

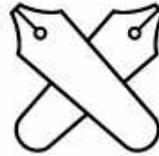
プレスリリース

本リリースのカラー版をご希望の方は、
下記担当者までご連絡ください。

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課
広報担当 富田・吉野

Tel : 03-5363-3611

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp



慶應義塾大学

2012年6月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

毛嚢が樹状細胞の表皮内への進入を制御する新たな免疫機能を発見

- アトピー性皮膚炎などの皮膚炎症の病態解明・新たなワクチンの開発戦略に期待 -

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室永尾圭介専任講師・天谷雅行教授らの研究グループは、国内外での共同研究により、毛は、外的刺激に反応して樹状細胞（注1）を皮膚に呼び寄せ、毛嚢（注2）の部位による異なるケモカイン（注3）を発現し、樹状細胞の表皮内への進入を巧妙に制御していることを発見しました。

毛は哺乳動物の定義の一つであり、生体を守る重要な物理的バリアです。毛を作る毛嚢が傷害される疾患（円形脱毛症、膠原病、ニキビなど）は知られていますが、毛嚢に能動的な免疫機能があるとは今まで考えられてきませんでした。

本研究では、毛嚢に外的刺激（ストレス）が加わると、その一部がケモカインという物質を産生し、樹状細胞を呼び寄せ、毛嚢をゲートウェイとして表皮の中へと誘導することが分かりました。物理的バリアである毛嚢に外的刺激を受けた際には微生物やアレルゲンなどの侵入の恐れがあります。そのような事態に備えて毛嚢はストレスに応答して皮膚免疫を起動する役割を担っていると考えられました。

本研究成果は円形脱毛症を始めとする毛髪疾患の病態理解に役立つばかりではなく、アトピー性皮膚炎などにおける炎症の治療や、有効なワクチンの接種戦略など、皮膚免疫を制御する方法を開発する上での新たな基盤を提供しています。

本研究成果は6月24日（米国東部時間）にNature Immunology誌電子版で発表されます。

1. 研究の背景

毛・毛嚢はすべての哺乳動物が持っている基本的な構造であり、外的刺激から体を守る重要なバリアを提供しています。円形脱毛症、膠原病、ニキビなど毛嚢が傷害される炎症性皮膚疾患がよく知られていますが、今まで毛嚢に能動的な免疫機能があるとは考えられてきませんでした。

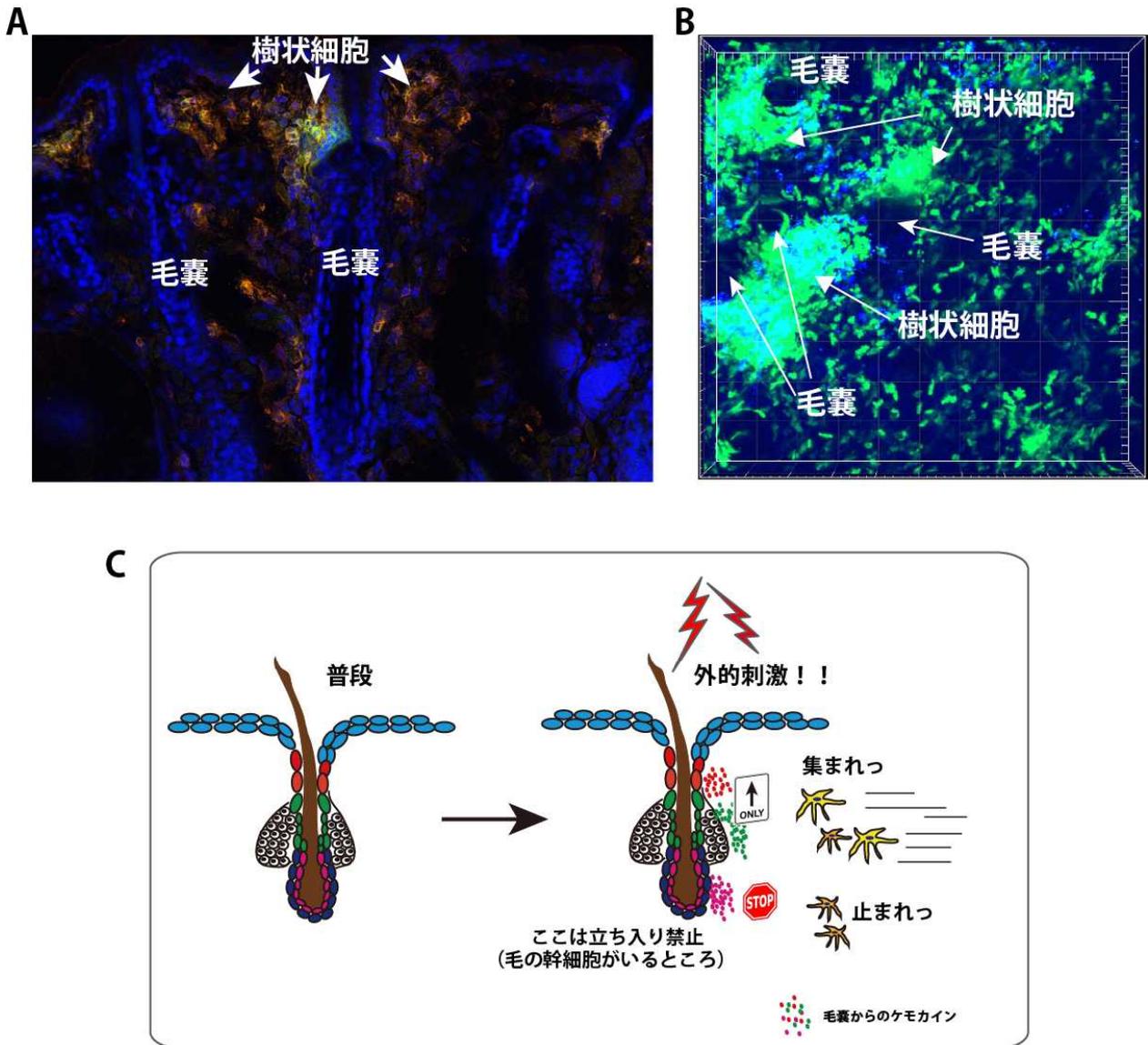
一方、2011年のノーベル生理学・医学賞の受賞対象（故ラルフ・スタインマン博士）となった樹状細胞は白血球の一種で、免疫の起点となる重要な細胞です。生体の最表面にある表皮にはランゲルハンス細胞（注4）という樹状細胞が全身を覆うネットワークを形成し、微生物などから生体を守っています。私たちはランゲルハンス細胞がどのような機序で表皮に動員されるのかに興味を持ち、観察を行ったところ、樹状細胞と毛嚢との重要な関係を発見しました。

