

特集●ケモカイン

炎症とケモカイン

向田直史*

1. 炎症と炎症細胞

組織ならびに細胞障害や、外界から作用した傷害因子に対する生体の防御修復反応として炎症反応が生じる。その結果、Celsus (30 BC~39 AD) が炎症の四徴として記載した発赤 (Rubor)・腫脹 (Tumor)・熱感 (Calor)・疼痛 (Dolor) と、その後 Galenos (130~200 AD) によって付け加えられた機能障害 (Functio laesa) が、炎症全般なかでも急性炎症の臨床像として認められることになる¹⁾。炎症反応は特異的免疫応答とは別個の事象であると従来考えられてきたが、特異的免疫応答の成立には炎症反応を含む innate immunity が適切に作動している必要があると考えられるに至っている²⁾。

血管系が発達した哺乳動物を含む高等動物では、炎症細胞によって炎症反応が担われている。これらの炎症細胞群は、骨髄・脾臓・リンパ節などの身体の特定の部位で生成され、血管などを通して侵襲や障害を受けた臓器組織へと浸潤して、臓器組織での防御・修復に当たることになる。一般に急性炎症においては、障害の直後

にヒスタミン・ロイコトリエンなどの血管作動性メディエーターの作用で浮腫が生じ、引き続き好中球を主体とする細胞の浸潤が起き、さらに単球/マクロファージを主体とする細胞浸潤が起きて組織障害が修復される。このような急性炎症において組織障害の修復が不十分な場合に慢性炎症が起きるが、それ以外にも例えばリウマチ性関節炎などのように、顕著な急性炎症反応が認められない軽度の組織障害が緩徐に持続する場合にも起きる。原因に関わらず、慢性炎症においては、単球/マクロファージ・リンパ球・形質細胞などの単核球の浸潤とこれらの細胞による組織障害が認められる一方で、障害を受けた組織の血管・結合組織による置換も認められる。いずれにしても、炎症の発症には、好中球・単球/マクロファージなどの炎症細胞が組織障害の起きている局所に浸潤することが必要である¹⁾。

炎症細胞の移動過程は、接着分子、細胞外マトリックスやその分解酵素のほか、炎症細胞の走化能を制御する走化因子などの種々の分子の相互作用によって制御されている³⁾。走化因子のなかでも、ケモカインは生体内で安定であるために、濃度勾配を形成するのに十分な濃度に

* 金沢大学がん研究所・組織分子構築研究分野

達しやすい。この結果、生体内での炎症細胞の移動の制御に重要な役割を果たしていると考えられている。さらに、ケモカインは炎症反応の局所に浸潤してきた炎症細胞の種々の機能を活性化させることを通しても、炎症反応の成立に関与している⁴⁾。

ケモカインに対するレセプターは、白血球の走化能を制御することが知られている細菌由来のフォルミル・ペプチド、活性化補体第5成分(C5a)、血小板活性化因子などに対するレセプターと同様に、7回細胞膜を貫通するGタンパク会合型のレセプターである。ヒトでは現在までに18個のケモカイン・レセプターの存在が報告されていて、ケモカインは特異的なレセプターを保有している細胞に対してのみ作用すると考えられている^{5,6)}。その一方で、一つのレセプターが複数のケモカインと反応すると共に、一つのケモカインが複数のレセプターに反応するというRedundancyが存在する。

主な炎症細胞である顆粒球・単球/マクロファージなどにおいても、複数のケモカイン・レセプターが発現している(図1)。したがって、こ

れらの細胞においても、複数のケモカインに対して反応して、遊走や活性酸素の放出・リソゾーム酵素の放出などの活性化が起きると考えられる。本稿では、主な炎症細胞である好中球と単球/マクロファージに作用するケモカインを中心に解説を加えると共に、これらのケモカイン濃度測定の臨床検査への応用の可能性についても解説する。

2. 好中球に作用するケモカイン

種々の原因によって起きる急性炎症反応では、好中球の浸潤が認められることは古くから知られていた。種々の実験モデルにおいて、あらかじめ薬剤や抗好中球抗体投与によって好中球を枯渇した動物では、急性炎症に伴う組織障害が軽減されることから、急性炎症に伴う組織障害の発生には、炎症局所に浸潤する好中球が重要な役割を果たしていると考えられている⁷⁾。

