

- 15:50-16:10 flaky tail マウスを用いた新規アトピー性皮膚炎マウスモデルの作製
川崎 洋、久保亮治、天谷雅行（慶大皮膚科）
- 16:10-16:30 皮膚バリア破壊の皮膚に及ぼす影響と皮膚樹状細胞の役割分担の解明に向けて
椋島健治、吉木竜太郎、坂部純一（産業医大皮膚科）
- 16:30-16:50 経皮的抗原感作と喘息
浅野浩一郎（慶大呼吸器内科）

バリア機能とアトピー性疾患罹患率に関する疫学解析

- 16:50-17:10 中学生の入浴習慣と暖房の実態調査（第一報）
加藤則人¹、若森健¹、小笹晃太郎²、岸本三郎¹
（1 京都府立医大皮膚科、2 同・保健予防医学）
- 17:10-18:20 総合討論
- 18:20-18:30 事務連絡
海老原 全
- 18:30- 閉会の辞
天谷雅行
- 19:00- 懇親会

演題抄録

① アトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析 1 (遺伝子解析)

佐々木貴史 1, 2、工藤 純 1, 2

1 慶應大・医・分子生物、2 慶應大・先導研 GSP センター

日本人アトピー性皮膚炎患者 24 人のフィラグリン遺伝子の全コーディング領域の配列を解析した結果、繰り返し配列の数の違い (11□ 13 個) と配列の類似性によって、長さの異なる 4 つの主要な遺伝子型 (A, B, Bs, C) に分類された。さらに 2 種類の新規ナンセンス変異をそれぞれ 2 症例ずつから発見した。B 型遺伝子の 10 番目の繰り返し配列に S2899X をもたらす 8666-8667CC>GA と、Bs 型遺伝子の 9 番目の繰り返し配列に S3296X をもたらす 9887C>A である。この 2 種類および 5 種類の既知変異 (7661C>G, 3321delA, 1537C>T, 3702delG, 2282del14) の有無を日本人アトピー性皮膚炎患者 105 人で調べたところ、計 7 人 (8666-8667CC>GA 2 人、9887C>A 3 人、7661C>G 2 人) に変異が見つかった。

② アトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析 2 (臨床的解析)

定平知江子、海老原 全、出来尾 格、天谷雅行

慶大皮膚科

日本人アトピー性皮膚炎 (AD) 患者 105 例において、患者の臨床型 (AD 発症の時期や臨床経過、その他のアレルギー性疾患併発の有無、および血清 IgE 値や好酸球数、血清 LDH 値などの血液学的検査所見) と、患者末梢血から抽出された DNA を用いて解析された皮膚バリア機能蛋白遺伝子変異との関連について検討したところ、現時点では、両者に一定の関連性は認められなかった。

③ 上皮バリア機能障害における表皮タイトジャンクションの異常の検討

「成体マウス表皮におけるタイトジャンクションの分布」

古瀬幹夫、明石昌也

神戸大細胞生物

皮膚疾患モデルマウスにおけるタイトジャンクションを光学顕微鏡レベルで観察するために、まず正常成体マウスの表皮においてタイトジャンクションの分布、およびその構成分子の発現を蛍光抗体法で検討した。成体マウス表皮は、生後すぐの仔マウスの表皮に比べて細胞層が著しく薄く、有棘層、顆粒層の同定が容易ではないが、仔マウス同様にクロロゲン1, 4などの発現が観察された。特に、抗オクルジンモノクローナル抗体 MOC37による染色が、顆粒層のタイトジャンクションの同定に有効であった。

④ flaky tail マウスを用いた新規アトピー性皮膚炎マウスモデルの作製

川崎 洋、久保亮治、天谷雅行

慶大皮膚科

皮膚バリア機能の新たな定量的評価法として、皮膚バリアを通過した色素標識物質量を、それを取り込み所属リンパ節内に移動した色素陽性皮膚樹状細胞数により評価することを試みた。フィラグリンの発現が著しく低下している flaky tail マウスと野生型マウスを用いて検討したところ、FITC(MW 389)はアセトン等による皮膚バリアの破壊がなくても皮膚を通過するが、FITCでラベルしたデキストラン(MW4000)は、flaky tail マウス、野生型マウス共に皮膚を通過しないことを確認した。次に抗原感作過程の解析を可能とする新しいアトピー性皮膚炎マウスモデルを作製するため、flaky tail マウスの背部にOVAをPBS、acetone、ベビーローションに溶き、塗布した。Day 20～50では肉眼的に明らかな皮膚炎の発症は認めていないが、flaky tail マウスでは野生型マウスに比べ有意にTEWLの上昇を認めた。

