

皮膚の乾燥を防ぐ適切な生活習慣と保湿スキンケアの教育による アトピーマーチの予防に関する小・中学生を対象とした検討

研究分担者 加藤則人 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎において、乾燥した皮膚からアレルギーが侵入して始まったアレルギーは、成長とともに喘息やアレルギー性鼻炎を次々に発症するアトピーマーチを引き起こすと考えられる。われわれが10年以上前から行っている京都府山間部の小中学生を対象とした皮膚検診では、今年度も湿疹病変がない乾燥皮膚のみを呈する小児においても、血清総IgE値やダニ・スギ特異IgE値が上昇していたことから、皮膚の乾燥はアトピー性皮膚炎だけでなく、皮膚を通して環境アレルギーに対する感作が成立し、喘息やアレルギー性鼻炎などの他臓器のアトピー疾患の発症に関与していることが示唆された。昨年度から、乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐ適切な生活習慣と保湿スキンケアを、乳幼児の保護者に指導して実践を促す教育介入を行い、乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐことで、アトピーマーチを予防できる可能性を検討する疫学的研究を継続している。

研究協力者

若森健

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学
研究員

益田浩司

京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学
助教

小笹晃太郎

財団法人放射線影響研究所 疫学部部長

A. 研究目的

乾燥皮膚から侵入した吸入アレルギーによって成立した感作は、その後喘息やアレルギー性鼻炎を次々に発症するアトピーマーチを引き起こすと考えられる。これまでのわれわれの検討ではアトピー性皮膚炎や喘息、花粉症がみられない軽度の乾燥皮膚のみを呈する小児においても、血清総IgE値やダニ・スギ特異IgE値が上昇していた。これは、表皮バリア機能が低下している小児では、環境中のアレルギーへの経皮的感作が成立しやすく、将来喘息やアレルギー性鼻炎などの発症につながる可能性を示唆している。本研究では、小児の入浴や暖房などの生活習慣に関する実態を調査した後、乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐ適切な生活習慣と保湿スキンケアを、乳幼児の保護者に指導して実践を促すことによって、アトピーマーチを予防できる可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

京都府山間部の一小・中学校の全児童・生徒を対象として、アトピー性皮膚炎や乾燥皮膚の有無に関する皮膚の検診を行うとともに、喘息やアレルギー性鼻炎の有無について質問票による調査を行う。また全児童・生徒から血液を採取し、血清総IgE値やダニ・スギ特異IgE値を測定し、乾燥皮膚と血清IgE値の関係について解析する。さらに、適切な入浴法・暖房法および保湿スキンケアの方法とその意義に関する教育介入を、本小・中学生とその保護者、さらには本自治体で行われる乳幼児検診に参加した保護者すべてに継続して行う。

C. 研究結果

今年度の当該小・中学生アトピー性皮膚炎の有病率は7.6%、乾燥皮膚のみを呈する小児は1.5%と例年に比べると、減少していた（図1参照、昨年度：アトピー性皮膚炎11.6%、乾燥皮膚4.7%）。血清IgE値、ダニ・スギ特異IgE値は、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚のみを呈する小児とも、例年と同程度で明らかな変動はみられなかった。過去10年間と同様に、喘息や花粉症を合併せず、アトピー性皮膚炎の診断基準を満たす湿疹病変がみられない乾燥皮膚のみを呈する小児においても、血清総IgE値やダニ・スギ特異IgE値が有意に上昇していた。

一方、皮膚の乾燥を防ぐ適切な入浴法や暖房

法、保湿のスキンケアの意義と具体的な方法に関する教育資材による教育介入を一昨年度から本小中学生を対象として行い、昨年度からは同町で出生した乳幼児の保護者全員に対して乳児検診の際に上記の内容の個別対面指導を行うことで、教育効果を高めた。今後、同様の指導を数年間続け、皮膚の乾燥を防ぐ適切な入浴法や暖房法、保湿のスキンケアの意義と具体的な方法を継続的に実践してもらう。

D. 考察

今年度は、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚のみを呈する小児とも、過去10年と比べて発症率が減少していた。その理由の一つとして、皮膚の乾燥を防ぐ適切な入浴法や暖房法、保湿のスキンケアの意義と具体的な方法に関する教育資材による教育介入を2年前から本小中学生とその保護者を対象に実施してきた効果がみられた可能性も考えられた。より早い時期から教育介入を行うことでアトピーマーチへの予防効果を実証するため、昨年度から同町内の乳幼児健診に参加する保護者全員を対象としている。今後、これらの教育を受けてスキンケアを実践した小児が成長していく過程でのアトピーマーチの進展に対する予防効果に興味を持たれる。

E. 結論

これまでに行ってきた疫学調査の結果を historical control として、皮膚の乾燥を防ぐ教育介入を数年以上にわたって継続していき、アトピーマーチに対する予防効果に関する検討を遂行していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

英語論文

1. Katoh N. Platelets as versatile regulators of cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 89-95.
2. Katoh N. Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* 36: 367-376, 2009.
3. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Platelet-derived microparticles and soluble P-selectin as platelet activation markers in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 131:

495-500, 2009.

4. Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K. Atopic dermatitis, dry skin and serum IgE in children in a community in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 49: 103-110, 2009.
5. Nin M, Katoh N, Kokura S, Handa O, Yoshikawa T, Kishimoto S. Dichotomous effect of ultraviolet B on the expression of corneodesmosomal enzymes in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 54: 17-24, 2009.
6. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelets play important roles in the late phase of the immediate hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol* 123: 581-587, 2009.
7. Matsuda A, Okayama Y, Terai N, Yokoi N, Ebihara N, Tanioka H, Kawasaki S, Inatomi T, Katoh N, Ueda E, Hamuro J, Murakami A, Kinoshita S. The role of IL-33 in chronic allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 4646-52.
8. Nakai A, Katoh N, Germeraad WT, Kishida T, Ueda E, Takenaka H, Mazda O, Kishimoto S. Immunohistological analysis of peptide-induced delayed-type hypersensitivity in advanced melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination. *J Dermatol Sci* 53: 40-47, 2009.
9. Nakai A, Katoh N, Kishida T, Ueda E, Takenaka H, Mazda O, Kishimoto S. Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination. *J Dermatol Sci* 54: 31-7, 2009.
10. Kitagawa T, Matsuda, Takenaka H, Katoh N, Inui S, Itami S, Kishimoto S, Kawata M. Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab* 94; 1288-1294, 2009.
11. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in psoriatic patients: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol* (in press)
12. Nakai N, Kishida T, Hartmann G, Katoh N, Imanishi J, Kishimoto S, Mazda O. IL-12 gene transfer cooperates with Mitf silencing to inhibit melanoma in mice. *Int Immunopharmacol* (in press)

日本語論文

1. 加藤則人: 好中球性皮膚症. MB Derma 「膿疱ができる疾患」. 155: 40-45, 2009.
2. 加藤則人: 「かゆみ Update」. かゆみを止めるにはどうすればいいのか? Minophargen Medical Review. 54: 313-318, 2009.
1. 加藤則人: アトピー性皮膚炎の治療・最近の進歩. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 3: 138-145, 2009.
2. 益田浩司、竹中秀也、加藤則人: 日常診療における皮膚感染症のトピックス. 京府医大誌. 118: 815-820, 2009.

3. 益田浩司、加藤則人：汗の異常．小児科．特集「子どもの皮膚疾患の診かた」（印刷中）．
4. 加藤則人：アトピー性皮膚炎の内服療法．特集．アトピー性皮膚炎の正しい治療．医薬ジャーナル（印刷中）．

2. 学会発表

1. Katoh N. What's new in immunology of atopic dermatitis. **17th International Contact Dermatitis Symposium & 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium.** 2009.11.6. Kyoto, Japan.
2. Nishimura Y, Ii M, Asai J, Takenaka H, Katoh N, Hamada H, Qin G, Losordo DW, Kishimoto S. CXCR4-selective antagonist AMD3100 accelerates impaired wound healing in diabetic mice. **2009 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (Mini-symposium-Angiogenesis/Vascular Biology/Wound Healing).** Montreal. May 8, 2009.
3. 加藤則人. アトピー性皮膚炎のここが聴きたい. **第 25 回日本臨床皮膚科医会近畿支部総会・学術大会.** 2009.7.12. 京都市.
4. 加藤則人. アトピー性皮膚炎患者の治療意欲を高めるコミュニケーションスキル. **第 31 回西日本小児アレルギー研究会.** 2009.8.23. 福岡市.
5. 加藤則人. アトピー性皮膚炎: これまでとこれから. **第 413 回日本皮膚科学会京滋地方会.** 2009.12.12. 京都市.
6. 加藤則人. 救急医療-即時型アレルギーへの対応「治療と生活指導の実際」. **第 108 回日本皮膚科学会総会.** 2009.4.24. 福岡市.

7. 加藤則人. 皮膚のバリアについてもう一度考える-患者さんにも伝えたい最近の知見-. **第 108 回日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー.** 2009.4.24. 福岡市.
8. 加藤則人. 乾癬治療における種々の剤形の工夫. **第 24 回日本乾癬学会 ランチョンセミナー.** 2009.9.4. 東京都.
9. 加藤則人. アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用療法. **第 59 回日本アレルギー学会 秋期学術大会. 教育セミナー.** 2009.10.29. 秋田市.
10. 加藤則人. アトピー外来から発信する免疫・アレルギーの知見. **第 39 回日本皮膚アレルギー学会・接触皮膚炎学会総会学術大会. シンポジウム「若手が語る基礎免疫・アレルギーの知識」.** 2009.11.7. 京都市.
11. 加藤則人. 日々の診療を楽しくするコミュニケーションスキル. **第 25 回 日本臨床皮膚科医会・三支部合同学術集会.** 2009.11.29. 東京都.

