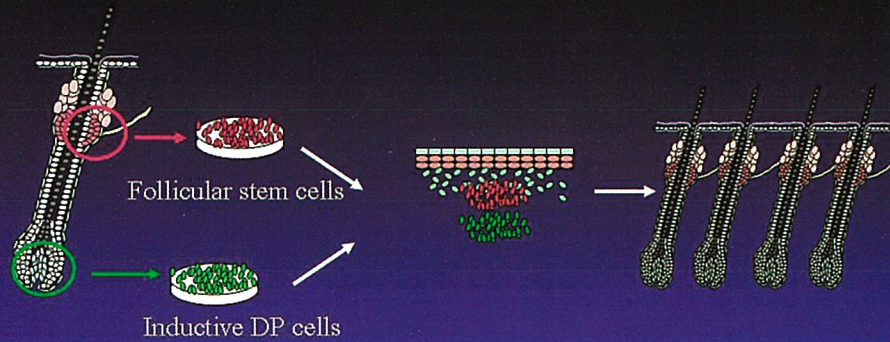


Potential hair Induction / multiplication scheme



Dissection and proliferation of follicular stem and mesenchymal papilla and maintain differentiate / inductive ability → not easy, but may possible

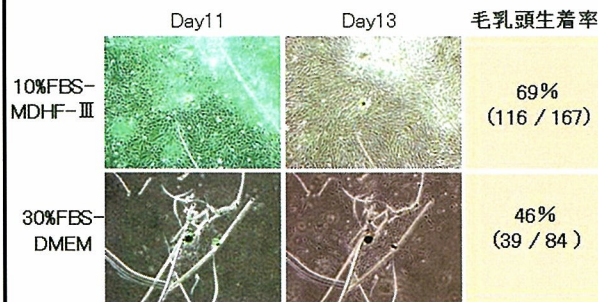
毛包の再生には毛乳頭細胞を良好な条件で培養維持することが必要。



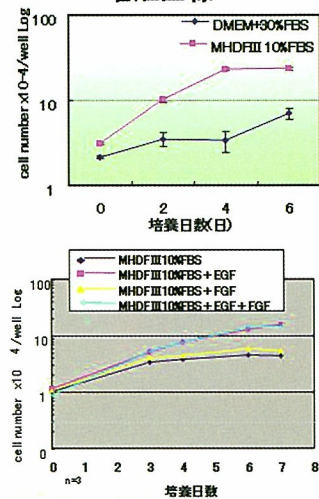
毛乳頭細胞の培養に適した培地の開発

毛乳頭細胞培養用MDHF-III培地の開発

Out-growth時の形態写真および、生着率

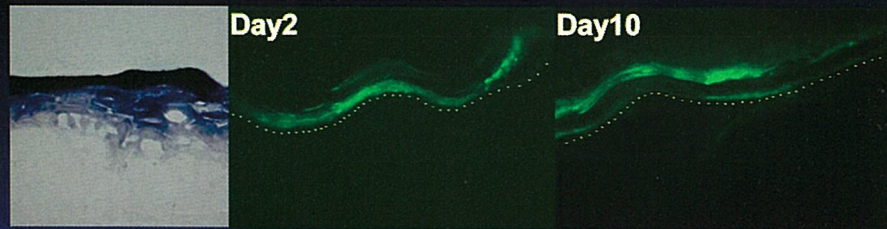


増殖曲線

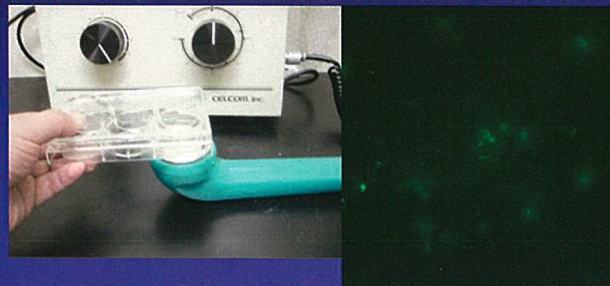


MDHFIII培地はヒト毛乳頭細胞の生着率及び増殖速度を促進した。

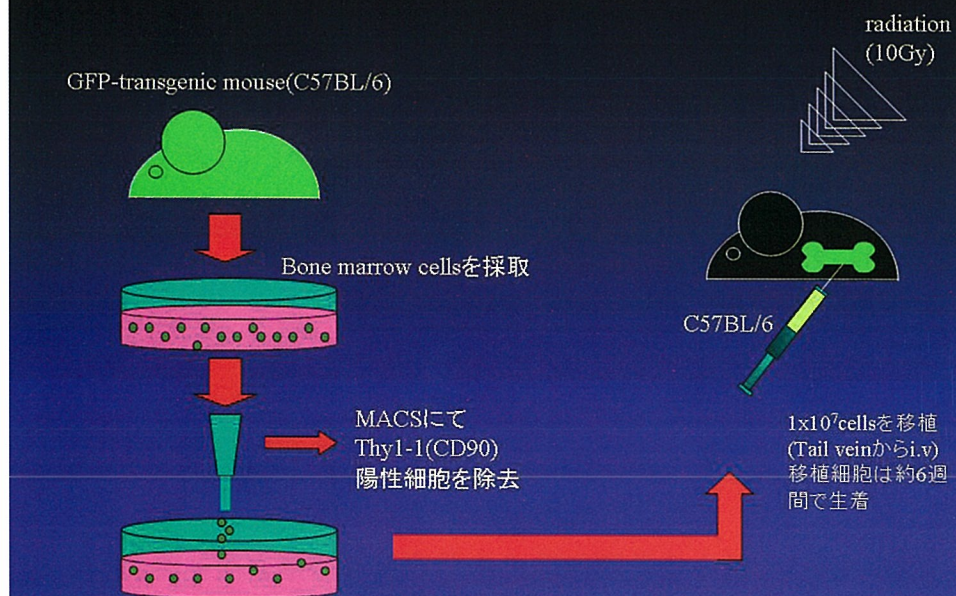
1、三次元培養皮膚へのアデノウィルスベクターを用いた遺伝子導入法の確立



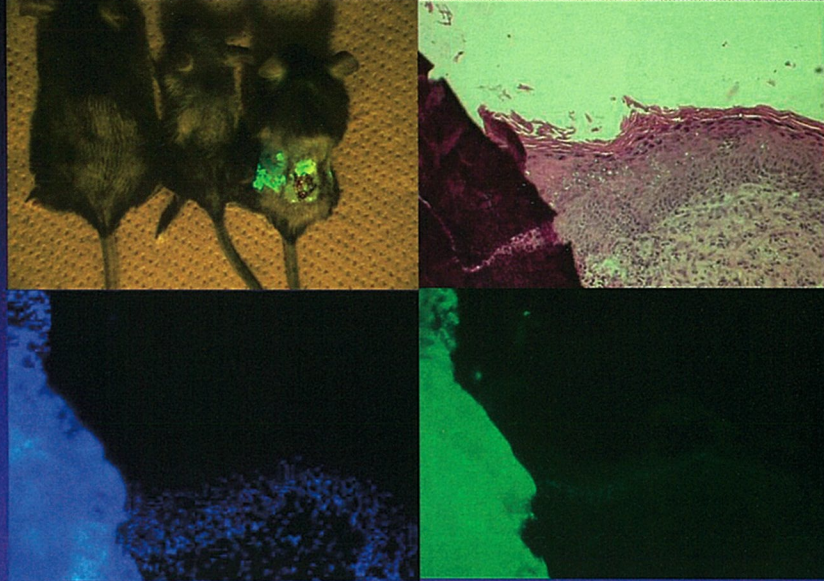
