

表3. 症例まとめ2

8. CsA投与開始	5.3 ± 3.3日 (皮疹出現後)	26例
9. CsA投与期間	12.7 ± 4.2日 (4~25日)	
10. 投与方法と量	註注	
	内服 of Tube	
	8例	20例
	1~5	3~10 mg/kg/day
11. ステロイドの併用	あり	9例、なし 13例、不明 5例
12. 合併症	あり	13例、なし 20例、不明 2例
	血球減少 6例、敗血症 11例、静脈血栓症 1例、呼吸器障害 2例、肝障害 2例	
13. 転帰	死亡	1例、生存 27例
14. 後遺症	3例	(粘膜障害、角膜障害、脱毛)
15. 効果		
	皮疹進行停止	30.9 ± 8.1h (21症例 すべて48時間以内)
	再上皮化	11.4 ± 3.8日 (18症例 5~18日)

CsA 治療は単独投与例 13 例、ステロイド併用例 13 例、不明 5 例であった。CsA の効果については、投与開始後の皮疹の進行停止は  $30.9 \pm 8.1$  時間と短く、21 症例すべてで 48 時間以内であった。皮膚再上皮化は 18 症例で  $11.4 \pm 3.8$  日 (5~18 日) であった。

合併症はあり 13 例、梨 20 例、不明 2 例であった。合併症の内訳としては、血球減少 6 例、敗血症 11 例、静脈血栓症 1 例、呼吸器障害 2 例、肝障害 2 例であった。転帰は死亡 1 例、生存 27 例であった。後遺症としては、3 例 (粘膜障害、角膜障害、脱毛) が報告された。

#### D. 考察

TEN に対する治療法の一つとして CsA の報告があり、文献的にその有用性について検討を行なった。1) これまでの論文報告からは 1 編を除き、症例報告のみであった。また、厳密な比較試験の報告は存在しなかった。2) CsA については、単独使用例だけでは

なく、ステロイド薬や他の免疫抑制薬を併用している症例もあったため、CsA の有用性についての評価は難し<sup>年齢</sup>い。3) 転帰としては死亡 1 例と少なく、皮疹進行停止や再上皮化が比較的早い傾向があった。4) CsA は GVHD の治療に使用されており、その作用機序としては、T 細胞の選択的抑制、アポトーシス抑制、サイトカイン産生抑制などがあげられている。

#### E. 結論

CsA は TEN の治療薬の選択肢の一つとなる可能性があるが、現時点ではエビデンスが乏しい。その有効性については、今後比較試験などによる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表 (平成 18 年度)

##### 1. 論文発表

原著

1. Ichikawa K, Ito R, Kobayashi Y, Aihara M, Osuna H, Aihara Y. A pediatric case of anaphylaxis and chemical mediators' levels caused by Matsutake mushroom (*Tricholoma matsutake*) ingestion. *Allergology International* 55:85-88, 2006

2. Ito S, Anze M, Ichikawa K, Aihara Y, Yokota S. Kawasaki disease after burn. *Eur J Pediatr* 165:340-341,2006
3. Ito S, Nakamura T, Kurosawa R, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Aihara Y, Yokota S. Glomerulonephritis in children with mixed connective tissue disease. *Clin Nephrol.* 2006 66:160-165.
4. Harada T, Machida H, Ito S, Aihara Y, Yokota S. Henoch-Schonlein purpura presenting duodenal involvement similar to superior mesenteric artery syndrome in a girl. *Eur J Pediatr.* 2006 Sep 29;
5. Ito S, Okuyama K, Nakamura T, Tetanishi JI, Saito K, Matsumoto M, Fujimura Y, Aihara Y, Yokota S. Intravenous gamma globulin for thrombotic microangiopathy of unknown etiology. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct 21
6. Aihara Y, Ito R, Ito S, Takahashi S, Yokota S. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisolone. *Pediatrics* Inter (in press)
- 総論
1. 相原雄幸. マイコプラズマ感染症とStevens-Johnson症候群 皮膚科診療プラクティス19 薬疹を極める 塩原哲夫編集 文光堂 2006年5月 p 235-239
2. 相原雄幸 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの診断と対処法. 小児科臨床増刊 小児アレルギー学の新しい展開 59 : 1394-1402, 2006
2. 学会発表
1. Aihara M, Nakamura K, Watanabe C, Mitani N, Aihara Y, Ikezawa Z. Drug-induced hypersensitivity syndrome in Japan. An analysis of 118 Cases studied for HHV-6 reactivation. 5th International Conference on HHV-6&7. Balcerona, SPAIN. April 30th-May3rd, 2006.
2. 相原雄幸. 教育講演 食物依存性運動誘発アナフィラキシー第 18 回日本アレルギー学会春季 2006. 6. 1 東京 京王プラザホテル
- H. 知的所有権の出願・登録状況 (予

定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

皮膚付属器を有する培養皮膚の作製

分担研究者 岸本治郎 資生堂ライフサイエンスセンター

**研究要旨** これまで、上皮と真皮の相互作用に着眼点をおいた、細胞移植による毛包を始めとする皮膚付属器官の再生を目指した基盤研究を進めてきた。本年度は、ヒト毛乳頭細胞培養法の培地の検討をさらに進め、低血清の線維芽細胞培養用培地 MDHFⅢ培地での長期継代培養を行った。また、Wnt 経路の擬似活性化剤 BIO (GSK-3beta inhibitor 9) の添加により、毛乳頭マーカー遺伝子の発現が亢進されることを見出した。これらの結果から、MDHFⅢ培地に BIO を添加した培養方法により、毛包誘導能を維持したヒト毛乳頭細胞を効率的に、かつ大量に得ることが可能となることが示唆された。