G. 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
3. その他
なし

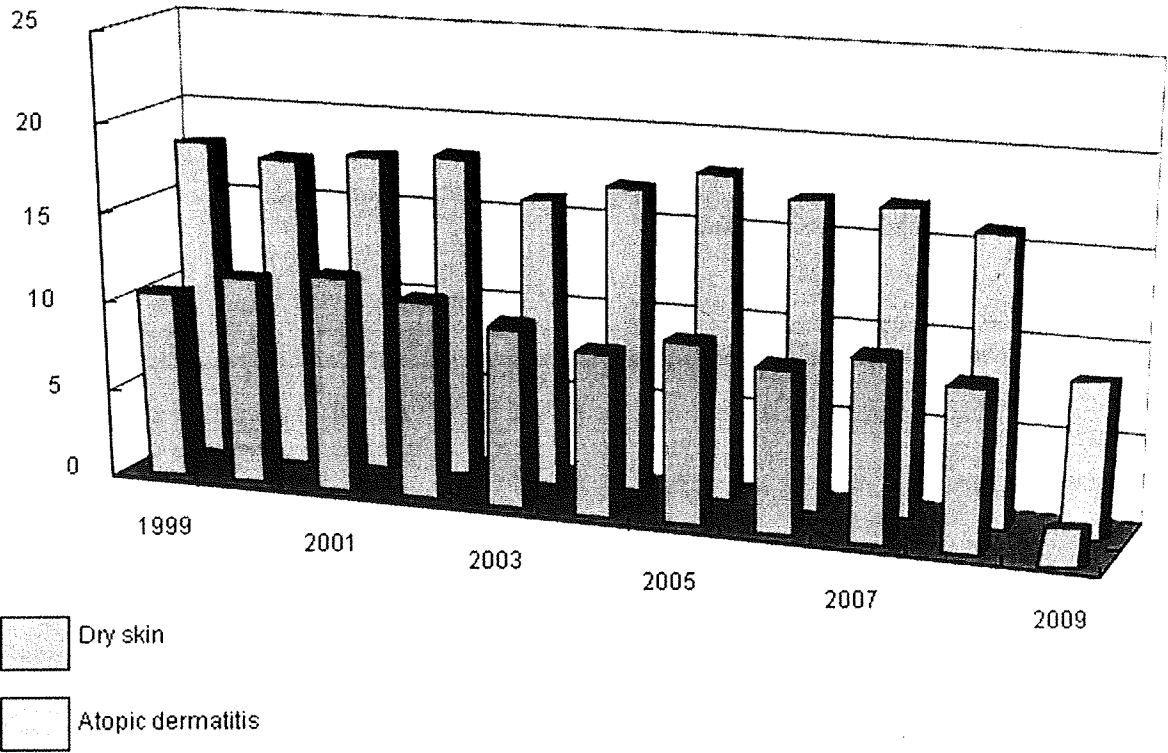


図1: アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚のみを呈する小児の割合

* モノクロ印刷で見分け難くなっておりませんが、手前が Dry skin、奥が Atopic dermatitis です。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

英語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M	External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers	J Exp Med	206	2937-2946	2009
Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangano NE, Callanan JJ, Kawasaki H, Shiohama A, Kubo A, Sundberg JP, Presl RB, Fleckman P, Shimizu N, Kudoh J, Irvine AD, Amagai M, McLean WH	A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming	Nat Genet	41	602-608	2009
Nara T, Katoh N, Inoue K, Yamada M, Arizono N, Kishimoto S	Eosinophilic folliculitis with a Demodex folliculorum infestation in HIV-infected individual successfully treated with ivermectin	Clin Exp Dermatol	34	e981-983	2009
Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S	Platelet-derived microparticles and soluble P-selectin as platelet activation markers in patients with atopic dermatitis	Clin Immunol	131	495-500	2009
Inoue A, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S	Allergic contact dermatitis due to tribenoside	Contact Dermatitis	60	349-350	2009
Daito J, Hanada K, Katoh N, Katoh S, Sakamoto K, Asai J, Takenaka H, Kishimoto S	Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) eruption caused by valacyclovir	Dermatology	218	60-62	2009
Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K	Atopic dermatitis, dry skin and serum IgE in children in a community in Japan	Int Arch Allergy Immunol	149	103-110	2009
Matsuda A, Okayama Y, Terai N, Yokoi N, Ebihara N, Tanioka H, Kawasaki S, Inatomi T, Katoh N, Ueda E, Hamuro J, Murakami A, Kinoshita S	The role of IL-33 in chronic allergic conjunctivitis	Invest Ophthalmol Vis Sci	50	4646-4652	2009
Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S	Platelets play important roles in the late phase of the immediate hypersensitivity reaction	J Allergy Clin Immunol	123	581-587	2009
Kitagawa T, Matsuda KI, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, Kishimoto S, Kawata M	Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells	J Clin Endocrinol Metab	94	1288-1294	2009
Katoh N	Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis	J Dermatol	36	367-376	2009
Asai J, Katoh N, Nakano M, Wada M, Kishimoto S	A case of autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption	J Dermatol	36	643-645	2009
Nakai N, Katoh N, Kitagawa T, Ueda E, Takenaka H, Kishimoto S	Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination	J Dermatol Sci	54	31-37	2009
Nakai N, Katoh N, Germeraad WT, Kishida T, Ueda E, Takenaka H, Mazda O, Kishimoto S	Immunohistological analysis of peptide-induced delayed-type hypersensitivity in advanced melanoma patients treated with melanoma antigen-pulsed mature monocyte-derived dendritic cell vaccination	J Dermatol Sci	53	40-47	2009
Katoh N	Platelet as versatile regulators of cutaneous inflammation	J Dermatol Sci	53	89-95	2009

Nin M, <u>Katoh N</u> , Kokura S, Handa O, Yoshikawa T, Kishimoto S	Dichotomous effect of ultraviolet B on the expression of corneodesmosomal enzymes in human epidermal keratinocytes	J Dermatol Sci	54	17-24	2009
Adachi M, Hamazaki Y, Kobayashi Y, Itoh M, Tsukita S, <u>Furuse M</u> , Tsukita S.	imilar and distint properties of MUPPI and Patj, two homologous PDZ domain-containing tight junction proteins	Mol Cell Biol	29	2372-2389	2009
<u>Asano K</u> , Suzuki H.	Silent acid reflux and asthma control (editorial).	New Engl J Med	360	1551-1553	2009
<u>Asano K</u> , Nakade S, Shimoi T, Nakajima T, Suzuki Y, Fukunaga K, Oguma T, Sayama K, Fujita H, Tanigawara Y, Ishizaka A.	Impact of pharmacokinetics on pharmacogenetic association of pranlukast in Japanese asthmatics.	Respirology	14	822-82	2009
Tamagawa-Mineoka R, <u>Katoh N</u> , Kishimoto S	Platelet activation in psoriatic patients: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin	J Am Acad Dermatol	62	621-626	2010
Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, Miyasho T, Takamiya R, Asano K, Ishizaka A, Takeda J, Levy BD.	The anti-inflammatory and pro-resolving mediator Resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury	J Immunol	184	836-843	2010
Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, <u>Kubo A</u> , Sakabe JI, Tokura Y, Miyachi Y, <u>Amagai M</u> , <u>Kabashima K</u>	Flaky Tail Mouse Denotes Human Atopic Dermatitis in the Steady State and by Topical Application with Dermatophagoides pteronyssinus Extract.	Am J Pathol		Epub ahead of print	2010
Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u> .	Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity.	J Allergy Clin Immunol		in press	
Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, <u>Kabashima K</u> .	Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin.	J Clin Invest		in press	
Tamagawa-Mineoka R, <u>Katoh N</u>	Systemic allergic contact dermatitis due to phenylephrine in eyedrops with a long-lasting allergic patch test reaction	Eur J Dermatol		in press	
Kodama M, <u>Asano K</u> , Oguma T, Kagawa S, Tomomatsu K, Wakaki M, Takihara T, Ueda S, Ohmori N, Ogura H, Miyata J, Tanaka K, Kamiishi N, Fukunaga K, Sayama K, Ikeda E, Miyasho T, Ishizaka A.	Strain-specific phenotypes of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness induced by epicutaneous allergen sensitisation in BALB/c and C57BL/6 mice	Int Arch Allergy Immunol		in press	
Nakai N, Kishida T, Hartmann G, <u>Katoh N</u> , Imanishi J, Kishimoto S, Mazda O	IL-12 gene transfer cooperates with Mitf silencing to inhibit melanoma in mice	Int Immunopharmacol		in press	
Masuda K, Tashima S, <u>Katoh N</u> , Kishimoto S	Anaphylaxis to abalone that was diagnosed by prick test of abalone extracts and immunoblotting for serum immunoglobulin E	Int J Dermatol		in press	
Nakai N, Takenaka H, <u>Katoh N</u> , Kishimoto S	Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy	J Dermatol		in press	
Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, <u>Kabashima K</u> , Toyota H,	Sustained exogenous expression of therapeutic levels of interferon γ ameliorates atopic dermatitis in	J Immunol		in press	

Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y.	NC/Nga mice via Th1 polarization.		
Asano K, Yamada-Yamasawa W, Kudoh H, Matsuzaki T, Nakajima T, Hakuno H, Hiraoka R, Fukunaga K, Oguma T, Sayama K, Yamaguchi K, Nagabukuro A, Harada Y, Ishizaka A.	ADRB2 variants associated with relative response to β 2-agonists and anticholinergics in Japanese asthmatics	Respirology	in press

日本語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
原田尚子、浅野浩一郎	COPD、気管支喘息における吸入ステロイド薬の使用法の類似点・相違点	COPD Frontier	8	24-30	2009
加藤則人	好中球性皮膚症	MB Derma	155	40-45	2009
小倉裕美、浅野浩一郎	β 2刺激薬の選び方と安全な使い方	Medical Practice	26	464-467	2009
加藤則人	かゆみを止めるにはどうすればいいのか?	Minophargen Medical Review	54	313-318	2009
栴島健治	【アトピー疾患の非アレルギー的側面】アトピー性皮膚炎とフィラグリ	Topics in Atopy	8	15-18	2009
栴島健治	【アトピー性皮膚炎の新たな病態解明】アトピー性皮膚炎におけるTh17の役割	臨床免疫・アレルギー科	51	605-612	2009
益田浩司、竹中秀也、加藤則人	日常診療における皮膚感染症のトピックス	京府医大誌	118	815-820	2009
副島研造、安田浩之、浅野浩一郎	呼吸器疾患とエピジェネティクス	呼吸	28	229-235	2009
宮田純、浅野浩一郎	増悪時の喘息治療	呼吸と循環	57	155-161	2009
古瀬幹夫、岩本典子	【細胞間をシールする分子メカニズム	最新医学	64	2450-2455	2009
浅野浩一郎	重症喘息の病型と治療	日本医事新報	446 1	45-49	2009
浅野浩一郎	喘息関連遺伝子と臨床	日本内科学会雑誌	98	2999-3005	2009
加藤則人	アトピー性皮膚炎の治療：最近の進歩	日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌	3	138-145	2009
古江増隆、山崎雙次、神保孝一、土田哲也、天谷雅行、田中俊宏、松永佳世子、武藤正彦、森田栄伸、秋山真志、相馬良直、照井正、真鍋求、日本皮膚科学会学術委員会	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	日本皮膚科学会雑誌	119	1795-1809	2009
浅野浩一郎	ロイコトリエン受容体	鼻アレルギーフロンティア	9	34-37	2009
浅野浩一郎	テーラーメイド医療と喘息	喘息	22	128-132	2009
友松克允、浅野浩一郎	EPR3における吸入副腎皮質ステロイド薬の代替薬（ステップ2）と併用薬（ステップ3以上）	喘息	22	56-61	2009
浅野浩一郎	重症喘息の病型	IgE practice in asthma	4	27-29	2010
加藤則人	アトピー性皮膚炎の内服療法	医薬ジャーナル		印刷中	
益田浩司、加藤則人	汗の異常	小児科		印刷中	

英語書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Tanikawa A, Amagai M	Aquired Bullous Diseases	T. Krieg, D.R. Bickers, and Y. Miyachi	Therapy of Skin Diseases: A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis	Springer, Heidelberg	Germany	389-405	2010
Furuse M	Molecular basis of the core structure of tight junctions.	Fuchs E & Nelson WJ	CSHL Monograph Cell-cell Junctions	CSHL Press	USA	in press	

