

1. サイトカインとアレルギー性疾患 IL-18 とアレルギー

善本 知広*

アレルギー性疾患は、従来アレルゲン/IgE/Th2 サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-9, IL-13)の協調作用で誘導されると考えられてきた。一方, Th1 サイトカインのIFN- γ は, Th2 に拮抗してアレルギーを抑制すると考えられた。しかし近年, アレルギー性疾患患者の中には Th1 優位な免疫応答を示す症例も混在することが報告されるに至り, アレルギーの発症における Th1/Th2 バランス説に対して疑問が投げかけられている。

IL-18 はマクロファージ内で前駆体として産生され, グラム陰性菌の細胞壁の主成分であるリポ多糖体(LPS)の刺激を受けて活性化された caspase-1 によって切断され, 活性型となって分泌される。発見当初, IL-18 は IFN- γ 誘導因子として, IL-18 による抗アレルギー作用が注目された。しかしその後の研究で, IL-18 は従来と全く異なるメカニズムでアレルギー性疾患の発症に関与することが明らかとなった。

1. IL-18 による Th1 細胞型気管支喘息の発症: IL-18 は抗原存在下に Th1 細胞を刺激して IFN- γ 産生を誘導するのみならず, Th2 サイトカイン及びケモカインの産生を誘導することが明らかとなった。さらに, 生体内に抗原特異的メモリー Th1 細胞を樹立したマウスに抗原と IL-18 を吸入させると, 肺に著明な好酸球増多を特徴とする炎症性変化と気道抵抗の上昇を伴った気管支喘息を発症した。以上の結果から, Th1 細胞型気管支喘息の発症に IL-18 が関与していることが示唆された。

2. IL-18 による自然型アトピーの発症: IL-18 を抗原刺激なしにマウス生体内に投与すると, T 細胞を刺激して IL-4 産生と T 細胞上の CD40 リガンド発現を増強し, IgE 産生を誘導する。また, IL-18 は Fc ϵ R を介さずに IL-3 と相乗的に好塩基球やマスト細胞に作用して IL-4/IL-13 とヒスタミン産生を誘導する。さらに, 皮膚ケラチノサイト特異的に IL-18 を発現させたマウスは無菌状態で飼育しているにもかかわらず, 高 IgE 血症を伴うアトピー性皮膚炎を発症する。以上の結果から, アレルギー性炎症にはアレルゲンが関与する“獲得型アトピー”と関与しない“自然型アトピー”が存在し, IL-18 は“自然型アトピー”の誘導因子であると考えた。

アレルギー性疾患は感染を契機として増悪することが知られている。一方, 病原体成分が皮膚ケラチノサイトや気道上皮細胞を刺激して IL-18 を産生することも明らかとなっている。以上の結果を踏まえ, IL-18 を中心とした全く新しいアレルギー性疾患発症機序の解明と治療法の開発が期待される。

Cytokines and allergic diseases IL-18 and Allergy

TOMOHIRO YOSHIMOTO Department of Immunology and Medical Zoology, Hyogo College of Medicine



*よしもと・ともひろ: 兵庫医科大学免疫学・医動物学助教授。昭和59年兵庫医科大学医学部卒業。同年兵庫医科大学医学部第三内科。平成3年同免疫学・医動物学助手。平成8年同講師。平成10年現職。主研究領域/免疫学。アレルギー学。寄生虫免疫学。

Key words

Th1/Th2 サイトカイン
インターロイキン 18
(IL-18)
IgE産生
気管支喘息
アトピー性皮膚炎

はじめに

アレルギー性炎症は、誘導相と効果相に分けると理解しやすい(図1)。まず誘導相で①抗原提示細胞による抗原(アレルゲン)提示, ②T細胞の抗原ペプチド認識, ③T細胞の分極化(Th1, Th2細胞)とCD40リガンド(CD40L)の発現およびインターロイキン(IL)-4産生,そして④B細胞のIgE抗体産生までの過程がおこる。次に効果相では, マスト細胞, 好塩基球, 好酸球からのさまざまな化学伝達物質の産生と, それに続いて炎症と組織傷害がおこる。前者は抗原特異的な相で, 後者は抗原非特異的な相である。そしていずれの相でも, 種々のサイトカインが関与し, 反応は増大されていく。特に重要なサイトカインが, Th2細胞が産生するIL-4, IL-5,

