

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		免疫細胞の時間・空間・数量的な全身動態解明に基づく免疫システムの理解			
研究テーマ (欧文) AZ		Understanding of immune system by revealing spatiotemporal regulation of immune cells in the entire body			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)トムラ	ミチオ	研究期間 B	2010 ~ 2012 年
	漢字 CB	戸村	道夫	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	TOMURA	MIHCIO	研究機関名	京都大学医学部
研究代表者 CD 所属機関・職名		戸村道夫・京都大学医学研究科次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点・特定准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>免疫細胞の全身動態情報を加え、免疫系を一つの統一された高次機能システムとして理解することで、疾患治療に繋がる新しい概念の提唱を目指し研究を行った。皮膚を介した外来タンパク質抗原感作は、全身性のアレルギー及び喘息を引き起こすため、そのメカニズム解明は重要である。皮膚からリンパ節に抗原情報を運搬する樹状細胞は、その恒常性維持における重要性から、機能に加え生体内での動態が解析されてきた。しかし、正常状態、更に炎症下での樹状細胞の移動及びタンパク抗原の皮膚からリンパ節への運搬の時間空間的な制御の詳細は不明なままである。我々は、光により変色するカエデマウスを用いて、皮膚、及びリンパ節の樹状細胞をマークし一定時間後に解析することで、皮膚及びリンパ節における入れ替わり、皮膚から所属リンパ節への移動、及びリンパ節から他の臓器への移行、と多面的な動態解析を行った。その結果、正常状態においても、皮膚樹状細胞の各サブセットは各々、独自の速度で入れ替わり及び移動しており、その速度は、CD103⁺真皮樹状細胞 > CD103⁻真皮樹状細胞 > 表皮ランゲルハンス氏細胞の順であること、しかし、これらの皮膚樹状細胞はリンパ節に移行後は下流のリンパ節にはほとんど移行せずリンパ節内で細胞死にいたることを示した。更に、起炎症物質の塗布によって、定常状態の約 10 倍の CD103⁻真皮樹状細胞が一過性に所属リンパ節に移行すること、皮膚に物理的刺激を与えタンパク抗原を塗布すると、CD103⁻真皮樹状細胞の移動が促進されタンパク抗原をリンパ節に運搬することを明らかにした。当研究は、定常状態から炎症時に至る樹状細胞動態の劇的な変化と抗原運搬を目に見える形で示し、外来抗原の皮膚を介する感作メカニズムの時空間的制御の理解を大きく前進させた。また、樹状細胞の生理的な役割を解析するための新しい評価系としてのカエデマウスの可能性を示した。</p>					
キーワード FA	蛍光タンパク質	イメージング	カエデマウス	樹状細胞	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

We have attempted to understand immune response as highly dimensional system by adding spatiotemporal regulation of immune cells in the entire body, and propose novel concepts leading to regulate immune syndrome. Sensitization of exogenous antigens via skin causes allergy and asthma, thus clarification of mechanism of sensitization via skin is needed.

Because of the crucial role of skin-dendritic cells (DC) in antigen-carry from skin to the draining LN. Their function and also dynamics have been clarified. However, DC movement and exogenous protein antigen-carry from skin to the draining LN under steady state and pathophysiological condition are remains unknown.

We used photoconvertible protein "Kaede" transgenic mice, and marked cells in skin or draining LN by changing color of Kaede from green to red by exposure to violet light. Then we visualized skin-derived DC dynamics by analyzing replacement and migration after marking cells.

We found that each skin-derived DC subset replaced and migrated at distinct rate (CD103⁻dermal DCs > CD103⁺dermal DCs > epidermal Langerhans cells). After immigrated to the draining LN, only a few skin-derived DCs egresses to the down-stream LN and they replaced in the draining LN without egress by apoptosis. After irritant skin painting, almost 10 times of CD103⁻dermal DC migrated to the draining LN transiently compared with that in the steady state. In addition, mechanical stress by tape stripping with protein antigen painting revealed that migration of CD103⁻dermal DCs induced much more than other subsets and CD103⁻dermal DC was responsible cells for exogenous antigen carry.

In this research, we progressed understanding of mechanism underlying exogenous antigen sensitization via skin by visualizing spatiotemporal regulation of skin-derived DC dynamics in the steady state and drastic changes of their dynamics from steady state to inflammatory state. We also demonstrated the possibility and capacity of novel system for monitoring cell movement by Kaede-Tg mice for analyzing roles of DC function.