

平成30年6月7日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09776

研究課題名(和文) 概日リズムの変化がアレルギー疾患の発症と難治化におよぼす影響の分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism by which circadian rhythm affects development and refractory of allergic disorders.

研究代表者

加藤 則人 (KATOH, NORITO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30244578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、明暗サイクルの攪乱による「概日リズムの乱れ」がアトピー性皮膚炎を始めとするアレルギー疾患の発症と難治化におよぼす影響とその分子機構を究明するとともに、アレルギー疾患の新たな発症予防法や治療法の開発に貢献することが目的である。

マウスを用いた検討により、仔マウスの概日リズムの変調は新生児免疫寛容を抑制すること、時計遺伝子改変マウスでも同様の現象がみられること、妊娠母マウスの概日リズムの変調は出生後の仔マウスの新生児免疫寛容を抑制することに加え、マウスの概日リズムの変調はハプテンによる接触過敏反応を抑制することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the effects of circadian rhythm disruption on the development of immune tolerance by the perturbation of light environment. Mice were kept under constant light (LL) or light-dark (LD) conditions, and hapten was applied at 2 days after birth. Six weeks later, hapten was reapplied to abdominal skin, followed by hapten application to ear skin 5 days later. The ear-swelling responses and cell infiltration into inflamed skin significantly increased in LL mice compared with those in LD mice. The percentage and the number of Foxp3+-regulatory T cells notably decreased in inflamed skin and draining lymph nodes of LL mice compared with that in LD mice. Loss-of-function mutation of a key circadian gene, Bmal1, also exacerbated the ear-swelling responses and cell infiltration into inflamed skin in mice. These results suggest that circadian rhythm may be implicated in immune tolerance development in allergic inflammation.

研究分野：皮膚科学

キーワード：アレルギー

1. 研究開始当初の背景

生体は、時計遺伝子が司る体内時計によって、概日リズムとよばれる約 24 時間周期の生命活動を営んでいる。体内時計の中核は視交叉上核の神経細胞に存在する。視交叉上核での時計遺伝子の発現は、おもに光刺激によって調節されており、その増減に伴う種々の液性因子や神経連絡を介して末梢組織の体内時計が制御されている。この概日リズムの関与や同調機構の破綻はさまざまな生体現象の異常や疾病につながると考えられる。たとえば、アトピー性皮膚炎が夜更かしなどの不規則な生活リズムで悪化することは古くから知られているが、概日リズムの乱れが免疫反応やアレルギー反応におよぼす影響には不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究は、明暗サイクルの攪乱による「概日リズムの乱れ」がアトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患の発症と難治化におよぼす影響とその分子機構を究明するとともに、アレルギー疾患の新たな発症予防法や治療法の開発に貢献することが目的である。

3. 研究の方法

本研究計画では、概日リズムの乱れが接触過敏反応やアトピー性皮膚炎モデルマウスのアレルギー炎症におよぼす影響の検討、新生児免疫寛容におよぼす影響を、明るい環境と暗い環境が 12 時間ごとに変わる生理的環境 (LD12:12) で飼育するマウスと、常に明るい環境 (恒常明条件; LL) で 4 週間飼育するマウスを用いて比較検討した。仔マウスまたは母マウスにハプテンによる接触過敏反応やハプテン繰り返し塗布によるアトピー性皮膚炎モデル反応を惹起し、炎症の程度の病理組織学的な検討、皮膚炎局所に浸潤する T 細胞のプロファイル、免疫担当細胞のサイトカイン産生能のフローサイトメトリーや ELISA による解析などを行った。

4. 研究成果

マウスを用いた検討により、仔マウスの概日リズムの変調は新生児免疫寛容を抑制すること、妊娠母マウスの概日リズムの変調は出生後の仔マウスの新生児免疫寛容を抑制することに加え、マウスの概日リズムの変調はハプテンによる接触過敏反応を抑制することが明らかになった。

また、概日リズムの変調により、新生児免疫寛容の成立に重要な制御性 T 細胞の皮膚組織および所属リンパ節での数の減少がみられた。また、時計遺伝子改変マウスでも同様の減少がみられた。

以上のことから、発達段階での概日リズムの変調は免疫寛容の成立を抑制し、アレルギー反応を増強することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 9 件)(すべて査読有り)

