

200729002 AB

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

## アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及

平成17-19年度 総合研究報告書  
平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 古江 増隆

平成20（2008）年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告書(平成17-19年度)

- アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究 ----- 1  
主任研究者 古江増隆

## II. 総括研究報告書(平成19年度)

- アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究 ----- 17  
主任研究者 古江増隆

## III. 分担研究報告書(平成19年度)

- アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究  
一知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム一 ----- 27

分担研究者 高森建二  
研究協力者 冨永光俊

- 抗アレルギー薬のQOL改善効果に関する研究 ----- 30

分担研究者 相馬良直  
研究協力者 川上民裕

- アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と  
診療現場における痒み対策指導に関する研究 ----- 33

分担研究者 秀 道広

- モデルマウスを用いた皮膚炎の基礎的研究及び光線治療の臨床的評価に関する研究 --- 36

分担研究者 佐伯秀久  
研究協力者 常深祐一郎、加藤豊章、柴田彩、藤本盛揮

乳幼児アトピー性皮膚炎患児における痒みに対する 支援療法についての調査研究(最終報告) -----	39
皮膚ケラチノサイトからのケモカイン産生に及ぼす ロイコトリエンの作用と痒みとの関連についての研究 -----	42
分担研究者 浜崎雄平 研究協力者 市丸智浩、山本修一	
アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の 機序における P75 の役割について -----	45
分担研究者 遠山正彌 研究協力者 松崎伸介、谷口 学	
動物モデルを用いた痒みの基礎的解析 -----	48
分担研究者 稲垣直樹 研究協力者 永井博式、田中宏幸	
痒みの臨床的評価と制御 -----	51
分担研究者 佐々木りか子 研究協力者 幸田 太、野崎 誠、中村恭子	
アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発に関する研究 -----	53
分担研究者 大矢幸弘 研究協力者 窪田泰夫、星岡明、細谷律子、坂本なほ子 成田雅美、小嶋なみ子、宮崎晃子	
抗ヒスタミン薬の有効性に関する臨床研究 かゆみに関する広がり、程度、日常生活における支障 -----	56
分担研究者 中村晃一郎 研究協力者 橋本 学、町野 哲	

マウス皮膚炎モデルを用いた、種々の抗炎症薬による、  
皮膚炎・搔破行動・表皮内神経伸長に対する抑制効果に関する研究 ----- 58  
分担研究者 古江増隆  
研究協力者 野瀬善明、竹内 聡、城戸真希子、濱田美奈子

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 61

V. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 63

## アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究

主任研究者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

### 研究の要旨

本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的な対処法を分かりやすく解説する「かゆみをやっつけよう」というインターネットサイトを制作する。痒みを感じやすいときとそのときの対処法についてのアンケート調査の結果、保護者は眠いときや風呂上がりなどにかゆがると回答し、患者はつまらないときという心因をあげていることがわかった。対処法は塗り薬をぬる、冷やす、さするなどが上位の回答であった。臨床的には、鉄フタロシアニンテトラカルボン酸で染色加工した繊維を用いた下着はかゆみ抑制効果があること、抗アレルギー薬や紫外線療法は痒みを軽減させることを確認できた。アトピー性皮膚炎を対象とした QOL 評価表を作成しえた。基礎的には、ステロイドや FK-506 の外用が搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張（スプラウティング）がかゆみの一つのマーカーとなりうることが示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングには nerve growth factor 受容体 p75、神経反発因子であるセマフォリン 3A の発現、そして MEK/ERK 細胞内シグナルが深く関与することを明らかにしたことは極めて意義深い。さらに、患者や保護者に理解しやすい「かゆみをやっつけよう」というホームページを作成した。2008 年 1 月 14 日現在、28108 件のアクセスを得ており、利用者アンケートでは好評であった。一方、痒みに対する具体的なわかりやすい対処法の解説サイトを継続的に充実させていくことが利用者の希望であることもわかった。

### 分担研究者

高森建二（順天堂大学浦安病院病院長）、相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）、秀道広（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授）、佐伯秀久（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師）、浜崎雄平（佐賀大学医学部小児科学教授）、遠山正彌（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学教授）、永井博式（岐阜薬科大学学長）、稲垣直樹（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授）、佐々木りか子（国立成育医療センター第二専門診療部皮膚科医長）、大矢幸弘（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長）、中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）、野瀬善明（九州大学大学院医学研究院医療情報学教授）

### 研究協力者

中川秀己（東京慈恵会医科大学皮膚科教授）、石地尚興（東京慈恵会医科大学皮膚科准教授）、富永光俊（順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所ポストドクトラルフェロー）、川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）、亀

好良一（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科准教授）、田中稔彦（広島大学病院皮膚科講師）、常深祐一郎（東京大学医学部皮膚科助教）、加藤豊章（東京大学医学部皮膚科）、柴田彩（東京大学医学部皮膚科）、藤本盛揮（東京大学医学部皮膚科）、市丸智浩（佐賀県立病院好生館小児科部長）、山本修一（佐賀大学医学部小児科学助教）、松崎伸介（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学助教）、谷口学（大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学技官）、田中宏幸（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室准教授）、幸田太（国立成育医療センター皮膚科）、野崎誠（国立成育医療センター皮膚科）、中村恭子（国立成育医療センター皮膚科）、窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科教授）、益子育代（群馬県立県民健康科学大学看護学部講師）、星岡明（千葉県こども病院診療部長）、坂本なほ子（国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室長）、成田雅美（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医員）、小嶋なみ子（国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科心理士）、宮崎晃子（国立成育医療センタ

一第一専門診療部アレルギー科心理士)、細谷律子(細谷皮膚科院長)、橋本学(埼玉医科大学皮膚科助教)、町野哲(埼玉医科大学皮膚科助教)、西部明子(福島医科大学皮膚科)、齋藤まるみ(福島医科大学皮膚科)、朝比奈昭彦(国立病院機構相模原病院皮膚科医長)、生駒晃彦(京都大学皮膚科助教)、鳥居秀嗣(社会保険中央総合病院皮膚科部長)、豊田雅彦(うるおい皮膚科クリニック院長)、竹内聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、濱田美奈子(厚生労働省リサーチレジデント)、丸山恵理(アレルギー友の会)、栗山真理子(アラジーポット)、園部まり子(アレルギーを考える母の会)

#### A. 研究目的

我々は、すでに厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及に関する研究」(平成14~16年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-Based Medicineとデータ集」([http://www.kyudai-derm.org/atopy\\_ebm/index.html](http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html))としてインターネット上に公開した。このサイトは患者、家族、医療関係者など多くの閲覧を得ている。治療薬のはっきりとした効能・効果をエビデンスに基づいてこのように公表していくことは患者の一応の目安としては重要ではあるが、患者のQOLを直接的に向上させるわけではない。多くの患者を悩ましQOLの低下を招いている痒みの具体的な制御については、まだまだ未解決で多くの患者の要望が強いテーマである。本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざす。そして最終的には、かゆみを軽減する具体的対処法を分かりやすく解説する「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というインターネットサイトを作成する。

#### B. 研究方法

(1) ホームページ「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」の作成(古江、野瀬)  
本研究で行う臨床的・基礎的なかゆみに関する検討をもとに、アトピー性皮膚炎患者のかゆみ

を軽減するような具体的対処法をわかりやすくまとめた「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というインターネットサイトを作成する。

