

第76回総会教育講演

肺感染症のCT診断

村山 貞之

キーワード：CT, 高分解能CT, 肺感染症, 市中肺炎, 院内肺炎

I. はじめに

従来肺感染症は臨床情報に胸部X線写真の情報が加味されて、診断されてきた。患者の炎症性反応が明らかで、単純X線にて肺炎に特徴的な浸潤影を認めた場合、抗生物質が投与され、治療に向かえば臨床所見と胸部単純X線検査の経過観察で十分である。しかし、治療が奏功しない場合、より精度の高いCTの画像診断に依存することとなる。具体的には、(1)胸部X線所見が肺炎としては非典型的である場合、(2)抗生剤治療を行っても、臨床症状・胸部X線所見が改善しない場合、(3)胸部X線所見が、肺炎の原因として中枢気管支を閉塞する肺癌などの存在や気管支拡張症が疑われる場合である。

一方、肺疾患のCT診断は高分解能CTが導入され、肺の微細解剖に基づいた診断法の確立により、長足の進歩を遂げてきている。特に、比較的稀なびまん性肺疾患においては、その病因から考えられる高分解能CT像と開胸肺生検で得られる病理像とを対比することにより、種々の疾患の典型的CT像が確立した感がある。肺感染症にも当然肺の微細解剖に基づいた高分解能CT診断が盛んに行われてきているが、多数の病原体と多彩な画像が存在するため、画像の解析、整理が現在進行している途中である。

肺炎の画像診断に際しては、患者の免疫状態を考慮する必要がある。すなわち、市中感染と院内感染で、感染を引き起こす起炎病原体の種類が違う。また、同じ起炎病原体でも、X線像・CT像が異なる場合がある。日和見感染とも呼ばれる院内感染は悪性腫瘍や、DICなどの基礎疾患を有している患者に生じる肺炎だが、基礎疾患による肺陰影との鑑別も必要となる。さらに、病原体の

感染力、病原体の大きさも考慮しなければならない。本稿では、これらの点を含めて現在までに明らかにされている肺感染症のCT診断を提示する。

II. 高分解能CT読影の基礎

高分解能CTでは小葉構造がある程度認知できるため、肺感染症の病変の主座が小葉内のどこに存在するかを考えたCT読影を行う。まず、肺感染症は大部分が気道から発生する。そのため末梢の小葉では中心部に存在する細気管支が病変の主座となる(Fig. 1A)。細気管支から次第に小葉内の肺胞に病変が広がる(Fig. 1B)。中枢の太い気管支では周囲に娘枝領域の小葉が存在し、その部分に炎症が起これば、気管支血管束の肥厚様の所見となる(Fig. 1C)。大葉性肺炎では、末梢の肺胞内まで病変が到達してから、collateral driftを通じて肺葉に広がるため全体的に非区域性となる(Fig. 1D)。また、粟粒結核などの血行性感染症では、毛細血管、小動脈、小静脈が病変の主座となるので、小葉とは無関係のランダムな分布を示す(Fig. 1E)。

病変はX線透過性を低下させるものであるが、弱い浸潤で肺胞腔内の空気が残存すれば、血管影が透過できるスリガラス陰影となる(Fig. 1F)。

以上の基本的読影法を用いて以下肺感染症のCT画像の各論に進む。

III. 市中肺炎

(1) 細菌性肺炎

喀痰から起炎病原体が採取されないことも多く、経験的な抗生剤治療で改善することが大半であるが、同定される細菌では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、ブドウ

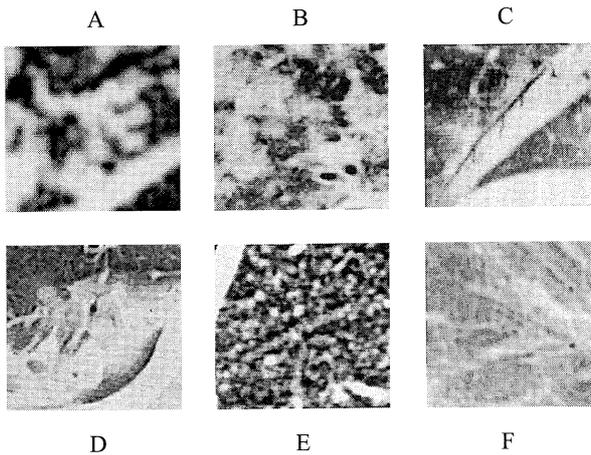


Fig. 1 A. centrilobular pattern; B. panlobular pattern; C. thickening of bronchovascular bundle; D. nonsegmental consolidation; E. hematogenous random distribution; F. ground glass attenuation

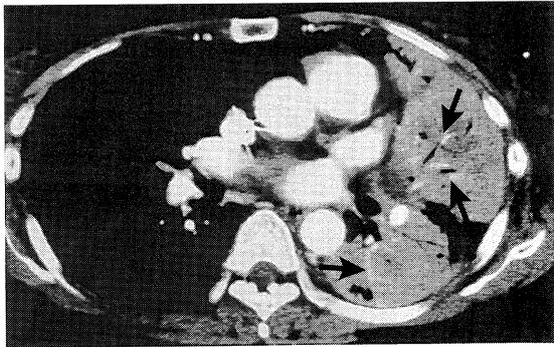


Fig. 2 Lobar pneumonia. — CT angiogram sign—
Mediastinal setting of enhanced CT shows pneumonia occupying whole left upper and lower lobes featuring enhanced normal pulmonary arteries (arrows) within it. This finding is called a “CT angiogram sign”.

球菌などが挙げられる。最近では、これらの菌による一肺葉全体にわたる大葉性肺炎を見ることは稀になり、通常は気管支血管束に沿って広がる気管支肺炎を示すことが多い¹⁾。CT上の特徴は、air bronchogramの描出であるが、造影CTでの肺門から連続する正常肺血管分枝の描出(CT angiogram sign)(Fig. 2)が、閉塞性肺炎との鑑別に有用なことがある²⁾。通常の起炎菌による肺炎の画像所見は基本的に同じでありレジオネラ肺炎で説明する。

市中感染の中でも劇症型を示す細菌にレジオネラ肺炎とクラミジア肺炎(オウム病肺炎)がある。レジオネラ属は広く自然界に分布する菌であり、露天風呂の入浴後や水事故後の感染の報告が増加している³⁾。CT所見としてまとまった報告はないが、われわれの経験では、air bronchogramを有するconsolidationが主な所見であり

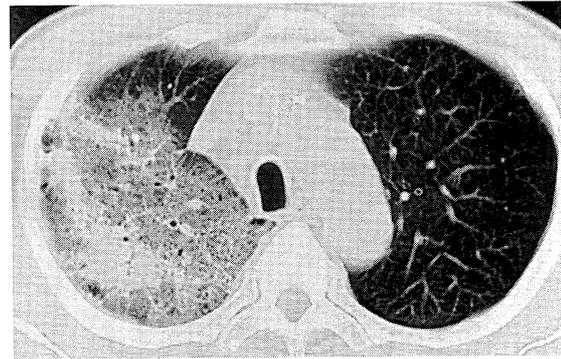


Fig. 3 *Legionella pneumonia*
There is consolidation with air bronchogram and surrounding ground glass attenuation in left upper lobe.