2、三次元培養皮膚への超音波を用いた遺伝子導入法の確立



GFP陽性骨髄移植マウスの作製



GFP骨髓移植マウスにWild type mouseの皮膚を
移植するとGFP陽性細胞が検出される

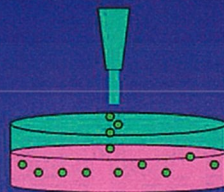


培養骨髓細胞は表皮細胞になるのか？



末梢血由来付着細胞
(Peripheral Blood Adhesive Cell: PBAC)
の分離・培養

Ficollにて
単核球分画を分離

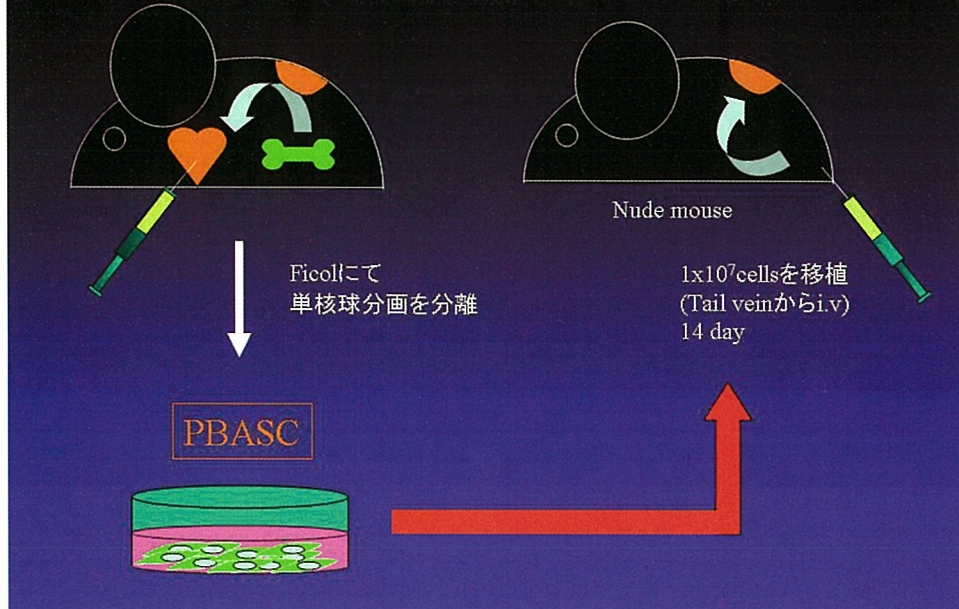


DMEM/10%FCSで培養

末梢血由来付着細胞



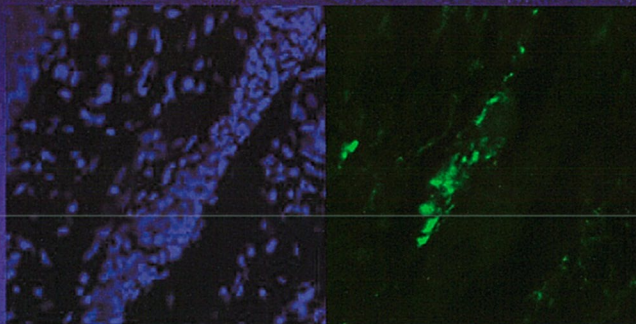
PBASCの皮膚欠損マウスへの移植



PBASC投与によるGFP陽性皮膚再生



経静脈的GFP陽性PBASC投与によるGFP陽性毛包細胞同定



重症多形滲出性紅斑(急性期)の分類

本疾患は皮膚症状やその合併症の特徴と経過から以下のようなサブタイプに分類される。

1. 中毒性表皮壊死症(TEN:表皮の壊死性剥離性病変が体表面積の10%以上)様の症状を呈するもの
2. スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS:表皮の壊死性剥離性病変が体表面積の10%未満)様の症状を呈するもの
3. 全身に拡大進展する多発性固定疹
4. その他の重症多形紅斑:薬剤性過敏症症候群drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)などを含む。

重症多形滲出性紅斑(急性期)の研究

1. スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)の診断基準2005の作成
2. 中毒性表皮壊死症(TEN)の診断基準2005の作成
3. Drug Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)の診断基準2005の作成
4. 重症多形滲出性紅斑(SJSおよびTEN)の治療指針案の作成
5. SJSおよびTENの重症度スコアの作成
6. 重症多形滲出性紅斑(急性期)の診断マニュアルの作成
7. 後遺症である角膜欠損に対する培養角膜の開発

Stevens-Johnson症候群診断基準2005

概念

発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。

主要所見(必須)

1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。
 5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
 6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。
- 但し、TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目を全てみたまず場合SJSと診断する。

