特集：皮膚の臨床免疫

総 説

皮膚のリンパ腫とケモカイン

菅 谷 誠

Cutaneous lymphoma and chemokine

Makoto SUGAYA, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Received January 7, 2011)

summary

The expression pattern of chemokines and chemokine receptors is specific to certain organs and cells. Therefore, chemokines are important to elucidate the mechanism of organ-specific human diseases such as cutaneous lymphoma, characterized by proliferation of clonally expanded lymphocytes in skin without detectable systemic involvement. The most popular type of cutaneous lymphoma is T cell lymphoma, including mycosis fungoides and Sezary syndrome. We have reported that CCL17, CCL27, CCL11, and CCL26 are involved in progression of these diseases. The above chemokines are highly expressed in the lesional skin and serum levels of the chemokines are elevated as the disease progressed. Moreover, CXCL9 and CXCL10 are associated with epidermotropism of tumor cells, CCL21 is important for tumor invasion to lymph nodes, and CXCL12 may explain downregulation of CD26 on the cell surface. CXCL13 expression in lymphoid follicular formation in skin and CCR3 expression on tumor cells in CD30⁺ lymphoproliferative disorders are also discussed. Biologics targeting chemokines and their receptors are promising strategies for cutaneous lymphoma. Indeed, humanized anti-CCR4 monoclonal antibody showed potent antitumor activity against CCR4⁺ lymphoma cells both in vitro and ex vivo. This antibody may also be useful for allergic diseases such as hay fever. Further study on chemokines and chemokine receptors will be helpful for new classification of cutaneous lymphoma, elucidation of pathogenesis, and development of new therapeutic strategies.

Key words—mycosis fungoides; Sezary syndrome; CCL17; CCL27; CCL11

抄 録

ケモカインとその受容体は、特定の臓器や細胞集団に発現する。皮膚のリンパ腫は腫瘍細胞が皮膚という特定の臓器に局限することから、ケモカインがその病態に関与していることが考えられる。皮膚のリンパ腫の代表的な疾患である菌状肉腫・セザリー症候群において、CCL17, CCL27, CCL11, CCL26などのケモカインが病態に関与していることを、これまで我々は報告してきた。これらは皮膚病変部で発現しているだけでなく、血清中でも正常人と比べて上昇しており、病勢マーカーとして有用である。またCXCL9, CXCL10は表皮向性、CCL21はリンパ節への浸潤、CXCL12は腫瘍細胞のCD26発現低下と関係していることが知られている。さらにCXCL13は皮膚へのB細胞の浸潤、CCR3はCD30陽性リンパ増殖症との関与が考えられている。CCR4を治療のターゲットとした抗体療法が、CCR4陽性T細胞リンパ腫とアレルギー性疾患に対して開発されつつあり、今後もケモカインと受容体に関する研究によってリンパ腫の分類や病態解明、新しい治療の開発が進むことが期待される。

はじめに

原発性皮膚リンパ腫とは、診断確定時に皮膚以外の臓器に病変を認めないリンパ腫である。その大部分はT細胞が腫瘍化した皮膚T細胞リンパ腫であるが、B細胞やNK細胞のリンパ腫も存在する。表

1に2008年に発表されたWHO (World Health Organization) 分類における原発性皮膚リンパ腫の各疾患カテゴリーを示す¹⁾。治療法や予後は腫瘍細胞の種類や浸潤形態などで異なるが、診断確定後数年以内に患者が死亡するケースもあり、病態解明、治療法の開発が急がれる疾患である。皮膚のリンパ腫は、病初期は皮膚においてのみリンパ腫細胞が増殖するという特異な疾患である。リンパ球は脾臓、リ

表1 原発性皮膚リンパ腫の WHO 分類 (2008 年)

(T 細胞及び NK 細胞リンパ腫)
菌状息肉症 (MF)
MF の亜型
Folliculotropic MF
Pagetoid reticulosis
Granulomatous slack skin
セザリー症候群
成人 T 細胞白血病・リンパ腫
原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖性疾患
未分化大細胞リンパ腫
リンパ腫様丘疹症
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
種痘様水疱症様リンパ腫
節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型
原発性皮膚末梢 T 細胞リンパ腫, 非特異
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*
Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma*
(B 細胞リンパ腫)
節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫)
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型
血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫
(その他)
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

*: 暫定的

リンパ節といったリンパ組織の他, あらゆる臓器に血管, リンパ管を介して環流し, 全身の免疫を担っている. 従って, 何故リンパ腫細胞が皮膚という特定の臓器にのみ限局して存在するのか, そのメカニズムを知ることにはこの疾患の病態を理解することに繋がり, 治療に結びつく重要な問題である.