**A. 研究目的**

本研究の目的は術後のQOL向上を目指して、毛髪を始めとする皮膚付属器官を有する自己培養皮膚作製技術を確立することである。これまでに、マウス毛乳頭細胞とヒト上皮細胞をヌードマウス背部皮膚に細胞移植することで不完全ながらヒト様の形態と毛包特異的な分子マーカーを発現するキメラ毛包の再生を報告してきた。さらなる進化に向けて、誘導能を有するヒト毛乳頭細胞の培養法確立を目標に研究を進めてきた。今年度は、愛媛大より供給を受けた線維芽細胞培養用低血清培地のヒト毛乳頭細胞のマーカー遺伝子発現に及ぼす影響について、Wnt 経路の擬似活性化剤 BIO の効果

も含めて検討したので報告する。

**B. 研究方法**

1. ヒト毛乳頭細胞の単離 HAB 研究機構より倫理委員会の承認を得て供給された頭皮組織から、Tobin らの方法に準じて、毛包を単離し、次いで毛乳頭を実体顕微鏡下で単離した。
2. ヒト毛乳頭細胞の培養 35mm 培養シャーレ中に単離した毛乳頭細胞を移し (non-collagen coated)、DMEM 培地 (10%FBS, 抗生剤, human EGF 10ng/ml) あるいは完全 MDHFⅢ培地中 (基礎培地 +10%FBS, 抗生剤, 最終濃度 human EGF 10ng/ml, basic FGF 2ng/ml) で

1 週間静置培養を線維芽細胞の培養法に従い実施した。その後、2-3 日おきに培地を交換し、80%コンフルエントを目安にトリプシン処理で剥がし、細胞数が4倍となるよう播種して継代培養を行った。BIOは0.5mMの濃度で添加した。継代培養時にコールターカウンターを用いて細胞数を計測し、倒立型顕微鏡で細胞形態の観察と写真撮影を行った。

3. 発毛誘導因子の発現の検討 方法：ヒト DP 培養細胞を2. と同様に6well plateに播種し、80%コンフルエント時にDPからtotal RNAを抽出してRT-PCR反応後、ライトサイクラー(ロシュ製)により内部標準のGAPDH、および各種遺伝子の特異的なプライマーを用いて定量PCRを行って、発現量を比較した。

## C. 研究結果

1. MDHFⅢ培地のヒト毛乳頭細胞の増殖に及ぼす影響 完全MDHFⅢ培地(10%FBS)はDMEM培地(10%FBS)で継代培養した場合に比べて増殖速度が早く、継代9代目において細胞は $10^{10}$ から $10^{11}$ に達した(図1)。DMEM培地(10%FBS)で培養した場合は、継代9代目でほとんど増殖が停止した。継代4代目では培地条件による細胞形態の違いは明らかでないが、DMEM培地(10%FBS)で9代目まで培養した場合は、細胞が扁平化する現象が観察された(図2)。また、MDHFⅢ培地にBIOを加えて培養した場合、加えない場合と比

較して増殖速度は低下するものの(図1)、初代培養時に観察される三角形のコンパクトな細胞の数が多い傾向であった。

2. BIOの毛乳頭マーカー遺伝子の発現に与える影響 発毛初期に毛乳頭細胞で誘導されてくることがよく知られている転写因子のLEF-1、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるバーシカン、各種組織の未分化マーカーとして知られ成長期の毛乳頭で高発現するアルカリフォスファターゼの発現発現に及ぼすBIOの影響を調べた。結果、LEF-1、バーシカン、アルカリフォスファターゼいずれの発現も亢進されることが分かった。これら遺伝子の発現は、BIO添加の有無に依らず、継代が進むと低下する傾向であった。一方、毛包誘導に対して抑制的に作用することが知られているBMP4の発現は、BIOを添加して培養した場合、継代が進むに従い著しく増加する傾向が認められた(図3)。

## D. 考察

細胞移植によるヒト毛包の再構成、再生には、毛包誘導能を維持したヒト毛乳頭細胞の数を確保することが、必須の条件であると考えられている。毛乳頭細胞は増殖と共に誘導能を消失することが知られており、細胞数の確保と誘導能の維持、これら二つの条件は相反するものと考えられている。通常のヒト毛乳頭細胞の培養では、機械的な方法で単離した毛乳頭組織から細胞がアウトグロースするのを、1週間以上を待た

なければいけない。さらに、ヒト毛乳頭細胞は皮膚真皮線維芽細胞と比較して倍化時間が非常に長く、なかなか細胞が増えないことが難点とされていたが、本培地の使用により、短時間でかつ長期継代培養の可能性が期待される。マウス毛乳頭細胞において、Wnt 経路の活性化によりバーシカン発現が高く保たれ、毛包誘導能も維持されることが分かっている。ヒト毛乳頭細胞においても、バーシカンを始めとして、LEF-1、アルカリフォスファターゼなど毛乳頭マーカー遺伝子の発現が BIO の添加により亢進することから、Wnt 経路の活性化はヒト毛乳頭細胞の誘導能の維持にも効果があると期待される。また、器官形成には促進と抑制の両方が働くことが必要と考えられることから、毛包誘導に抑制的に作用する BMP4 の発現亢進も、BIO による毛包誘導能維持に関連しているものと考えられる。毛乳頭は凝集性が強く、凝集させた状態でより活性化された状態になると考えられている。昨年報告した通り、スフェロイドと単層培養で LEF-1 とバーシカンの遺伝子発現に差が認められる。従って、MDHFⅢ培地に BIO や Wnt リガンドなど Wnt 経路の活性化因子を添加して単層培養を行って細胞数を確保し、誘導能を高めるためにスフェロイドを形成させた後に移植することで、ヒト毛包の再構築や再生がより効率的に行える可能性が考えられる。