(Fig. 3)、胸水を高率に合併する。クレブシエラ肺炎の時のように、感染肺葉の膨張が見られる場合もある⁴⁾。

(2) マイコプラズマ肺炎

マイコプラズマ肺炎は市中感染を起こす起炎菌であるが、異型肺炎の病原検索でマイコプラズマ肺炎と同定できたものが30～60%との報告もあり⁵⁾、比較的頻度の高い起炎菌である。*Mycoplasma pneumoniae*が起炎菌で、菌の大きさが小さく中枢の太い気管支から分岐する娘枝領域を中心に病変が生じる。CT所見は、初期や病変の軽微な部位には、気管支壁および周囲間質の肥厚とその周囲肺野の吸収値上昇が主体であるが、極期には区域性のconsolidationやスリガラス影もしばしば見られる⁶⁾(Fig. 4)。回復期にはconsolidationから先に消失し、気管支壁肥厚が残存する。稀に気管支・細気管支炎が主体となることもある(Fig. 5)。胸水、リンパ節腫大は稀である。CT所見のみからは気管支肺炎やウイルス性肺炎との鑑別は難しいことも多いが、健康な若年者、白血球数上昇が軽度で、βラクタム系抗生剤が無効などの臨床情報と併せて本疾患を疑うことが重要である。

(3) ウイルス性肺炎

健康人の下気道炎を起こすウイルスはインフルエンザウイルス・パラインフルエンザウイルス・RSウイルスなどであるが⁷⁾、CT所見はマイコプラズマ肺炎同様気管支壁および周囲間質の肥厚とその周囲肺野の吸収値上昇が主体である。細気管支炎のためのair-trappingを示すこともある。重症例になると、癒合した斑状影や血行性散布巣を示す微細粒状影を示すこともある(Fig. 6)⁸⁾。ただし、細菌性肺炎の合併があり斑状影の場合、単純なウイルス性肺炎のCT像でない可能性もある。

IV. 院内肺炎

(1) 細菌性肺炎

病院内のcompromised hostに生じる細菌性肺炎は市中

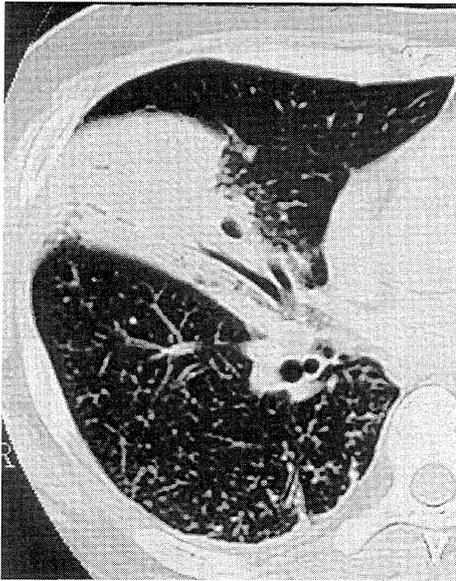


Fig. 4 *Mycoplasma pneumoniae*
There is segmental consolidation in right middle lobe. Centrilobular nodules representing bronchiolar lesions are seen in right lower lobe.



Fig. 6 Measles pneumonia
There are multiple ground glass attenuations and patchy opacities, respectively occupying pulmonary lobules.

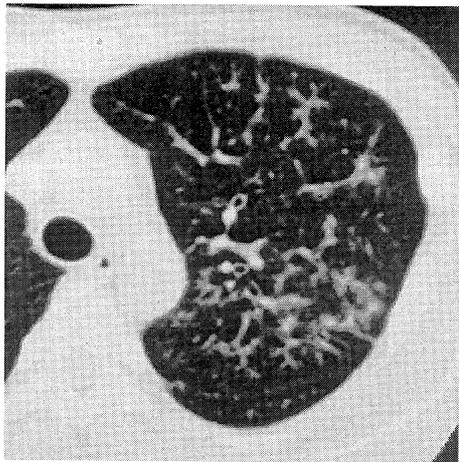


Fig. 5 *Mycoplasma pneumoniae*
There are branching structures representing broncho-bronchiolar lesions in left upper lobe.

感染の菌群とは異なり、緑膿菌・クレブシエラ菌などのグラム陰性桿菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に代表される。これらの菌による肺炎ではしばしば濃厚な consolidation を示し、遷延すると内部に壊死、空洞を形成し、肺化膿症 (Fig. 7) となる⁸⁾。

(2) 重症免疫不全症に生ずる肺炎

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 患者や骨髄移植後などの重症免疫不全の患者に特異的に生じてくる肺感染症に、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌症がある。

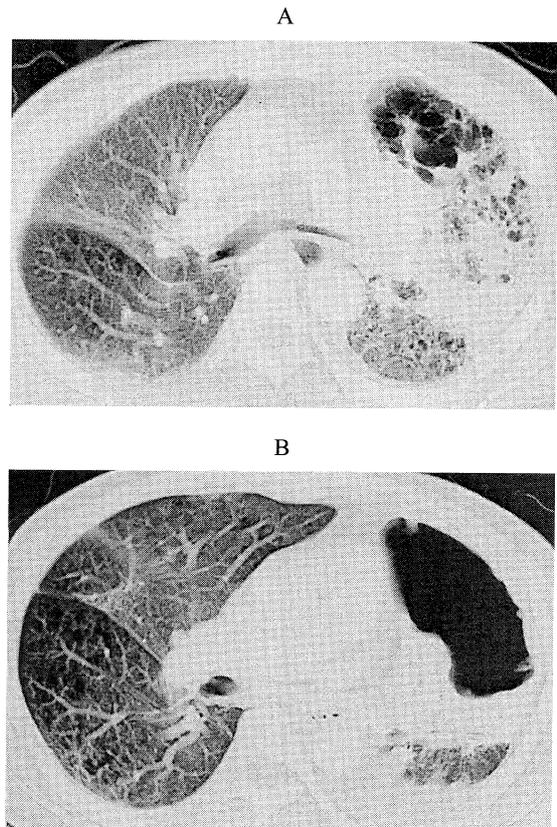


Fig. 7 Pulmonary suppuration due to MRSA
A) Diffuse consolidation with multiple cavities is seen in left upper lobe.
B) CT one month after Fig. 7A shows that cavities are united and lead to a single large cavity.

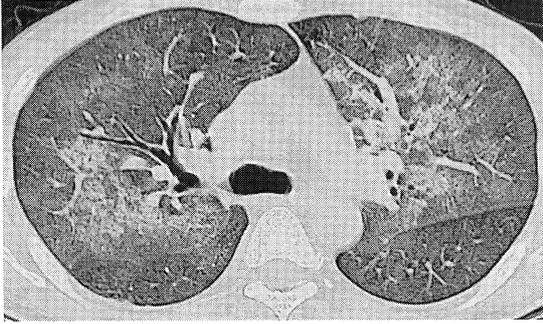


Fig. 8 *Pneumocystis carinii* pneumonia
There is diffuse ground glass attenuation from bilateral hilum extending to periphery.

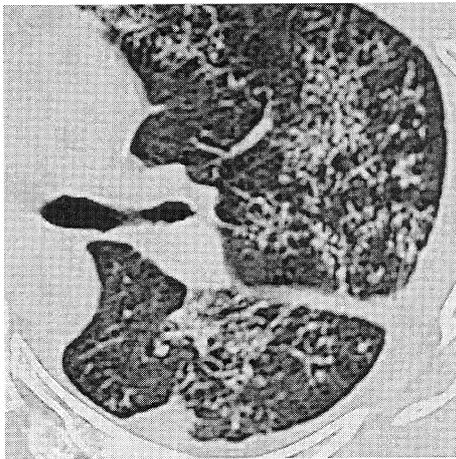


Fig. 9 Pulmonary tuberculosis. —Tree-in-bud appearance—
There are multiple micronodules surrounding blood vessels, which is called “tree-in-bud appearance.”



Fig. 10 Pulmonary tuberculosis. —Acinar nodules—
Multiple amorphous nodules measuring less than 1 cm are seen in right upper lobe. A fairly larger nodule with a cavity is also noted.

