

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25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患者数は増加している。しかし、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、満足できるものとは言いがたい。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である。

本年度は、外来抗原に対して、アトピー性皮膚炎をはじめとする Th2 型反応が起こる機序の細胞・分子レベルでの解明を目指した。

2. 研究の実施状況

皮膚は様々な外来抗原に曝露され、それに対して多彩な免疫応答を誘導する。今回我々は刺激性の皮膚炎応答の形成における好酸球と好塩基球の役割と皮膚への浸潤機構について解析を行った。また、Th2 応答の形成における Th17 サイトカインの一つである IL-17 の役割の検証を試みた。

その結果、皮膚炎の初期に、好塩基球が皮膚に浸潤し、線維芽細胞と相互作用してケモカインを産生して好酸球を引き寄せて、炎症の増強に繋がることを見出した。

また、IL-17 が Th2 細胞の分化や表皮角化細胞からの TSLP 誘導に関わり、アトピー性皮膚炎発症において重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの研究成果は、今後アトピー性皮膚炎の治療における新たな標的となる候補因子の可能性を示唆している。

さらに、アトピー性皮膚炎の発症に皮膚バリアの破壊が関わっていることに着目し、バリア機能を修復させる JTC801 を発見した。本化合物は、ヒト表皮角化細胞の分化を亢進させ、さらにマウスアトピー性皮膚炎モデルにおける皮膚炎発症の予防に有益であることを見出した。

この研究成果は Journal of Allergy and Clinical Immunology² と Journal of Investigative Dermatology に受理された。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 12 件	(掲載済み一査読有り) 計 10 件 (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 2 件
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, Yoshioka H, Ohmori S, Malissen B, Tokura Y, Nakamura M. 2014. IL-23 from Langerhans Cells Is Required for the Development of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis by Induction of IL-17A-Producing gammadelta T Cells. <i>J Invest Dermatol</i> (in press) 2. Otsuka A, Doi H, Egawa G, Maekawa A, Fujita T, Nakamizo S, Nakashima C, Nakajima S, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2014. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 133: 139-46 e10 3. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, Otsuka A, Honda T, Hanakawa S, Amano W, Iwakura Y, Nakae S, Kubo M, Miyachi Y, Kabashima K. 2014. IL-17A as an Inducer for Th2 Immune Responses in Murine Atopic Dermatitis Models. <i>J Invest Dermatol</i> (in press) 4. Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y, Tsuchiya S, Segi-Nishida E, Inazumi T, Kabashima K, Tanaka S, Murakami M, Narumiya S, Sugimoto Y. 2014. Prostaglandin E2-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. <i>J Immunol</i> 192: 1130-7 5. Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, Yamamoto K, Tanaka S, Sakanaka M, Nakamura M, Nishito Y, Kawana M, Kambe N, Ikeda K, Taguchi R, Nakamizo S, Kabashima K, Gelb MH, Arita M, Yokomizo T, Nakamura M, Watanabe K, Hirai H, Nakamura M, Okayama Y, Ra C, Aritake K, Urade Y, Morimoto K, Sugimoto Y, Shimizu T, Narumiya S, Hara S, Murakami M. 2013. Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A2-prostaglandin D2-DP1 receptor paracrine axis. <i>Nat Immunol</i> 14: 554-63 6. Sugita K, Ikenouchi-Sugita A, Nakayama Y, Yoshioka H, Nomura T, Sakabe J, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu S, Nakamura J, Akira S, Nakamura M, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K. 2013. Prostaglandin E(2) is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. <i>Sci Rep</i> 3: 2973 7. Shiraishi N, Nomura T, Tanizaki H, Nakajima S, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K. 2013. Prostaglandin E2-EP3 axis in fine-tuning excessive skin inflammation by restricting dendritic cell functions. <i>PLoS One</i> 8: e69599 8. Sakabe J, Yamamoto M, Hirakawa S, Motoyama A, Ohta I, Tatsuno K, Ito T, Kabashima K, Hibino T, Tokura Y. 2013. Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes. <i>J Biol Chem</i> 288: 17179-89 9. Otsuka A, Hanakawa S, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. CD39: A new surface marker of