E. 結論 MDHFⅢ培地に BIO を添加して培

養することで、従来と比べ毛包誘導能の維持が期待されるヒト毛乳頭細胞が得られることは、非常に意義深いと考えられる。さらに検討を進め、長期継代培養したヒト毛乳頭細胞が、実際に誘導能を維持しているか、マウスへの移植実験などを通して検証を進める必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 18 年度）

#### 1. 論文発表

1. Soma T, Ishimatsu-Tsuji Y, Tajima M, Kishimoto J. Runx1 transcription factor is involved in the regulation of KAP5 gene expression in human hair follicles. *J Dermatol Sci.* 41:221-224. 2006
2. Ehama R., Ishimatsu- Tsuji Y., Ideta R., Soma T., Yano K., Kawasaki C., Suzuki# S., Shirakata\* Y., Hashimoto\* K., Matsuzaki Y., Kouike H. and Kishimoto J. Generation of human hair follicles by cellular grafting of keratinocytes from glabrous skin. *J. Invest. Dermatol.* Revised for acceptance.

#### 2. 学会発表

1. Fujiwara S, Kishimoto J: In vitro generation of human somatic cellular mass composed of dermal papilla cells and keratinocytes with GSK-3  $\beta$  inhibitor using hanging drop culture system. 12<sup>th</sup> annual EHRS

conference June. 29- July. 1, 2006, London,  
United Kingdom

Workshop」 2006 年 7 月 ロンドン(英国)

3. 講演・シンポジスト

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を

1. 岸本治郎：細胞移植による毛髪再生の可能性含む)

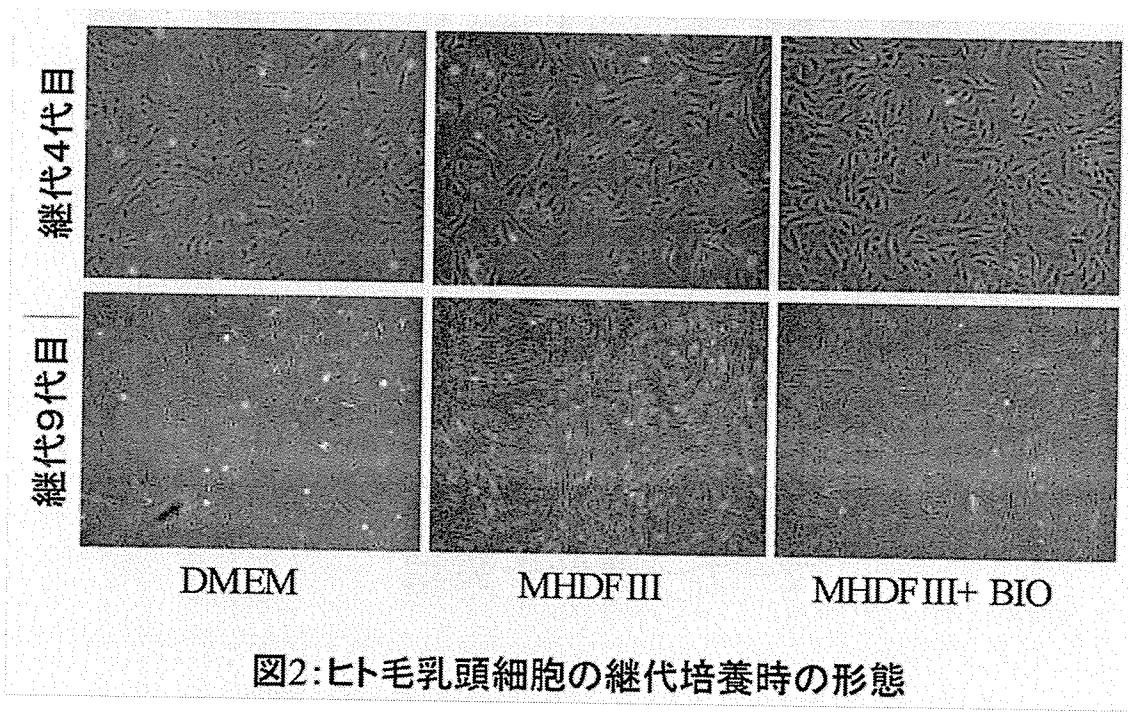
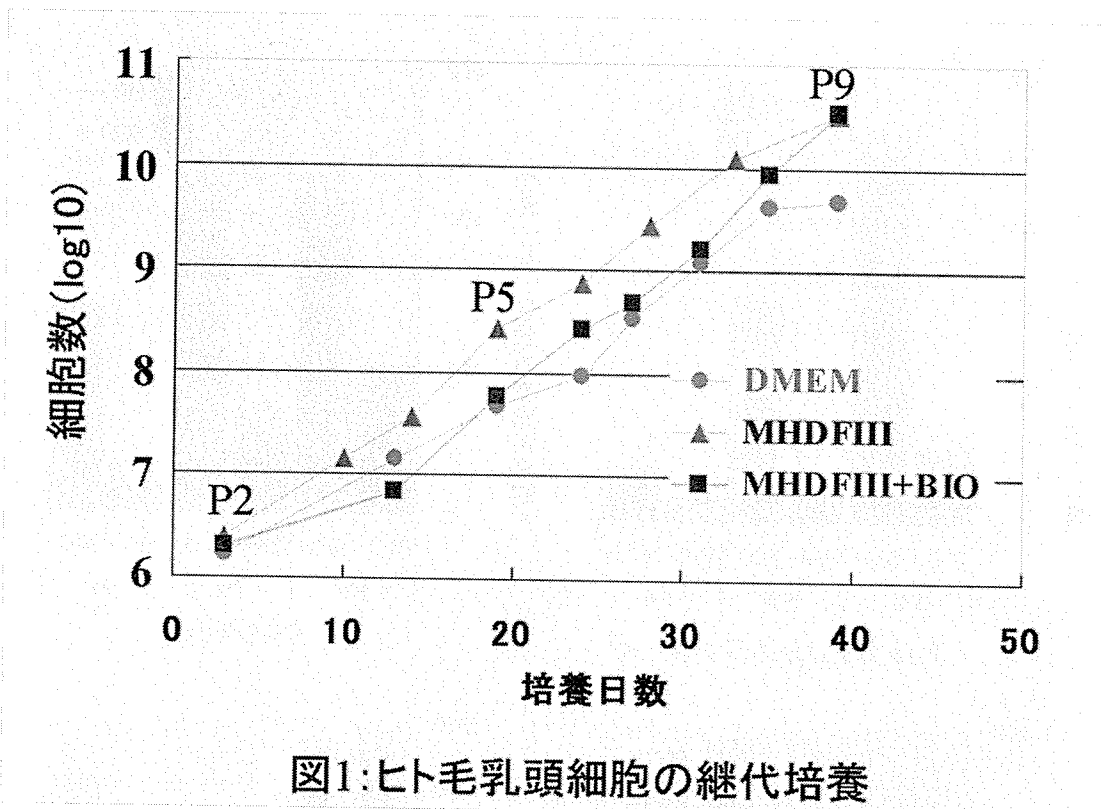
「皮膚基礎研究クスターフォーラム第1回教育セミナー」  
2006年6月 東京