カリニ肺炎：カリニ肺炎はサイトメガロウイルス肺炎と同じく AIDS 患者の初発疾患としてのびまん性肺炎として有名であるが、骨髄移植後などの免疫不全状態の患者でも見られる。CD4 リンパ球が $300/\mu\text{l}$ 以下になると生じやすくなる⁹⁾。最近では予防、治療法が進歩してきており、頻度は低下してきている。単純 X 線上の典型像は肺門から末梢に広がる両肺のびまん性のスリガラス影から始まり、次第に透過性が低下して気管支透亮像を有する肺胞性陰影に変化してくる。CT 上は地図上に分布するスリガラス影で、一部には斑状の consolidation を認めることもある¹⁰⁾ (Fig. 8)。この所見は、カリニ肺炎で特徴的に認められる。間質の肥厚と肺胞内の泡沫状物質による吸収値の低下によるものと考えられる。

サイトメガロウイルス肺炎：病原体はヘルペスウイルス科の cytomegalovirus (CMV) で免疫不全状態にて発症するが、他の感染症に合併することが多い。単純 X 線像では、スリガラス様から網状の間質陰影を呈する。CT ではスリガラス影であるが、カリニ肺炎とやや異なり、小葉、あるいは細葉中心性の淡い結節像の癒合の形を示す。

V. 市中肺炎と院内肺炎で画像が異なる肺感染症

(1) 結核症

肺結核症は一次結核と二次結核で臨床像が異なる。一次結核は初感染に引き続いて発病するものでリンパ節結核を主体としている。ここでは二次結核症を説明する。結核症は宿主免疫能の状態で様相が違う。高分解能 CT では、単純 X 線で評価しがたい微細陰影をより正確に診断できる。肺結核症で異常影を来す病変の主体は、乾酪性変化である。乾酪性病変はその肉眼像から推察されるように高度に充実性で、X 線減弱能が高い。したがって、本症で見られる乾酪性の気管支炎、細気管支炎、肺炎のいずれもが CT で描出される。末梢気管支細気管支病変は、2~3 mm 大の小葉中心性結節、血管周囲の小葉に木の芽が芽吹いたように微細多結節を認める、いわゆる tree-in-bud appearance (Fig. 9)、1 cm 未満の大きさのいわゆる細葉結節 (Fig. 10)、1~2 cm 大の小葉性浸潤影、さらにそれらの癒合像、病変部の小葉間隔壁の肥厚が認められる。気管支の結核病変は内部が乾酪性壊死物質で充填された気管支拡張および壁肥厚像を示す¹¹⁾¹²⁾。好発する空洞は二次小葉中心部に生じた乾酪性壊死部が液化変性を起こし、気管支から排除されて生じるもので、さらに周囲の空洞と癒合して大きくなっていく (Fig. 11)。

いわゆる乾酪性肺炎は、強い滲出性変化により癒合性の均等浸潤影を示し、基礎疾患を有する免疫能低下を示す患者に多く見られる。また、consolidation 内に多発空洞が生ずる¹³⁾ (Fig. 12)。病変分布は上葉の S1, S2, S1

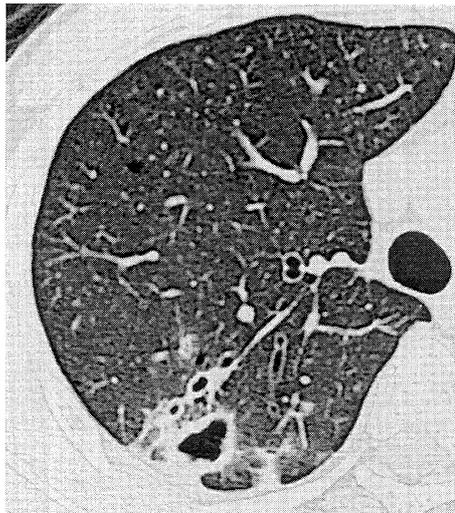


Fig. 11 Pulmonary tuberculosis. —Cavity—
There are 3 cavitary nodules with thin walls.



Fig. 13 Pulmonary tuberculosis. —Miliary tuberculosis—
There are many micronodules distributed without any relationship to lobular structure.

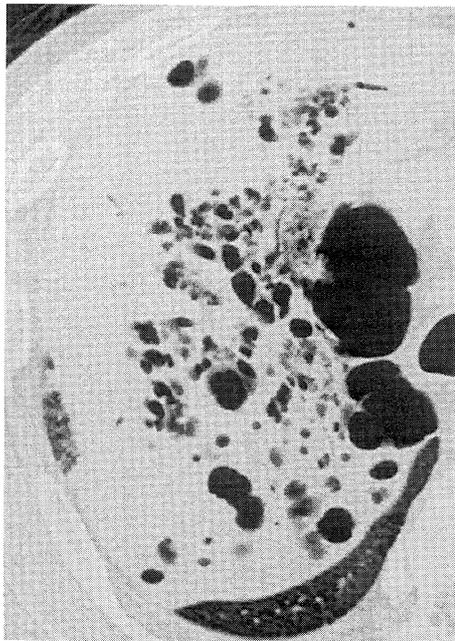


Fig. 12 Pulmonary tuberculosis. —Caseous pneumonia—
There is consolidation with multiple cavities in right upper lobe.

+2, 下葉のS6が好発区域であるが、他の区域でも見られ、免疫能低下患者では全肺野型を示す頻度が高くなる¹⁴⁾。また、血行性に散布巣が生じる粟粒結核では、小葉構造と無関係なランダムな分布の多発小結節として描出される (Fig. 13)。

(2) 非定型抗酸菌症

同じ抗酸菌群の中で結核菌以外の感染症を非定型抗酸菌症と呼ぶが、最近結核症の減少とともに逆に増加して

おり、臨床的に問題になってきている。また、AIDS 終末期感染の原因にもなる。起炎菌は *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) が70～80%を占め、*Mycobacterium kansasii* が20～30%である²⁰⁾。MAC症は基礎疾患のない中高年女性が多く罹患し、典型的高分解能CT像は、中葉、舌区を主とする複数領域の気管支拡張、多数の小葉中心性小結節である¹⁵⁾(Fig. 14)。免疫不全患者では、リンパ節腫大優位の一次結核様の所見を呈することもある。

(3) 真菌症

肺アスペルギルス症：アスペルギルス (*Aspergillus fumigatus*) が引き起こす肺病変は、主に菌球形形成型 (アスペルギローマ)、侵襲型、およびアレルギー性の3型に分類される¹⁶⁾。アスペルギローマは陳旧性の結核空洞や bulla 内に菌球が生ずる病態で、fungus ball と呼ばれる。単純X線、CT上は三日月状の透亮像が特徴的で meniscus sign と呼ばれる。これは空洞、bulla 壁と fungus ball の隙間の残存空気によるものであり、CTでより明瞭に描出される¹⁷⁾(Fig. 15)。侵襲型のアスペルギルス症は免疫能低下患者の日和見感染が、その予防治療が奏功し頻度が減る中で、依然高頻度に認められ、浸潤性壊死性肺炎を引き起こす。CT上は肺血管浸潤のための肺梗塞所見を伴うため、胸膜下に空洞壊死を伴う腫瘤影、浸潤影が多発する。結節周囲にスリガラス影を伴うことがあるが、出血性梗塞を反映しており、CT halo sign と呼ばれている¹⁸⁾(Fig. 16)。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA) はアスペルギルスの病原体に過敏反応を示す患者に生じ、

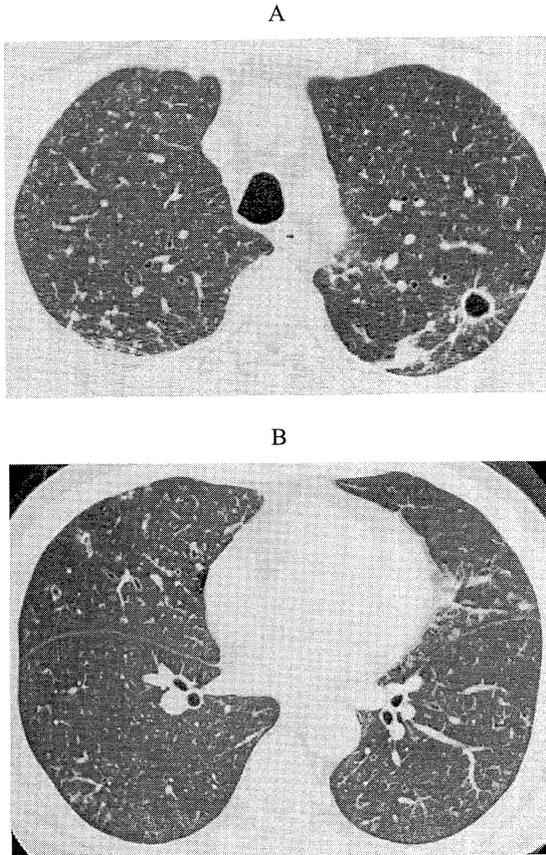


Fig. 14 Atypical *mycoplasma pneumoniae* (MAC)
 A) There are multiple centrilobular micronodules in bilateral upper lobe, and a cavity with a thin wall in left upper lobe.
 B) Bronchiectasis and micronodules are seen in right middle lobe and left lingula, and micronodules in bilateral lower lobe.

