

接触性皮膚炎におけるIL-17ファミリーサイトカインの役割

東京大学医科学研究所フロンティア研究拠点

中 江 進

Interleukin-25 (also called IL-17E), which is a member of the IL-17 family of cytokines, is preferentially produced by epithelial cells and immune cells such as macrophages, mast cells, basophils, eosinophils and T cells. IL-25 treatment in mice induces Th2-cytokine production, resulting in the development of eosinophilia in the lungs and guts and increased serum IgG1 and IgE. Moreover, IL-25 can induce Th2 cell differentiation and activation, suggesting to the involvement of Th2-type immune responses such as nematode infection and allergic disorders. Indeed, it was shown that IL-25 is crucial for host defense against *Trichuris muris* and *Nippostrongylus brasiliensis* using IL-25-deficient mice, and for the development of allergic airway inflammation using mice treated with anti-IL-25 neutralizing Ab. On the other hand, IL-25 can inhibit Th17 cell differentiation dependently of IL-13, contributing to the suppression of Th17-mediated autoimmune diseases. Therefore, these observations suggest that IL-25 is considered to be a potent enhancer of the Th2-type immunity, but a suppressor of the Th1 and Th17-type immunity.

Contact hypersensitivity (CHS) is classically considered to be a IFN- γ -producing Th1 and Tc1 cell-mediated cutaneous allergic disease. On the other hand, the role of Th2 cells/cytokines in the pathogenesis of CHS is also investigated using gene-deficient mice. IL-4-deficient mice show the reduced CHS induced by TNCB and DNFB, but normally developed CHS induced by oxazolone. Contrast to IL-4-deficient mice, DNFB-induced CHS was normally developed in IL-13-deficient mice. Mice deficient in STAT6, which is an essential transcription factor for Th2 cell development and IL-4 and IL-13 signals, show the significant attenuation of CHS induced by oxazolone, TNCB, FITC or paraphenylenediamine, suggesting that IL-4 and/or IL-13 is important for the induction of CHS. We and other investigators demonstrated that Th17 cells/cytokines are also involved in the development of CHS induced by DNFB and TNCB. Therefore, it is considered that both Th2 and Th17 cells/cytokines are required for the optimal development of CHS, and IL-25 may be involved in the induction of CHS by enhancing Th2-type, but suppressing Th17-type, immune responses. However, the precise role of IL-25 in the pathogenesis of CHS is poorly understood. Thus, in the present study, we investigated the contribution of IL-25 to the development of CHS using IL-25-deficient mice.

1. 緒 言

接触型過敏症は、金属や化学物質の経皮接触により、自己タンパク質がそれらによって構造の変化あるいは修飾(ハプテン化)によって抗原性を取得することによっておきるアレルギー性炎症である。接触型過敏症の炎症部位ではIFN- γ の発現上昇やIFN- γ を産生するTh1細胞の集積が認められたため、従来、接触型過敏症はIFN- γ (Th1/Tc1細胞) 依存的なアレルギー性炎症と考えられてきた。しかしながら、IFN- γ あるいはIFN- γ 受容体 (IFN- γ R) 遺伝子欠損マウスではoxazolone、trinitrochlorobenzene (TNCB)、dinitrofluorobenzene (DNFB) や fluorescein isothiocyanate (FITC) の経皮暴露によって誘導した接触型過敏症は、野生型マウスと同程度、誘導されることが示されており¹⁻⁴⁾、接触型過敏症の発症にIFN- γ の寄与は大きくないことが示されている。一方、Th1細胞の分化・機能を相互排他的に

抑制するTh2型サイトカインであるIL-4およびIL-13に関しては、IL-4遺伝子欠損マウスでは、oxazoloneによる接触型過敏症は野生型マウスと同程度、誘導されるが、TNCBとDNFBによる接触型過敏症は抑制される⁵⁻⁸⁾。IL-13遺伝子欠損マウスでは、DNFBによる接触型過敏症は野生型マウスと同様に誘導される⁹⁾。IL-4とIL-13の両方のシグナルに関わるSTAT-6遺伝子欠損マウスでは、oxazolone、TNCB、DNFBおよびFITCによる接触型過敏症が抑制される¹⁰⁾。したがって、接触型過敏症の発症には、従来考えられていたTh1サイトカインIFN- γ よりもTh2サイトカインIL-4やIL-13の寄与の方が大きいようである。