1. 特許取得  
なし

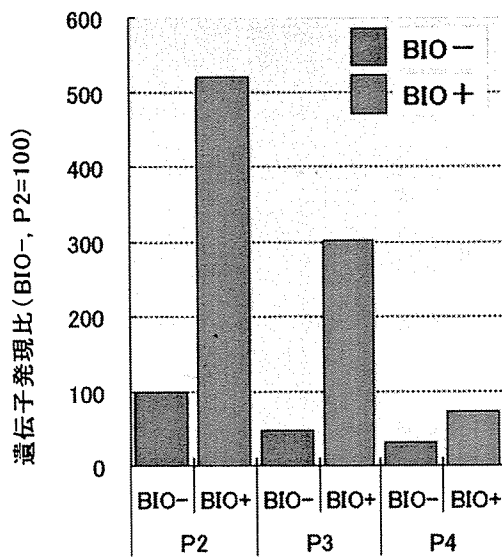
2. 実用新案登録

2. 藤原重良、岸本治郎：Versican and Wnt,  
EMI Signals from Dermal Papilla Cells.  
「European Hair Research Society

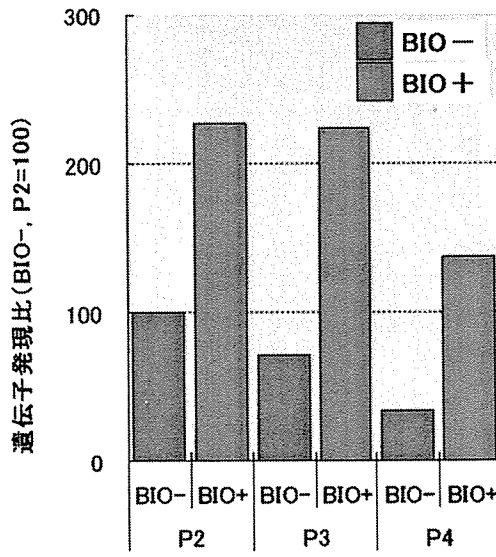
なし  
3. その他  
なし



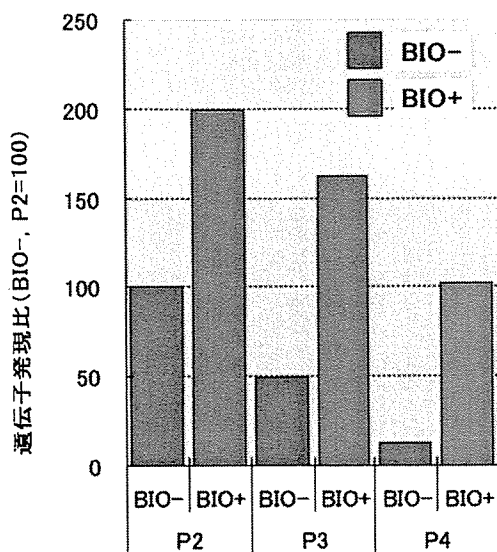




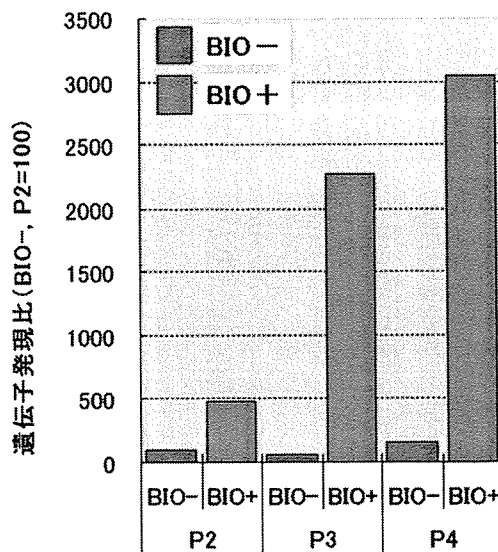
アルカリフォスファターゼ



パーシカン



Lef-1



BMP-4

図3: 継代培養におけるヒト毛乳頭細胞の  
マーカー遺伝子発現

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

羊膜を用いた新しい三次元培養皮膚の開発に関する研究

分担研究者 白方裕司 愛媛大学大学院医学系研究科  
附属再生医療研究センター 講師

研究要旨 培養皮膚移植の有効性についてはすでに報告してきたが、培養表皮シートの場合、その生着性が低いことが問題となっている。表皮真皮を有する三次元培養皮膚は基底膜がある程度保持されていることを明らかにしているが、正常皮膚と比較すると脆弱である。昨年度に正常皮膚により近い新しい三次元培養皮膚として、羊膜付き三次元培養皮膚を開発した。生着性に関してマウスへの移植実験を行い、in vivo における有用性を検討した。

