

サルコイドーシスにおけるIFN- γ 誘導関連遺伝子

山口悦郎

【要旨】

サルコイドーシス病巣の特徴である類上皮細胞肉芽腫の形成に、IFN- γ が深く関与している証拠は数多く発表されている。しかしながらサルコイドーシスは、IFN- γ のみはたらく典型的なTh1型免疫病態に属さない。時期や病巣によってはIL-4や他のサイトカインが関与する複雑な様相を呈する。近年IFN- γ 誘導に至る免疫応答の上流に位置する経路が明らかになりつつある。IL-12とIL-18はその中で中心的役割を果たす。サルコイドーシスにおけるIL-12の役割について既に報告があるが、IL-18については今後の課題である。IFN- γ と関連サイトカインおよびシグナル伝達に関与する蛋白の遺伝子多型は、IFN- γ 産生の調節を介してサルコイドーシスの発症や経過に影響を与える可能性がある。

[日サ会誌 2000;20:7-14]

キーワード：サルコイドーシス，肉芽腫，IFN- γ ，IL-12，IL-18

Genes Related to the Induction of Interferon- γ in Sarcoidosis

Etsuro Yamaguchi

【ABSTRACT】

There is ample evidence for the involvement of IFN- γ in the formation of epithelioid cell granulomas, which are characteristic to sarcoid lesions. However, sarcoidosis does not belong to a typical Th1-type immune pathophysiology, in which only IFN- γ is working. It has a complex aspect in that IL-4 and other cytokines are involved depending on the stages and lesions of the disease. Upstream pathways have recently been elucidated which lead to the induction of IFN- γ . IL-12 and IL-18 are, among other things, play principal roles. Roles of IL-12 in sarcoidosis have already been documented, however, those of IL-18 have remained to be elucidated. Gene polymorphisms of IFN- γ , related cytokines, and signal transducing proteins may affect the occurrence and clinical course of sarcoidosis by modulating the production of IFN- γ .

[JJSOG 2000;20:7-14]

keywords ; Sarcoidosis, Granuloma, Interferon- γ , Interleukin-12, Interleukin-18

1 はじめに

サルコイドーシスは全身諸臓器・組織に類上皮細胞肉芽腫が形成され、それが種々の程度に線維化を起こすことにより、様々な臓器障害を呈する疾患である。他の多くの炎症病態と同様、病変形成を支持するサイトカイン、ケモカイン、接着分子、細胞表面抗原、その他のメディエーターは数多く (Figure 1), どの因子がどの程度重要であるかは今日必ずしも明らかではない。しかし病理所見よりサルコイドーシスが Coombs-Gell の Ⅲ型アレルギー反応に属するとの考えは、今日でも基本的には正しいと思われる。

同反応はマクロファージ系細胞の活性化と分化が深く関与している。したがって古典的にマクロファージ活性化因子 (macrophage activating factor) と呼ばれた物質の大部分の活性を担っていたインターフェロン- γ (IFN- γ) は、サルコイドーシスでの発現亢進がとらえやすく、実際に最も早く報告されたサイトカインである。本稿では、IFN- γ の蛋白や遺伝子の基礎的解説とサルコイドーシスにおける役割を紹介し、あわせて IFN- γ 産生に深く関与する二つのサイトカインについても概説する。

