

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2007 ～ 2009

課題番号：19689024

研究課題名（和文） 外的刺激に対する皮膚免疫応答機序の包括的解明

研究課題名（英文） Cutaneous immune responses to foreign stimuli

研究代表者

梶島 健治 (KABASHIMA KENJI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00362484

研究成果の概要（和文）：

皮膚は様々な外的刺激に対して、誘導することのできる免疫臓器の一つである。ところが、皮膚における免疫応答の多様性を決定する因子については不明な点が多い。そこで、外的刺激に対する免疫応答に関与する分子の同定とその役割の解明が当研究の目的である。

申請者らは、アトピー性皮膚炎や接触皮膚炎などの炎症性皮膚疾患を引き起こす際における表皮角化細胞、樹状細胞、T細胞の一連の免疫担当細胞、バリア機能の役割などを新規皮膚疾患モデルなどを確立することなどにより解明した。さらに、皮膚免疫と全身免疫のクロストークの可能性を示唆する所見も得ることに成功し、皮膚の全身免疫における役割や位置づけを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Skin is one of the immune organs to defense against foreign stimuli. In the skin, there occur a wide variety of immune responses, such as contact dermatitis, atopic dermatitis, etc. To address the underlying mechanisms, we have revealed the roles of keratinocytes, dendritic cells, and T cells in cutaneous immune responses. In addition, we have revealed the possibility of crosstalk between the skin immunity and the systemic immunity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	19,800,000	5,940,000	25,740,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚・免疫・樹状細胞・T細胞サブセット

1. 研究開始当初の背景

生体は紫外線、化学物質、微生物などの外的刺激に対し、バリアや自然・獲得免疫の誘導などの様々な防御機構を有している。皮膚は、外来抗原に対して多彩な免疫応答を誘導する事が可能であるが、その多様性の形成メカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

外的刺激に対する免疫応答に関与する分子の同定と細胞レベルでの役割分担を解明することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

ハプテンによる接触皮膚炎モデルを用いて、
1. バリア機能におけるフィラグリン遺伝子の役割の検討を flaky tail マウスを用いて検討する

2. 表皮角化細胞から産生されるケモカインの調節因子の解明を遺伝子改変マウスを用いて検討する

3. 皮膚樹状細胞の表皮からリンパ節への移動に関する因子をケモカイン受容体阻害薬を用いて検討する

4. T細胞の分化における役割の解明を脂質メディエーター受容体などの遺伝子改変マウスを用いて行う

5. カエデマウスを用いる事により皮膚よりリンパ節へ移行するリンパ球サブセットの童貞を行う。

4. 研究成果

1. フィラグリン遺伝子に mutation を有する flaky tail マウスにおいて接触過敏反応が亢進していることより、バリア機能の障害が接触皮膚炎の増悪因子として作用していることを示唆した。さらに、通常であればバリア破壊をした後にダニ抗原を塗布しなければ誘導できないアトピー性皮膚炎と同様の症状をバリア破壊なしにダニ抗原の塗布のみで皮膚炎を呈した (図1)。

2. IFN-g 欠損マウスにおいて、表皮角化細胞から産生されるケモカインの産生が著しく低下し、接触皮膚炎反応の減弱を認めたことより、Th1 サイトカインである Th1 が接触皮膚炎の病態形成に役割を果たしていることが示唆された。

3. 皮膚樹状細胞が皮膚からリンパ節へ移動する際に CCR7 の重要性のみが知られていたが、CXCR4 阻害薬によっても遊走が阻害されたことより、CCR7 のみならず、CXCR4 も遊走に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに SDF-1-CXCR4 シグナルは樹状細胞の活性化や細胞の生存にも関与している事が明らかとなった。

4. 樹状細胞が産生する PGE2 は T 細胞の EP1 受容体に作用して、Th1 への分化を促進すること、同様に、PGI2 も T 細胞上の IP 受容体に作用して cAMP を介して Th1 への分化を促進していることを見出した。脂質メディエーターの皮膚免疫における役割の解明の進展に貢献した。

5. カエデマウスの皮膚に photoconversion をかけると、24 時間後に所属リンパ節にカエデ red 陽性細胞が認められたことより、定常状態、あるいは接触過敏反応惹起時において皮膚よりリンパ球が recirculate することを見出した。

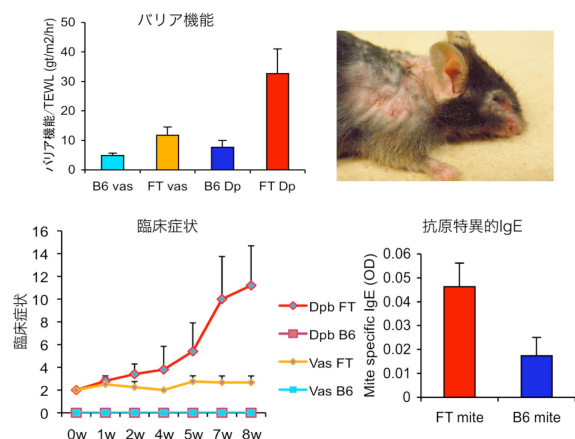
図1

Flaky tailマウスを用いた新規アトピー性皮膚炎モデル

Flaky tail (FT)マウス：

ヒトのアトピー性皮膚炎患者と同様にプロフィラグリン遺伝子のフィラグリンリピートの途中に遺伝子変異が生じ、フィラグリン産生が減弱したマウス

FTマウスと野生型B6マウスにダニ抗原(Dp)あるいはワセリン単独を塗布すると、FTマウスにDp塗布した群においてTEWL、臨床症状、IgEの上昇を認め、ヒトアトピー性皮膚炎に類似の皮膚炎を呈した。