A. 研究目的

難治性・再発性皮膚潰瘍に対する培養皮膚法の有効性が示されてきている。培養皮膚はその構成細胞により数種類に分類される。培養表皮シートは角化細胞のみを重層化させたもので、臨床応用はかなり実施されている。我々の臨床応用例においては、生着率が低く、周囲からの上皮化はみられるものの、潰瘍中心部での生着がみられることは少なく、繰り返しの移植が必要である。これは、基底膜の成分を欠いていることによると思われる。培養皮膚移植の有効性をあげるためには生着性の向上が不可欠である。培養皮膚のなかで、最も高度なものが三次元培養皮膚である。我々は、自己三次

元培養皮膚の作製法を確立し、組織学的に基底膜が保持されていることを既に報告している。しかしながら、三次元皮膚は生着性の向上が認められたが、いまだ正常皮膚のレベルには達していない。その原因としては、基底膜の形成が充分ではないことが示唆されている。正常皮膚により近い、基底膜を十分に有する新たな三次元培養皮膚として羊膜付き三次元皮膚を開発してきた。本年度はその組織学的特徴とマウス移植実験による in vivo での有効性について検討を加えた。

B. 研究方法

正常ヒト線維芽細胞をコラーゲンゲル中で

培養し、5日間静置培養した。5日目に足場となる羊膜をゲルの上に密着させさらに1日間静置培養した。翌日、正常ヒト角化細胞を羊膜の上に播種した。2日後に空気に曝露することにより重層化させた。経時的にサンプルを採取し、組織学的に検討した。In vivo における有効性の検討に関しては、空気曝露後7日目の羊膜付き三次元皮膚をヌードマウスの背部に移植した。移植後2週目目に組織を採取し、HE染色にて形態を観察し、免疫染色にて基底膜、表皮細胞間蛋白、ケラチンの発現を検討した。さらに基底膜部を電子顕微鏡にて観察した。

### C. 研究結果

HE染色所見では、従来の三次元培養皮膚は基底細胞が不揃いで、角化細胞の形態が分化しやすい傾向が見られた。新しい三次元培養皮膚は基底細胞がコンパクトであり、その配列は正常皮膚により近いものであった。また、この形態は空気曝露後21日まで維持されていた(図1)。免疫組織学的検索では、羊膜付き三次元皮膚はケラチン10の発現は弱く、ケラチン6はほぼ全層に発現していた。E-カドヘリン、デスモグレイン1、デスモグレイン3は良好に発現しており、正常皮膚と比較すると遜色なく発現していた。4型コラーゲン、7型コラーゲン、ラミニン5、インテグリン $\alpha$ 6、インテグリン $\beta$ 4は羊膜付き三次元皮膚では基底膜部に線状に発現し、その発現は正常皮膚に非常に近いものであった。電子顕

微鏡所見では羊膜付き三次元皮膚は線状に lamina densa が観察されたが、従来の三次元皮膚では線状の lamina densa はほとんど認めなかった。In vivo においては、羊膜付き三次元培養皮膚はほぼ全生着し、従来の三次元皮膚と比べると生着性が向上している印象を得ることができた。組織学的には基底細胞層はコンパクトであり、細胞は均一で、状態は良好であると思われた。基底膜を電子顕微鏡的に検索した結果、ヘミデスモゾームは良好に発達しており、基板も線状に認められたが、従来の三次元培養皮膚では基底膜部の発達は不良であった(図2)。

### D. 考察

自己三次元培養皮膚の作製は複雑で、繊維芽細胞と角化細胞をともに用意する必要があるため、作製は培養表皮シートと比較すると労力・手間・費用を要する。しかしながら、その点を考慮しても、生着性が良いことは治療効果・期間、ひいては治療費用の面で優位であるといえよう。生着性が良いことは、おそらくは基底膜の成分が保持されていることによると思われる。しかし、これまでの解析により、基底膜の成分は不十分であり、時に表皮真皮境界部で裂隙を生じる。今回の研究において、羊膜付き三次元皮膚は基底膜の蛋白が十分に発現し、重層化開始から7日後には線状の基板の形成が確認できた。羊膜は元々基底膜成分を有しているため、羊膜を用いた三次

元皮膚は十分に基底膜構成成分を保持していると思われる。これらの結果は、基底膜の形成が不完全な表皮水疱症に対して、羊膜付き三次元皮膚がより有効である可能性を示唆している。また、in vivoでの有効性を検討する目的でマウスへ移植したところ、良好に生着し、基底膜の発達も十分で合った。すなわち、この新しい羊膜付き三次元皮膚はヒトへの臨床応用においても有効であることが期待される。

#### E. 結論

羊膜付き三次元培養皮膚は十分に発達した基底膜を有し、in vivoにおいても有効であると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表（平成18年度）

1. Yang L, Yamasaki K, **Shirakata Y**, Dai X, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Hanakawa Y, Sayama K, Hashimoto K: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 42:111-9, 2006
2. Dai X, Sayama K, Yamasaki K, Tohyama M, **Shirakata Y**, Hanakawa Y, Tokumaru

S, Yahata Y, Yang L, Yoshimura A, Hashimoto K: SOCS1 negative feedback of STAT1 activation is a key pathway in the dsRNA-induced innate immune response of human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 126:1574-81, 2006

