

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

低血清線維芽細胞培養に関する研究

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 三次元培養皮膚作製には角化細胞と線維芽細胞の培養が必要である。安全な三次元培養皮膚移植のためには血清を極力使用しない培養法の開発が必要である。角化細胞の培養ではすでに無血清培養法を確立しているが、線維芽細胞培養には牛胎仔血清の使用が避けられない。自己血清を用いた線維芽細胞培養のためには血清が少なく済む低血清培養液の開発が必須である。本研究において線維芽細胞培養のための低血清培養液を開発した。

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。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、さらに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。この羊膜付き三次元皮膚は、生着性は優れているが、臨床応用に関しては安全性を高める必要がある。角化細胞の培養に関しては完全無血清培養

法を開発し、動物由来材料を使用しない培養液をすでに開発している。しかし、線維芽細胞の培養には未だ血清が不可欠である。安全な三次元培養皮膚移植のためには患者自己血清を用いる必要があり、患者負担の軽減には血清の濃度を低くする必要がある。そこで線維芽細胞用低血清培養液の開発を目的とした。

B. 研究方法

Alpha MEM 培地を基にアミノ酸、微量元素の含有率を変更した MHDF-1 基礎培地を開発した（図1）。この基礎培地に様々な添加物を種々の濃度で添加し、線維芽細胞の増殖について細胞数を計測することにより

評価した。

C. 研究結果

DMEM 培地と MHDF-1 培地にそれぞれ 10%, 5%, 2%の濃度で FCS を添加し、線維芽細胞の培養を行った。2500 cells/well の seeding density で7日間培養し、細胞の形態を観察し、細胞数を計測した。MHDF-1 培地の群では 2%濃度でも細胞はシャーレー杯にまで増殖した。一方 DMEM 2%の群では細胞は粗で、増殖は明らかに低く、10%の群でも MHDF-1/2%FCS と比べると明らかに細胞密度は低かった(図2)。細胞数を計測したところ、DMEM/10%FCS を 100 とすると、DMEM/5%FCS は 57、DMEM/2%FCS は 30 であり、血清濃度を低くすることにより細胞の増殖能は低下した。一方 HMDF-1/10%FCS は 283、HMDF-1/5%FCS は 212、HMDF-1/2%FCS は 126 であった(図3)。すなわち MHDF-1/2%培地は従来の DMEM/10%FCS と比較して同等もしくはそれ以上の性能を有していると考えられる。

D. 考察

自己三次元培養皮膚の作製は複雑で、線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。したがっ

て、皮膚再生医療においては今後三次元培養皮膚移植が中心となることが予想される。しかし、再生医療が飛躍的に発展するには安全性を確保することが重要であり、現在角化細胞培養については完全無血清培養法が確立され、動物由来材料を使用しなくても良くなった。しかし、線維芽細胞について完全無血清培養は困難であった。安全性の確保という点からすると今後は患者自己血清を使用した培養法の開発が不可欠である。今回我々が開発した線維芽細胞用低血清培養液は 2%の血清でも十分培養可能であることが明らかとなった。したがって、皮膚線維芽細胞培養において、従来の方法の 5分の1の自己血清量で済むことである。自己血清を用いた安全な培養皮膚作製が飛躍的に発展することが期待できる。極低血清培養液、ないしは完全無血清線維芽細胞培養法の開発が今後の課題であろう。

E. 結論

線維芽細胞用低血清培養液を開発した。自己血清を用いた安全な培養皮膚作製に有用であると思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(平成19年度)

論文発表

Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Yamasaki K, Tokumaru S, Yang L, Wang X, Hirakawa S, Tohyama M, Yamauchi T,