ケモカイン・レセプターのうちCXCR1・CXCR2・CXCR4・CCR1が好中球上で発現していることが報告されている。しかし、ヒトと実験動物として汎用されているマウスとの間では、好

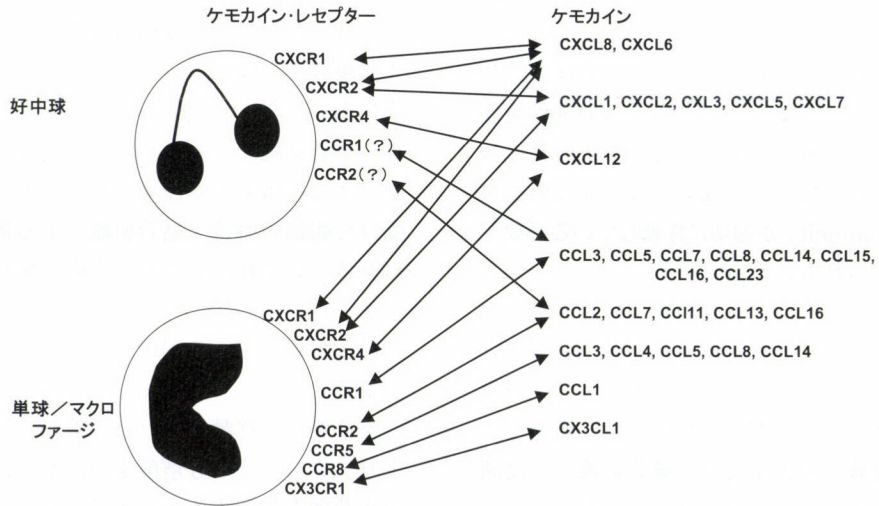


図1 好中球・単球/マクロファージに発現しているケモカイン・レセプターとそのリガンド
ヒト好中球・単球/マクロファージの細胞表面上に発現しているケモカイン・レセプターと、それぞれのレセプターに結合することが知られているケモカインとを矢印で結んでいる。未刺激のヒト好中球での発見が確認されていないレセプターは疑問符を付けた。

中球に作用するケモカイン・システムには大きな差異がある。マウス・ラット以外の哺乳類がインターロイキン 8 (IL-8)/CXCL 8 遺伝子を保有しているのに対して、マウス・ラットは CXCL 8 遺伝子を保有していない⁵⁾。ヒト好中球は CXCR 1・CXCR 2 という、CXCL 8 に対してほぼ同程度の親和性を示す 2 種類のレセプターが存在するのに対して、マウスでは CXCR 1 遺伝子の存在が確認されていない⁵⁾。したがって、マウス・ラットとヒトとの間では、ケモカイン・システムによる好中球機能の制御方法が異なると考えられる。

CXCR 4 に対する中和抗体を投与すると、CXCR 2 に対するリガンドによる好中球の骨髄からの動員が亢進することが報告されている⁸⁾。さらに、CXCR 4 が末梢血から分離直後の好中球ではほとんど発現していない上に、試験管内で培養したいわば老化した好中球での CXCR 4 発現が増強され、CXCR 4 リガンドである CXCL 12 に対する反応性も亢進することも報告されている⁹⁾。したがって、CXCL 12-CXCR 4 系は、炎症局所への早期の好中球浸潤に直接的に関与しているよりは、炎症局所で老化した好中球が、炎症組織から骨髄・脾臓などへと移動することの制御に重要な役割を果たしている可能性がある。

マウス・ラットの種々の疾患モデルにおいて、ヒト gro に相当する CXCL 1・CXCL 2・CXCL

3 に対する中和抗体を投与することによって、急性炎症における好中球浸潤と組織傷害が軽減することが報告されている¹⁰⁾。しかし、ヒトの各種体液中に存在する好中球走化因子に関する報告をみると、その活性の大半は IL-8 によって担われていて、CXCR 2 に結合する CXCL 1・CXCL 2・CXCL 3・CXCL 5 などの CXC ケモカインの含量は、CXCL 8 に比べると低い^{11,12)}。したがって、ケモカインの中では CXCL 8 がヒトの急性炎症反応で認められる好中球浸潤に最も重要な役割を果たしていると考えられる。

