

アレルギー・好酸球性炎症の病態解明*

植木 重治

秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座

(平成 29 年 4 月 26 日掲載決定)

Unraveling the pathogenesis of allergic/eosinophilic diseases

Shigeharu Ueki, MD, PhD

Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

要約

国民の半数近くが何らかのアレルギー性疾患を有するとされ、その病態を明らかにすることは社会的な要請である。アレルギーを理解する上で、慢性炎症の概念は欠くことができない。多くの病態で好酸球を中心とした炎症細胞が組織に集積し、障害をきたすことが問題となっている。好酸球は一方で、寄生虫や病原微生物に対する免疫、組織改変や恒常性の維持など多才な役割を担う細胞であり、好酸球の状態を適切に把握し治療に応用することが求められている。

Key words: アレルギー, 好酸球, 喘息, EToSis, リモデリング

はじめに

現在、国民の半数近くが何らかのアレルギー疾患を有するとされる。アレルギー疾患の多くは、組織に集積した炎症細胞による障害が病態の中心であることがわかっている。なかでも、「好酸球を中心とした慢性の炎症疾患」という概念の普及により、アレルギー疾患の治療は精度を増してきた。例えば喘息のコントロールは、好酸球を主なターゲットとした吸入ステロイドやロイコトリエン拮抗薬といった優れた抗炎症薬を適切に使用することで格段に向上している。しかしながら、全身性ステロイドを要するような難治性の好酸球性炎症疾患（例えば難治性喘息、好酸球性多発性

管炎性肉芽腫症/Churg-Strauss 症候群、慢性好酸球性肺炎、好酸球増多症候群、好酸球性消化管疾患、好酸球性中耳炎・副鼻腔炎など）が、現在の大きな課題になっている。これらを適切にマネジメントして治療するためにも、病態を明らかにし、臨床に還元していく必要がある。これは社会的な要請でもある。

我々の研究室では一貫してアレルギー・好酸球を主眼に置きながら、病態とそのモニタリングへの応用について検討してきた。本稿では、好酸球の機能調節とアレルギー性炎症のメカニズムについて、これまでの成果を中心に概説する。

好酸球の病原体・組織への障害

末梢血液中における好酸球は、白血球分画の 1~4% 程度の顆粒球である。好酸球はその細胞内におよそ 200 個、直径にして 0.5~0.8 μm の特徴的な顆粒を有しており、MBP (major basic protein), EPO (eosinophil peroxidase), ECP (eosinophil cationic protein), EDN (eosinophil-derived neurotoxin) の 4 種の特異的蛋白が含まれている。いずれも強い塩基性を示し（例

Corresponding author: Shigeharu Ueki
Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL: 81-18-884-6209
FAX: 81-18-884-6209
E-mail: ueki-shige@nifty.com

*平成 29 年 2 月 9 日秋田医学会学術賞受賞記念講演

例えば MBP の等電点は pH 11.4 である), エオシンに強く染色されるカチオン性蛋白である。これは陰性に荷電した細胞や組織に対して吸着しやすく、局所での炎症反応の持続に寄与することを意味している。寄生虫のみならず、細菌やウイルスに対しても傷害性を示す一方で、喘息などのアレルギー性炎症の病態形成に寄与している¹⁾。

では、好酸球はどのようにこの顆粒蛋白を放出するのだろうか？ 細胞の分泌様式としてよく知られるのはエクソサイトーシスだが、好酸球はより過激な放出機構として、細胞崩壊 (cytolysis) と呼ばれる脱顆粒がある。cytolysis をおこした好酸球は、アポトーシスに見られるような細胞質や核の縮小といった形態変化がなく、細胞膜の破綻に加え、核ヘテロクロマチンの消失、核膜の崩壊が認められる。このような好酸球の細胞死のメカニズムは、長年にわたる謎であった。

Extracellular trap cell death (ETosis) は、当初好中球において提唱された新しいプログラム細胞死である²⁾。このメカニズムは活性酸素 (NADPH オキシダーゼ) に依存しており、30~180 分程度という短時間のうちに核と細胞膜が崩壊し、ネット状のクロマチン線維 (Extracellular traps/DNA traps) を放出する。我々は、炎症組織や分離好酸球を用いた検討から、cytolysis の本態は非アポトーシス細胞死であり、好中球で報告されていた ETosis と基本的に同一のものであることを明らかにした³⁾。すなわち、好酸球は過剰な活性化シグナルを受けると、NADPH オキシダーゼ依存的に ETosis をきたし、細胞の崩壊に伴って内部のクロマチン線維 (図 1) と顆粒を放出する。