IL-17ファミリーサイトカインは、アミノ酸配列に相同性の高い6つの異なる分子 (IL-17A-F) で構成されている。IL-17受容体 (IL-17R) ファミリーにもアミノ酸配列に相同性がある5つの異なる分子 (IL-17RA-RE) が見つかっている¹¹⁾。IL-17とIL-17F遺伝子は近接しており、両者間のアミノ酸配列の相同性は他のIL-17ファミリー (IL-17B-E) 間と比べて最も高い¹¹⁾。また、IL-17とIL-17Fは共に、同一の受容体 (IL-17RAとIL-17RCのヘテロ二量体) に結合する。一方、IL-17RAは、IL-17RBとヘテロ二量体を形成すると、IL-17E (= IL-25) の受容体として機能し¹¹⁾、IL-17REとヘテロ二量体を形成すると、IL-17Cの受容体とし



Role of the IL-17 family cytokines in the development of contact hypersensitivity

Susumu Nakae

Frontier Research Initiative, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

て機能する^{12, 13)}。IL-17BはIL-17RBと結合することも知られているが、IL-17Dの受容体およびIL-17RDのリガンドについては現在のところ、よくわかっていない。

接触型過敏症の患者から樹立したT細胞株の中にはIL-17Aを産生するものがあることが報告されている¹⁴⁾。したがって、接触型過敏症の発症や病態形成に、IL-17Aを産生するTh17細胞の関与が示唆されていた。実際に、IL-17A遺伝子欠損マウスでは、oxazolone、TNCB、DNFBおよびFITCによる接触型過敏症応答が抑制されることが報告されている^{15, 16)}。一方、IL-17F遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと同程度にTNCBによる接触型過敏症が誘導されることから¹⁷⁾、接触型過敏症の誘導にはIL-17FよりもIL-17Aが重要であると考えられる。IL-17Aは、接触型過敏症の感作期におけるハプテン特異的なT細胞の活性化に重要であり、Th17細胞とIL-17Aを産生するCD8陽性T細胞 (Tc17細胞) がともに、接触型過敏症の発症や病態形成に重要であることが示されている¹⁸⁾。したがって、接触型過敏症応答の発症および病態の形成には、Th2サイトカインだけでなくTh17サイトカインの関与が明らかになっている。しかしながら、IL-17ファミリーサイトカインのうち、接触型過敏症の誘導におけるIL-17AとIL-17F以外のIL-17ファミリーサイトカインの関わりについては全く知られていない。

マウスにIL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17DおよびIL-17Fを投与すると好中球の浸潤が観察されるのに対し¹⁹⁾、IL-17E (=IL-25) を投与した場合には、Th2サイトカインの上昇や好酸球の浸潤が認められる¹⁹⁾。また、IL-25は、未感作T細胞をIL-2の存在下で活性化させると、IL-4-IL-4R-STAT6経路を介して、Th2細胞への分化を促進し²⁰⁾、喘息などの好酸球の浸潤を主徴とするTh2サイトカイン依存的なアレルギー疾患の発症に関わることが知られている²¹⁾。したがって、IL-25はTh2細胞の分化誘導や活性化を介して接触型過敏症の誘導に関わる可能性が考えられる。そこで、本研究では、IL-17AとIL-17F以外のIL-17ファミリーサイトカインのうち、IL-25に焦点を当て、接触型過敏症の発症機構におけるIL-25の役割を明らかにすることを目的とする。

2. 実験

2.1 マウス

C57BL/6背景の野生型マウスは日本SLCから購入した。IL-25遺伝子を破壊した129背景のES細胞をもとに作製したキメラマウスをLexicon社から購入した。このキメラマウスの♂をC57BL/6背景の野生型マウスの♀と交配し、IL-25遺伝子ヘテロマウスを得た。最終的にC57BL/6背景に八代戻し交配をし、C57BL/6背景のIL-25欠損マウスを得た。

2.2 接触型過敏症の誘導

マウスの背中全体の毛をバリカンでよく剃り、剃毛から二日後に、剃毛部分に2.0% FITC懸濁液を塗布した。5日後、マウスをイソフルラン吸入麻酔下で、耳介の厚さをダイヤルゲージノギスで測定し (basal level)、引き続き、左側の耳介皮膚の外側および内側にそれぞれ20μLずつ (総量40μL) の0.5% FITC溶液を、右側の耳介皮膚の外側および内側にそれぞれ20μLずつ (総量40μL) の溶媒を塗布した。耳介に試薬を塗布した後、経時的に耳介の厚さを測定した。接触型過敏症の評価は、耳介に試薬を塗布する前と後の耳介の厚さの差分で評価を行った。