日本語書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
浅野浩一郎	ゲノム情報に基づくオーダーメイド医療	福田健	よくわかる気管支喘息のすべて	永井書店	東京	357-363	2009
天谷雅行	皮膚一自己免疫性皮膚疾患	松島綱治, 西脇徹	炎症・再生医学事典	朝倉書店	東京	227-230	2009
高江雄二郎, 天谷雅行	皮膚疾患	田中良哉	生物学的製剤による難病の治療革命	日本医学出版	東京	97-101	2009
栴島健治	プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト	宮地良樹、古川福美	皮膚科疾患診療実践ガイド(第二版)	文光堂	東京	122-124	2009
栴島健治	皮内テスト-特殊反応	宮地良樹、古川福美	皮膚科疾患診療実践ガイド(第二版)	文光堂	東京	124-125	2009
栴島健治	パッチテスト	宮地良樹、古川福美	皮膚科疾患診療実践ガイド(第二版)	文光堂	東京	130-131	2009
栴島健治	リンパ球検査、リンパ球幼若化試験	宮地良樹、古川福美	皮膚科疾患診療実践ガイド(第二版)	文光堂	東京	134-136	2009
加藤則人	顔面病変で診断するアトピー性皮膚炎	宮地良樹	皮膚科診療最前線シリーズ顔の皮膚病最前線	メディカルレビュー社	大阪	60-63	2009
浅野浩一郎	COPD と鑑別を要する疾患	橋本修	慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント	医薬ジャーナル社	東京	63-66	2009
加藤則人	アトピー性皮膚炎	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011 年 ー私はこう治療している	医学書院	東京	印刷中	
加藤則人	湿疹・皮膚炎群「炎症性の皮膚の病気」、「接触皮膚炎」、「アトピー性皮膚炎」「小児のアトピー性皮膚炎」「成人のアトピー性皮膚炎」「貨幣状皮膚炎」「自家感作性皮膚炎」「脂漏性皮膚炎」「ビダール苔癬」「手湿疹」「単純性顔面皰糠疹」「乾皮症、皮脂減少性皮膚炎」「うっ滞性皮膚炎」「汗疱」「パッチテスト」「ステロイド外用薬」「免疫調整薬」「スキンケア」「静脈瘤	高久文麿、猿田亨男、北村惣一郎、福井次矢	最新版家庭医学大全科	法研	東京	印刷中	

IV. 平成 21 年度班会議プログラム

平成 21 年度
厚生労働省科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

バリア機能障害によるアトピー性疾患病態解明に関する研究

第 1 回班会議

研究代表者 天谷雅行

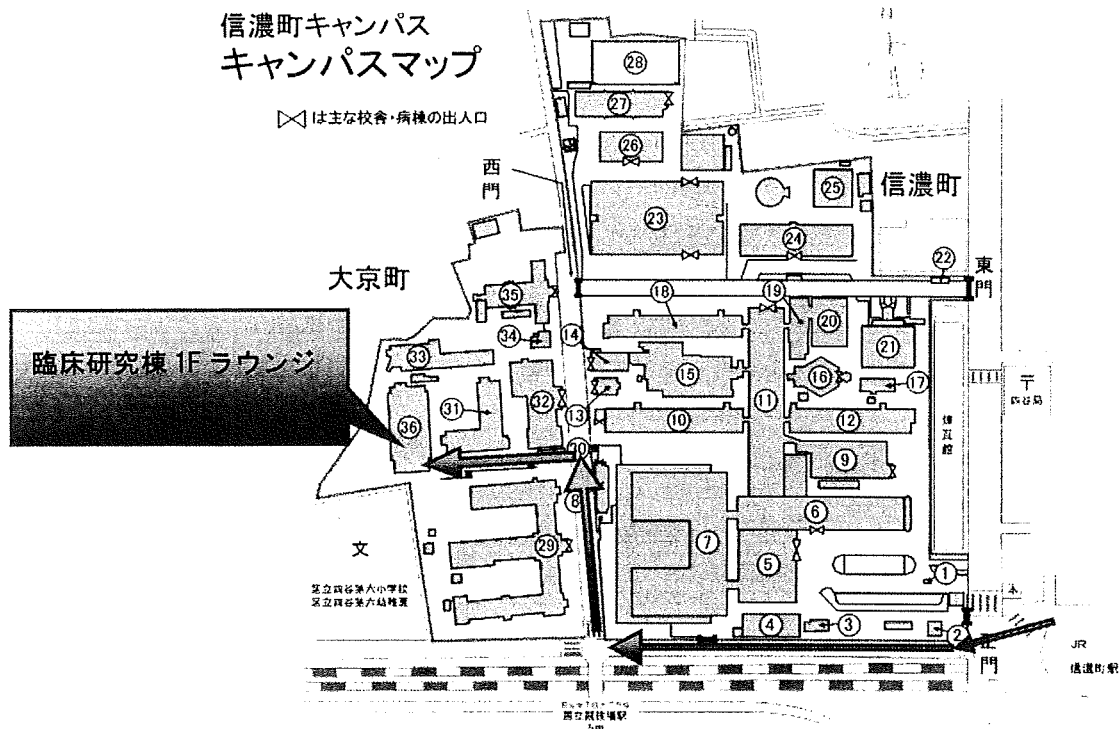
日時：平成 21 年 5 月 30 日（土）14:00-18:30

場所：慶應義塾大学医学部 臨床研究棟
（1階 ラウンジ）

連絡先： 〒160-8582 新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部皮膚科
TEL：03-3353-1211（代表）（臨床研究棟 1F ラウンジは内線 61470）
FAX：03-3351-6880
E-mail：nagatomi@sc.itc.keio.ac.jp

信濃町キャンパス
キャンパスマップ

△は主な校舎・病棟の出入口



- | | | | | | |
|---------------|----------------|-------------|------------|-----------------|----------|
| 1 駐車料金所 | 8 牛協売店 | 15 放射線治療部棟 | 22 駐車管理所 | 29 別館 | 35 臨床研究棟 |
| 2 花屋 | 9 リハビリテーション棟 | 16 本館臨床講堂 | 23 総合医学研究棟 | 30 三四会館 | |
| 3 スターバックスコーター | 10 6号棟 | 17 内分泌検査棟 | 24 東校舎 | 31 紅梅寮 | |
| 4 食堂 | 11 中央棟 | 18 7号棟 | 25 ミュージアム | 32 北里記念医学図書館棟 | |
| 5 1号棟(A棟) | 12 2号棟(臨床研究棟) | 19 CTスキャナー棟 | 26 第2校舎 | 33 白梅寮 | |
| 6 1号棟(B棟) | 13 霊安室 | 20 第1、第2MR棟 | 27 新教育研究棟 | 34 (財)ワックスマン財団 | |
| 7 新棟 | 14 包括先進医療センター棟 | 21 孝養舎 | 28 グラウンド | 35 第3校舎(予防医学校舎) | |