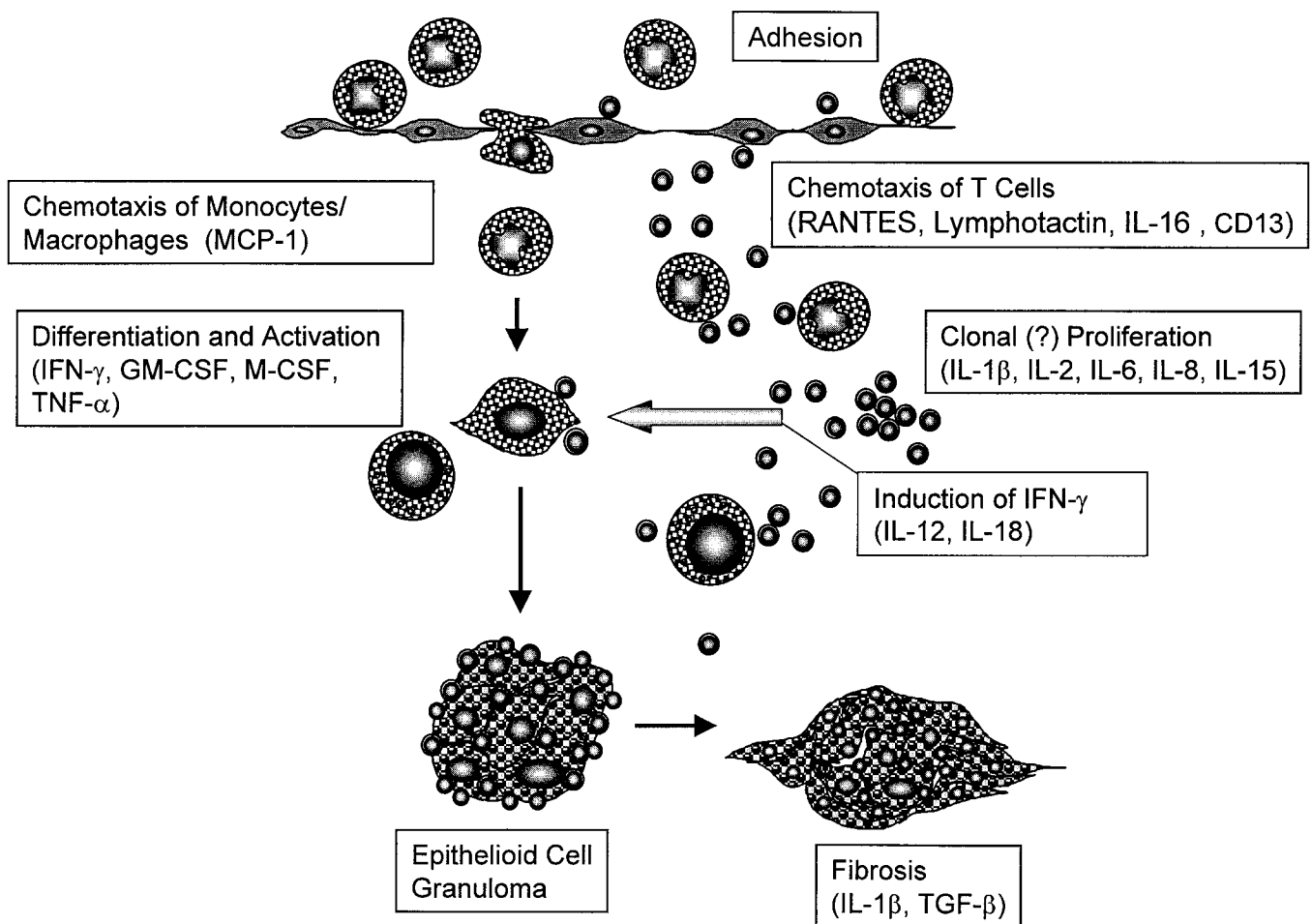


Figure 1 Immune pathophysiology of sarcoidosis

IFN- γ の構造と機能

インターフェロンはもともと抗ウイルス活性を有するサイトカインとして同定され、抗原性により Ⅰ型IFN (IFN- α , IFN- β) と Ⅱ型IFN (IFN- γ) に分類される。IFN- γ はリンパ球を抗原で刺激することにより産生されるタイプのインターフェロンとして発見され、免疫インターフェロン (immune interferon) とも呼ばれる。Ⅰ型, Ⅱ型インターフェロンと構造上の相同性はなく、祖先遺伝子が異なると考えられている。IFN- γ 分子はホモ二量体であり、ひとつのサブユニットは糖鎖の付加数によって異なる20~25kDaの分子量を持つ¹⁾。IFN- γ 遺伝子は染色体12q24.1にあり、4エクソン、3イントロンの全長約6kbからなる。

IFN- γ は一般にT細胞, NK細胞, 時にB細胞から産生される²⁾。後述のようにその産生はIL-12やIL-18によって強く誘導され、IL-10によって抑制される。IFN- γ 受容体はほとんど全ての細胞に発現されているので、IFN- γ は多くの細胞に何らかの作用を与えうが、特に重要なものはマクロファージ系細胞に対する影響である。IFN- γ は、古典的にマクロファージ活性化因子 (MAF) と呼ばれた物質の中心的活性をなす。例えばIFN- γ で処理されたマクロファージは、真菌, 原虫, 抗酸菌などのマクロファージ内殺菌作用が増強し、これらの病原体に対する初期感染防御において重要な役割を果たす^{3, 4)}。またIFN- γ は抗原提示細胞の活性を高め、クラス II およびクラス III 分子の発現を介して、T細胞の免疫応答を増強する。さらに血管内皮細胞のICAM-1発現を増強し、TNF- α と協働的に血管内皮細胞のRANTES産生を誘導することなどにより、炎症細胞の集積を促進する⁵⁾。これら一連の働きにより、IFN- γ は細胞性免疫応答ループを正の方向に回転させる。

IFN- γ は一般に多くの細胞の増殖を軽度抑制するが、抗原やマイトジェン (mitogen) に対するリンパ球の増殖反応に対しては、促進と抑制両様の結果が示されており単純ではない^{1, 6)}。抑制作用を仲介する物質として、単球・マクロファージ系細胞から産生される過酸化水素, 一酸化窒素, プロスタグランジン類, TGF- β などが考えられている^{7, 8)}。一方、抗体産生に関して、IFN- γ はヒトではIgG2aへのクラススイッチを誘導し、IgG1クラススイッチは抑制する⁹⁾。また、IL-4やIL-13によるIgEやIgG1へのクラススイッチを抑制する。