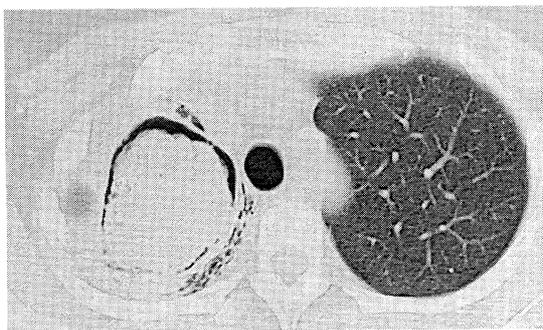


Fig. 15 Aspergilloma. —Meniscus sign—
 Meniscus-like air-slit is seen in consolidation in left upper lobe, which is called a “meniscus sign” meaning a fungus ball in a cavity.

過剰な免疫反応により中枢側の気管支拡張が生じる。通常気管支は、静脈瘤様あるいは嚢胞性変化を起こし、菌や炎症細胞を含む粘液栓が認められる¹⁹⁾。

肺カンジダ症：肺カンジダ症は口腔内常在菌である

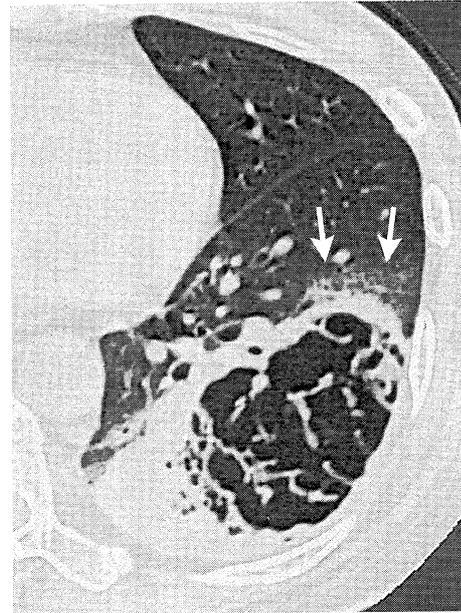


Fig. 16 Invasive aspergillosis. —CT “halo” sign—
 There is a large cavity in consolidation in left lower lobe partially surrounded by ground glass attenuation (arrow). It is a CT “halo” sign representing alveolar hemorrhage.

Candida albicans などによる感染症で、病原微生物であることを証明するには気管支からのカンジダ菌の採取、あるいは血液培養によりカンジダ菌による敗血症であることを証明する必要がある。画像上は気管支肺炎像や敗血症を示唆する粟粒結節影を示す²⁰⁾。

肺クリプトコッカス症：肺クリプトコッカス症は真菌である *Cryptococcus neoformans* の感染により発症する。健常人に発症する原発性と免疫不全患者に日和見感染の形で発症する続発性に分けられる。単純X線では浸潤影 (consolidation)、多結節、単結節の多彩な所見を呈するが²¹⁾、CT 所見も同様にこの3型がある。続発性は浸潤影の形態をとることが多いが、周囲に多結節の所見も認める。内部に壊死を伴う広範な浸潤影や粟粒結節型も報告されている。

原発性でも、consolidation の形態を示すことが稀ではない。特に免疫能の程度で画像所見が多彩となる肺結核症との鑑別が困難となることが多いが、小葉中心性結節、tree-in-bud appearance、細葉結節といった結核症の高分解能 CT 上の特徴的所見に乏しい。また単結節の場合、原発性肺癌との鑑別が重要となるが、クリプトコッカス症の結節は胸膜に一部接しているにもかかわらず、胸膜陥入像が乏しいことが多く、腺癌との鑑別点と思われる。

VI. おわりに

以上、宿主免疫能の程度で分類した肺感染症の CT 像

を示した。臨床の現場では、抗生剤を使うか、ステロイド療法をするかの判断を画像診断に要求されることも多い。今後、症例の蓄積、新しい撮影法の開発などで、感染症の画像診断のさらなる進歩を期待する。

文 献

- 1) 市川洋一郎：細菌性肺炎。「呼吸器疾患 state of arts 1995-98」, 原澤道美, 北村諭編, 医歯薬出版, 東京, 1994, 304-306.
- 2) Murayama S, Onitsuka H, Murakami J, et al.: "CT angiogram sign" in obstructive pneumonitis and pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* 1993; 17: 609-612.
- 3) 田口義夫, 中沢 力, 稲松孝思, 他: 培養陽性本邦レジオネラ肺炎の胸部 X 線像の検討. 1980年から1990年まで. *感染症学雑誌.* 1992; 56: 1580-1585.
- 4) Lucas SR, Kuzmowych VT, Spagnolo VS: Legionella pneumonia presenting as a bulging fissure on chest roentgenogram. *Chest.* 1991; 100: 567-568.
- 5) 三浦 洋, 小林宏行: マイコプラズマ肺炎。「呼吸器疾患 state of arts 1995-98」, 原澤道美, 北村諭編, 医歯薬出版, 東京, 1994, 310-312.
- 6) Lee KS, Kim TS, Han J, et al.: Diffuse micronodular lung disease: HRCT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: 99-106.
- 7) 佐藤篤彦, 千田金吾: ウィルス性肺疾患。「呼吸器疾患 state of arts 1995-98」, 原澤道美, 北村諭編, 医歯薬出版, 東京, 1994, 307-309.
- 8) Bhana M, McLoud TC: Pulmonary infections in the normal host. In: *Thoracic Radiology: the requisites*, McLoud TC ed., CV Mosby, St. Louis, 1998, 91-133.
- 9) Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, et al.: Peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest.* 2000; 118: 712-720.
- 10) McLoud TC, Naidich DP: Thoracic disease in the immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am.* 1992; 30: 525-554.
- 11) Im J-G, Itoh H, Han MC, 他: 肺結核症の CT 診断. 画像診断. 1994; 14: 1001-1012.
- 12) Im J-G, Itoh H, Shim Y-S, et al.: Pulmonary tuberculosis: CT findings—early active disease and sequential changes with antituberculous therapy. *Radiology.* 1993; 186: 653-660.
- 13) Ikezoe J, Takeuchi N, Johkoh T, et al.: CT appearance of pulmonary tuberculosis in diabetic and immunocompromised patients: comparison to patients with no underlying disease. *AJR.* 1992; 159: 1175-1179.
- 14) 藪内英剛, 村山貞之: 宿主免疫能に応じた肺感染症の起炎病原体の CT による鑑別診断の確立. *INNER-VISION.* 1998, 13: 18.
- 15) Moor EH: Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology.* 1993; 187: 777-782.
- 16) Miller WT: Aspergillosis: a disease with many faces. *Semin Roentgeno.* 1996; 131: 52-66.
- 17) Roberts CM, Citron KM, Strickland B: Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology.* 1987; 165: 123-128.
- 18) Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, et al.: CT of invasive aspergillosis. *AJR.* 1988; 150: 1015-1020.
- 19) 村山貞之, 坂井修二, 藪内英剛: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症—肉芽腫性との関連を中心に. 画像診断. 1998; 18: 837-841.
- 20) Haque AK: Pathology of common pulmonary fungal infections. *J Thorac Imag.* 1992; 7: 1-11.
- 21) Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, et al.: Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR.* 1984; 141: 893-896.

The 76th Annual Meeting Educational Lecture

CT DIAGNOSIS OF PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

Sadayuki MURAYAMA

Abstract Generally, the patient's inflammatory reaction is obvious, and the characteristic infiltrative shadow as pneumonia in the chest radiograph is recognized, no more imaging study is needed. However, when (1) radiographic finding is uncommon as a pneumonia; (2) antimicrobial drug treatment is ineffective; or (3) stenosis of central bronchi causing pneumonia by lung cancer and so on is suspicious, more precise imaging information of computed tomography (CT) is necessary.