3. Yahata Y, **Shirakata Y**, Tokumaru S, Yang L, Dai X, Tohyama M, Tsuda T, Sayama K, Iwai M, Horiuchi M, **Hashimoto K**: A novel function of angiotensin II in skin wound healing: Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via HB-EGF-mediated EGF receptor transactivation. *J Biol Chem* 281:13209-16, 2006.
4. Yang L, **Shirakata Y**, Shudou M, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hamuro J, Hashimoto K: New skin-equivalent model from de-epithelialized amnion membrane. *Cell Tissue Res* 326:69-77, 2006.
5. Sayama K, Hanakawa Y, Nagai H, **Shirakata Y**, Dai X, Hirakawa S, Tokumaru S, Tohyama M, Yang L, Sato S, Akira S, Hashimoto K: TAK1 is essential for differentiation and the prevention of apoptosis in epidermis. *J Biol Chem.* 281:22013-20, 2006.

6. Shiraishi K, Yamasaki K, Nanba D, Inoue H, Hanakawa Y, **Shirakata Y**, Hashimoto K, Higashiyama S: Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 is a major target of promyelocytic leukemia zinc-finger-mediated melanoma cell growth suppression. *Oncogene* 26:339-48, 2007.
7. **Shirakata Y**, Kishimoto J, Tokumaru S, Yamasaki K, Hanakawa Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 45:69-72, 2007.
- 学会発表
1. **Y Shirakata**, X Dai, S Tokumaru, Y Hanakawa, M Tohyama, L Yang, K Sayama, and K Hashimoto : PPAR $\gamma$ /C/EBP $\alpha$  signaling pathway plays a key role in 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced keratinocyte differentiation. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
2. S Tokumaru, **Y Shirakata**, Y Hanakawa, X Dai, K Kameda, M Tohyama, K Sayama, K Hashimoto: hBD1-induced keratinocyte migration is mediated through HB-EGF/EGFR transactivation mechanism. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
3. L Yang, K Yamasaki, **Y Shirakata**, X Dai, S Tokumaru, M Tohyama, Y Hanakawa, K Kameda, K Sayama, K Hashimoto: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal human keratinocytes. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
4. K Shiraishi, **Y Shirakata**, K Yamasaki, Y Hanakawa, S Higashiyama, K Hashimoto: Pbx1 is a major target of PLZF-mediated melanoma cell growth suppression. The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Philadelphia, Pennsylvania, May4-6, 2006
5. **Y. Shirakata**, X. Wang, L. Yang, M. Tohyama, S. Tokumaru, K. Sayama, K. Hashimoto: Keratinocyte growth factor has an anti-apoptotic effect on UVB-irradiated normal human keratinocytes. The 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Paris, France, Sep 7-9, 2006
- G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

