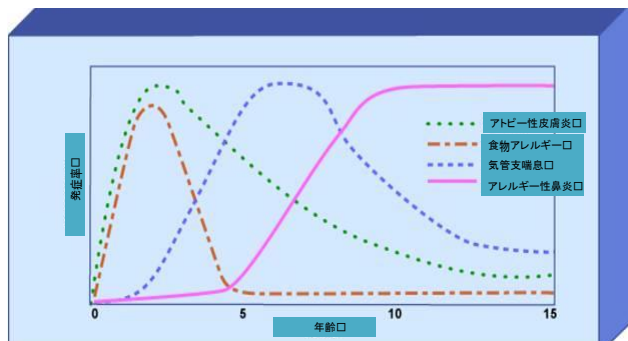


最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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

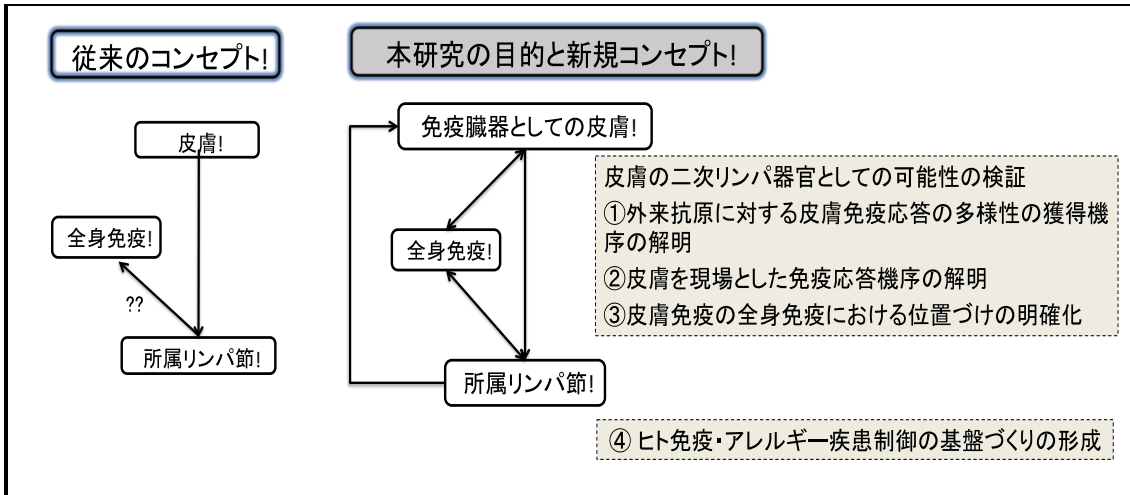
## 【研究目的】

皮膚は、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、膠原病や免疫寛容などの多彩な免疫反応を誘導する人体最大の免疫臓器である。近年、皮膚バリアの破壊がアトピー性皮膚炎のみならず、気管支喘息などの他のアレルギーを誘導することが報告され (Palmer et al. Nat Genet. 2006)、皮膚の全身免疫・アレルギーにおける役割の重要性が認識されつつもその詳細やアレルギーマーチの形成機序は明らかにされていない。



申請者はこれまで皮膚樹状細胞の成熟・遊走・ホメオスタシス維持機構、T細胞活性化と局在化の制御機構に着目し、外的刺激に対する皮膚免疫応答の解明に従事してきた。従来の皮膚免疫の考え方は、「外来抗原曝露に対して皮膚樹状細胞が所属リンパ節へ遊走し、リンパ節においてT細胞を分化成熟させ、細胞性免疫を誘導する」、「抗原再曝露時には、皮膚は免疫反応の最終現場であり、皮膚に集積したメモリー・エフェクターT細胞は皮膚で役割を果たした後apoptosisを起し終焉する」(下図左)という一方向ベクトルに留まる。しかしながら、これでは接触皮膚炎などの細胞性免疫が、慢性抗原曝露によりIgE高値を示すアトピー性皮膚炎を代表とする液性免疫へと移行するダイナミックな皮膚免疫応答は説明できない。

