

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08748

研究課題名(和文)末梢組織におけるT細胞サーベイランスメカニズムの解明

研究課題名(英文)T cell surveillance mechanisms in peripheral tissues

研究代表者

江川 形平 (EGAWA, GYOHEI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50511812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は炎症のない皮膚へT細胞がどのように浸潤するか、またその役割の解明を目指した。T細胞を欠損するRagK0マウス等にT細胞を移入するHomeostatic expansionモデルを用いた。このモデルでは移入後7日までにT細胞の著明な増殖が生じ、炎症のない皮膚へ多数のT細胞が遊走した。増殖したT細胞はほぼ全てメモリー型(CD44+)であり、Th1、Th17への分化傾向を示した。生体イメージングにより主にCD8+T細胞が表皮内へ浸潤し、とくに毛包周囲へ集積し、60日以上にわたって皮内に留まる様子が観察された。T細胞の移入時に制御性T細胞を除くと、皮膚炎が自然発症することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗原非特異的にT細胞が増殖するHomeostatic expansionという現象は、生理的には新生児期、骨髄移植後、免疫抑制状態(AIDS患者や免疫抑制剤使用患者)からの回復時などで見られる。これらの状態では、新生児中毒性紅斑、脂漏性皮膚炎、好酸球性膿疱性毛包炎、免疫再構築症候群(IRIS)などの病態が生じることが知られる。本研究の成果からこれらの病態では炎症のない皮膚へのT細胞浸潤が増加し、host-parasite relationshipの変化が生じることが示唆された。この現象のメカニズム解明が進めば、これらの病態を制御する新たな治療標的などへとつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to elucidate how T cells infiltrate into non-inflamed skin using "homeostatic expansion" model. In this model, T cells proliferated markedly by 7 days after transfer, and many T cells migrated to the skin without inflammation. Almost all proliferated T cells were memory-phenotype (CD44+) and showed a tendency to differentiate into Th1 and Th17. In vivo imaging showed that CD8+ T cells infiltrated into the epidermis, especially around the hair follicles, and remained in the skin for more than 60 days. Dermatitis developed spontaneously when regulatory T cells are excluded during T cell transfer.

研究分野：Dermatology

キーワード：T cell homeostatic expansion skin homeostasis

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ節内で抗原を認識したナイーブT細胞は、活性化されエフェクターT細胞へと分化する過程で、大きく以下の3つの行動パターンをとると考えられている。

血液中を巡回し、炎症部位へ浸潤する

上皮や末梢組織中の自然免疫細胞は、異物を捕捉すると危険信号を発生し、炎症を惹起する。炎症組織からは様々なサイトカインが産生され、近傍の血管内皮細胞上にセレクチン等の接着因子が発現される。それらを足掛かりとして血液中からエフェクターT細胞が次々と炎症部へと浸潤する。その浸潤メカニズムは、古くから免疫学の主要トピックであるとともに、臨床的にも重要な意義を持つ。

炎症後の組織中駐在

単純ヘルペスウイルスの感染部位に浸潤したエフェクターT細胞が、ウイルス排除後も長期間末梢組織に留まり、局所の感染防御に寄与していることが報告された(Nature 477:216-219 2011)。組織中に駐在するこのT細胞の集団は、Tissue-resident memory T cell (TRM)と命名され、近年のT細胞研究のホットトピックの一つとなっている。TRMは他のメモリーT細胞と異なり、血液中を循環せずに組織特異的に存在し、再感染時に迅速な免疫応答を引き起こすことが示されている。

Homeostatic サーベイランス

エフェクターT細胞は炎症部のみならず、炎症のない末梢組織中も継続的に巡回し非自己抗原のサーベイランスを行っている、と考えられている。実際、炎症を起こしていない皮膚内にもT細胞は存在し、そのほとんど(>99%)がエフェクターT細胞である。またヒトの全身の皮膚中のT細胞数を合算すると、血液中のT細胞数のおよそ2倍にのぼる、と報告されている(J Immunol. 176:4431-9.2006)。すなわち皮膚はT細胞の重要なリザーバーであるとされる。