IL-9, IL-13である。IL-4はIgE産生の誘導に必須である。さらにIL-13もヒトB細胞に作用してIgE産生を誘導したり, 杯細胞を刺激してムチン産生を亢進したりする。また, IL-9はマスト細胞を増殖する。これらIL-4, IL-9, IL-13は活性化されたマスト細胞や好塩基球からも産生される。IL-5は好酸球の増殖分化因子であり, IL-5で活性化された好酸球はさまざまな物質を産生し, 炎症を誘導する。一方, Th1細胞が産生するIFN- γ やマクロファージが産生するIL-12は, Th2細胞の機能を抑制する結果, アレルギー性炎症を抑制する。

IL-18はIFN- γ 誘導因子として兵庫医科大学で発見, クローニングされたインターロイキンである¹⁾。IL-18はマクロファージ内で前駆体として産生され, LPS刺激を受けて活性

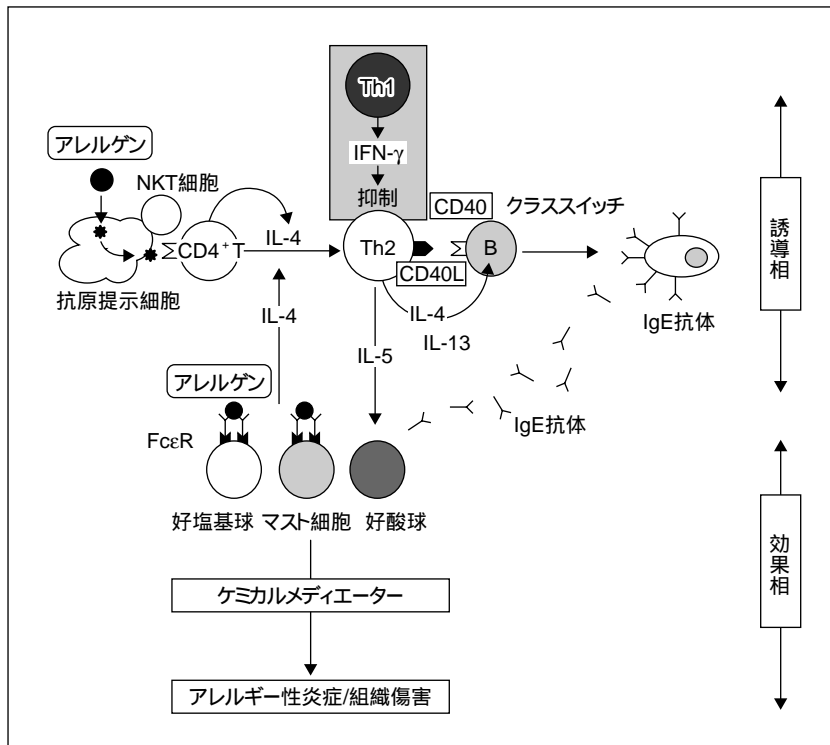


図1 アレルギー性炎症の発症機序

化された caspase-1 によって切断され、活性型となって分泌される²⁾。発見当初は IFN- γ 誘導因子として抗アレルギー作用が注目された^{3,4)}。しかしその後のわれわれの研究で、IL-18 は従来と全く異なるメカニズムでアレルギー性疾患の発症に関与することが明らかとなった²⁾。

1. IL-18 による Th1 型免疫応答の誘導 抗アレルギー作用

IL-18 は、抗原刺激を受けた Th1 細胞に作用して著明に IFN- γ 産生を誘導する因子として発見された^{1,2)}。しかしその後の研究から、IL-18 は抗原刺激がなくても IL-12 の存在下

にナイーブ T 細胞に作用して、IFN- γ の産生を誘導することが明らかとなった³⁾。さらに IL-18 + IL-12 は、IFN- γ を産生しないと考えられていた抗体産生細胞である B 細胞⁴⁾ や、自然免疫の担い手であるマクロファージ、樹状細胞、あるいはナチュラルキラー (NK) 細胞にも作用して強力に IFN- γ 産生を誘導する²⁾ (図 2)。実際、IL-12 と IL-18 を 4 日間連続マウスに腹腔内投与すると、血清中に高濃度の IFN- γ 産生が誘導される⁵⁾。そこで IL-12 と IL-18 の生体内投与によって誘導される IFN- γ が IgE 産生を抑制するか否か検討した。マウスに線虫 *Nippostrongylus brasiliensis* (*Nb*) を感染させると Th2 細胞が誘導され、著明に IgE 産生が誘導される。しかし、

