

平成 21 年 4 月 23 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591322  
 研究課題名 (和文) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける未熟ミエロイド細胞による免疫抑制機構の解析  
 研究課題名 (英文) Mechanism of immunoregulation by immature myeloid suppressor cells in model mice of atopic dermatitis

研究代表者 加藤 則人 (KATOH NORITO)  
 京都府立医科大学・医学研究科・准教授  
 研究者番号 30244578

研究成果の概要：マウスのハプテン繰り返し塗布によるアトピー性皮膚炎モデルにおける未熟ミエロイド細胞の動態と役割について検討した。皮膚炎が進展するに伴って、リンパ球の増殖活性を抑制する作用を持つ未熟ミエロイド細胞が、脾臓や炎症局所組織に増加し、炎症反応のさらなる悪化を制御しているものと考えられた。今後、この機構を利用したアレルギー反応の新しい制御法の開発につながる事が期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：皮膚病理学、アレルギー学

## 1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎や接触皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患では、リンパ球とともにマクロファージが炎症局所に浸潤しており、これらの細胞がアレルギー炎症の惹起とともに制御にも関わっている可能性が示唆される。近年主に腫瘍免疫の研究分野で CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>int</sup> のマクロファージ系未熟ミエロイド細胞が、細胞障害性 T 細胞の機能を強く抑制することが明らかになり、新たな免疫抑制機構として注目されているが、アレルギー疾患に伴って誘導される免疫制御反応の解析は進んでおらず、特にアレルギー反応における未熟ミエロイド細胞の関与に関する研究はまったくなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、これまで検討がなされていないアレルギー炎症に伴う未熟ミエロイド細胞を介する免疫抑制機構に関して詳細に検討することによって、生体が有する免疫・炎症制御機構の研究に新たな展開をもたらすとともに、それを応用した新規治療法の開発に貢献することを目的とする。

## 3. 研究の方法

ハプテンによる接触皮膚炎モデルマウスとハプテンの繰り返し塗布によるアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて、1) 皮膚炎の惹起とその後の皮膚炎収束過程での脾臓、末梢血、骨髄、リンパ節、皮膚組織における CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の動態と分化マーカーの解

析、2) 炎症に伴う CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞の増殖と組織への遊走・集積に関係する増殖因子、サイトカイン、ケモカインおよびそのレセプターなどの分子の発現と役割の解析、3) CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞が炎症の収束におよぼす影響、リンパ球の増殖や細胞障害性 T 細胞の機能におよぼす影響の解析、4) CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>細胞によるそれらの T 細胞の機能抑制機構の解析を行うことにより、未熟ミエロイド細胞がアレルギー炎症の収束に寄与する機構の詳細を明らかにする。

#### 4. 研究成果

マウスのハプテン繰り返し塗布によるアトピー性皮膚炎モデルにおける未熟ミエロイド細胞の動態と役割について検討した。未熟ミエロイド細胞の動態を経時的に検討したところ、皮膚炎の進展に伴って経時的に未熟ミエロイド細胞が脾臓および炎症局所皮膚組織で増加していた。この未熟ミエロイド細胞は、アルギナーゼの産生能が亢進しており、表面形質の検討結果とあわせて、マクロファージ系、なかでも **alternatively activated macrophage** の性格を示していた。

アトピー性皮膚炎モデルマウスの脾細胞から調製した未熟ミエロイド細胞は、アルギニンを含まない培地を用いた混合培養において、CD3/CD28 によるリンパ球の増殖とインターロイキン-2 の産生を抑制したが、この抑制効果はアルギナーゼ阻害剤を添加するとみられなくなった。一方、一酸化窒素はこの阻害作用に関係していなかった。

以上のことから、皮膚炎が進展するのに伴って、リンパ球の増殖活性を抑制する作用を持つ未熟ミエロイド細胞が、脾臓や炎症局所組織に増加し、炎症反応のさらなる悪化を制御しているものと考えられた。今後、この機構を利用したアレルギー反応の新しい制御法の開発につながることを期待される。