プログラム（発表時間 10 分、討論 10 分）

14:00 開会の辞

天谷雅行

14:05-14:10 本研究班の今後の方向性と目標

天谷雅行（慶大皮膚科）

アトピー性皮膚炎及び喘息モデルマウスの作製・解析

（座長：浅野浩一郎）

14:10-14:30 フィラグリン欠損マウスを用いたアトピー疾患マウスモデルの作製

川崎 洋、久保亮治、永尾圭介、畑 毅、天谷雅行（慶大皮膚科）

14:30-14:50 アトピー性皮膚炎モデルマウスの免疫学的解析

椛島健治 1、吉木 竜太郎 2、Catharina Moniaga 1、坂部純一 2
（1 京都大皮膚科 2 産業医大皮膚科）

14:50-15:10 経皮感作喘息モデルマウスの解析

樹神元博、加川志津子、友松克允、小熊剛、浅野浩一郎（慶大呼吸器内科）

タイトジャンクションの機能解析

（座長：椛島健治）

15:10-15:30 皮膚タイトジャンクションバリア可視化方法の開発

久保亮治（慶大総合医科学研究センター）

15:30-15:50 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

古瀬幹夫、明石昌也（神戸大細胞生物）

- 休憩（30分） -

**アトピー性皮膚炎患者における
皮膚バリア機能関連蛋白遺伝子解析と疫学解析**

（座長：海老原全）

16:20-16:40 皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析

工藤 純、渋谷和憲（慶大分子生物）

16:40-17:00 アトピー性皮膚炎患者のフィラグリン遺伝子変異解析

河野通良 1、定平知江子 2、川崎 洋 1、海老原全 1、工藤 純 3、天谷雅行 1
（1 慶大皮膚科、2 国立成育医療センター皮膚科、3 慶大分子生物）

17:00-17:20 アトピー性皮膚炎生活指導テキストの作成および生活指導教室について

海老原全、定平知江子、川崎洋（慶大皮膚科）

17:20-17:40 2009年度の皮膚検診と個別指導について

加藤則人 1、若森健 1、益田浩司 1、小笹晃太郎 2（1
京都府立医大皮膚科、2 放射線影響研究所疫学部）

17:40-18:20 総合討論（座長：天谷雅行）

18:20-18:25 事務連絡

海老原 全

18:25- 閉会の辞

天谷雅行

19:00- 懇親会

演題抄録

①フィラグリン欠損マウスを用いたアトピー疾患マウスモデルの作製

川崎 洋、久保亮治、永尾圭介、畑 毅、天谷雅行
慶大皮膚科

皮膚バリア機能異常に起因するアトピー疾患マウスモデルを確立するため、フィラグリンノックアウト (KO) マウスを作製し、その機能解析を行った。フィラグリン KO マウスでは、角層内の NMF (natural moisturizing factor) 及びアミノ酸量が野生型マウスに比し、著明に低下していた。しかし TEWL (transepidermal water loss) を測定したところ、neonatal mice, adult mice 共にフィラグリン KO マウスと野生型マウス間で有意差は認められなかった。一方、角層内のコレステロールとセラミドの含有量はフィラグリン KO マウスで上昇していた。TEWL で測定しているのは内から外への水分蒸散量である。今後は本マウスを用いて、アトピー性皮膚炎の発症に重要な外から内への物質皮膚透過性を詳しく解析すると共に、アトピー疾患マウスモデルの作製を目指す。

②アトピー性皮膚炎モデルマウスの免疫学的解析

椋島 健治¹、吉木 竜太郎²、Catharina Moniaga¹、坂部 純一²
¹ 京都大皮膚科 ² 産業医大皮膚科

①最近、生後 1-3 日目の Flaky tail マウスでは、フィラグリンタンパクが発現しないことが報告された (Richard BP et al, *J Invest Dermatol*, 2000)。小児のアトピーは成人になると改善することが多いことより、生後 1 日目、9 日目、16 日目そして 8 週目以降の C57BL/6j マウスと Flaky tail マウスのフィラグリンや Caspase-14 の発現をウエスタンブロット法により比較検討した。

②filaggrin 欠損が認められることが知られている flaky tail マウスは SPF 環境下においても皮膚炎や IgE 上昇を認める。そこで、Outside-inside バリア機能の評価や、さらに、ダニ抗原に対する免疫応答 flaky tail マウスと C57BL/6 マウスとで比較検討したので報告する。

③経皮感作喘息モデルマウスの解析

樹神元博、加川志津子、友松克允、小熊剛、浅野浩一郎
慶大呼吸器内科

【目的】皮膚を介した抗原感作が、全身感作時と比較して気道病変にどのような影響を及ぼすかをマウスモデルを用いて検討する。【方法】C57BL/6 および BALB/c マウスを用い、卵白アルブミン (OVA) を腹腔内投与 (全身感作) あるいは背部皮膚へのパッチ貼付投与 (経皮感作) した後、2%OVA エアロゾル吸入暴露を行った。BAL 液中のサイトカイン濃度は BioPlex 法により測定した。【結果】両系統とも全身感作では同程度の OVA 特異的 IgG1 産生、気道好酸球数増加、気道過敏性亢進をきたすが、経皮感作では特異的 IgG1 産生は BALB/c マウスで、好酸球性気道炎症、気道過敏性亢進は C57BL/6 で強く認められた。全身感作では BAL 液中の IL-4、IL-5、IL-13 が両系統とも上昇したが、経皮感作では C57/BL6 でのみ IL-4 が選択的に顕著な上昇を示した。【考察】経皮感作喘息モデルにおいては従来の喘息モデルとは異なる免疫遺伝学的調節を受けていることが示唆された。