近年, リンパ球表面に発現する接着分子やケモカイン受容体がリンパ球の遊走する臓器を規定することが明らかとなり, 非常に注目を浴びている. 例えば接着分子の一つである皮膚リンパ球関連抗原 (cutaneous lymphocyte-associated antigen; CLA) は皮膚に浸潤してくるリンパ球に発現していることが知られており, アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患において病変部に陽性細胞が多数観察される. またケモカイン受容体である CCR4 や CCR10 は CLA 陽性の皮膚特異的 T 細胞に発現しており, アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患において病変部に陽性細胞が観察される. また炎症性疾患のみならず, 皮膚悪性リンパ腫の大部分を占める皮膚 T 細胞リンパ腫では, 腫瘍細胞は CLA, CCR4,

表2 皮膚リンパ腫との関与が報告されているケモカイン

ケモカイン	受容体	想定されている機能	文献
CXCL13	CXCR5	B 細胞の浸潤	12), 13)
CXCL9, 10	CXCR3	表皮向性	2), 3), 14)–19)
CCL17	CCR4	腫瘍細胞の皮膚浸潤	2)–6), 20), 21), 27)
CCL27	CCR10	腫瘍細胞の皮膚浸潤	5)–7), 26), 27)
CXCL12	CXCR4	腫瘍細胞の皮膚浸潤	16), 23)
CCL11, 26	CCR3	Th2 優位の環境	32)
		ALCL のオートクライン	34)
CCL21	CCR7	リンパ節への浸潤	5), 6), 16)

CCR10 が陽性であることが示されている^{2~7)}. このことは皮膚 T 細胞リンパ腫においては, もともと皮膚に親和性の高い T 細胞が腫瘍化していることを示唆している. 本稿では皮膚のリンパ腫の病態について, 皮膚 T 細胞リンパ腫を中心に, ケモカインの観点から解説する.

ケモカインとは

ケモカインは分子量 10 kDa 程度の蛋白質であり, 特定の白血球サブセットの遊走作用・活性化を支配するサイトカインとして発見された. 近年では遊走作用だけでなく, 細胞接着やアポトーシスの抑制など様々な機能を有することが分かってきている. N 末端のシステイン残基の配列によって CC ケモカイン, CXC ケモカイン, C ケモカイン, CX3C ケモカインに分類されている⁸⁾. ケモカイン受容体は G タンパク質共役型受容体と呼ばれるものの一つで, CCR, CXCR, XCR, CX3CR に分類される. ケモカインと受容体の相互作用は, 生理的な状態あるいは炎症状態において細胞の遊走や生存に重要である. ケモカイン受容体は特定のリンパ球サブセットを同定するのに有用であったり, ウイルスが標的細胞に感染する際に必須であったりする等, 現在もっとも注目されている研究分野の一つである. ケモカイン及びその受容体の発現は臓器や細胞に特異的であり, 臓器特異的な疾患の解明に重要である. これまでに皮膚のリンパ腫の病態と関連していると報告されているケモカインを, 表 2 にまとめた⁹⁾. これらのケモカインについて以下に述べることにする.

