

課題番号	LS062
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	全身免疫・アレルギーの制御機構としての皮膚の役割の解明
研究機関・ 部局・職名	京都大学 医学部附属病院 准教授
氏名	椛島 健治

1. 当該年度の研究目的

アトピー性皮膚炎などの免疫・アレルギー性皮膚疾患に苦しむ方が増えている。しかしながら、皮膚疾患のメカニズムの詳細な解明や副作用の少ない安全な治療法の開発は、患者さんが満足できるレベルに達していないのが現状である。

そこで、皮膚の免疫・アレルギーにおける多彩な役割や細胞の動態を明らかにすることにより、アトピー性皮膚炎をはじめとする様々な皮膚疾患のメカニズムの解明を図ることを本研究の目的とする。本年度は、皮膚からリンパ節へ移動するリンパ球の同定とその機能の解明を目的として、定常状態と接触過敏反応時、アトピー性皮膚炎や免疫抑制時における皮膚からリンパ節へのリンパ球再循環の可能性の検証とそのリンパ球サブセットの同定とその機能の解明を行う。

2. 研究の実施状況

皮膚免疫学はこれまで免疫染色や *in vitro* の細胞培養、遺伝子改変マウスを用いた実験により、分子レベルでの発展を遂げてきた。しかし、免疫応答とはT細胞や樹状細胞などが全身をダイナミックに動き回り、相互に作用しながら多様な形成をしていくものであり、従来のある一点における切片の観察法では、空間・時間的な評価を行うのは困難だった。

そこで、平成22年度は、皮膚の細胞動態を検証するために、皮膚のライブイメージング法の確立と、T細胞の皮膚とリンパ節との間を時空間的に移動することができるかの検証を図った。

二光子励起顕微鏡を導入することにより、定常状態や接触皮膚炎反応時における皮膚のT細胞や樹状細胞などの様々な免疫細胞の動態を可視化することを可能とした。また、皮膚の表皮、真皮などの構築も皮膚生検のような侵襲のある方法に頼らずに観察することも可能とした。

さらに、光線刺激により緑から赤に蛍光色を転換するKaedeという蛍光タンパクを導入したマウスを用いることで、従来までは検討ができなかった皮膚に存在する細胞の経時的な動態把握ができるようになった。これまでではリンパ節から皮膚への一方通行考えられていたT細胞の動態が、逆に皮膚からリンパ節に移動することを見出し、T細胞が皮膚から全身に向けて再循環することを示した。さらに、一度リンパ節に戻ったリンパ球が、再度皮膚へ戻る事も確認したため、皮膚は全身免疫とクロストークしているという可能性を提示した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 5 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. <i>J Dermatol Sci</i> 61: 144-7 3. Egawa G, Honda T, Tanizaki H, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. In vivo imaging of T-cell motility in the elicitation phase of contact hypersensitivity using two-photon microscopy. <i>J Invest Dermatol</i> 131: 977-9 <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Soontrapa K, Honda T, Sakata D, Yao C, Hirata T, Hori S, Matsuoka T, Kita Y, Shimizu T, Kabashima K, Narumiya S. 2011. Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> (in press) 2. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors: cause and effect? <i>Clin Exp Dermatol</i> (in press)
<p>会議発表 計1件</p>	<p>専門家向け 計 1 件</p> <p>椛島健治 アトピー性皮膚炎におけるフィラグリンの役割について 東京 平成 23 年 2 月 12 日 日本皮膚科学会東京支部総会</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html
国民との科学・技術対話 の実施状況	
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	メディカルトリビューン 2011年2月17日 Vol.44, No7, Page 49 〜三次元生体イメージング〜マウスの耳介皮膚で特異的免疫相互作用が観察
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	133,000,000	0	80,000,000	53,000,000
間接経費	39,900,000	0	24,000,000	15,900,000
合計	172,900,000	0	104,000,000	68,900,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	80,000,000	0	80,000,000	2,294,200	77,705,800
間接経費	0	24,000,000	0	24,000,000	0	24,000,000
合計	0	104,000,000	0	104,000,000	2,294,200	101,705,800

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	1,970,099	実験用マウス、実験用器具等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	324,101	動物飼育管理費、実験サンプル運送費等
直接経費計	2,294,200	
間接経費計	0	
合計	2,294,200	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		