

## 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23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	椋島 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とする。

本年度は、皮膚における樹状細胞やT細胞の動態を捉える事により、皮膚の免疫臓器としての可能性の検証を行う。また、皮膚内における各種免疫細胞の皮膚炎発症における役割をあきらかにする。以上の研究を通して、皮膚の免疫臓器としての可能性を探る。

### 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23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と考えられていた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</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 8 件</p>
<p>計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakajima S, Igyarto BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K. 2012. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 129(4):1048-55</li> <li>2. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, Shimada S. 2012. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. <i>J Clin Invest</i> 122: 722-32</li> <li>3. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. PGD2 induces eotaxin-3 via PPARgamma from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 129: 536-43</li> <li>4. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. <i>PLoS One</i> 6: e25538</li> <li>5. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. 2012. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. <i>FASEB J</i> 26: 211-8</li> <li>6. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishimura Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. <i>Arch Dermatol</i> 147: 1110-2</li> <li>7. Fujita T, Matsuoka T, Honda T, Kabashima K, Hirata T, Narumiya S. 2011. A GPR40 agonist GW9508 suppresses CCL5, CCL17, and CXCL10 induction in keratinocytes and attenuates cutaneous immune inflammation. <i>J Invest Dermatol</i> 131: 1660-7</li> <li>8. 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> 108: 6668-73</li> </ol>

様式19 別紙1

<p>会議発表</p> <p>計 4 件</p>	<p>専門家向け 計 3 件</p> <p>1. Kenji Kabashima T cell tissue surveillance and dynamics of skin immune responses JSID Asia Oceania Forum Dec 11, 2011. Kyoto, Japan</p> <p>2. Kenji Kabashima Langerhans cells play a key role in the development of atopic dermatitis via TSLP receptor signaling. International Langerhans cell meeting Nov 3, 2011, Innsbruck, Austria</p> <p>3. Kenji Kabashima T cell Tissue Surveillance: The Dynamics of Cutaneous Immune Control. Post Graduate Course at the ESDR. Sep 8, 2011. Barcelona, Spain</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>梶島健治 サイエンスカフェ「研究と臨床を融合させ、アレルギーの克服を図る」京都 平成24年3月10日 京都大学アカデミックデイ</p>
<p>図 書</p> <p>計 2 件</p>	<p>1. 江川形平、梶島健治：免疫疾患-疾患モデルの作製と利用、IV 型アレルギーモデル、p114-118 life science information center 社 2011 年</p> <p>2. 梶島健治：アトピー性皮膚炎（古江増隆編）免疫と皮膚炎-最近の進歩 p215-222 最新医学社 2011 年</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><a href="http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html">http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html</a></p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>梶島健治 サイエンスカフェ「研究と臨床を融合させ、アレルギーの克服を図る」京都 平成24年3月10日 京都大学アカデミックデイ 実施場所：京都大学百周年時計台記念館 対象者：一般市民 参加者数：約 40 名 実施内容：高校生、大学生や一般市民の方が参加された。研究や創薬医学の現状、アレルギーの成り立ち、新しい治療戦略などについて、約1時間語り合った。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

特になし

## 実施状況報告書(平成23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	既返還額(前年 度迄の累計)
直接経費	133,000,000	80,000,000	0	53,000,000	0
間接経費	39,900,000	24,000,000	0	15,900,000	0
合計	172,900,000	104,000,000	0	68,900,000	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	77,705,800	0	0	77,705,800	76,820,971	884,829	0
間接経費	24,000,000	0	0	24,000,000	5,328,989	18,671,011	0
合計	101,705,800	0	0	101,705,800	82,149,960	19,555,840	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	65,310,097	マウス、液体窒素、実験試薬等
旅費	2,958,002	米国皮膚科学会、生物科学学会参加等
謝金・人件費等	6,768,454	実験補助員2名給与
その他	1,784,418	LFRリース代金、論文投稿代金、論文校正代金等
直接経費計	76,820,971	
間接経費計	5,328,989	
合計	82,149,960	

## 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
FV1000MPE用 電動XYステージ	オリンパス社製 MPT-AS-FV	1	2,695,896	2,695,896	2012/3/8	京都大学
器具戸棚	ダルトン製	1	555,870	555,870	2011/5/12	京都大学
多光子励起レーザ 走査型顕微鏡	オリンパス(株) F V1000MPE- MSYS-KYKB -SP	1	43,942,500	43,942,500	2011/6/16	京都大学
高圧蒸気滅菌器	榊平山製作所製 HVA-110	1	623,280	623,280	2011/8/8	京都大学