

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461691

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎の病態および経皮IgE誘導におけるSLAMの役割の解明

研究課題名(英文) Role of SLAM in the pathogenesis of atopic dermatitis and IgE induction

研究代表者

鬼頭 昭彦 (KITOH, AKIHIKO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40508438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：共刺激分子SLAM (CD150) はこれまでにTh2型免疫応答において重要であると考えられているが、代表的なTh2型皮膚炎であるアトピー性皮膚炎やそれともなうIgE抗体産生における詳細な役割はいまだ明らかでない。本研究では、SLAM欠損マウスを用いた解析により、SLAMはアトピー性皮膚炎発症に必須ではないこと、しかし、アトピー性皮膚炎で誘導されるIgE産生にはTリンパ球の発現するSLAMが重要であること、が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The costimulatory molecule SLAM (CD150) is thought to be important for Th2 type immune reactions. However, the precise role of SLAM in chronic skin inflammation and IgE induction in atopic dermatitis, a typical Th2-related skin disease, is still unclear. Results of this study indicate that SLAM on T lymphocytes is involved in the IgE production associated with atopic dermatitis although SLAM plays only a minimal, if any, role in the development of atopic dermatitis.

研究分野：皮膚科学

キーワード：IgE

## 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎をはじめとする Th2 型皮膚炎と IgE 抗体の産生誘導は、慢性皮膚炎のみならず、喘息や食物アレルギーなどのアレルギー疾患の発症を誘導しうることから、そのメカニズムの解明と、より病態に特異的な免疫制御法の開発が求められている。しかしながら、Th2 型皮膚炎の病態および IgE 抗体誘導のメカニズムについては未解明の点が多い。

様々な免疫担当細胞の細胞表面に発現する共刺激分子 SLAM (Signaling Lymphocyte Activating Molecule; CD150) family は、液性免疫応答、T 細胞-B 細胞相互作用、胚中心反応などにおける重要性が近年相次いで報告され、重要な免疫調節分子として注目を集めている分子群の 1 つである (Cannons JL, et al. 2011 Annu Rev Immunol)。なかでも、SLAM family のプロトタイプである SLAM (CD150) については、

- ・樹状細胞、B 細胞、T 細胞などの一部、特に活性化した細胞に発現する
  - ・SLAM のリガンドは SLAM (self-ligand) であり、SLAM-SLAM 結合によりシグナルが伝わる
  - ・濾胞ヘルパー T 細胞の IL-4 産生は SLAM 依存性である
  - ・SLAM 欠損マウスは、高 IgE 血症やアレルギー性喘息の発症に抵抗性である
- といった報告がなされ、SLAM を介した樹状細胞-T 細胞や B 細胞-T 細胞相互作用が、IgE 誘導および Th2 型炎症性疾患の病態に重要であることが示唆されている。しかし、その詳細な役割については不明の点が多い。

また、興味深いことに、SLAM は麻疹ウイルスの受容体である。すなわち麻疹ウイルスは標的細胞上の SLAM に結合する。麻疹患者でしばしば高度の Th1 型反応抑制と Th2 型反応への偏倚が長期持続することは、Th1/Th2 応答のバランス調節における SLAM の重要性とともに、SLAM を標的とした免疫制御が Th1/Th2 バランスを調節するユニークかつ強力な免疫制御療法になりうる可能性を示唆している。

## 2. 研究の目的

Th2 型皮膚炎および IgE 誘導における SLAM の詳細な役割を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) アトピー性皮膚炎モデル

マウス耳介皮膚に、ハプテン抗原であるオキサゾロンまたは dinitrofluorobenzene (DNFB) を 3 週間隔日塗布、あるいは、ビタミン D 誘導体であるカルシポトリオールを 7 日間連日塗布する。皮膚炎の重症度は耳介厚で、血清中 IgE 値は ELISA で評価する。