(2) かゆみの臨床的な解析

以下の7つのテーマを解析する。

1) 痒みの臨床的評価と制御(佐々木)、2) 抗ヒスタミン薬の有効性に関する臨床研究—かゆみに関する広がり、程度、日常生活における支障—(中村)、3) アトピー性皮膚炎における痒みの制御機構の解析と診療現場における痒み対策指導に関する研究(秀)、4) 抗アレルギー薬によるかゆみの制御に関する研究(相馬)、5) 光線治療の臨床的評価に関する研究(佐伯)、6) アトピー性皮膚炎患者のQOL尺度の開発研究(大矢)、7) アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究(浜崎)

(3) かゆみの基礎的な解析

以下の4つのテーマを解析する。

8) 動物モデルを用いた痒みの基礎的解析(稲垣)、9) 皮膚ケラチノサイトからのケモカイン産生に及ぼすロイコトリエンの作用と痒みとの関連についての研究(浜崎)、10) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム—(高森)、11) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮内神経線維侵入の組織学的解析(遠山)

(4) かゆみの新規治療法の開発

かゆみ抑制剤としてのMEK1/2阻害薬の可能性を検討する。

12) 各種モデルマウスを用いた掻き行動・表皮内神経伸長に対するMEK1/2阻害薬の抑制効果に関する研究(古江、野瀬)

(倫理面への配慮)

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護する。

#### C. 結果

(1) ホームページ「かゆみをやっつけよう」の作成(古江)

以下の項目立てを中心にホームページを作成した。  
\*かゆみはなぜ起こるの? \*かゆいのはどんな時? \*どうして掻いちゃだめなの? \*あなたのかゆみは何点? \*かゆみをやっつけよう(乾燥と保湿) \*かゆみをや

つけよう（皮膚炎の治療） \*かゆみをや  
つけよう（かゆみ止めの飲み薬） \*かゆみを  
やつけよう（乾燥防止） \*かゆみをやっ  
つけよう（身の回りの工夫） \*かゆみをやっ  
つけよう（掻き傷防止）

2008年1月14日現在、28108件のアクセス  
を得ており、利用者アンケートでは好評であ  
った。一方、痒みに対する具体的なわかりやす  
い対処法の解説サイトを継続的に充実させて  
いくことが利用者の希望であることもわか  
った。

## （2）かゆみの臨床的解析

1) 痒みの臨床的評価と制御（佐々木）小児  
患者とその家族に対して、どうい  
うときにかゆみを感じやすいか、ある  
いはどのような対処法が有効であるか  
を質問形式のアンケートにより調査  
した。現在までの結果では、手首に装  
着する体動計を用いて夜間の掻爬行  
動量は測定しているが臨床的重症度  
と相関関係を示す傾向がみられるか  
どうかについては、期間が不十分であ  
り結論が出ていない。しかしながら、  
掻爬行動を量的に捉えることができる  
ので、小児患者のかゆみを客観的に  
評価するには適した方法であると思  
える。かゆみのアンケート調査結果  
からは多くの患者は共通して入浴後、  
夜間に痒痒感を強く感じたり、また  
つまらないときやストレスでかゆみ  
を感じやすいこともわかった。家庭  
的に対処法としては、外用薬を塗布  
すること、患部をたたくことや冷や  
すことが有効と考えている養育者が  
多い傾向がみられた。

最後に、痒痒感を増強させる合併症  
であるところの伝染性軟属腫の治  
療については、10%グリコール酸  
溶液を用いて、0歳以上～15歳未  
満の20例を対象に8週間にわた  
って効果を検討した結果、半数以上  
が有効～治癒した。

2) 抗ヒスタミン薬の有効性に関する  
臨床研究-かゆみに関する広がり、程  
度、日常生活における支障-(中村)  
抗ヒスタミン薬の有効性を検討す  
るためにAD患者に対して1週間  
内服薬を服用した後、掻痒の強さ  
の程度、広がり、時間の変化、日  
常生活の変化について10段階評  
価を用いて解析した。その結果、  
そう痒の強さの程度、そう痒を感  
じる時間、仕事・勉強などの日  
常生活の妨げなどに関してい  
ずれも減少傾向を示した。また、  
1年間の内服薬、外用薬の使用  
量を検討した結果、抗ヒスタ  
ミン内服量は、重症群、中等  
症、軽症、軽微で有意に多く、  
軽微群の使用量は軽症、中等  
症と比較して少量

であった。軽症群の皮膚症状の改善  
が顕著に認められた。

3) アトピー性皮膚炎における痒  
みの制御機構の解析と診療現場  
における痒み対策指導に関する  
研究(秀) 学校現場における  
シャワー浴の効果の検証により、  
夏季、また特に重症の患者にお  
いて有用性が証明された。市販  
されているタオル、保冷剤など  
の有用性は限られたものであ  
った。*In vitro* で汗抗原（ヒ  
スタミン遊離活性）を選択的に  
吸着する素材を用いた下着、  
スプレーおよび湯上がり製剤、  
パウダー製剤について臨床的  
有用性の検証を行ったところ、  
下着については汗抗原の吸収  
性よりもむしろ緑色の色調に  
よる効果が示唆された。ス  
プレーおよび湯上がり製剤の  
オープン試験では、生活の場  
面により有効性が認められた。  
パウダー製剤については刺激  
感の問題があり、材質などの  
改良の必要性があると考  
えられた。

4) 成人アトピー性皮膚炎にお  
ける抗アレルギー薬のかゆみ  
に対する効果に関する研究(相  
馬) 塩酸フェキソフェナジ  
ンの効果を調べる試験を行  
ったところ、ステロイド外用  
薬を使用しない群でも、皮  
疹、痒みとも改善し、その改  
善は血中トリプターゼ濃度  
と相関した。掻痒性皮膚疾  
患患者を対象とし、エバスチ  
ンのQOLに対する効果を調  
べたところ、ステロイドの  
効果が除外できると思われ  
る症例においても、QOLの  
有意な改善が観察された。  
以上より、抗アレルギー薬  
はアトピー性皮膚炎の症状  
およびQOLを改善する効果  
があり、肥満細胞脱顆粒を  
抑制することがそのメカニ  
ズムの一つであると思  
えられた。

5) 光線治療の臨床的評価に  
関する研究(佐伯) 難治性  
のAD患者4名を対象に  
narrow-band UVB (NB-UVB)  
療法を行い、皮疹改善度  
とともに、掻痒の改善と  
QOLの改善に関する評価  
を行なった。全て外来患  
者で、週1回で計20回照  
射した。皮膚症状の改善  
に関しては、症例1では  
軽度、症例2-4では中  
等度改善が認められた。  
特に症例3では痒疹型  
皮疹の改善が顕著に認  
められた。掻痒の程度  
に関しては、症例1  
では変化なかったが、  
症例2では軽度、症  
例3,4では中等度改  
善がみられた。QOL  
に関しては、症例1  
では軽度、症例2  
では著明に、症例  
3,4では中等度改  
善が認められた。  
症例数はまだ少  
ないが、NB-UVB  
療法は難治性のAD  
に対して、皮膚  
症状や掻痒の程  
度、QOLの改善  
に有用である  
可能性が示唆  
された。