IFN- γ 受容体 (IFN- γ R) はヘテロ二量体である¹⁰⁾。IFN- γ が受容体に結合することにより、 α 鎖にはJAK (Janus kinase) 1が、 β 鎖にはJAK2が会合する。次いでこれらJAKによりチロシンリン酸化されたStat1 (signal transducer and activator of transcription 1) がホモ二量体を形成する。一方でp38 MAP kinase (mitogen-activated protein

kinase) の活性化が生じ、それがStat1のserine 727をリン酸化する¹¹⁾。次いで二量体はGAF (γ -interferon activation factor) として、IFN- γ 応答性のDNAエレメントであるGAS (γ -interferon activation site) に結合し、種々の遺伝子転写が引き起こされる¹⁰⁾。

ある種の病原体に対する生体防御能に、IFN- γ が重要な役割を担っていることを証明する事実がいくつか報告されている。IFN- γ 受容体遺伝子ノックアウトマウスでは、BCGに対する感染防御能が著しく低下し、野生型マウスでは致死的ではない菌量のBCG接種によっても肝臓において広範な菌の増殖が生じ、すべて死亡する¹²⁾。ヒトにおいては、IFN- γ R1鎖 (α 鎖) 遺伝子が二つとも部分欠損を起こしたことにより、受容体がまったく発現されなくなった7歳児の報告がある¹³⁾。患児はBCGに対して強い反応を示し、リンパ節腫脹, 肝脾腫を来し、抗結核剤による治療を要した。また複数の非結核性抗酸菌症やリステリア症に罹患した。別のIFN- γ R2鎖 (β 鎖) 遺伝子変異により、細胞外ドメインのアミノ酸変異を呈した例では、やはりBCGや他の稀な非結核性抗酸菌による感染症を発症したが、それほど重症化しなかったと報告されている¹⁴⁾。

肉芽腫形成とIFN- γ

サルコイドーシス肺病巣の類上皮細胞肉芽腫で散見される巨細胞は、肺泡マクロファージの融合によると推測されている。IFN- γ は *in vitro* で肺泡マクロファージの融合率を高める¹⁵⁾。また肺泡マクロファージの補助細胞機能は一般に末梢血単球に比して低い¹⁶⁾。IFN- γ によって増強される¹⁶⁾。さらに前述のようにIFN- γ は種々の作用を通して、全体的に細胞性免疫応答を高めるように機能する。したがってIFN- γ は、遅延型過敏反応の1型である肉芽腫形成に必須、ないしそれに近い因子であると推測される。実際IFN- γ R遺伝子欠損マウスでは、マンソン住血吸虫による肝の肉芽腫形成は著しく阻害される¹⁷⁾。また農夫肺症の原因抗原のひとつである *Saccharopolyspora rectivirgula* を用いたマウスの過敏性肺臓炎モデルにおいて、IFN- γ ノックアウトマウスでは肺肉芽腫や炎症反応が観察されず、IFN- γ が必須であると結論されている¹⁸⁾。しかし一方で、IFN- γ ノックアウトマウスでは、結核菌に対する感染防御能は著しく低下するが、遅延型反応はある程度保たれており、同反応にはIFN- γ が必須とする報告もある¹⁹⁾。またPPD被覆ビーズ注射によるマウスの肺肉芽腫形成モデルでは、肉芽腫構成細胞と所属リンパ節細胞はIFN- γ を始めとするTh1サイトカインを産生するが、マンソン住血吸虫抗原被覆ビーズによる肉芽腫構成細胞では、IL-4などのTh2サイトカイン産生が観察された²⁰⁾。 *Rhodococcus aurantiacus*

静注によるマウスの肉芽腫形成モデルでは、肉芽腫形成期にはIFN- γ が優勢となり、そのためIL-4産生が抑制される。一方肉芽腫退縮期ではIL-4が優勢となり、両サイトカインがあたかも交代するかのような形で相互に関与しているとの報告は興味深い²¹⁾。このようにIFN- γ は肉芽腫形成に相当重要な役割を担っているものの、一見対蹠的な機能を有するIL-4の関与が観察されることなどから、肉芽腫形成過程は複雑な免疫現象であることが窺える。

サルコイドーシスにおけるIFN- γ の発現

かなり以前より、種々のIFNによって誘導されるオリゴ-2',5'-アデニレート合成酵素活性が、サルコイドーシスBAL細胞や末梢血単核球で上昇していることが観察されていた²²⁾。最初にサルコイドーシス肺由来の炎症細胞で、実際にIFN- γ 産生を報告したのはRobinsonらである。彼らはサルコイドーシス患者肺マクロファージとT細胞が、無刺激でIFN- γ を産生することを報告した²³⁾。サルコイド病変の類上皮細胞肉芽腫やT細胞、およびBALリンパ球は、免疫組織化学的にIFN- γ 陽性であり^{24,25)}、IL-1に加えてIFN- γ mRNA陽性細胞も認められる^{26,27)}。さらに活動性サルコイドーシス患者BAL細胞では、IFN- γ mRNA発現細胞比率が上昇している^{27,28)}。罹患リンパ節抽出液中のIFN- γ 濃度も上昇している²⁹⁾。BALF中でもIFN- γ が上昇している³⁰⁾。⁶⁷Gaシンチグラフィ陽性例やBHLを有する例では、血清IFN- γ 濃度が高い²⁹⁾。興味深いことにステロイド治療前の血清IFN- γ 濃度が高い例では、むしろステロイド反応性が良いとの報告がある³¹⁾。以上のようにサルコイドーシスにおいて、種々の面でIFN- γ の産生や分泌が亢進していることは、間違いのない事実であると考えられる。

