

核内受容体による好酸球機能制御とその展望*

植木重治

秋田大学大学院医学系研究科感染・免疫アレルギー・病態検査学講座

(平成21年4月13日掲載決定)

Regulation of eosinophil functions by nuclear receptor and its perspective

Shigeharu Ueki

Department of Infection, Allergy, Clinical Immunology and Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Akita 010-8543, Japan

キーワード：核内受容体, アレルギー, 好酸球, PPAR, レチノイン酸

はじめに

現在、国民の3人に1人が何らかのアレルギーを有しているとされ、社会的な問題になっている。アレルギー疾患の本態は炎症であり、このよく知られた特徴は、流血中白血球分画で通常1～5%にすぎない好酸球が選択的に炎症組織に集簇することである。局所で活性化された好酸球は、非常に強い細胞障害性を有する顆粒蛋白を放出するほか、活性酸素、炎症性サイトカイン、ロイコトリエンなどのメディエーターを産生することで、アレルギー反応のeffector phaseにおける中心的な炎症細胞として機能している。また、代表的なアレルギー疾患である気管支喘息においては、難治化の原因とされる気道リモデリングの形成に、好酸球が密接に関与していることが明らかになっている。このような背景から、アレルギー疾患や好酸球増多性疾患の理解と治療への展開を考えていく上で、好酸球の活性化やその調節機構を解明することは非常に大きな意味を持っているといえる。事実、我々が臨床で遭遇するアレルギー患者は既に感作が成立しており、

effector phase をターゲットとした治療の有効性は歴史的にみても異論のないところである。

好酸球が発見されてから100年あまり経つが、細胞表面受容体に比較して脂溶性リガンドとその受容体である核内受容体に関する研究は非常に少ない。我々は核内受容体の中でも、特にステロイド受容体スーパーファミリーに属するPeroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) に注目して研究を行っている。PPARは1990年に発見された当初、生体内リガンドが不明のオーファン受容体だったが、のちにインスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン系の薬剤や、高脂血症薬であるフィブラート系の薬剤、長鎖脂肪酸をリガンドとすることが判明した。そして1990年代中頃から脂質・糖代謝の中心的な調節作用をもつことが明らかとなり、現在ではメタボリック症候群の治療ターゲットとして一躍脚光を浴びるに至っている。

ヒトPPARはPPAR α 、PPAR δ 、PPAR γ の3つのサブタイプがある。そのうちPPAR γ は脂肪細胞に強く発現するほか、単球・マクロファージ、リンパ球などの免疫担当細胞にも発現しており、炎症の制御に関わっていることが最近わかってきた。本稿では、PPAR γ による好酸球機能制御を中心に概説し、核内受容体リガンドのアレルギー疾患における展望を論じてみたい。

Correspondence : Shigeharu Ueki
Department of Infection, Allergy, Clinical Immunology and 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
* 第19回秋田医学会学術奨励賞

好酸球・アレルギーの病態における PPAR γ の発現と変化

ヒト末梢血から分離した好酸球は mRNA, 蛋白レベルで PPAR γ を発現している¹⁾. flow cytometer を用いて全血から好酸球を分画し, 透過処理して PPAR γ 発現を測定すると, 恒常的な発現が認められる²⁾. また, 少なくとも好酸球での局在は主に細胞質に認められ³⁾, ステロイド受容体と同様にアゴニスト刺激によって核内に移行すると考えられる.

生体内での PPAR γ 発現量の制御はいかに行われ, その意義は何なのだろうか? 面白いことに, 糖尿病に対して用いられる PPAR γ アゴニストの効果は男性に比較して女性で高く, 主要な副作用である浮腫の出現頻度も女性が3倍ほど高い. また, 脂肪細胞における PPAR γ 発現量は女性で高いという報告があることから, 我々は性ホルモンが PPAR γ 発現量に影響することを想定して, エストロゲンで分離好酸球を刺激した後の蛋白発現変化を検討した. その結果, in vitro ではエストロゲンによる発現量の増加が観察されたため, さらに性差がないかどうか検討した. しかしながら, 末梢血好酸球の PPAR γ 発現には性差を認めず, これは月経周期, 妊娠によっても明らかな差を認めなかった⁴⁾. このことから, 生体内で好酸球の PPAR γ 発現調節には, エストロゲンは直接影響していないようである.