Recently, high resolution CT of lung disease as a new diagnostic method has been introduced, and diagnostic efficacy of CT has markedly advanced. Although the high resolution CT diagnosis based on the minute anatomy of the lung is also applied for the pulmonary infectious disease, their analysis and arrangement is not yet established since a large number of pathogens and various images exist.

In reading CT films, it is necessary to consider patient's

immune status. Infectiousity and size of the pathogen must be also considered. In this manuscript, CT imaging characteristics of lung infectious diseases are clarified by taking these points into account.

Key words: CT, high resolution CT, Pulmonary infection, Community-acquired pneumonia, Hospital-acquired pneumonia

Department of Radiology, School of Medicine, University of the Ryukyus

Correspondence to : Sadayuki MURAKAMI, Department of Radiology, School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0215 Japan. (E-mail: sadayuki@med.u-ryukyu.ac.jp)

第76回総会教育講演

IL-18による Th1 と Th2 免疫応答の調節

中西 憲司

キーワード：IL-18, Th1 免疫応答, Th2 免疫応答, アレルギー疾患

はじめに

IL-18 は, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) の加熱死菌を投与し, さらに1週後にLPSを投与したマウスの血清と肝臓から, 炎症反応に深く関わる因子として同定された^{1)~3)}。発見当初, このサイトカインがTh1細胞からの強いIFN- γ 産生誘導活性を有することから, IFN- γ 誘導因子と呼ばれた¹⁾。しかしその後, 多彩な生物活性が明らかとなり, またそのレセプターも既知のサイトカインレセプターと異なるため, インターロイキン18 (IL-18) と呼ばれるに至った²⁾³⁾。IL-18は構造上IL-1 β に類似するが, IL-1 β とは異なりIFN- γ の産生を強力に誘導するサイトカインである。その後, IL-18の独特な産生・分泌制御機構, 並外れて多彩な機能, さらに生体防御や種々の病態における多様かつ重要な役割が漸次明らかになった³⁾。IL-18はIL-12と共に様々な細胞 (T細胞, B細胞, NK細胞, マクロファージ, 樹状細胞) に作用して, 相乗的にIFN- γ の産生を誘導する³⁾。ところが最近, IL-18がIL-12の非存在下では好塩基球, マスト細胞, NK細胞あるいはCD4⁺T細胞に作用してTh2サイトカインの産生を誘導することが明らかとなった^{4)~6)}。本教育講演ではIL-18によるTh1とTh2免疫応答の調節とIL-18の過剰産生が原因と考えられる疾患について解説する。

1. IL-18の産生・分泌機構

最初にIL-18の産生・分泌機構について述べる。通常サイトカインは, 適切な刺激のもとに該当する遺伝子の転写・翻訳を契機に産生され自動的に細胞外に分泌される。しかし, IL-18はこのような分泌型サイトカイン

とは異なり, 生理活性を欠く分子量24 kDaの前駆体として恒常的に産生, 貯蔵され, 刺激を受けた後に速やかに適切な酵素により切断されて, 生理活性を有する分子量18 kDaの活性型として細胞外に分泌される。IL-18はLPSの刺激のもとに分泌される。LPSで刺激されるとクッパー細胞は活性型IL-18をはじめとしてTNF- α , IL-1 β ならびにIL-12を産生・分泌する⁷⁾⁸⁾。LPSはToll like receptor 4 (TLR 4) を介してそのシグナルが伝達される⁹⁾。MyD88は, LPS, IL-1, IL-18などの細胞内シグナル伝達のアダプター分子として重要な役割を果たしている¹⁰⁾。われわれはTLR 4欠損あるいはMyD88欠損マウスのクッパー細胞を用いて, LPS刺激によるIL-18分泌がこれらの分子に依存するかを検討したところ, TLR 4は必須であるが, MyD88は必ずしも必要としないことが判明した¹¹⁾。さらに, MyD88欠損マウス由来のクッパー細胞から分泌されるIL-18の量は, 野生型のクッパー細胞から分泌されるIL-18の量とほぼ同程度であることから, LPSによるcaspase-1の活性化はMyD88以外の細胞内分子の関与が示唆された。一方, LPS刺激によるIL-12やTNF- α の産生にはMyD88が必須であることから, LPSのシグナリング伝達には少なくとも, MyD88依存性と非依存性の2経路が存在することが明らかとなった (Fig. 1)¹¹⁾。

これらのサイトカインのうち, IL-18のみが蛋白新合成を必要とせずに分泌される¹¹⁾。このIL-18の分泌には細胞内システイン蛋白分解酵素の1つであるcaspase-1が必須であることは, 欠損マウス由来のクッパー細胞を用いて既に明らかにしている⁷⁾。caspase-1そのものも, 生理活性を欠く前駆体として産生され, 適正な刺激下に活性型に切断されて酵素活性を発揮する。われわれは,

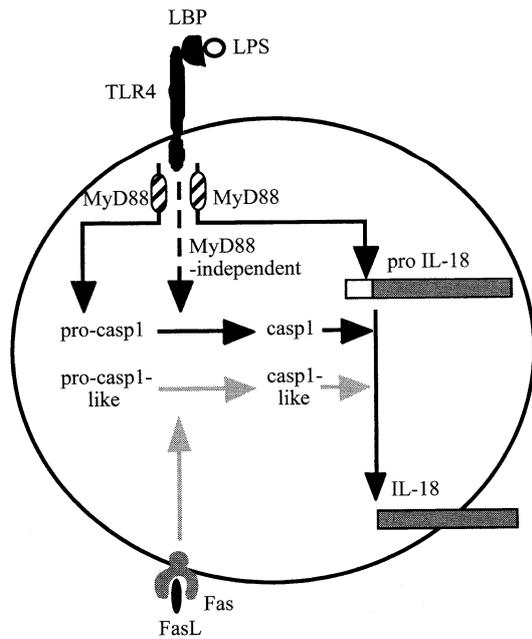


Fig. 1 Secretion of IL-18 from macrophages by activation with LPS or FasL. After TLR4 is activated by LPS via LPS-binding protein (LBP), precursor form caspase-1 is activated independently of MyD88, resulting in secretion of IL-18. FasL stimulation activates caspase other than caspase-1, termed casp1-like. This activated casp1-like cleaves precursor form IL-18 into mature form IL-18.

IL-18 前駆体の切断には caspase-1 以外の酵素も関与することを見いだした⁸⁾。 *P. acnes* 加熱死菌を投与されたマウスの肝臓に存在するクッパー細胞は Fas を発現し、そのリガンドである Fas ligand (FasL) 刺激により活性型の IL-18 を分泌する。この現象は caspase-1 を欠損したマウス由来の細胞を用いても観察されることから、caspase-1 非依存性であることが明らかとなった。さらに、広範囲な caspase 阻害剤で阻害されることから、FasL 刺激により IL-18 前駆体の切断に関わる切断酵素の本体は caspase-1 以外であるが、おそらく caspase-1 に類似した caspase であることが判明した⁸⁾。このように、IL-18 のプロセッシングには少なくとも、caspase-1 と caspase-1 類似の酵素が関与する (Fig. 1)。

2. IL-18 の受容体とシグナル伝達系

IL-18 は、機能的には IL-12 と類似するが、構造的には IL-1 ファミリーサイトカインに属する。IL-18 受容体の構造も IL-1 受容体に類似する³⁾。現在、機能的な IL-18 受容体の構造は、リガンド結合性の IL-18R α 鎖とシグナリングに必須な IL-18R β 鎖から成り立つと考えられている。無刺激状態の T 細胞と B 細胞は低レベルの IL-18R α 鎖を発現するが、抗原刺激の有無にかかわらず IL-12 の刺激を受けると IL-18R α 鎖の発現レベルは増

