う¹⁾。注目すべきことに ILC2 は上皮細胞から産生される IL-25, IL-33, Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) によって強力に活性化される。これらのサイトカインはプロテアーゼやウイルスに対する曝露によって抗原非特異的に上皮細胞から産生・放出され、ILC2 を活性化し、Th2 細胞の分化と遊走および好酸球性炎症へと続いていく。これはアトピー性皮膚炎や気管支喘息をはじめとしたアトピー・アレルギー疾患の大多数の症例で共通したメカニズムであると考えられている²⁾。特に気管支喘息においては、プロテアーゼを含んでいるハウスダストへの吸入やウイルス感染がしばしば臨床的な増悪のきっかけとなることを生物学的に示したことになる。

IL-25 は IL-17 ファミリーに属するサイトカインであり、上皮細胞と内皮細胞によって放出される。特に、アトピー性皮膚炎や気管支喘息の患者において皮膚と肺の上皮細胞で恒常的に IL-25 が発現している

ことが知られている¹⁾。また、腸管においてはタフト細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞から IL-25 が大量に産生され、食物アレルギーの病態形成の一端を担っていると考えられている^{17, 18)}。タフト細胞の分化には寄生虫が放出するコハク酸などの因子が関与しており、生理的には寄生虫防御に対する 2 型炎症との関連が示唆される^{19, 20)}。

IL-33 は IL-1 ファミリーに属し、上皮細胞と血管内皮細胞の細胞核に恒常的に発現している¹⁾。IL-1 ファミリーではあるが、IL-33 の放出には IL-1 β や IL-18 のようにインフラマソームの関与は明らかではない。放出には上皮細胞の損傷または ATP シグナル伝達による細胞活性化が必要とされる。また、外因性のプロテアーゼあるいは内因性のカスパーゼによる切断部位によって、活性化状態が規定される。特にシステインプロテアーゼに属するパピインによって気管支上皮から活性を有する IL-33 が放出されることは、パピイン様プロテアーゼの Der p1 を含んでいるハウスダストが気管支喘息の発症や増悪に果たす役割を考えるうえで重要となる。さらに COPD, GVHD, 蠕虫感染、アトピー性皮膚炎の炎症局所では、IL-33 がさらに多く発現している²⁾。また、IL-33 は感覚ニューロンを活性化し、かゆみを引き起こすことが示唆されている。一方で、マウスモデルでは IL-33 は Treg を

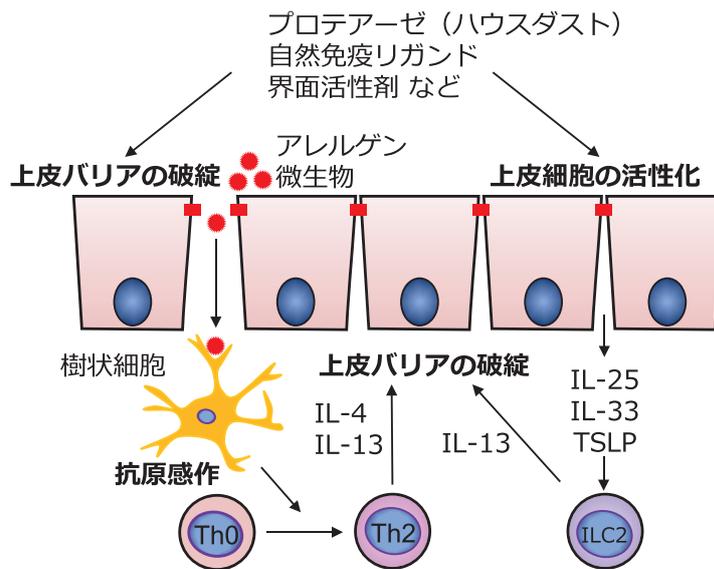


図 3. 2 型炎症環境形成における上皮細胞の役割

上皮細胞の物理バリアの破綻と過剰な免疫反応は悪循環を形成し、2 型炎症環境の慢性化に寄与していると考えられる。

誘導することで、アレルギー炎症反応を抑制することも示されているが、完全な理解には至っていない²¹⁾。

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は IL-2 ファミリーに属するサイトカインであり、機械的損傷、ウイルス感染、プロテアーゼを含むタンパク質アレルギーおよびサイトカインの暴露によって、上皮細胞から産生される¹⁾。特に、皮膚、肺、腸管の上皮細胞が TSLP の主要な供給源であり、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の患者では、それぞれケラチノサイト、気管支上皮、鼻粘膜上皮には高度に TSLP が発現している²²⁻²⁴⁾。また、TSLP は、樹状細胞や T 細胞への作用を通じて、Th2 細胞の誘導を促進する。また、IL-33 と同様、感覚ニューロンを活性化し、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患のかゆみを促進することやステロイドによって引き起こされる ILC2 のアポトーシスを TSLP が抑制することが示唆されている^{25, 26)}。