ウサギの種々の急性炎症反応モデルにおいて(表 1)、炎症反応発生前あるいは発生時に同時に、抗 IL-8 抗体を投与すると、炎症部位における好中球浸潤と共に組織障害もが軽減されることが、われわれを含めたいくつかのグループから報告されている^{11,12)}。しかも、興味深いことは、免疫複合体沈着型の急性糸球体腎炎モデルにおいては、好中球浸潤が完全に抑制されずとも、機能的にも組織学的にも臓器障害はほぼ完璧に抑制されることである¹³⁾。このことは、CXCL 8 は好中球の遊走過程に関与しているのみならず、炎症部位に浸潤してきた好中球の活性化にも深く関与していることを強く示唆していて、これまでに報告されてきている CXCL 8 の作用を反映しているといえる(図 2)。

急性炎症における好中球浸潤が抗 CXCL 8 抗

表 1 ウサギ疾患モデルに対する抗 IL-8 抗体投与の影響 (文献 11 より改変)

疾患モデル	影 響
肺再灌流障害	好中球浸潤の抑制・浮腫の抑制と肺組織破壊の抑制
エンドトキシンによる胸膜炎	胸膜内腔への好中球浸潤の抑制
塩酸誘発急性呼吸急迫症候群	好中球浸潤の抑制・生存率の改善
エンドトキシンによる急性呼吸急迫症候群	好中球浸潤の抑制・ガス交換の改善・生存率の改善
リポ多糖類投与による急性皮膚炎	好中球浸潤の抑制・発赤の軽減
PPD 投与による遅延型過敏症	好中球・リンパ球浸潤の抑制
脳での再灌流障害	好中球浸潤の抑制と脳浮腫の軽減
免疫複合体による急性糸球体腎炎	好中球浸潤の抑制とタンパク尿の軽減
再膨張に伴う肺障害	好中球浸潤の抑制・透過性亢進の抑制
煙による肺障害	タンパク漏出の抑制

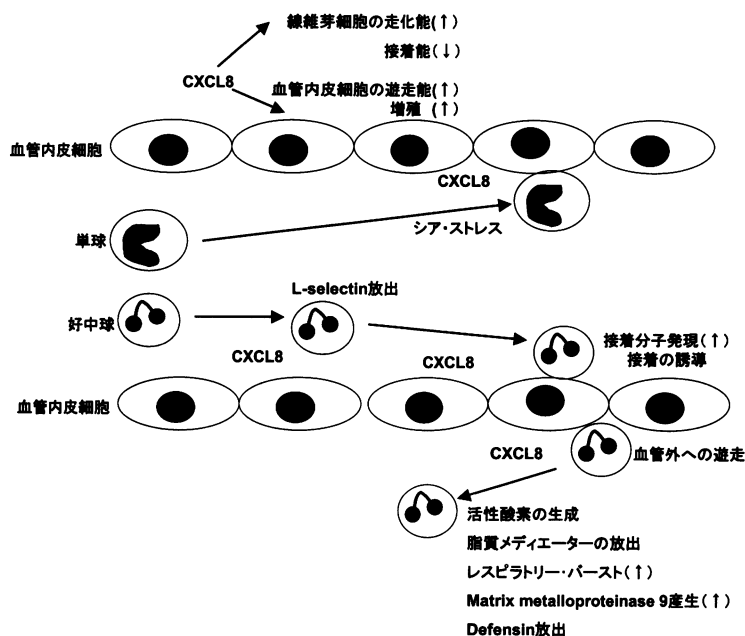


図2 CXCL8の生物作用

CXCL8は血管内を移動する好中球に働き、血管内皮への接着、さらには血管外への遊走を引き起こすとともに、活性酸素の生成を促すなどの好中球の活性化も同時に引き起こす。一方で、シアストレス下においては、血管内を移動する単球にも働き、単球が血管内皮へと接着することを誘導する。

体で完全に抑制されないことがあることは、CXCL8以外の因子が好中球の遊走に関与している可能性を示唆している。補体系の活性化に伴い直ちに生成されるC5aは、*vitro*, *vivo*においてもCXCL8をはじめとするケモカイン産生を誘導できる¹⁴⁾。したがって、急性炎症の特に早期における好中球浸潤にC5aが大きな役割を果たしているのに対して、後期においてはCXCL8がより重要な役割を果たしている可能性がある。