Toxic epidermal necrolysis (TEN)診断基準2005

中毒性表皮壊死症

概念

広範囲な紅斑と、全身の10%以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。

主要所見(必須)

1. 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離・びらんなどの表皮の壊死性障害。
2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。
3. 発熱。

副所見

4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
 5. 粘膜疹を伴う。眼症状は、角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
 6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。
- 主要3項目のすべてを満たすものをTENとする。

サブタイプ分類

- 1型: SJS進展型(TEN with spots)
- 2型: びまん性紅斑進展型(TEN without spots)
- 3型: 特殊型

参考所見

治療等の修飾により、主要項目1の体表面積10%に達しなかったものを不全型とする。

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)診断基準2005
薬剤性過敏症症候群

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2から3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

主要所見

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常:a, b, cのうち一つ以上
 - a. 白血球増多(11000/mm³以上)
 - b. 異型リンパ球の出現(5%以上)
 - c. 好酸球増多(1500/mm³以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型DIHS : 1~7全て

非典型DIHS : 1~5全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)診断基準2005
薬剤性過敏症症候群

参考所見

1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルフォン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後にしばしば紅皮症に移行する。顔面の浮腫・紅斑、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、①ペア血清でHHV-6IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇、②血清(血漿)中のHHV-6DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6DNAの増加のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、EBウイルス、HHV-7の再活性化を認めることもある。
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

SJSおよびTENの治療指針案

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療には、まず被疑薬の中止を行う。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

薬物療法としては、確立されたものではないが効果を期待できる治療法として、早期の副腎皮質ステロイド薬の全身療法が第一選択となっている。症例に応じて他の治療法や併用療法を実施する。

1. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため一律には決めがたいが、推奨される投与法は下記の通りである。

発症早期に開始することが望ましい*。治療効果の判定には、紅斑・表皮剥離・粘膜疹の進展の停止、びらん面からの浸出液の減少、解熱傾向、末梢白血球異常の改善、肝機能障害などの臓器障害の改善などを指標とする。重篤な感染症を合併している場合にはステロイド薬投与とともに抗菌薬や免疫グロブリン製剤などを併用し感染対策を十分に行う。

ステロイド療法

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、中等症は0.5~1 mg/kg/日、重症は1~2 mg/kg/日で開始する。

ステロイドパルス療法

重症例や急激に進展する症例ではパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン500 mg~1000 mg/日を3日間投与する(小児では年齢および体重を考慮し適宜増減**)。中等症の場合は、より少量(250 mg/日)の投与で効果がみられることがある。初回のパルス療法で効果が十分にみられない場合、または症状の進展が治まったのちに再燃した場合は、数日後にもう1クール施行するか後述するその他の療法を併用する。

パルス療法直後のステロイド投与量は十分量(プレドニゾロン換算で1~2 mg/kg/日)を投与し、漸減する。減量速度は個々の症例の回復の程度により調整する。

ステロイド投与で十分に効果がみられない場合

ステロイド薬投与の効果がみられないに関わらず、漫然と同量のステロイド薬投与を継続することは避ける。その際には、ステロイド薬の増量や他の治療法(免疫グロブリン製剤、血漿交換療法など)も考慮する。

* 早期とは、発症後7日前後までを目安とする。

** 小児では、15~30 mg/kg/日とする。

備考:

1. 発症後表皮剥離が全身に及んだ段階でのステロイド薬開始は敗血症などの感染症を助長する可能性が高いため、ステロイド薬を投与する場合には感染対策を十分に行う。

2. 皮疹が軽度でも高度の粘膜疹(例:眼表面上皮のびらん、あるいは偽膜形成)がみられる場合には、眼科受診を行い、発症初期にパルス療法など副腎皮質ステロイド薬の大量投与を行う。感染に配慮しながら、眼局所へのステロイド薬投与をあわせて行うことが望ましい。ステロイド薬全身投与の減量時に粘膜疹の悪化を生じることがあり、注意を要する。

2、その他の治療法

1)ヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法

一般に5~20 g/日、3日間を1クールとして投与する。

2)血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例に併用療法として、もしくは重症感染症などステロイド薬の使用が困難な場合に施行する。血漿交換療法(PE)と二重濾過法(DFPP)がある。