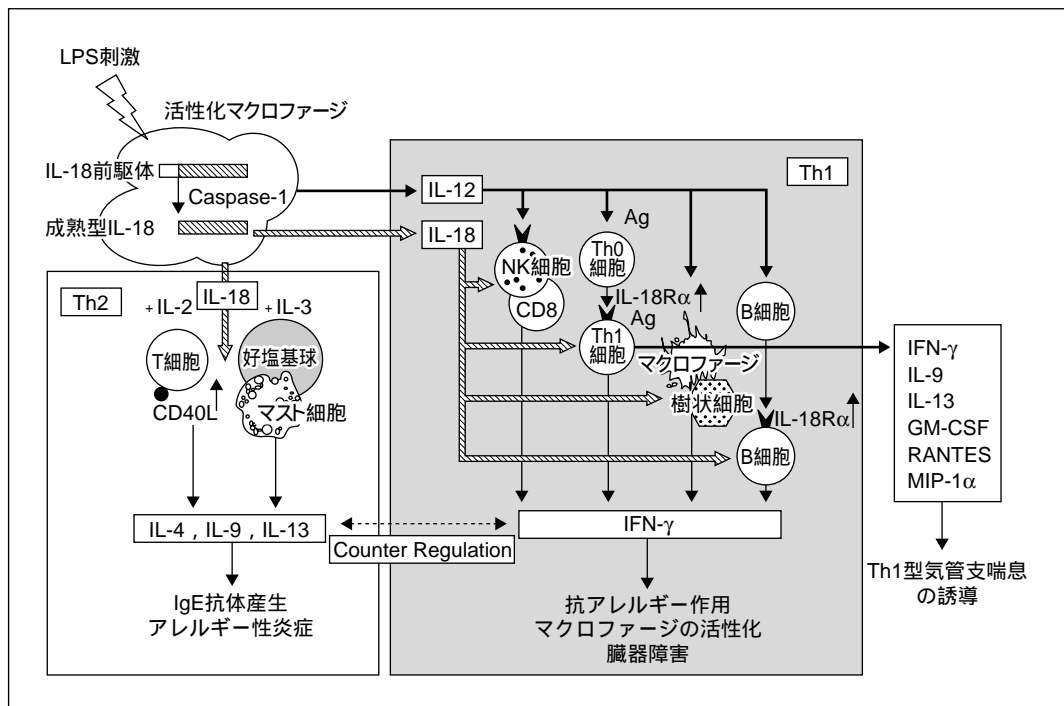


図 2 IL-18 による免疫制御機構

IL-18 は抗原刺激なしに IL-12 の存在下で種々の細胞に作用して IFN- γ 産生を誘導し、Th1 型免疫応答を誘導する。一方、IL-18 は抗原刺激なしに IL-2 の存在下で T 細胞を、IL-3 の存在下で好塩基球/マスト細胞に作用して IL-4、IL-9、IL-13 産生を誘導し、Th2 型免疫応答を誘導する。しかし、抗原と IL-18 で刺激された Th1 細胞は Th1、Th2 両サイトカインを産生し、Th1 型気管支喘息の発症に関与する。

Nb 感染直後から IL-12 と IL-18 を同時に投与すると、IgE と Th2 細胞の誘導は完全に抑制された。ところが、IFN- γ 遺伝子欠損マウスに IL-12 と IL-18 を投与しても IgE 産生は抑制されないばかりか、むしろ増強される。以上の結果から、IgE 産生の抑制は IL-12 と IL-18 の生体内投与によって誘導された IFN- γ の作用であることが明らかとなった⁴⁾。このように、IL-12 と IL-18 の同時投与は強い抗アレルギー作用を発揮する。

2. IL-18 による Th2 型免疫応答の誘導 アレルギー誘導作用

1) 皮膚特異的 caspase-1 トランスジェニックマウス

IL-18 の生理作用を明らかにする目的で、皮膚特異的に IL-18 を過剰発現するマウスが作製された⁶⁾。IL-18 は生理活性を欠く前駆体として細胞内に作られ、caspase-1 の酵素作用で成熟型 IL-18 に変換されて細胞外に分泌される。したがって、皮膚ケラチノサイトに caspase-1 を発現させたトランスジェニック (Tg) マウスは、出生初期から血清 IL-18 は高値を示す。このマウスにニキビの原因菌である *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) を投与すると、マクロファージは *P. acnes* を貪食し IL-12 を産生する。その結果、予期した通り IL-18 と IL-12 の作用で Th1 反応が誘導され、致死的な劇症肝炎を発症してマウスは死亡する。

ところが、予想に反してこの Tg マウスは無菌状態 (アレルゲンも存在しない環境) で飼育されているにもかかわらず、高 IgE 血症を伴うアトピー性皮膚炎を発症する^{6,7)}。そこで次に、IL-4 の細胞内シグナル伝達に必須の転写因子である stat6 を欠損させた stat6 欠損 caspase-1 Tg マウスを作製すると、このマウスは IgE 産生能を欠如するが、同程度のア