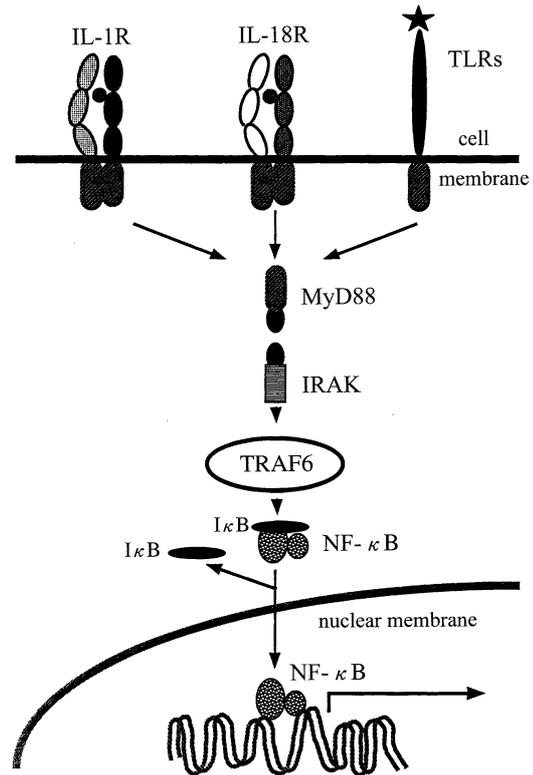


Fig. 2 TLR/IL-18/IL-1 signaling. Upon activation by corresponding ligands, MyD88 is recruited by the cytoplasmic domain of TLR, IL-18R or IL-1R. MyD88 provides a platform for IRAK, which subsequently interacts with TRAF6, which then relays the signal. Thus, signaling pathway of the TLR family activated NF- κ B via MyD88, IRAK and TRAF6.

強されるようになる¹²⁾¹³⁾。また、IL-12 で刺激されたこれらの細胞の IL-18 に対する親和性を測定したところ、IL-18R α 鎖のみからなる低親和性の IL-18 受容体と、IL-18R α 鎖と β 鎖のヘテロダイマー構造を持つ IL-18 高親和性結合性の IL-18 受容体が存在することが判明した¹²⁾¹³⁾。このことは、T、B 細胞の IL-18 に対する応答性にも反映される¹²⁾。NK 細胞は恒常的に IL-18R α 鎖を発現しており、IL-12 刺激の有無とは無関係に IL-18 刺激に対して応答可能である¹⁴⁾。IL-18 刺激は MyD88, IRAK, TRAF6 等の刺激伝達分子の作用で順次伝達され、ついには NF- κ B と AP-1 の活性化を誘導する。IL-1 ファミリーのシグナル伝達経路は、MyD88 を介して最終的に転写因子 NF- κ B が活性化されることで、炎症反応と免疫応答が誘導される (Fig. 2)。MyD88 ノックアウトマウスでは、IL-1, IL-18 に対する反応だけでなく、LPS をはじめとする多くの細菌菌体成分に対しても反応しないことを見だし、MyD88 が、微生物認識に必須のシグナル伝達分子であることを明らかにした¹⁰⁾¹¹⁾。

TLR を介して自然免疫系が病原体の侵入を察知すると、自然免疫担当細胞、特に樹状細胞が成熟し、IL-12、

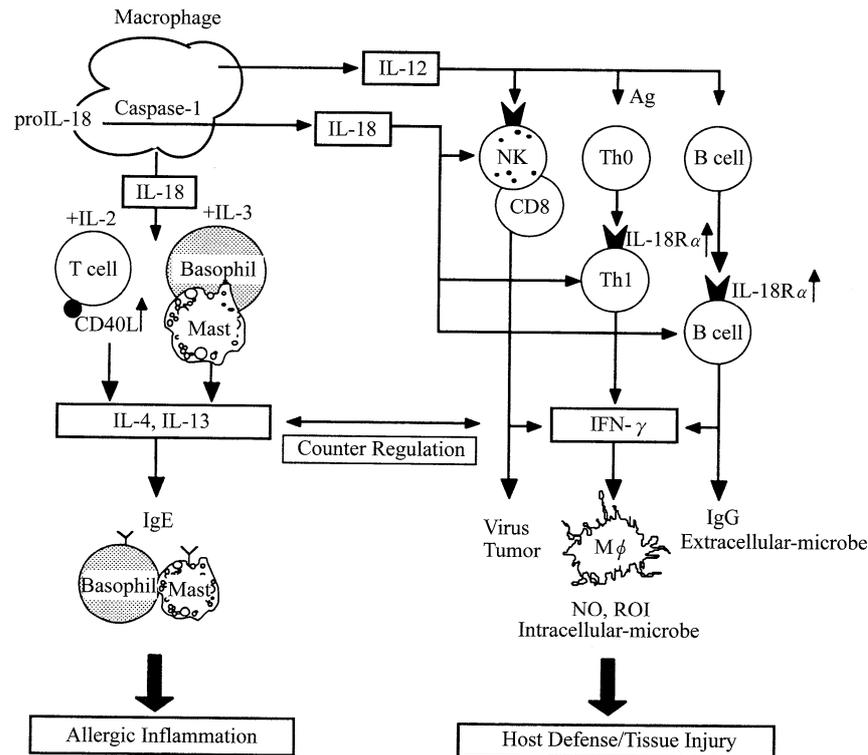


Fig. 3 Pleiotropic action of IL-18. When IL-12 and IL-18 are produced by macrophages, these cytokines synergize for IFN- γ production from T cells, NK cells and B cells, resulting in elimination of intracellular microbes by stimulation of macrophages to produce nitric oxide and reactive oxygen intermediates (ROI). In contrast, IL-18 with IL-2 but without IL-12 shows opposite action and stimulates T cells, basophils and mast cells to produce IL-4 and IL-13, leading to induction of allergic response.

IL-18などのサイトカインを産生する¹¹⁾。さらに補助刺激因子を発現し、取り込んだ病原体分解産物を抗原として提示することにより、T細胞をTh1細胞に分化誘導しさらに活性化し、獲得免疫系を活性化させていく。そこで細菌感染におけるTLRを介したシグナルの関与を検討した。特に、MyD88の病原体成分に対する役割を解析した。TLR4欠損マウスでは、*Listeria monocytogenes*を感染させても、IL-12あるいはTNF- α の産生は損なわれていた。一方、MyD88欠損マウスでは、これらの感染を受けてもサイトカインを産生しないが、IL-18の産生はほぼ正常マウスと同様に認められた。このことから、病原体感染によるIL-18の産生誘導には、MyD88非依存的シグナル経路が関与していることが明らかになった¹¹⁾。

3. IL-18の生理機能

ヘルパーT細胞(Th)はその産生するサイトカインのパターンから2つの亜集団(Th1/Th2)に分類される。1型ヘルパーT細胞(Th1)はIFN- γ 、IL-2、TNF- β を産

生し、細胞性免疫を誘導する。2型ヘルパーT細胞(Th2)は、IL-4、IL-5、IL-10を産生し、抗体産生を中心とした液性免疫を誘導する。ナイーブT細胞を抗原とIL-12あるいはIL-4で刺激すると、Th1あるいはTh2細胞に分極する。

(1) IL-18によるTh1細胞増強作用

T細胞からのIFN- γ の産生を誘導する方法には2通りある。その1つは、T細胞を前もって抗原とIL-12で刺激してTh1細胞に分化させた後、同一抗原で再度T細胞を刺激する方法である。シクロスポリンA(CsA)は抗原刺激で起こるNFATの活性化を抑制するため、CsAが存在すると抗原で刺激してもTh1細胞への分化あるいはIFN- γ の産生は誘導されない¹²⁾。もう1つの方法は、T細胞を抗原刺激なしに、IL-12とIL-18の両方で刺激する方法で大量のIFN- γ の産生が誘導される。抗原刺激の場合と異なり、このIL-12+IL-18で誘導されるIFN- γ 産生は、CsAを培養液に加えても、全く抑制されない¹²⁾。このような作用は、NK細胞でも顕著に認められる(Fig. 3)。IL-18とIL-12間の相乗作用は受容