● **SJS/TEN重症度スコア判定**

● 1、粘膜疹			
● 眼病変	上皮の偽膜形成		1
●	上皮びらん		1
●	結膜充血		1
●			
●	口腔内	口腔内広範囲に血痂、出血を伴うびらん	1
●		口腔にのみ血痂、出血を伴うびらん	1
●		血痂、出血を伴わないびらん	1
●			
●	陰部びらん		1
● 2、皮膚の水疱、びらん	30% 以上		3
●	10-30%		2
●	10% 未満		1
● 3、38℃以上の発熱			1
● 4、呼吸器障害			1
● 5、表皮の全層性壊死性変化			1
● 6、肝機能障害 (ALT>100)			1
●			
● 6点以上 重症	ただし、以下はスコアに関わらず重症と判断する		
●	1) 眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの		
●	2) SJS/TENに起因する呼吸器障害のみられるもの		
●	3) 瀰漫性紅斑進展型TEN		
●			
● 6点未満 中等症			

重症多形滲出性紅斑(急性期)の診断マニュアルの作成

The image displays two screenshots of the '難病情報センター' (Rare Disease Information Center) website. The left screenshot shows the homepage with a search bar and navigation links. The right screenshot shows a detailed page for '重症多形滲出性紅斑(急性期) (じゅうしょうたけいしんしゅつせいこうはん (ぎゅうせいぎ))' with sections for '概念・定義', '鑑別・発症機序', '診断', '治療', and '予後'. The page includes detailed text, a table of differential diagnoses, and a list of related organizations.

難治性皮膚疾患に対する画期的治療法の確立：研究成果

培養皮膚移植法の確立

安全な培養皮膚移植法、システムを確立。
臨床へフィードバックしている。
羊膜付き三次元培養皮膚の開発と臨床応用における有用性の確立。

皮膚付属器(毛包)を有する培養皮膚の作製 毛包の再生に成功。

栄養障害型表皮水疱症に対する遺伝子治療・蛋白補充療法 遺伝子導入法の確立。

VII型コラーゲンに対する免疫寛容誘導法の開発 骨髓移植と放射線照射により免疫寛容誘導に成功。

皮膚構成細胞のstem cellの研究 SP細胞の幹細胞としての性質を確認。 Mesenchymal stem cellの皮膚再生への応用開発。

重症多形滲出性紅斑(急性期)の診断基準の整備と治療法の確立 診断基準2005を作成 無血清角膜上皮細胞培養法に成功。

[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 astrogliogenesis 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

Tokumaru S, Sayama K, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Yang L, Yoshimura A, Hashimoto K: SOCS3/CIS3 negative regulation of STAT3 in HGF-induced keratinocyte migration. *Biochem Biophys Res Commun* 327:100-5, 2005

Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, Hashimoto K, Amagai M: In vitro keratinocyte dissociation assay for evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 124:939-46, 2005

Hanakawa Y, Shirakata Y, Nagai H, Yahata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Tohyama M,

Sayama K, Hashimoto K.: Cre-loxP adenovirus-mediated foreign gene expression in skin-equivalent keratinocytes. *Br J Dermatol.* 152:1391-2, 2005

Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, Iwamoto R, Tokumaru S, Morimoto C, Yokota K, Nakamura M, Sayama K, Mekada E, Higashiyama S, and Hashimoto K: Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci* 118: 2363-2370, 2005

Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Ouhara K, Tokumaru S, Dai X, Tohyama M, Ten Dijke P, Sugai M, Ichijo H, Hashimoto K: New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of β -defensins, LL37, and TLR2. *Eur J Immun* 35:1886-1895, 2005

Yang L, Shirakata Y, Tamai K, Dai X, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Shiraishi K, Nagai H, Wang X, Murakami S, Sayama K, Kaneda Y, Hashimoto K: Microbubble-enhanced ultrasound for gene transfer into living skin equivalents. *J Dermatol Sci.* 40:105-114, 2005

Tohyama M, Dai X, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S, Yahata Y, Yang L, Nagai H, Takashima A, Hashimoto K: dsRNA-mediated innate immunity of epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 335:505-11. 2005

Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Nagai H, Yang L, Higashiyama S, Yoshimura A, Sugai M, Hashimoto K: Induction of keratinocyte migration via transactivation of the EGF receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol* 175:4662-8. 2005

Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H.: Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol* 32:278-81. 2005

Shushakova N, Tkachuk N, Dangers M, Tkachuk S, Park JK, Zwirner J, Hashimoto K, Haller H, Dumler I: Urokinase-induced activation of the gp130/Tyk2/Stat3 pathway mediates a pro-inflammatory effect in human mesangial cells via expression of the

anaphylatoxin C5a receptor. *J Cell Sci* 118:2743-53. 2005

Gu F, Hata R, Ma YJ, Tanaka J, Mitsuda N, Kumon Y, Hanakawa Y, Hashimoto K, Nakajima K, Sakanaka M. Suppression of Stat3 promotes neurogenesis in cultured neural stem cells. *J Neurosci Res* 81:163-71. 2005

Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K, Tamaki K. Mechanism of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin. *J Invest Dermatol* 125:491-8. 2005

Ouhara K, Komatsuzawa H, Yamada S, Shiba H, Fujiwara T, Ohara M, Sayama K, Hashimoto K, Kurihara H, Sugai M. Susceptibilities of periodontopathogenic and cariogenic bacteria to antibacterial peptides, beta-defensins and LL37, produced by human epithelial cells. *J Antimicrob Chemother* 55:888-96. 2005

Kakeda M, Tohyama M, Iwasaki J, Hashimoto K, Mizutani H: A Case of Histopathologically Typical Toxic Epidermal Necrolysis Despite No Visible Blisters of Erosive Lesions. *J Dermatol* 32:654-660, 2005.

橋本公二：【話題の疾患と治療】Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS) 感染・炎症・免疫；35：91-93，2005.

橋本公二：診断の指針・治療の指針 新しいタイプの薬疹 Drug induced hypersensitivity syndrome(DIHS) 総合臨床；54：2293-2294，2005.

藤山幹子，橋本公二：【DIHS 薬剤性誘発性過敏症症候群】 DIHSにおけるHHV-6再活性化の仮説 *Visual Dermatology*；4：1046-1049，2005.

橋本公二，藤山幹子：重症薬疹の新しい考え方 —DIHSを中心に— 日本小児皮膚科学会雑誌；24：176-177，2005.

藤山幹子，橋本公二：【特集／薬物アレルギーとその周辺】 薬物性過敏症症候群：ウイルス感染症との関連 *Topics in Atopy*；4：14-19，2005.

橋本公二，藤山幹子：DIHSの病態と治療 *アレルギー科*；20：192-196，2005.

玉井克人, 金田安史, 中邨弘重, 青木元邦, 森下竜一, 橋本公二, 森田明里, 片山一郎, 花田勝美:【遺伝子治療学 遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望】
遺伝子治療 現状の展望 各論 膠原病・アレルギー疾患に対する遺伝子治療
NF κ B デコイ DNA によるアトピー性皮膚炎治療 日本臨床;63:659 - 663, 2005.

Dai X, Yamasaki K, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K: All-trans-retinoic acid induces interleukin-8 via the nuclear factor-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 123:1078-85, 2004

Shirakata Y, Ueno H, Hanakawa Y, Kameda K, Yamasaki K, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Sayama K, Hashimoto K: TGF-beta is not involved in early phase growth inhibition of keratinocytes by 1alpha,25(OH)₂vitamin D₃. *J Dermatol Sci* 36:41-50, 2004

Niiya H, Azuma T, Jin L, Uchida N, Inoue A, Hasegawa H, Fujita S, Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M: Transcriptional downregulation of DC-SIGN in human herpesvirus 6-infected dendritic cells. *J Gen Virol* 85:2639-42, 2004

Kohno S, Nakagawa K, Hamada K, Harada H, Yamasaki K, Hashimoto K, Tagawa M, Nagato S, Furukawa K, Ohnishi T: Midkine promoter-based conditionally replicative adenovirus for malignant glioma therapy. *Oncol Rep* 12:73-8, 2004.