皮膚リンパ腫はなぜ B 細胞が少ないのか

悪性リンパ腫は臓器ごとに発症しやすい組織型が存在する。皮膚の悪性リンパ腫は菌状糸肉症に代表される T 細胞リンパ腫がその大部分を占める。その理由の一つとして皮膚で発現しているケモカインは、リンパ球のうち T 細胞の遊走を促すものが多いことが挙げられる。B 細胞の遊走を促す代表的なケモカインとしては CXCL13 があり、B lymphocyte chemoattractant (BLC) とも呼ばれる¹⁰⁾。CXCR5 がその受容体であり、B 細胞や一部の T 細胞に発現している¹¹⁾。健康皮膚にはこのケモカインは発現しておらず、アトピー性皮膚炎や皮膚 T 細胞リンパ腫など T 細胞が皮膚に浸潤する病気においても、病変部皮膚に CXCL13 は発現していない。CXCL13 の主たる産生細胞は濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cells ; FDC) であり、表皮角化細胞、線維芽細胞、真皮血管内皮細胞などの皮膚に常在する細胞はこのケモカインを発現しないため、皮膚を主座とする疾患では B 細胞の浸潤が少ないと考えられる。一方、皮膚で濾胞構造を形成する疾患、例えば木村氏病や MALT リンパ腫などでは、真皮の濾胞中心に CXCL13 が発現しており、B 細胞が皮膚に浸潤するメカニズムの一つと考えられる¹²⁾。これらの疾患では、皮膚の濾胞中心に CD21 陽性の濾胞樹状細胞が存在し、CXCL13 のソースとなっている (図 1)。

近年、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫や原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫の腫瘍細胞は、濾胞ヘルパー T 細胞 (follicular helper T

cells ; TFH) の表面抗原を発現していることが報告されている¹³⁾。濾胞ヘルパー T 細胞も、濾胞樹状細胞と同様に CXCL13 を発現することが知られているが、上記のリンパ腫では腫瘍細胞である T 細胞の他、多くの B 細胞が浸潤してくることが知られている。一部の症例では B 細胞リンパ腫が続発することもあり、CXCL13 を発現している T 細胞リンパ腫では、B 細胞リンパ腫の続発に気をつけなくてはならない。

皮膚 T 細胞リンパ腫の表皮向性のメカニズム

菌状糸肉症 (mycosis fungoides, MF) 及びセザリー症候群 (Sezary syndrome, SS) は皮膚に親和性の強い T 細胞による腫瘍性疾患である。発症年齢は成人～高齢者に多いが、若年者の発症も報告されている。紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期と数年から十年以上かけて進行していく¹⁾。紅斑期においては、浸潤細胞はしばしば組織学的に表皮向性を示し、診断の決め手になることが多い。表皮内に浸潤している細胞の大部分は、ケモカイン受容体 CXCR3 を発現している^{2,3,14~17)}。一方、表皮角化細胞やランゲルハンス細胞がそのリガンドである CXCL9, CXCL10 を発現している^{14,18,19)}。CXCL9 は monokine induced by interferon- γ (Mig), CXCL10 は interferon-inducible protein-10 (IP-10) とも呼ばれ、いずれも IFN- γ によって誘導されるケモカインである。表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞からの CXCL9, CXCL10 と浸潤細胞が発現する CXCR3 の相互作用が、表皮向性に関与していると考えられている (図 2)。表皮向性を示さない T 細胞リンパ腫や腫瘤期になって表皮に浸潤し

図1 皮膚にB細胞が浸潤するメカニズム

真皮内の濾胞樹状細胞（FDC）と濾胞ヘルパー T 細胞（TFH）から CXCL13 が産生され、CXCR5 陽性の B 細胞を引き寄せる

図2 表皮向性のメカニズム

表皮角化細胞から CXCL9, CXCL10 が産生され、CXCR3 陽性 T 細胞の表皮内浸潤を促す

なくなると、腫瘍細胞が CXCR3 を発現しないことが報告されている^{2,3)}。

菌状息肉症/セザリー症候群の病期の進行とケモカイン受容体

菌状息肉症の病初期では病変部の細胞の多くは CXCR3 を発現しているが、腫瘍期になると CCR4 を発現する細胞が主体になってくる^{2~4)}。またセザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL), 成人 T 細胞リンパ腫では腫瘍細胞が CCR4 を発現することが報告されている (図 3)^{2,4,5,20,21)}。CCR4 を発現している皮膚 T 細胞リンパ腫は一般に予後が悪いと考えられる。後述するように CCR4 のリガンドである CCL17 (別名 thymus and activation-regulated chemokine; TARC) は皮膚で高度に発現しており、CCL17 と CCR4 の相互作用は皮膚を主座とするリンパ腫の病態に重要な役割を果たしていると思われる (図 4)。