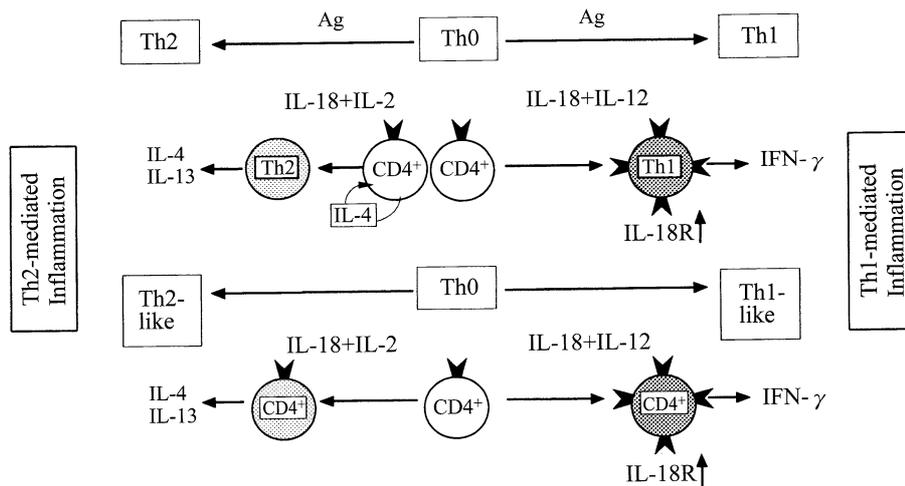


Fig. 4 IL-18 stimulates Th1 or Th2 response depending on its cytokine milieu. Naïve T cells produce IFN- γ and IL-4 in response to IL-12/IL-18 and IL-2/IL-18 without their development into Th1 and Th2 cells, respectively. Additional Ag stimulation is required for induction of Th1 or Th2 cells.

体の発現を相互に増幅することに一部起因する¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾。IL-18はこのように、特定の抗原に反応して分化・増殖する前の未熟なT細胞にも作用して、TcRを介さずにIFN- γ の産生を促す(Fig. 4)。従って、IL-12とIL-18で誘導されるIFN- γ 産生はCsAで抑制されない¹²⁾。換言すれば、IL-18は自然免疫系を活性化するとともに、獲得性免疫系細胞においても、その自然免疫系としての役割を誘導する因子であると言える³⁾。IL-18刺激はNF- κ BとAP-1の活性化を誘導する。一方、IL-12刺激は細胞質でSTAT4を活性化する。従ってIL-12とIL-18で刺激されると、STAT4、NF- κ B、AP-1等の転写因子がIFN- γ のプロモーター領域に結合し、相乗的にIFN- γ mRNAの転写を促進することになる³⁾。

IL-18は強力なIFN- γ 誘導因子であるが、それ単独ではIFN- γ 誘導能はなく、必ずIL-12の共存を必要とする。また、自体にはTh1細胞誘導能はなく、そのIFN- γ 産生を誘導する活性は、抗原とIL-12刺激で誘導されたTh1細胞に作用してはじめて発揮される。IFN- γ の産生を誘導することだけが目的であれば、T細胞をIL-12とIL-18で刺激するだけで十分である。しかし、同時にナイーブT細胞をTh1細胞に分化させることが必要な場合は、T細胞を抗原の存在下でIL-12とIL-18で刺激する必要がある¹²⁾。IL-18の標的細胞はT細胞だけにとどまらない。IL-12の存在下でIL-18は、B細胞、NK細胞、マクロファージ、樹状細胞など、様々な細胞に作用して強力にIFN- γ の産生を誘導する(Fig. 3)³⁾。

IL-18の生理機能の解析は、特に生体防御反応におけるIL-18の役割を理解するうえで大変重要であるため、IL-18の遺伝子欠損マウスを作製し解析した。IL-18欠損

マウスでは、Th1反応が部分的に障害されていた。この機能障害は、IL-12欠損マウスの表現型とよく似ていた¹⁶⁾。そこで、IL-12/IL-18ダブル欠損マウスを作製すると、Th1反応が極めて強く障害された。このことから、IL-18は生体においてIL-12と協調してTh1反応を誘導することが明らかになった¹⁶⁾。

(2) IL-18によるTh2細胞誘導

それでは、IL-12が存在しない条件下でIL-18は、T細胞にどのような作用を示すのであろうか。最近の筆者らおよびHoshinoらの研究からIL-18の新たな機能が明らかになった⁵⁾⁶⁾。すなわち、IL-2とIL-18はナイーブT細胞に作用すると、CD40リガンド(L)の発現を増強すると共に、IL-4、IL-5、IL-13そしてGM-CSFの産生を誘導する。さらに抗原存在下にナイーブT細胞に作用すると、IL-2とIL-18はT細胞をTh2細胞へと分化させる(Fig. 4)。

マウス骨髄細胞をIL-3とともに培養すると、Fc ϵ R⁺c-kit⁻の好塩基球細胞とFc ϵ R⁺c-kit⁺の肥満細胞が分化増殖する。それぞれの細胞集団を分離して、IL-18受容体の発現を調べると、好塩基球は強く、肥満細胞は弱くIL-18受容体を発現していた⁴⁾。次にIL-3とIL-18で刺激をすると、前者からは大量のIL-13とIL-4が、後者からは中等量のIL-13と少量のIL-4の産生が観察される。さらに、同刺激により肥満細胞からはヒスタミンも分泌されることが明らかとなった⁴⁾。従来、アレルギー起因性の細胞集団の1つであるこれらの骨髄系細胞は、そのFc ϵ Rを、抗原に結合した抗原特異的なIgEで架橋することによりはじめて活性化され、これらのサイトカインやヒスタミンを産生・分泌するものと考えられた。しか

し、IL-18はFcεRを介さずにIL-3と相乗的に、これらのアレルギー誘導因子の産生・分泌を促すことが明らかとなった。このように、IL-18はアレルギー疾患の発症と深く関わることを示された (Fig. 3)。

現在、最もその解析が待たれているIL-18の役割の1つは、アレルギー応答におけるそれである。従来、アレルギー症状は、アレルギー特異的なIgEとアレルギーがIgE受容体を発現する肥満細胞や好塩基球を活性化して、ヒスタミンなどの化学物質を放出するために出現すると考えられていた。この考えによると、アレルギー反応にはアレルギーとアレルギー特異的なIgEが不可欠である。しかし、現実に漸増しているアレルギー疾患患者ではアレルギーが特定できないケースが少なからずある。筆者らはIL-18が特定のアレルギーに対する曝露がなくても、IgEを増加させ、またアトピー性皮膚炎に類似した慢性炎症を惹起させることを、IL-18を大量に産生するトランスジェニックマウスを作製することにより、明らかにした。以下、IL-18のアトピー性疾患の誘導機序について述べることにする。

(3) IL-18によるIgE産生調節機構

これまで述べてきたように、IL-18はIL-12共存下に様々な細胞に作用してIFN-γの産生を誘導する。一方、IL-12非存在下ではT細胞や好塩基球に作用してIL-4とIL-13の産生を誘導する。次に筆者らは*in vivo*におけるIL-18のIgE抗体産生に対する作用を検討した³⁾¹⁷⁾。

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の産生が起こる。さらに*Nb*感染マウスでは脾細胞中に好塩基球が増加すると共に、好塩基球は活性化されてIL-4とヒスタミンを産生する³⁾。しかし、*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、さらに好塩基球も不活化されて、IL-4とヒスタミンの産生は完全に抑制される³⁾。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、*Nb*感染によって誘導されるIgE産生は抑制されないばかりか、むしろ増強された¹⁷⁾。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。実際、IL-12とIL-18を4日間連続マウス腹腔内投与することによって、血清中に高濃度のIFN-γ産生が誘導される¹⁸⁾。しかし、IL-12とIL-18を大量に投与すると、その作用でIFN-γの産生が過剰となり、それに続発してNOの産生も過剰となる。また、IL-18はFasLの発現を増強する。NOとFasLは、どちらも組織の傷害を引き起こす分子である。従って、過剰量のIL-12/IL-18の生体内投与は個体にとって極めて危険である。また同様の理由で、これらのサイトカインの生体内における過剰な産生も重

篤な組織破壊の原因となる¹⁹⁾。

一方、*Nb*感染マウスにIL-18を単独投与すると、いずれのマウスにおいてもIgE産生は増強される。このメカニズムは、*Nb*感染マウスへのIL-18単独投与によってTh2細胞への分化が促進され、さらに好塩基球がIL-18によって一層活性化された結果、IL-4とIL-13の産生が増強されるためと考えられる⁴⁾。このようなIL-18の単独投与によるアレルギー反応の増強作用は、ブタクサ抗原を吸入して作製した喘息マウスにIL-18を単独吸入させた場合にも認められる。すなわち、IL-18を吸入させると、気道内の好酸球の浸潤が増強され、またTh2応答とIgE産生も増強されることから証明されている³⁾。