2. 研究成果

ランゲルハンス細胞は骨髄から発生することが知られていますが、正確な起源は明らかではありませんでした。マウスを用いて解析したところ、骨髄の単球という白血球がランゲルハンス細胞前駆細胞(注5)となり、その後表皮の中でランゲルハンス細胞に分化することを示しました。ランゲルハンス細胞前駆細胞が表皮へ入っていく際、常に毛嚢を経由していることが分りました(図A:毛の縦断面を見たもの)。皮膚での外的刺激や炎症がこのプロセスを促します。2光子顕微鏡という生体内を観察できる顕微鏡を用いて、物理的刺激を加えたマウスの皮膚を観察すると、白血球は刺激負荷後1.5時間後より毛嚢に集積することが分かりました(図B:刺激負荷後8時間、皮膚表面から観察したもの)。また、ランゲルハンス細胞前駆細胞が表皮内に入るためには、特定のケモカインレセプター(受容体)(注6)を持っていないことが分りました。

これらのことから、毛嚢にはケモカインを産生し、樹状細胞を呼び寄せる機構が存在するのではないかと考えました。毛嚢の細胞を5つに分離し、遺伝子発現解析(注7)を行ったところ、毛嚢のある特定の部位にランゲルハンス細胞前駆細胞を呼び寄せるケモカインが産生されることが分かりました。対応するケモカインの受容体がないと表皮への進入が阻害されることも示しました。さらに、毛嚢の重要性を示すために、毛嚢を維持することができないマウスの皮膚に炎症を起こし、ランゲルハンス細胞前駆細胞の動員を誘導したところ、毛のある皮膚にはランゲルハンス細胞前駆細胞が表皮内に入ったのに対し、毛のない皮膚では入ることができませんでした。ランゲルハンス細胞前駆細胞が表皮に入っていく際には毛嚢がゲートウェイとして重要な働きを担っていることが明らかになりました。また、毛の再生に重要な幹細胞を有する毛嚢隆起部では、ランゲルハンス細胞前駆細胞の進入を防ぐ別のケモカインが産生されており、毛嚢の部位により樹状細胞の進入を制御されていることが分かりました(図C)。

また、ヒトの疾患においても、毛嚢が残っている脱毛症(円形脱毛症)では、表皮内のランゲルハンス細胞が正常に認められましたが、毛嚢が残っていない脱毛症(瘢痕性脱毛症)では、表皮内のランゲルハンス細胞がほぼ消失していました。ヒトの毛嚢においても、ランゲルハンス細胞を呼び寄せるケモカインはもちろん、円形脱毛症で関与が疑われるケモカインも毛嚢の特定の部位で産生されていることが分かりました。マウスだけでなく、ヒトでも毛嚢が免疫機能を有していることが強く示唆されました。