上記の現象、およびそのメカニズムの解明に多くの研究者が取り組んでいる一方で、Homeostatic サーベイランスのメカニズムについては十分に解明されているとは言い難い状況にあった。特に、エフェクターT細胞がどのようにして炎症のない皮膚へ浸潤するのか、またその生理的意義は何なのか、という点については不明な点が多い。

2. 研究の目的

エフェクターT細胞は、獲得免疫において中心的な役割を担う細胞群である。本細胞群は、血液中を循環し炎症部位へ集積するのみならず、炎症の生じていない末梢組織にも自ら浸潤し、非自己抗原の検索(homeostatic サーベイランス)を行うと考えられている。しかしその実態およびメカニズムについては不明の点が多く、免疫学的にも臨床的にも重要な問題である。本研究は、この「静の免疫応答」にスポットをあて、炎症のない状態の皮膚へのT細胞浸潤メカニズム、またその生理的役割の解明をめざした。特に、炎症のない皮膚へと浸潤するエフェクターT細胞がどのような表現型を持ち、どのような動きを示し、どのような生理学的影響を及ぼすかを詳細に調べた。

3. 研究の方法

定常状態では炎症のない皮膚へ浸潤するT細胞の数は非常に少なく観察することが難しいため、炎症がない皮膚にT細胞が多数遊走するモデル(homeostatic expansion モデル)を独自に確立し、これを用いた。生体にはT細胞の数を一定に保つ機構が存在し、数的に減少した場合、病原体などの外来抗原が存在しなくてもT細胞が抗原非特異的に増殖することが知られている(Homeostatic expansion, senescence-associated proliferation, virtual memory など様々な名前で呼ばれる)。この時、抗原非特異的に増殖したT細胞はメモリーT細胞の表現型(CD44+)をとることが知られているが、これらの増殖したT細胞が炎症のない皮内に多数遊走することを見出し、このモデル(以下homeostatic expansion モデルと呼ぶ)を用いて解析を行った。具体的には、野生型マウスからそれぞれ分離したCD4+T細胞、CD8+T細胞をT細胞を欠損するRAG-KOマウス、あるいはTCR⁻KOマウスに移入し、homeostatic expansionを誘導した。7-60日目に血液、リンパ節、皮膚をフローサイトメトリーや二光子顕微鏡、PCR等で表現型、動態、発現遺伝子を解析した。また同じ実験モデルで、CD4+T細胞のみの移植、naïve T細胞のみの移植、制御性T細胞を除いた移植等を施行し、その表現型を観察した。さらに、皮膚へのT細胞浸潤に関与する分子やサイトカインの発現を検討した。

4. 研究成果

homeostatic proliferationで増殖したT細胞は大量に皮膚へ浸潤する

野生型マウスの脾臓/リンパ節から採取したT細胞は8-9割がナイーブT細胞で、CD44+のエフェクター/メモリーT細胞は1割以下であった。移入後4日目には血中のT細胞の数は約10倍となり、central memory T細胞の表現型を持つものが約半数を占めた。移入後10日目には、血中のT細胞の約半数がcentral memory T細胞、4割がeffector T細胞、1割弱がnaïve T細胞

となった。血中T細胞サブセットの比率はこの状態で長期間(1ヶ月以上)安定することが観察された。皮膚へのT細胞の浸潤は移入7日目頃から観察された。

皮膚所属リンパ節でHomeostatic proliferationしたT細胞はTh2型にskewする。

興味深いことに、皮膚の所属リンパ節、腸管膜リンパ節のそれぞれで増殖したeffector T細胞が産生するサイトカインをPMA/Ionomycin刺激して調べたところ、腸管膜リンパ節ではIL-17を産生するTh17が主体であったのに対し、皮膚所属リンパ節内ではIL-4/13を産生するTh2が主体となっていた。なぜhomeostatic proliferationの過程で皮膚所属リンパ節で増殖するT細胞がTh2に偏るのか、そのメカニズムの解明すべく、皮膚の様々な樹状細胞を除去したマウスで同様の実験をおこなう研究を現在進めている。