一方, Benayoun らは免疫染色により気道組織の PPAR γ 発現を検討し, 好酸球のほか, 気道平滑筋・マクロファージに確認している⁵⁾. これによると, 健康者よりも気管支喘息患者で発現が亢進していることが報告されている. アレルギー炎症局所における主要な好酸球活性化因子のひとつは IL-5 だが, 少なくとも in vitro では好酸球の PPAR γ 発現に影響しない²⁾. 我々の検討からは, テオフィリンやプロカテロールといった気管支喘息に用いる薬剤が好酸球の PPAR γ 発現を増加させることから^{2,6)}, これらの薬剤が影響した可能性は考慮する必要がある.

喘息患者や鼻ポリープ組織ではステロイド治療後に PPAR γ の発現が減弱すると報告されているが, デキサメサゾンが好酸球の PPAR γ 発現を増強すること⁶⁾から考えると, 直接作用の可能性は少ないと思われる. また, 後述するが PPAR γ は基本的に抗炎症分子として働き, PPAR γ を遺伝子導入した喘息モデルマウスは気道炎症が抑制されるという報告⁷⁾からも, PPAR γ

の発現変化は炎症の自己制御に関わっていると考えるのが自然なように思われる.

生体内 PPAR γ リガンドとしての 15d-PGJ $_2$

Prostaglandin D $_2$ (PGD $_2$) は, 活性化した肥満細胞などから大量に産生され平滑筋収縮や血管透過性亢進をひき起こす, アレルギー性炎症の形成に重要なメディエーターである. PGD $_2$ の代謝産物である PGJ $_2$ ファミリーは, 構造に生理活性の強いシクロペンテン環を持ち, 抗腫瘍・抗ウイルス活性などをもつことが以前から知られていたものの, あまり研究の対象になっていなかった. しかし, 1995年に 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J $_2$ (15d-PGJ $_2$) が PPAR γ のリガンドになることを2つのグループが報告して以来, PPAR γ の生体内リガンドの有力候補として, その機能が重要な関心事となった. その後, μ M レベルの濃度の 15d-PGJ $_2$ は, 種々の免疫細胞に対して負の調節作用をもつことが基礎的な研究から明らかになった. このことは PGD $_2$ の持つ炎症促進作用が, その代謝産物である 15d-PGJ $_2$ によって収束するという恒常性維持のストーリーとして十分魅力的である. さらに, cyclooxygenase-2 (COX-2) 遺伝子の発現が PPAR γ によって制御されることが報告されたことから⁸⁾, PGD $_2$ をはじめとした Prostaglandin の feedback 機構を形成する可能性も注目されている. しかし最近になって, 体液中の 15d-PGJ $_2$ の濃度は非常に低い pM レベルと報告され, これまで知られていた μ M レベルでの PPAR γ への親和性と大きく乖離していることから, 生体内で PPAR γ のリガンドとはなり得ないという否定的な報告がなされ研究者の間で論点となった⁹⁾.

15d-PGJ $_2$ による好酸球機能制御

好酸球の局所への選択的な集簇には CC ケモカインである eotaxin が中心的な役割を果たしている. 我々は, 上述したような理由から in vitro で 15d-PGJ $_2$ の濃度を十分に変化させて好酸球に対する機能を検索した結果, 生体内濃度としても矛盾しない低濃度 (pM レベル) の 15d-PGJ $_2$ が, eotaxin に対する好酸球遊走を増強する効果を有していることを見いだした³⁾. この 15d-PGJ $_2$ による「プライミング効果」は, 20分ほどで認められ一過性であること, PPAR γ アンタゴニストにより解除されるが転写阻害薬では解除されないこ

