

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間	：2020年度～2024年度
課題番号	：20H05697
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
研究代表者氏名（ローマ字）	：梶島健治（Kenji Kabashima）
所属研究機関・部局・職	：京都大学・医学研究科・教授
研究者番号	：00362484

研究の概要：

誘導型皮膚関連リンパ様組織（inducible skin-associated lymphoid tissue; iSALT）が皮膚局所免疫応答の重要な場となる可能性を提唱した。皮膚の炎症と全身の状態が相互にクロストークすることが臨床的に知られているが、メカニズムは不明な点が多い。個細胞 RNA シークエンスや皮膚疾患マウスモデルを用いて、皮膚の炎症と個体の生命反応を iSALT の概念を切り口に検討する。

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

1. 研究開始当初の背景

皮膚の局所免疫機能は、細菌、化学物質、タンパク抗原などの様々な外的侵襲に柔軟に対応する一方、不適切な応答により、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎など皮膚疾患も引き起こす。これまでに当研究室は皮膚局所の免疫細胞が機能するために集積する場として、誘導型皮膚関連リンパ様組織（inducible skin-associated lymphoid tissue; iSALT）という一過性の特殊な構造が形成されることを提唱した。

2. 研究の目的

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 を切り口に解析する。一方で、皮膚を場とする生理的現象を理解するため、ヒト皮膚構成細胞・構造物の可視化や3次元ヒト表皮モデルの確立に努め、マウスモデルに応用する。これらの研究成果は、皮膚の組織構築の理解や各種皮膚疾患の病態の解明へと展開することが期待される。

3. 研究の方法

本研究では、遺伝子改変マウスや3次元ヒト表皮モデルの開発により、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。また、iSALT が種を超えてヒトでも保存されているか検討し、同時に 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を検討する。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。

4. これまでの成果

1) 多様な皮膚免疫応答の誘導における iSALT の形成機序と役割の解明

ヒトの病理組織の解析より、種々の皮膚疾患で三次リンパ濾胞様構造を中心としたリンパ濾胞に関連する因子を認め、mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) の皮膚における対応物が iSALT である可能性を提唱した。

2) 腸管と皮膚の免疫学的クロストークにおける分子機構の解明

研究代表者らは、皮膚を場とする生体応答について、主に動物モデルを用いた包括的な評価系を確

立し、ユニークな研究成果を上げてきた。

チョコレートがニキビを増悪させることに着想した高脂肪食が炎症性毛嚢炎を増悪させることのマウスでの実証、母の皮膚の状態が胎児の皮膚に影響を与えることから着想したマウスにおいて ω 3脂肪酸が母体内胎児のアレルギー性皮膚炎を抑えることの実証やウイルス感染後に高負荷の運動を行うタイミングによって皮膚感染の重症度が変ることの実証を行った。

また、細胞内 RNA 発現の不安定性から、トランスクリプトーム解析のみでは細胞の identity の特定が困難とされる樹状細胞の解析において、個細胞 RNA シークエンスと index-sort された FACS データを組み合わせることで技術的難題を乾癬の病態に関わる新規の樹状細胞を同定した。

3) ヒト研究への展開に向けた基盤形成

皮膚における常在細菌叢は局所の病態生理の理解のために重要とされるが、*in vitro* での 2 次元 (2D) および 3 次元 (3D) 細胞培養を代表とする既存の手法論では、より生理的であるはずの複数細菌株による混合細菌叢をモデリングすることが困難とされる。我々は、3D ヒト表皮モデルを確立し、皮膚常在菌 (*Staphylococcus epidermidis*) と病原菌 (*Staphylococcus aureus*) の両方を組み込んだ混合感染モデルを再現、解析し結果を報告した。

5. 今後の計画

ヒト病理標本を用いて、種々の疾患の解析することでどのような病態において iSALT 誘導が深く関わっているのか検討する。またマウスモデルを用いて、異なる刺激、時系列などを含め多角的に iSALT の誘導機構を解析する。

かゆみを含めた幅広い生理現象を対象に、如何にして皮膚炎が増強されるか、マウスモデルを使って解析を行う。種々の皮膚疾患と 3 次元ヒト皮膚モデルを常在細菌叢の情報と紐づけを進める。皮膚構成細胞・構造物やシグナル伝達などの細胞機能を包括的に可視化するシステムをヒトで確立し、皮膚を場とする生理的現象を解明する。これらの研究成果を介して、皮膚の組織構築の理解や各種皮膚疾患の病態の解明へと展開させる。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Aa Putative Immunological Functions of Inducible Skin-Associated Lymphoid Tissue in the Context of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. Kogame T, [Kabashima K](#), Egawa G. *Front Immunol*. 2021 Aug 26;12:733484. Review.
2. Single-cell analysis of human skin identifies CD14+ type 3 dendritic cells co-producing IL1B and IL23A in psoriasis. Nakamizo S, Dutertre CA, Khalilnezhad A, Zhang XM, Lim S, Lum J, Koh G, Foong C, Yong PJA, Tan KJ, Sato R, Tomari K, Yvan-Charvet L, He H, Guttman-Yassky E, Malleret B, Shibuya R, Iwata M, Janela B, Goto T, Lucinda TS, Tang MBY, Theng C, Julia V, Hacini-Rachinel F, [Kabashima K](#), Ginhoux F. *J Exp Med*. 2021 Sep 6;218(9):e20202345.
3. High-fat diet induces a predisposition to follicular hyperkeratosis and neutrophilic folliculitis in mice. Nakamizo S, Honda T, Sato T, Al Mamun M, Chow Z, Duan K, Lum J, Tan KJ, Tomari K, Sato R, Kitoh A, Tay ASL, Common JEA, Guan NL, Setou M, Ginhoux F, [Kabashima K](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug;148(2):473-485.e10.
4. Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids. Adachi A, Honda T, Dainichi T, Egawa G, Yamamoto Y, Nomura T, Nakajima S, Otsuka A, Maekawa M, Mano N, Koyanagi N, Kawaguchi Y, Ohteki T, Nagasawa T, Ikuta K, Kitoh A, [Kabashima K](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Dec;148(6):1575-1588.e7.
5. Aa An In Vitro Mixed Infection Model With Commensal and Pathogenic Staphylococci for the Exploration of Interspecific Interactions and Their Impacts on Skin Physiology. Kohda K, Li X, Soga N, Nagura R, Duerna T, Nakajima S, Nakagawa I, Ito M, Ikeuchi A. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 16;11:712360.

7. ホームページ等

<https://dermatology.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>