⑤自己反応性 T cell ハイブリドーマを用いたマウス皮膚での免疫応答についての解析

河野通良、高橋勇人、天谷雅行

慶大皮膚科

本研究では、皮膚 T 細胞リンパ腫における皮膚での免疫応答を解明し、さらにアトピー性皮膚炎の発症機序との関連について検討することを目的として以下の実験を行った。当研究室で樹立された、表皮細胞間接着分子デスモグレイン 3 (Dsg3) に対して反応性を持つ T cell ハイブリドーマを免疫不全 Rag2^{-/-}マウスに移植し、ELISA 法による抗 Dsg3 IgG 抗体産生の検出、表皮のびらん、水疱形成を主体とした表現系の観察を行った。投与 4 週間まで抗体産生、びらん形成は認められず、投与 5 週後に死亡した。死亡したマウスを解剖したところ、脾臓、肝臓、精巣に腫瘍形成を認めた。長期的に観察を行えば、表現系が確認された可能性も考えられるが、本実験系ではリンパ腫細胞による腫瘍死のため、長期的な観察が不可能であった。以上のことから、本実験系を用いたリンパ腫細胞による皮膚での免疫応答の解析は困難であると考えられた。

⑥皮膚バリア破壊の皮膚に及ぼす影響と皮膚樹状細胞の役割分担の解明に向けて

椛島健治、吉木竜太郎、坂部純一

産業医大皮膚科

ハプテン反復塗布誘発マウスアトピー性皮膚炎モデルでは、ハプテン塗布時のアセトンによるバリア破壊とハプテンの反復塗布、すなわち抗原の慢性暴露が不可欠である。また、皮膚には抗原提示細胞としてランゲルハンス細胞と真皮樹状細胞の 2 種類の皮膚樹状細胞が存在するが、アトピー性皮膚炎の発症における皮膚樹状細胞の役割分担は不明である。そこで、バリア破壊やハプテン反復塗布が表皮角化細胞や皮膚樹状細胞に及ぼす効果を検証し、アトピー性皮膚炎発症における皮膚構成細胞の役割を免疫学的見地から解明することを目的とする。

⑦経皮的抗原感作と喘息

浅野浩一郎

慶大呼吸器内科

われわれは経皮抗原感作によりハプテンなしで喘息を発症するマウスモデル作成を目標とした。卵白アルブミンを抗原として(1)アラム・百日咳菌ワクチンとともに腹腔内投与、(2)正常皮膚に抗原(ハプテンなし)を吸収させたパッチを貼付、(3)ガムテープにより物理的に傷害した皮膚に上記パッチを貼付、により感作し、その後に卵白アルブミンエアロゾル(2%)吸入曝露を行った。その結果、皮膚感作モデルでも腹腔内感作マウスに比して程度は軽いものの気管支肺胞洗浄液中好酸球数の増加と気道周囲の好酸球数の集積、気道上皮の杯細胞化生を認めた。PBSを吸収させたパッチを貼付した後に抗原曝露した対照群では、このような好酸球性気道炎症、気道リモデリングは全く認められなかった。テープによる皮膚の物理的傷害の有無では好酸球性気道炎症の程度に差を認めなかったが、これは脱毛クリーム処置などによりすでに皮膚バリアが障害されていたためと考えられる。今後、さらにこのモデルに改良を加え、皮膚バリア機能が傷害された場合にのみ経皮抗原感作により好酸球性気道炎症が成立するモデルを確立し、フィラグリンの意義について検討する。

⑧中学生の入浴習慣と暖房の実態調査(第一報)

加藤則人¹、若森健¹、小笹晃太郎²、岸本三郎¹

1 京都府立医大皮膚科、2 同・保健予防医学

皮膚の乾燥によるバリア機能の低下は、吸入アレルゲンへの感作の可能性を増加させ、アトピーマーチの進展につながると考えられている。私たちは、過度の暖房や不適切な入浴習慣が皮膚の乾燥を招く誘因の一つと考え、京都府和束町の小中学校生を対象として、暖房や入浴習慣の実態を行った後に、適切な暖房や入浴方法についての教育的介入を行い、アトピー疾患やIgE値への影響を観察する疫学研究を開始した。

V. 平成 19 年度構成員名簿

班員構成

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	天谷雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学	教授
分担研究者	古瀬幹夫 工藤 純 加藤則人 椛島健治 浅野浩一郎 海老原 全 久保亮治	神戸大学大学院医学系研究科 慶應義塾大学医学部分子生物学 京都府立医科大学医学部皮膚科学 産業医科大学皮膚科 慶應義塾大学医学部呼吸器内科 慶應義塾大学医学部皮膚科学 慶應義塾大学医学部皮膚科学	教授 准教授 准教授 准教授 専任講師 専任講師 助教
事務局	岡嶋万里子	慶應義塾大学医学部皮膚科学 〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3823 FAX: 03-5363-3596 E-mail: nagatomi@sc.itc.keio.ac.jp	秘書
経理事務連絡 担当責任者	鈴木文子	慶應義塾大学医学部 信濃町研究支援センター 〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3879 FAX: 03-5363-3610 E-mail: fumiko.suzuki@adst.keio.ac.jp	係主任