近年いわゆるサイトカイン産生プロフィールをTh1とTh2タイプに類型化して解析しようとする試みが盛んに行われているが、サルコイドーシスは上述のようにIFN- γ 産生が確実に亢進している疾患であり、当然Th1応答が主体であると想像される。しかしBAL細胞からPHAで刺激して得られるT細胞クローンでは、末梢血由来のクローンに比して確かにIFN- γ 産生クローンが多いが、IL-4に関しては差を認めなかった³²⁾。また単一クローンで複数のサイトカイン産生プロフィールを解析しても、IFN- γ やIL-2産生が高くIL-4産生が低い典型的Th1パターンを示さなかった。また別の報告では、肺実質由来のクローンでは、Th1とTh0が多く、BAL細胞由来ではTh1およびTh2の双方が多かった。クローン解析は、クローン化されやすい特定の細胞のみを選択して解析することになり、解釈には限界があるが、少なくともサルコイド病変が典型的なTh1応答のみで成立しているとは考えにくい。さらにサルコイドーシス肺の型

肺上皮細胞ではIL-4とIFN- γ 双方のmRNA発現細胞が観察されるとの報告もある³³⁾。したがってサルコイドーシスを一言でTh1応答の代表的呼吸器疾患であるとするのは、誤解を生みやすい考えである。

IL-12の構造と機能

IL-12はnatural killer cell stimulating factor (NKSF)として、1989年に同定された。分子構造は35kDaのp35と40kDaのp40からなるヘテロ二量体である。p35遺伝子は染色体3p12-q13.2、p40遺伝子は5q31-q33に位置し、両者はまったく独立に発現が制御されている。生体内ではp35は広汎な細胞で産生されているが、p40の産生は主に単球・マクロファージとB細胞など血液系細胞に限られる³⁴⁾。p35、p40ともに無刺激の細胞でも低レベルの産生がみられるが、刺激によりp40はp35の10～1000倍多く産生される。ここでp40は、単量体、二量体、およびp35とのヘテロ二量体の3種存在するが、p35はヘテロ二量体の形でしか分泌されない。p40の二量体は、ある条件下ではIL-12受容体に対する結合能を有し、IL-12の拮抗分子として働く可能性が示唆されている。

IL-12の産生を誘導する経路は大きく二つある。ひとつは細菌や真菌、原虫由来のLPS、リポテイコ酸(グラム陽性菌リポ多糖類)、トレハロースジミコール酸(抗酸菌細胞壁糖脂質)などが、マクロファージ系細胞に直接作用し、IL-12産生を誘導するものである。他のひとつは、抗原提示細胞を介して抗原刺激を受けたCD4+T細胞が、活性化によりCD40リガンド(CD40L)を発現し、逆に抗原提示細胞上のCD40を介して抗原提示細胞を活性化することによりIL-12の産生が誘導されるCD40依存性の経路である³⁵⁾。

今日IL-12について最も注目されている機能は、T細胞やNK細胞によるIFN- γ 産生誘導作用である。抗原刺激を受けるとT細胞は膜表面にIL-12受容体(IL-12R)を発現する。IL-12Rは1鎖、2鎖の二つのサブユニットから構成されている³⁶⁾。ともにサイトカイン受容体スーパーファミリーのひとつであるgp130に構造が類似している。IL-12がその受容体に結合すると1鎖にはチロシンキナーゼであるTYK2が、2鎖にはJAK2が結合する³⁷⁾。次いで転写因子であるSTAT3、STAT4がチロシンリン酸化される。リン酸化されたSTATはチロシン基同士で結合し二量体、あるいは四量体を形成し、IFN- γ 遺伝子プロモーター領域の特定の塩基配列に結合し、転写を促進する³⁸⁾。マウスCD4+T細胞では、抗原刺激によりIL-12R 2鎖の発現が誘導されるが、IL-4はそれを抑制し、IL-12反応性、ひいてはTh1への分化を抑制する。一方IFN- γ は分化早期のTh2細胞の2鎖発現を維持し、IL-12反応性を保持させるように働く³⁹⁾。

ヒトIL-12R 1鎖遺伝子, 2鎖遺伝子はそれぞれ染色体19p13.1, 1p31.2に存在する⁴⁰⁾。ヒト 1鎖遺伝子異常例の報告があり, それではIFN- 産生の低下がみられ, BCGや*M. avium*による播種性感染やサルモネラ敗血症などの免疫不全状態を呈する。しかし肉芽腫はほぼ正常に形成される^{41, 42)}。同様な例が, IL-12p40遺伝子の広汎な領域のホモ欠損例について報告されている⁴³⁾。