さらに驚くべきことに、無処置のBALB/cマウスにIL-18を単独投与するだけで、投与量に依存して血中にIL-4とIL-13の産生が誘導されることが最近明らかになった⁵⁾⁶⁾。IL-18投与によるIgEの増加はIL-4遺伝子欠損マウス、IL-4Rα欠損マウスでは認められないことから、IL-4依存性であることが判明した。一方、阻止活性のある可溶性IL-13RをIL-18とともに投与しても、IgE値の増加は観察されることから、IL-13はこの応答には関与しないことが明らかとなった。また、CD4⁺T細胞を除去したマウスにIL-18を投与してもIgE産生は誘導されないことから、このIL-18によるIgE産生誘導はCD4⁺T細胞から産生されるIL-4に依存していることが明らかとなった⁵⁾。加えて、活性型IL-18を恒常的に分泌するcaspase-1トランスジェニックマウス²⁰⁾では、出生初期から血清IL-18は高値(5 ng/ml)を示し(正常マウス血清IL-18値は0.1 ng/ml以下)、血清ヒスタミン値の上昇と、ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した皮膚疾患を発症し、それに続いて血清IgE値は40 μg/mlと異常高値を示した(正常マウス血清IgE値は約0.1 μg/ml以下)⁵⁾²⁰⁾。ところがIL-4のシグナリングに必須の転写因子であるstat6を欠いたcaspase-1トランスジェニックマウスではIgEが著しく低下し、IL-18を欠損したcaspase-1トランスジェニックマウスでもIgEが低下した。IL-18によって誘導されるIL-4によってIgE抗体産生が誘導されることが明らかとなった。現時点では、どのようなメカニズムによってIL-18のシグナルが核内のIL-4プロモーター部位に結合しIL-4 mRNAの転写が誘導されるかは不明である。

以上述べてきたように、IL-18ならびにその上流の制御因子であるcaspase-1がアレルギーに重要な役割を演ずる可能性が示唆された。

おわりに

IL-18は発見当初は、IL-12の共存下で強力にIFN-γを産生誘導する因子として注目を集めた。しかし、IL-18

は IFN- γ ばかりではなく, IL-12 が共存しない場合は IL-4 産生を誘導することが判明した。このように, 1 つのサイトカインが条件の違いで Th1 反応, あるいは Th2 反応を促進するようなサイトカインは IL-18 をおいて他に例がない。このトランスジェニックマウスは感染性病原体が存在しない環境下で飼育しても, 一定の週齢に達すると強い搔痒を伴う慢性皮膚炎を自然発症する。このように, ヒトのアトピー性皮膚炎を含むアレルギー疾患でも, アレルゲンの明らかでない, あるいは IgE の高くない症例では, IL-18 がその発病に関与している可能性が強く示唆される。このことは, とりもなおさず, IL-18 を標的とした新しいアレルギー治療の到来を約束するものと言えよう。Th1 病と考えられるインスリン依存性糖尿病 (IDDM) やクローン病, あるいは Th2 病であるアレルギー性疾患などで, IL-18 がどのように関与しているか断片的であるが報告されている。今後は, IL-18 によって調節される Th1 反応と Th2 反応の両面から, 様々な病態が解明され, 新たな治療法が開発されることを念じて稿を終えたい。

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) Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S-I, et al.: Interleukin-18 (IL-18): a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol*. 1998; 70: 281-312.
- 3) Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, et al.: Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19: 423-474.
- 4) Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, et al.: IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 13962-13966.
- 5) 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.
- 6) Hoshino T, Wiltrot RH, Young HA: IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: A new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol*. 1999; 162: 5070-5077.
- 7) Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al.: Activation of Interferon- γ inducing factor mediated by Interferon-1 β converting enzyme. *Science*. 1997; 275: 206-209.
- 8) Tsutsui H, Kayagaki N, Kuida K, et al.: Caspase-1-independent Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity*. 1999; 11: 359-367.
- 9) Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999; 11: 443-451.
- 10) Adachi O, Kawai T, Takeda K, et al.: Targeted disruption of the *MyD88* gene results in loss of IL-1-and IL-18-mediated function. *Immunity*. 1998; 9: 143-150.
- 11) Seki E, Tsutsui H, Nakano H, et al.: Lipopolysaccharide-induced IL-18 selection from murine Kupffer cells independently of Myeloid differentiation factor 88 that is critically involved in induction of production of IL-12 and IL-1 β . *J Immunol*. 2001; 166: 2651-2657.
- 12) Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, et al.: IL-12 upregulates IL-18R expression on T cells, Th1 cells and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J Immunol*. 1998; 162: 3400-3407.
- 13) Hoshino K, Tsutsui H, Kawai T, et al.: Generation of IL-18 receptor-deficient mice: Evidence for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor. *J Immunol*. 1999; 162: 5041-5044.
- 14) Hyodo Y, Matsui K, Hayashi N, et al.: Interleukin 18 upregulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin messenger RNA expression by binding to constitutively expressed IL-18 receptor. *J Immunol*. 1999; 162: 1662-1668.
- 15) Chang JT, Segal BM, Nakanishi K, et al.: The costimulatory effect of IL-18 on the induction of antigen-specific IFN- γ production by resting T cells is IL-12 dependent and is mediated by up-regulation of the IL-12 receptor β 2 subunit. *Eur J Immunol*. 2000; 30: 1113-1119.
- 16) Takeda K, Tsutsui H, Yoshimoto T, et al.: Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*. 1998; 8: 383-390.
- 17) Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa Y, et al.: Interleukin-18 (IL-18) together with IL-12 inhibits IgE production by induction of IFN- γ production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 3948-3953.
- 18) Chikano S, Sawada K, Shimoyama T, et al.: IL-18 and IL-12 induce intestinal inflammation and fatty liver in mice in an IFN- γ dependent manner. *Gut*. 2000; 47: 779-786.
- 19) Tsutsui H, Matsui K, Okamura H, et al.: Pathophysiological roles of interleukin-18 in inflammatory liver diseases. *Immunol Rev*. 2000; 174: 192-209.
- 20) Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, et al.: Skin-specific caspase-1 transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-shock condition with a high serum level of IL-18. *J Immunol*. 2000; 165: 997-1003.

The 76th Annual Meeting Educational Lecture

REGULATION OF Th1 AND Th2 IMMUNE RESPONSES BY IL-18

Kenji NAKANISHI

Abstract IL-18, which requires cleavage with caspase-1 to become active, was originally discovered as a factor that enhances IFN- γ production from Th1 cells in the presence of anti-CD3 or anti-TcR Ab. However, it was later shown that IL-12 and IL-18 without TcR engagement can induce IFN- γ in Th1 cells and nonpolarized T cells. Additional TcR engagement has no effect on this IFN- γ response. Furthermore, a combination of IL-12 and IL-18 acts on B cells, NK cells, macrophages and dendritic cells to produce IFN- γ . In contrast, IL-18 without help from IL-12 induces Th2 cytokines in T cells and NK cells. Moreover, IL-18 directly stimulates basophils and mast cells to produce Th2 cytokines and histamine independently of IgE. Most surprisingly, IL-18 causes high-level IgE production when administered to normal mice by causing CD4⁺ T cells to produce IL-4 and to express CD40 ligand. We established skin-specific caspase-1 transgenic

mice with elevated levels of IL-18 in their sera. We found high serum level of IgE, which is entirely dependent on stat6 in these transgenic mice. These results indicate that caspase-1/IL-18 may be critically involved in regulation of IgE production *in vivo*, providing a potential therapeutic target for allergic disorders.

Key words: IL-18, Th1 immune response, Th2 immune response, Allergic diseases

Department of Immunology and Medical Zoology, Hyogo College of Medicine

Correspondence to : Kenji Nakanishi, Department of Immunology and Medical Zoology, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8501 Japan.