2.3 表皮ランゲルハンス細胞の遊走能測定

マウスの左側の耳介の皮膚に20μLの2.0% FITC懸濁液を、右側には同量の溶媒のみを塗布した (両耳とも外側の皮膚のみ)。24時間後、FITCを塗布した左側と溶媒のみを塗布した右側の顎下リンパ節をそれぞれ分けて回収した。回収したリンパ節からリンパ細胞をFACSバッファー (2% ウシ胎児血清 (FBC) を含むHBSS) で懸濁した。そのリンパ節浮遊液に、anti-mouse CD16/CD32 mAbを加え、氷上で15分間静置した。引き続き、PE anti-mouse CD11c mAbとAPC anti-mouse MHC class II mAbを加え、氷上で30分間静置した。その後、未反応の抗体をのぞくために、その細胞をFACSバッファーで洗浄し、200μLのFACSバッファーで再懸濁した。さらに、等量の2% 7-aminoactinomycin D溶液を加えたあと、FACS Caliburで、7-aminoactinomycin D-negative MHC class II^{hi} CD11c⁺細胞中のFITC陽性細胞の割合を評価した。

2.4 FITC 特異的なリンパ節細胞の応答試験

マウスの両方の耳介の皮膚に20μLの2.0% FITC懸濁液を塗布した。5日後、両側の顎下リンパ節を回収し、96wellプレートの1ウェルあたり、 2×10^5 リンパ節細胞を、40μg/mLのFITCの存在下で72時間培養を行った。培養後、上清中のサイトカインレベルを測定するために、1ウェルあたり100μLの培養上清を回収し、-20℃で保存した。上清を回収した後、細胞には、20μLの0.25μCi/mL [3H]-チミジンを加え、さらに6時間の培養を行った。その後、細胞内のDNAに取り込まれた [3H]-チミジン量を定量するために、セルハーベスターを用いて、ガラスフィルター上に細胞DNAを吸着させ、放射活性をマイクロベーターシンチレーションカウンターで測定した。培養上清中のサイトカインのレベルをELISAキットを用いて測定した。測定方法はキット付属のプロトコールに準じておこなった。

2.5 リンパ節細胞の移植

マウスの両方の耳介の皮膚に20μL、毛を刈った背中の

皮膚に200 μ Lの2.0% FITC懸濁液を塗布した。5日後、両側の顎下、鼠径、腋窩、上腕リンパ節を回収し、リンパ節細胞(1×10^7 細胞/マウス)を未感作マウスに静脈注射した。翌日、このマウスをイソフルラン吸入麻酔下で、耳介の厚さをダイヤルゲージノギスで測定し(basal level)、引き続き、左側の耳介皮膚の外側および内側にそれぞれ20 μ Lずつ(総量40 μ L)の0.5% FITC溶液を、右側の耳介皮膚の外側および内側にそれぞれ20 μ Lずつ(総量40 μ L)の溶媒を塗布した。耳介に試薬を塗布した後、経時的に耳介の厚さを測定した。接触型過敏症の評価は、耳介に試薬を塗布する前と後の耳介の厚さの差分で評価を行った。

3. 結果

3.1 接触型過敏症の誘導における IL-25 の寄与について

FITCによる接触型過敏症の誘導にIL-25が関与しているかどうかを明らかにするために、IL-25欠損マウスを用いて評価を行った。その結果、C57BL/6背景のIL-25欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、FITCによる接触型過敏症は顕著に抑制された(図1)。したがって、IL-25はFITCによる接触型過敏症の誘導に重要な役割を演じていることが明らかになった。

3.2 接触型過敏症の感作期における IL-25 の役割

IL-25を過剰発現させたマウスでは、Th2サイトカインだけでなく、TNFなどの炎症性サイトカインの産生亢進が認められる²²⁾。TNFは表皮からリンパ節へのランゲルハンス・樹状細胞の遊走に関わる重要なサイトカインであ