サルコイドーシスにおけるIL-12

サルコイドーシスBAL細胞ではp40 mRNA陽性細胞比率が高く²⁷⁾, p40 mRNA発現量も多い⁴⁴⁾。またBALF中のp40蛋白濃度も上昇している⁴⁴⁾。近年難治性サルコイドーシス患者で使用されることのあるサリドマイドは, 末梢血単核球および単核球のIL-12産生を抑制するという報告があり, 興味深い⁴⁵⁾。受容体の発現に関してサルコイドーシスBAL細胞では, IL-12R 1, 2鎖双方のmRNA発現細胞数が増加しており⁴⁶⁾, 2鎖については免疫組織化学的に蛋白の発現も確認されている⁴⁶⁾。これらの報告より, サルコイドーシスにおけるIFN- の発現上昇に至る免疫病態の上流には, IL-12の発現亢進があると考えられる。

IL-18の構造と機能

近年, IL-12以外にもう一つ, サルコイドーシスでIFN- 発現を誘導する可能性があるサイトカインが加わった。1989年に岡村春樹グループは, BCGを感染させたマウスにLPSを投与すると, IL-2の存在下で脾細胞培養上清中に高濃度のIFN- 産生誘導因子が産生されることを報告した⁴⁷⁾。さらに彼らは, マウスに*Propionibacterium acnes*と抗CD3抗体, あるいはLPSを投与すると, 血清IFN- 濃度が上昇することを見出した⁴⁸⁾。次いで彼らは肝臓抽出物のIFN- 産生誘導因子を生化学的に分析し, 新しい蛋白質であることを確認した。それは以前彼らが発見したマウス血清中の因子と同一であった。ほぼ同時期に彼らは, マウスの同因子遺伝子のクローニングに成功し⁴⁹⁾, 翌年ヒトの遺伝子も同定され, 新しいサイトカインとしてIL-18と命名された⁵⁰⁾。ヒト前駆型IL-18(pro-IL-18)は193個のアミノ酸からなり, 分泌型蛋白にみられるリーダー配列を持たない⁵⁰⁾。そのかわりアミノ末端から35個のアミノ酸が, IL-1 converting enzyme (ICE)(別名, caspase-1)により切断され, 分子量18kDaの活性型IL-18となる⁵¹⁾。ICE自体も45kDaの前駆体として産生され, プロセッシングを受け, 10kDaと20kDa各2個のサブユニットからなる4量体の活性型となる⁵²⁾。IL-18はIL-1 とは高々18%程度のアミノ酸配列の相同性を有するが, 蛋白のシート構造の類似性, ICEにより活性型分子となる点, さらにその受容体構造の類似性から両者は共

通の分子から進化したことが示唆されている。

IL-18mRNAは, ノーザンブロットングでは成人ヒトの脾臓, 腎, 骨格筋で高い発現がみられ, 肝臓や肺でも確認されている⁵⁰⁾。RT-PCR法ではヒト末梢血単核球でも恒常的に発現が認められ, LPSや*S. aureus*刺激で増強される⁵³⁾。またIL-18蛋白は, マクロファージや骨芽細胞, 角化細胞, 腸上皮細胞, さらに気道上皮での発現が報告されている⁵⁴⁾。活性型IL-18誘導因子は, ICEを活性化するLPS以外に, 近年Fasリガンド(FasL)が報告された⁵⁵⁾。TsutsuiらはICE遺伝子ノックアウトマウスに*P. acnes*を投与し, 得られたマクロファージをin vitroでFasLを用いて刺激しても活性型IL-18が産生されることを見出した。また実際FasLと*P. acnes*を同ノックアウトマウスに投与しても, 血清中IL-18濃度が上昇し, 急性肝障害を来すことを確認した⁵⁵⁾。しかしこのようなFasLの作用も, ICE(caspase-1)以外のcaspase依存性である。

IL-18受容体構造とシグナル伝達も, 近年急速に解明された。受容体は2つのサブユニットから構成されており, IL-18R 鎖はそれまでリガンドの不明なIL-1受容体ファミリー分子(IL-1 receptor-related protein, IL-1RrP)と考えられていたものである⁵⁶⁾。IL-18R 鎖は同じくIL-1受容体の構成分子であるAcP(accessory protein)と構造が酷似したAcPL(accessory protein like)である⁵⁷⁾。IL-18R 鎖はナイーブT細胞で恒常的に発現されているが, IL-18R 鎖はIL-12で刺激されることによって発現が誘導される⁵⁸⁾。IL-18がIL-18Rに結合するとそのシグナルはMyD88, IRAK(IL-1 receptor-associated kinase), TRAF-6(TNF receptor-associated factor-6)などのシグナル伝達物質を介して, 転写因子NF- κ BやAP-1を活性化することにより種々の遺伝子転写を誘導する^{59, 60)}。