また、ケモカイン受容体 CCR10 も菌状息肉症の腫瘍期やセザリー症候群の腫瘍細胞が発現して

いると報告されている^{5~7)}。CCR10 のリガンドである CCL27 (別名 cutaneous T cell-attracting chemokine; CTACK) は表皮角化細胞に特異的に発現しており、CCL27 と CCR10 の相互作用が皮膚における腫瘍細胞の生存に密接に関係していると考えられている (図 4)。実際、メラノーマ細胞を用いた研究では、CCL27 と CCR10 の相互作用によって Akt がリン酸化し、細胞のアポトーシスを抑制する効果があることが判明している²²⁾。しかし、末梢血中の CLA 陽性細胞の多くが CCR10 陽性であるのに対し、皮膚に浸潤しているリンパ球の全てが CCR10 陽性という訳でない。CLA, CCR4, CCR10 やその他の細胞表面分子が、複合的に皮膚へのリンパ球浸潤に関与していると考えられる。

さらに、ケモカイン受容体 CXCR4 も菌状息肉症の腫瘍期やセザリー症候群の腫瘍細胞が発現していると報告されている^{16,23)}。CXCR4 のリガンドは CXCL12 (別名 stromal cell-derived factor 1, SDF-1) であり、皮膚に豊富に発現している。CXCL12 と CXCR4 の相互作用によって CD26 の発現が抑制されることが報告されているが²³⁾、CD26 の発現低下は菌状息肉症やセザリー症候群の腫瘍細胞の特徴であり、病態を考える上で興味深い。

病勢を反映するケモカインの血清中濃度

皮膚のリンパ腫が悪化する場合、通常は皮膚における腫瘍の数が増えたり、大きさが大きくなったりするため、病勢の把握は比較的容易である。しかし、腫瘍細胞が皮膚向性を失い、リンパ節や内臓へ浸潤するような病期になると、皮疹は必ずしも病勢を反映しなくなる。悪性リンパ腫の病勢を反映する血清中のマーカーとしては、乳酸脱水素酵素 (LDH)、可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) が知られている。しかしこれらのマーカーは感染症などでも非特異的に上昇する。我々はこれまで皮膚のリンパ腫、とりわけ菌状息肉症・セザリー症候群の患者の血清を用い、病勢を反映するケモカインの検索を行ってきた。CCL17 及び CCL27 は皮膚に常在する細胞が強く発現するケモカインであり、前者は樹状細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などが産生し、後者は表皮角化細胞が主に産生する。これらのケモカインがアトピー性皮膚炎患者の血清で上昇しており、病勢を反映していることを我々の教室で報告したが^{24,25)}、菌状息肉症患者の血清においても、CCL17 及び CCL27 濃度は健常人と比べて上

図 3 セザリー症候群における CXCR3, CCR4 の発現
セザリー症候群の病変皮膚において、腫瘍細胞の大部分は CXCR3 陰性 (左) で、CCR4 真皮陽性 (右) である

図 4 皮膚 T 細胞リンパ腫進行期におけるケモカイン受容体の発現

皮膚に浸潤してくる腫瘍細胞は CCL17 の受容体である CCR4, CCL27 の受容体である CCR10 を発現しており、リンパ腫が皮膚に親和性がある原因となっていると考えられる

図5 菌状息肉症，アトピー性皮膚炎患者における血清中 CCL17 濃度

図6 菌状息肉症，アトピー性皮膚炎患者における血清中 CCL27 濃度

昇しており，腫瘍期では紅斑期，扁平浸潤期と比べて有意に高かった（図5，6）^{3,26)}。さらに CCL17，CCL27 は LDH や sIL-2R とよく相関しており，血清中の病勢マーカーとして使用できることが示された^{3,26,27)}。興味深いことに，病期の進んだ菌状息肉症患者におけるこれらのケモカインの値は，重症のアトピー性皮膚炎患者の値と同程度の高いレベルを示している（図5，6）^{3,24~26)}。菌状息肉症とアトピー性皮膚炎は落屑性紅斑や表面の細菌感染といった臨床類似の特徴を有しており，それらの背景に同じケモカインが関与している可能性が考えられて非常に興味深い。