ヒト・マウス好中球が、共にCCR1のリガンドであるCCL3などに反応して、走化能の亢進と細胞内カルシウム濃度の上昇を引き起こす上に、CCR1欠損マウスの好中球がCCL3に反応しないことが報告されている¹⁵⁾。一方で、未刺激のヒト好中球では、CCR1の発現を免疫蛍光染色ではわれわれは検出できていない¹⁶⁾。CCL2も好中球に対する走化活性は認められず、肺内にMCP-1単独で投与すると肺内への単球浸潤の

みが認められるのに対して、好中球浸潤は認められない¹⁷⁾。しかし、MCP-1とリポ多糖類とを同時に投与すると単球と共に好中球の浸潤が認められ、CCR2アンタゴニストを投与したマウスやCCR2欠損マウスでは、MCP-1とリポ多糖類を同時投与で認められる好中球浸潤が著明に減弱することが報告されている¹⁷⁾。

このような現象に対する解答となる結果をJohnstonらが報告している。未刺激のラット好中球では、CCR1・CCR2共に発現されていないのに対して、アジュバントで免疫したラット好中球では両者共に発現が誘導され、しかも通常は好中球に作用を示さないと考えられていたMCP-1が好中球の遊走を亢進させることも報告している¹⁸⁾。したがって、生体内での特定の条件下あるいは細胞の分離の条件などによって、好中球が活性化されると、CCR1・CCR2の発現が誘導され、その結果それぞれのリガンドに対す

る反応性が誘導される可能性が考えられる。しかし、これらのケモカインの好中球浸潤過程については急性炎症の成立への関与については今後さらに検討する必要がある。

3. 単球/マクロファージに作用するケモカイン

単球/マクロファージには、CC ケモカインに対するレセプターである CCR1・CCR2・CCR5・CCR8、CXC ケモカインに対するレセプターである CXCR1・CXCR2・CXCR4 と、CX3CL1 に対するレセプターである CX3CR1 が発現していることが報告されている^{5,6)}。このうち、CC ケモカインに対するレセプターである CCR1・CCR5・CCR8 の、慢性炎症反応における単球/マクロファージ浸潤への関与については、現時点では不明な点が多い。CXCL8 が CXCR1・CXCR2 を介して、シア・ストレス下で単球の血管内皮細胞への接着を亢進させることが報

告されているが¹⁹⁾、生体内、なかでも炎症時における単球/マクロファージへの作用については明らかではない。

CCL2 は当初単球/マクロファージを特異的に遊走させる因子として精製されたが、その後の研究から単球/マクロファージの種々の機能も亢進させることが明らかとなっている²⁰⁾。CCR2 は CCL2 の唯一の特異的レセプターであるのみならず、単球/マクロファージに走化活性を示す CCL2 以外の CCL7・8・13 の全てと結合できる唯一のレセプターである。CCL2 は単球/マクロファージの走化活性をはじめとする種々の機能を亢進させるのみならず、その他の細胞にも作用することも報告されている (図3)。

CCL2 の作用を抑制することによって、抗糸球体基底膜抗体投与による慢性腎不全や尿管結索による腎線維化などの慢性炎症による組織障害が抑制されることをわれわれはすでに報告している^{21,22)}。さらに、CCL2 あるいは CCR2 の遺