6) アトピー性皮膚炎患

者のQOL尺度の開発研究（大矢）、小児193名、成人111名から一次データを収集、それに基づき、内容妥当性および表面妥当性を検討し、専門家による合議を経て、小児63項目、成人68項目からなる2次調査票を作成し二次調査を行った。小児用222名、成人用195名から回答を得、成人用の項目分析と因子分析を行い4因子9項目からなるQOL質問票を作成した。小児用は別手法に切り替えRasch modelによる解析を行っている。成人用（JADQOL）はすべての項目が0.58以上の高い因子負荷量を有し、 $\alpha$ が0.772から0.865と高い内的信頼性があり、優れた因子妥当性を示した。再現信頼性や基準関連妥当性などその他の妥当性および治療反応性については平成19年度にリクルートした別集団にてデータを収集し性能試験を行っている。国外で開発された皮膚疾患特異的QOL尺度であるDLQIおよびSKINDEX16との比較では、JADQOLが網羅する4因子（1.生活活動への影響、2.服薬の負担、3.痒みによる心理的障害、4.将来への不安）のうち、DLQIとSKINDEX16は第1因子または第3因子に多数の質問項目が集中する特徴がありすべての因子をカバーしていないことが判明した。JADQOLは現存するQOL尺度のなかで最も少ない質問項目でアトピー性皮膚炎患者のより広範囲なQOL因子を網羅する尺度である。7)アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究（浜崎）全国から抽出した皮膚科・小児科標榜開業医に対して痒みに対する補助療法についての調査質問票を郵送し回答を得た801名（回収率46%）の解析をおこなった。掻痒の増悪因子として小児科医と皮膚科医の考え方が異なる事項は、日焼け、皮膚の感染、食物、ストレス等であることが明らかとなった。小児科医は日焼け、皮膚の感染、食物を増悪因子として重要と考えており、皮膚科医は親子のストレス、特に親のストレスを症状の増悪因子として重視していた。一般的な対処法で診療科の差による掻痒に対する支持療法の考え方の差は大きいとはいえない。しかしながら、今回の調査で判明したように意見が分かれた項目もあり、今後検討すべき課題といえる。

### （3）かゆみの基礎的な解析

8)動物モデルを用いた痒みの基礎的解析（稲垣）dexamethasone (DEX)は皮膚炎を強く抑制するが、搔破行動には抑制作用を示さない。一方、tacrolimus (FK506)の皮膚炎抑制

効果はDEXに比して強力ではないが、搔破行動には明らかな抑制作用を示す。したがって、FK506はDEXにはない搔痒抑制作用を有すると考えられ、表皮内への神経線維伸長の抑制、表皮nerve growth factor (NGF)産生の抑制、表皮semaphorin 3A (sema3A)発現の促進、皮膚substance Pの枯渇、知覚神経NK1受容体発現の抑制などが関わっていると推定される。cyclosporin A (CyA)はFK506に類似する作用機序を介して搔破行動を抑制すると考えられる。

DNFB反復塗布によって誘発される搔破行動は、・受容体作動薬によって増加し、・受容体拮抗薬によって減少する。・受容体作動薬は搔破行動を抑制する。また、脊髄中では・ $\mu$ -endorphinが増加し、dynorphin-Aは減少する。したがって、・受容体は搔破行動の誘発に、・受容体は制御に関与するものと推定され、DNFB反復塗布は脊髄内の内因性opioidのバランスを変化させ、搔破行動が発現しやすい状態をつくるものと推定される。

DNFB塗布は野生型(WT)マウスには高頻度の搔破行動を誘発するが、p75<sup>NTR</sup>遺伝子欠損(KO)マウスにはほとんど搔破行動は誘発しない。p75<sup>NTR</sup>-KOマウス皮膚はWTマウスに比して薄く、DNFB反復塗布による炎症も軽度である。また、WTマウスに比し、p75<sup>NTR</sup>-KOマウスでは表皮内への神経突起の伸長は部分的に減少する。したがって、神経機能がp75<sup>NTR</sup>に大きく依存する可能性を示唆する。

DNFB反復塗布によって誘発される搔破行動の頻度はhistamine H1受容体欠損(H1R-KO)マウスとWTマウスとの間で差異はなく、histamineおよびcompound 48/80によって誘発される搔破行動はH1R-KOマウスでわずかに減少した。また、histamineによって誘発されるH1R-KOマウスの搔破行動はhistamine H4受容体遮断薬によって抑制される。したがって、histamineはH1受容体に加え、H4受容体を介しても搔痒を誘発するものと推定される。

9)皮膚ケラチノサイトのケモカイン産生におけるロイコトリエンの関与についての研究(浜崎)

正常ヒト角化細胞(NHEK)において、CysLT1のconstitutiveな発現を確認し、LTD4にNHEKからのケモカイン産生増強作用があることが明らかになった。cys-LTsはケラチノサイトから



のケモカイン産生を修飾し、さらに IL-4 は CysLT1 の発現を増強することから、cys-LTs は皮膚におけるアトピー性炎症を増強する可能性があると考えられる。

10) アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—知覚神経線維の表皮内侵入と消退メカニズム—(高森) 神経伸長作用を持つ amphiregulin (AR) と gelatinase の発現が NC/Nga マウスの病変部で顕著に増加することを明らかにした。この結果は、AD において表皮角化細胞由来 AR、gelatinase が神経線維の表皮内侵入を促進する可能性を示唆していた。さらに、gelatinase が膜型 AR を切断すること、AR が表皮角化細胞の細胞接着分子の発現を減少させることが報告されている。従って、表皮 AR の発現増加は、表皮角化細胞間接着分子の発現減少を引き起こし、表皮内へ神経線維が侵入するための空間を創出することが示唆された。

神経反発因子 semaphorin 3A (Sema3A) が表皮内神経線維侵入を制御する可能性について検討し、AD の表皮 Sema3A レベルが減少していることを明らかにした。これは、AD 表皮内での神経反発作用の低下を示唆しており、AD 表皮は神経伸長因子の増加と神経反発因子の減少により神経線維が表皮内へ非常に侵入しやすい状態であると考えられた。さらに、AD 表皮で減少した Sema3A の発現は、PUVA 療法によって正常レベルにまで回復した。この Sema3A 発現の回復は、表皮内神経線維の退縮を惹起し、痒みを軽減することが考えられた。

ボイデンチャンバーを用いた後根神経節細胞培養系により、神経線維の基底膜侵入メカニズムの解析を行った。その結果、NGF が後根神経節細胞に作用し、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の発現誘導及び神経線維先端からの MMP 放出を惹起することで、基底膜を局所的に破壊し、神経線維の表皮内侵入を可能にすることが示唆された。

11) アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における P75 の役割について(遠山) ピクリルクロライド (PC) により皮膚炎を誘導した皮膚を用いた組織学的検討より、1) 肥厚した皮膚炎症部の表皮角化細胞において NGF, p75 TrkA が発現増強する事、2) 表皮内においてサブスタンス P (SP) 陽性また p75 陽性の知覚神経線維の侵入が認められる事を明らかにした。また

p75K0 マウス及びコントロールマウスを用いて PC により皮膚炎を誘導した皮膚を用いた組織学的検討より、PC を塗布したコントロールマウスでは 1) 表皮の肥厚、表皮内の NGF, p75, TrkA の発現増強、及び SP 陽性また p75 陽性線維の表皮内 sprouting が認められること、また PC を塗布した p75K0 マウスでは 2) 表皮の肥厚及び、SP 陽性の表皮内知覚神経線維の侵入が抑制されることを明らかにした。以上の結果より、NGF-p75 経路が炎症時の表皮増殖、感覚神経末梢枝のsproutingのキー経路であることを明らかにした。次に、我々は PC 処理したマウスの耳の皮膚に逆行性トレーサーであるフルオロゴールド (FG) を注入することにより標識された小型の三叉神経節ニューロンが SP と p75 を発現していることを明らかにした。さらに炎症刺激により、FG 標識された小型の三叉神経節ニューロンにおいて p75 の発現が増強することを明らかにした。これらの結果は、炎症により発現増強した NGF が耳の表皮に投射している SP を含有する小型三叉神経節ニューロンの神経線維上に発現増強した p75 を介して作用していることを示唆するものである。