Th2 優位な環境を形成するメカニズム

菌状息肉症・セザリー症候群の患者では末梢血中の好酸球や IgE が高値を示すことがあり，皮膚病

図7 Th2 優位な環境を形成するメカニズム
ホジキン病（左），菌状息肉症（MF）/セザリー症候群（SS）において腫瘍細胞の周囲の線維芽細胞が CCL11，CCL26 を放出し，CCR3 陽性の Th2 細胞や好酸球の遊走を促す

変部においても全身的にも Th2 優位な状態であると考えられている²⁸⁾。実際に Th1 系の代表的サイトカインであるインターフェロン γ が，皮膚 T 細胞リンパ腫に有効であることは広く知られている²⁹⁾。また皮膚 T 細胞リンパ腫の患者が細菌感染症を併発すると，全身の Th1 が活性化され，皮膚病変が一過性に軽快することもよく知られている。好酸球や Th2 細胞が病変に多く存在するホジキン病では，局所の線維芽細胞が CCL11（別名 eotaxin-1）を産生し，CCR3 陽性の好酸球や Th2 細胞が病変部に浸潤してくると言われている^{30,31)}。我々は菌状息肉症の病変部において CCL11，CCL26（別名 eotaxin-3）の発現が上昇しており，病変部由来の線維芽細胞が，正常皮膚由来の線維芽細胞よりも CCL11，CCL26 をより多く産生することを示した³²⁾。さらに血清中 CCL11，CCL26 も正常人と比べて上昇しており，病勢マーカーとして有用であることも判明した。菌状息肉症・セザリー症候群の腫瘍細胞は CCR3 を発現していないが，病変部には CCR3 陽性リンパ球が浸潤してきており，ホジキン病と同様に線維芽細胞から放出された CCL11，CCL26 が局所における Th2 優位の環境を形成するのに重要な役割を果たしていると考えられる（図7）。

CD30 陽性リンパ増殖症における CCR3 の発現

原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症は，原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（ALCL）とリンパ腫様丘疹症（lymphomatoid papulosis, LyP），及びそれらの中間型から成る¹⁾。原発性皮膚未分化大細胞リン

LyP

ALCL

図8 CD30陽性リンパ増殖症におけるCCR3の発現
リンパ腫様丘疹症 (LyP) ではCCR3陽性細胞が散在しており (左), 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) ではほぼ全ての腫瘍細胞がCCR3陽性である (右)

パ腫とリンパ腫様丘疹症は時に鑑別が難しいことがあること, 稀ではあるが移行例の報告があることから, 両者をまとめてこのように呼んでいる. 本邦における原発性皮膚悪性リンパ腫の中では, 菌状息肉症, 成人T細胞リンパ腫に次ぐ頻度であり, 全体の約1割を占める³³⁾. 未分化大細胞リンパ腫の腫瘍細胞はCCR3を発現していることが報告されているが^{20,34)}, リンパ腫様丘疹症の一部の症例においてもCCR3陽性細胞が散在性に認められる (図8). 前述のように皮膚の線維芽細胞がCCL11, CCL26を産生することから, CCL11, CCL26とCCR3の相互作用が病態形成に関与していることが考えられる. さらに未分化大細胞リンパ腫の腫瘍細胞自身がCCL11を産生することも報告されており³⁴⁾, CCL11はパラクラインとしてだけでなく, オートクラインとして働く可能性が考えられる. 実際我々は, CCL11がCCR3陽性リンパ腫細胞のMAPK/ERK経路を活性化し, 生存・増殖を促すことを明らかにした (投稿中).