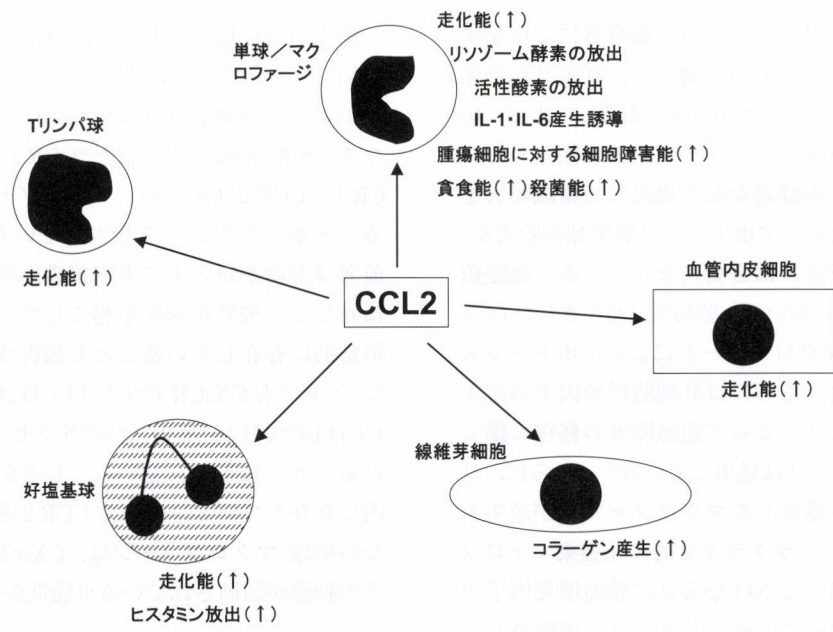


図3 CCL2の生物作用

CCL2 は、単球/マクロファージ・Tリンパ球・好塩基球などの骨髄由来の血液系細胞に作用するのみならず、血管内皮・線維芽細胞といった非血液系細胞にも作用する。

伝子欠損マウスにおいては、種々の慢性炎症モデルにおいて単球/マクロファージ浸潤が軽減されることによって、組織障害が軽減されることも報告されている²³⁾。これらのことから、CCL2-CCR2系は単球/マクロファージの浸潤・活性化を通して線維化を促進する作用を示すと考えられる。

一方で、モノクローリン投与による肺高血圧症や動脈損傷などの疾患モデルに認められる血管内膜の肥厚が抗CCL2抗体によって抑制されることが報告されている^{24,25)}。さらにアポE欠損マウスでの動脈硬化病変がCCR2遺伝子を欠損させることによって、軽減されることも報告されている²⁶⁾。血管内皮細胞でのCCR2発現が報告されることを考え合わせると、以上の結果はCCL2-CCR2系が単球/マクロファージのみならず血管にも作用して、組織障害を誘導する方向に働く可能性を示唆しているといえる。

その一方でCCL2が産生され、単球/マクロファージを動員・活性化させることが、細菌感染に伴う組織障害を修復する上で重要であることを示す結果も得られている。細胞外にて増殖する細菌に対する感染の防御では、好中球が細菌を貪食・殺菌することが重要である。一方で、細菌を貪食・殺菌してアポトーシスに陥った好中球はリソゾーム酵素などを放出して組織障害を引き起こすため、アポトーシス好中球の除去が、組織障害の予防には必要になってくる。緑膿菌の肺炎モデルにおいて、肺局所で産生されたCCL2が、単球/マクロファージによるアポトーシス好中球の貪食、さらには肝細胞増殖因子の産生を誘導することによって組織障害の修復に働くことを、われわれは見出している²⁷⁾。さらに、リステリア菌が感染したマクロファージが産生するCCL2が、パラクライン的に非感染マクロファージに作用してNOならびに腫瘍壊死因子の産生を誘導することが、リステリア菌感染したマクロファージが除去されるのに必須な役割を果たしていることも報告されている²⁸⁾。これらの結果は、細菌感染の場合には、CCL2-CCR2

表2 マウス単球サブセットの主な表面形質の相違
(文献28から改変)

	炎症性 単球	常在性 単球
単球マーカー		
CD 11 b	+	+
F 4/80	+	+
Ly 6 C/G	+	-
ケモカイン・レセプター		
CX 3 CR 1	low	high
CCR 2	+	-
接着分子		
CD 31	++	+
LFA 1	+	++
VLA 1	-	-
VLA 2	+	-
VLA 4	+	+
L-selectin (CD 62 L)	+	-

