

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591659

研究課題名(和文) 自然炎症がアトピー性皮膚炎の発症と慢性化に果たす役割の分子機構の解明

研究課題名(英文) Role of innate immunity in the pathogenesis of atopic dermatitis

研究代表者

加藤 則人 (KATO, 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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：TLR3-ノックアウトマウスにハプテン塗布による遅延型過敏反応や刺激性皮膚炎反応などのアトピー性皮膚炎のモデル反応を惹起して、皮膚での炎症反応を養子移入実験なども含めて詳細に検討するとともに病理組織学的に検討を行ったところ、TLR3-ノックアウトマウスでは野生型に比べて反応の減弱がみられた。アレルギー性皮膚炎、刺激性皮膚炎の反応に表皮角化細胞や線維芽細胞に発現するTLR3を介した炎症増強反応が深く関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to study the role of innate immunity in the pathogenesis of atopic dermatitis by examine the relationship between endogenous ligand and toll-like receptor. We investigated the functions of TLR3 in allergic and irritant contact dermatitis (ICD). The contact hypersensitivity (CHS) response was lower in Toll-like receptor 3 knockout (Tlr3 KO) mice, and was greater in TLR3 transgenic (Tg) mice than in wild-type (WT) mice after challenge with 2,4,6-trinitro-1-chlorobenzene. Adoptive transfer of immunized lymph node cells from Tlr3 KO mice induced CHS in WT recipients. In contrast, adoptive transfer of those from WT mice did not fully induce CHS in Tlr3 KO recipients. The ICD reaction following croton oil application was lower in Tlr3 KO mice, and was greater in TLR3 Tg mice than in WT mice. These results show that TLR3 enhances antigen-independent skin inflammation in the elicitation phase of allergic contact dermatitis and in ICD.

研究分野：皮膚免疫学

キーワード：アトピー性皮膚炎 自然免疫 炎症

1. 研究開始当初の背景

近年、健常状態では保たれている自己由来成分(内因性リガンド)と上皮細胞や免疫担当細胞に発現する病原体センサーの均衡状態が破綻することが非感染性炎症反応の始まりであり、それらの内因性リガンドと病原体センサーの相互刺激状態が続くことが慢性炎症の病態の本質を表すという概念が提唱され、微生物由来成分によって誘導される自然免疫や急性炎症と対比して自然炎症とよばれている。

2. 研究の目的

自己由来の内因性リガンドと病原体センサーの相互作用による非感染性慢性炎症である「自然炎症」がアトピー性皮膚炎の発症と慢性化に果たす役割と分子機構を究明するとともに、アトピー性皮膚炎や喘息などの慢性炎症性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

Toll様受容体遺伝子改変マウスを用いて、接触過敏反応を詳細に解析することで、自己組織由来の内因性リガンドと病原体センサーの相互作用による非感染性慢性炎症である自然炎症がアトピー性皮膚炎の発症と慢性化に果たす役割を究明するとともに、自然炎症を制御することによるアトピー性皮膚炎をはじめとする慢性炎症性疾患の新たな発症予防法や治療法を探索する。

4. 研究成果

TLR3-KO マウスにハプテン塗布による遅延型過敏反応や刺激性皮膚炎反応などのアトピー性皮膚炎のモデル反応を惹起して、皮膚での炎症反応を養子移入実験なども含めて詳細に検討するとともに病理組織学的に検討を行ったところ、TLR3-KO マウスでは野生型に比べて反応の減弱がみられた。アレルギー性皮膚炎、刺激性皮膚炎の反応に表皮角化細胞や線維芽細胞に発現する TLR3 を介した炎症増強反応が深く関与してい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 21 件)

1. Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Ueta M, Kinoshita S, Katoh N. Toll-like receptor-3 in murine contact hypersensitivity reaction. J Invest Dermatol 135: 411-417, 2015. (査読有)

2. Furue M, Hagihara A, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Katoh N. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by Morisky Medication Adherence Scale-8. Br J Dermatol 172: 272-275, 2015. (査読有)
3. Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Onozuka D, Hagihara A, Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Morisky DE, Furue M, Katoh N. Characterization of socioeconomic status of Japanese patients with atopic dermatitis showing poor medical adherence and reasons for drug discontinuation. J Dermatol Sci 2015, (in press). (査読有)
4. Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Onozuka D, Hagihara A, Katoh N, Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Kaneko S, Masuda K, Inomata N, Hiragun T, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Morisky DE, Furue M. Poor adherence to medication as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8 and low satisfaction with treatment in 237 psoriasis patients. J Dermatol 42: 367-372, 2015. (査読有)
5. Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ueda S, Nakamura N, Hotta E, Hattori J, Minamiyama R, Yamazaki A, Katoh