homeostatic proliferationにおける制御性T細胞への分化は抑制的である

制御性T細胞に関して、野生型マウスでは血中で~15%、皮内で20-30%を占めるが、本モデルでは~5%程度と割合的に減少していることが示された。これらの結果は、皮膚へ浸潤するT細胞が炎症性サイトカインを産生しやすく、制御性T細胞による抑制が弱いことを示している。

homeostatic proliferation後に皮膚へ浸潤したT細胞は毛包周囲優位に分布する

生体イメージングによる観察では、皮膚に浸潤したT細胞が60日以上とどまること、表皮、真皮いずれにも分布することが観察された。表皮内まで浸潤するT細胞はCD8+のものが大半であった。皮内でT細胞は固着性ではなくゆっくりと動き回っているものの、毛包の周囲に集積する蛍光が見られた。これは毛包周囲に抗原提示能を持つランゲルハンス細胞や真皮受像細胞が存在することと関係している可能性がある。移入される側のマウスはRAG-KOマウス、TCR KOマウスで表現型に大きな変化はみられなかった。

さらに、皮膚へのT細胞浸潤に関与する分子やサイトカインの発現を検討したところ、CCL20やCCR6などのサイトカインや受容体が重要な役割を果たしていることが示された。炎症のない皮膚に浸潤するT細胞と炎症の生じた皮膚に浸潤するT細胞において、そのサブセット、発現細胞膜抗原にどのような違いがあるのか、現在RNAseqを用いた網羅的解析を進めている。

制御性T細胞を除いてhomeostatic proliferationを起こすと皮膚炎を自然発症する

移入するT細胞からCD25陽性細胞(制御性T細胞を含む)を除いてCD4+T細胞を移入した場合、一部のマウスで10日ほどで耳介厚が腫脹し、皮膚炎を自然発症することが明らかとなった。このことは、皮膚へ浸潤したT細胞が皮膚常在菌などの抗原に応答し皮膚炎をおこしうること、また制御性T細胞が通常はその抑制に働いていることを示唆する結果である。