#### 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 33 件)

1. Katoh N. Platelets as versatile regulators of cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci* 89-95, 2009.

2. Katoh N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* (in press)
3. Soga F, Katoh N, Kishimoto S. Histamine prevents apoptosis in human monocytes. *Clin Exp Allergy* 37(3): 323-330, 2007.
4. Soga F, Katoh N, Inoue T, Kishimoto S. Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis. *J Invest Dermatol* 127(8):1947-55, 2007.
5. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Takenaka H, Kita M, Kishimoto S. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation. *Am J Pathol* 170(6): 2019-29, 2007.
6. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Allergic contact cheilitis due to geraniol in food. *Contact Dermatitis* 56; 242-243, 2007.
7. Suehiro M, Katoh N, Kishimoto S. Cheilitis due to *Agaricus blazei* Murill mushroom. *Contact Dermatitis* 56: 293-294, 2007.
8. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol and glycerol. *Contact Dermatitis* 56: 297-298, 2007.
9. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. DRESS syndrome due to teicoplanin and vancomycin associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Int J Dermatol* 46: 654-655, 2007.
10. Namura K, Hasegawa G, Egawa M, Matsumoto T, Kobayashi R, Yano T, Katoh N, Kishimoto S, Ohta M, Obayashi H, Ose H, Fukui M, Nakamura N, Yoshikawa T. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers

- of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 122(2):181-6, 2007.
11. Nara T, Kinoshita H, Koizumi N, Takenaka H, Katoh N, Kishimoto S. G-CSF producing giant squamous cell carcinoma; serum G-CSF level paralleled with serum squamous cell carcinoma antigen level and clinical course. *Acta Derm Venereol* 87(3); 86-87, 2007.
  12. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. *J Dermatol* 34: 691-695, 2007.
  13. Ichihashi K, Takenaka H, Asai J, Morihara K, Kimura O, Morishima Y, Katoh N, Kishimoto S. Infantile myofibromatosis of the scrotum. *Eur J Dermatol* 18(1):82-83, 2007
  14. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Elevated platelet activation in patients with atopic dermatitis and psoriasis: increase in plasma levels of  $\beta$ -thromboglobulin and platelet factor 4. *Allergol Int* 57: 391-396, 2008.
  15. Soga F, Katoh N, Inoue T, Kishimoto S. Allergic contact dermatitis as a result of diethyldithiocarbamate in a rubber cosmetic sponge. *Contact Dermatitis* 58(2):116-7, 2008.
  16. Masuda K, Katoh N, Fukuba K, Shimakura K, Kishimoto S. Case of anaphylaxis due to fish and shellfish. *J Dermatol* 35(3): 181-182, 2008.
  17. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S. Prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 35; 477-483: 2008.
  18. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Masuda K, Kishimoto S. Erythema multiforme induced by ultraviolet B. *Dermatology* 216:181-183, 2008.
  19. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Kinoshita S. Stat6 independent tissue inflammation occurs selectively on the ocular surface and perioral skin of  $\text{IkB}\zeta^{-/-}$  mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 3387-3394, 2008.
  20. Daito J, Katoh N, Asai J, Ueda E, Takenaka H, Ishii N, Hashimoto T, Kishimoto S. Brunsting-Perry cicatricial pemphigoid associated with autoantibodies to the C-terminal domain of BP180. *Br J Dermatol* 159: 984-986, 2008.
  21. Nakai A, Katoh N, Kitagawa T, Ueda E, Takenaka H, Kishimoto S. Evaluation of survival in Japanese stage IV melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cells. *J Dermatol* 35(12): 81-83, 2008.
  22. Nakai A, Katoh N, Germeraad WT, Kishida T, Ueda E, Takenaka H, Mazda O, Kishimoto S. Immunohistological analysis of peptide-induced delayed-type hypersensitivity in advanced melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination. *J Dermatol Sci* 53: 40-47, 2009.
  23. Nakai A, Katoh N, Kishida T, Ueda E, Takenaka H, Mazda O, Kishimoto S. Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination.