- Takashi K, Kagechika H, Hashimoto K: STAT5a/PPAR gamma pathway regulates involucrin expression in keratinocyte differentiation. **J Invest Dermatol** 127:1728-1735, 2007.
- Nagai H, Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Tohyama M, Yang L, Hashimoto K: Suppressor of cytokine signaling 3 negative regulation of signal transducer and activator of transcription 3 in platelet-derived growth factor-induced fibroblast migration. **J Dermatol** 34:523-530, 2007.
- Nanba D, Inoue H, Shigemi Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: An intermediary role of proHB-EGF shedding in growth factor-induced c-Myc gene expression. **J Cell Physiol** 214:465-73, 2008
- Tohyama M, Sayama K, Komatsuzawa H, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Tokumaru S, Nagai H, Hirakawa S, Sugai M, Hashimoto K: CXCL 16 is a novel mediator of the innate immunity of epidermal keratinocytes. **Int Immunol** 19:1095-1102, 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
- 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
- Ehama R, Ishimatsu-Tsuji Y, Iriyama S, Ideta R, Soma T, Yano K, Kawasaki C, Suzuki S, Shirakata Y, Hashimoto K, Kishimoto J: Hair follicle regeneration using grafted rodent and human cells. **J Invest Dermatol** 127:2106-15, 2007
- Morita S, Shirakata Y, Shiraishi A, Kadota Y, Hashimoto K, Higashiyama S, Ohashi Y: Human corneal epithelial cell proliferation by epiregulin and its cross-induction by other EGF family members. **Molecular Vision** 13:2119-2128, 2007
- Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Tohyama M, Hirakawa S, Hanakawa Y, Hashimoto K.: PPARgamma is an important transcription factor in 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced involucrin expression. **J Dermatol Sci** 50:53-60, 2008

学会発表

Hirakawa S, Kodama S, Brown LF, Paavonen K, Hashimoto K, Alitalo K, Detmar M.: Targeted overexpression of VEGF-A or -C in the skin promotes lymph node lymphangiogenesis and metastasis 2nd International symposium on cancer metastasis and the lymphovascular system, Sanfrancisco, U.S.A., May 2-5, 2007.

Hirakawa S, Murakami S, Hashimoto K.: Milroy's disease : a case report of the congenital lymphedema pedigree The 15th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology, Jeju, Japan, June 2-3, 2007.

Yang L, Shirakata Y, Dai X, Tokumaru S, Hirakawa S, Sayama K, Hashimoto K.: Development of a new skin equivalent model using de-epithelialized amnion membrane 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12, 2007.

Sayama K, Kajiya K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Nagai H, Akira S, Kishimoto J, Hashimoto K.: Ablation of TAK1 in mouse keratinocytes disturbed hair follicle

development 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12, 2007.

Dai X, Shirakata Y, Sayama K, Tokumaru S, Hirakawa S, Tohyama M, Yang L, Hashimoto K.: PPAR-gamma is involved in 1.25-dihydroxyvitamin D3-induced beta-defensin-3 and cathelicidin expression in normal keratinocyte. 68th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Los Angeles, May 9-12, 2007.

Shirakata Y, Yang L, Hashimoto K.: A new skin equivalent using de-epithelialized amnion membrane. 8th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama, November 15-17, 2007

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

図 1

【基礎培地】

分類	構成成分	供試基礎培地		
		現行培地	MHDF- I 培地	
基礎培地	1 Dulbecco's MEM Nissui-1	10.0 gms		
	2 MHDF Type-III Modified-1		10.40 gms	
	3 超純水 (蒸留水)	983 ml	983 ml	
	4 HEPES Bufer		5.975 gms	
	5 炭酸水素ナトリウム	1.5 gms	2.0 gms	
	6 1.0N-NaOH		17 ml	
	7 塩化ナトリウム		508.06 mgs	
	8 D-(-)-Fructose		1000.0 mgs	
	9 Hydrocortisone			
	10 Retinol acetate			
	11 Ethanolamine			
	12 rh-Insuline(USP)			
	×	超純水 (蒸留水)		
	×	1.0N-HCl		