とから、PPAR γ の結合を介するものの転写は利用しない nongenomic な機序が関与していると推測された。興味深いことに、 μM レベルの比較的高濃度の PPAR γ アゴニスト刺激は、逆に遊走の抑制に働くことも明らかになった^{1,3)}。

好酸球の eotaxin による遊走はその特異受容体 CCR3 を介しており、当研究室は以前の検討でこのシグナル経路を明らかにしている^{10,11)}。そこで、CCR3 のシグナル経路に 15d-PGJ₂ が影響を及ぼす可能性について検討した。その結果、MAP kinase (p38, ERK) のリン酸化に対して 15d-PGJ₂ は変化を及ぼさないものの、細胞内 Ca²⁺ 流入シグナルを増強させることがわかった。つまり、PPAR γ は核内移行せずに細胞質において Ca²⁺ シグナルを増強するようである。これ

らの結果から ① 生体内で 15d-PGJ₂ が機能的に active であること、② PPAR γ がリガンド刺激の強さにより biphasic な働きを持つこと、③ PPAR γ と膜受容体シグナルの細胞質での相互作用の存在、がそれぞれ示唆される。ここでの問題点は、ごく低濃度のアゴニストがどうやって PPAR に結合し機能するのか? という疑問だが、新しい実験手法などによりその詳細が徐々に明らかになりつつある^{12,13)}。

15d-PGJ₂ の作用機序として PPAR γ を介さない複数の経路があることも知られており、そのひとつは近年注目を集めている CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2) である。G 蛋白共役型受容体である CRTH2 は PGD₂ の受容体の一つで、好酸球・Th2 リンパ球・好塩基球に選択的に発