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 18 件)

全て査読有り

1. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
2. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. The Role of Regulatory T Cells in Contact Hypersensitivity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* (in press)
3. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
4. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
5. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50
6. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. 2010. *Am J Pathol* 176: 721-32
7. Yoshiki R, Kabashima K, Sugita K, Atarashi K, Shimauchi T, Tokura Y. 2009. IL-10-producing Langerhans cells and regulatory T cells are responsible for depressed contact hypersensitivity in grafted skin. *J Invest Dermatol* 129: 705-13
8. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y. 2009. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatol* 18(12):1036-43.
9. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. 2010. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162(1):83-90.
10. Honda T, Matsuoka T, Ueta M, Kabashima K, Miyachi Y, Narumiya S. 2009. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124: 809-18 e2
11. Tokura Y, Kobayashi M, Kabashima K. 2008. Epidermal chemokines and modulation by antihistamines, antibiotics and antifungals. *Exp Dermatol* 17: 81-90
12. Nakashima D, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Kobayashi T, Yoshiki R, Tokura Y. 2008. Impaired initiation of contact hypersensitivity by FTY720. *J Invest Dermatol* 128: 2833-41
13. Mori T, Kabashima K, Yoshiki R, Sugita K, Shiraishi N, Onoue A, Kuroda E, Kobayashi M, Yamashita U, Tokura Y. 2008. Cutaneous hypersensitivities to haptens are controlled by IFN-gamma-upregulated keratinocyte Th1 chemokines and IFN-gamma-downregulated langerhans cell Th2 chemokines. *J Invest Dermatol* 128: 1719-27
14. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. 2008. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 128: 2625-30
15. Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K, Furuyashiki T, Murata T, Segi-Nishida E, Soontrapa K, Matsuoka T, Miyachi Y, Narumiya S. 2007. Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. *J Exp Med* 204: 2865-74
16. Kabashima K, Sugita K, Shiraishi N, Tamamura H, Fujii N, Tokura Y. 2007. CXCR4 engagement promotes dendritic cell survival and maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 361: 1012-6
17. Kabashima K, Shiraishi N, Sugita K, Mori T, Onoue A, Kobayashi M, Sakabe J, Yoshiki R, Tamamura H, Fujii N, Inaba K, Tokura Y. 2007. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration of cutaneous dendritic cells. *Am J Pathol* 171: 1249-57
18. Kabashima K, Nagamachi M, Honda T, Nishigori C, Miyachi Y, Tokura Y,

Narumiya S. 2007. Prostaglandin E2 is required for ultraviolet B-induced skin inflammation via EP2 and EP4 receptors. *Lab Invest* 87: 49-55

〔学会発表〕（計 6 件）

1. Kabashima K. Langerhans cells and prostaglandins: contribution to the etiology and pathogenesis of atopic dermatitis and related disorders (symposium) 5th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis. 2008.5.12. Kyoto, Japan
2. 梶島健治「皮膚アレルギーの新しい知見と臨床応用の可能性について」第 38 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学術大会 大阪、2008 年 11 月
3. 梶島健治「IL-17 と Th2 型免疫応答」シンポジウム 第 38 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学術大会 大阪、2008 年 11 月
4. 梶島健治「接触皮膚炎と樹状細胞」第 346 回日本皮膚科学会 福岡地方会 北九州 2008 年 9 月
5. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. C Koga, K Kabashima, N Shiraishi, M Kobayashi, and Y Tokura (IID 2008), Kyoto, Japan
6. Kabashima K et al. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. Society for Investigative Dermatology Annual Meeting. May 10, 2007. Los Angeles, USA

〔図書〕（計 4 件）

1. 梶島健治 文光堂 東京 一冊でわかる皮膚科 「紫外線と表皮角化細胞」2008
2. 梶島健治 プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト 宮地良樹、古川福美 皮膚科疾患診療実践ガイド（第二版）文光堂 東京 2009 122-124
3. 梶島健治 光線過敏症 山口徹、福井次矢、北原光夫 今日の治療指針 2009 医学書院 2008 878-880
4. 梶島健治 文光堂 外的刺激が起こす皮膚の免疫反応. 皮膚科診療プラクティス 20 Environmental Dermatology 2007

〔産業財産権〕

○出願状況（計 3 件）

1: 名称：GAMMA/DELTA REGULATORY T CELLS

発明者：梶島健治、大塚篤司

権利者：梶島健治、大塚篤司

種類：国際特許

番号：61/2228667

取得年月日：2009/7/27出願

国内外の別：国内

2: 名称：皮膚バリア機能の測定方法

発明者：梶島健治、竹馬真理子、

Catharina Moniaga

権利者：梶島健治、竹馬真理子、

Catharina Moniaga

種類：国際特許

番号：2009-195002

取得年月日：2009/8/26出願

国内外の別：国内

3: 名称：EP4アゴニストを含有してなる細胞傷害性T細胞の活性化剤

発明者：瀧川雅浩、梶島健治、瀬尾尚宏

権利者：瀧川雅浩、梶島健治、瀬尾尚宏

種類：国際特許

番号：WO2008/136519

取得年月日：2008/5/7出願

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶島健治 (KABASHIMA KENJI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00362484