

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 皮膚における多様な免疫応答の誘導機序と他臓器との免疫学的連関の解明

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： 20H05697 研究者番号：00362484

キーワード： 免疫学、皮膚科学、アレルギー学

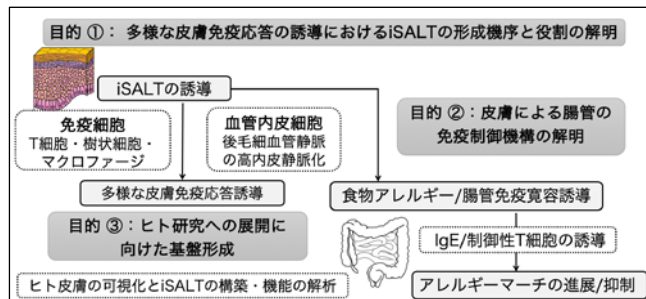
### 【研究の背景・目的】

外的侵襲に対する皮膚免疫応答機構の解明は、アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚疾患の発症機序の理解のみならず、他臓器での免疫応答の理解に繋がる。申請者は、外的侵襲に対して、皮膚内にリンパ様組織構築 (SALT) が誘導される事を見出し、iSALT と命名した。現在、iSALT の皮膚および全身免疫応答における生理的役割の解明が期待されている。

本研究では、①iSALT の誘導機序と皮膚免疫応答の多様性誘導における iSALT の役割を解明。②iSALT が全身免疫に及ぼす影響を理解。③マウスで得られた知見をヒト研究へと展開し、炎症性皮膚疾患の病態解明と全身免疫制御の起点としての皮膚の役割の解明を目指す。

### 【研究の方法】

これまでに申請者は Th1 型免疫応答(接触皮膚炎モデル)において iSALT を見だし、その形成に血管周囲マクロファージやそこから産生される CXCL2 が必要であること、後毛細血管静脈領域に生じること、後毛細血管静脈領域には高内皮細静脈 (HEV) が誘導されることなど、iSALT 形成機序の一端を既に解明してきた。しかし、血管周囲マクロファージのどのサブセットが関与するのか、それらの活性化機構、CXCL2 以外の形成因子の関与、HEV の誘導機構など未だ不明な点が多い。特に HEV は、定常状態の皮膚では見られない構造であり、リンパ節での機能と同様に、ナイーブ T 細胞、セントラルメモリー T 細胞などの組織浸潤経路となっている可能性がある。



従って、まず定常状態と接触皮膚炎の状態から皮膚血管周囲マクロファージ、血管内皮細胞を分離し、単一細胞 RNA シークエンス法を用いて解析し、iSALT 形成過程におけるそれら細胞種のサブセット・機能のプロファイリングを行う。そこで得られた結

果をもとに血管周囲マクロファージ活性化誘導因子、iSALT 形成候補因子、HEV 形成候補因子を選定する。候補因子の阻害を特異的阻害薬やそれら因子のコンディショナル欠損マウスなどを用い、iSALT、HEV 形成因子の新規同定を試みる。さらに、各種形成因子の産生細胞について候補細胞の欠損マウスを用いて同定し、iSALT 形成メカニズムの全貌を解明する。

### 【期待される成果と意義】

本研究では、独自に見出した新たな二次リンパ様構築である iSALT を切口として、皮膚免疫応答の多様性獲得機序の解明や、アレルギーマーチといった皮膚からの全身性アレルギー進展機構に切り込む。さらに、皮膚生体イメージング技術、単一細胞 RNA シークエンス法、質量サイトメトリー解析法などの最先端技術を有機的に組み合わせ、細胞動態の時空間的ダイナミズムや多彩な免疫応答の誘導機序を解明する。

本研究により皮膚からの皮膚免疫・全身免疫制御機構が明らかとされれば、皮膚免疫制御を通じて皮膚疾患のみならず、他臓器での免疫疾患の制御に繋がるのが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kabashima K Honda T, Ginhoux F, Egawa G. 2019. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol* 19: 19-30
- ・ Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Kaplan DH, Kabashima K. 2018. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol* 19: 1286-98

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度－6年度 151,000千円

### 【ホームページ等】

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