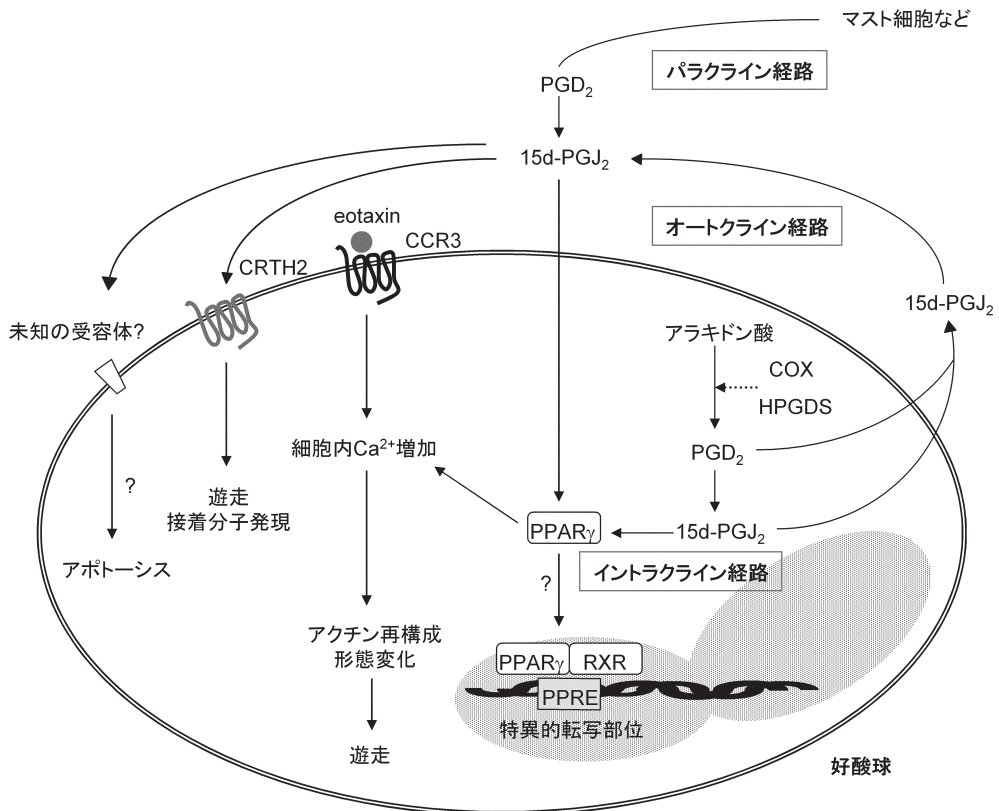


図1. 15d-PGJ₂による好酸球機能制御
PPAR γ の生体内リガンドとされる15d-PGJ₂は、好酸球に対してさまざまな作用経路を有していることがわかってきた。低濃度の15d-PGJ₂により刺激を受けたPPAR γ は、核内移行・転写を介さずに eotaxin による Ca²⁺ シグナルを速やかに増強し、遊走のプライミング効果を有している。また、15d-PGJ₂はオートクライン、パラクライン、イントラクラインに好酸球に作用していることが想定される。

現し、アレルギー性炎症の増悪に関与している。15d-PGJ₂ は nM ~ μM の濃度で CRTH2 を介し好酸球の遊走活性を有しているほか、CD11b の発現増強を誘導するなど好酸球に対して活性化に働く。一方、μM レベルの 15d-PGJ₂ は PPAR_γ 非依存的に好酸球のアポトーシスを誘導するが、これには NFκB の関与が示唆されている。このように、15d-PGJ₂ はその濃度や細胞の状態によって異なる作用機序・機能を有した興味深いメディエーターである (図 1, 文献 14 を改変)。

PGD₂ が多量に産生されるアレルギー性炎症部位において、その代謝産物である 15d-PGJ₂ は生体内リガンドの有力候補である。しかし、PPAR は多様な物質がリガンドになるほか、アレルギー性炎症局所での実際の濃度は検討されていないことから、生体内での

PPAR_γ 活性化の主役は何かという点は議論の余地がある。

PPAR_γ アゴニストによる好酸球機能の抑制

これまでの基礎的な検討の多くが、チアゾリジン系の PPAR_γ アゴニストはその治療濃度域と考えられる μM レベルで細胞の活性化を抑制することを示している。好酸球では、前述したように PPAR_γ の弱い刺激は遊走を増強する可能性があるが、強い PPAR_γ 刺激は好酸球の遊走を抑制する。遊走以外にも、μM レベルのチアゾリジン系の薬剤は、好酸球に対して直接アポトーシスを誘導しないが、分化・生存延長に必須のサイトカインである IL-5 とともに培養した好酸球に