る。そこで、in vivoでTNF産生を促進するIL-25は、皮膚ランゲルハンス・樹状細胞の遊走に影響をもつのかどうか、IL-25欠損マウスを用いて評価を行った。マウスの片側の耳介皮膚に、FITCを塗布し、もう一方の耳介皮膚にはコントロールとして溶媒のみを塗布する。翌日、FITCを塗布した側のリンパ節(FITC side)と溶媒のみを塗布した側のリンパ節(Vehicle side)をそれぞれ、回収する。FITCを塗布した側のリンパ節のみに、FITCで修飾された自己の抗原を取り込んだ皮膚のランゲルハンス細胞および樹状細胞が、リンパ節へ移動し、FITC陽性の樹状細胞としてFACSにより検出される。その結果、リンパ節へ移動してくるFITC陽性の樹状細胞の数は、野生型マウスとIL-25欠損マウスとの間に差は認められなかった。したがって、IL-25は、接触型過敏症の感作期におけるランゲルハンス・樹状細胞の遊走には必須ではないことが明らかになった。

マウスにFITCを塗布した後、5日目にはFITCに対する感作が成立している。実際に、その時点で、従属リンパ節を回収し、このリンパ節細胞をハプテンとともに培養すると、リンパ球(主にT細胞)の増殖やサイトカイン産生といったハプテン特異的な活性化が観察できる。FITCで感作したIL-25欠損マウスのリンパ節では、FITC特異的な増殖及びサイトカイン産生能は、野生型マウスと同程度、観察された。

FITCで感作したマウスのT細胞を未感作のマウスに移入した後、この細胞を移入された未感作のマウスに、FITCを塗布すると、未感作であるにも関わらず、接触型過敏症を誘導することができる。この接触型過敏症の炎症の程度は、感作されたT細胞の数および活性化能に比例する。FITCで感作したIL-25欠損マウスおよび野生型マウスのリンパ節からT細胞を精製し、そのリンパ節を未感作の野生型マウスへ移入した。翌日、T細胞を移入したマウスの耳介皮膚にFITCを塗布し、接触型過敏症を誘導した。その結果、FITCによる接触型過敏症は、IL-25欠損マウスのT細胞を移植した群と野生型マウスのT細胞を移植した群の間で差はみられなかった(図2)。

以上の結果より、IL-25は感作期におけるFITC特異的なT細胞の誘導には必須ではないことが明らかになった。

3.3 接触型過敏症の炎症惹起期における IL-25 の役割

これまでの結果より、IL-25は、接触型過敏症の誘導において、感作期におけるFITC特異的なT細胞の誘導よりも、炎症惹起期における局所の炎症に重要であることが示唆された。

そこで、IL-25は、感作期ではなく、炎症惹起期に重要であることを証明するために、FITCで感作した野生型マウスのリンパ節細胞のT細胞を、未感作のIL-25欠損マウ

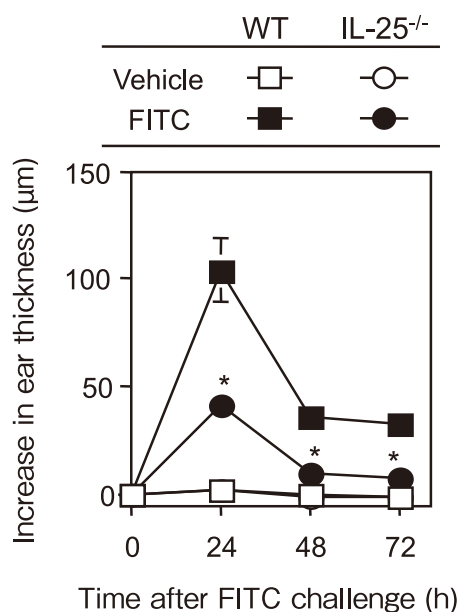


図1 接触型過敏症における IL-25 の関与
IL-25 欠損マウスに、FITC を塗布して接触型過敏症を誘導した。
データは平均値 + SEM。* p < 0.01

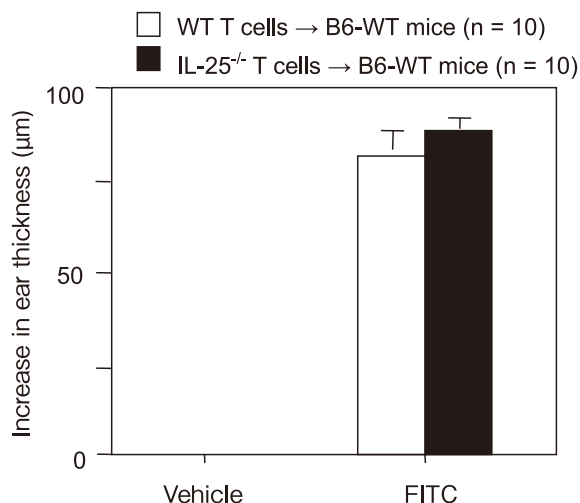


図2 接触型過敏症の感作期におけるIL-25の要求性
FITC感作を行った野生型マウスおよびIL-25欠損マウスのリンパ節細胞を、未感作の野生型マウスへ移入した。その後、移入したマウスにFITCを塗布して接触型過敏症を誘導した。データは平均値 + SEM。