6. 上皮バリアとアトピー・アレルギー疾患

上皮細胞は外界と生体内を隔てるために極めて重要であり、これを可能にするのがタイトジャンクション (Tight junction: TJ) による上皮バリアである。TJ は腸管や血液脳関門、皮膚などの上皮細胞や血管内皮細胞がもつ細胞間接着装置であり、細胞間のバリア機能と物質の選択的輸送および細胞極性を形成するフェンス機能を担う。その主要構成成分は、1998 年に Furuse, Tsukita らによって同定された膜タンパク質である Claudin ファミリータンパク質であり、これがバリア機能において中心的な役割を果たしている

ことが明らかになった²⁷⁾。アトピー性皮膚炎や気管支喘息、アレルギー性鼻炎では病変部での TJ タンパク質の発現が減弱していることが報告されている²⁸⁻³⁰⁾。これに対して、皮膚における TJ の主たる構成因子である Claudin-1 の発現を低下させたマウスでは皮膚炎症が誘発されることが示されている³¹⁾。したがって TJ バリアの破綻は単に炎症の結果としての現象のみならず、上皮細胞の表層に棲む常在細菌やアレルギーなどの環境物質の上皮下への侵入と、これに続く樹状細胞による抗原感作を引き起こすことで炎症促進の役割を持つとされている。また、バリアの破綻と生体と外界の境界面における炎症は常在細菌叢の乱れを引き起こし、炎症の慢性化の原因となっていると考えられている³²⁾。

興味深いことに上皮細胞の TJ の減弱因子には、IL-33 や TSLP などの上皮サイトカインの産生を増強する因子と共通するものが多い。また、代表的 Th2 サイトカインである IL-4 や IL-13 は TJ バリアを減弱する³³⁾。このようにして上皮バリアの破壊と 2 型炎症は炎症の増悪と慢性化を引き起こすような悪循環を形成していると予想されている (図 3)。一方で、Non-methylated CpG あるいはヒストン脱アセチル化阻害薬は気管支上皮の TJ バリアを増強および修復することとされる^{33, 34)}。これらはそれぞれ、細菌やウイルスが持つ核酸あるいはある種の細菌産生物がその作用を示す。したがって、これらの知見は上皮細胞の物理バリア機能の側面から衛生仮説を支持するといえるかもしれない。

7. おわりに

生体において環境物質に最初に接触するのは上皮細胞であり、上皮細胞の振る舞いが免疫細胞の分化や活性化を司ることが分かってきた。また、アトピー・アレルギー疾患に留まらず、上皮バリア（特に腸管上皮）の破壊は種々の自己免疫疾患や一部の精神疾患への関与も指摘されている³²⁾。非免疫細胞とされてきた上皮細胞の免疫システムにおける機能的意義の解明によって、従来は免疫細胞の異常による疾患と観念的に理解されてきたアトピー・アレルギー疾患の臨床病態をより即物的に理解できるようになるとと思われる。