ETosis は本来、粘性を有する DNA traps やヒストンの障害作用によって細菌などを捕捉し死滅させる自然免疫機構のひとつである。細胞外の DNA はダメージ関連分子パターン (DAMPs) のひとつとしてアジュバント活性を有し、クロマチンの構成成分であるヒストンは様々な細胞障害作用を有している。一方で、過剰な ETosis は血栓症や自己免疫疾患、組織障害などによって生体に対して有害である。好中球の産生する DNA traps に比較すると、好酸球ではより太いクロマチン線維で構成されており、長時間安定した構造を保つことができる特徴を持っている。これは好酸球性中耳炎や好酸球性副鼻腔炎に特徴的な粘稠な分泌液の性質を規定している^{4,5)}。好酸球の ETosis は既知の脱顆粒機構とは異なるメカニズムによって制御されており⁶⁾、様々な好酸球性炎症疾患の治療ターゲットにな

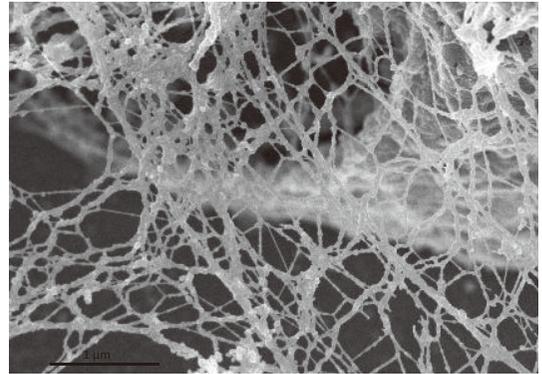


図 1. 好酸球の DNA traps を走査型電子顕微鏡で観察すると見事な網目状の構造を呈していることがわかる。自然免疫では病原体の捕捉に働くが、過剰な産生は病的である。

る可能性が高いと考えている¹⁾。

興味深いことに、好酸球の顆粒はサイトカインやケモカインに対する表面受容体を有している⁷⁾。ETosis で細胞膜が崩壊することで放出される顆粒も、その脂質二重膜と内容を伴っており、少なくとも一部はケモカインによる刺激に反応し、顆粒蛋白を放出することができる。このことは、細胞外顆粒がクラスター爆弾のように働き、局所の炎症・免疫反応に関与していることを意味している⁸⁾。

好酸球の組織移行

骨髓で産生された好酸球は、末梢血中に入り血流に乗り体内を還流する。血液中を循環し、生理的にも粘膜などに遊走・分布している好酸球は、外敵の監視役の役割を果たしている。とりわけ腸管は好酸球が生理的にも多く存在しているが、腸管免疫の正常な発達に必須のレチノイドは、好酸球の強力な生存因子でもある⁹⁾。

好酸球はある条件下においては抗原提示能を有していることが示されている。一部の好酸球は MHC class II 分子と補助刺激分子を発現しており、抗原刺激で抗原提示の場となる所属リンパ節へホーミングする。リンパ節への遊走の際には、ケモカイン受容体である CCR7 が重要な役割を果たしている¹⁰⁾。

好酸球はアレルギー性炎症部位に集簇し、上述の組織障害性を発揮するが、組織に移行していく前段階として、細胞の損傷などの刺激により血管内皮は内腔側

にセレクチン分子を発現する。はじめに、好酸球がこれを認識しゆるく接着し速度を減弱するローリングが起こる。次に好酸球表面に発現するインテグリンを介して血管内皮細胞の接着分子 ICAM-1 と VCAM-1 に結合して血管壁へ接着し、血管内皮を通過する。一部の接着分子は **shedding** することが知られているが、それ自体も好酸球の遊走活性を有する¹¹⁾。その後ケモカインなどの刺激により間質内を移動していくが、その際に IL-5、GM-CSF などの刺激により段階的に活性化する¹²⁾。気道上皮はとりわけ IL-5 は好酸球にかなり選択的なサイトカインであり、分化、遊走、生存、プライミングといったさまざまな細胞機能に関与する。本邦でも、IL-5 をターゲットとした生物学的製剤 (mepolizumab) は 2016 年に難治性喘息へ適応となっている¹³⁾。

IL-5 は血中への好酸球動員に必要であるが、さらに好酸球の組織移行には **eotaxin** と呼ばれるケモカインと、その受容体 CCR3 が重要な役割を担う。実際、喘息患者では CCR3 に対するケモカインの産生が増強している¹⁴⁾。好酸球が著明に浸潤する鼻茸を採取し、この抽出液に対するヒト好酸球の遊走を観察すると、抽出液の **eotaxin** 濃度と遊走活性は比例し、さらにその遊走は CCR3 のアンタゴニストで抑制されることが確認できる¹⁵⁾。CCR3 は好酸球性炎症の選択的な治療ターゲットと考えられている。生体内で好酸球の CCR3 発現を増加させる因子は解明されていなかったが、我々はレチノイド受容体とその役割を担っていることを発見した^{16,17)}。

CCR3 を介した好酸球の遊走には Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) シグナルが重要であり、PI3K γ 阻害薬は、**eotaxin** による好酸球遊走だけでなく、ICAM-1 への接着、脱顆粒といった **eotaxin** の機能を抑制する作用がある¹⁸⁾。実際、PI3K γ 欠損喘息モデルマウスにおいては、肺への好酸球の集積が著明に抑制され、気道過敏性やリモデリングが起らない^{19,20)}。

喘息の気道では肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor: HGF) が増加している²¹⁾。HGF は肝臓だけでなく肺などでも免疫の恒常性維持を担うサイトカインであり、好酸球に対しては **eotaxin** やプロスタグランジン D2 に対する遊走抑制などの抑制的な働きから、過剰な好酸球性炎症を調節していると考えられる²²⁻²⁵⁾。

脂質・糖代謝と好酸球性炎症

肥満とアレルギー疾患は、いずれも罹病期間が長く合併例も多い。また、ステロイドの長期全身投与が必要になる患者では、肥満が副作用として問題になることから、これらの疾患の関連を明らかにする意義は大きい。臨床的な喘息のフェノタイプをクラスター解析すると、肥満者喘息は特徴的に難治性で、吸入ステロイド薬の治療効果が低い²⁶⁾。

肥満とアレルギー疾患の重要な共通病態は、慢性炎症としての側面を有していることである。例えば、血管病変のリスクや病態評価で用いられる高感度 CRP は、感染を伴わない喘息患者の病勢マーカーにもなり得る²⁷⁾。このことは、二つの疾患群の炎症病態が一部オーバーラップしていることを象徴しているように思われる。

好酸球の機能は、脂肪細胞から分泌される生理活性物質 (アディポサイトカイン) によっても影響を受けている。血中のレプチンが恒常的に高くなっている肥満者では、レプチンが好酸球の炎症局所への遊走を増強するなど、好酸球性炎症の悪化に寄与している可能性が示唆される²⁸⁾。レプチンとは逆に、抗炎症作用を有するアディポネクチンは肥満者で抑制されていることが知られている。我々はヒト好酸球にもアディポネクチン受容体が発現しており、アディポネクチンは好酸球の接着や遊走を抑制することを見いだしている²⁹⁾。

肥満とアレルギーに共通の炎症病態に効果的にアプローチすることは可能だろうか。我々は治療ターゲットの一つとして、脂質・糖代謝に中心的な調節作用を有する核内受容体 Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) に注目している。例えば、PPAR γ アゴニストはアディポネクチンの産生増加に働き³⁰⁾、インスリン抵抗性の改善作用と抗炎症・抗アレルギー作用を有する³¹⁻³⁵⁾。好酸球における生理的な PPAR γ の役割は **biphasic** なものようであるが³⁶⁾、アゴニストは病型による最適化治療や予防に結びつくかもしれない。

好酸球の細胞機能は脂肪酸によっても調節されている。抗動脈硬化作用を有するドコサヘキサエン酸の存在下では、生存や遊走といった機能が抑制される³⁷⁾。長鎖脂肪酸の膜受容体として新たに同定された G 蛋白共役型受容体 (GPCR) の一つである GPR120 は、好酸球の生存を延長させ、IL-4 の産生を促進する³⁸⁾。

アレルギー性炎症の性差

以前から喘息の発症には性差が存在することが知られている。疫学的にみると男児に多く、成人になると同じかやや女性が多い。また、女性は難治化の傾向が認められ、アスピリン喘息は1.5倍女性に頻度が高い。喘息をマウスで再現したところ、雌性マウスは雄性マウスよりも喘息の難治化に寄与するリモデリングが増強しており、IgEの産生も有意に増強していた³⁹⁾。

このような性差を説明する因子のひとつは女性ホルモンの影響であり、エストロゲンの作用は複雑なネットワークを形成しているようである。好酸球はestradiolによってPPAR γ の発現をin vitroで増加させるものの、in vivoで性周期との関連は認められなかった⁴⁰⁾。最近になって、エストロゲンは核内受容体に加えて、細胞膜受容体であるG蛋白共役型エストロゲン受容体(GPER)を介して細胞に働くことが明らかになっている。好酸球は機能的なG蛋白共役型エストロゲン受容体(GPER)を発現している⁴¹⁾。喘息モデルに対してGPERアゴニストを投与すると、IL-10依存的に喘息病態には抑制的に働く⁴²⁾。性ホルモンと免疫系のクロストークについてはさらに基礎的な検討の集積が必要である。

好酸球性炎症のモニタリング

喘息において、好酸球が血中で多いことと病勢は必ずしも一致しないため、診断・治療に役立つバイオマーカーが望まれている。血中の好酸球活性化をモニターするために、比較的簡便な全血を用いたフローサイトメーターによる細胞表面マーカーの検討を行った結果、分泌型顆粒蛋白抗体が病勢を反映していた⁴³⁾。

好酸球は活性酸素産生によってもアレルギーにおける組織障害に寄与している。活性酸素ストレスの除去は、例えばチオレドキシンのようなレドックス制御蛋白が重要な役割を担っている。障害のみならず、活性酸素は蛋白の酸化修飾によって細胞機能にも影響する。チオレドキシンは好酸球の機能抑制作用を有することから治療への応用が期待される^{44,45)}。活性酸素ストレスを検出することができる尿中のバイオピリンは、喘息患者で重症度に応じて上昇することから、非侵襲的な喘息の病勢マーカーになる可能性がある⁴⁶⁾。

近年、さまざまな細胞から産生されるエクソソームやMicrovesicles (MVs) といった細胞外膜小胞の存在

が注目されている。好酸球はeotaxinやTNF- α の刺激でMVsを産生することから、将来的にはバイオマーカーとして応用できるかもしれない⁴⁷⁾。

おわりに

好酸球は細胞障害性の顆粒蛋白を分泌するが、反対に組織の再生を促すような増殖因子やサイトカインも大量に分泌する。例えば寄生虫感染時には、寄生虫を障害するとともに周囲に壊死巣を形成することで、生体の一部を封鎖・隔離するという手段を取っていると考えられる。このような破壊と再生、両方の側面を持っていることは、好酸球の大きな特徴といえるだろう。一方で、過剰で慢性的な好酸球の活性化は、重症喘息患者にみられるような気道の線維化・リモデリングをもたらし、結果的に生体に悪影響を及ぼしている⁴⁸⁾。骨髄から管腔内に至る好酸球の動きと機能を簡単な模式図にした(図2)。好酸球という細胞を理解しモニタリングすることで、免疫システムの巧妙さが明らかになるのみならず、アレルギー・好酸球関連疾患の新たな治療法へとつながるものと考えている。

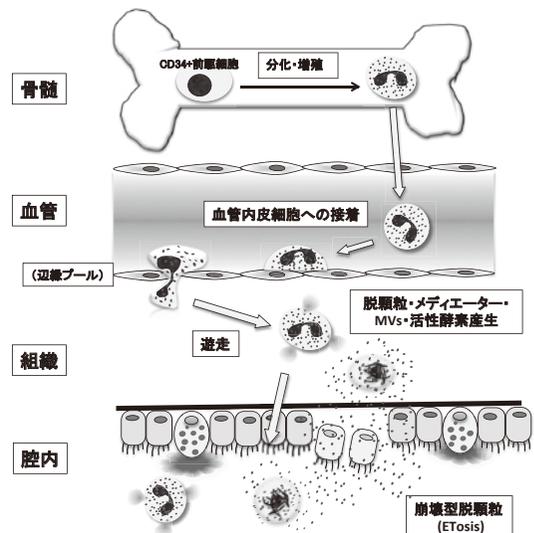


図2. 好酸球の一生。好酸球の血中の半減期は数時間～1日程度、体内分布は血中を1とすると骨髄には50～200、組織には100程度存在すると考えられている。

参考文献

- 1) Ueki, S., Tokunaga, T., Fujieda, S., Honda, K., Hirokawa, M., Spencer, L.A., *et al.* (2016) Eosinophil ETosis and DNA Traps : a New Look at Eosinophilic Inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, **16**(8), 54.
- 2) Fuchs, T.A., Abed, U., Goosmann, C., Hurwitz, R., Schulze, I., Wahn, V., *et al.* (2007) Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.*, **176**(2), 231-241.
- 3) Ueki, S., Melo, R.C., Ghiran, I., Spencer, L.A., Dvorak, A.M. and Weller, P.F. (2013) Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*, **121**(11), 2074-2083.
- 4) Ueki, S., Konno, Y., Takeda, M., Moritoki, Y., Hirokawa, M., Matsuwaki, Y., *et al.* (2016) Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps : Their presence in secretions and functional attributes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**(1), 258-267.
- 5) 植木重治 (2016) 好酸球性ムチンの粘稠性に寄与する DNA traps. 日本鼻科学会誌 **55**(1), 82-84.
- 6) Yamauchi, Y., Ueki, S., Konno, Y., Ito, W., Takeda, M., Nakamura, Y., *et al.* (2016) The effect of hepatocyte growth factor on secretory functions in human eosinophils. *Cytokine*, **88**, 45-50.
- 7) Neves, J.S., Perez, S.A., Spencer, L.A., Melo, R.C., Reynolds, L., Ghiran, I., *et al.* (2008) Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated secretory organelles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **105**(47), 18478-18483.
- 8) Muniz, V.S., Baptista-Dos-Reis, R. and Neves, J.S. (2013) Functional extracellular eosinophil granules : a bomb caught in a trap. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **162**(4), 276-282.
- 9) Ueki, S., Mahemuti, G., Oyamada, H., Kato, H., Kihara, J., Tanabe, M., *et al.* (2008) Retinoic acids are potent inhibitors of spontaneous human eosinophil apoptosis. *J. Immunol.*, **181**(11), 7689-7698.
- 10) Akuthota, P., Ueki, S., Estanislau, J. and Weller, P.F. (2013) Human eosinophils express functional CCR7. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **48**(6), 758-764.
- 11) Ueki, S., Kihara, J., Kato, H., Ito, W., Takeda, M., Kobayashi, Y., *et al.* (2009) Soluble vascular cell adhesion molecule-1 induces human eosinophil migration. *Allergy*, **64**(5), 718-724.
- 12) Sannohe, S., Adachi, T., Hamada, K., Honda, K., Yamada, Y., Saito, N., *et al.* (2003) Upregulated response to chemokines in oxidative metabolism of eosinophils in asthma and allergic rhinitis. *Eur. Respir. J.*, **21**(6), 925-931.
- 13) 植木重治, 今野泰典, 廣川 誠 (2014) 難治性・好酸球性喘息に対する抗 IL-5 抗体治療. アレルギーの臨床 **34**(14), 1251-1254.
- 14) Oyamada, H., Kamada, Y., Saito, N., Tsuda, A., Urayama, O., Yamada, H., *et al.* (2006) RANTES production from mononuclear cells in response to the specific allergen in asthma patients. *Allergol. Int.*, **55**(3), 253-259.
- 15) Saito, H., Honda, K., Asaka, C., Ueki, S. and Ishikawa, K. (2016) Eosinophil chemotaxis assay in nasal polyps by using a novel optical device EZ-TAXIS-can : Role of CC-chemokine receptor 3. *Allergol. Int.*, **65**, 280-285.
- 16) Ueki, S., Nishikawa, J., Yamauchi, Y., Konno, Y., Tamaki, M., Itoga, M., *et al.* (2013) Retinoic acids up-regulate functional eosinophil-driving receptor CCR3. *Allergy*, **68**(7), 953-956.
- 17) Ueki, S., Nishikawa, J., Konno, Y., Tamaki, M., Takeda, M., Moritoki, Y., *et al.* (2014) Eliciting eosinophil CCR3 expression by synthetic retinoids. *Allergol. Int.*, **63 Suppl 1**, 67-68.
- 18) Saito, Y., Takeda, M., Nishikawa, J., Konno, Y., Tamaki, M., Itoga, M., *et al.* (2014) The effect of pharmacological PI3Kgamma inhibitor on eotaxin-induced human eosinophil functions. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **27**(2), 164-169.
- 19) Takeda, M., Ito, W., Tanabe, M., Ueki, S., Kihara, J., Kato, H., *et al.* (2010) The pathophysiological roles of PI3Ks and therapeutic potential of selective inhibitors in allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **152 Suppl 1**, 90-95.
- 20) Takeda, M., Ito, W., Tanabe, M., Ueki, S., Kato, H., Kihara, J., *et al.* (2009) Allergic airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling do not develop in phosphoinositide 3-kinase gamma-deficient mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **123**(4), 805-812.
- 21) Ito, W., Takeda, M., Fujita, M., Kamada, Y., Kato, H., Chiba, T., *et al.* (2008) Hepatocyte growth factor