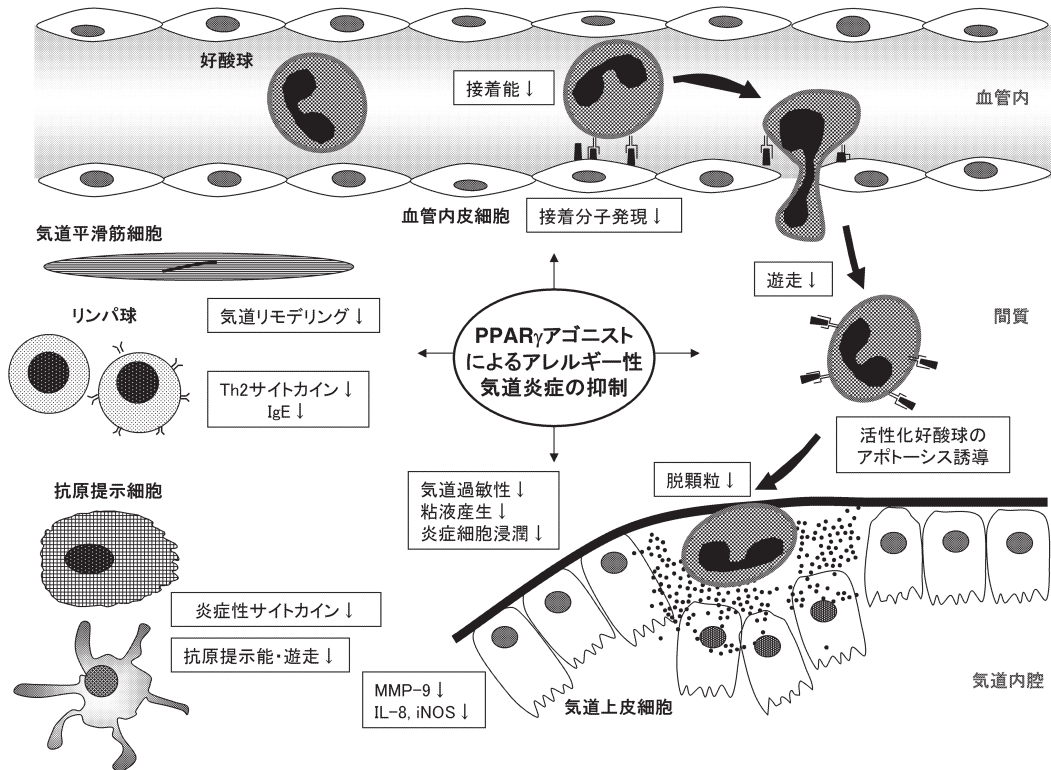


図 2. アレルギー性気道炎症に対する PPAR_γ アゴニストの効果

気管支喘息を例にとり、好酸球を中心としたアレルギー性炎症に対して、生体外から PPAR_γ アゴニストを投与した場合の効果と想定される作用機序を模式図で示した。さまざまな免疫細胞や気道上皮細胞などの構造細胞にも PPAR_γ が発現している。これらの細胞の機能やサイトカインによる活性化は PPAR_γ アゴニストにより抑制され、炎症は沈静化する。好酸球に対して、PPAR_γ アゴニストは直接作用して血管内から気道への移行、組織障害性を抑制する。

対してはアポトーシスを誘導する¹⁾。同様に、IL-5により誘導される好酸球の活性化マーカー CD69 の発現や、脱顆粒も PPAR γ 依存的に抑制される¹⁵⁾。

一方、好酸球の β インテグリンと VCAM-1, ICAM-1 といった接着分子を介した血管内皮細胞への接着は、好酸球の遊走における足場として、また好酸球活性化のトリガーの一つとして重要な役割を担っている¹⁶⁾。PPAR γ は接着分子の血管内皮細胞での発現抑制にも関与するほか、eotaxin によってもたらされる好酸球の ICAM-1 への接着能増強効果を抑制する¹⁷⁾。

これらの知見は、好酸球の接着→遊走→脱顆粒というエフェクター細胞としての働きの各場面で、PPAR γ アゴニストが抑制的なポテンシャルを持っていることを示唆する(図2, 文献18を改変)。また、ケモカイン・サイトカインによって刺激を受けていない好酸球に対してほとんど影響しないことは、アゴニストの治療応用を考える上で重要な点と考えられる。

アレルギー疾患治療薬としての PPAR γ アゴニスト

アレルギー性炎症の形成に関わる気道上皮細胞、気道平滑筋細胞、樹状細胞、リンパ球などといった細胞に対しても、PPAR γ アゴニストは炎症反応の抑制に働くという知見が集積している。また、*in vivo* の検討では、2003年以降、気管支喘息モデルマウスに PPAR γ アゴニストを投与した研究が複数の施設から報告され、吸入、全身投与のいずれもが効果を認めている。このように PPAR γ アゴニストは、アレルギー疾患治療の新しい治療オプションとして非常に魅力的である。

核内受容体をターゲットとした副腎皮質ステロイド薬は、その強力な抗炎症作用から、免疫・アレルギー疾患の治療に必要不可欠である。特に気管支喘息治療は、吸入ステロイドの普及により大きな進歩を遂げた。しかし今なお、本邦では年間2,500人以上の喘息死が報告され、ステロイドに抵抗する難治性喘息の存在や、全身性ステロイド投与による二次性糖尿病や高脂血症の発生が問題となっている。これまでに蓄積されてきたエビデンスからも、アレルギーという状況下で、合成アゴニストにより強い刺激を受けた PPAR γ が炎症の沈静化に働くのは間違いなさそうである。現在のところ、PPAR γ アゴニストの気管支喘息に対する臨床効果については、検索しうる限り case report のみで

