

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年3月10日現在

皮膚を場とする外的刺激に対する生体応答機構の包括的解明

Understanding the Mechanism How the Skin Responds to External Stimuli

課題番号：15H05790

梶島 健治 (Kabashima Kenji)

京都大学・大学院医学研究科・教授



研究の概要

皮膚は、細菌などの微生物、化学物質、タンパク抗原などの様々な外的侵襲に対して多彩な応答を發揮して生体を防御する。外的侵襲に対して上皮・免疫・間質細胞や常在菌が織りなす免疫応答機構とその生理的意義を iSALT の観点から包括的に解析する。

研究分野：臨床医学 皮膚科学

キーワード：免疫学・皮膚科学・アレルギー学

1. 研究開始当初の背景

皮膚は、細菌などの微生物、化学物質、タンパク抗原などの様々な外的侵襲に対して多彩な応答を發揮して生体を防御する。その一方、不適切な生体応答は、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎、尋常性乾癬などの皮膚疾患の発症へと導く。従って、「外的侵襲に対する皮膚応答機序を理解することは、皮膚疾患の発症機序の解明に繋がる」と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、外的侵襲に対して上皮・免疫・間質細胞や常在菌が織りなす免疫応答機構とその生理的意義を包括的に解析する。一方で、皮膚を場とする生理的現象を理解するため、皮膚構成細胞・構造物やシグナル伝達などの細胞機能を包括的に可視化するシステムを小動物およびヒトで確立する。これらの研究成果は、皮膚の組織構築の理解や各種皮膚疾患の病態の解明へと展開することが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、遺伝子改変マウスや人工蛍光プローブ分子の開発により、皮膚の構成細胞・構造物・細胞機能を可視化し、生体応答のダイナミズムを非侵襲的に解明できる基盤技術を確立する。そして、iSALT という皮膚を場とする外的侵襲に対する生体応答を上皮細胞-免疫細胞-間質細胞の3者と皮膚常

在菌の観点から理解する。その際に iSALT の形成機序とその意義の解明も図る。また、外的侵襲に対する多彩な生体応答とそれにより引き起こされる皮膚疾患の発症という因果関係の解明にも迫る。さらに、小動物で得られた結果をヒトで再検証し、ヒトの炎症性皮膚疾患の発症機序の解明に迫る。

4. これまでの成果

1) マウス皮膚の包括的な可視化プロジェクト

マウスの生体イメージングはデリケートな条件設定やさまざまな技術的不安定性が伴う手法であるが、本研究では、皮膚構成細胞や構造物の包括的な可視化に世界に先駆けて成功した。これらの貢献が当該領域を越えて国内外に広く認知された結果、マウス皮膚のイメージングや新しいマーカーの開発に関する多分野にわたる共同研究へと発展した。

2) 外的侵襲に対するマウス皮膚の生体応答の包括的解明

研究代表者らは、皮膚を場とする生体応答について、主に動物モデルを用いた包括

的な評価系を確立し、ユニークな研究成果を上げてきた。

接触皮膚炎において、iSALT 形成の負の制御因子であるオメガ3脂肪酸の同定、アトピー性皮膚炎において、JAK シグナルの免疫、バリア、かゆみへの総合的な関与の解明。乾癬において、ビタミン D 誘導体の免疫への直接作用や新たな細胞死との関連などの新たな所見を見出した。さらに、自己免疫性水疱症において、血管を介した抗体移行の制御機構を解明した。

以上の研究成果は、新たな病態の解明という学術的価値のみならず、創薬の観点からも、本研究課題の枠組みを越えた臨床応用について研究が進行している。

3) 外的侵襲に対するヒト皮膚の生体応答の包括的解明

一部の悪性腫瘍では、肉眼的腫瘍辺縁を越える局所進展がしばしばみられることが臨床上の大きな課題となっていた。乳房外パジェット病の腫瘍細胞の3次元イメージング評価を行う事に成功し、病変辺縁部の色素脱失が腫瘍進展のサインとなることを世界で初めて示した。本研究成果は、悪性腫瘍の腫瘍切除範囲の決定における有益な情報を提供することとなる。また、研究代表者がマウスで見出した iSALT 様構造をヒトの梅毒病変部で発見した。iSALT のヒトでの検討は緒に付いたばかりであるが、新たなパラダイムを提案しうるさきがけとしての成果と言える。さらに、代表者は「かゆみ」を外的侵襲に対する皮膚の生体防御機構のひとつと捉え、アトピー性皮膚炎でかゆみ起因サイトカインである IL-31 経路の抑制の臨床的価値を位置づけ、世界的に高い評価を受けた。

ヒト皮膚のイメージングは現時点では様々な困難が伴うものの、未来の医療において有用なツールになることが期待される。

5. 今後の計画

皮膚構成細胞・構造物やシグナル伝達などの細胞機能を包括的に可視化するシステ

ムを小動物およびヒトで確立し、皮膚を場とする生理的現象を解明する。これらの研究成果を介して、皮膚の組織構築の理解や各種皮膚疾患の病態の解明へと展開させる。

6. これまでの発表論文等

- 1) Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Ettoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K, Group XS. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 376: 826-835, 2017.
- 2) Ono S, Egawa G, Kitoh A, Dainichi T, Otsuka A, Nakajima S, Honda T, Kabashima K. Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model. *J Allergy Clin Immunol* 139: 2026-2028 e2025, 2017.
- 3) Egawa G, Kabashima K. Visualization of the T Cell Response in Contact Hypersensitivity. *Methods Mol Biol* 1559: 53-62, 2017.
- 4) Kogame T, Nomura T, Kataoka T, Hirata M, Ueshima C, Matsui M, Kabashima K. Possible inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT)-like structures with CXCL13(+) fibroblast-like cells in secondary syphilis. *Br J Dermatol* 177: 1737-1739, 2017.
- 5) 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, 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.
- 6) 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, Kabashima K. Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J Exp Med* 212: 1921-1930, 2015.

ホームページ等

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