トピー性皮膚炎を発症した。一方、この Tg マウスから IL-18 を欠損させると、アトピー性皮膚炎は発症しなかった⁶⁾。以上の結果から、IL-18 によって誘導される IL-4 の作用で IgE 抗体産生が誘導されること、また IgE 非依存的にアトピー性皮膚炎が発症することが明らかとなった。

2) IL-18 による T 細胞、好塩基球・マスト細胞からの Th2 サイトカイン産生誘導 caspase-1 Tg マウスの結果から IL-18 による Th2 サイトカイン産生誘導作用を検討した。その結果、CD4⁺T 細胞を IL-2 あるいは IL-18 で刺激してもおこらないが、IL-2 と IL-18 で刺激すると細胞表面上の CD40L 発現が増強されるとともに、Th2 サイトカインである IL-4、IL-9、そして IL-13 の産生が著明に誘導されることが明らかとなった (図 2, 3)⁸⁾。

さらに、アレルギー性炎症の中心的な細胞である好塩基球とマスト細胞に対しても、IL-18 は Th2 サイトカインの産生を誘導する。マウス骨髄細胞を IL-3 とともに培養すると、Fc ϵ R⁺c-kit⁺ の好塩基球と Fc ϵ R⁺c-kit⁺ のマスト細胞が分化増殖する。それぞれの細胞集団を分離し、IL-18 受容体の発現を調べると、好塩基球は強く、マスト細胞は弱く発現していた。次に、これら細胞を IL-3 とともに IL-18 で刺激すると、前者からは大量の IL-4、IL-13 が、後者からは中程度の IL-13 の産生が観察された (図 2, 3)⁹⁾。

3) IL-18 による IgE 産生誘導

成熟 B 細胞は、IL-4 刺激と細胞表面上の CD40 の活性化という 2 つのシグナルを受けて初めて IgE 抗体産生細胞へと分化する。IL-18 刺激を受けた T 細胞は CD40L 発現と IL-4 産生を増強するため、このような T 細胞は B 細胞を刺激して IgE 産生を誘導することが予想された。実際、IL-18 を抗原刺激なしにマウスに腹腔内投与すると、投与量に依存して T

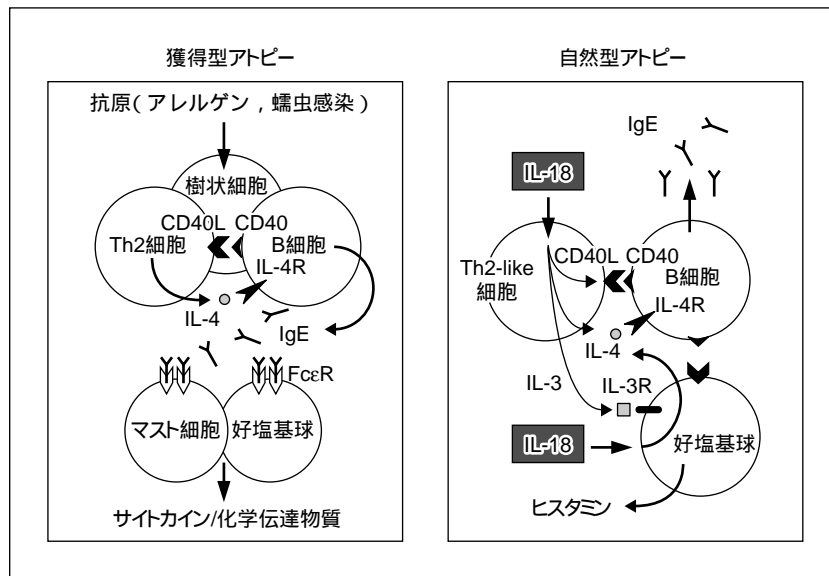


図3 獲得型アトピーと自然型アトピー

細胞上の CD40L 発現は増強し，血中に IL-4 産生が誘導され，それに続いて血清 IgE 値が上昇した(図3)⁸⁾．一方，IL-4 遺伝子欠損マウスあるいは CD4⁺T 細胞を除去した BALB/c マウスに IL-18 を投与しても，IgE 産生は誘導されない⁷⁾．以上の結果から，IL-18 は抗原刺激を介さずに，CD4⁺T 細胞上の CD40L 発現と IL-4 産生を誘導し，B 細胞を IgE 産生細胞へ分化誘導すると考えられた．