Dai X, Yamasaki K, Yang L, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yahata Y, Tohyama M, Hashimoto K: Keratinocyte G2/M growth arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is caused by Cdc2 phosphorylation through Wee1 and Myt1 regulation. *J Invest Dermatol* 122:1356-64, 2004

Min LJ, Cui TX, Yahata Y, Yamasaki K, Shiuchi T, Liu HW, Chen R, Li JM, Okumura M, Jinno T, Wu L, Iwai M, Nahmias C, Hashimoto K, Horiuchi M: Regulation of collagen synthesis in mouse skin fibroblasts by distinct angiotensin II receptor subtypes. *Endocrinology* 145:253-60, 2004.

藤山幹子, 橋本公二:【皮膚疾患】蕁疹・中毒疹 今日の治療と看護 改訂第2版: 1132-1135, 2004

藤山幹子, 橋本公二:【皮膚感染症の最近の動向と対応】HHV-6,HHV-7 感染症 化

学療法領域 ; 20 : 841-844, 2004.

徳丸 晶, 白方裕司, 橋本公二 : 表皮幹細胞 分子細胞治療 ; 3 : 98(380)-100(382), 2004.

白方裕司, 橋本公二 : 培養皮膚の臨床応用 皮膚科の臨床 ; 46 : 173-180, 2004.

橋本公二 : 【新しい薬疹】 平成 13 年度厚生科学研究班「Stevens-Johnson 症候群, Toxic epidermal necrolysis(TEN)と hypersensitivity syndrome の診断基準及び治療指針の研究」 Derma ; 86 : 8-12, 2004.

橋本公二, 藤山幹子 : 【手元に置きたい診断基準とその解説】 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 皮膚科の臨床 ; 46 : 1528-1533, 2004

橋本公二, 藤山幹子 : 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 日本皮膚科学会雑誌 ; 114 : 2175-2177, 2004.

藤山幹子, 橋本公二 : 【特集 / 感染症と皮膚疾患】 薬剤性過敏症症候群と HHV-6 アレルギー科 ; 18 : 306-311, 2004.

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*

45:213-22, 2007.

Yamada M, Tanemura K, Ozawa M, Ohyama R, Kitamura N, Kawano M, Tan-Takeuchi K, Mizuno H, Okada S, Iwanami A, Nakamura M, Ishitsuka C, Nagai A, Miyawaki A, Takashima A, Ogawa M, Okano H, Kondoh T: Electrical stimulation modulates fate determination of differentiating embryonic stem cells. *Stem Cells* in press.

Kato N, Shimmura S, Kawakita T, Miyashita H, Ozawa Y, Yoshida S, Higa K, Okano H, Tsubota K: Beta-catenin activation and epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of pterygium. *IOVS* in press

Okano H: Adult neural stem cells and central nervous system repair. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 60: 215-28, 2006.

Yoshida S, Shimmura S, Nagoshi N, Matzuzaki Y, Fukuda K, Okano H, Tsubota K: Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult cornea. *Stem Cells* 12:2714-22, 2006.

Ishii K, Nakamura M, Dai HN, Finn TP, Okano H, Toyama Y, Bregman BS: Neutralization of Ciliary Neurotrophic Factor reduces astrocyte production from transplanted neural stem cells and promotes regeneration of corticospinal tract fibers in spinal cord injury. *J Neurosci Res* 84:1669-81, 2006.

Kurihara T, Ozawa Y, Shinoda K, Nagai N, Inoue M, Oike Y, Tsubota K, Ishida S, Okano H: Role of the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) blocker, telmisartan, in neuroprotection against retinal inflammation. *IOVS* 47:545-52, 2006.

Arata Y, Kouike H, Zhang Y, Herman M, Okano H, Sawa H: Wnt signaling and a Hox protein cooperatively regulate PSA-3/MEIS to determine daughter cell fate after asymmetric cell division in *C. elegans*. *Dev Cell* 11:105-15, 2006.

Okada S, Ishii K, Miyao T, Shimzakai T, Katoh H, Yamane J, Yoshimura A, Iwamoto Y, Nakamura M, Toyama Y, Okano H: Conditional ablation of STAT3/SOCS3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. *Nat Med* 12: 829-34, 2006.

Chan C, Moore BE, Cotman CW, Okano H, Tavares R, Hovanesian V, Pinar H,