- suppresses production of reactive oxygen species and release of eosinophil-derived neurotoxin from human eosinophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **147**(4), 331-337.
- 22) Ito, W., Chiba, T., Kanehiro, A., Kato, H., Yamaguchi, K., Ueki, S., *et al.* (2007) Hepatocyte growth factor attenuates eotaxin and PGD₂-induced chemotaxis of human eosinophils. *Allergy*, **62**(4), 415-422.
- 23) Ito, W., Takeda, M., Tanabe, M., Kihara, J., Kato, H., Chiba, T., *et al.* (2008) Anti-allergic inflammatory effects of hepatocyte growth factor. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **146** Suppl 1, 82-87.
- 24) Ito, W., Takeda, M., Ueki, S., Tanigai, T., Kayaba, H. and Chihara, J. (2010) Effect of the hepatocyte growth factor on allergic inflammatory cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **152** Suppl 1, 96-100.
- 25) Chiba, T., Ueki, S., Ito, W., Kato, H., Kamada, R., Takeda, M., *et al.* (2011) The opposing role of two prostaglandin D₂ receptors, DP and CRTH₂, in human eosinophil migration. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **106**(6), 511-517.
- 26) 植木重治, 今野泰典, 荏原順一 (2013) アディポサイトカインとアレルギー. *臨床免疫・アレルギー科* **60**(1), 32-37.
- 27) Fujita, M., Ueki, S., Ito, W., Chiba, T., Takeda, M., Saito, N., *et al.* (2007) C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **99**(1), 48-53.
- 28) Kato, H., Ueki, S., Kamada, R., Kihara, J., Yamauchi, Y., Suzuki, T., *et al.* (2011) Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **155**(4), 335-344.
- 29) Yamamoto, R., Ueki, S., Moritoki, Y., Kobayashi, Y., Oyamada, H., Konno, Y., *et al.* (2013) Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implications in allergic inflammation. *J. Asthma*, **50**(8), 828-835.
- 30) Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., *et al.* (2001) PPARγ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, **50**(9), 2094-2099.
- 31) Ueki, S., Adachi, T., Bourdeaux, J., Oyamada, H., Yamada, Y., Hamada, K., *et al.* (2003) Expression of PPARγ in eosinophils and its functional role in survival and chemotaxis. *Immunol. Lett.*, **86**(2), 183-189.
- 32) Ueki, S., Matsuwaki, Y., Kayaba, H., Oyamada, H., Kanda, A., Usami, A., *et al.* (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates eosinophil functions: a new therapeutic target for allergic airway inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **134** Suppl 1, 30-36.
- 33) Matsuwaki, Y., Ueki, S., Adachi, T., Oyamada, H., Kamada, Y., Yamaguchi, K., *et al.* (2005) The synthetic PPARγ agonist troglitazone inhibits IL-5-induced CD69 upregulation and eosinophil-derived neurotoxin release from eosinophils. *Pharmacology*, **74**(4), 169-173.
- 34) Ito, W., Ueki, S., Takeda, M., Tanigai, T., Kayaba, H. and Chihara, J. (2010) Thiazolidinediones as potent inducers of hepatocyte growth factor. *Hepatology*, **51**(5), 1866-1867.
- 35) 植木重治, 荏原順一 (2010) アレルギー疾患治療薬としての PPARγ アゴニスト. *日本臨床* **68**(2), 261-265.
- 36) Kobayashi, Y., Ueki, S., Mahemuti, G., Chiba, T., Oyamada, H., Saito, N., *et al.* (2005) Physiological levels of 15-deoxy-Delta^{12,14}-prostaglandin J₂ prime eotaxin-induced chemotaxis on human eosinophils through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligation. *J. Immunol.*, **175**(9), 5744-5750.
- 37) Tanigai, T., Ueki, S., Kihara, J., Kamada, R., Yamauchi, Y., Sokal, A., *et al.* (2012) Docosahexaenoic acid exerts anti-inflammatory action on human eosinophils through peroxisome proliferator-activated receptor-independent mechanisms. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **158**(4), 375-386.
- 38) Konno, Y., Ueki, S., Takeda, M., Kobayashi, Y., Tamaki, M., Moritoki, Y., *et al.* (2015) Functional Analysis of Free Fatty Acid Receptor GPR120 in Human Eosinophils: Implications in Metabolic Homeostasis. *PLoS One*, **10**(3), e0120386.
- 39) Takeda, M., Tanabe, M., Ito, W., Ueki, S., Konno, Y., Chihara, M., *et al.* (2013) Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. *Respirology*, **18**(5), 797-806.
- 40) Ueki, S., Oguma, M., Usami, A., Kamada, Y., Kato, H., Kamada, R., *et al.* (2009) Regulation of peroxisome