4) IL-18 による自然型アトピーの誘導

伝統的な考え方では，アレルギー炎症の誘導は，アレルギーによる IgE 分子の架橋に起因する好塩基球/マスト細胞の活性化を中心に論じられている．この概念では，アレルギーと IgE は必須の分子である．ところが，IL-18 は FcεR を介さずに IL-3 と相乗的に作用して，好塩基球やマスト細胞からアレルギー誘導因子である IL-4/IL-13 とヒスタミンの産生を誘導する⁹⁾．さらに，IL-18 は抗原刺激なしに T 細胞に作用して IL-4 産生と CD40L 発現を誘導し，B 細胞を刺激して IgE 産生を誘導する^{7,8)}．このような研究結果を通じ

て，われわれは生体内におけるアトピー反応には，アレルギーが関与する“獲得型アトピー”と，関与しない“自然型アトピー”があり，IL-18 は“自然型アトピー”の誘導因子であると考えに至った(図3)．

3. IL-18 による Th1 細胞からの Th2 サイトカインの誘導

IL-18 は抗原刺激を受けた Th1 細胞に作用して著明に IFN-γ 産生を増強するが，Th2 細胞に作用して Th2 サイトカイン産生を増強しない．その理由は，IL-18Rα 鎖が選択的に Th1 細胞に強く発現しているからである．その意味では，IL-18Rα 鎖は有効な Th1 細胞の識別マーカーとなる³⁾．最近われわれは，IL-18Rα 鎖を強く発現する Th1 細胞に対する IL-18 のサイトカイン産生誘導能を再検討した．その結果，IL-18 が抗原存在下に Th1 細胞を刺激すると，IFN-γ 産生を増強するだけでなく，驚くことに Th2 サイトカイン (IL-9, IL-13)，GM-CSF 及びゲモカイン (RANTES，