1. Tamagawa-Mineoka R, Yasuoka N, Ueda S, Katoh N. Influence of topical steroids on intraocular pressure in patients with atopic dermatitis. *Allergol Int*, pii: S1323-8930(18)30004-2. doi: 10.1016/j.alit.2018.01.004.
2. Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Katoh N. Immediate-type allergic reactions to local anesthetics. *Allergol Int* 2018; 67: 160-161 .
3. Ueta M, Hamuro J, Nishigaki H, Nakamura N, Shinomiya K, Mizushima K, Hitomi Y, Tamagawa-Mineoka R, Yokoi N, Naito Y, Tokunaga K, Katoh N, Sotozono C, Kinoshita S. Mucocutaneous inflammation in the Ikaros Family Zinc Finger 1-keratin 5-specific transgenic mice. *Allergy* 2018; 73: 395-404.
4. Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Katoh N. Immediate-type allergic reactions to local anesthetics. *Allergol Int* 2018; 67: 160-161 .
5. Mizutani H, Tamagawa-Mineoka R, Minami Y, Yagita K, Katoh N. Constant light exposure impairs immune tolerance development in mice. *J Dermatol Sci* 86; 63-70, 2017.
6. Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, Ueda S, Masuda K, Katoh N. Patch testing in patients with recurrent vesicular hand eczema. *Allergol Int* 2017; 66: 632-633.
7. Cho Z, Konishi E, Kanemaru M, Isohisa T, Arita T, Kawai M, Tsutsumi M, Mizutani H, Takenaka H, Ozawa T, Tsuruta D, Katoh N, Asai J. Podoplanin expression in peritumoral keratinocytes predicts

aggressive behavior in extramammary Paget's disease. J Dermatol Sci 2017; 87: 29-35.

8. Yasuike R, Tamagawa-Mineoka R, Nakamura N, Ueta M, Katoh N. The role of Toll-like receptor 3 in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation. J Dermatol Sci 2017; 88: 184-191.
9. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, Augustin M, Yosipovitch G, Katoh N, Mrowietz U, Ohtsuki M, Poulin Y, Shrom D, Burge R, See K, Mallbris L, Gordon KB. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 1004-1013.

〔学会発表〕(計3件)

1. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の新規治療. 第116回日本皮膚科学会総会教育講演. 2017.6.4. 仙台市.
2. 加藤則人. アレルギー性皮膚疾患. 第51回日本アレルギー学会専門医教育セミナー. 2017.6.18. 東京都.
3. 加藤則人. エキスパートが選ぶトピックス 2017 - 皮膚疾患. 第4回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会. 2017.12.16. 横浜市.

〔図書〕(計6件)

1. Katoh N. Systemic Treatment. Evolution of atopic dermatitis in the 21st century. Katayama I, Murota H, Satoh T, Eds, Springer, P. 289-300, 2017.
2. 加藤則人. 「アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの検証」P.5-7、「薬剤性過敏症候群」P.104. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018. 古川福実、渡辺晋一、編. 南江堂, 2017.

3. 加藤則人. 外用ステロイドの特徴と使い分け. 今日の治療指針 2017年版、総編集: 金澤一郎、永井良三. 医学書院. 1176. P. 2017.

4. 加藤則人. アトピックドライスキンにもステロイド外用薬を使用すべきか. 専門医でも聞きたい皮膚科診療100の質問. 宮地良樹、編. メディカルレビュー社. P. 32-34, 2017.

5. 加藤則人. アレルギー性皮膚疾患. 日本アレルギー学会専門医講習会テキスト. P.18-21, 2017.

6. 加藤則人. 外用ステロイドの特徴と使い分け. P.1214.、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎. P. 1222.、今日の治療指針 2018年版 - 私はこうして治療している. 総編集: 金澤一郎、永井良三. 医学書院. 2018.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://www2.kpu-m.ac.jp/%7Edermatol/index.htm>

6. 研究組織
(1)研究代表者
加藤 則人 (KATOH NORITO) (京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・教授)
研究者番号: 30244578

(2)研究分担者

峠岡理沙(京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学・講師)

研究者番号: 80464585

八木田和弘(京都府立医科大学大学院医学研究科統合生理学・教授)

研究者番号: 90324920