A: 毛の縦断面。点線が毛嚢を縁取る。赤い細胞がランゲルハンス細胞前駆細胞。
 B: 生体内顕微鏡での白血球の動態を観察。毛の周りに緑の白血球が劇的に集積する。
 C: 毛嚢免疫システムのシエマ。外的刺激に反応して毛はケモカインを産生して樹状細胞などを呼び寄せるが、毛嚢の幹細胞が存在する場所では樹状細胞を寄せ付けなくするケモカインを産生している。

3. 研究の意義

毛嚢には今まで気づかれていなかった免疫機能が備わっていることが分かりました。単なる物理的バリアであると考えられていた毛嚢は、積極的に皮膚の白血球の交通を整理していたのです。毛嚢に新たな存在意義が加わったと言えるでしょう。

皮膚は全身を包む最大の臓器であり、微生物などの外来物質に対して活発な免疫応答が行われています。本研究により、毛嚢がこれらの調節に重要な役割を持っていることが明らかになりました。今後皮膚での炎症、免疫を理解するための重要な基盤となることが考えられます。

4. 今後の発展

本研究では樹状細胞に着目して解析しましたが、毛嚢が呼び寄せるのは樹状細胞だけとは限りません。円形脱毛症や瘢痕性脱毛症ではリンパ球が毛嚢を破壊します。ニキビでは好中球という細胞が毛嚢で炎症を起こします。毛嚢が白血球を動員するメカニズムをコントロールできれば炎症を押さえることが可能となります。

アトピー性皮膚炎や乾癬という皮膚疾患でもリンパ球を主体とした炎症が起きますが、毛嚢が炎症を起こす細胞を呼び寄せている可能性が考えられます。本研究にて明らかになった毛嚢による白血球の交通整理はアトピー性皮膚炎などの皮膚炎症の病態解明に役立ち、将来それを応用した新しい治療法開発の基盤となることが期待されます。

また、様々な感染症を予防するワクチンを接種する場所として、皮膚が最も効果的であることが分かっています。単に感染症と言っても様々なものがあり、予防にはそれぞれの感染症に応じた特有の免疫応答（注8）が必要です。望ましい免疫応答を促すために必要な細胞を呼び、本研究の白血球動員制御機構は、より制御された新規ワクチンの開発戦略に寄与することが期待されます。

5. 特記すべき事項

本研究は、主に以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

文部科学省科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究(S)

研究課題名：天疱瘡抗原に対する中枢性、末梢性免疫寛容機構の解明

2009年4月1日から2014年3月31日 研究代表者：天谷雅行

自己免疫性皮膚疾患である尋常性天疱瘡の標的抗原、デスモグレイン3に対する免疫寛容に関わる皮膚樹状細胞の役割を解析している。

文部科学省科学研究費助成事業（科学研究費補助金）若手研究(A)

研究課題名：ランゲルハンス細胞ニッチェの同定とアンカリングポイントの解析

2009年4月1日から2013年3月31日研究代表者:永尾圭介

皮膚の代表的な樹状細胞であるランゲルハンス細胞がどのように皮膚に呼ばれ、入っていくのか、毛嚢が重要な役割をしていることを明らかにしました。

6. 論文について

“ Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. ”

[外的ストレスに応答して毛嚢はケモカインを産生し、皮膚での樹状細胞の交通を制御する]

著者名

永尾圭介、小林哲郎、茂呂和世、大山学、足立剛也、キタシマ・ユミ・ダニエラ、上羽悟史、堀内圭輔、谷崎英明、椛島健治、久保亮治、Young-hun Cho、Bjoern E. Clausen、松島綱治、末松誠、Glaucia C. Furtado、Sergio A. Lira、Joshua M. Farber、Mark C. Udey、天谷雅行

【用語解説】

(注1) 樹状細胞

獲得した抗原を他の免疫細胞に提示し、免疫応答を司る免疫系の中心的な細胞。

(注2) 毛嚢

毛を産生する皮膚の付属器。哺乳動物の定義の一つである。

(注3) ケモカイン

サイトカイン(免疫・炎症に関与するタンパク質の総称)の一群。白血球を呼び寄せ炎症を起こす。

(注4) ランゲルハンス細胞

表皮に存在する唯一の樹状細胞。皮膚表面の微生物などに対して免疫応答を司る。

(注5) ランゲルハンス細胞前駆細胞

表皮に到達しつつもまだランゲルハンス細胞になる前段階の未熟な細胞。

(注6) ケモカインレセプター(受容体)

免疫細胞表面に存在し、特定のケモカイン刺激を感知することのできる構造。

(注7) 遺伝子発現解析

リアルタイム PCR という手法を使ってケモカインの RNA 発現を解析した。

(注8) 免疫応答

外来もしくは内因性物質を抗原として認識し、誘導される特異的な反応。細胞性免疫や液性免疫(抗体)などがある。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学省記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室（永尾圭介）

TEL：03-5363-3823 FAX：03-5363-3823

Email：nagaok@z8.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課（富田）

TEL: 03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.hosp.keio.ac.jp>