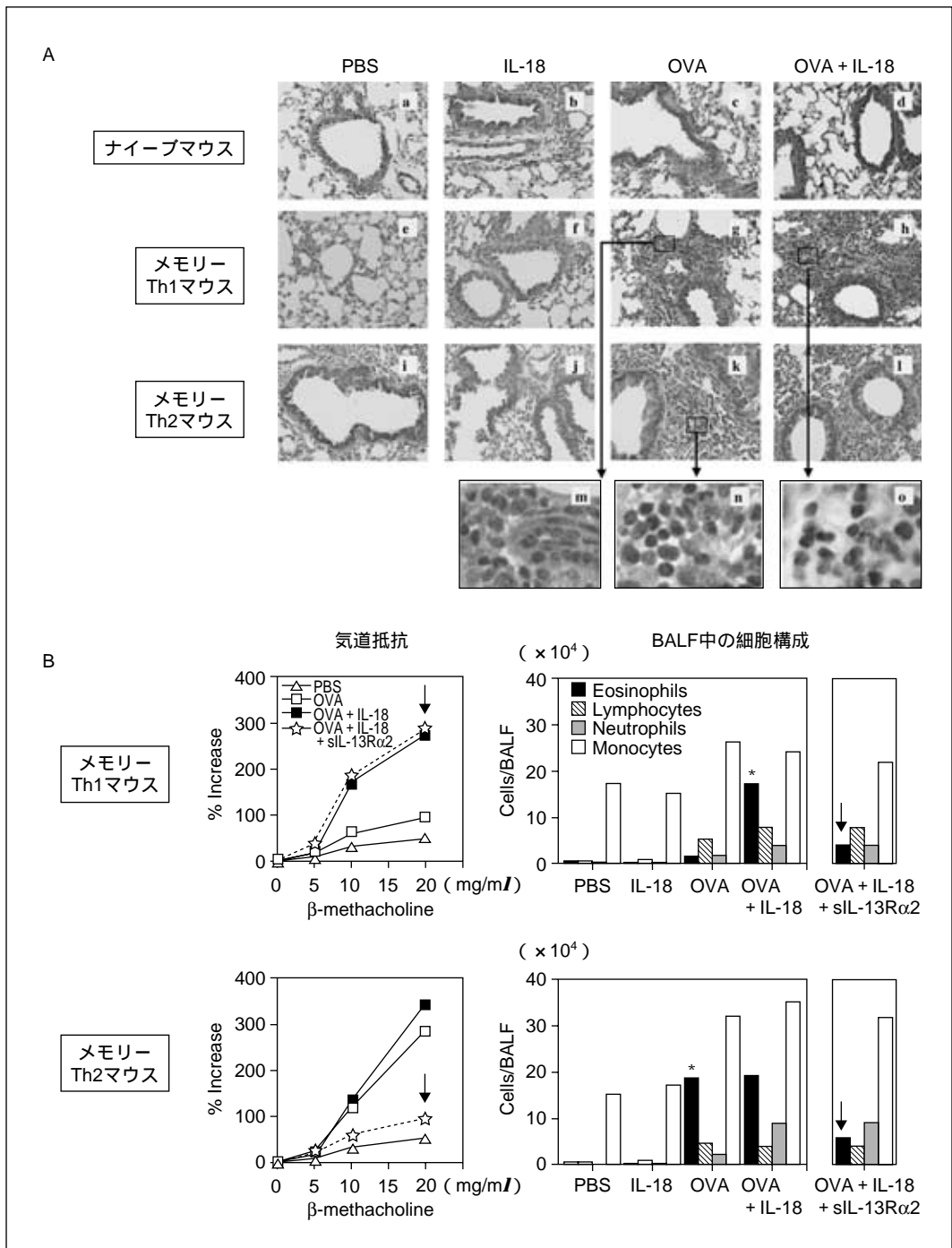


図4 IL-18によるTh1型気管支喘息の誘導

卵白アルブミン (OVA) 特異的メモリー Th1, Th2 マウスに OVA と IL-18 を種々の組み合わせで吸入し (A) 肺の組織学的所見と (B) メサコリン吸入に対する気道抵抗及び BALF 中の細胞構成を検討した。

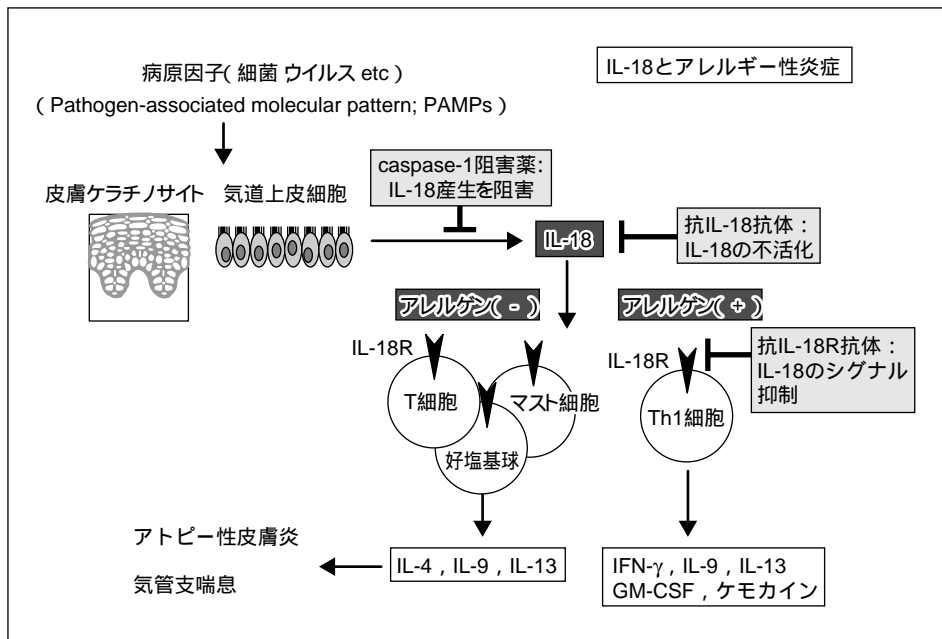


図5 IL-18 とアレルギー性炎症

MIP-1 α) 産生を誘導することが明らかとなった(図2)⁹⁾。Th1/Th2 細胞のサイトカイン産生パターンは厳密なもので、その細胞染色体のクロマチン構造から IFN- γ 産生性の Th1 細胞が IL-9 や IL-13 を産生することはないと考えられている。その意味で“IL-18 による Th1 細胞からの Th2 サイトカイン産生誘導”という発見は免疫学的に非常にユニークな現象である。

4. IL-18 で誘導される Th1 型気管支喘息の誘導

アレルギー性気管支喘息は、アレルゲン/IgE/Th2 細胞の協調作用で誘導され、可逆性の気道閉塞を特徴とした、いわゆる Th2 病の代表である。特に IL-5 は好酸球の浸潤を、IL-9 と IL-13 は杯細胞を刺激してムチン産生の亢進を、IL-13 は気管支平滑筋を刺激して気道過敏性の亢進を誘導する。初期の研究では、Th1