#### (4) かゆみの新規治療法の開発

12) 抗炎症効果が確認されている MEK1/2 阻害薬のひとつ (CX659S) を用いて、その抗炎症作用や *in vivo* での神経伸長抑制効果を既存の皮膚炎治療薬であるタクロリムス (FK506) や副腎皮質ステロイド (ベタメサゾン) と比較した。CX659S と FK506 においてサブスタンス P 陽性知覚神経の表皮内伸長を有意に抑制したにもかかわらず、搔破行動を抑制したのは FK506 のみであった。さらに搔破行動と、1) 耳介腫脹、2) 炎症・肥満細胞数、3) 肥満細胞脱顆粒率、4) 表皮内(総・知覚)神経長との相関解析を行ったが、肥満細胞脱顆粒率と耳介腫脹のみが搔破行動と中程度の相関を示した。以上の結果より、表皮内神経伸長の抑制は慢性皮膚炎のかゆみ抑制に必ずしも十分でないと考えられた。

#### D. 考察と結論

研究班の基礎的・臨床的成果をもとに、患者や保護者に理解しやすい「アトピー性皮膚炎—かゆみをやっつけよう—」というホームページを作成した。臨床的には、抗ヒスタミン剤のかゆみ抑制効果、紫外線療法の効果、乳幼児のか

ゆみ評価や医師間の認識の違い、QOL評価などについて検討した。基礎的には、ステロイドやFK-506の外用が搔破行動を抑制し、表皮内神経線維の伸張（スプラウティング）がかゆみの一つのマーカーとなりうるが、そのすべてではないことが示された。さらに、この表皮内神経線維のスプラウティングには nerve growth factor 受容体 p75、神経反発因子であるセマフォリン 3A の発現、そして MEK/ERK 細胞内シグナルが深く関与することを明らかにした。

## E. 研究発表

### 1 論文発表

Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. Arch Dermatol Res. 2007 Oct 26; [Epub ahead of print] PMID: 17962965 [PubMed - as supplied by publisher]

Kagimoto Y, Yamada H, Ishikawa T, Maeda N, Goshima F, Nishiyama Y, Furue M, Yoshikai Y. A regulatory role of interleukin 15 in wound healing and mucosal infection in mice. J Leukoc Biol. 2008 Jan;83(1):165-72. Epub 2007 Sep 28.

PMID: 17906118 [PubMed - in process]

Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Maeda S, Ohnishi H, Fukiwake N, Uchi H, Furue M, Hayashi J.

Thymus and activation regulated chemokines in children with atopic dermatitis: Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol. 2007 Sep-Oct;17(5):397-404. Epub 2007 Aug 2.

PMID: 17673383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Takeuchi S, Furue M.

Dendritic cells: ontogeny. Allergol Int. 2007 Sep;56(3):215-23. Epub 2007 Aug 1. Review. PMID: 17646739 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Miyachi Y, Katayama I, Furue M.

Suplatast/tacrolimus combination therapy for refractory facial erythema in adult patients with atopic dermatitis: a meta-analysis study. Allergol Int. 2007 Sep;56(3):269-75. Epub 2007 Jul 1.

PMID: 17582208 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, Oiso N, Kawada A, Tezuka T, Tanaka T, Hide M, Yamamoto S, Hirose Y, Kodama H, Urabe K, Furue M, Kasagi F, Morita E, Tsunemi Y, Tamaki K.

Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. J Dermatol Sci. 2007 Sep;47(3):227-31. Epub 2007 Jun 4.

PMID: 17544635 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fukiwake N, Moroi Y, Urabe K, Ishii N, Hashimoto T, Furue M.

Detection of autoantibodies to desmoplakin in a patient with oral erythema multiforme. Eur J Dermatol. 2007 May-Jun;17(3):238-41.

Epub 2007 May 4. PMID: 17478387 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Ogawa S, Uchi H, Fukagawa S, Takeuchi S, Nakahara T, Kato M, Kokuba H, Furue M.

Development of atopic dermatitis-specific communication tools: Interview form and question and answer brochure. J Dermatol. 2007 Mar;34(3):164-71. PMID: 17291296 [PubMed - indexed for MEDLINE]

川島 眞、谷川原祐介、鈴木五男、原田正太郎、中川秀己、古江増隆、久木田 淳、中島光好、ロラタジンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第 I I I 相二重盲検比較試験—フマル酸ケトチフェンドライシロップに対する非劣性の検討—、臨床医薬 23:991-1016, 2007

大日輝記、古江増隆、室田浩之、片山一朗、神戸直智、宮地良樹、今福信一、寺尾 浩、Visual analogue scale (VAS) で評価したベシル酸ベ

ポタスチンによる慢性蕁麻疹の治療効果 皮膚の科学 6:513-518, 2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎とステロイド・タクロリムス、MB Derma 133:37-45, 2007

古江増隆、吉永健太郎、師井洋一、高原正和、内 博史、bFGF 製剤・フィブラストスプレーの全て一過去・現在・未来一、新薬と臨床 14:1924-1931, 2007

内 博史、吹譯紀子、柴田智子、古江増隆 ダイオキシンの皮膚、アレルギーの臨床:938-944, 2007

古江増隆 わが国のガイドラインの国際的比較と特徴、アトピー性皮膚炎アレルギー・免疫 14:1558-1564, 2007

古江増隆、抗ヒスタミン薬のエビデンス・ガイドラインなどから、Progress in Medicine, 27:1807-1809, 2007

古江増隆、吹譯紀子、古庄憲浩、林純、アトピー性皮膚炎（治癒を考える）、アレルギー・免疫 14:1196-1201, 2007

Masutaka Furue  
Keynote Speech, "Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans - Lessons from Yusho - "Environmental Pollution and Human Health -2007 Dioxin and Related Diseases International Conference, Chung Yuan Christian University, Taiwan, Aug. 3 to 4, 2007

古江増隆、ステロイド外用薬の選び方と寛解導入期（増悪期）における使い方、斎藤博久、大矢幸弘編集、アトピー性皮膚炎、診断と治療社、40-45 ページ、2007

古江増隆、蕁麻疹はアトピー性皮膚炎の一部か？秀道弘、宮地良樹編集、じんましん最前線、メディカルレビュー社、66-69 ページ、2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎、宮本昭正監修、臨床アレルギー学、南江堂、374-385 ページ、2007

上ノ土武、柴田智子、古江増隆、油症・ダイオキシンの皮膚障害、日本臨床皮膚医会雑誌 24:211-214, 2007

古江増隆、小児アトピー性皮膚炎への0.03%タクロリムス軟膏の治療、小児科臨床 60:1239-1244, 2007

古江増隆、思春期・成人期アトピー性皮膚炎。片山一朗、古川福実編集、目で見えるアレルギー性皮膚疾患、南山堂、319-324 ページ、2007

古江増隆、ステロイド軟膏の標準的な使い分け、日本薬剤師会雑誌 59:801-806, 2007

城戸真紀子、古江増隆、アトピー性皮膚炎、太田健、奈良信雄編集、今日の診断基準、南江堂、807-810 ページ、2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎、高久史磨、水島裕監修、今日の処方（第4版）、南江堂、745-749 ページ、2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎、Medical Practice 24:452-459, 2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用剤の歴史 Topics in Atopy 6:22-25, 2007

