

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24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とする。

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解明を目指した。

2. 研究の実施状況

我々の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。今回我々はハプテンに対する免疫応答に焦点を当てて研究を進めた。ハプテンは単回惹起の際には接触皮膚炎を誘導するが、反復曝露に対しては IL-4, IgE の上昇や好酸球の皮膚浸潤を伴うアトピー性皮膚炎類似の Th2 型免疫反応を誘導する。

ところが、Th2 を誘導する機序についての詳細は知られていなかった。従来は樹状細胞の重要性が推測されていたが、Th2 の初期誘導に必須の IL-4 を樹状細胞は産生しない。したがって、我々は IL-4 の産生源となりうる好塩基球に注目した。好塩基球を特異的に除去することができる BasTRECK マウスにおいて、ハプテン反復塗布を行ったところ、Th2 反応の誘導が著明に減弱した。反復塗布時には、好塩基球がリンパ節に多数集積すること、集積した好塩基球は MHC class II を発現し、ハプテンを抗原提示する能力があるのみならず、大量の IL-4 も産生していた。

以上の結果より、ハプテン反復塗布による Th2 の誘導には好塩基球が重要な役割を果たす事が示唆された。この研究成果は Nature Communication に受理された。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 6 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 3 件 (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, Nomura T, Hanakawa S, Moniaga CS, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. <i>Nat Commun</i> (in press) 2. Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, Nakajima S, Hara-Chikuma M, Jeon JE, Lee SH, Hibino T, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. <i>Am J Pathol</i> 182: 841-51 3. Kitoh A, Nomura T, Kabashima K. 2013. TGFbeta1, an epidermal controller of skin dendritic cell homeostasis. <i>J Invest Dermatol</i> 133: 9-11 4. 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 5. Egawa G, Natsuaki Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. Three-dimensional imaging of epidermal keratinocytes and dermal vasculatures using two-photon microscopy. <i>J Dermatol Sci</i> (in press) 6. Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2013. Skin tape stripping and cheek swab method for a detection of filaggrin. <i>J Dermatol Sci</i> (in press)
<p>会議発表 計 4 件</p>	<p>専門家向け 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kenji Kabashima Live imaging of skin immune responses JSI annual meeting Dec 16, 2012. Kobe, Japan 2. Kenji Kabashima Lipid mediators in skin immune responses: maintenance of dendritic cell homeostasis via PGE2. The 1st International Symposium on Lipid Mediators June 6, 2012, Fukuoka, Japan 3. Kenji Kabashima Visualization of skin immune responses using two photon microscopy. Harvard Medical School Immunology Seminar. May 7, 2012. Boston, USA <p>一般向け 計 1 件 梶島健治 サイエンスカフェ「なぜ皮膚が人に存在するのか？」京都 平成 24 年 9 月 2 日 京都大学アカデミックデイ</p>
<p>図書 計 4 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Langerhans 細胞への TSLP の作用とアトピー性皮膚炎 中島 沙恵子, 梶島 健治 臨床免疫・アレルギー科 58 巻 3 号 Page334-340 2. アレルギー疾患モデルマウスと治療薬開発への応用 アレルギー性皮膚疾患 梶島 健治 アレルギー

様式19 別紙1

	<p>一の臨床 32 巻 9 号 Page818-823</p> <p>3. 慢性アレルギー炎症-免疫系の役者たちの新たな姿 肥満細胞による樹状細胞を介した接触過敏反応の制御 梶島 健治, 大塚 篤司 実験医学 30 巻 6 号 Page912-917</p> <p>4. 皮膚免疫システムと常在細菌の相互作用研究 中溝聡、梶島健治 実験医学 増刊 vol 30. No 20 page 158-164</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>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 サイエンスカフェ「なぜ皮膚が人に存在するのか？」 京都 平成 24 年 9 月 2 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</p> <p>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24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せん

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	32,500,000	20,500,000	0
間接経費	39,900,000	24,000,000	9,750,000	6,150,000	0
合計	172,900,000	104,000,000	42,250,000	26,650,000	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	884,829	32,500,000	0	33,384,829	30,920,756	2,464,073	0
間接経費	18,671,011	9,750,000	0	28,421,011	2,753,772	25,667,239	0
合計	19,555,840	42,250,000	0	61,805,840	33,674,528	28,131,312	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	8,004,247	マウス、実験器具、試薬等
旅費	3,328,980	米国皮膚科学会、欧州皮膚科学会等
謝金・人件費等	6,933,124	実験補助員2名給与
その他	12,654,405	LFRリース代金、論文投稿代金、掲載料金
直接経費計	30,920,756	
間接経費計	2,753,772	
合計	33,674,528	

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
VAPOSCAN	アサヒバイオメ ッド社製 AS- VT100RS	1	686,700	686,700	2012/8/17	京都大学
各層膜厚水分計	アサヒバイオメ ッド社製 ASA- M3/R	1	573,300	573,300	2012/8/17	京都大学
2ch温度コントロー ラー	WARNER(46- 0101)	1	541,485	541,485	2013/3/14	京都大学