サイトカインの IFN- γ は Th2 に拮抗して気管支喘息を抑制すると考えられた。しかし近年、Th1 細胞は好中球を活性化することで気管支喘息を誘発するとの結果や、喘息患者の中には Th1 優位な免疫応答を示す症例も混在することが報告されるに至り、気管支喘息の発症における Th1/Th2 細胞のバランス説に対して疑問が投げかけられている。

われわれは“抗原 + IL-18 刺激を受けた Th1 細胞が IL-9/IL-13, GM-CSF 及びケモカインを産生誘導する”という興味ある実験結果に促されて、次に IL-18 が Th1 型気管支を誘導するか実験した。図4に示すように、宿主 T 細胞の影響を排除する目的で卵白アルブミン(OVA)特異的 Th1 または Th2 細胞を正常マウスに移入後、約 2 カ月間宿主マウスを無刺激状態にすることで移入した細胞をメモリー Th1 または Th2 細胞に戻した。ここでは Th1 または Th2 細胞で構築されたマウスをメモリー Th1、メモリー Th2 マウスと呼称

する。次に、これらのマウスに OVA と IL-18 を吸入投与した。その結果、メモリー Th2 マウスは OVA の吸入のみで好酸球増多を特徴とする肺の炎症所見と気道抵抗 (AHR) の上昇を伴った気管支喘息を誘発した。一方、メモリー Th1 マウスは OVA の単独吸入では軽度の炎症所見を認めるのみであった。しかし、OVA とともに IL-18 を吸入させると、好酸球増多と好中球増多を特徴とする肺の炎症性変化と AHR の上昇を伴った気管支喘息を発症した(図 4)⁹⁾。このメモリー Th1 マウスにおける OVA + IL-18 による気管支喘息の発症が、IL-18 刺激によって Th1 細胞から産生された IL-13 に依存するか否かを検討する目的で、可溶性 IL-13R α 2 を点鼻し IL-13 を中和した。その結果、メモリー Th2 マウスに OVA の吸入のみで認められた好酸球増多と AHR の上昇はともに、可溶性 IL-13R α 2 によって抑制された。これは従来の報告の通りである。一方、メモリー Th1 マウスに OVA + IL-18 の吸入で認められた好酸球増多は IL-13 の中和によって抑制されたが、好中球増多と AHR の上昇は抑制されなかった(図 4)⁹⁾。以上の結果から、メモリー Th1 マウスに IL-18 の吸入で誘導された好酸球増多は IL-13 依存性であるのに対し、好中球増多と AHR の上昇は IL-13 以外の IFN- γ 、IL-9、GM-CSF またはケモカインが関与していることが示唆された¹⁰⁾。

おわりに

アレルギー性疾患は感染を契機に増悪することが知られている。この現象は、おそらく感染病原体成分がその受容体である Toll-like receptor (TLR) を介して気道上皮細胞や皮膚ケラチノサイトを刺激し、内因性 IL-18 を誘導し、気管支喘息やアトピー性皮膚炎の発症/増悪を誘導しているものと考えられる(図 5)。実際、気管上皮細胞を各種病原体成分で

刺激すると IL-18 産生が誘導されることを、われわれはすでに見いだしている。ゆえに、IL-18 の産生や生理作用をコントロールすることは、さまざまなアレルギー性疾患に対する新規治療薬の開発に結びつくものと期待できる。

〔文献〕

- 1) Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, *et al*: Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88-91.
- 2) Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, *et al*: Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 423-474.
- 3) Yoshimoto T, Takeda H, Tanaka T, *et al*: IL-12 up-regulates IL-18R expression on T cells, Th1 cells and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J Immunol* 1998; 161: 3400-3407.
- 4) Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa Y, *et al*: Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- γ production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3948-3953.
- 5) Ohkusu K, Yoshimoto T, Takeda H, *et al*: Potentiality of Interleukin-18 as a useful reagent for treatment and prevention of *Leishmania major* infection. *Infect Immun* 2000; 68: 2449-2456.
- 6) Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, *et al*: IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11340-11345.
- 7) Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, *et al*: IL-18 induction of IgE: Dependence on CD4⁺ T cells, IL-4 and STAT6. *Nature Immunol* 2000; 1: 132-137.
- 8) Yoshimoto T, Min B, Sugimoto T, *et al*: Nonredundant roles for CD1d-restricted natural killer T cells and conventional CD4⁺ T cells in the induction of immunoglobulin E antibodies in response to Interleukin 18 treatment of mice. *J Exp Med* 2003; 197: 997-1005.
- 9) Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, *et al*: Interleukin-18 (IL-18) although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13962-13966.
- 10) Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, *et al*: IL-18 acts on memory Th1 cells to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004; 199: 535-545.