そこで申請者は、「リンパ球は、リンパ節のみならず皮膚でも分化成熟し、皮膚からリンパ節へ再循環し、全身免疫に影響を及ぼす」(下図右)という新規概念の着想に至った。そこで、①「外来抗原に対する皮膚免疫応答の多様性の獲得機序の解明」、②「皮膚を現場とした免疫応答機序の解明」、③「皮膚免疫の全身免疫における位置づけの明確化」、そしてそれらの研究成果をもとに④「ヒト免疫・アレルギー疾患制御の基盤づくりの形成」を本研究の目的とする。



【総合評価】	
○	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>皮膚は免疫臓器であるという新しい概念に立脚して、皮膚のライブイメージング法を確立し、それを用いてリンパ球のリンパ節への移動を解析し、皮膚内における免疫細胞のクラスターである iSALT の同定を行った。さらに抗原提示細胞としての好塩基球の役割を解明し、アトピー発症におけるフィラグリン発現を亢進させる化合物の同定を行うなど優れた先進的成果が得られている。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・ 所期の目的が  <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された    <input type="checkbox"/> 一部達成された    <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>	
<p>本研究代表者は既に皮膚の免疫制御における iSALT の概念を樹立すると共に二光子励起顕微鏡を用いた皮膚のライブイメージング法を確立し、従来のリンパ節における免疫調節に加えて皮膚局所における免疫制御の機序を解明した。</p> <p>(1) 「外来抗原に対する皮膚免疫応答の多様性の獲得機序の明確化」については、Th2 型免疫応答における好塩基球の役割、アトピー性皮膚炎様免疫応答におけるランゲルハンス細胞（表皮）の役割と TSLP-TSLP 受容体シグナルの重要性を明らかにした。</p> <p>(2) 「皮膚を現場として免疫応答機序の解明」については、免疫細胞クラスター（iSALT）の病態生理学的意義を解明し、皮膚血管の透過性を可視化し炎症反応を定量的に捉えた。</p>	

<p>(3) 「皮膚免疫の全身免疫における位置づけの明確化」については、カエデマウスを用いて各種免疫細胞が皮膚からリンパ組織に移行して免疫の活性化や抑制に参与していることを明らかにした。</p> <p>(4) 「ヒト免疫・アレルギー疾患制御の基盤づくりの形成」皮膚バリア破壊により蛋白抗原への感作が誘導されやすくなることを明らかにし、バリア維持に関わるフィラグリンの発現を誘導する化合物 JTC801 を同定した。</p> <p>いずれのプロジェクトも所期の目標は達成しているものと評価できる。</p>
---

<p><b>③ 研究の成果</b></p>
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が ( <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が ( <input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)</p>
<p>・当初の目的の他に得られた成果が ( <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>
<p>皮膚の免疫制御における iSALT の病態生理学的意義の解明は新しいアレルギー性疾患の概念を提唱するものであり先進性・優位性が高い。この分野のブレークスルー成果としてインパクトが大きい。またハプテン反応に好塩基球が重要な役割を果たしていること、皮膚炎症における血管透過性の描出、アトピー性皮膚炎の発症抑制に JTC801 の投与が有効である可能性を示すなど当初の目的以外の成果も得られている。</p>

<p><b>④ 研究成果の効果</b></p>
<p>・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が ( <input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が ( <input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)</p>
<p>接触性皮膚炎やアトピー性皮膚炎の検討から得られた免疫制御機序に関する成果は、膠原病などの自己免疫疾患や炎症性疾患の研究にも大きなインパクトを与え、その波及効果が大きいと考えられる。アトピー性皮膚炎や食物アレルギーは、臨床ニーズが高いのみならず、皮膚免疫応答の制御機構の解明が他臓器の免疫応答系のモデルとして、その波及効果が期待される。</p>

<p><b>⑤ 研究実施マネジメントの状況係</b></p>
<p>・適切なマネジメントが ( <input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)</p>
<p>研究代表者を中心に多くの助教・研究員・大学院生が加わりお互いに連携しつつ多数の研究を進めている。その成果も多くの著名な学術誌に発表されている。このように研究体制は充実しており、研究推進も適切に行われている。成果の発表や情報発信</p>

も学術論文のみならず市民公開講座や一般雑誌やメディアにも紹介され社会に対する広報発信も積極的に行われている。知財に関しても出願中 1 件を含め積極的に取得されている。