リンパ節転移の背景にあるもの

CCR7はCCL21 (別名 secondary lymphoid-tissue chemokine, SLC) の受容体であり, リンパ球や樹状細胞がリンパ節へ遊走するのに重要である^{35,36)}. リンパ節腫脹が特徴であるセザリ-症候群では腫瘍細胞がCCR7を発現することが報告されている^{5,6)}. また菌状息肉症の腫瘍期の細胞でもCCR7の発現が報告されている¹⁶⁾. CCR7は他の癌でもリンパ節転移の鍵となる受容体であり, 皮膚T細胞リンパ腫においてもリンパ節転移への関与が考えられる.

今後の展望

皮膚のリンパ腫, 特に菌状息肉症・セザリ-症候

群においては, 表皮向性や病期にともなう腫瘍細胞の性質の変化などがケモカインによってかなり説明可能になってきた. 今後はケモカインの腫瘍細胞に対する影響がより深く解明され, ケモカインやその受容体に対する抗体を用いた治療が臨床応用されることが期待される. 実際, 菌状息肉症/セザリ-症候群の腫瘍細胞に発現しているCCR4を標的にした抗体療法が現在治験中である. 少なくともマウスの実験では非常により成績を出しており, 効果が期待される^{37,38)}. B細胞リンパ腫における抗CD20抗体と同じように臨床の現場で用いられる日も近いと思われる. また, CCR4はアレルギーの主役であるTh2細胞に発現しているため, 喘息, 花粉症などに対しても臨床応用が検討されている. 菌状息肉症・セザリ-症候群とアレルギー性疾患で共通の治療戦略を用いることができるのは, 非常に興味深い. 注意しないといけないのは, 血清中のケモカイン濃度や皮膚に浸潤する細胞の発現するケモカイン受容体が類似していても, 腫瘍性疾患である菌状息肉症・セザリ-症候群とアレルギー性疾患であるアトピー性皮膚炎は全く別であるということである. これらの疾患は決して混同してはならないし, またアトピー性皮膚炎が皮膚悪性リンパ腫の前段階であるような誤った解釈はいたずらに患者の不安をあおるだけである. 今後のさらなる研究によって, これらの疾患も新たなケモカインや受容体によって鑑別できるようになるかもしれない.

文 献

- 1) Swerdlow, S. H., et al. : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. IARC Press, Lyon, 299, 2008.
- 2) Yagi, H., et al. : Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas : immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. *Am J Surg Pathol* **30** : 1111-1119, 2006.
- 3) Kakinuma, T., et al. : Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides : serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, **48** : 23-30, 2003.
- 4) Ferenczi, K., et al. : Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* **119** : 1405-1410, 2002.
- 5) Sokolowska-Wojdylo, M., et al. : Circulating clonal CLA(+) and CD4(+) T cells in Sézary

- syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *Br J Dermatol* **152** : 258–264, 2005.
- 6) Capriotti, E., et al. : Chemokine receptor expression by leukemic T cells of cutaneous T-cell lymphoma : clinical and histopathological correlations. *J Invest Dermatol* **127** : 2882–2892, 2007.
 - 7) Fujita, Y., et al. : Presence of Circulating CCR10+ T cells and Elevated Serum CTACK/CCL27 in the Early Stage of Mycosis Fungoides. *Clin Cancer Res* **12** : 2670–2675, 2006.
 - 8) Yoshie, O., et al. : Chemokines in immunity. *Adv Immunol* **78** : 57–110, 2001.
 - 9) Sugaya, M. : Chemokines and cutaneous lymphoma. *J Dermatol Sci* **59** : 81–89, 2010.
 - 10) Legler, D. F., et al. : B cell-attracting chemokine 1, a human CXC chemokine expressed in lymphoid tissue, selectively attracts B lymphocytes via BLR1/CXCR5. *J Exp Med* **187** : 655–660, 1998.
 - 11) Forster, R., et al. : Expression of the G-protein-coupled receptor BLR1 defines mature, recirculating B cells and a subset of T-helper memory cells. *Blood* **84** : 830–840, 1994.
 - 12) Ohmatsu, H., et al. : CXCL13 and CCL21 are expressed in ectopic lymphoid follicles in cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Invest Dermatol* **127** : 2466–2468, 2007.
 - 13) Rodríguez-Pinilla, S. M., et al. : Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol* **33** : 81–90, 2009.
 - 14) Sarris, A. H., et al. : Cytokine loops involving interferon-gamma and IP-10, a cytokine chemotactic for CD4+ lymphocytes : an explanation for the epidermotropism of cutaneous T-cell lymphoma? *Blood* **86** : 651–658, 1995.
 - 15) Lu, D., et al. : The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* **115** : 413–421, 2001.
 - 16) Kallinich, T., et al. : Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* **121** : 1045–1052, 2003.
 - 17) Yamaguchi, T., et al. : The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol* **13** : 553–559, 2003.
 - 18) Sarris, A. H., et al. : Interferon-inducible protein 10 as a possible factor in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* **3** : 169–177, 1997.
 - 19) Tensen, C. P., et al. : Epidermal interferon-gamma inducible protein-10 (IP-10) and monokine induced by gamma-interferon (Mig) but not IL-8 mRNA expression is associated with epidermotropism in cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol* **111** : 222–226, 1998.
 - 20) Yamaguchi, T., et al. : Expression of chemokines and chemokine receptors in cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol*, **154** : 904–909, 2006.
 - 21) Yoshie, O., et al. : Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood*, **99** : 1505–1511, 2002.
 - 22) Murakami, T., et al. : Immune evasion by murine melanoma mediated through CC chemokine receptor-10. *J Exp Med* **198** : 1337–1347, 2003.
 - 23) Narducci, M. G., et al. : Skin homing of Sézary cells involves SDF-1-CXCR4 signaling and down-regulation of CD26/dipeptidylpeptidase IV. *Blood* **107** : 1108–1115, 2006.
 - 24) Kakinuma, T., et al. : Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis : Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* **107** : 535–541, 2001.
 - 25) Kakinuma, T., et al. : Increased serum cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27) levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Allergy Clin Immunol* **111** : 592–597, 2003.
 - 26) Kagami, S., et al. : Elevated serum CTACK/CCL27 levels in CTCL. *J Invest Dermatol*, **126** : 1189–1191, 2006.
 - 27) Masui, Y., et al. : Sézary syndrome treated with narrowband ultraviolet B : time-course measurement of serum levels of CCL17/CCL27. *Clin Exp Dermatol* **32** : 57–59, 2007.
 - 28) Vowels, B. R., et al. : Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* **103** : 669–673, 1994.

- 29) Kaplan, E. H., et al. : Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* **82** : 208–212, 1990.
- 30) Teruya-Feldstein, J., et al. : Differential chemokine expression in tissues involved by Hodgkin's disease : direct correlation of eotaxin expression and tissue eosinophilia. *Blood* **93** : 2463–2470, 1999.
- 31) Jundt, F., et al. : Hodgkin/Reed–Sternberg cells induce fibroblasts to secrete eotaxin, a potent chemoattractant for T cells and eosinophils. *Blood* **94** : 2065–2071, 1999.
- 32) Miyagaki, T., et al. : Eotaxins and CCR3 Interaction Regulates Th2 Environment of Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* **130** : 2304–2311, 2010.
- 33) Hamada, T. : A 2008 nationwide survey on cutaneous lymphomas. *Skin Cancer* **24** : 192–198, 2009.
- 34) Kleinhans, M., et al. : Functional expression of the eotaxin receptor CCR3 in CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* **101** : 1487–1493, 2003.
- 35) Gunn, M. D., et al. : Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. *J Exp Med* **189** : 451–460, 1999.
- 36) Saeki, H., et al. : Cutting edge : secondary lymphoid–tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J Immunol* **162** : 2472–2475, 1999.
- 37) Ishida, T., et al. : The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* **10** : 7529–7539, 2004.
- 38) Yano, H., et al. : Defucosylated anti CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody combined with immunomodulatory cytokines : a novel immunotherapy for aggressive/refractory Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Clin Cancer Res* **13** : 6494–6500, 2007.