④皮膚タイトジャンクションバリア可視化方法の開発

久保亮治
慶大総合医科学研究センター

哺乳類の表皮は重層扁平上皮であり、外側から順に、角質層、顆粒層、有棘層、基底層という4層からなる。ここでは顆粒細胞層を2つに分けて、一番外側の1層を外顆粒層、二層目以降を内顆粒層と呼ぶことにする。哺乳類の皮膚は二重のバリアを備えている。角質細胞とその隙間を埋める角質細胞間脂質からなる角質層バリアと、内顆粒層の一番外側を構成する顆粒細胞とその細胞間隙をシールするタイトジャンクションからなる内顆粒層バリアである。しかし、これら2つのバリアがどんな物質をどの層でどの程度止めるのか、これまで有効な画像化方法がなかったため、ほとんど明らかになっていない。本研究では、皮膚バリアの可視化と外来物質浸透過程の可視化を目標とする。今回は、これまで断片としてしか観察することのできなかつた皮膚タイトジャンクションバリアの新しい可視化方法について報告する。

⑤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

古瀬幹夫、明石昌也
神戸大医細胞生物

前回、表皮バリア機能に異常をきたすクローディン1遺伝子欠失マウスにおいてフィラグリンのモノマーが検出されないことを報告した。いくつかのプロテアーゼの遺伝子欠失マウスにおいて同様の表現型が報告されており、プロテアーゼが表皮の正常な分化を制御していることが示唆される。今回の班会議では、培養ケラチノサイトをプロテアーゼ処理することによりタイトジャンクション形成が誘導される現象について報告する。ヒト扁平上皮がん由来 A431 細胞をトリプシンやキモトリプシンで処理すると、数分のうちにタイトジャンクションが形成される。まだ生理的意義は不明であるが、乾癬ではプロテアーゼの発現亢進と異常なタイトジャンクション形成が観察されていることから、タイトジャンクション形成における表皮細胞特有の性質を見ている可能性がある。

⑥皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析

工藤 純、渋谷和憲
慶大分子生物

これまでに皮膚バリア機能蛋白の遺伝子異常とアトピー性皮膚炎との関連を解明するために、日本人フィラグリン遺伝子の構造と多型、アトピー性皮膚炎患者における突然変異、フィラグリンの極端な減少が報告されていた *flaky tail (ft)* マウスの C3H 株由来と思われるフィラグリン遺伝子の構造を解明した。今年度はマウス C57BL/6 株の野生型フィラグリン遺伝子の構造解析、アトピー性皮膚炎のイヌのフィラグリン遺伝子変異解析を進める他、フィラグリン-2 遺伝子の変異解析も試みる予定である。

⑦アトピー性皮膚炎患者のフィラグリン遺伝子変異解析

河野通良 1、定平知江子 2、川崎洋 1、海老原全 1、工藤 純 3、天谷雅行 1
1 慶大皮膚科、2 国立成育医療センター皮膚科、3 慶大分子生物

これまでに慶大皮膚科外来を受診されたアトピー性皮膚炎患者 171 名における、フィラグリン遺伝子の遺伝子型および、アジア型変異、ヨーロッパ型変異について、PCR と制限酵素処理を組み合わせた簡易同定法を用いて解析を行った。遺伝子変異の有無と臨床型（発症時期、家族歴、他のアレルギー疾患併発の有無、および血清 IgE 値、好酸球数、LDH 値などの血液学的検査所見）との相関について検討を行ったところ、発症時期と家族歴においてある一定の傾向が見られた。発症時期については遺伝子変異を有する群の方が比較的

早期に発症しており、遺伝子変異群において成人発症例は見られなかった。また、家族歴については遺伝子変異を有する群において、家族内でのアレルギー性疾患発症頻度が高い傾向にあると考えられた。

⑧アトピー性皮膚炎生活指導テキストの作成および生活指導教室の開始

海老原全、定平知江子、川崎 洋
慶大皮膚科

アトピー性皮膚炎診療において、病態に即した治療を行っていくことは基本であるが、近年、患者教育の重要性が指摘されている。疾患の性質を知ってもらうことと同時に、アトピー性皮膚炎は生活習慣、環境の影響を受けやすい疾患であり、患者教育においては生活指導が重要な要素となる。また、医師患者間の信頼関係確立のため、医師側の指導内容を統一していく必要もあり、我々はアトピー性皮膚炎生活指導テキストの作成を行った。その指導テキストをもとに集団指導教室を開始したので報告する。

⑨2009年度の皮膚検診と個別指導について

加藤則人 1、若森健 1、益田浩司 1、小笹晃太郎 2
1 京都府立医大皮膚科、2 放射線影響研究所疫学部

今年度も、京都府和束町で出生した乳幼児全員を対象に、皮膚の乾燥を防ぐ生活習慣のアレルギー予防における意義とその具体的な方法についての個別指導による教育介入を行っている。また、同町立小中学校生を対象に皮膚検診と末梢血好酸球数、血清総 IgE 値、スギ・ダニ特異 IgE 抗体価、血清コレステロール値などの測定、アレルギー性鼻炎の有無や皮膚バリアに関係する生活習慣、居住環境などに関する質問票調査を継続している。また今年度からは、喘息の有無についての質問票調査も新たに開始した。

平成 21 年度
厚生労働省科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

バリア機能障害によるアトピー性疾患病態解明に関する研究

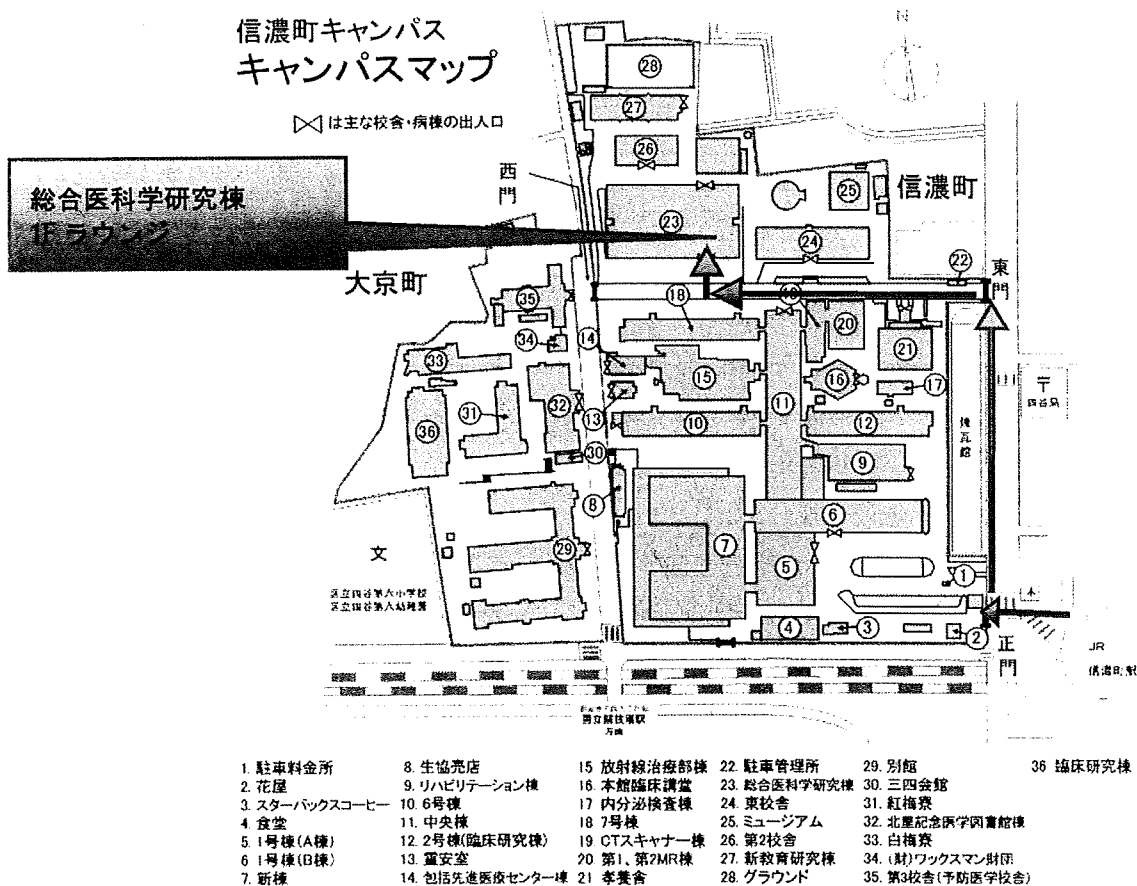
第 2 回班会議

研究代表者 天谷雅行

日時：平成 21 年 11 月 11 日（水）14:00-18:30

場所：慶應義塾大学医学部 総合医科学研究棟
（1 階ラウンジ）

連絡先： 〒160-8582 新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部皮膚科
TEL：03-3353-1211（代表）（臨床研究棟 1F ラウンジは内線 63530）
FAX：03-3351-6880
E-mail：nagatomi@sc.itc.keio.ac.jp



プログラム（発表時間 10 分、討論 10 分）

14:00 開会の辞

天谷雅行

14:05-14:10 本研究班の今後の方向性と目標

天谷雅行（慶大皮膚科）

アトピー性皮膚炎及び喘息モデルマウスの作製・解析

（座長：浅野浩一郎）

14:10-14:30 フィラグリンと物質皮膚透過性に関する解析

川崎 洋 1、久保亮治 2、永尾圭介 2、畑 毅 1、天谷雅行 1

（1 慶大皮膚科、2 慶大総合医科学研究センター）

14:30-14:50 アトピー性皮膚炎モデルマウスの免疫学的解析

椛島健治 1、吉木 竜太郎 2、坂部純一 2（1 京都大皮膚科 2 産業医大皮膚科）

14:50-15:10 経皮感作とアレルギー性気道炎症の遷延

樹神元博、加川志津子、友松克允、田中希宇人、小熊剛、浅野浩一郎

（慶大呼吸器内科）

タイトジャンクションの機能解析

（座長：椛島健治）

15:10-15:30 ランゲルハンス細胞と皮膚タイトジャンクションバリアの相互作用の解析

久保亮治 1、永尾圭介 1、横内麻里子 2、吉田和恵 2、天谷雅行 1

(1 慶大総合医科学研究センター、2 慶大皮膚科)

15:30-15:50 トリセルラータイトジャンクションの解析

古瀬幹夫(神戸大細胞生物)

- 休憩 (30分) -

**アトピー性皮膚炎患者における
皮膚バリア機能関連蛋白遺伝子解析と疫学解析**

(座長：海老原全)

16:20-16:40 皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析

工藤 純¹、渋谷和憲²、宮本憲一² (1 慶大生命情報学センター、2 慶大分子生物)

16:40-16:50 アトピー性皮膚炎患者のフィラグリン遺伝子変異解析

河野通良¹、定平知江子²、川崎 洋¹、海老原全¹、工藤 純³、天谷雅行¹
(1 慶大皮膚科、2 国立成育医療センター皮膚科、3 慶大生命情報学センター)

16:50-17:00 アトピー性皮膚炎における皮膚バリア機能の臨床的解析

海老原 全¹、定平知江子²、川崎 洋¹、河野通良¹、天谷雅行¹
(1 慶大皮膚科、2 国立成育医療センター皮膚科)

17:00-17:20 皮膚の乾燥を防ぐ適切な生活習慣と保湿スキンケアの教育によるアトピー
マーチの予防に関する小・中学生を対象とした検討

加藤則人¹、若森健^{1, 2}、益田浩司¹、小笹晃太郎³
(1 京都府立医大皮膚科、2 京都第一赤十字病院皮膚科、3 放射線影響研究所疫学部)