図 2

基礎培地への牛胎児血清添加の効果

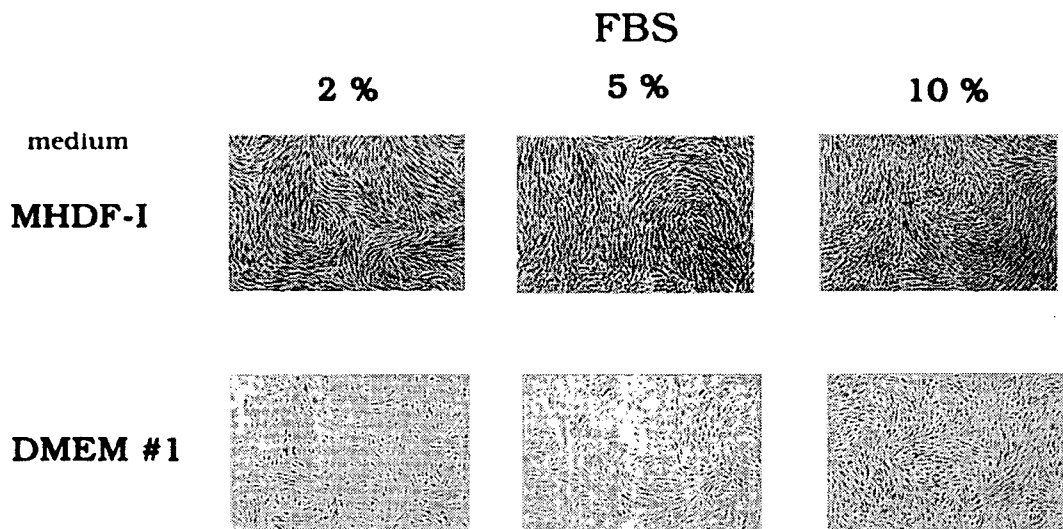


図3

基礎培地への添加血清濃度の影響

培地名	添加血清濃度(%)	到達細胞数 (平均±標準偏差)	増殖率(%)
DMEM Nissui-1	10	$6.39 \times 10^5 \pm 4.77 \times 10^4$ 細胞個	100.0
	5	$3.67 \times 10^5 \pm 1.37 \times 10^4$ 細胞個	57.4
	2	$1.89 \times 10^5 \pm 6.65 \times 10^3$ 細胞個	29.6
MHDF-1	10	$1.81 \times 10^6 \pm 6.65 \times 10^4$ 細胞個	283.3
	5	$1.36 \times 10^6 \pm 4.16 \times 10^4$ 細胞個	212.8
	2	$8.09 \times 10^5 \pm 1.62 \times 10^4$ 細胞個	126.6

[IV]

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, Inoue H, Shigemi Y, Shirakata Y, Hashimoto K, Higashiyama S: An intermediary role of proHB-EGF shedding in growth factor-induced c-Myc gene expression. *J Cell Physiol* 214:465-73, 2008

Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Tokumaru S, Yang L, Tohyama M, Hirakawa S, Hanakawa Y, Hashimoto K.: PPARgamma is an important transcription factor in 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced involucrin expression. *J Dermatol Sci* 50:53-60, 2008

Morita S, Shirakata Y, Shiraishi A, Kadota Y, Hashimoto K, Higashiyama S, Ohashi Y: Human corneal epithelial cell proliferation by epiregulin and its cross-induction by other EGF family members. *Molecular Vision* 13:2119-2128, 2007

Dai X, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Yamasaki K, Tokumaru S, Yang L, Wang X, Hirakawa S, Tohyama M, Yamauchi T, Takashi K, Kagechika H, Hashimoto K: STAT5a/PPAR gamma pathway regulates involucrin expression in keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 127:1728-1735, 2007.