ス (WT LN cells → IL-25欠損マウス) および野生型マウス (WT LN cells → 野生型マウス) に移入し、そのマウスの耳介皮膚に、FITCを塗布して接触型過敏症を誘導した。この場合、すでにFITCで感作された野生型マウスのLN細胞を同数移入しているため、感作相の影響は (WT LN cells → IL-25欠損マウス) と (WT LN cells → 野生型マウス) では同じと考えることができる。したがって、このマウスに接触型過敏症を誘導した場合、炎症惹起期におけるIL-25の影響について評価することができる。その結果、(WT LN cells → IL-25欠損マウス) では (WT LN cells → 野生型マウス) に比べて、FITCによる接触型過敏症は有意に抑制された (図3)。従って、これまでの結果から、IL-25は、FITCによる接触型過敏症の誘導において、感作期ではなく、炎症惹起期における炎症の誘導に重要なサイトカインであることが明らかになった。

4. 考 察

本研究では、IL-25は接触型過敏症の誘導および病態形成に関与するのかどうかをIL-25欠損マウスを用いて評価を行った。その結果、IL-25欠損マウスではFITCによる接触型過敏症が顕著に抑制されることが本研究を通じて明らかになった。しかしながら、IL-25欠損マウスでは、FITC感作期において、皮膚のランゲルハンス細胞や樹状細胞のリンパ節への遊走能は正常であり、FITC特異的なリンパ球の増殖応答能も正常であった。また、その際、FITC特異的なリンパ球の免疫応答を評価した際、IL-25欠損マウスのリンパ球でも、野生型マウスのリンパ球と同レベルのIL-4、IL-17およびIFN- γ 産生を認めた。FITCで感作したマウスのリンパ節細胞を、未感作の野生型マウスに

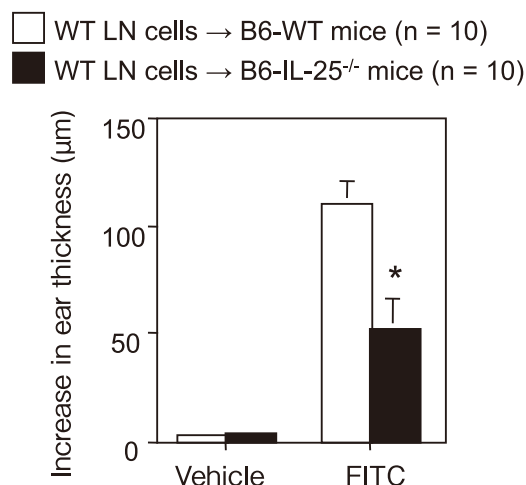


図3 接触型過敏症の炎症誘導期におけるIL-25の要求性
FITC感作した野生型マウスのリンパ節細胞を未感作の野生型マウスおよびIL-25欠損マウスに移入した。細胞を移入したマウスにFITCを塗布して接触型過敏症を誘導した。データは平均値 + SEM。* $p < 0.01$ 。

移入し、その移入したマウスにFITCを塗布することで接触型過敏症を誘導することができる。この実験系を用いて、野生型マウスのリンパ節細胞およびIL-25欠損マウスのリンパ節細胞を移入したマウスの間で接触型過敏症を誘導すると、その両群間で等しく接触型過敏症は誘導された。したがって、接触型過敏症の感作期において、IL-25はハブテリ特異的なTh1、Th2およびTh17細胞の誘導には必須ではなく、また、T細胞が産生するIL-25も接触型過敏症の誘導には必須ではないことが明らかになった。