質 疑 応 答

座長(山本) どうもありがとうございます。IL-18を中心として、従来のTh1, Th2といったパラダイムに対する新しいコンセプトをお話しいただいたと同時に、われわれの頭の中にこびりついている抗原特異的な獲得免疫以外の自然型のアトピー、つまり抗原特異性があるかに対するチャレンジングであろうかと思えます。

久保允人(理研) 私の記憶が正しければ、ナイーブのT細胞などは非常に低いレベルであったように思うのですが、IL-18に対するレセプターの発現パターンはどのようになっているのでしょうか。

善本 IL-18のレセプターの発現に関して、先ほど示しました例では好塩基球は非常に強く発現していますが、久保先生がおっしゃるようにナイーブのT細胞は非常に弱いのです。今日はお話ししませんでしたでしたが、実はT細胞の中でもNK1.1陽性T細胞(NKT細胞)は、IL-18レセプターを高発現し、IL-18のターゲット細胞だったのです。もう1点、今日は図を示しませんでしたでしたが、実はTh1細胞はIL-18レセプターを高発現し、Th1細胞の約98%がIL-18レセプター陽性で、Th2細胞は約5%と弱いのです。そう考えますと、好塩基球もNKT細胞もTh1細胞も、IL-18レセプターを高発現しています。

久保 上皮からもIL-18が産生されるというお話でしたが、その産生されるIL-18はactive formのものでしょうか。

善本 これはELISAでdetectされるレベルですが、かつそれを*in vitro*でもう1度T細胞にIL-12とともに振りかけて、IFN- γ を誘導することでactive formであることを確認しております。

佐野公仁夫(東北大) Th1の喘息の系で、

IL-18によって好酸球も出てきて、非常に人間の喘息に近いということでした。さまざまなevidenceは、喘息の人でbiopsyをすると、Th2がmajorであることが多いのですが、もし普通の喘息の場合、そのTh1が絡んだもの、つまりTh1+IL-18で起きている喘息があるとしたら、どのようなところで見つけていくか、何かアイデアがありましたら教えて下さい。

善本 私自身が以前呼吸器内科にいたのですが、喘息の患者さんは感染症が流行する時期に多くなります。私自身でチェックしておりませんが、ある先生が患者さんの集団を追跡したところ、時期によってTh1とTh2が移行する方がおられるとのことでした。それをどこでどのようにdetectするかは、やはりretrospectiveな実験になりますので私にはわかりませんが、実際にはTh1とTh2が混在する、あるいはTh1 dominantの気管支喘息が存在いたします。近年、ステロイド抵抗性の重症な喘息を難治性喘息またはdifficult asthmaといいます。このような喘息の気道に好酸球と好中球浸潤が増加しているという患者さんがおられます。このdifficult asthmaがTh1優位であるという報告もあります。こういったカテゴリーは、臨床の先生方のほうがご存じなのではないでしょうか。

佐野 最後にIL-18をターゲットにする治療をお話しされましたが、IL-18を中和するとTh1が弱くなって、結果的に喘息が悪化してしまう病例も考えられます。そうするとその使い分けが微妙になりますので、あらかじめTh1型かTh2型かを知っておくことが重要かと思ってお聞きしました。

石川博通(慶大) 自然型アトピーという考え方は大変attractiveですね。私の質問は、先ほどのケラチノサイトにcaspase-1を発現させ、定期的にIL-18を産生させた結果引き起こされるアトピー性皮膚炎についてです。通

常私達の皮膚には歴大な数の表皮ブドウ球菌が生息しています。したがって、ケラチノサイトでは toll-like receptor からの signal が常に on となっており、ふだんから IL-18 が作り出されていることが十分考えられます。そうすると大多数のヒトがアトピー性皮膚炎を患うことになりませんか。

善本 非常にむずかしいことで、先ほども話題になりましたが、皮膚を detergent で消費したときにバクテリアが入るとアトピーを起こしやすいことは、皮膚科の先生方はよく経験しておられると思います。皮膚に何らかの障害があって、その感染によって IL-18

が誘導されるという evidence がわれわれにも若干あります。もう一つ、実はヒトの IL-18 というのは進化論的に、先生がおっしゃるほどに大量にはなかなか出ないのです。ただ強烈な感染がある場合、あるいは IL-12 が出たときには逆にインターフェロンを誘導しますから、そのバランスが重要かと思います。ですから先生のおっしゃるような IL-18 が出やすいような状態は、特に皮膚に関しましては、何らかの障害（一つは界面活性剤もいわれています）が引き金となって起こるのではないかというのが私の印象です。

座長 どうもありがとうございました。