IL-18の機能でもっとも注目すべき点は, その強いIFN- 産生誘導能である。抗原と抗原提示細胞の存在下でも, IL-18単独ではT細胞のIFN- 産生を誘導しないので, Th1細胞への分化誘導能は持たないとされる⁵⁹⁾。実際IL-18ノックアウトマウスでは, IL-12存在下で脾細胞を培養することによりTh1が誘導されるが, IL-12ノックアウトマウスではIL-18を共存させてもIFN- 産生能は回復しない⁶¹⁾。一方IL-12存在下では, T細胞, Th1細胞, B細胞でのIL-18R発現が誘導されIL-18に応答性となる。次いでIL-18を添加するとIFN- 産生が促進される⁵⁸⁾。Th2ではIL-18R発現が増強されず, IL-18によるIFN- 産生はみられない。Th1に分化した細胞ではIL-18単独でもIFN- 産生が誘導されるが, IL-12との共存下では明らかな相乗効果が認められる⁶²⁾。IL-18はまたT細胞やNK細胞の増殖や, NK細胞活性の増強作用, FasLの発現誘導作用などを有する⁶³⁻⁶⁵⁾。

このようにIL-18はもっぱらIFN- γ 産生誘導を通して、Th1応答のみに関与しているかのような印象を持つが、真の作用はかなり複雑な面がある。例えばIL-18はIL-3の共存下で好塩基球のIL-4とIL-13の産生を著明に増強させる⁶⁶⁾。またゴキブリ抗原を用いたマウスのアレルギー性気道反応モデルでは、全身的に抗IL-18抗体を投与すると気道の好酸球浸潤が増強するが、IL-18を気道に直接注入しても気管支周囲好酸球浸潤が増強する。さらにブタクサ抗原を用いた別のマウスの系では、抗原感作とIL-18投与を平行して行くと、気管支肺胞洗浄液中の好酸球集積が低下するが、血清の抗原特異的IgEは上昇し、脾細胞はIL-4やIL-5の産生が誘導される⁶⁷⁾。また抗原感作を行っていないマウス腹腔内にブタクサ抗原とIL-18を投与すると、抗原特異的IgEの上昇と気道への好酸球浸潤が引き起こされる⁶⁸⁾。

サルコイドーシスにおけるIL-18

サルコイドーシスでは気道上皮のIL-18蛋白陽性細胞数が上昇しているとの報告が既にあるが、その他のサイトカインとの関連や、気管支肺胞洗浄細胞や罹患リンパ節における発現などに関する報告は、学会発表以外なされていない。

おわりに

サルコイドーシスの根本原因は明らかではないが、病原性の強い感染性因子や特別な環境要因が関与している証拠は現在のところ乏しく、発症には誘因や素因のウエイトがかなり大きいと推測される。IFN- γ の発現は言うまでもなくサルコイドーシスの結果であって、サルコイドーシス発症の根本原因ではない。しかしこれまで述べてきたとおりIFN- γ およびその関連蛋白が、肉芽腫形成に重要な役割を果たすことから、その発現の多寡の遺伝的個体差がサルコイドーシスの発症や病像、経過に影響を与える可能性がある。今日IFN- γ と関連サイトカインおよびその受容体やシグナル伝達分子と転写因子の遺伝子多型で、機能や疾患との強い相関を示すものは報告がないが、今後新たな機能的変異が見出されるとすれば、有力なサルコイドーシスの発症ないし病態修飾遺伝子として位置づけられる可能性が高い。

引用文献

- 1) Billiau A, Heremans H, Vermeire K, et al: Immunomodulatory properties of interferon- γ . An update. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 22-32.
- 2) Billiau A: Interferon- γ : biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996; 62: 61-130.
- 3) Panaro MA, Acquafredda A, Lisi S, et al: Inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production in *Leishmania infantum*-infected human macrophages stimulated with interferon- γ and bacterial lipopolysaccharide. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 122-127.
- 4) Ouadrhiri Y, Scorneaux B, Sibille Y, et al: Mechanism of the intracellular killing and modulation of antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages activated by γ interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1242-1251.
- 5) Marfaing-Koka A, Devergne O, Gorgone G, et al: Regulation of the production of the RANTES chemokine by endothelial cells. Synergistic induction by IFN- γ plus TNF- α and inhibition by IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1995; 154: 1870-1878.
- 6) Albina JE, Abate JA, Henry Jr WL: Nitric oxide production is required for murine resident peritoneal macrophages to suppress mitogen-stimulated T cell proliferation. Role of IFN- γ in the induction of the nitric oxide-synthesizing pathway. *J Immunol* 1991; 147: 144-148.
- 7) Metzger Z, Hoffeld JT, Oppenheim JJ: Macrophage-mediated suppression. I. Evidence for participation of both hydrogen peroxide and prostaglandins in suppression of murine lymphocyte proliferation. *J Immunol* 1980; 124: 983-988.
- 8) Tomioka H, Sato K, Maw WW, et al: The role of tumor necrosis factor, interferon- γ , transforming growth factor- β , and nitric oxide in the expression of immunosuppressive functions of splenic macrophages induced by *Mycobacterium avium* complex infection. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 704-712.
- 9) Kawano Y, Noma T, Yata J: Regulation of human IgG subclass production by cytokines. IFN- γ and IL-6 act antagonistically in the induction of human IgG1 but additively in the induction of IgG2. *J Immunol* 1994; 153: 4948-4958.
- 10) Tau G, Rothman P: Biologic functions of the IFN- γ receptors. *Allergy* 1999; 54: 1233-1251.
- 11) Goh KC, Haque SJ, Williams BR: p38 MAP kinase is required for STAT1 serine phosphorylation and transcriptional activation induced by interferons. *EMBO J* 1999; 18: 5601-5608.
- 12) Kamijo R, Le J, Shapiro D, et al: Mice that lack the interferon- γ receptor have profoundly altered responses to infection with *Bacillus Calmette-Guerin* and subsequent challenge with lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 178: 1435-1440.
- 13) Roesler J, Kofink B, Wendisch J, et al: *Listeria monocytogenes* and recurrent mycobacterial infections in a child with complete interferon- γ -receptor (IFN γ R1) deficiency: mutational analysis and evaluation of therapeutic options. *Exp Hematol* 1999; 27: 1368-1374.

- 14) Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, et al: Partial interferon- γ receptor signaling chain deficiency in a patient with Bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 379-384.
- 15) Nagasawa H, Miyaura C, Abe E, et al: Fusion and activation of human alveolar macrophages induced by recombinant interferon- γ and their suppression by dexamethasone. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 916-921.
- 16) Zissel G, Ernst M, Schlaak M, et al: Pharmacological modulation of the IFN γ -induced accessory function of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes. *Inflamm Res* 1999; 48: 662-668.
- 17) Rezende SA, Oliveira VR, Silva AM, et al: Mice lacking the γ interferon receptor have an impaired granulomatous reaction to *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun* 1997; 65: 3457-3461.
- 18) Gudmundsson G, Hunninghake GW: Interferon- γ is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2386-2390.
- 19) Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, et al: Disseminated tuberculosis in interferon- γ gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993; 178: 2243-2247.
- 20) Chensue SW, Warmington K, Ruth J, et al: Cytokine responses during mycobacterial and schistosomal antigen-induced pulmonary granuloma formation. Production of Th1 and Th2 cytokines and relative contribution of tumor necrosis factor. *Am J Pathol* 1994; 145: 1105-1113.
- 21) Asano M, Kohanawa M, Minagawa T, et al: Reciprocal action of interferon- γ and interleukin-4 promotes granulomatous inflammation induced by *Rhodococcus aurantiacus* in mice. *Immunology* 1996; 88: 394-399.
- 22) Fujii N, Kotake S, Hirose S, et al: Oligo-2',5'-adenylate synthetase activity in peripheral blood mononuclear leukocytes in various diseases. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 1216-1218.
- 23) Robinson BW, McLemore TL, Crystal RG: γ interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1985; 75: 1488-1495.
- 24) Hancock WW, Kobzik L, Colby AJ, et al: Detection of lymphokines and lymphokine receptors in pulmonary sarcoidosis. Immunohistologic evidence that inflammatory macrophages express IL-2 receptors. *Am J Pathol* 1986; 123: 1-8.
- 25) Pravica V, Asderakis A, Perrey C, et al: In vitro production of IFN- γ correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN- γ gene. *Eur J Immunogenet* 1999; 26: 1-3.
- 26) Devergne O, Emilie D, Peuchmaur M, et al: Production of cytokines in sarcoid lymph nodes: preferential expression of interleukin-1 beta and interferon- γ genes. *Hum Pathol* 1992; 23: 317-323.
- 27) Minshall EM, Tscopoulos A, Yasrael Z, et al: Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2034-2039.
- 28) Bergeron A, Bonay M, Kambouchner M, et al: Cytokine patterns in tuberculous and sarcoid granulomas: correlations with histopathologic features of the granulomatous response. *J Immuno*. 1997; 159: 3034-3043.
- 29) Asano M, Minagawa T, Ohmichi M, et al: Detection of endogenous cytokines in sera or in lymph nodes obtained from patients with sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 92-96.
- 30) Milburn HJ, Poulter LW, Dilmech A, et al: Corticosteroids restore the balance between locally produced Th1 and Th2 cytokines and immunoglobulin isotypes to normal in sarcoid lung. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 105-113.
- 31) Prior C, Haslam PL: Increased levels of serum interferon- γ in pulmonary sarcoidosis and relationship with response to corticosteroid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 53-60.
- 32) Garlepp MJ, Rose AH, Dench JE, et al: Clonal analysis of lung and blood T cells in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1994; 49: 577-585.
- 33) Wallace WA, Howie SE: Immunoreactive interleukin 4 and interferon- γ expression by type II alveolar epithelial cells in interstitial lung disease. *J Pathol* 1999; 187: 475-480.
- 34) Sutterwala FS, Mosser DM: The taming of IL-12: suppressing the production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 543-551.
- 35) Maruo S, Oh-hora M, Ahn HJ, et al: B cells regulate CD40 ligand-induced IL-12 production in antigen-presenting cells (APC) during T cell/APC interactions. *J Immunol* 1997; 158: 120-126.
- 36) Presky DH, Yang H, Minetti LJ, et al: A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14002-14007.
- 37) Yamamoto K, Shibata F, Miura O, et al: Physical interaction between interleukin-12 receptor $\beta 2$ subunit and Jak2 tyrosine kinase: Jak2 associates with cytoplasmic membrane-proximal region of interleukin-12 receptor $\beta 2$ via amino-terminus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 400-404.
- 38) Yamamoto K, Miura O, Hirosawa S, et al: Binding sequence of STAT4: STAT4 complex recognizes the IFN- γ activation site (GAS)-like sequence (T/A)TTCC(C/G)GGAA(T/A). *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233: 126-132.
- 39) Szabo SJ, Dighe AS, Gubler U, et al: Regulation of the interleukin (IL)-12R $\beta 2$ subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. *J Exp Med* 1997; 185: 817-824.
- 40) Yamamoto K, Kobayashi H, Miura O, et al: Assignment of IL12RB1 and IL12RB2, interleukin-12 receptor $\beta 1$ and $\beta 2$ chains, to human chromosome 19 band p13.1 and chromosome 1 band p31.2, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 77: 257-258.
- 41) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al: Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280: 1432-1435.
- 42) de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al: Severe mycobacterial

- and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280: 1435-1438.
- 43) Altare F, Lammas D, Revy P, et al: Inherited interleukin 12 deficiency in a child with Bacille Calmette-Guerin and *Salmonella enteritidis* disseminated infection. *J Clin Invest* 1998; 102: 2035-2040.
- 44) Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al: Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-4960.
- 45) Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, et al: Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-5161.
- 46) Rogge L, Papi A, Presky DH, et al: Antibodies to the IL-12 receptor β 2 chain mark human Th1 but not Th2 cells in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162: 3926-3932.
- 47) Nakamura K, Okamura H, Wada M, et al: Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production. *Infect Immun* 1989; 57: 590-595.
- 48) Okamura H, Nagata K, Komatsu T, et al: A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock. *Infect Immun* 1995; 63: 3966-3972.
- 49) 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.
- 50) Ushio S, Namba M, Okura T, et al: Cloning of the cDNA for human IFN- γ -inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J Immunol* 1996; 156: 4274-4279.
- 51) Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al: Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme. *Science* 1997; 275: 206-209.
- 52) Walker NP, Talanian RV, Brady KD, et al: Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 β -converting enzyme: a (p20/p10)₂ homodimer. *Cell* 1994; 78: 343-352.
- 53) Marshall JD, Aste-Amezaga M, Chehimi SS, et al: Regulation of human IL-18 mRNA expression. *Clin Immunol* 1999; 90: 15-21.
- 54) Cameron LA, Taha RA, Tscopoulos A, et al: Airway epithelium expresses interleukin-18. *Eur Respir J* 1999; 14: 553-559.
- 55) 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.
- 56) Torigoe K, Ushio S, Okura T, et al: Purification and characterization of the human interleukin-18 receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 25737-25742.
- 57) Born TL, Thomassen E, Bird TA, et al: Cloning of a novel receptor subunit, AcPL, required for interleukin-18 signaling. *J Biol Chem* 1998; 273: 29445-29450.
- 58) Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, et al: IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J Immunol* 1998; 161: 3400-3407.
- 59) Robinson D, Shibuya K, Mui A, et al: IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon- γ production and activates IRAK and NF κ B. *Immunity* 1997; 7: 571-581.
- 60) Dinarello CA: Interleukin-18. *Methods* 1999; 19: 121-132.
- 61) 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.
- 62) Kohno K, Kataoka J, Ohtsuki T, et al: IFN- γ -inducing factor (IGIF) is a costimulatory factor on the activation of Th1 but not Th2 cells and exerts its effect independently of IL-12. *J Immunol* 1997; 158: 1541-1550.
- 63) Hyodo Y, Matsui K, Hayashi N, et al: IL-18 up-regulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin messenger RNA expression by binding to constitutively expressed IL-18 receptor. *J Immunol* 1999; 162: 1662-1668.
- 64) Dinarello CA: IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 11-24.
- 65) Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K, et al: IFN- γ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996; 157: 3967-3973.
- 66) 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 U S A* 1999; 96: 13962-13966.
- 67) Campbell E, Kunkel SL, Strieter RM, et al: Differential roles of IL-18 in allergic airway disease: induction of eotaxin by resident cell populations exacerbates eosinophil accumulation. *J Immunol* 2000; 164: 1096-1102.
- 68) Wild JS, Sigounas A, Sur N, et al: IFN- γ -inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000; 164: 2701-2710.