様式19 別紙1

	<p>mouse regulatory gammadelta T cells. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 132: 1448-51</p> <p>10. Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, Sato H, Shimo K, Kobayashi T, Ishikawa Y, Ishii T, Nakanishi H, Ikeda K, Taguchi R, Kabashima K, Arita M, Arai H, Lambeau G, Bollinger JM, Hara S, Gelb MH, Murakami M. 2013. Lymphoid tissue phospholipase A2 group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. <i>J Exp Med</i> 210: 1217-34</p> <p>11. Honda T, Egawa G, Grabbe S, Kabashima K. 2013. Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. <i>J Invest Dermatol</i> 133: 303-15</p> <p>12. Egawa G, Nakamizo S, Natsuaki Y, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. Intravital analysis of vascular permeability in mice using two-photon microscopy. <i>Sci Rep</i> 3: 1932</p>
<p>会議発表</p> <p>計 3 件</p>	<p>専門家向け 計 3 件</p> <p>1. Kenji Kabashima Visualization of the cutaneous immune responses to haptens Nov 17, 2013. ISCAR in Taipei, Taiwan</p> <p>2. Kenji Kabashima Live imaging of the skin immune responses to external stimuli. Oct 23, 2013 Seminars in Clinical Research @ Rockefeller University</p> <p>3. Kenji Kabashima Live imaging of the skin in 4D. Uppsala University. Oct 17th, 2013 Thermo Fisher Scientific</p>
<p>図書</p> <p>計 2 件</p>	<p>1. 梶島健治 慢性炎症と本態-線維化・免疫・炎症の各視点から-BIO Clinica(0919-8237)28 巻 12 号</p> <p>2. 梶島健治 病態の理解に向かう アレルギー-疾患研究-なぜ、アレルギーが起こるのか?発症・進展の新概念と臨床への展開 実験医学(0288-5514)31 巻 17 号</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>京都大学大学院医学研究科 皮膚生命科学講座</p> <p>http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>梶島健治 BS日テレ 深層ニュース 平成 25 年 12 月 20 日放送 アトピー性皮膚炎の発症機序に関する話題 対象者:一般市民。本番組を通して、国民の皆さんが疑問に持っているアトピー性皮膚炎の発症機序に関する疑問にお答えした。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載</p> <p>計 1 件</p>	<p>バリア機能修復薬(JTC801)によるアトピー性皮膚炎の新規治療戦略について</p> <p>平成 25 年 9 月 16 日付けの朝日・読売・毎日・日経・京都新聞などの各紙に掲載。</p>

様式19 別紙1

その他	椛島健治 日本テレビ 世界で一番受けさせたい授業 平成 25 年 10 月 30 日放送 アトピー性皮膚炎の発症機序に関する話題 対象者:一般市民 椛島健治 NHK おはよう日本 平成 25 年 9 月 16 日放送 アトピー性皮膚炎の発症機序に関する話題 対象者:一般市民
-----	--

4. その他特記事項

特になし

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

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	既返還額(前年度迄の累計)
直接経費	133,000,000	112,500,000	20,500,000	0	0
間接経費	39,900,000	33,750,000	6,150,000	0	0
合計	172,900,000	146,250,000	26,650,000	0	0

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	当該年度返還額
直接経費	2,464,073	20,500,000	0	22,964,073	22,964,073	0	0
間接経費	25,667,239	6,150,000	0	31,817,239	31,817,239	0	0
合計	28,131,312	26,650,000	0	54,781,312	54,781,312	0	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	10,174,612	試薬等
旅費	1,560,340	3rdICCLE、ヨーロッパアレルギー学会発表等
謝金・人件費等	5,628,530	実験補助人件費
その他	5,600,591	論文掲載料、英文校正、学会参加費、動物飼育費等
直接経費計	22,964,073	
間接経費計	31,817,239	
合計	54,781,312	

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		