- proliferator-activated receptor-gamma expression in human eosinophils by estradiol. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **149 Suppl 1**, 51-56.
- 41) Tamaki, M., Konno, Y., Kobayashi, Y., Takeda, M., Itoga, M., Moritoki, Y., *et al.* (2014) Expression and functional roles of G-protein-coupled estrogen receptor (GPER) in human eosinophils. *Immunol. Lett.*, **160** (1), 72-78.
- 42) Itoga, M., Konno, Y., Moritoki, Y., Saito, Y., Ito, W., Tamaki, M., *et al.* (2015) G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Agonist Suppresses Airway Inflammation in a Mouse Model of Asthma through IL-10. *PLoS One.*, **10** (3), e0123210.
- 43) Kamada, Y., Kayaba, H., Ito, W., Ueki, S., Kobayashi, Y., Yamada, Y., *et al.* (2008) EG2 expressed by eosinophils as a clinically useful indicator of asthma. *Allergy Asthma Proc.*, **29** (6), 609-613.
- 44) Ito, W., Kobayashi, N., Takeda, M., Ueki, S., Kayaba, H., Nakamura, H., *et al.* (2011) Thioredoxin in allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **155 Suppl 1**, 142-146.
- 45) Kobayashi, N., Yamada, Y., Ito, W., Ueki, S., Kayaba, H., Nakamura, H., *et al.* (2009) Thioredoxin reduces C-C chemokine-induced chemotaxis of human eosinophils. *Allergy*, **64** (8), 1130-1135.
- 46) Ito, W., Tanigai, T., Ueki, S., Kayaba, H. and Chihara, J. (2010) Increased urinary biopyrrins in patients with asthma. *Allergy*, **65** (10), 1343-1344.
- 47) Akuthota, P., Carmo, L.A.S., Bonjour, K., Murphy, R.O., Silva, T.P., Gamalier, J.P., *et al.* (2016) Extracellular Microvesicle Production by Human Eosinophils Activated by "Inflammatory" Stimuli. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **4**.
- 48) 齋藤秀和, 植木重治, 本田耕平, 廣川 誠 (2017) 自然免疫における好酸球の役割. *アレルギーの臨床* **37** (3), 219-223.