5. 研究成果の学術的意義

抗原非特異的にT細胞が増殖するHomeostatic expansionという現象は、生理的には新生児期、骨髄移植後、免疫抑制状態(AIDS患者や免疫抑制剤使用患者)からの回復時などで見られる。これらの状態では、新生児中毒性紅斑、脂漏性皮膚炎、好酸球性膿疱性毛包炎、免疫再構築症候群(IRIS)などの病態が生じることが知られる。本研究の成果からこれらの病態では炎症のない皮膚へのT細胞浸潤が増加し、host-parasite relationshipの変化が生じることが示唆された。また、皮膚所属リンパ節においてTh2への分化へ偏りが生じていることは非常に興味深い。この現象のメカニズム解明が進めば、これらの病態を制御する新たな治療標的などへとつながる可能性がある。本研究は皮膚における静的免疫応答の実態を明らかにし、皮膚免疫学の基礎的知見を深めることにも貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Keith Yuki Honda, Egawa Gyohei, Honda Tetsuya, Kabashima Kenji	4. 巻 In press
2. 論文標題 Mast cells in type 2 skin inflammation: Maintenance and function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.202250359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueda Marina, Kogame Toshiaki, Egawa Gyohei, Kambe Naotomo, Kabashima Kenji	4. 巻 In press
2. 論文標題 A case of Kimura disease with atopic dermatitis successfully treated with baricitinib	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16724	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kogame Toshiaki, Egawa Gyohei, Nomura Takashi, Kabashima Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Waves of layered immunity over innate lymphoid cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 online journal
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.957711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakagawa Yujin, Egawa Gyohei, Miyake Toshiya, Nakajima Saeko, Otsuka Atsushi, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Dainichi Teruki, Sakabe Jun-ichi, Shibaki Akihiko, Tokura Yoshiki, Honda Tetsuya, Kabashima Kenji	4. 巻 2
2. 論文標題 A Phenotypic Analysis of Involucrin ⁺ Membrane-Bound Ovalbumin Mice after Adoptive Transfer of Ovalbumin-Specific CD8 ⁺ T Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100127 ~ 100127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjidi.2022.100127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake Toshiya, Egawa Gyohei, Chow Zachary, Asahina Ryota, Otsuka Masayuki, Nakajima Saeko, Nomura Takashi, Shibuya Rintaro, Ishida Yoshihiro, Nakamizo Satoshi, Murata Teruasa, Kitoh Akihiko, Kabashima Kenji	4. 巻 77
2. 論文標題 Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2748 ~ 2759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adachi Akimasa, Honda Tetsuya, Dainichi Teruki, Egawa Gyohei, Yamamoto Yosuke, Nomura Takashi, Nakajima Saeko, Otsuka Atsushi, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu, Koyanagi Naoto, Kawaguchi Yasushi, Ohteki Toshiaki, Nagasawa Takashi, Ikuta Koichi, Kitoh Akihiko, Kabashima Kenji	4. 巻 148
2. 論文標題 Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1575 ~ 1588.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.04.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Egawa Gyohei, Kabashima Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 A new player in the dermis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.68979	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kogame Toshiaki, Kabashima Kenji, Egawa Gyohei	4. 巻 12
2. 論文標題 Putative Immunological Functions of Inducible Skin-Associated Lymphoid Tissue in the Context of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.733484	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Otsuka Masayuki, Egawa Gyohei, Dainichi Teruki, Okuno Toshiaki, Ishida Yoshihiro, Chow Zachary, Asahina Ryota, Miyake Toshiya, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Yokomizo Takehiko, Kabashima Kenji	4. 巻 142
2. 論文標題 Cutaneous Liver X Receptor Activation Prevents the Formation of Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1237.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.08.432	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibuya Rintaro, Ishida Yoshihiro, Hanakawa Sho, Kataoka Tatsuki R., Takeuchi Yasuhide, Murata Teruasa, Akagi Arisa, Chow Zachary, Kogame Toshiaki, Nakamizo Satoshi, Nakajima Saeko, Egawa Gyohei, Nomura Takashi, Kambe Naotomo, Kitoh Akihiko, Kabashima Kenji	4. 巻 142
2. 論文標題 CCL2/CCR2 Signaling in the Skin Drives Surfactant-Induced Irritant Contact Dermatitis through IL-1 β -Mediated Neutrophil Accumulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 571 ~ 582.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.07.182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake Toshiya, Egawa Gyohei, Chow Zachary, Asahina Ryota, Otsuka Masayuki, Nakajima Saeko, Nomura Takashi, Shibuya Rintaro, Ishida Yoshihiro, Nakamizo Satoshi, Murata Teruasa, Kitoh Akihiko, Kabashima Kenji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Circadian rhythm affects the magnitude of contact hypersensitivity response in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hirano T, Honda T, Kanameishi S, Honda Y, Egawa G, Kitoh A, Nakajima S, Otsuka A, Nomura T, Dainichi T, Yaguchi T, Inozume T, Kataoka TR, Tamada K, Kabashima K.	4. 巻 21
2. 論文標題 PD-L1 on mast cells suppresses effector CD8 ⁺ T-cell activation in the skin in murine contact hypersensitivity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.12.654.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Egawa G, Ono S, Kabashima K.	4. 巻 2223
2. 論文標題 Intravital Imaging of Vascular Permeability by Two-Photon Microscopy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1001-5_11.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Egawa G, Roediger B, Tay SS, L Cavanagh L, V Guy T, Fazekas de B, Brzoska AJ, Firth N, Weninger W.	4. 巻 99
2. 論文標題 Bacterial antigen is directly delivered to the draining lymph nodes and activates CD8+ T cells during Staphylococcus aureus skin infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Cell Biol. 2021 Mar;99(3):299-308	6. 最初と最後の頁 299-308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imcb.12410.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 江川形平	4. 巻 69
2. 論文標題 皮膚の痒みのメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 256-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.69.256.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Egawa G, Kabashima K.	4. 巻 426
2. 論文標題 Role of Lymphoid Structure in Skin Immunity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Top Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 65-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/82_2020_206.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamizo S, Egawa G, Tan KJ, Kabashima K.	4. 巻 350
2. 論文標題 Intravital imaging of cutaneous immune responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Immunol.	6. 最初と最後の頁 103813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellimm.2018.05.006.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda T, Egawa G, Kabashima K.	4. 巻 69(2)
2. 論文標題 In vivo imaging of cutaneous inflammation: nobel insights into cutaneous immune responses revealed by intravital imaging techniques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arerugi.	6. 最初と最後の頁 93-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15036/arerugi.69.93.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, Ishida Y, Honda T, Egawa G, Amano W, Usui K, Hamada Y, Wada M, Tanimoto A, Konishi N, Hayashi M, Matsushita M, Kabashima K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.12.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono S, Egawa G, Nomura T, Kitoh A, Dainichi T, Otsuka A, Nakajima S, Amagai M, Matsumoto F, Yamamoto M, Kubota Y, Takai T, Honda T, Kabashima K.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Abl family tyrosine kinases govern IgG extravasation in the skin in a murine pemphigus model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 4432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12232-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai K, Dainichi T, Garcet S, Tsuchiya S, Yamamoto Y, Kitoh A, Honda T, Nomura T, Egawa G, Otsuka A, Nakajima S, Matsumoto R, Nakano Y, Otsuka M, Iwakura Y, Grinberg-Bleyer Y, Ghosh S, Sugimoto Y, Guttman-Yassky E, Krueger JG, Kabashima K.	4. 巻 144(4)
2. 論文標題 Cutaneous p38 mitogen-activated protein kinase activation triggers psoriatic dermatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1036-1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.06.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sawada Y, Honda T, Nakamizo S, Nakajima S, Nonomura Y, Otsuka A, Egawa G, Yoshimoto T, Nakamura M, Narumiya S, Kabashima K.	4. 巻 144(5)
2. 論文標題 Prostaglandin E(2) (PGE(2))-EP2signaling negatively regulates murine atopic dermatitis-like skin inflammation by suppressing thymic stromal lymphopoietin expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1265-1273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.06.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanakawa S, Kitoh A, Shibuya R, Dainichi T, Nomura T, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Nakajima S, Fujita M, Kabashima K.	4. 巻 144(5)
2. 論文標題 Percutaneous sensitization is limited by in situ inhibition of cutaneous dendritic cell migration through skin-resident regulatory T cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol. 2019	6. 最初と最後の頁 1343-1353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.05.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda Y, Ono S, Honda T, Kataoka TR, Egawa G, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Dainichi T, Kabashima K.	4. 巻 144(2)
2. 論文標題 Murine neonatal skin mast cells are phenotypically immature and minimally sensitized with transplacentally transferred IgE.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol. 2019	6. 最初と最後の頁 617-620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honda T, Egawa G, Kabashima K.	4. 巻 31(7)
2. 論文標題 Antigen presentation and adaptive immune responses in skin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 423-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 石橋茉実、江川形平、椋島健治
2. 発表標題 Expanded T cells under lymphopenic condition exhibits memory phenotype and infiltrate around hair follicle
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 Revisiting the dogma of contact dermatitis; even single hapten application can induce allergic contact dermatitis in situ
3. 学会等名 第46回日本研究皮膚科学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 末梢組織リンパ管を場とした免疫制御機構の解明
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 皮膚免疫細胞の可視化
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 Two-photon microscopy_ its application to skin research
3. 学会等名 World Congress of Dermatology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 What skin barrier defect in atopic dermatitis teach us about epidermal physiology.
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江川形平
2. 発表標題 皮膚の防御における多段階的なT細胞の役割
3. 学会等名 日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Chow Z., Egawa G., Kabashima K.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 200
3. 書名 Live Imaging of the Skin Immune Responses.	

1. 著者名 江川形平	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 228
3. 書名 最新キーワードで読み解くALL About 皮膚科学__ライブイメージング/二光子顕微鏡	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------