- N. Contact sensitivity in patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatol* 2015, DOI: 10.1111/1346-8138.12866. (査読有)
6. Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Hagihara A, Morisky DE, Katoh N. Transient improvement of urticaria induces poor adherence as assessed by Morisky Medication Adherence Scale-8. *J Dermatol* 2015, (in press) (査読有)
 7. Nakai N, Kishida T, Katoh N. Antitumor effect of Japanese herbal medicine Ninjinto in mouse melanoma: efficacy of preventive treatment. *Traditional & Kampo Medicine* 2; 14-22, 2015. (査読有)
 8. Nakai N, Katoh N. Severe adult atopic dermatitis successfully treated with concurrent Unseiin and standard treatment. *Traditional & Kampo Medicine* 2; 23-26, 2015. (査読有)
 9. Wada M, Horinaka M, Masuzawa M, Sakai T, Katoh N. PDK1 is a potential therapeutic target against angiosarcoma cells. *J Dermatol Sci* 78: 44-50, 2015. (査読有)
 10. Kido-Nakahara M, Katoh N., Saeki H, Mizutani H, Hagihara A, Takeuchi S, Nakahara T, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R., Nakagawa H, Omoto Y, Matsubara K, Furue M. Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale. *Acta Derm Venereol* 95: 345-346, 2015. (査読有)
 11. Wada M, Horinaka M, Yamazaki T, Katoh N., Sakai T. The dual RAF/MEK inhibitor CH5126766/RO5126766 may be a potential therapy for RAS-mutated tumor cells. *PLoS One* 9: e113217, 2014. (査読有)
 12. Increased serum levels of interleukin-33 in patients with atopic dermatitis. Tamagawa-Mineoka R., Masuda K, Okuzawa Y, Katoh N. *J Am Acad Dermatol* 70:882-8, 2014. (査読有)
 13. Daito J, Harada Y, Dai P, Yamaoka Y, Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Takamatsu T. Neutrophil phagocytosis of platelets in the early phase of 2,4,6-trinitro-1- chlorobenzene (TNCB)-induced dermatitis in mice. *Acta Histochem Cytochem* 47: 67-74, 2014. (査読有)
 14. Kan S, Konishi E, Arita T, Mikami C, Takenaka H, Yanagisawa , Katoh N., Asai J. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts aggressive behavior in melanoma. *J Cutan Pathol* 41: 561-7, 2014. (査読有)
 15. Hagura A, Asai J, Maruyama K, Takenaka H, Kinoshita S, Katoh N. VEGF-C/VEGFR3 signaling pathway contribute to resolve from chronic skin inflammation by activating the function of lymphatic vessels. *J Dermatol Sci* 73: 135-141, 2014. (査読有)
 16. Asai J, Harada Y, Beika M, Takenaka H, Katoh N., Takamatsu T. Photodynamic diagnosis of metastatic lymph nodes using 5-aminolevulinic

- acid in mouse squamous cell carcinoma. J Dermatol Sci 74: 171-3, 2014. (査読有)
17. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Murakami Y, Matsunaka H, Morita E, Katoh N. Thymic stromal lymphopoietin is increased in the horny layer in patients with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 171: 330-7, 2013. (査読有)
18. Asai J, Takenaka H, li M, Kishimoto S, Losordo DW, Katoh N. Topical application of ex vivo expanded endothelial progenitor cells promotes vascularization and wound healing in diabetic mice. Int Wound J 10: 527-33, 2013. (査読有)
19. Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinoshita S, Tokura Y, Katoh N. Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis. Am J Pathol 181: 2217-24, 2012. (査読有)
20. Kotani, H, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Soga, F, Nin M, Asai, J, Kishimoto S, Katoh N. Increased plasma LIGHT levels in patients with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 168:318-24, 2012. (査読有)
21. Nishimura Y, li M, Qin, G, Hamada H, Asai J, Takenaka H, Sekiguchi H, Renault MA, Jujo, K, Katoh N, Kishimoto S, Ito A, Kamide C, Kenny J, Millay M, Misener S, Thorne T, Losordo DW. CXCR4 antagonist AMD3100 accelerates impaired wound healing in diabetic mice. J

Invest Dermatol 132: 711-20, 2012.
(査読有)

〔学会発表〕(計6件)

1. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の最近の話題. 第30回日本臨床皮膚科医会ランチョンセミナー. 2014.4.26. 横浜市.
2. 加藤則人. 慢性皮膚疾患の治療のアドヒアランス向上を目指して. 第113回日本皮膚科学会総会ランチョンセミナー. 2014.6.1. 京都市.
3. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の治療の目標とゴール. 第113回日本皮膚科学会総会. 2014.6.1. 京都市.
4. 加藤則人. アトピー性皮膚炎とスキンケア. 日本美容皮膚科学会モーニングセミナー. 2014.7.13. 浦安市.
5. 加藤則人. 小児アトピー性皮膚炎のアドヒアランスを高めるために. 日本皮膚科学会東部支部. 2014.11.9. 青森市.
6. 加藤則人. 患者への指導に生かしたいアトピー性皮膚炎の最近の知見. 第37回小児皮膚科学会学術大会. イブニングセミナー. 2013.7.14. 東京都.

〔図書〕(計1件)

1. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Role of platelets in immunology of the skin. Immunology of the skin. Ed. by Kabashima K, Springer Japan. 2015. (in press)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等
<http://kpum-dermatology.jp/>

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

上田 真由美 (UETA, Mayumi)

同志社大学生命医科学部・准教授

研究者番号：60398386

峠岡 理沙 (MINEOKA, Risa)

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚

科学・助教

研究者番号：80464585