古江増隆、アトピー性皮膚炎、からだの科学 252、山本一彦編、日本評論社、55-60 ページ、2007

古江増隆、川島眞、古川福実、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、瀧川雅浩、竹原和彦、宮路良樹、片山一朗、岩月啓氏、橋本公二

アトピー性皮膚炎の経時的推移に関するアンケート調査研究  
臨床皮膚科 61:286-295, 2007

古江増隆 アトピー性皮膚炎  
JOHNS 23:535-537, 2007

古江増隆 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン利用の為のガイド

Kyushu Kyohkai News 11:2, 2007(1月号)

Makiko Kido, Satoshi Takeuchi, Sayaka Hayashida, Masutaka Furue  
CX659S, a MEK1/2 inhibitor, diminishes epidermal nerve elongation in chronic dermatitis. 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, May 9-12, 2007, Los Angeles, CA, USA

#### 第17回 国際痒みシンポジウム

(2007年9月15日 東京)

Makiko Kido, Satoshi Takeuchi, Sayaka Hayashida and Masutaka Furue

Skin inflammation, rather than epidermal nerve elongation, correlates with itch and/or scratching in chronic dermatitis.

Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, Takeoka H, Toyoda K, Morita K, Shibata S, Nakahara T, Kido M, Hayashida S, Moroi Y, Urabe K, Hayashi J, Furue M. Incidence of atopic dermatitis in nursery school children - a follow-up study from 2001 to 2004, Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol. 2006 16(4):416-9.

Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, Uchi H, Nakahara T, Fukagawa S, Kawasaki M, Kajiwara H, Yoshida SI, Moroi Y, Furue M. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence.

Int Immunol. 2006 Dec;18(12):1637-46.

Fukiwake N, Moroi Y, Imafuku S, Masuda T, Kokuba H, Furue M, Urabe K. Anti-CXCR3 staining is useful for detecting human cutaneous and mucosal mast cells. J Dermatol. 2006 33(5):326-330.

Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, Sato S, Takehara K, Nakahara T, Fukagawa S, Furue M. Serum

levels of CCL17/TARC in various skin diseases. J Dermatol. 2006 33(4):300-302.

Furue M, Uchi H, Moroi Y, Ogawa S, Nakahara T, Urabe K. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. Dermatol Ther. 2006 19(2):118-126.

Taieb A, Hanifin J, Cooper K, Bos JD, Imokawa G, David TJ, Ring J, Gelmetti C, Kapp A, Furue M, de Prost Y, Darsow U, Werfel T, Atherton D, Oranje AP. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15-17, 2005. J Allergy Clin Immunol. 2006 117:378-390.

Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y, Iriyama S, Hirao T, Hariya T, Hibino T, Katagiri C, Takahashi M, Ueda S, Furue M. Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged skin: suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. J Invest Dermatol 2006 126:416-421.

Nakahara T, Moroi Y, Uchi H, Furue M. Differential role of MAPK signaling in human dendritic cell maturation and Th1/Th2 engagement. J Dermatol Sci 2006 42:1-11.

古江増隆

アトピー性皮膚炎治療におけるステロイド外用薬とタクロリムス外用薬  
福岡医学雑誌 97:285-292, 2006

古江増隆、中原剛史、内 博史、竹内 聡、  
タクロリムスとステロイド  
皮膚の科学 5:47-51, 2006

古江増隆、アトピー性皮膚炎、  
クリニカ 33:205-209, 2006

古江増隆、ステロイド外用薬、アレルギーの臨床 26:676-681, 2006

古江増隆、ステロイド軟膏適正使用ガイドライン、小児科診療 57:1152-1157, 2006

古江増隆、軟膏・クリーム・外用薬、五十嵐隆、渡辺博、木津純子編集、新小児薬用量（改訂第4版）、364-378 ページ、2006

古江増隆、皮膚科における花粉症の診療、チャイルドヘルス 9: 94-95, 2006

古江増隆 ステロイド軟膏とは（ステロイド軟膏の使い方を教えてください）？ Q&A でわかるアレルギー疾患 2: 32-33, 2006

瀧川雅浩、川島眞、古江増隆、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、竹原和彦、宮路良樹、片山一朗、古川福実、岩月啓氏、橋本公二、横田俊一郎 小児のアトピー性皮膚炎治療に対するアンケート調査研究 臨床皮膚科 60:301-309, 2006

古江増隆、ステロイド軟膏とは？、Q&A でわかるアレルギー疾患 2:32-33, 2006

古江増隆、ステロイド外用療法—コンプライアンスをあげるための工夫と注意点、水島裕編集、ステロイドの使い方・コツと落とし穴、中山書店、12-13 ページ、2006

古江増隆、正しく理解、アトピー性皮膚炎、NHK きょうの健康、2月号 66-77 ページ 2006

古江増隆 アトピー性皮膚炎の最新薬物治療 Medicament News 第 1885 号 9-11 ページ 2006 年 10 月 5 日発行

古江増隆 他、AD フォーラム、アトピー性皮膚炎の経時的推移 Nikkei Medical 154-159 ページ、2006 年 9 月号

古江増隆、今福信一、ロラタジン口腔内速溶錠（クラリチンレディタブ錠）の使用感ならびに有用性の検討、西日皮膚 68:195-198, 2006

古江増隆 これからのアトピー性皮膚炎治療、ひーふーみー 4-7 ページ（創刊号） 2006 年 6 月

古江増隆、江藤隆史、対談「アトピー性皮膚炎の日常診療とエビデンス—医師の思いと患者

の思い—」、Medical Tribune 42-43 ページ、2006 年 6 月 8 日

座談会：アトピー性皮膚炎の治療で経口抗アレルギー薬に何を求めるか 古江増隆（司会）、向井秀樹、豊田雅彦 Medico 37:206-217, 2006

南山堂医学大辞典 第 19 版 古江増隆 分担執筆者 南山堂 2006 年

西間三馨、岡本美孝、古江増隆、森川昭廣、「座談会：小児アレルギー疾患をどのように管理するか」インゲルハイマー 36-41 ページ、2006 年 4 月号

古江増隆 アトピー性皮膚炎による皮膚の黒ずみを治したい きょうの健康 130 ページ、2006 年 4 月号

Masutaka Furue  
Kaohsiung Medical University, President' invitation lecture  
Practical management of atopic dermatitis in Japan 2006 年 12 月 13 日

Masutaka Furue  
Korean Atopic Dermatitis Association 2006 Special Lecture  
Importance of keratinocytes in dermatitis 2006 年 11 月 25 日

第 69 回日本皮膚科学会東京支部学術学会 モーニングセミナー； どうする、こうするアトピー性皮膚炎 アトピー性皮膚炎の EBM 古江増隆、2006 年 2 月 12

第 16 回国際痒みシンポジウム（2006 年 11 月 18 日）  
M. Kido, S. Hayashida, S. Takeuchi, Furue (Department of Dermatology, Kyushu University), J. Matsumoto (Kowa Co., Ltd.) K412, a MEK1/2 inhibitor, diminishes epidermal nerve elongation in chronic dermatitis.

- Liu HJ, Moroi S, Yasumoto S, Koga T, Masuda T, Chen QJ, Tu YT, Furue M, Aburatani H, Urabe K. Expression of elafin in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* 2005 152:578-579.
- Takahara M, Imafuku S, Matsuda T, Uenotsuchi T, Matsumoto T, Padhye AA, Furue M. Concurrent double infections of the skin: phaeohyphomycosis and nocardiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Am Acad Dermatol.* 2005 53(5 Suppl 1):S277-280.
- Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Fukagawa S, Tsuji G, Matsuda T, Furue M. Cutaneous alternariosis with chronic granulomatous disease. *Eur J Dermatol.* 2005 15:406-408.
- Takada H, Kusuhara K, Nomura A, Ohga S, Hayashi M, Furue M, Hara T. A novel CIAS1 mutation in a Japanese patient with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005 164:785-786.
- 古江増隆、皮膚アレルギー疾患とカルシニューリン阻害薬  
アレルギー科 20:253-261, 2005
- 第15回 国際痒みシンポジウム  
(2005年10月1日)
- M. Kido, S. Hayashida, T. Nakahara, S. Takeuchi, Y. Moroi, K. Urabe, M. Furue (Department of Dermatology, Kyushu University), J. Matsumoto (Kowa Co., Ltd.) Perturbation of epidermal nerve elongation by a MEK1/2 inhibitor? a potential itch inhibitor ??
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008, in press.
- Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int.* 2008, in press.
- Yoshizaki F, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Role of glycosphingolipid-enriched microdomains in innate immunity: Microdomain-dependent phagocytic cell functions. *Biochim Biophys Acta.* 2008, in press.
- Nakayama H, Yoshizaki F, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Lyn-coupled LacCer-enriched lipid rafts are required for CD11b/CD18-mediated neutrophil phagocytosis of nonopsonized microorganisms. *J Leukoc Biol.* 2008, in press.
- Iwabuchi K, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Kobayashi T, Ishii K, Kaga N, Murayama K, Kurihara H, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H, Nagaoka I. Involvement of very long fatty acid-containing lactosylceramide in lactosylceramide-mediated superoxide generation and migration in neutrophils. *Glycoconj J.* 2008, in press.
- Tominaga M, Takamori K. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 5<sup>th</sup> International Investigative Dermatology (IID), Kyoto, Japan, May 14-17 2008
- Tominaga M, Ozawa S, Ogawa H, Takamori K. A hypothetical mechanism of intraepidermal neurite formation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 46, 199-210, 2007
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 127, 2228-35, 2007
- Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci.* 48, 103-111, 2007

Kondo Y, Hiruma M, Matsushita A, Matsuba S, Nishimura K, Takamori K. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Veronea botryosa* observed as sclerotic cells in tissue. *Int J Dermatol.* 46, 625-7, 2007

Inui A, Ogasawara H, Naito T, Sekigawa I, Takasaki Y, Hayashida Y, Takamori K, Ogawa H. Estrogen receptor expression by peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 26, 1675-8, 2007

Yanagida M, Nakayama H, Yoshizaki F, Fujimura T, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Proteomic analysis of plasma membrane lipid rafts of HL-60 cells. *Proteomics.* 7, 2398-409, 2007

Fan L, Sonoda S, Watanabe M, Tsujikawa H, Okada T, Nishimura K, Takamori K, Ogawa H, Inada E, Kugimiya T. Effects of nitrous oxide and isoflurane on the L-type calcium current of rabbit ventricular myocytes and their modulation by beta-adrenoceptor stimulation. *Masui.* 56, 386-94, 2007

Yoshitake H, Takahashi M, Ishikawa H, Nojima M, Iwanari H, Watanabe A, Aburatani H, Yoshida K, Ishi K, Takamori K, Ogawa H, Hamakubo T, Kodama T, Araki Y. Aldo-keto reductase family 1, member B10 in uterine carcinomas: a potential risk factor of recurrence after surgical therapy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 17, 1300-6, 2007

Tsukamoto H, Takizawa T, Takamori K, Ogawa H, Araki Y. Genomic organization and structure of the 5'-flanking region of the TEX101 gene: alternative promoter usage and splicing generate transcript variants with distinct 5'-untranslated region. *Mol Reprod Dev.* 74, 154-62, 2007

Ikeda K, Yukihiro Hiraoka B, Iwai H, Matsumoto T, Mineki R, Taka H, Takamori K,

Ogawa H, Yamakura F. Detection of 6-nitrotryptophan in proteins by Western blot analysis and its application for peroxynitrite-treated PC12 cells. *Nitric Oxide.* 16, 18-28, 2007

Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Takamori K, Tominaga M. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 4<sup>th</sup> International Workshop for the Study of Itch, San Francisco, California, USA, September 9-11, 2007

Tominaga M, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. 8<sup>th</sup> Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama, Japan, November 15-17 2007

富永光俊、小川秀興、高森建二. ヒト表皮における $\mu$ -opioid系の同定. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月

スハンディ・テンガラ、富永光俊、鎌野マヤ、種田研一、松葉祥一、高森建二. Phosphatidylglucoside (PtdGlc)は表皮角化細胞において発現している. 第32回日本研究皮膚科学会, 横浜, 2007年4月

富永光俊、高森建二. 掻痒性疾患の治療戦略. 第17回国際痒みシンポジウム, 大阪, 2007年9月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究—表皮内神経線維の制御機構—. 第37回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 名古屋, 2007年12月

高森建二. 乾皮症・老人性掻痒症のかゆみ: 皮膚科診療最前線シリーズ かゆみ最前線. メディカルレビュー社, 156-159, 2006

- 高森建二：アトピー性皮膚炎における痒みのメカニズム (Mechanisms of itchatopic dermatitis) .別冊 医学のあゆみ アトピー性皮膚炎, 医歯薬出版株式会社 ; 35-38, 2006.
- 高森建二：高齢者の皮膚病診療 今, 皮膚科医ができること 豊かな老後を送るためのワンポイントアドバイス 高齢者のスキンケアと痒み対策. 日本臨床皮膚科医会雑誌. 23 巻 : 69. 2006
- 高森建二：痒みへの包括的アプローチ 中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプローチ. アレルギー. 55 : 366. 2006
- 高森建二：アトピー性皮膚炎の悪化因子と環境要因 痒みとアトピー性皮膚炎 痒み閾値の低下と神経線維. 皮膚の科学. 5:38. 2006
- 高森建二：透析掻痒症に対する  $\kappa$ -オピオイド作動薬の効果. アレルギーと神経ペプチド. 2:37-40. 2006
- Jin H, Yoshitake H, Tsukamoto H, Takahashi M, Mori M, Takizawa T, Takamori K, Ogawa H, Kinoshita K, Araki Y. Molecular characterization of a germ-cell-specific antigen, TEX101, from mouse testis. *Zygote*. 14, 201-8, 2006
- Tsukamoto H, Yoshitake H, Mori M, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Takizawa T, Araki Y. Testicular proteins associated with the germ cell-marker, TEX101: involvement of cellubrevin in TEX101-trafficking to the cell surface during spermatogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 345, 229-38, 2006
- Sato T, Iwabuchi K, Nagaoka I, Adachi Y, Ohno N, Tamura H, Seyama K, Fukuchi Y, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H. Induction of human neutrophil chemotaxis by *Candida albicans*-derived beta-1,6-long glycoside side-chain-branched beta-glucan. *J Leukoc Biol*. 80, 204-11, 2006
- 高森建二：痒みとアトピー性皮膚炎. アトピー性皮膚炎治療研究会 (アトピー性皮膚炎の難治化をめぐる) 第 11 回シンポジウム, Jan21, 2006 福島
- 高森建二：かゆみのメカニズムと神経原性炎症. 第 6 回金沢免疫アレルギー研究会. 2006. Mar6. 金沢.
- 高森建二：アトピー性皮膚炎の痒みを科学する. 北九州皮膚科医会学術講演会. 2006. Feb16. 九州.
- 高森建二：透析患者の皮膚障害 (痒み) . 第 3 回お茶の水腎不全懇話会. 2006. Apr20. 東京.
- 高森建二：高齢者のスキンケアと痒み対策. 第 22 回日本皮膚科医会総会, 臨床学術大会セミナー. 2006. May20-21. 札幌.
- 高森建二：アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 日本皮膚科学会山形地方会第 3 3 4 例会ランチョンセミナー講演. 2006. Apr16. 山形.
- 高森建二：アトピー性皮膚炎の痒みを制御する. 第 1 回皮膚疾患の病態と治療懇話会. 2006. May10, 千葉市.
- 高森建二：高齢者のスキンケアと痒みの対策. 第 22 回日本臨床皮膚科位階総会・臨床学術大会. 2006, May20-21, 札幌.
- 高森建二：中枢性痒みと透析関連掻痒へのアプローチ. 第 18 回日本アレルギー学会春季臨床大会 イブニング シンポジウム. 2006. May30-Jun1, 東京.
- 高森建二：アトピー性皮膚炎の痒みを制御する -そのメカニズムと対策について-. 西宮市、尼崎市、芦屋市、宝塚市、伊丹市医師会皮膚科医会学術講演会, 2006. Jun10, 宝塚市.
- 高森建二：EBM とアレルギー診療アトピー性皮膚炎の外用療法. (ランチョンセミナー) 第 36 回日本皮膚アレルギー学会総会. 第 3 1 回日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会. July15-16. 2006 兵庫県淡路.



高森建二:皮膚科領域におけるアフェレンス療法  
の適応と効果.第 57 回日本皮膚科学会中部  
支部学術大会イブニングセミナー. Oct7, 2006.  
名古屋.

高森建二:難治性かゆみを制御する.平成 18 年  
度東京都医師会主催日本医師会教育講  
座. Nov14. 2006. 東京

富永光俊、小澤寿美子、高森建二. アトピー性  
皮膚炎における表皮内神経突起形成のメカニ  
ズム解析. 第 31 回日本研究皮膚科学会, 京都,  
2006 年 5 月

富永光俊、鎌野マヤ、松葉祥一、小川秀興、高  
森建二. アトピー性皮膚炎の痒みに対する  
PUVA 療法の作用機序に関する研究. 第 56 回日  
本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2006  
年 11 月

富永光俊、小川秀興、高森建二. アトピー性皮  
膚炎におけるオピオイド系の発現解析. 第 16  
回国際痒みシンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

Ito S, Suzuki T, Inagaki K, Suzuki N,  
Takamori K, Yamada T, Nakazawa M, Hatano M,  
Takiwaki H, Kakuta Y, Spritz RA, Tomita Y.  
High frequency of Hermansky-Pudlak syndrome  
type 1 (HPS1) among Japanese albinism  
patients and functional analysis of HPS1  
mutant protein. *J Invest Dermatol.* 125,  
715-20, 2005

Yamakura F, Matsumoto T, Ikeda K, Taka H,  
Fujimura T, Murayama K, Watanabe E, Tamaki  
M, Imai T, Takamori K.  
Nitrated and oxidized products of a single  
tryptophan residue in human  
Cu,Zn-superoxide dismutase treated with  
either peroxy-nitrite-carbon dioxide or  
myeloperoxidase-hydrogen peroxide-nitrite.  
*J Biochem.* 138, 57-69, 2005

Tominaga M, Ozawa S, Iwabuchi I, Hirasawa E,  
Ogawa H, Takamori K. Mechanisms of  
intraepidermal neurite formation in dry  
skin. 3<sup>rd</sup> International Workshop for the  
Study of Itch, Heidelberg, Germany,

September 2005

小澤寿美子、富永光俊、岩渕和久、平沢恵理、  
小川秀興、高森建二. ドライスキンにおける表  
皮内神経突起形成のメカニズム. 第 15 回国際  
痒みシンポジウム, 東京, 2005 年 10 月

相馬良直. ステロイド外用剤の使い方—正し  
い知識を持って上手に使おう. *日臨皮会誌*,  
24: 233-237, 2007.

相馬良直. ステロイド外用薬の副作用. *診断  
と治療*, 95: 1621-1629, 2007

Kawakami T, Kawasaki K, Soma Y. Limited  
cutaneous systemic sclerosis associated  
with discoid lupus erythematosus in two  
Japanese patients with anticentromere  
antibodies. *Br J Dermatol*, 157: 1289-1291,  
2007.

Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y.  
High titer of  
anti-phosphatidylserine-prothrombin  
complex in patients with cutaneous  
polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 57:  
1507-1513, 2007.

相馬良直. ステロイド外用剤の副作用. *皮膚  
臨床*, 48: 69-76, 2006.

相馬良直、川上民裕、小原 理、南 健、木村  
聡子、松岡晃弘、村上 昇、溝口昌子. ・痒を  
伴う皮膚疾患患者に対するエバスタチン(エバス  
テル®錠)の有効性の検討-DLQI による患者 QOL  
の評価薬と臨床. *新薬と臨床*, 55: 1430-1438,  
2006

Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto  
T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy  
influences plasma tryptase levels in adult  
atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2006;  
43:127-134.

相馬良直. 抗ヒスタミン薬とかゆみ. 第17回  
国際痒みシンポジウム, 2006年9月、大阪

相馬良直. 乳児のアトピー性皮膚炎は存在す

るか?治療学、39: 1082, 2005.

Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 197-202.

Matsuoka A, Kato T, Soma Y, Takahama H, Nakamura M, Matsuoka H, Mizoguchi M. Analysis of T cell receptor (TCR) BV-gene clonotypes in NC/Nga mice developing dermatitis resembling human atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 17-24.

川上民裕, 上西香子, 久志本常人, 溝口昌子, 相馬良直 成人アトピー性皮膚炎の治療における経口抗アレルギー薬と血中トリプターゼ値との関係. 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2005年10月20-22日:盛岡 (アレルギー 2005;54:1022)

川上民裕, 上西香子, 久志本常人, 溝口昌子, 相馬良直 成人アトピー性皮膚炎の治療における経口抗アレルギー薬と血中トリプターゼ値との関係. 第804回日本皮膚科学会東京地方会 2005年12月17日:東京 (日皮会誌 2006;116:1343)

秀 道広, 鈴木秀規, 田中稔彦. 汗に対するI型アレルギーとアトピー性皮膚炎. 発汗学 14(1): 18-22, 2007

秀 道広. VII アトピー性皮膚炎 9. 汗. 目で見えるアレルギー性皮膚疾患. 片山一朗, 古川福実 編. pp346-348, 南山堂, 東京, 2007

秀 道広, 亀好良一, 田中稔彦: アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴の効果に関する調査, 広島医学 60 (12): 734-740, 2007

田中稔彦: 「アトピー性皮膚炎なのですが、下着などの衣類で注意すべきことは?」、QアンドAでわかるアレルギー疾患 Vol.3 (6): 603-604, 2007

石井 香, 田中稔彦, 亀好良一, 鈴木秀規, 秀道広, 汗抗原に対するアトピー性皮膚炎患者リンパ球のIL-4産生とCD4+CD25+T細胞の機能低

下. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成19年6月、横浜

田中稔彦, 秀 道広: アトピー性皮膚炎治療薬のEBM「抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬」アレルギーの臨床 26 (9): 688-692, 2006

田中稔彦: 汗のI型アレルギー MEDICO 37 (10): 369-372, 2006

Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K: CCL27 transgenic mice showed enhanced contact hypersensitivity reaction to Th2, but not Th1, stimuli. *Eur J Immunol*, in press.

Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Nakayama T, Yoshie O, Komine M, Tamaki K: CCL27 transgenic mice showed enhanced contact hypersensitivity reaction to repeated challenges with fluorescein isothiocyanate. 68th Annual Meeting of the SID, Los Angeles, May 9-12, 2007.

佐伯秀久, 常深祐一郎, 玉置邦彦: TARC/CCL17 トランスジェニックマウスの解析. 第20回表皮細胞研究会、静岡、2006年10月28日

Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K: CCL17 transgenic mice show enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. 67th Annual Meeting of the SID, Philadelphia, May 3-6, 2006.

Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K: CCL17 transgenic mice show enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* 36: 2116-27, 2006.

浜崎雄平: 小児の食物アレルギー 今日の治療指針2008 医学書院 東京 (pp1027-1029)

蕁麻疹・接触性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・気管支喘息. : 免疫学コア講義 南山堂 東京 (pp222-225 2007)

西奈津子, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 小林育子, 稲田成安, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平, : 皮膚における IL-4 の CysLT1 受容体発現に対する効果 第 19 回日本アレルギー学会春期臨床大会 東京 2006. 5. 30-6. 1 アレルギー56: 346, 2007, (横浜) 6. 10-6. 12

西奈津子, 稲田由紀子, 梁井啓輔, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 稲田成安, 小林育子, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平: 皮膚 Keratinocyte における INF-gamma の IL-4 受容体発現に対する効果第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会 アレルギー56: 1058 2007, (横浜) 11. 1-11. 3

Yuhei Hamasaki : Genistein, a soybean derived isoflavonoid, inhibits leukotriene C4 synthesis in Rat Basophilic Leukemia-2H3 cells. Asia Pacific Association and Clinical Immunology, Respiratory and Immunology Jakarta 2006 April 21-23, (Abstract 61)

Zaitzu M, Hamasaki Y et al. Interleukin18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis. Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids 2006;74(1):61-6

浜崎雄平, 市丸智浩, 西奈津子, 宮崎倫子, 辻功介, 人見知洋, 在津正文, 山本修一, 室英理子, 小林育子, 稲田成安: 乳幼児のアトピー性皮膚炎(AD)の痒みに対する医師の認識と対処法についての調査 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 東京 2006. 5. 30-6. 1 アレルギー55: 455, 2006

西奈津子, 辻功介, 宮崎倫子, 人見知洋, 在津正文, 室英理子, 稲田成安, 小林育子, 山本修一, 市丸智浩, 浜崎雄平: Keratinocyte は CysLT1 受容体を発現する。第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2006. 11. 2-11. 4 (東京)

Nishi N, Hamasaki Y et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 94: 391-397, 2005

蕁麻疹・接触性皮膚炎・アトピー性皮膚炎・気管支喘息. : 免疫学コア講義 南山堂 東京 pp247-258, 2005

Taniguchi M., Matsuzaki S., Tohyama M. P75 plays a key role in the induction of the sprouting of sensory nerve fibers in inflamed skin. J Invest Dermatol., 127(2007) 2062-5.

谷口 学, 松崎伸介, 遠山正彌. アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について. 第 112 回 日本解剖学会総会 大阪 ポスター発表 平成 19 年 3 月 28 日 (水)

松崎伸介 谷口 学 遠山 正彌 アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について 第 29 回 疼痛学会 東京 ポスター発表 平成 19 年 7 月 7 日 (土)

谷口 学, 松崎伸介, 遠山正彌. アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける表皮の肥厚及び表皮内神経線維侵入の機序における p75 の役割について. 第 16 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2006 年 11 月

稲垣直樹. タクロリムスのマウス搔破行動抑制作用機序の解析. 日本薬学会 第 127 年会, シンポジウム. 2007 年 3 月 28 日 (富山).

稲垣直樹. タクロリムスのマウス搔破行動抑制作用機序の解析. 第 106 回 日本皮膚科学会総会, ランチョンセミナー. 2007 年 4 月 21 日 (横浜).

山下弘高, 他. マウス搔破行動における内因性 opioid の役割. 第 17 回 国際痒みシンポジウム. 2007 年 9 月 15 日 (大阪).

浅井秀星, 他. マウス搔破行動における histamine 受容体の役割. 第 57 回 日本アレ

ルギー学会 秋季学術大会. 2007 年 11 月 2 日 (横浜).

稲垣直樹. アトピー性皮膚炎の痒み-動物モデルでの検討. 第 44 回 日本小児アレルギー学会, シンポジウム. 2007 年 12 月 8 日 (名古屋).

Inagaki N, et al., Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone. Eur J Pharmacol 546: 189-196, 2006.

浅井秀星, 他. 日本薬学会東海支部大会. 2006 年 7 月 1 日 (静岡).

稲垣直樹. 第 50 回 東海小児アレルギー談話会. 2006 年 10 月 7 日 (岐阜).

浅井秀星, 他. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2006 年 11 月 2-4 日 (東京).

下内鮎美, 他. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2006 年 11 月 2-4 日 (東京).

浅井秀星, 他. 第 16 回 国際痒みシンポジウム. 2006 年 11 月 18 日 (東京).

Inagaki N, et al. World Allergy Congress, 2005, June 26-July 1 (Munich, Germany).

稲垣直樹. 第113回日本薬学会中国四国支部例会. 2005年7月9日 (徳島).

伊藤友一, 他. 第15回 国際痒みシンポジウム. 2005年10月1日 (東京).

清水降雪, 他. 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2005年10月20-22日 (盛岡).

伊藤友一, 他. 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2005年10月20-22日 (盛岡).

大矢幸弘、窪田泰夫、星岡明、細谷律子、坂本なほ子、小嶋なみ子、宮崎晃子、成田雅美 日

本におけるアトピー性皮膚炎疾患特異的 QOL 評価尺度の開発 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007.11.1 横浜

Yukihiro Ohya, Yasuo Kubota, Akira Hoshioka, Ritsuko Hosoya, Nahoko Sakamoto, Masami Narita, Akiko Miyazaki, Namiko Kojima Impact of atopic dermatitis on the quality of life in Japanese patients. World Allergy Congress 2007.12.5. Bangkok, Thailand.

中村晃一郎. 救急医療、即時型アレルギーへの対処. 即時型アレルギーによる皮膚疾患. 日本皮膚科学会雑誌, 117(4), 548, 2007.

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎における薬物療法はどこまで可能か? 抗ヒスタミン内服療法について. アレルギー, 56(3-4), 305, 2007.

F. 知的財産権の出願・登録状況  
特許

発明の名称: 痒みの抑制剤 (CX659S) (出願中)  
知覚神経の伸長を抑制することによる痒みの抑制剤、特にアトピー性皮膚炎における痒みの抑制剤。

発明の名称: 遺伝子ワクチン

発明者: 産学連携機構九州

出願者: 姫野國祐、前原喜彦、古江増隆

出願先: 特許庁

特許出願年月日: 平成 15 年 10 月 31 日

特許出願番号: P C T/JP03/13279

査定結果: 受理

特許登録年月: 2003 年 11 月 4 日

特許番号: P C T/JP03/13279

富永光俊、高森建二. 発明の名称: アレルギー性皮膚炎の診断方法 (特願 2006-292273 号)

富永光俊、高森建二、内海潤、中尾薫. 発明の名称: 鎮痒作用を有する化合物のスクリーニング方法 (特願 2006-295459 号)