Nagai H, Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Hirakawa S, Dai X, Tohyama M, Yang L, Hashimoto K: Suppressor of cytokine signaling 3 negative regulation of signal transducer and activator of transcription 3 in platelet-derived growth factor-induced fibroblast migration. *J Dermatol* 34:523-530, 2007.

Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH: Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 157:934-40, 2007

Tohyama M, Sayama K, Komatsuzawa H, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Yang L, Tokumaru S, Nagai H, Hirakawa S, Sugai M, Hashimoto K: CXCL 16 is a novel mediator of the innate immunity of epidermal keratinocytes. *Int Immunol* 19:1095-1102, 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

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

Ehama R, Ishimatsu-Tsuji Y, Iriyama S, Ideta R, Soma T, Yano K, Kawasaki C, Suzuki S, Shirakata Y, Hashimoto K, Kishimoto J: Hair follicle regeneration using grafted rodent and human cells. *J Invest Dermatol* 127:2106-15, 2007.

小宮根真由美, 常深祐一郎, 佐々木苗胤, 玉置邦彦, 花川 靖, 橋本公二, 大河内仁志: 表皮細胞における変異 ケラチン K1 の作用 角化症研究会記録集; 21 : 18-20, 2007.

古江増隆, 川島 眞, 古川福実, 飯塚 一, 伊藤雅章, 中川秀巳, 塩原哲夫, 島田眞路, 瀧川雅浩, 竹原和彦, 宮地良樹, 片山一郎, 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.

永井弥生, 荻野幸子, 石川 治, 是枝 哲, 宮地良樹, 藤本晃英, 竹原和彦, 宮脇さおり, 橋本公二, 六戸亜希子, 花田勝美: アトピーセラ-ME-01 の臨床効果および基礎的検討 臨床皮膚科; 61 : 286-295, 2007.

青木恵美, 永松将吾, 中岡啓喜, 大塚 壽, 橋本公二: 皮膚に原発して紡錘形細胞型有棘細胞癌の1例 形成外科; 50 : 89-96, 2007.

井上有紀子, 八幡陽子, 村上信司, 橋本公二: 好酸球増多症候群に伴い多発性指尖潰瘍を生じた1例 皮膚科の臨床; 49 : 179-183, 2007.

白石 研, 村上信司, 橋本公二: 減汗症を伴ったコリン性蕁麻疹の 1 例 西日本皮膚科 ; 4 : 359-364, 2007.

藤山幹子, 橋本公二: 【薬剤アレルギーの病態・診断・治療】中毒性表皮壊死剥離症とは? Q&A でわかるアレルギー疾患 ; 3 : 77-78, 2007.

橋本公二: 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) —その発見と展開— マルホ皮膚科セミナー ; 186 : 4-6, 2007.

橋本公二: 【重症薬疹】重症薬疹とは アレルギー・免疫 ; 14 : 414-421, 2007.

藤山幹子, 橋本公二: 【特集/広がる薬疹の世界 最新の概念・病態・治療】DIHS の診断における HHV-6 再活性化の意義 HS, DRESS, DIHS の疾患概念 医学のあゆみ ; 220 : 885-888, 2007

橋本公二, 竹田 潔: 皮膚と自然免疫皮膚アレルギーフロンティア ; 2 : 98-105, 2007.

分担研究者 : 飯島正文

Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Hashimoto k, Iijima M.: Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol. 158: 640-642, 2007.

Rei Sagara, Tokio Nakada, Masafumi Iijima. Paraben allergic contact dermatitis in a patient with livedo reticularis. Contact Dermatitis. 58: 53-54, 2008.

Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations Br J Dermatol 156 5 1083-1084 2007

Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, shear NH: Association of human herpesvirus 6 reactivation

with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome Br J Dermatol
157 5 934-940 2007

Yamamoto A, Watanabe H, Sueki H, Nakanishi T, Yasuhara H, Iijima M: Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK 222584 inhibits both the induction and elicitation phase of contact hypersensitivity. J Dermatol. 34(7):419-29, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文：薬疹 SJS, TEN 型。目で見るアレルギー性皮膚疾 (片山一郎, 古川福実 編)。東京：南山堂, 2007, pp 121-125

飯島正文：SJS/TEN をめぐる医療裁判の概況 不適切な診断・治療の司法責任が今、問われている 臨皮 61 5 増 141-143 2007

渡辺秀晃、飯島正文：Stevens-Johnson 症候群等精神科病院で問題になる皮膚疾患について。日精協誌。26(7):46-52, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文：皮膚粘膜眼症候群／中毒性表皮壊死症 日本臨床 65 増 8 336-340 2007

渡辺秀晃、飯島正文：薬剤アレルギーの防止と薬剤師の役割 ステューブンスジョンソン症候群への対応を中心に。日本薬剤師会雑誌。59(3):333-337, 2007.

飯島正文。重症薬物障害。特に、重症薬疹の医療訴訟問題。アレルギー。56(11): 1341-1345, 2007.

渡辺秀晃、飯島正文。医薬品副作用学-薬剤の安全性使用 Update- 皮膚粘膜眼症候群／中毒性表皮壊死症。日本臨床。65(Suppl 8): 336-340, 2007.

水野京子, 渡辺秀晃, 中田土起丈, 末木博彦, 飯島正文。ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン)による多発性固定薬疹の1例。J Environ Dermatol Cutan Allergol. 1 (2): 135-140, 2007.

村上順子, 中田土起丈, 秋山正基, 飯島正文, 肥後尚孝. アンダーーム軟膏による接触皮膚炎症候群-パッチテストの至適濃度に関する考察- 皮膚の科学. 6(3):242-245, 2007.

分担研究者：池澤善郎

Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol International*. 56,419-425, 2007

Kaoru Ohtaki, Michiko Aihara, Hinako Takahashi, Hiroyuki Fujita, Kazuo Takahashi, Toshiya Funabashi, Tsutomu Hirasawa, Zenro Ikezawa: Effects of tributyltin on the emotional behavior of C57BL/6 mice and the development of atopic dermatitis-like lesions in DS-*Nh* mice, *J Dermatol Science*, 47:209-216,2007.

Inomata N, Osuna H, Kawano K, Yamaguchi J, Yanagimachi M, Matsukura S, Ikezawa Z : Late-onset Anaphylaxis after Ingestion of *Bacillus Subtilis*-fermented Soybeans (Natto): Clinical Review of 7 Patients. *Allergology International*, 56:257-261, 2007.

Kumagai H, Suda A, Sakurai H, Kumagai H, Arai S, Inomata N, Ikezawa Z : Improvement of Digestibility, Reduction in Allergenicity, and Induction of Oral Tolerance of Wheat Gliadin by Deamidation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71:977-985, 2007.

山口絢子、三木智子、藤田浩之、長谷川美紀、西 香織、高橋さなみ、一山伸一、相原道子、池澤善郎：治癒までに4ヵ月を要した塩酸メキシレチンによる drug-induced hypersensitivity syndrome の1例-本邦22例の文献的検討、皮膚臨床、49：39-44,2007.

山口絢子、和田秀文、相原道子、中嶋 弘、稲山嘉明、池澤善郎：電子線治療7年後に再発した成人発症の Tufted Angioma の1例-本邦142症例の文献的考察-、皮膚臨床、49：383-387,2007.

中村和子、中澤正年、相原道子、佐藤文孝、高橋一夫、南睦彦、池澤善郎:ハプテンによる経鼻免疫寛容の誘導とインフルエンザウイルス感染による経鼻感作の増強、J Environ Dermatol Cutan Allergol,1:22-30,2007.

立脇聡子、中澤正年、相原道子、本郷奈央美、堀田千絵、池澤優子、高橋一夫、南睦彦、池澤善郎:2,4-dinitrofluorobenzene(DNFB)の経口投与により誘導されるハプテン特異的経口免疫寛容に対する cyclophosphamide の効果 J Environ Dermatol Cutan Allergol,1:12-21,2007.