あり、質の高い臨床試験が今後の課題である。また、気管支喘息治療においては、副作用軽減のためにも吸入投与できる製剤の開発が望まれるところである。

レチノイン酸受容体と好酸球性炎症

PPAR は、そのリガンド刺激により retinoid X receptor (RXR) とヘテロダイマーを形成して転写因子として機能する。RXR はビタミン A の誘導体である 9-シスレチノイン酸を受容することから、RXR 側へのリガンド刺激が好酸球の機能に与える影響についても興味深いところである。

食餌から摂取されたビタミン A は、生体内で主に肝臓にレチノールとして貯蔵されるが、主要な生物学的活性はレチノイン酸に変換されることで発揮される。レチノイン酸は皮膚や網膜、肺の発達・恒常性維持において重要な役割を担うほか、免疫細胞の分化と正常な発達にも重要なことも以前から知られている。例えば、発展途上国のビタミン A 欠乏症は乳幼児の感染性下痢症による死亡率を高め、ビタミン A 投与がこのリスクを減少させる。また、レチノイン酸は顆粒球の分化にも必須で、急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法に広く用いられている。

我々は、ヒト好酸球における RXR の機能解析を行う過程で、9-シスレチノイン酸や全トランスレチノイン酸 (ATRA) が、好酸球の強力なアポトーシス抑制因子であることを見いだした¹⁹⁾。これはレチノイン酸の受容体である RAR (retinoic acid receptor) と RXR を介しており、レチノイン酸はアポトーシス実行に重要な役割を持つ caspase-3 の遺伝子発現とそのプロテアーゼ活性を抑制していた。さらに、gene array や protein array による検索から、レチノイン酸は好酸球からの VEGF, M-CSF, MCP-1 の産生を誘導することも判明した。これは、レチノイン酸が、①顆粒球分化段階ではむしろ好中球への分化を促進するにもかかわらず、成熟好酸球に対しては強力な生存延長作用を持ち、細胞の恒常性維持に関与している、②好酸球の生存延長と炎症促進性のサイトカイン・ケモカインの産生を誘導してアレルギー性炎症の形成に寄与している、という可能性をはじめて示したという点で重要な知見と考えている。

近年、レチノイン酸の免疫調節機構に関する重要な発見が相次いでいる。例えば、局所で樹状細胞から産生されるレチノイン酸は、T細胞の分化やホーミング

(24)

核内受容体による好酸球機能制御とその展望

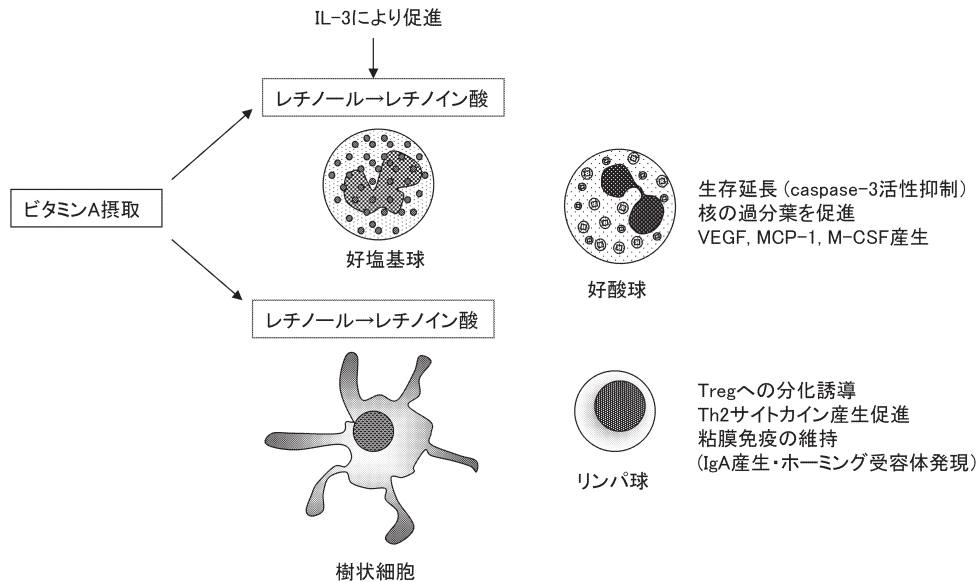


図3. レチノイン酸と免疫細胞の関わり

レチノイン酸はヒト好酸球に対し、その核内受容体 RAR, RXR を介して強力な生存延長作用を有する。経口摂取されたビタミン A はレチノールとして貯蔵されるが、局所で好塩基球や樹状細胞の持つ酵素により主要な活性体であるレチノイン酸へと変換され、好酸球性炎症の維持、リンパ球の機能発揮に重要な役割を担っていると考えられる。

に決定的な役割を持っている。また、マスト細胞から産生される IL-3 によって刺激された好塩基球は、レチノイン酸を産生して近傍の T 細胞から IL-4 を産生させる。これらのことから、レチノイン酸は生体内においてアレルギー性炎症を構成するリンパ球、好酸球をメンテナンスするメディエーターとして働いており、過剰なビタミン A 摂取はアレルギー免疫反応を修飾している可能性がある (図 3, 文献 20 より引用改変)。ごく最近、4 歳までの過剰なビタミン A 摂取がアレルギー疾患のリスク因子であることが示されたが²¹⁾、これはひとつの傍証として興味深い。

おわりに

ここでは核内受容体リガンドによる好酸球機能制御、その展望について概説を試みた。脂溶性リガンドは、それを受容する核内受容体によって遺伝情報を引き出す「鍵」とされ、疾患治療薬としての可能性も高い。また、いわゆる環境ホルモン、食事の脂質・脂溶性ビタミンなどは、核内受容体を介して人体にさまざまな影響を及ぼしていると考えられる。生活環境・

習慣の変化とアレルギー疾患の増加を考えていく上でも、核内受容体という切り口からは、まだまだ多くのことが学べるのではないかと感じている。

謝 辞

これまでの研究活動を支え、指導して頂いた茆原順一教授はじめ、感染・免疫アレルギー・病態検査学講座の先生方、中央検査部の皆様に深く感謝致します。

参考文献

- 1) Ueki, S., Adachi, T., Bourdeaux, J., Oyamada, H., Yamada, Y., Hamada, K., Kanda, A., Kayaba, H. and Chihara, J. (2003) Expression of PPAR γ in eosinophils and its functional role in survival and chemotaxis. *Immunol. Lett.*, **86**, 183-189.
- 2) Ueki, S., Usami, A., Oyamada, H., Saito, N., Chiba, T., Mahemuti, G., Ito, W., Kato, H., Kayaba, H. and Chihara, J. (2006) Procaterol upregulates peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in hu-

- man eosinophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **140**, 35-41.
- 3) Kobayashi, Y., Ueki, S., Mahemuti, G., Chiba, T., Oyamada, H., Saito, N., Kanda, A., Kayaba, H. and Chihara, J. (2005) Physiological levels of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 prime eotaxin-induced chemotaxis on human eosinophils through peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligation. *J. Immunol.*, **175**, 5744-5750.
 - 4) Ueki, S., Oguma, M., Usami, A., Kamada, Y., Kato, H., Kamada, R., Takeda, M., Ito, W., Tanigai, T., Kayaba, H. and Chihara, J. (2009) Regulator of peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in human eosinophils by estradiol. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, (in press)
 - 5) Benayoun, L., Letuve, S., Druihe, A., Boczkowski, J., Dombret, M.C., Mechighel, P., Megret, J., Leseche, G., Aubier, M. and Pretolani, M. (2001) Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression in human asthmatic airways : relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **164**, 1487-1494.
 - 6) Usami, A., Ueki, S., Ito, W. *et al.* (2006) Theophylline and dexamethasone induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in human eosinophils. *Pharmacology*, **77**, 33-37.
 - 7) Lee, K.S., Park, S.J., Hwang, P.H., Yi, H.K., Song, C.H., Chai, O.H., Kim, J.S., Lee, M.K. and Lee, Y.C. (2005) PPAR- γ modulates allergic inflammation through up-regulation of PTEN. *FASEB J.*, **19**, 1033-1035.
 - 8) Inoue, H., Tanabe, T. and Umesono, K. (2000) Feedback control of cyclooxygenase-2 expression through PPAR γ . *J. Biol. Chem.*, **275**, 28028-28032.
 - 9) Bell-Parikh, L.C., Ide, T., Lawson, J.A., McNamara, P., Reilly, M. and FitzGerald, G.A. (2003) Biosynthesis of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 and the ligation of PPAR γ . *J. Clin. Invest.*, **112**, 945-955.
 - 10) Adachi, T., Vita, R., Sannohe, S., Stafford, S., Alam, R., Kayaba, H. and Chihara, J. (2001) The functional role of rho and rho-associated coiled-coil forming protein kinase in eotaxin signaling of eosinophils. *J. Immunol.*, **167**, 4609-4615.
 - 11) Adachi, T., Stafford, S., Kayaba, H., Chihara, J. and Alam, R. (2003) Myosin light chain kinase mediates eosinophil chemotaxis in a mitogen-activated protein kinase-dependent manner. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 113-116.
 - 12) Shiraki, T., Kodama, T.S., Shiki, S., Nakagawa, T. and Jingami, H. (2006) Spectroscopic analyses of the binding kinetics of 15d-PG J_2 to the PPAR γ ligand-binding domain by multi-wavelength global fitting. *Biochem. J.*, **393** (Pt 3), 749-755.
 - 13) Hostetler, H.A., Petrescu, A.D., Kier, A.B. and Schroeder, F. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha interacts with high affinity and is conformationally responsive to endogenous ligands. *J. Biol. Chem.*, **280**, 18667-18682.
 - 14) Ueki, S., Kato, H., Kobayashi, Y., Ito, Y., Adachi, T., Nagase, H., Ohta, K., Kayaba, H. and Chihara, J. (2007) Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 (15d-PG J_2) on human eosinophil functions. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **143** (S1), 15-22.
 - 15) Matsuwaki, Y., Ueki, S., Adachi, T., Oyamada, H., Kamada, Y., Yamaguchi, K., Kanda, A., Hamada, K., Kayaba, H. and Chihara, J. (2005) The synthetic PPAR γ agonist troglitazone inhibits IL-5-induced CD69 upregulation and eosinophil-derived neurotoxin release from eosinophils. *Pharmacology*, **74**, 169-173.
 - 16) Ueki, S., Kihara, J., Kato, H., Ito, W., Takeda, M., Kobayashi, Y., Kayaba, H. and Chihara, J. (2009) Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) induces human eosinophil migration. *Allergy*, **64**, 718-724.
 - 17) Hirasawa, H., Chiba, T., Ueki, S., Kamada, Y., Ito, W., Takeda, M., Fujita, M., Kato, H., Kayaba, H. and Chihara, J. (2008) The synthetic PPAR γ agonist troglitazone inhibits eotaxin-enhanced eosinophil adhesion to ICAM-1-coated plates. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **146** (S1), 11-15.
 - 18) Ueki, S., Matsuwaki, Y., Kayaba, H., Oyamada, H., Kanda, A., Usami, A., Saito, N. and Chihara, J. (2004) Peroxisome proliferator-activated receptor γ regulates eosinophil functions : a new therapeutic target for allergic airway inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **134** (S1), 30-36.
 - 19) Ueki, S., Mahemuti, G., Oyamada, H. *et al.* (2008) Retinoic acids are potent inhibitors of spontaneous human eosinophil apoptosis. *J. Immunol.*, **181**, 7689-7698.

(26)

核内受容体による好酸球機能制御とその展望

- 20) 植木重治, 荏原順一 (2009) 生活環境習慣と好酸球性炎症—食生活・過栄養に関連する好酸球機能調節因子—. *臨床免疫・アレルギー科*, **51**, 288-294.
- 21) Kull, I., Bergström, A., Melén, E., Lilja, G., van

Hage, M., Pershagen, G. and Wickman, M. (2006) Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **118**, 1299-1304.