図2: 羊膜付き三次元皮膚の組織学的所見

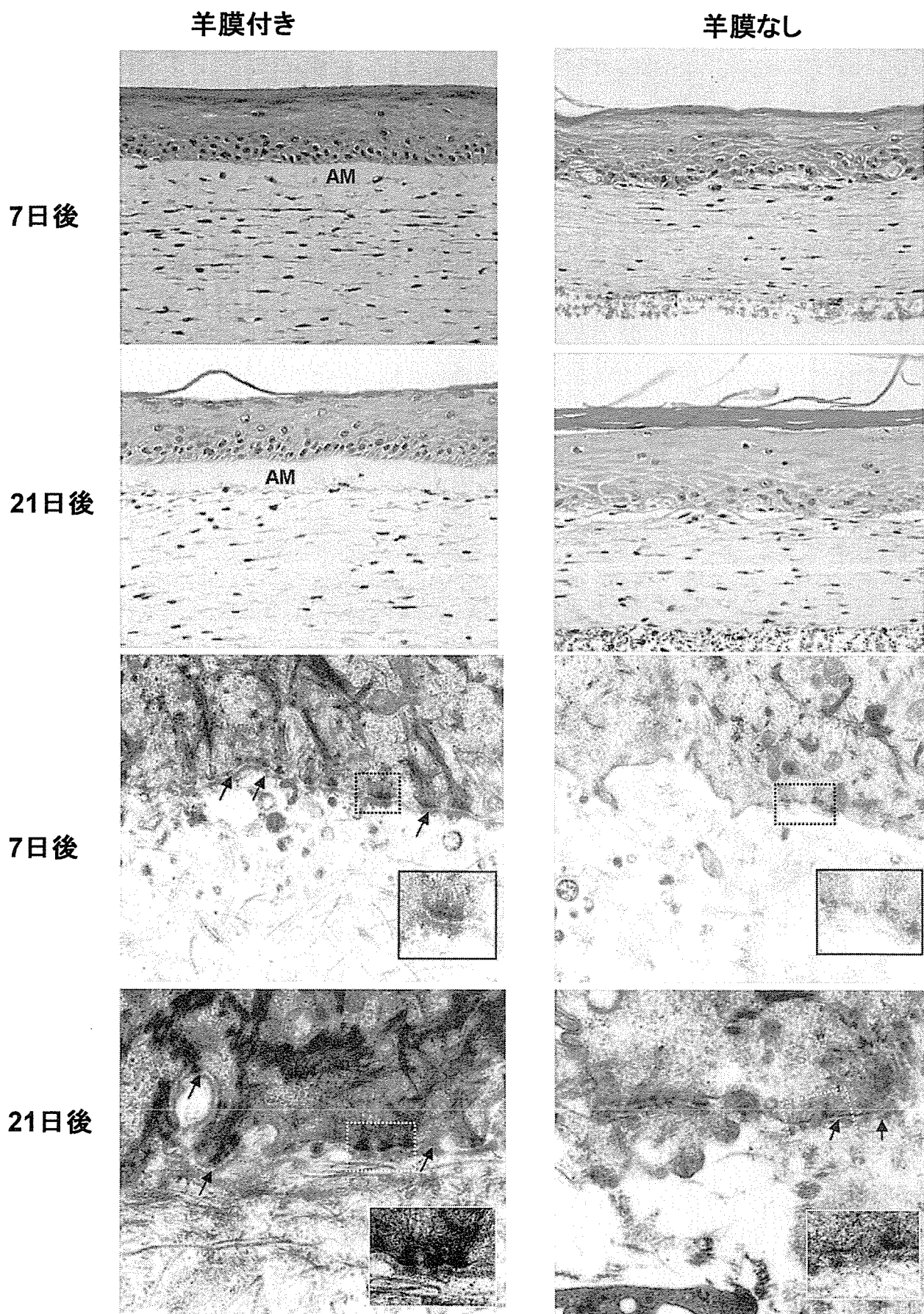
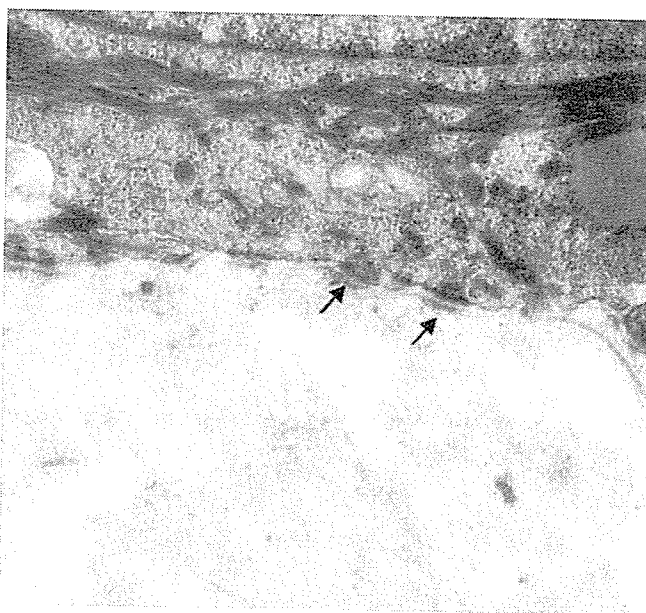
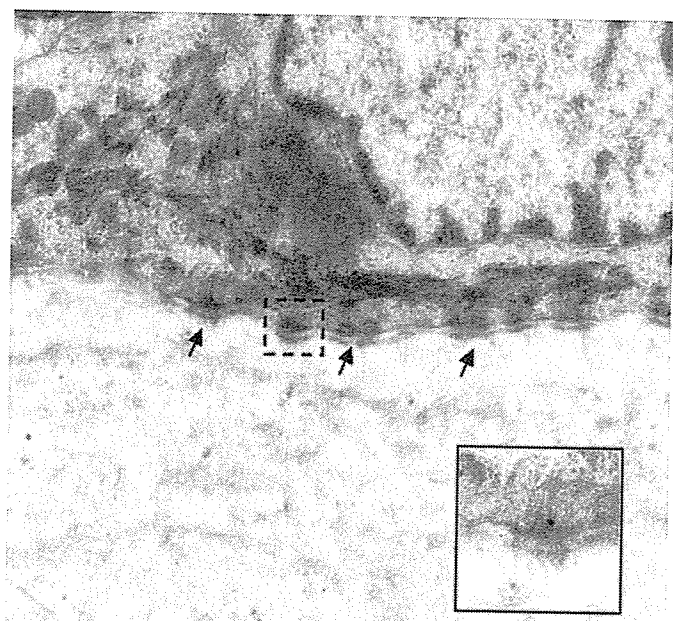
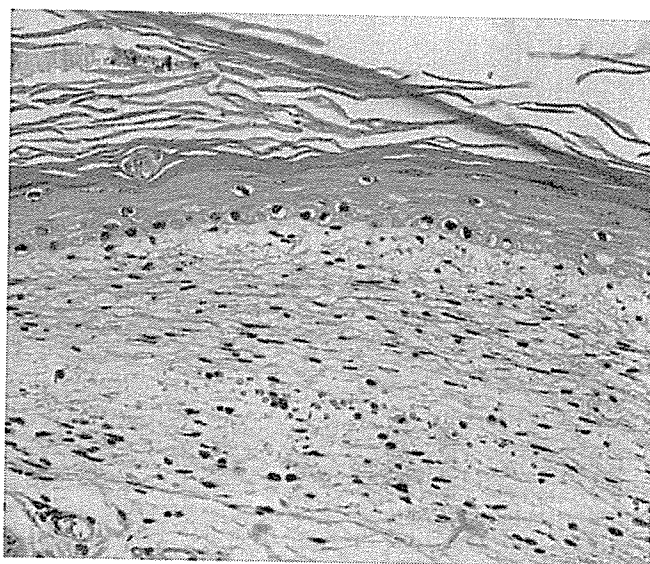
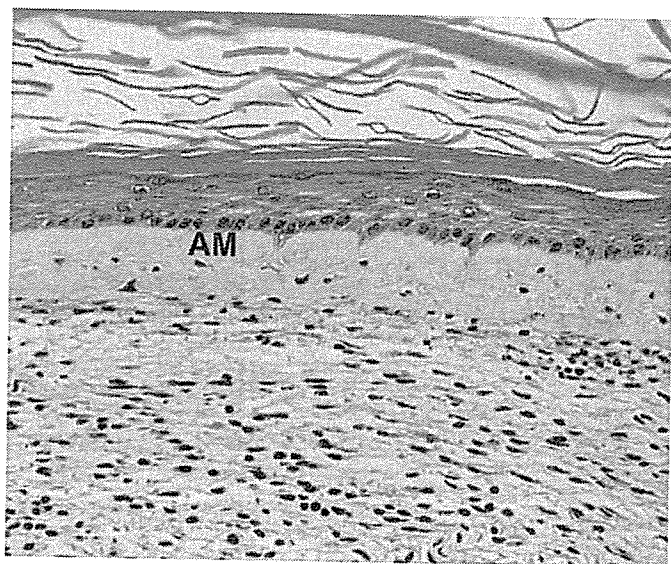