- J Dermatol Sci 54: 31-37, 2009.
24. Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K. Atopic dermatitis, dry skin and serum IgE in children in a community in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 149: 103-110, 2009.
  25. Daito J, Hanada K, Katoh N, Katoh S, Sakamoto K, Asai J, Takenaka H, Kishimoto S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) eruption caused by valacyclovir. *Dermatology* 218: 60-62, 2009.
  26. Nin M, Katoh N, Kokura S, Handa O, Yoshikawa T, Kishimoto S. Dichotomous effect of ultraviolet B on the expression of corneodesmosomal enzymes in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 54(1): 17-24, 2009.
  27. Masuda K, Katoh N, Mizutani H, Kishimoto S. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol* (in press)
  28. Morihara K, Katoh N, Takenaka H, Morihara T, Kishimoto S. Granulomatous mycosis fungoides presenting as poikiloderma. *Clin Exp Dermatol* (in press).
  29. Nakai N, Katoh N, Kishimoto S. Hyperpigmentation on the thumb with a clinical resemblance to malignant melanoma caused by chronic irritation due to sewing. *Clin Exp Dermatol* (in press).
  30. Kitagawa T, Matsuda KI, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, Kishimoto S, Kawata M. Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab* (in press).
  31. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, and Kishimoto S. Platelet-derived microparticles and soluble P-selectin as platelet activation markers in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* (in press).
  32. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelets play important roles in the late phase of the immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
  33. Inoue A, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Allergic contact dermatitis due to tribenoside. *Contact Dermatitis* (in press)
- [学会発表] (計 7 件)
1. 加藤則人. アトピー性皮膚炎患者の治療意欲を高めるコーチング. 日本臨床皮膚科医会・東京都皮膚科医会学術集会. 東京都. 2007.3.17.
  2. 加藤則人. アトピー性皮膚炎患者の治療意欲を高めるコーチング. 第 14 回日本皮膚科学会山形地方会. 2007.12.2. 山形市.
  3. 加藤則人. 日常診療に役立てたいアトピー性皮膚炎の病態研究の進歩. 平成 19 年度日本皮膚科学会中部支部生涯教育セミナー. 2007.7.1. 京都市.
  4. 加藤則人. 現代医学的立場からみたアトピー性皮膚炎の診断と治療. 第 28 回全日本鍼灸学会京都地方会. 2007.11.11. 京都市.
  5. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の診療に役立てたい知見とスキル. 第 59 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 教育講演. 2008.10.13. 名古屋市.
  6. 加藤則人. 患者のための乾癬外用療法. どの外用薬を選択すべきか. 第 107 回日本皮膚科学会総会ランチョンセミナー. 第 107 回日本皮膚科学会総会. 2008.4.19. 京都市.

7. 加藤則人. 患者の満足度を高める乾癬の外用療法. 第 107 回日本皮膚科学会総会. イブニングセミナー. 2008.4.19. 京都市.

〔図書〕(計 13 件)

1. 加藤則人. 褥創. ガイドライン 外来診療 2007. P. 316-326. 泉孝英編. 日経メディカル開発.
2. 加藤則人, 岸本三郎. 周辺領域の症状・疾患「皮膚症状」. 更年期医療ガイドブック. 日本更年期医学会編. P. 184-186, 2008. 金原出版.
3. 加藤則人. Weber-Christian病. 皮膚疾患最新の治療 2009-2010. P.88. 瀧川雅浩、渡辺晋一編. 南江堂.
4. 加藤則人. 鶏眼・胼胝. 今日の治療指針 2009 年版—私はこうして治療している. P.908. 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集. 医学書院.
5. 加藤則人. 抗ヒスタミン・抗アレルギー薬「かゆいときに飲めばいいの?」. 現場の疑問に答える皮膚病治療薬 Q&A. P. 234-235. 宮地良樹、大谷道輝編. 中外医学社.
6. 加藤則人. ステロイド外用剤と他の外用剤の比較と使い分け. 正しいステロイド剤の使い方. 2. 外用剤編. P. 56-61. 塩原哲夫編. 医薬ジャーナル社.
7. 加藤則人. 皮脂欠乏性湿疹. よくわかる病態生理シリーズ、第 9 巻「皮膚疾患」湿疹・皮膚炎群. P.50-52. 川田暁編. 日本医事新報社.
8. 加藤則人. 自家感作性皮膚炎. よくわかる病態生理シリーズ、第 9 巻「皮膚疾患」湿疹・皮膚炎群. P.53-55. 川田暁編. 日本医事新報社.
9. 加藤則人. タクロリムス軟膏「タクロ

リムスとステロイドの相違点について教えて下さい」. 薬局で役立つ皮膚科治療薬FAQ. 宮地良樹、大谷道輝編. メディカルレビュー社. (印刷中)

10. 加藤則人. アトピー性皮膚炎は遺伝しますか? 小児の皮膚トラブルFAQ. P.92-93. 宮地良樹、末廣豊編. 診断と治療社. (印刷中)
11. 加藤則人. 顔面病変で診断するアトピー性皮膚炎. 皮膚科診療最前線シリーズ 顔の皮膚病最前線. 宮地良樹編. メディカルレビュー社. (印刷中)
12. 加藤則人. 第 3 章. サブスペシャリティーを持てば皮膚科はこんなに楽しい-皮膚アレルギー-. 新・皮膚科レジデント戦略マニュアル. 宮地良樹編. 診断と治療社. (印刷中)
13. 加藤則人. 汗疱、あせも、わきが、多汗症. 今日の治療指針 2010 年度版—私はこうしている. 医学書院. 山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集. (印刷中)

#### 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・医学研究科・准教授  
研究者番号 30244578

##### (2) 研究分担者

浅井純 (ASAI JUN)  
京都府立医科大学・医学研究科・助教  
研究者番号 50438222