系が単球/マクロファージに作用することによって、むしろ炎症反応に伴う組織障害を軽減する方向に働くことがあることを示している。

種々の炎症反応において、CCL2-CCL2系を抑制しても、完全には単球/マクロファージの浸潤が完全には抑制されない。Geissmannらは、マウス末梢血単球がCX₃CR1^{low}CCR2⁺Gr1⁺とCX₃CR1^{high}CCR2⁻Gr1⁻の二つのサブセットに分けることができることを報告している(表2)²⁹⁾。前者は寿命が短い上に炎症組織に動員されるのに対して、後者が炎症を起こしていない組織に恒常的に存在していることも報告された。さらに、ヒトでもCX₃CR1^{low}CD14⁺CD16⁻とCX₃CR1⁺CD14^{low}CD16⁺との二つのサブセットに分けられることも報告されている。したがって、組織内に存在していて、CCL2-CCR2系で制御されない単球/マクロファージは、CX₃CR1によってその動態が制御されている可能性が考えられる。

4. ケモカイン測定の炎症性疾患診断への応用

ケモカインの機能的な分類として、種々の刺

激によって産生が誘導される誘導性ケモカインと、恒常的に産生される恒常性ケモカインの二つに分類することが提唱されている。恒常性ケモカインは、リンパ球・樹状細胞などの免疫担当細胞の生理的状态での移動を制御することが多いのに対して、誘導性ケモカインは炎症反応時に局所への炎症細胞の動員を制御している。誘導性ケモカインの代表としては、本稿で取り上げたCXCL8・CCL2などが挙げられる。これらのケモカインは

- ① 種々の体液中においても比較的安定なタンパクである
- ② 通常はほとんど産生されないのので、炎症時以外では濃度が極めて低い
- ③ 種々の刺激に応じて急速に大量に産生される

という特質があるため、臨床応用も視野に入れて種々の病態でその動態が検討された。しかし、炎症局所で産生されるため、全身血中での濃度がそれほど高くないため、炎症部位由来の体液で測定する必要がある。比較的採取が容易である尿を用いたわれわれの検討では、尿路感染症では、尿中CXCL8濃度が尿中白血球数と比例して上昇することを見出している³⁰⁾。多彩な臨床経過を示すことが知られているIgA腎症のなかで、組織学的にメサンギウムの硬化性病変と尿細管・間質病変が進行して腎不全に陥りやすい病型では尿中CCL2濃度の上昇が認められるのに対して、比較的腎機能の面では予後の良い急性型においてはCXCL8のみの尿中濃度が上昇していることも、われわれは認めている³¹⁾。

以上の結果はケモカインの測定の臨床応用の可能性を示唆している。しかし、ケモカイン測定そのものが病気の確定診断に結びつくのではなく、これまでに汎用されているC反応性タンパクなどのいわゆる炎症マーカーと同様の診断的意義しか現時点では持たない。しかも、大量に産生されるというものの、C反応性タンパクに比べるとその濃度が低いために、酵素免疫学的測定法などの高感度の免疫測定法による測定が

必要であるという問題点がある。したがって、ケモカイン測定の炎症性疾患への応用のためには、より高感度で測定時間の短い測定法の開発が望まれる。

■文 献

- 1) Cotran RS, Kumar V, Collins T: Acute and chronic inflammation (in Robbins Pathological Basis of Disease, 6th ed, eds Cotran RS, Kumar V, Collins T), p. 50-88, W. B. Saunders, Philadelphia, 1999.
- 2) Janeway CA Jr, Medzhitov R: Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol*, **20**: 197-216, 2002.
- 3) Springer TA: Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration, *Annu Rev Physiol*, **57**: 827-872, 1995.
- 4) Johnston B, Butcher EC: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration, *Semin Immunol*, **14**: 83-92, 2002.
- 5) Murphy PM, et al.: International Union of Pharmacology, XXII. Nomenclature for chemokine receptors, *Pharmacol Rev*, **52**: 145-176, 2000.
- 6) Murphy PM: International Union of Pharmacology, XXX. Update on chemokine receptor nomenclature, *Pharmacol Rev*, **54**: 227-229, 2002.
- 7) Ricevuti G: Host tissue damage by phagocytes, *Ann NY Acad Sci*, **832**: 426-448, 1997.
- 8) Suratt BT, et al.: The role of the CXCR4/SDF-1 chemokine axis in circulating neutrophil homeostasis, *Blood*, Mar 30 (Epub ahead of print).
- 9) Martin C, Burdon PC, Bridger G, Gutierrez-Ramos JC, Williams TJ, Rankin SM: Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence, *Immunity*, **19**: 583-593, 2003.
- 10) Shanley TP, Schmal H, Warner RL, Schmid E, Friedl HP, Ward PA: Requirement for C-X-C chemokines (macrophage inflammatory protein-2 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant) in IgG immune complex-induced lung injury, *J Immunol*, **158**: 3439-3448, 1997.
- 11) Mukaida N, Harada A, Matsushima K: Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic

- and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions, *Cytokine Growth Factor Rev*, **9**: 9–23, 1998.
- 12) Mukaida N, Ketlinsky SA, Matsushima K: Interleukin-8 and other CXC chemokines (in *The Cytokine Handbook*, 4th ed, eds Thomson AW, Lotze MT), p. 1049–1081, Academic Press, London, 2003.
 - 13) Wada T, et al: Prevention of proteinuria in acute immune complex-mediated glomerulonephritis by an antibody against interleukin 8, *J Exp Med*, **180**: 1135–1140, 1994.
 - 14) Hsu MH, Wang M, Browning DD, Mukaida N, Ye RD: NF- κ B activation is required for C5a-induced interleukin-8 gene expression in mononuclear cells, *Blood*, **93**: 3241–3249, 1999.
 - 15) Zhang S, Youn BS, Gao JL, Murphy PM, Kwon BS: Differential effects of leukotactin-1 and macrophage inflammatory protein-1 α on neutrophils mediated by CCR 1, *J Immunol*, **162**: 4938–4942, 1999.
 - 16) Su SB, Mukaida N, Wang J, Nomura H, Matsushima K: Preparation of specific antagonizing polyclonal antibodies to a C-C chemokine receptor, CCR 1 and determination of its distribution on various types of leukocytes, *J Leukoc Biol*, **60**: 658–666, 1996.
 - 17) Maus U, et al: The role of CC chemokine receptor 2 in alveolar monocyte and neutrophil immigration in intact mice, *Am J Respir Crit Care Med*, **166**: 268–273, 2002.
 - 18) Johnston B, Burns AR, Suematsu M, Issekutz TB, Woodman RC, Kubes P: Chronic inflammation upregulates chemokine receptors and induces neutrophil migration to monocyte chemoattractant protein-1, *J Clin Invest*, **103**: 1269–1276, 1999.
 - 19) Gerszten RE, et al: MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions, *Nature*, **398**: 718–723, 1999.
 - 20) Rollins BJ: Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol Med Today*, **2**: 198–204, 1996.
 - 21) Wada T, et al: Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), *FASEB J*, **10**: 1418–1425, 1996.
 - 22) Kitagawa K, et al: Blockade of CCR 2 ameliorates renal fibrosis, *Am J Pathol*, 2004 (in press).
 - 23) Daly C, Rollins BJ: Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL 2) in inflammatory disease and adaptive immunity: therapeutic opportunities and controversies, *Microcirculation*, **10**: 247–257, 2003.
 - 24) Kimura H, et al: Alleviation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1, *Lab Invest*, **78**: 571–581, 1998.
 - 25) Furukawa Y, et al: Anti-monocyte chemoattractant protein-1/monocyte chemotactic and activating factor antibody inhibits neointimal hyperplasia in injured rat carotid arteries, *Circ Res*, **84**: 306–314, 1999.
 - 26) Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF: Decreased lesion formation in CCR 2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis, *Nature*, **394**: 894–897, 1998.
 - 27) Amano H, et al: Essential contribution of monocyte chemoattractant protein-1/C-C chemokine ligand-2 to resolution and repair processes in acute bacterial pneumonia, *J Immunol*, **172**: 398–409, 2004.
 - 28) Serbina NV, Kuziel W, Flavell R, Akira S, Rollins B, Pamer EG: Sequential MyD 88-independent and -dependent activation of innate immune responses to intracellular bacterial infection, *Immunity*, **19**: 891–901, 2003.
 - 29) Geissmann F, Jung S, Littman DR: Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties, *Immunity*, **19**: 71–82, 2003.
 - 30) Ko YC, et al: Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections, *Infect Immun*, **61**: 1307–1314, 1993.
 - 31) Yokoyama H, et al: Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy, *J Leukoc Biol*, **63**: 493–439, 1998.

Chemokines in Inflammation

Naofumi Mukaida*

* *Division of Molecular Bioregulation, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa*