

接触皮膚炎におけるプロスタグランジン受容体の機能と創薬への応用

森本和志,^{*,a,b} 土屋創健,^b 杉本幸彦^b

Functions of Prostaglandin Receptors in Contact Dermatitis and Application to Drug Discovery

Kazushi Morimoto,^{*,a,b} Soken Tsuchiya,^b and Yukihiro Sugimoto^b

^aDepartment of Physiological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University; 46-29 Shimoadachi-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan; and ^bDepartment of Pharmaceutical Biochemistry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University; 5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto 862-0973, Japan.

(Received July 30, 2012)

Contact dermatitis is an inflammatory skin disease caused by toxic factors that activate the skin innate immunity (irritant contact dermatitis) or by a T cell-mediated hypersensitivity reaction (allergic contact dermatitis). These inflammatory skin diseases are sometimes still not easy to control. Therefore, the development of new effective drugs with fewer side effects is anticipated. In the skin under pathophysiological conditions, multiple prostaglandins are produced and their receptors are expressed in time- and/or cell-dependent manners. However, the precise role of prostaglandins and their receptors in contact dermatitis has not been fully understood. Recently, studies using mice with a disruption of each prostaglandin receptor gene, as well as receptor-selective compounds revealed that prostaglandin receptors have manifold functions, sometimes resulting in opposite outcomes. Here, we review new advances in the roles of prostaglandin receptors in contact hypersensitivity as a cutaneous immune response model, and also discuss the clinical potentials of receptor-selective drugs.

Key words—prostaglandin; contact dermatitis; contact hypersensitivity; dendritic cell; T cell; keratinocyte

1. はじめに

皮膚は、表皮、真皮、皮下組織の3層構造で構成される。表皮は、角質層などさらに4層で構成され、外界との物理的バリアーとして働く。一方、真皮には樹状細胞 (dendritic cell; DC) やマスト細胞といった常在性の免疫細胞が存在し、これらが微生物等の異物の侵入から生体を防御するために機能している。接触皮膚炎は、皮膚における代表的な炎症性疾患の1つであり、一次刺激性接触皮膚炎 (irritant contact dermatitis; ICD) と、アレルギー性接触皮膚炎 (allergic contact dermatitis; ACD) に大別される。ICDは、生体異物自体の持つ皮膚への毒

性が原因であり、原因物質の皮膚への接触によって誘発され、急性の自然免疫応答に基づく。一方、ACDは、IV型遅延型アレルギーの一種であり、職業的な皮膚病の主因となっている。¹⁾

近年、細胞膜リン脂質から産生される生理活性脂質の一種であるプロスタグランジン (prostaglandin; PG) 類が、それぞれその特異的受容体を介してACDの発症・慢性化に極めて重要な役割を担うことが次々と明らかとなっていった。そこで本稿では、まず接触過敏症 (contact hypersensitivity; CHS) モデルを題材にACDについて概説するとともに、PG受容体の欠損マウスや特異的アゴニスト・アンタゴニストを用いて明らかとなった、ACDにおけるPGの最新の知見を概説し、PGの皮膚免疫における意義と創薬標的としての有用性・方向性に関して議論したい。

2. CHSモデルについて

ACDの実験モデルとして、dinitrofluorobenzene (DNFB), fluorescein isothiocyanate (FITC), oxazo-

The authors declare no conflict of interest.

^a京都大学大学院薬学研究科生体情報制御学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29), ^b熊本大学大学院生命科学研究部薬学生化学分野 (〒862-0973 熊本市中央区大江本町5-1)

*e-mail: morimoto.kazushi.87m@st.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第132年会シンポジウムS01で発表したものを中心に記述したものである。

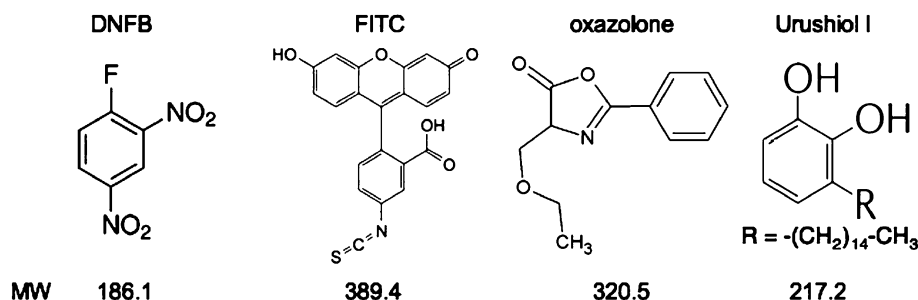


Fig. 1. Representative Haptens Used in a CHS Model

Molecular weights of representative haptens are less than 500. Hydrophobic groups are needed to penetrate through the stratum corneum barrier, and an electrophilic group is indispensable for binding with the nucleophilic residues of cutaneous proteins. MW, molecular weight.

lone, urushiol (Fig. 1) などの化学的に反応性の高い有機低分子をハプテンとして用いた CHS モデルマウスが多用されている。²⁾ 本モデルでは、まず、有機溶媒に溶かした上述のハプテンを除毛したマウス腹部又は背部に塗布する。これらのハプテンが、皮膚表皮の角質層を透過して自己タンパク質に共有結合することにより免疫原性を獲得し、炎症性サイトカイン産生などの種々の応答を誘導する。その際、上述の抗原を貪食した DC が活性化を伴って所属リンパ節へ遊走し、抗原提示を行うことによりナイーブ T 細胞をエフェクター T 細胞へと成熟させるとともに、その細胞増殖を誘導する（感作期）。次に、5-6 日後、今度は耳にハプテンを塗布することにより、抗原特異的な CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte; CTL）がケラチノサイト等の皮膚細胞・組織を攻撃し、炎症が惹起される（誘発期）。一方、本 CHS モデルの感作期・部位において観察される急性の炎症・皮膚炎は、まさに ICD の実験モデルとして用いられる。近年、ICD における免疫応答が CHS モデルにおける感作の成立に大きく寄与すること、すなわち、炎症性サイトカインによる DC 活性化や ICD 反応の強さが CHS 応答全体の重症度を担っていることが示された。^{1,2)}

3. PG とその特異的受容体

PG は、細胞膜リン脂質から切り出されたアラキドン酸を基質として、シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase; COX）を律速酵素として産生される一群の生理活性脂質の総称である。アスピリンに代表される non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) は COX の特異的阻害剤である。³⁾ 産生される主要な PG として、PGE₂, PGD₂, PGI₂, PGF_{2α},

thromboxane (TX) A₂ の 5 種が存在し、それぞれオータコイドとして近傍の細胞膜表面上に存在する特異的受容体（EP1, EP2, EP3, EP4, DP, CRTH2, IP, FP, TP）に作用することで効果を発揮する（Fig. 2）。これらはすべて 7 回膜貫通型の G protein-coupled receptor (GPCR) であり，chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells（CRTH2）を除く 8 種類の受容体は 1 次構造上のホモロジーが高く、共通の遺伝子から進化してきたと考えられる。一方、CRTH2 は、むしろケモカイン受容体に近く、元々は全く異なる物質をリガンドとしていた受容体が進化の過程で PGD₂ をリガンドとするようになったと考えられる。EP2, EP4, DP, IP は G_s に共役しアデニル酸シクラーゼの活性化を、FP, TP は G_q に共役し Ca²⁺ 動員系を、EP3, CRTH2 は G_i に共役しアデニル酸シクラーゼの抑制及び Ca²⁺ 動員系を主に伝達する。こうした受容体の多様性が、PG の多様な生理作用の一因であると考えられており、なかでも 4 種類の受容体の存在が、PGE₂ の作用機序を複雑にしている。

4. PGE 受容体

4-1. DC における PGE 受容体の機能・役割

DC の活性化、遊走は、ACD におけるアレルギー応答の成立のみならず、病原体への免疫反応を開始する重要なステップである。これまで、*in vitro* で DC が PGE₂ を産生すること⁴⁾や、PGE₂ が DC の遊走を促進すること⁵⁾が報告されたが、ACD 下の DC における PGE₂ の生理的意義及び各種 PGE 受容体の機能・役割については明らかでなかった。ランゲルハンス細胞や脾臓の DC は、EP1, EP2, EP3, EP4 のすべてのサブタイプを発現する。Kabashima らは、各受容体欠損マウスを用いて、*in*

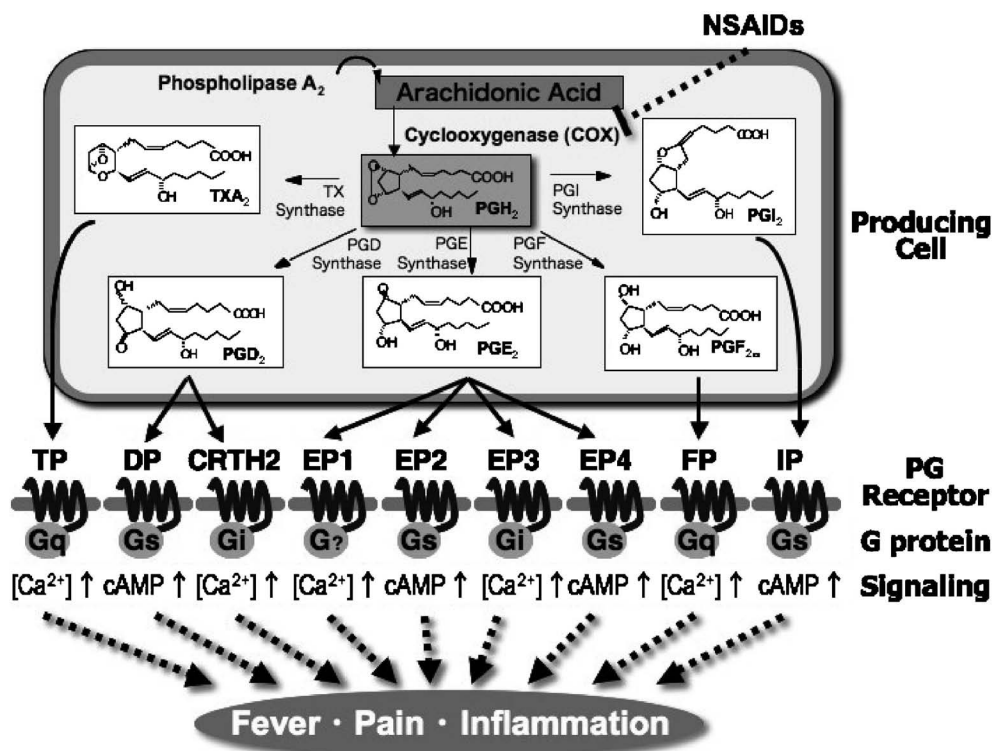


Fig. 2. PG Synthesis and Cognate Receptor Signaling

vivo における DC 遊走に対する PGE_2 の作用を調べた。食食した DC をトレースするため、蛍光物質である FITC (Fig. 1) を塗布し、FITC 陽性 DC のリンパ節移行を調べたところ、4 種の欠損マウスのうち EP4 欠損マウスにおいてのみリンパ節移行 DC 数が減少した。⁶⁾ DC のリンパ節遊走には IV 型コラーゲンを分解する matrix metalloproteinase (MMP)-2 や MMP-9 が重要な役割を担う。Yen らは、MMPs に対する PGE_2 の効果を調べた。⁷⁾ その結果、 PGE_2 は MMP-9 の発現を亢進し、MMP-9 阻害剤処理マウスや MMP-9 欠損マウスでは PGE_2 の効果がみられなかった。さらに、この PGE_2 の作用は、cAMP-PKA (protein kinase A)/PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-ERK (extracellular signal-regulated kinase) 経路及び cAMP-JNK (c-Jun N-terminal kinase) 経路を介していた。⁸⁾ すなわち、 PGE_2 -EP4 は、cAMP 産生を介して MMP-9 の発現を亢進し、細胞外マトリックスの分解を促すことで DC 遊走を促進し、CHS における感作成立を促進すると考えられた。実際、EP4 欠損マウスに CHS モデルを適用したところ、野生型マウスと比較して誘発期における炎症反応が顕著に減弱していた。⁶⁾ さ

に、感作期に EP4 アンタゴニストを投与すると CHS 反応が抑制されたが、誘発期では効果を示さなかったことから、EP4 は主に感作期特異的に CHS 反応を促進することが明らかとなった。一方、EP4 アゴニストは皮膚組織内の活性化 DC の割合を高めるという知見もあり、⁶⁾ EP4 は DC の遊走のみならず活性化にも寄与するのかもしれない。

4-2. T 細胞における PGE_2 受容体の機能・役割

ヘルパー T 細胞は、自身が産生する特徴的なサイトカインによって大きく分類される。Th1 細胞は IFN (interferon)- γ を産生、Th2 細胞は IL-4, IL-5, IL-13 を産生、Th17 細胞は IL-17 を産生する。CHS 反応は、CD8 陽性 CTL による細胞性免疫を介した免疫応答であり、IFN- γ 受容体や IL-17 の欠損マウスで反応が減弱することから、Th1 及び Th17 細胞がその病態形成に必須と考えられている。⁹⁾

これまで PGE_2 は、cAMP 産生を介して Th1 分化を抑制すると考えられてきたが、*in vivo* で再現された例はほとんどなかった。そこで Yao らは、T 細胞分化に与える PGE_2 の役割を調べるため、抗 CD3/CD28 抗体による T cell receptor (TCR) 活性

化系を用いて、PGE₂ 作用に対する CD28 抗体濃度の影響を調べた。¹⁰⁾ その結果、PGE₂ は、CD28 抗体の濃度が低い際には Th1 分化を抑制したが、CD28 抗体が高濃度になるとむしろ Th1 分化を促進した。この作用は EP2 又は EP4 特異的アゴニストで再現され、PI3K 阻害剤の添加により抑制された。実際、EP4 による DC の遊走促進を抑えないよう、感作 24 時間後に EP4 アンタゴニストを投与したところ、CHS の浮腫は減弱し、Th1 サイトカイン産生は減少した。したがって、PGE₂ は、TCR シグナルの強弱に依存して、Th1 応答を促進あるいは抑制することがわかった。

T 細胞には、cAMP 系に共役する EP2/EP4 に加えて、Ca²⁺ 動員系に共役する EP1 も発現する。Nagamachi らは、T 細胞分化における EP1 の機能を解析した。¹¹⁾ EP1 欠損マウスに CHS モデルを適用したところ、野生型マウスに比べて炎症が減弱した。またこれは、野生型マウスへの EP1 アンタゴニスト投与で再現され、この作用は感作時に特異的であった。実際、EP1 欠損マウスでは DNFB 感作後のリンパ節細胞における IFN- γ 産生が減少していた。すなわち、EP2、EP4 に加え、EP1 も CHS モデルの感作期において Th1 分化を促進し、CHS 応答を亢進させることが明らかとなった。

それでは、Th17 細胞に対する PGE₂ の役割はどうか？ Th17 細胞は、抗原提示の際に活性化された DC 等から分泌される IL-23 によって増殖が促される。Yao らは、DC の産生する PGE₂ が自身の EP4 に作用し、exchange proteins activated by cAMP (Epac) 経路を介して IL-23 産生を促進することを見出した。¹⁰⁾ さらに PGE₂ は、Th17 細胞の EP2/EP4 にも作用し、cAMP-PKA 経路を介して IL-23 依存性の増殖を促進した。すなわち、PGE₂ は、以下のような多段階で T 細胞に作用し、CHS の感作を亢進することになる。① EP1/EP2/EP4 を介する Th1 分化促進、② EP2/EP4 を介する Th17 増殖促進、③ EP4 を介する DC からの IL-23 産生亢進。

4-3. ケラチノサイトにおける PGE 受容体の機能・役割 CHS モデルの誘発期においては、皮膚組織が CTL から攻撃を受けることで炎症が惹起され、種々のサイトカインの産生や免疫細胞の浸潤が誘導される。Honda らは CHS モデルにおける

EP3 の役割を解析した。¹²⁾ まず、CHS 誘発期に EP3 アゴニストを背部に皮下投与したところ、炎症が減弱した。さらに局所投与や骨髄移植を用いた検討の結果、EP3 は免疫細胞以外の細胞で炎症抑制効果を発揮するものと考えられた。そこで、EP3 発現細胞を調べたところ、keratin 5 陽性細胞に EP3 の共発現がみられたことから、EP3 はケラチノサイトに発現することがわかった。本細胞での EP3 の炎症抑制メカニズムを調べるため、誘発期の耳介組織をマイクロアレイ解析したところ、EP3 はケモカイン CXCL1 の発現を低下させることを見出した。CXCL1 は、CXCR2 受容体に作用し好中球の遊走を促すケモカインであることから、EP3 アゴニスト投与マウスの耳介組織を調べたところ、浸潤好中球数が低下していた。逆に、EP3 欠損マウスでは DNFB 反復塗布による CHS 応答が亢進しており、EP3 はケラチノサイトからの CXCL1 分泌を抑制することで、好中球の浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮するものと考えられた。

5. DP と CRTH2 の機能・役割

喘息患者の気管支肺胞洗浄液中には大量の PGD₂ が検出されること¹³⁾や、PGD₂ 合成酵素のトランスジェニックマウスでは喘息症状が悪化すること¹⁴⁾などから、PGD₂ は炎症を増強すると考えられてきた。しかしながら、皮膚免疫における PGD₂ やその受容体の機能・役割は不明であった。Angeli らは蠕虫の一種である *Schistosoma mansoni* 感染モデルにおいて、寄生虫から産生された PGD₂ が DC の遊走を阻害することを見出した。¹⁵⁾ さらにこの寄生虫感染による DC 遊走阻害は、DP アンタゴニスト投与¹⁵⁾や DP 欠損マウス¹⁶⁾で抑制されたことから、PGD₂ は DP を介して DC の遊走を抑制することが明らかとなった。そこで、CHS モデルの感作期に DP アゴニストを投与したところ、皮膚の腫脹が抑制された。¹⁵⁾ さらに、DP 欠損マウスに CHS モデルを適用したところ、耳介の腫脹が亢進した。¹⁷⁾ したがって、PGD₂ は DC の DP に作用して遊走を抑え、炎症の抑制に係わるものと考えられる。

一方、CRTH2 は、好酸球や好塩基球、Th2 細胞に発現しケモタキシスを誘導する。しかし皮膚組織や CHS モデルにおいて CRTH2 がどのような機能・役割を担っているのかは不明であった。Takeshita らは、CRTH2 アゴニストをマウス皮内

に投与すると血管透過性の亢進及び好中球の浸潤が誘導されること、この効果は CRTH2 アンタゴニストで阻害されることを見出した。¹⁸⁾ CRTH2 は、好中球にも高発現することから、本受容体は好中球のリクルートに関与すると考えられた。実際、CHS モデルの誘発期に CRTH2 アンタゴニストを投与すると耳介の腫脹及び好中球の浸潤が減弱し、¹⁸⁾ さらに CRTH2 欠損マウスでは CHS 反応が減弱していた。¹⁷⁾ したがって、CRTH2 は、CHS の誘発期炎症を促進しており、これは好中球の浸潤促進を介すると考えられた。

6. IP の機能・役割

PGI₂ 誘導体は、*in vitro* で Th1 及び Th2 細胞のサイトカイン産生を抑制すること、¹⁹⁾ *in vivo* で DC の成熟や遊走を抑制して炎症を軽減させること²⁰⁾ から、IP 受容体は免疫を抑制すると考えられてきたが、皮膚免疫における機能・役割は不明であった。Nakajima らは IP 欠損マウスに CHS モデルを適用したところ、炎症は減弱していた。²¹⁾ このとき、DC の所属リンパ節への遊走に差はなかったが、リンパ節細胞の IFN- γ 産生が IP 欠損で減少した。さらに *in vitro* の分化系において、PGI₂ 誘導体は cAMP-PKA 経路を介して Th1 分化を促進、Th2 分化を抑制したことから、IP はナイーブ T 細胞に作用して、Th1/Th2 バランスを Th1 に偏らせると考えられた。

7. TP の機能・役割

胸腺や脾臓で TP が発現すること、単球やマクロファージには TXA₂ 合成酵素が発現し、活性化に伴い TXA₂ を放出することから、TP もまた ACD に関与する可能性が予想された。Kabashima らは TP 欠損マウスの免疫細胞を調べたところ、TP 欠損では（若年では変わらないが）加齢に伴いリンパ節の腫大と T 細胞及び B 細胞数の増加がみられた。²²⁾ さらに *in vitro* において、TP アゴニスト存在下で抗原提示を行うと T 細胞の増殖は抑制されたことから、TP は抗原提示時の T 細胞活性化を抑制していると考えられた。実際、TP 欠損マウスに CHS モデルを適用したところ、所属リンパ節の T 細胞数が増加し、耳介の腫脹が亢進していた。T 細胞と DC の相互作用には lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 と intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 を介した細胞接着が重要であ

り、これは極性化したアクチン骨格により維持される。PMA で T 細胞を処理すると LFA-1 が活性化し、ICAM-1 コートプレートへの接着が亢進するが、TP アゴニストはアクチン骨格を均一化させ、細胞を収縮させることで ICAM への接着を減弱させた。さらに、TP アゴニストは T 細胞に対して、その濃度勾配に依存しないランダムな細胞運動を引き起こすことで、DC と T 細胞の相互作用を弱めていることが示された。のちに Herroeder らは、T 細胞特異的な G α_{12} /G α_{13} 二重欠損マウスでも TP 欠損マウスと同様の表現型が観察されること、また TP アゴニストの効果は G α_{12} /G α_{13} 二重欠損マウス由来 T 細胞ではみられないことを報告しており、²³⁾ *in vivo* で TP は、Gq 共役による Ca²⁺ 動員系のみならず、G α_{12} /G α_{13} -RhoA 系を動かすことが示された。

8. ICD と PG

ICD はあらゆる物質によって惹起され得るが、一般的によく問題になるのは暴露される機会・頻度の多い洗剤や化粧品である。²⁾ 事実、洗剤や化粧品には sodium dodecyl sulfate (SDS) を始めとした種々の界面活性剤が含有される。健常人に対する SDS 等の界面活性剤のパッチテストが行われ、界面活性剤の種類、PG 産生、そして皮膚紅斑との三者間に相関があることが報告されている。²⁴⁾ 実際、DC を SDS で処理すると PGD₂ を産生するという知見もみられ、²⁵⁾ たいへん興味深い。一方、アラキドン酸を皮膚に塗布すると PG が合成されるとともに、発赤や浮腫などの急性の炎症症状が惹起される。COX の阻害剤投与²⁶⁾ や COX-1 欠損マウス²⁷⁾ において発赤や浮腫の度合いが減弱することから、アラキドン酸による炎症反応は少なくとも PG を介している。したがって、PG が ICD における急性炎症惹起に重要な役割を担う可能性が十分考えられる。近年、急性炎症 (ICD) が、ACD の感作の成立すなわちアレルギーの成因となり得ることが注目を集めており、PG は急性炎症 (ICD) から遅延型の獲得免疫 (ACD) にまで幅広く接触性皮膚炎に影響するのかもしれない。しかしながら、ICD に関与する PG の種類や受容体、PG 合成酵素・受容体発現細胞といった詳細な分子機構はいまだ不明である。現在、筆者らは、こうした点が ICD、ひいては ACD の予防に重要であると考え、アラキドン酸炎症モデルに関与する受容体の同定とその分子機構

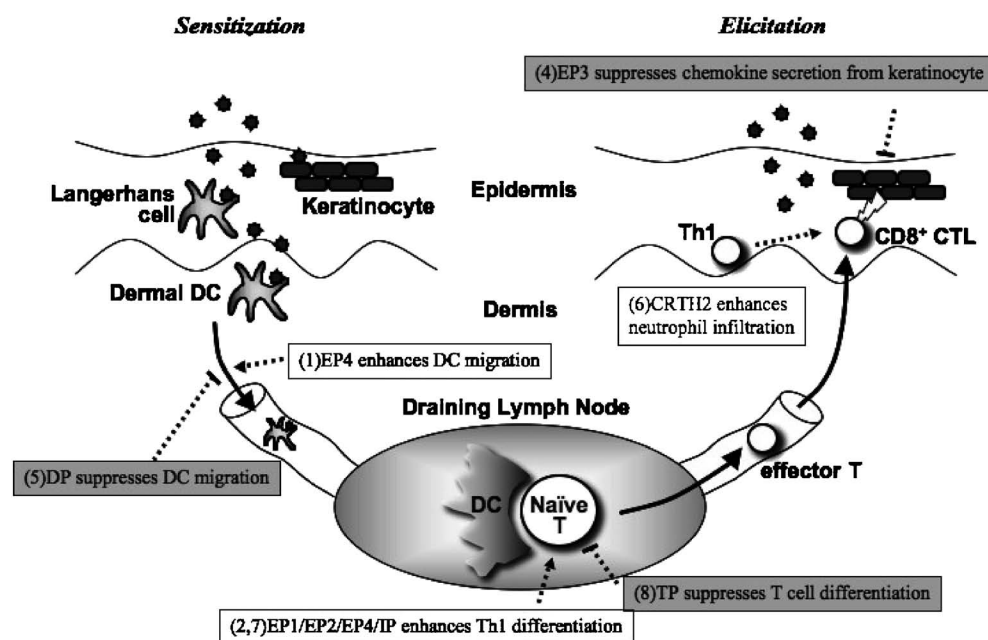


Fig. 3. Functions of Prostanoid Receptors in a CHS Model

の解析を進めている。

9. おわりに

CHS モデルにおける PG による皮膚免疫制御をまとめる (Fig. 3) と, PGE_2 の作用として (1) EP4 を介した DC の成熟促進, (2) EP1/EP2/EP4 を介した Th1 細胞の分化促進, (3) EP4 を介した Th17 細胞の増殖促進 (以上, 感作期, CHS 応答の亢進), (4) EP3 を介したケラチノサイトのケモカイン分泌抑制 (誘発期, CHS 応答の抑制) と実に多岐に渡る。さらに PGD_2 は, (5) 感作期において DP を介した DC の遊走阻害, (6) 誘発期において CRTH2 を介した好中球の浸潤促進に働く。また, (7) PGI_2 は IP を介した Th1 分化促進, (8) TXA_2 は TP を介した抗原提示における T 細胞活性化の抑制をそれぞれ引き起こす。このように CHS モデルにおける PG の作用は正にも負にも及んでいるため, 結果的に複数の受容体に影響してしまう NSAIDs などは得策ではない。一方, 受容体と 1 対 1 の関係にある PGI_2 や TXA_2 の合成酵素についても, その阻害により結果的に他の PG の産生量を増大する可能性がある。したがって, ACD に対する PG を標的とした治療及び予防戦略としては, 個々の受容体に対する特異的なアゴニスト・アンタゴニストが極めて重要であると考えられる。今後こうした観点からの解析が進み, 皮膚免疫における PG 受容体の役割の全

体像を俯瞰した上で, PG 受容体標的薬が皮膚免疫疾患の優れた治療薬へと発展することを期待したい。

謝辞 本総説の執筆機会を与えて下さいましたオーガナイザーの山下浩平氏 (大阪大学大学院・薬学研究科), 杉野雅浩助手 (城西大学大学院・薬学研究科) に深く感謝致します。また皮膚炎症モデルを用いた研究の遂行にあたり, 貴重な助言・指導を賜りました中山和久教授, 瀬木 (西田) 恵里准教授 (京都大学大学院・薬学研究科), 梶島健治准教授 (京都大学大学院・医学研究科) に深謝致します。英文を校閲して頂いた H. Akiko Popiel 博士に感謝致します。

REFERENCES

- 1) Nosbaum A., Vocanson M., Rozieres A., Hennino A., Nicolas J. F., *Eur. J. Dermatol.*, **19**, 325–332 (2009).
- 2) Kaplan D. H., Igyártó B. Z., Gaspari A. A., *Nat. Rev. Immunol.*, **12**, 114–124 (2012).
- 3) Woodward D. F., Jones R. L., Narumiya S., *Pharmacol. Rev.*, **63**, 471–538 (2011).
- 4) Whittaker D. S., Bahjat K. S., Moldawer L. L., Clare-Salzler M. J., *J. Immunol.*, **165**, 4298–4304 (2000).
- 5) Jonuleit H., Kühn U., Müller G., Steinbrink

- K., Paragnik L., Schmitt E., Knop J., Enk A. H., *Eur. J. Immunol.*, **27**, 3135–3142 (1997).
- 6) Kabashima K., Sakata D., Nagamachi M., Miyachi Y., Inaba K., Narumiya S., *Nat. Med.*, **9**, 744–749 (2003).
- 7) Yen J. H., Khayrullina T., Ganea D., *Blood*, **111**, 260–270 (2008).
- 8) Yen J. H., Kocieda V. P., Jing H., Ganea D., *J. Biol. Chem.*, **286**, 38913–38923 (2011).
- 9) Wang B., Esche C., Mamelak A., Freed I., Watanabe H., Sauder D. N., *Cytokine Growth Factor Rev.*, **14**, 381–389 (2003).
- 10) Yao C., Sakata D., Esaki Y., Li Y., Matsuoka T., Kuroiwa K., Sugimoto Y., Narumiya S., *Nat. Med.*, **15**, 633–640 (2009).
- 11) Nagamachi M., Sakata D., Kabashima K., Furuyashiki T., Murata T., Segi-Nishida E., Soontrapa K., Matsuoka T., Miyachi Y., Narumiya S., *J. Exp. Med.*, **204**, 2865–2874 (2007).
- 12) Honda T., Matsuoka T., Ueta M., Kabashima K., Miyachi Y., Narumiya S., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**, 809–818 (2009).
- 13) Miadonna A., Tedeschi A., Brasca C., Folco G., Sala A., Murphy R. C., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **85**, 906–913 (1990).
- 14) Fujitani Y., Kanaoka Y., Aritake K., Uodome N., Okazaki-Hatake K., Urade Y., *J. Immunol.*, **168**, 443–449 (2002).
- 15) Angeli V., Faveeuw C., Roye O., Fontaine J., Teissier E., Capron A., Wolowczuk I., Capron M., Trottein F., *J. Exp. Med.*, **193**, 1135–1147 (2001).
- 16) Hervé M., Angeli V., Pinzar E., Wintjens R., Faveeuw C., Narumiya S., Capron A., Urade Y., Capron M., Riveau G., Trottein F., *Eur. J. Immunol.*, **33**, 2764–2772 (2003).
- 17) Yamamoto Y., Otani S., Hirai H., Nagata K., Aritake K., Urade Y., Narumiya S., Yokozeki H., Nakamura M., Satoh T., *Am. J. Pathol.*, **179**, 302–314 (2011).
- 18) Takeshita K., Yamasaki T., Nagao K., Sugimoto H., Shichijo M., Gantner F., Bacon K. B., *Int. Immunol.*, **16**, 947–959 (2004).
- 19) Zhou W., Blackwell T. S., Goleniewska K., O’Neal J. F., Fitzgerald G. A., Lucitt M., Breyer R. M., Peebles R. S., *J. Leukoc. Biol.*, **81**, 809–817 (2007).
- 20) Idzko M., Hammad H., van Nimwegen M., Kool M., Vos N., Hoogsteden H. C., Lambrecht B. N., *J. Clin. Invest.*, **117**, 464–472 (2007).
- 21) Nakajima S., Honda T., Sakata D., Egawa G., Tanizaki H., Otsuka A., Moniaga C. S., Watanabe T., Miyachi Y., Narumiya S., Kabashima K., *J. Immunol.*, **184**, 5595–5603 (2010).
- 22) Kabashima K., Murata T., Tanaka H., Matsuoka T., Sakata D., Yoshida N., Katagiri K., Kinashi T., Tanaka T., Miyasaka M., Nagai H., Ushikubi F., Narumiya S., *Nat. Immunol.*, **4**, 694–701 (2003).
- 23) Herroeder S., Reichardt P., Sassmann A., Zimmermann B., Jaeneke D., Hoeckner J., Hollmann M. W., Fischer K. D., Vogt S., Grosse R., Hogg N., Gunzer M., Offermanns S., Wettschureck N., *Immunity*, **30**, 708–720 (2009).
- 24) Müller-Decker K., Heinzelmann T., Fürstenberger G., Kecskes A., Lehmann W. D., Marks F., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **153**, 59–67 (1998).
- 25) Shimura C., Satoh T., Igawa K., Aritake K., Urade Y., Nakamura M., Yokozeki H., *Am. J. Pathol.*, **176**, 227–237 (2010).
- 26) Rao T. S., Currie J. L., Shaffer A. F., Isakson P. C., *Inflammation*, **17**, 723–741 (1993).
- 27) Goulet J. L., Pace A. J., Key M. L., Byrum R. S., Nguyen M., Tilley S. L., Morham S. G., Langenbach R., Stock J. L., McNeish J. D., Smithies O., Coffman T. M., Koller B. H., *J. Immunol.*, **173**, 1321–1326 (2004).