本総説論文は2020年度の学生基礎配属実習の成果を加筆および修正したものである。

利益相反の開示

開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

1. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest* 2019; 129: 1441-1451.
2. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, Kabashima K, Mitamura Y, Vian L, Wu J, Palomares O. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 2020; 75: 1582-1605.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.
4. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, Ledford JG, Marques Dos Santos M, Anderson RL, Metwali N, Neilson JW, Maier RM, Gilbert JA, Holbreich M, Thorne PS, Martinez FD, von Mutius E, Vercelli D, Ober C, Sperling AI. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016; 375: 411-421.
5. MacNeill SJ, Sozanska B, Danielewicz H, Debinska A, Kosmeda A, Boznanski A, Illi S, Depner M, Strunz-Lehner C, Waser M, Büchele G, Horak E, Genuneit J, Heederik D, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Cullinan P, GABRIELA study group. Asthma and allergies: is the farming environment (still) protective in Poland? The GABRIEL Advanced Studies. *Allergy* 2013; 68: 771-779.
6. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, Büchele G, Boznanski A, Danielewicz H, Cullinan P, Heederik D, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, GABRIELA Study Group. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1470-1477, e6.
7. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
8. Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol* 2016; 28: 163-171.
9. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie AN, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 145-149.
10. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1253-1264.
11. Atherton HC, Jones G, Danahay H. IL-13-induced changes in the goblet cell density of human bronchial epithelial cell cultures: MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase regulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L730-L739.
12. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, Kubo T, Wawrzyniak P, Rückert B, Sudo K, Nakae S, Matsumoto K, O'Mahony L, Akdis M, Takei F, Akdis CA. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 300-310 e11.
13. Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, Sugita A, Kubo T, Kimura R, Goto H, Yamamoto O, Rückert B, Akdis M, Akdis CA. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy* 2019; 74: 2534-2537.
14. de Lavareille A, Roufousse F, Schandene L, Stordeur P, Cogan E, Goldman M. Clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia: TARC-induced CCR4 downregulation in vivo. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1037-1046.
15. Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, McKenzie AN, Takei F. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014; 40: 425-435.
16. Gold MJ, Antignano F, Halim TY, Hirota JA, Blanchet MR, Zaph C, Takei F, McNagny KM. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1142-1148.
17. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, Cesses P, Garnier L, Pouzolles M, Brulin B, Bruschi M, Harcus Y, Zimmermann VS, Taylor N, Maizels RM, Jay P. Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature* 2016; 529: 226-230.
18. von Moltke J, Ji M, Liang HE, Locksley RM. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature* 2016; 529: 221-225.
19. Nadsjombati MS, McGinty JW, Lyons-Cohen MR, Jaffe JB, DiPeso L, Schneider C, Miller CN, Pollack JL, Nagana

- Gowda GA, Fontana MF, Erle DJ, Anderson MS, Locksley RM, Raftery D, von Moltke J. Detection of Succinate by Intestinal Tuft Cells Triggers a Type 2 Innate Immune Circuit. *Immunity* 2018; 49: 33-41 e7.
20. Schneider C, O'Leary CE, von Moltke J, Liang HE, Ang QY, Turnbaugh PJ, Radhakrishnan S, Pellizzon M, Ma A, Locksley RM. A metabolite-triggered tuft cell-ILC2 circuit drives small intestinal remodeling. *Cell* 2018; 174: 271-284 e14.
21. Morita H, Arae K, Unno H, Miyauchi K, Toyama S, Nambu A, Oboki K, Ohno T, Motomura K, Matsuda A, Yamaguchi S, Narushima S, Kajiwaru N, Iikura M, Suto H, McKenzie AN, Takahashi T, Karasuyama H, Okumura K, Azuma M, Moro K, Akdis CA, Galli SJ, Koyasu S, Kubo M, Sudo K, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. An interleukin-33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers. *Immunity* 2015; 43: 175-186.
22. Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, Ogasawara N, Kurose M, Go M, Harimaya A, Murata M, Tanaka S, Chiba H, Himi T, Sawada N. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells. *Cell Tissue Res* 2009; 338 (2) : 283-293.
23. Kubo T, Kamekura R, Kumagai A, Kawata K, Yamashita K, Mitsuhashi Y, Kojima T, Sugimoto K, Yoneta A, Sumikawa Y, Yamashita T, Sato N, Himi T, Ichimiya S. DeltaNp63 controls a TLR3-mediated mechanism that abundantly provides thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *PLoS One* 2014; 9: e105498. doi: 10.1371/journal.pone.0105498.
24. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, Robinson D, Zhang G, Zhao J, Lee TH, Corrigan C. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005; 174: 8183-8190.
25. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, Betsuyaku T, Koyasu S, Asano K. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun* 2013; 4: 2675. doi: 10.1038/ncomms3675.
26. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, Pellegrino M, Estandian DM, Bautista DM. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013; 155: 285-295.
27. Furuse M, Fujita K, Hiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998; 141: 1539-1550.
28. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, Kast JI, Akdis CA. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1087-1096.
29. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 773-786.
30. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1499-1509.
31. Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, Bando K, Furuta Y, Katayama I, Tsukita S. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E4061-E4068.
32. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 739-751.
33. Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, Sokolowska M, Bendelja K, Rückert B, Globinska A, Jakiela B, Kast JI, Idzko M, Akdis M, Sanak M, Akdis CA. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 93-103.
34. Kubo T, Wawrzyniak P, Morita H, Sugita K, Wanke K, Kast JI, Altunbulakli C, Rückert B, Jakiela B, Sanak M, Akdis M, Akdis CA. CpG-DNA enhances the tight junction integrity of the bronchial epithelial cell barrier. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1413-1416.

別刷請求先：久保 輝文

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学医学部 病理学第一講座

TEL：011-611-2111 (内線 26910)

FAX：011-643-2310