図2: 羊膜付き三次元皮膚のマウスへの移植2週後

羊膜付き

羊膜なし





### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者：橋本公二

Nanba D, Kinugasa Y, Morimoto C, Koizumi M, Yamamura H, Takahashi K, Takakura N, Mekada E, Hashimoto K, Higashiyama S: Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation. *Biochem Biophys Res Commun* 350:315-21, 2006

Shirakata Y, Kishimoto J, Tokumaru S, Yamasaki K, Hanakawa Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: Epiregulin, a member of the EGF family, is over-expressed in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 45:69-72, 2007

Shiraishi K, Yamasaki K, Nanba D, Inoue H, Hanakawa Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 is a major target of promyelocytic leukemia zinc-finger-mediated melanoma cell growth suppression. *Oncogene* 26:339-48, 2007

Cao F, Hata R, Zhu P, Ma YJ, Tanaka J, Hanakawa Y, Hashimoto K, Niinobe M, Yoshikawa K, Sakanaka M: Overexpression of SOCS3 inhibits astroglialogenesis and promotes maintenance of neural stem cells. *J Neurochem* 98:459-70, 2006

Yang L, Shirakata Y, Shudou M, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hamuro J, Hashimoto K: New skin-equivalent model from de-epithelialized amnion membrane. *Cell Tissue Res* 326:69-77, 2006

Sayama K, Hanakawa Y, Nagai H, Shirakata Y, Dai X, Hirakawa S, Tokumaru S, Tohyama M, Yang L, Sato S, Shizuo A, Hashimoto K: Transforming growth factor-beta-activated kinase 1 is essential for differentiation and the prevention of apoptosis in epidermis. *J Biol Chem* 281:22013-20, 2006

Niiya H, Lei J, Guo Y, Azuma T, Yakushijin Y, Sakai I, Hato T, Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M: Human herpesvirus 6 impairs differentiation of monocytes to dendritic cells. *Exp Hematol* 34:642-53, 2006

Dai X, Sayama K, Yamasaki K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Yang L, Yoshimura A, Hashimoto K: SOCS1-negative feedback of STAT1 activation is a key pathway in the dsRNA-induced innate immune response of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 126:1574-81, 2006

Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Dai X, Tohyama M, Tsuda T, Sayama K, Iwai M, Horiuchi M, Hashimoto K: A novel function of angiotensin II in skin wound healing. Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor-mediated EGF receptor transactivation. *J Biol Chem* 281:13209-16, 2006

Komatsuzawa H, Ouhara K, Yamada S, Fujiwara T, Sayama K, Hashimoto K, Sugai M: Innate defences against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infection. *J Pathol* 208:249-60, 2006

Tohyama M, Hashimoto K: HHV-6 and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Nippon Rinsho* 64:476-9, 2006

藤山幹子、橋本公二：薬剤過敏症症候群(DIHS)の新しい展開 臨床皮膚科 60:32-5, 2006

藤山幹子、橋本公二：薬剤過敏症症候群(DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome) 日本醫事新報 4275:62-6, 2006

Yang L, Yamasaki K, Shirakata Y, Dai X, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Hanakawa Y, Sayama K, Hashimoto K.: Bone morphogenetic protein-2 modulates Wnt and frizzled expression and enhances the canonical pathway of Wnt signaling in normal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 42:111-9, 2006

分担研究者：岡野栄之

Ozawa Y, Nakao K, Shimazaki T, Shinmura S, Kurihara T, Ishida S, Yoshimura A,

Tsubota K, Okano H: SOCS3 is required to temporally fine-tune photoreceptor cell differentiation. *Dev Biol* in press

Jomphe C, Lemelin PL, Okano H, Kobayashi K, Trudeau LE: Bidirectional regulation of dopamine D2 and neurotensin NTS1 receptors in dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci* 24:2789-800, 2006.

Kaneko N, Okano H, Sawamoto K: The role of cholinergic system in regulating survival of new neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb. *Genes to Cells* 11: 1145-59, 2006.

Yamashita T, Deguchi K, Sawamoto K, Okano H, Kamiya T, Abe K: Neuroprotection and neurosupplementation in ischaemic brain. *Biochem Soc Trans* 34 (Pt 6):1310-1312, 2006.

Yamashita T, Popivanova BK, Guo J, Tonchev AB, Kotani S, Wakayama T, Iseki S, Sawamoto K, Okano H, Fujii C, Mukaida N: Implication of 'Down syndrome cell adhesion molecule' in adult neurogenesis of monkey hippocampus after ischemia. *Hippocampus* 16: 924-35, 2006.

Terakawa M, Sato S, Ashida H, Okano H, Obara M: Integrity of plasmid deoxyribonucleic acid after application of laser-induced stress waves used for gene transfection. *Jpn J Appl Phys* 45: pp. L768-9, 2006.

Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, Kishino A, Kikuchi K, Shibata S, Okano HJ, Ikegami T, Moriya A, Konishi O, Nakayama C, Kumagai K, Kimura T, Sato Y, Goshima Y, Taniguchi M, Ito M, He Z, Toyama Y, Okano H: A selective Sema3A-inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord. *Nat Med* 12:1280-9, 2006.

Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, Kushida M, Nakao S, Niioka M, Watanabe T, Okano H, Matsuzaki Y, Shiota G, Okazaki I: Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology*