

平成27年度(基盤研究(S)) 研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



研究課題名 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

京都大学・大学院医学研究科・教授 **かばしま けんじ**
梶島 健治

研究課題番号: 15H05790 研究者番号: 00362484

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

【研究の背景・目的】

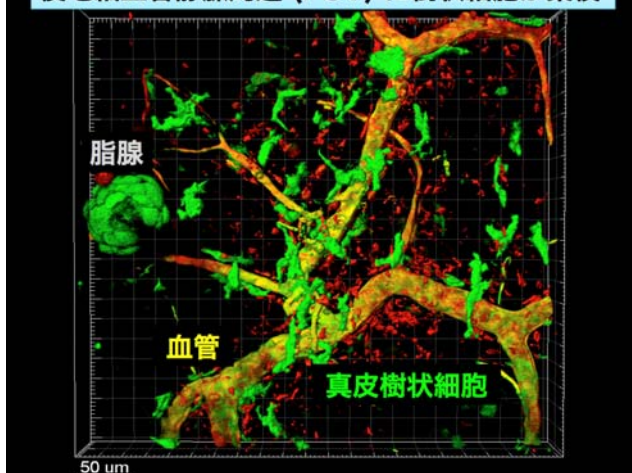
皮膚は、細菌などの微生物、化学物質、タンパク抗原などの様々な外的侵襲に対して多彩な応答を発揮して生体を防御する。その一方、不適切な生体応答は、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎、尋常性乾癬などの皮膚疾患の発症へと導く。従って、「外的侵襲に対する皮膚応答機序を理解することは、皮膚疾患の発症機序の解明に繋がる」と考えられる。

我々は二光子励起顕微鏡を用いた皮膚の生体イメージング技術の導入により、ハプテン刺激による上皮細胞の応答により、後毛細血管領域に高内皮細静脈の誘導と血管周囲マクロファージが活性化され、樹状細胞やメモリーT細胞がクラスターを形成することを見出した(下図)。誘導型SALT(inducible skin associated lymphoid tissue;iSALT)と命名し、その新規概念と構築の存在を世界で初めて提唱した。iSALTは、皮膚炎発症メカニズムの中心的役割を担っている可能性が高く、今後の解析が期待されている。

iSALTの誘導の際には、外的侵襲に対する表皮角化細胞をはじめとする上皮細胞からの一次刺激により、マクロファージなどの免疫細胞や血管内皮細胞などの間質細胞が活性化され、これにより皮膚や血液中に存在する免疫細胞が導入されると申請者は仮説を立てている。そして、皮膚に存在する微生物環境が生体応答を調節している事が考えられる。

そこで本研究では、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iSALTの観点から包括的に解析したい。

後毛細血管静脈周辺(PCV)に樹状細胞が集積



【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。

【期待される成果と意義】

本研究により、皮膚を場とする生体応答システムの理解が深まることが予想される。その理解は、外的侵襲により発症するアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患の発症機序の解明や新規治療法の開発に発展しうる。さらに、皮膚で得られた知見を基盤として腸管や気道などの他のバリア臓器における生体システムの普遍的理解につながることも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, *et al.* Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nature Immunology* 2014, **15**(11): 1064-1069.
- Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, *et al.* Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nature Communications* 2013, **4**: 1739.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 147,000千円

【ホームページ等】

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