山根裕美子、相原道子、池澤善郎:本邦における最近6年間の Stevens-Johnson 症候群 (SJS) または中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療の現状と死亡例の検討: 日皮会誌、117:1315-1325,2007.

渡辺千恵子、相原道子、工藤 誠、金子 猛、高橋さなみ、池澤善郎:インフルエンザ HA ワクチンによる薬疹、J Environ Dermatol Cutan Allergol,1(2),119-123,2007.

猪又直子、唐津瑞恵、池澤善郎:豆乳によるアナフィラキシーの1例:大豆とハンノキ花粉のプロフィリンとの交叉反応性の検討. アレルギーの臨床, 27:554-558, 2007,7.

内田敬久、中澤正年、藤巻春香、高橋一夫、南睦彦、池澤善郎:トリブチルスズ摂取はパイエル板の萎縮とパイエル板細胞の IL-10 産生能を低下させ経口免疫寛容を減弱する. J Environ Dermatol Cutan Allergol, 1:109-118, 2007.

長谷川美紀、猪又直子、池澤善郎:初回摂取時に発症したカシューナッツアレルギーの小児例. アレルギーの臨床, 27:636-639, 2007,7.

山口絢子、猪又直子、廣門未知子、嶋倉邦嘉、塩見一雄、池澤善郎:シーフードによる職業性の接触蕁麻疹と口腔アレルギー症候群の1例. アレルギー, 56:49-53, 2007,1.

山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎: 最近の SJS と TEN, 病態と動向、臨床皮膚科 61 : 42-45, 2007.

山口絢子, 相原道子, 池澤善郎 : 接触皮膚炎のメカニズムと治療、日本医事新報 No 4334:67-72, 2007.

池澤善郎 : アトピー性皮膚炎の予知と予防は可能か. 小児科, 48:37-43, 2007, 1.

池澤善郎 : 蕁麻疹の診断と治療では何が大切か 特集 1 蕁麻疹の診断・病態・病因と治療. Q&A でわかるアレルギー疾患, 3:4-15, 2007, 2.

池澤善郎, 猪又直子, 松倉節子 : 納豆アレルギー. 感染・炎症・免疫, 37:74-81, 2007, 3.

池澤善郎, 大砂博之 : 接触蕁麻疹と口腔アレルギー症候群. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW, 52:99-111, 2007, 3.

池澤善郎 : 外来における薬物アレルギー診療. 小児科診療, 70:1357-1362, 2007, 8.

大砂博之, 池澤善郎 : 環境化学物質とアレルギー. 化学療法の領域, 23:571-578, 2007, 4..

猪又直子, 池澤善郎 : コリン性蕁麻疹, ストレスと蕁麻疹. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW, 52:21-27, 2007, 1.

猪又直子, 池澤善郎 : 湿疹と蕁麻疹との違いは? 特集 1 蕁麻疹の診断・病態・病因と治療. Q&A でわかるアレルギー疾患, 3:16-18, 2007, 2.

猪又直子, 池澤善郎 : 蕁麻疹があると飲んではいけない薬は? 特集 1 蕁麻疹の診断・病態・病因と治療. Q&A でわかるアレルギー疾患, 3:41-42, 2007, 2.

猪又直子, 池澤善郎 : 物理性蕁麻疹. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW, 52:185-194, 2007, 5.

松倉節子, 池澤善郎: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーにおける NSAIDs の増強効果. アレルギーの臨床, 27:209-214, 2007,3.

廣門未知子, 池澤善郎: プールで出る蕁麻疹とは? 特集 1 蕁麻疹の診断・病態・病因と治療. Q&A でわかるアレルギー疾患, 3:48-50, 2007,2.

廣門未知子, 池澤善郎: 花粉症が関連する口腔アレルギー症候群. 食生活, 101:81-87, 2007,3.

山根裕美子, 池澤善郎: 薬剤性過敏症症候群とは? 特集 2 薬剤アレルギーの病態・診断・治療. Q&A でわかるアレルギー疾患, 3:81-83, 2007,2.

池澤善郎: アレルギー. 日本臨牀 新感染症学 上, 65:578-586, 2007.

池澤善郎 (社団法人 日本皮膚科学会マニュアル作成委員会 計 19 名): ステイブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群). 皮膚, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 1 集, 5-19, 財団法人 日本医事情報センター, 東京, 2007.

池澤善郎 (社団法人 日本皮膚科学会マニュアル作成委員会 計 19 名): 中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症) (ライエル症候群, ライエル症候群型薬疹). 皮膚, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 1 集, 21-35, 財団法人 日本医事情報センター, 東京, 2007.

池澤善郎 (社団法人 日本皮膚科学会マニュアル作成委員会 計 19 名): 薬剤性過敏症症候群. 皮膚, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 1 集, 37-49, 財団法人 日本医事情報センター, 東京, 2007.

池澤善郎, 猪又直子: 食物で注意すべきこと. 第 3 章 蕁麻疹を治療する, じんましん最前線 (秀 道広, 宮地良樹編), 196-209, メディカルレビュー社, 東京, 2007.

分担研究者：塩原哲夫

Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 17(3): 201-208, 2007.

Kano Y, Sakuma K, Shiohara T: Sclerodermoid graft-versus-host disease-like lesions occurring after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 156(5): 1061-1063, 2007.

Kano Y, Mizukawa Y, Hirahara K, Shiohara T: *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family. *J Am Acad Dermatol* 57: S33-35, 2007.

Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 156(5): 1083-1084, 2007.

Shiohara T, Takahashi R, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: *Drug Hypersensitivity*. Pichler WJ (Ed.). Basel, Karger, 2007. p. 251-266.

Hasannejad H, Takahashi R¹, Kimishima M, Hayakawa K, Shiohara T: Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 120(1): 69-75, 2007.

Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T: Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence in its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 62(12): 1439-1444, 2007

塩原哲夫: 薬疹における紅斑反応. *Monthly Book Derma*. 122: 57-64, 2007.

塩原哲夫: 重症薬疹から学んだ多くのこと. *アレルギー・免疫* 14(4): 411-413, 2007.

塩原哲夫: 薬物による健康障害—肺・肝・血液・皮膚— 薬剤性過敏症症候群とウイルス感染. 治療 89(12): 3264-3270, 2007.

塩原哲夫: 広がる薬疹の世界—最新の概念・病態・治療. はじめに. 医学のあゆみ 220(11):867, 2007.

塩原哲夫: 薬疹と自己免疫の接点—薬疹の後遺症としての自己免疫疾患. 医学のあゆみ 220(11): 897-901, 2007.

塩原哲夫: 専門医のためのアレルギー学講座 薬物過敏症のアレルギー機序とその検査. アレルギー 56(7): 649-654, 2007.

塩原哲夫: 薬疹とウイルス感染症 薬疹とウイルス感染症の病態. 診断と治療 95(9): 1477-1485, 2007.

塩原哲夫: 薬疹とウイルス感染症 薬剤性過敏症症候群(DIHS). 診断と治療 95(9): 1486-1492, 2007.

塩原哲夫: シンポジウム「薬物による健康障害の早期発見とその対策」 ウイルスの再活性化と多臓器病変を伴う重症薬疹. 日本内科学会雑誌 96(9): 1883-1887, 2007.

分担研究者: 木下 茂

Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 114(7):1294-302, 2007.

Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*. 91(7):962-5. 2007.