(2) T 細胞特異的 SLAM 欠損マウスの作成  
TCRb 欠損マウス (T 細胞欠損マウス) の骨髓細胞と SLAM 欠損マウスの骨髓細胞を同数混合し、ガンマ線照射 (9 Gy) した野生型マウスに移植し、移植 8 週後に使用した。

## 4. 研究成果

### (1) SLAM はマウスアトピー性皮膚炎モデルにおける皮膚炎発症に必須ではない。

オキサゾロン、DNFB の反復経皮感作、およびカルシポトリオールの連続塗布によるマウスアトピー性皮膚炎モデルにおける皮膚炎発症は、SLAM 欠損マウスでも野生型マウスと同等にみられた。

### (2) IgE 抗体産生誘導における SLAM の関与は、抗原の種類および感作経路によって異なる。

SLAM 欠損マウスにおける抗原特異的 IgE 誘導は、DNFB の反復経皮感作によるアトピー性皮膚炎モデルでは低下していたが、オキサゾロンあるいは卵白アルブミンの反復経皮感作では野生型マウスと同等であった。

卵白アルブミンの腹腔内投与による抗原特異的 IgE 誘導は、経皮感作による誘導とは異なり、野生型マウスと比較し SLAM 欠損マウスで低下していた。

### (3) 抗原感作を伴わずともアトピー性皮膚炎様皮膚炎の発症のみで IgE 抗体産生は誘導され、この IgE 抗体産生には SLAM が関与している。

カルシポトリオールの連日塗布によるアトピー性皮膚炎モデルは、外来抗原による感作を伴わずにアトピー性皮膚炎を発症するモデルであるが、このモデルでも野生型マウスの血清中 IgE 値は著明に上昇した。

カルシポトリオールの連日塗布によるアトピー性皮膚炎モデルにおける血清中 IgE 値の上昇は、SLAM 欠損マウスで障害されていた。

### (4) 抗原感作を伴わないアトピー性皮膚炎様皮膚炎に伴う IgE 抗体産生誘導には T 細胞の SLAM 発現が重要である。

カルシポトリオールの連日塗布によるアトピー性皮膚炎モデルでは、外来抗原の感作を伴わないにも関わらず、所属リンパ節における T 細胞依存性の胚中心形成と胚中心 B 細胞分化など、通常抗原特異的 IgE 抗体の誘導に特徴的と考えられている反応を伴っていた。

カルシポトリオールの連日塗布によるアトピー性皮膚炎モデルにおける IgE 抗体産生誘導は、T 細胞特異的に SLAM を欠損する骨髓混合キメラマウスで低下していた。

## 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 20 件)

鬼頭 昭彦、椋島 健治

SLAM 依存性、非依存性の IgE 抗体産生  
臨床免疫・アレルギー科、61 巻、347 -  
351、2014. 査読無

Fujii, H., Arakawa, A., Utsumi, D.,  
Sumiyoshi, S., Yamamoto, Y., Kitoh, A.,  
Ono, M., Matsumura, Y., Kato, M.,  
Konishi, K., Shiga, T., Sano, S.,  
Sakaguchi, S., Miyagawa-Hayashino, A.,  
Takahashi, K., Uezato, H., Miyachi, Y.,  
and Tanioka, M.

CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes  
at primary sites as a possible  
prognostic factor of cutaneous  
angiosarcoma.

Int J Cancer 134, 2393-2402, 2014. 査  
読有.

DOI: 10.1002/ijc.28581

Nakajima, S., Kitoh, A., Egawa, G.,  
Natsuaki, Y., Nakamizo, S., Moniaga,  
C.S., Otsuka, A., Honda, T., Hanakawa,  
S., Amano, W., Iwakura, Y., Nakae, S.,  
Kubo, M., Miyachi, Y., and Kabashima,  
K.

IL-17A as an inducer for Th2 immune  
responses in murine atopic dermatitis  
models.

J Invest Dermatol 134, 2122-2130, 2014.  
査読有.

DOI: 10.1038/jid.2014.51

Nakashima, C., Otsuka, A., Kitoh, A.,  
Honda, T., Egawa, G., Nakajima, S.,  
Nakamizo, S., Arita, M., Kubo, M.,  
Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Basophils regulate the recruitment of  
eosinophils in a murine model of  
irritant contact dermatitis.

J Allergy Clin Immunol 134, 100-107,  
2014. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.026

Natsuaki, Y., Egawa, G., Nakamizo, S.,  
Ono, S., Hanakawa, S., Okada, T.,  
Kusuba, N., Otsuka, A., Kitoh, A.,  
Honda, T., Nakajima, S., Tsuchiya, S.,  
Sugimoto, Y., Ishii, K.J., Tsutsui, H.,  
Yagita, H., Iwakura, Y., Kubo, M., Ng,  
L., Hashimoto, T., Fuentes, J.,  
Guttman-Yassky, E., Miyachi, Y., and  
Kabashima, K.

Perivascular leukocyte clusters are  
essential for efficient activation of  
effector T cells in the skin.

Nat Immunol 15, 1064-1069, 2014. 査読  
有.

DOI: 10.1038/ni.2992

Shimizuhiro, C., Otsuka, A., Honda, T.,  
Kitoh, A., Egawa, G., Nakajima, S.,  
Nakashima, C., Watarai, H., Miyachi,

Y., and Kabashima, K.

Natural killer T cells are essential  
for the development of contact  
hypersensitivity in BALB/c mice.

J Invest Dermatol 134, 2709-2718, 2014.  
査読有.

DOI: 10.1038/jid.2014.200

Akagi, A., Kitoh, A., Shimomura, Y.,  
Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Novel mutation of the ATP2A2 gene in a  
case of Darier's disease featuring  
erosive lesions.

Eur J Dermatol 25, 346-348, 2015. 査  
読有.

DOI: 10.1684/ejd.2015.2562

Amano, W., Nakajima, S., Kunugi, H.,  
Numata, Y., Kitoh, A., Egawa, G.,  
Dainichi, T., Honda, T., Otsuka, A.,  
Kimoto, Y., Yamamoto, Y., Tanimoto, A.,  
Matsushita, M., Miyachi, Y., and  
Kabashima, K.

The Janus kinase inhibitor JTE-052  
improves skin barrier function through  
suppressing signal transducer and  
activator of transcription 3  
signaling.

J Allergy Clin Immunol 136, 667-677.  
e667, 2015. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.051

Honda, T., Kitoh, A., Miyachi, Y., and  
Kabashima, K.

Drug eruption following high-calorie  
infusion: a possible systemic type IV  
allergic reaction to sulphites.

Acta Derm Venereol 95, 854-855, 2015.  
査読有.

DOI: 10.2340/00015555-2096

Honda, Y., Endo, Y., Tanizaki, H.,  
Fujisawa, A., Kitoh, A., Miyachi, Y.,  
and Kabashima, K.

Calciophylaxis associated with acute  
renal failure in multicentric  
Castleman's disease.

Eur J Dermatol 25, 497-499, 2015. 査  
読有.

DOI: 10.1684/ejd.2015.2627

Nakamizo, S., Egawa, G., Tomura, M.,  
Sakai, S., Tsuchiya, S., Kitoh, A.,  
Honda, T., Otsuka, A., Nakajima, S.,  
Dainichi, T., Tanizaki, H., Mitsuyama,  
M., Sugimoto, Y., Kawai, K., Yoshikai,  
Y., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Dermal Vgamma4(+) gammadelta T cells  
possess a migratory potency to the  
draining lymph nodes and modulate  
CD8(+) T-cell activity through  
TNF-alpha production.

J Invest Dermatol 135, 1007-1015, 2015.  
査読有.

DOI: 10.1038/jid.2014.516

Sawada, Y., Honda, T., Hanakawa, S., Nakamizo, S., Murata, T., Ueharaguchi-Tanada, Y., Ono, S., Amano, W., Nakajima, S., Egawa, G., Tanizaki, H., Otsuka, A., Kitoh, A., Dainichi, T., Ogawa, N., Kobayashi, Y., Yokomizo, T., Arita, M., Nakamura, M., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J Exp Med* 212, 1921-1930, 2015. 査読有.

DOI: 10.1084/jem.20150381

Usui, S., Dainichi, T., Kitoh, A., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Janeway Lesions and Splinter Hemorrhages in a Patient With Eosinophilic Endomyocarditis.

*JAMA Dermatol* 151, 907-908, 2015. 査読有.

DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0388

Nonomura, Y., Otsuka, A., Nakashima, C., Seidel, J.A., Kitoh, A., Dainichi, T., Nakajima, S., Sawada, Y., Matsushita, S., Aoki, M., Takenouchi, T., Fujimura, T., Hatta, N., Koreeda, S., Fukushima, S., Honda, T., and Kabashima, K.

Peripheral blood Th9 cells are a possible pharmacodynamic biomarker of nivolumab treatment efficacy in metastatic melanoma patients.

*Oncoimmunology* 5, e1248327, 2016. 査読有.

DOI: 10.1080/2162402x.2016.1248327

Saito, K., Kitoh, A., Hanakawa, S., Nomura, T., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Percutaneous exposure to high-dose hapten induces systemic immunosuppression through the inhibition of dendritic cell migration.

*J Dermatol Sci* 81, 136-140, 2016. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.011

Wong, L.S., Otsuka, A., Yamamoto, Y., Nonomura, Y., Nakashima, C., Honda, T., Dainichi, T., Kitoh, A., Nakajima, S., Hirakawa, S., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Vascular endothelial growth factor partially induces pruritus via epidermal hyperinnervation in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice.

*J Dermatol Sci* 83, 148-151, 2016. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.008

Honda, T., Yamamoto, O., Sawada, Y., Egawa, G., Kitoh, A., Otsuka, A., Dainichi, T., Nakajima, S., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Receptor-interacting protein kinase 3 controls keratinocyte activation in a necroptosis-independent manner and promotes psoriatic dermatitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 140, 619-622. e616, 2017. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.027

Murata, T., Honda, T., Egawa, G., Kitoh, A., Dainichi, T., Otsuka, A., Nakajima, S., Kore-Eda, S., Kaku, Y., Nakamizo, S., Endo, Y., Fujisawa, A., Miyachi, Y., and Kabashima, K.

Three-dimensional evaluation of subclinical extension of extramammary Paget disease: visualization of the histological border and its comparison to the clinical border.

*Br J Dermatol* 177, 229-237, 2017. 査読有.

DOI: 10.1111/bjd.15282

Nakamizo, S., Honda, T., Adachi, A., Nagatake, T., Kunisawa, J., Kitoh, A., Otsuka, A., Dainichi, T., Nomura, T., Ginhoux, F., Ikuta, K., Egawa, G., and Kabashima, K.

High fat diet exacerbates murine psoriatic dermatitis by increasing the number of IL-17-producing gammadelta T cells.

*Sci Rep* 7, 14076, 2017. 査読有.

DOI: 10.1038/s41598-017-14292-1

Ono, S., Egawa, G., Kitoh, A., Dainichi, T., Otsuka, A., Nakajima, S., Honda, T., and Kabashima, K.

Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model.

*J Allergy Clin Immunol* 139, 2026-2028. e2025, 2017. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.959

〔学会発表〕(計 1件)

Akihiko Kitoh, Rintaro Shibuya, Kenji Kabashima, Underlying mechanism of IgE induction by type 2 skin inflammation in mice, FIMSA 2015、査読有、2015、Singapore

〔図書〕(計 0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鬼頭 昭彦 (KITOH, Akihiko)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号: 40508438

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

野村 尚史 (NOMURA, Takashi)  
京都大学・医学研究科・特定講師  
研究者番号：60346054

(4)研究協力者

渋谷 倫太郎 (SHIBUYA, Rintaro)  
花川 奨 (HANAKAWA, Sho)