一方で、IL-25は、接触型過敏症の誘導および病態形成において、感作期よりもむしろ炎症誘導期に重要な役割を演じていることが明らかになった。IL-25は、Th2細胞の分化を促進し²⁰⁾、Th2細胞依存的な炎症に関わる^{19, 23)}。マウスにIL-17を投与するとIL-25を投与すると好中球の浸潤を誘導するのに対し、IL-25を投与した場合は、Th2型のサイトカインの上昇および好酸球の浸潤が誘導される^{19, 23)}。その一方で、IL-25の投与ではなく、マウスにIL-25を過剰発現させた場合は好酸球だけでなく、好中球の浸潤も誘導される²²⁾。したがって、IL-25にはTh2細胞／好酸球性の炎症だけではなく、Th17細胞／好中球性の炎症にも関わる可能性がある。

従来、接触型過敏症は、IFN- γ を産生するTh1細胞によって誘導されるアレルギー疾患と考えられてきたが、IFN- γ およびIFN- γ 受容体欠損マウス、IL-4欠損マウス、IL-17欠損マウスを用いた解析結果は必ずしもそれを支持しない。接触型過敏症は、IFN- γ ／Th1細胞ではなく、むしろIL-4／Th2細胞とIL-17／Th17細胞に依存したアレルギーと考えられる。接触型過敏症の誘導の際、IL-25は炎症局所でのTh2細胞の活性化に関わるのか、Th17細胞

の活性化に関わるのか、あるいはその両方に関わるのかが現時点では不明であり、今後、明らかにされるべき課題の一つである。

(引用文献)

- 1) Saulnier M, Huang S, Aguet M, et al. Role of interferon- γ in contact hypersensitivity assessed in interferon- γ receptor-deficient mice. *Toxicology*, 102, 301-312, 1995.
- 2) Reeve VE, Bosnic M, Nishimura N. Interferon- γ is involved in photoimmunoprotection by UVA (320-400 nm) radiation in mice. *J Invest Dermatol*, 112, 945-950, 1999.
- 3) Dhabhar FS, Satoskar AR, Bluethmann H, et al. Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for γ -interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 2846-2851, 2000.
- 4) Nakae S, Komiyama Y, Narumi S, et al. IL-1-induced tumor necrosis factor- α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing IFN- γ -inducible protein 10 in the elicitation phase of the contact hypersensitivity response. *Int Immunol*, 15, 251-260, 2003.
- 5) Berg DJ, Leach MW, Kuhn R, et al. Interleukin 10 but not interleukin 4 is a natural suppressant of cutaneous inflammatory responses. *J Exp Med*, 182, 99-108, 1995.
- 6) Dieli F, Sireci G, Scire E, et al. Impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobenzene in interleukin-4-deficient mice. *Immunology*, 98, 71-79, 1999.
- 7) Traidl C, Jugert F, Krieg T, et al. Inhibition of allergic contact dermatitis to DNCB but not to oxazolone in interleukin-4-deficient mice. *J Invest Dermatol*, 112, 476-482, 1999.
- 8) Weigmann B, Schwing J, Huber H, et al. Diminished contact hypersensitivity response in IL-4 deficient mice at a late phase of the elicitation reaction. *Scand J Immunol*, 45, 308-314, 1997.
- 9) Herrick CA, Xu L, McKenzie AN, et al. IL-13 is necessary, not simply sufficient, for epicutaneously induced Th2 responses to soluble protein antigen. *J Immunol*, 170, 2488-2495, 2003.
- 10) Yokozeki H, Ghoreishi M, Takagawa S, et al. Signal transducer and activator of transcription 6 is essential in the induction of contact hypersensitivity. *J Exp Med*, 191, 995-1004, 2000.
- 11) Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 9, 556-567, 2009.
- 12) Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*, 12, 1159-1166, 2011.
- 13) Song X, Zhu S, Shi P, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol*, 12, 1151-1158, 2011.
- 14) Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN- γ and TNF- α . *J Immunol*, 162, 494-502, 1999.
- 15) Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*, 17, 375-387, 2002.
- 16) Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and allergy. *Allergol Int*, 57, 121-134, 2008.
- 17) Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 30, 108-119, 2009.
- 18) He D, Wu L, Kim HK, et al. CD8⁺ IL-17-producing T cells are important in effector functions for the elicitation of contact hypersensitivity responses. *J Immunol*, 177, 6852-6858, 2006.
- 19) Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol*, 169, 443-453, 2002.
- 20) Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med*, 204, 1509-1517, 2007.
- 21) Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 34, 149-162, 2011.
- 22) Pan G, French D, Mao W, et al. Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. *J Immunol*, 167, 6559-6567, 2001.
- 23) Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*, 15, 985-995, 2001.