Ueta M, Iida T, Sakamoto M, Sotozono C, Takahashi J, Kojima K, Chen X, Kinoshita S, Honda T: Polyclonality of Staphylococcus epidermidis residing on the healthy ocular surface. *Journal of Medical Microbiology* 56:77-82, 2007.

Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S: Strong Association Between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson Syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 143: 367-368, 2007.

Matsuda A, Ebihara N, Kumagai N, Fukuda K, Ebe K, Hirano K, Sotozono C, Tei M, Hasegawa K, Shimizu M, Tamari M, Namba K, Ohno S, Mizuki N, Ikezawa Z, Shirakawa T, Hamuro J, Kinoshita S: Genetic Polymorphisms in the Promoter of the Interferon Gamma Receptor 1 Gene Are Associated with Atopic Cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48: 583-589, 2007.

Hori K, Sotozono C, Hamuro J, Yamasaki K, Kimura Y, Ozeki M, Tanabe Y, Kinoshita S: Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing. *Journal of Controlled Release* 118: 169-176, 2007.

Ang JP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi, Kinoshita S: A Comparison Between Cultivated and Conventional Limbal Stem Cell Transplantation for Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol* 143: 178-180, 2007.

木下 茂、外園千恵、稲富 勉、中村隆宏、小泉範子、川崎 諭、上田真由美、横井則彦、上野盛夫、笹井芳樹：再生医学による重症角膜疾患の新規治療法開発への戦略的研究。最新医学 62:132-180, 2007.

分担研究者：森田栄伸

Morita E, Kohno K, Matsuo H: Food-dependent exercise anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 47: 109-117, 2007

Tsujino Y, Okamoto K, Morita E: Acetaminophen-induced urticaria without aspirin intolerance. *J Dermatol* 34:224-226, 2007

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* 47: 227-231, 2007

Tsujino Y, Kusatake K, Kaneko S, Yamamoto Y, Furumura M, Morita E: Fusion of single-photon emission computed tomography and computed tomography images of sentinel lymph nodes in extramammary Paget's disease of the scrotum. *J Dermatol* 34: 712-715, 2007

原田 晋, 飯島麻耶, 中村晶子, 吉崎仁胤, 松尾裕彰, 森田栄伸: グルテン CAP-RAST が陰性であった小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの 4 症例. *アレルギー* 56: 41-48, 2007

森田栄伸, 河野邦江, 松尾裕彰: FDEIA (food-dependent exercise-induced anaphylaxis) 抗グリアジン IgE 抗体の検出. *臨床皮膚科* 61: 52-55, 2007

赤木竜也, 森田栄伸: ペットから感染する皮膚疾患-真菌症. *MB Derma* 130: 23-27, 2007

森田栄伸: 病態から考える抗ヒスタミン薬の使い方 2) 蕁麻疹. *Prog Med* 27: 1787-1791, 2007

森田栄伸: 緊急処置が必要な蕁麻疹. *診断と治療* 95:1515-1522, 2007

千貫祐子, 新原寛之, 河野邦江, 森田栄伸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー. *Visual Dermatology* 6: 1136-1137, 2007

森田栄伸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー 総合臨床 56: 1848-1851, 2007

分担研究者：中村好一

Noguchi-Shiohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M.: Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69(4): 360-365.

中村好一：感染症への対応と医療情報：プリオン病の経験を通して。年報医事法学 2007 ; 22 : 61-70.

Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M.: Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(1): 162-164.

Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Yamada M, Mizusawa H.: Geographic Difference of Mortality of Creutzfeldt-Jakob Disease in Japan. *Journal of Epidemiology* 2007; 17(1): 19-24

分担研究者：相原雄幸

Aihara Y, Ito R, Ito S, Aihara M, Yokota S. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisolone. *Pediatr Int.* 49:659-662. 2007.

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.* 166:489-490,2007

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.* 22:301-305,2007

Ito S, Machida H, Inaba A, Harada T, Okuyama K, Nakamura T, Aihara Y, Yokota S.