

200934002B

厚生労働科学研究費補助金

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

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 天谷 雅行

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

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

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 天谷 雅行

平成22（2010）年 3月

## 目 次

### I. 総合研究報告書

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…………… 1

慶應義塾大学医学部 皮膚科学 教授 研究代表者 天谷 雅行

### II. 総合分担研究報告書

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…………… 15

慶應義塾大学医学部 皮膚科学 教授 天谷 雅行

角質とタイトジャンクションからなる皮膚の物理的バリアと免疫系の相互作用の研究…………… 23

慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター 特別研究講師 久保 亮治

アトピー性皮膚炎モデルマウスの免疫学的解析…………… 28

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学 准教授 梶島 健治

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…………… 33

神戸大学大学院医学研究科 細胞生物学分野 教授 古瀬 幹夫

経皮的抗原感作と喘息…………… 38

慶應義塾大学医学部 呼吸器内科学 准教授 浅野 浩一郎

アトピー性皮膚炎患者およびflaky tailマウスにおける皮膚バリア機能蛋白遺伝子の解析…………… 44

慶應義塾大学医学部 生命情報学センター 教授 工藤 純

簡易同定法によるアトピー性皮膚炎患者のフィラグリン遺伝子変異解析……………51

慶應義塾大学医学部 皮膚科学 専任講師 海老原 全

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……………57

京都府立医科大学大学院医学研究科 皮膚科学 教授 加藤 則人

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....67

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1. Sasaki T, Kudoh J, Ebihara T, Shiohama A, Asakawa S, Shimizu A, Takayanagi A, Dekio I, Sadahira C, Amagai M, Shimizu N: Sequence analysis of filaggrin gene by novel shotgun method in Japanese atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 51 (2): 113-120, 2008.
2. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, Callanan JJ, Kawasaki H, Shiohama A, Kubo A, Sundberg JP, Presland 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 (5): 602-608, 2009.
3. 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 (13): 2937-2946, 2009.
4. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe JI, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K: 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.



# I . 総合研究報告書

## 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

研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

**研究要旨** 本研究では、皮膚バリア機能障害による持続的抗原刺激が、アトピー性皮膚炎、気管支喘息発症の根本的原因であるという新しい仮説のもとに、新規モデルマウスを用いた免疫学的基礎的検討と、患者遺伝子解析および特定地域の疫学的調査による臨床的検討を総合的に行い、未解決であるアトピー性疾患発症機序の解明を目指した。さらに、出生時からのバリア機能を保持することによる疾患予防の基盤確立を目指した。

マウスを用いたアプローチでは、皮膚バリア機能蛋白であり、アトピー性皮膚炎患者で欠損が認められるフィラグリンを欠失させたノックアウトマウスの作出に世界で初めて成功した。さらに、C57BL/6, Balb/cへの戻し交配を平成21年度末までに終了することができた。また、フィラグリン蛋白の減少が知られているflaky tail (*ft*) マウスのフィラグリン遺伝子解析により、遺伝子変異は6番目のリピートに含まれる1塩基欠失5303delAであると世界に先駆けて同定した。フィラグリンノックアウトマウス、*ft*マウスはアトピー疾患発症機序解明において重要なツールとなる。さらに、哺乳類表皮タイトジャンクションバリアを世界で初めて*en face*に可視化することに成功し、活性化したランゲルハンス細胞の樹状突起が表皮タイトジャンクションを突き抜けて角質層の直下にまで伸長し、外来抗原を捕捉することを発見した。経皮的抗原感作により、マウスにおいて遷延性の好酸球気道炎症を誘導することを示した。

ヒトにおけるアプローチでは、日本人特有の遺伝子変異を効率よく検出できる簡便法を構築し、アトピー性皮膚炎患者194名において、ヨーロッパ型変異は認められず、アジア型変異が計18名（9.2%）で検出された。京都府山間部の小・中学校の生徒を対象とした疫学調査において、スキンケアに関する教育介入により、アトピー性皮膚炎の有病率が減少し得ることを示した（有病率：平成20年11.6%、21年8.5%）。

3年間の研究活動は、アトピー性疾患発症機序としての皮膚バリア機能障害という新しい領域を形成する上で重要な役割を果たした。今後、皮膚バリア機能障害、アトピー性皮膚炎、喘息を結びつける分子レベル、細胞レベルでの詳細な解析により、アトピー性疾患発症機序のさらなる解明がなされ、皮膚バリア修復によるアトピー性疾患の発症予防、抑制法が確立されることが期待される。

## 研究分担者

- 古瀬幹夫 神戸大学大学院医学研究科  
細胞生物分野 教授
- 工藤 純 慶應義塾大学医学部生命情報学  
センター 教授
- 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
- 梶島健治 京都大学大学院医学研究科皮膚  
科学准教授
- 浅野浩一郎 慶應義塾大学医学部呼吸器内科学  
准教授
- 海老原全 慶應義塾大学医学部皮膚科学  
専任講師
- 久保亮治 慶應義塾大学医学部総合医科学研  
究センター 特別研究講師

## A. 研究目的

本研究では、皮膚バリア機能障害による慢性抗原刺激が、アトピー性皮膚炎、気管支喘息発症の根本的原因であるという新しい仮説のもとに、新規モデルマウスを用いた免疫学的基礎的検討と、患者遺伝子解析および特定地域の疫学的調査による臨床的検討を総合的に行い、未解決であるアトピー性疾患の発症機序を解明する。さらに、出生時からのバリア機能を保持することによる疾患予防の確立を目指す。

具体的には、角層の主要構成蛋白であるフィラグリンを欠損させたフィラグリンノックアウトマウスを作成し、本来のアトピー性皮膚炎の発症プロセスを近似したモデルを作成する。アトピーマーチとして知られるアトピー性皮膚炎から気管支喘息への移行のメカニズムを、モデルマウスを用いて解析する。皮膚におけるタイトジャンクションのバリア機能を明らかにする。日本人患者DNAを用いて、フィラグリンなどのバリア機能関連遺伝子の解析を、新たに開発したショットガンPCR法にて、効率よく解析する。啓蒙活動によるスキンケアによる皮膚バリア機能保持とアトピー性疾患罹患率との関係を疫学的に検討する。

## B. 研究方法

### 1) フィラグリンノックアウト (KO) マウスの作成

マウスフィラグリン遺伝子は、non-coding

region である短い exon1、翻訳開始点を含む exon2、およびフィラグリンに特有な 10000bp を超える巨大な exon3 からなっており、exon3 はイントロンを含まない長大な coding region と終止コドンを含む特徴的な構造を持っている。確実にターゲッティングを行うために2種のベクターを構築した。C57BL/6 の ES 細胞、及び BA1 ハイブリッド (129SvEv と C57BL/6 のハイブリッド) の ES 細胞を用いて、ターゲッティングベクターのエレクトロポレーションを行った。得られたフィラグリン欠損マウスを用いて、ウエスタンブロット、免疫組織染色を行い、蛋白レベルでのフィラグリン発現の有無を確認した。

### 2) フィラグリン KO マウスを用いたアトピー性皮膚炎モデルマウスの作製

フィラグリン KO マウスを用いて、角層の詳細な生化学的解析を行うとともに、外界から表皮内への物質 (カルセイン封入リポソーム) の皮膚透過におけるフィラグリン欠損の影響について解析した。

### 3) flaky tail (*ft*) マウスのフィラグリン遺伝子の解析

我々の開発した FLG-shotgun 法を応用し、*ft* マウスの *Flg<sup>ft</sup>* 遺伝子変異の検出を試みた。*ft* マウスから構築した BAC ライブラリーより *Flg<sup>ft</sup>* 遺伝子を含む BAC クローンを単離し、Tn5 トランスポゾン法により、トランスポゾンをランダムに挿入させ、Tn5 の両端からシーケンシングを行い、*Flg<sup>ft</sup>* 遺伝子変異を同定した。

### 4) 経皮的抗原感作による喘息誘導

C57BL/6 マウスを用い、卵白アルブミンを抗原として感作・曝露し、喘息モデルを作成した。感作の条件は、1) 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、2) テープにより物理的に傷害した皮膚にパッチを貼付、とし、曝露は卵白アルブミンエアロゾル (2%) 吸入によって行った。感作成立および気道炎症の指標として血清中の OVA 特異的免疫グロブリン、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の好酸球、肺病理組織像およびメサコリンに対する気道過敏性を評価した。

### 5) 皮膚タイトジャンクションの三次元可視化

マウス耳表皮シートを用いて、表皮 TJ

バリアを立体的に可視化する方法を世界で初めて確立した。本方法を用いて表皮 TJ バリアとランゲルハンス細胞を同時に可視化し、その相互作用を検討した。また蛋白ビオチン化試薬および蛍光ラベルした抗原を表皮に塗布し、抗原の取り込み過程を精査した。

## 6) 皮膚バリア機能関連蛋白遺伝子の解析

ヒトフィラグリン遺伝子の新規解読法 FLG-shotgun法を開発し、この方法を用いて日本人アトピー性皮膚炎患者の配列決定を行った。さらに、今回新たに発見した2種の変異を含む7種のフィラグリン遺伝子変異を簡便に検出する方法を確立し、日本人アトピー性皮膚炎患者に対して変異の有無を解析した。

## 7) 生活習慣と保湿スキンケア教育介入によるアトピーマーチ予防に関する疫学的検討

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定期的皮膚科検診を行うとともに、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行い、アトピー性皮膚炎、乾燥皮膚、アレルギー性鼻炎、喘息を持つ児童・生徒の頻度の推移を検討した。

## C. 研究結果

### 1) フィラグリンノックアウト (KO) マウスの作成

マウスフィラグリン遺伝子座を含む BAC clones より、GeneBridges 社の Red/ET システムを用いてターゲティングベクター (TV) 構築に必要なフィラグリン遺伝子を含む genomic DNA を Backbone ベクターにサブクローニングした。Neo カセットを挿入する位置に *in vitro* mutagenesis により必要な制限酵素切断部位を作成し、Frt/loxP-neo カセットを挿入し TV1 及び TV2 を作製した。TV1 を用いて C57BL/6 の ES 細胞にエレクトロポレーションを行ったが、陽性細胞を取得できなかったため、BA1 ハイブリッドの ES 細胞でのエレクトロポレーションに変更し、それぞれ TV1、TV2 にターゲット

されたハイブリッド ES 細胞を得た。これらの ES 細胞をマウス胚に注入し、キメラマウスを作製した。そして、このキメラマウスを交配することでフィラグリンノックアウトマウスを作製した。TV1、TV2 を用いた変異ホモマウスは、ともに、ウエスタンブロット、免疫組織染色により、蛋白レベルでのプロフィラグリン・フィラグリンを完全に消失していることが確認された。

### 2) フィラグリン KO マウスを用いたアトピー性皮膚炎モデルマウスの作製

フィラグリン KO マウスの戻し交配は、C57BL/6、Balb/c とともに 100%、平成 21 年度末までに終了することができる予定である。カルセイン封入リポソームをマウスの皮膚に塗布してから 30 分後の皮膚を組織学的に観察したところ、フィラグリン KO マウスでは角層全層に色素が浸透した像を部分的に観察したのに対し、野生型マウスでは皮膚全周に渡り角層表面にのみ色素の沈着を認めた。一方、TEWL を測定したところ、フィラグリン KO マウスと野生型マウス間で有意差を認めなかった。皮膚バリア機能の指標として汎用されている TEWL へのフィラグリンの関与は否定的であった。

### 3) flaky tail (ft) マウスのフィラグリン遺伝子の解析

ft マウスからフィラグリン遺伝子の塩基配列を決定したところ、4 組のプライマー由来の PCR 産物で同一の 1 塩基欠失 (delA) を検出したが、700bp 以上の同一配列を含む領域が複数箇所存在したため、全体の再構築は不可能であった。次に *Flg<sup>ft</sup>* 遺伝子を含む BAC から得た exon3 を含む約 13kb のサブクローンを用いて、*Flg<sup>ft</sup>* 遺伝子は 15 単位の Flg リピートからなることが明らかになり、1 塩基欠失の位置は、6 番目のリピートに含まれる 5303delA と確定し、フレームシフトの結果、154 コドン下流に終止コドンが出現し、205kDa の短いプロフィラグリンが生成されることを明らかにした。

### 4) 経皮的抗原感作による喘息誘導

C57BL/6 および Balb/c とも 3 回の経皮感作によって血清中の OVA 特異的 IgG1 値の上昇、OVA 暴露後の気道好酸球数の



増加・気道上皮の杯細胞化生をきたした。Balb/c マウスではそれに加えて OVA 特異的 IgE 値の上昇、OVA 暴露後のメサコリン気道過敏性の亢進が確認された。全身感作の方が経皮感作よりも血清中の OVA 特異的 IgG1 値、BAL 液中 IL-13 濃度はより高値となり、BAL 液中の炎症細胞数・好酸球数も全身感作群の方が高い傾向を呈した。一方、全身感作群における気道炎症は暴露 7 日目にはほぼ完全に終息するのに対して、経皮感作群では暴露 7 日目でも暴露翌日とほぼ同程度の気道炎症が持続していた。BAL 液中 IL-13 濃度の上昇も経皮感作でのみ暴露 7 日目まで持続した。暴露 14 日目には経皮感作群においても気道炎症、BAL 液中 IL-13 濃度も正常化した。経皮的な抗原感作が遷延性の好酸球性気道炎症を誘導することが明らかとなり、フィラグリン遺伝子変異により生じた皮膚バリアの異常が喘息の慢性化につながる可能性が示唆された。

### 5) 皮膚タイトジャンクション(TJ)の三次元可視化

哺乳類表皮TJバリアを世界で初めて *en face* に可視化することに成功した。TJバリアは顆粒層の外から2層目の細胞間をシールしていた。さらに、TJバリアとランゲルハンス細胞を同時に可視化したところ、休止期のランゲルハンス細胞は、樹状突起を表皮上層に向かって伸ばしているが、樹状突起の先端はTJバリアより内側にとどまっていた。テープストリッピングによりランゲルハンス細胞を活性化すると、活性化したランゲルハンス細胞の樹状突起が表皮TJとドッキング、または表皮TJを突き抜けて角質層の直下にまで伸長することを発見した。さらに、表皮TJバリアの外側に出た部分より、外来抗原が取り込まれ、樹状突起内を運ばれて核周辺に集積することを示した。TJとドッキングした樹状突起先端にランゲリン蛋白が集積すること、TJバリアの外側から取り込まれた外来抗原がランゲリン蛋白と共局在することを示し、活性化したランゲルハンス細胞がパーベック顆粒によるエンドサイトーシス機構により、TJバリアの外側から外来抗原を取り込むことを示した。 (Kubo et al, J Exp Med

2009) さらに、TJとドッキングした樹状突起とケラチノサイトの間に機能的なTJが形成され、角質層を通り抜けた外来抗原の無制限な侵入を防いでいることを示した。

### 6) 皮膚バリア機能関連蛋白遺伝子の解析

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194人で調べたところ、既知のアジア型変異は検出されるものの、ヨーロッパ型変異は1例も認められなかった。アジア型変異ではS2889X:8名(4.1%)、S3296X:6名(3.1%)、S2554X:2名(1.0%)、3321delA:2名(1.0%)が認められた。フィラグリン遺伝子変異を有する患者は計17名で、患者全体の8.8%であった。正常コントロールとして採取された12名の健常人のDNAにおいてフィラグリン遺伝子変異は認められなかった。フィラグリン遺伝子変異を有する群の方が比較的早期に発症し、成人発症例が見られないこと、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ことなどから、日本人においてもアトピー性皮膚炎およびアレルギー性疾患の発症が、遺伝的素因によって規定されている可能性が示唆された。

### 7) 生活習慣と保湿スキンケア教育介入によるアトピーマーチ予防に関する疫学的検討

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を配布し、入浴法や暖房法などの生活習慣、保湿スキンケアの実態に関する質問票を回収した後に、

この教育資材を用いて、全児童・生徒及びその保護者に対して教育介入を行った。平成21年度年度の atop 性皮膚炎の有病率は8.5%、乾燥皮膚のみを呈する小児は1.5%であり、平成20年度の atop 性皮膚炎の有病率11.6%、乾燥皮膚のみを呈する小児の割合4.6%と比較して、大きく低下していた。

#### D. 考察

フィラグリンノックアウト (KO) マウスの作成は、世界で、7, 8カ所の研究施設が作成を試みているが、フィラグリン遺伝子構造が特殊であるため困難を伴っていた。本稿作成時点(平成22年2月)において、他の施設からの報告はなく、世界で初めてフィラグリンノックアウトマウスの作成に成功したことになる。同マウスは、フィラグリンの蛋白発現を完全に欠失しており、フィラグリンの角層バリアにおける機能解析が初めて可能となる。また、 atop 性皮膚炎を発症するには、角層バリア障害があるだけでは不十分であり、免疫応答、遺伝背景が重要になる。作成されたフィラグリンノックアウトマウスは、129とC57/BL6の混合遺伝子背景をもつため、C57/BL6およびBa1b/cに戻し交配を進行中であり、平成21年度末までには終了予定である。また、フィラグリン蛋白の減少が知られている flaky tail (ft) マウスのフィラグリン遺伝子変異の解析にも、世界で初めて成功した (Fallon, Sasaki et al, Nat Genet 2009)。繰り返し配列が多い遺伝子構造にため解析ができなかったマウスフィラグリン遺伝子を、我々の開発した FLG-shotgun法により解析することに成功した。ftマウスでは5303delAの変異があり、一部のフィラグリンリピートは翻訳されるため、フィラグリン蛋白発現は減弱しているが完全に消失していない。完全消失しているフィラグリンKOマウスと組み合わせて解析することにより、より詳細に atop 性疾患の病態を解析できることになる。

また、皮膚におけるバリア機能として認識の低かったタイトジャンクションの3次元可視化に成功した。さらに、表皮に存在する抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞とタイトジャンクションとの関係を詳細に解析できた。従来まで、皮膚バリアを何らかの

かたちでくぐり抜けてきた抗原をタイトジャンクションの下で、あるいは表皮の下の真皮で抗原提示細胞が捕捉し、免疫を惹起するものと考えられてきた。ところが、外界からの刺激によりランゲルハンス細胞が活性化されると、タイトジャンクションを超えて角層下までその樹状突起を伸ばし、抗原を捕捉することが明らかにされた。しかも、樹状突起と表皮細胞の間にはタイトジャンクションが形成され、バリア機能を保持していた。この発見は、経皮抗原感作機序の概念を一新するとともに、 atop 性疾患発症における皮膚バリア機能障害の重要性を理解する上において確固たる分子基盤を与えたことになる。

教育介入による atop マーチ予防に関する疫学的検討においても、 atop 性皮膚炎の有病率が有意に低下していることが示され、適切なスキンケアを指導しバリア機能を保持することにより、 atop 性疾患発症を予防できる可能性が小規模ながら実際に示されたことになる。スキンケアの重要性を立証するためには、今後も継続的に調査を続ける必要がある。

#### E. 結論

皮膚バリア機能障害による慢性抗原刺激が、 atop 性皮膚炎、気管支喘息発症の根本的要因であるという新しい仮説のもとに行ってきた3年間の研究成果により、本仮説が正しいものであることが実証されたのみならず、フィラグリンノックアウトマウスの作成、 flaky tailマウスでのフィラグリン遺伝子変異の同定、経皮感作による喘息マウスモデルの作出と世界に先駆ける成果をあげることができた。さらに、タイトジャンクションの3次元可視化により、経皮感作におけるランゲルハンス細胞の抗原捕捉機序を初めて解明した。本研究により、抗原曝露における皮膚バリアの役割が初めて分子レベルで明らかにされ、皮膚バリア障害という概念に、より確固とした分子基盤を構築することができた。今後、皮膚バリア機能障害、 atop 性皮膚炎、喘息を結びつける分子レベル、細胞レベルでの詳細な解析により、 atop 性疾患発症機序のさらなる解明が期待される。

## F. 研究発表（平成19-21年度）

### 1) 日本語発表

口頭発表 51件

原著論文による発表 25件

そのうち主なもの

#### ●論文発表

1. 森脇一将, 古瀬幹夫. クローディンに関わる分子間相互作用. 生体の科学 58 (5), 424-425, 2007.
2. 岩本典子, 古瀬幹夫. 細胞生物学 細胞間接着装置タイトジャンクションと上皮透過性. 生体の科学 59 (5), 336-337, 2008
3. 川崎洋, 天谷雅行. 【アレルギーマーチを検証する】 気道アレルギー発症への経皮感作の影響. Topics in Atopy. 7. 37-42. 2008
4. 栴島健治. 樹状細胞による免疫制御と臨床応用 「皮膚の樹状細胞サブセットと機能」. 実験医学. 26. 3250-3255. 2008
5. 栴島健治. 皮膚の抗原提示細胞の分類と免疫・アレルギーの制御. 西日本皮膚科. 70. 475-477. 2008
6. 栴島健治. 樹状細胞のプロスタグランジンE2によるTh1細胞の分化誘導. 臨床免疫・アレルギー科. 50. 339-344. 2008
7. 加藤則人. QOLを考えることで何が変わるか? Progress in Medicine. 28. 774-775. 2008
8. 加藤則人. 接触皮膚炎マニュアル. いわゆる手湿疹をめぐって. -原因・悪化因子と対処法-. Monthly Book Derma. 139. 65-69. 2008
9. 上田英一郎, 加藤則人, 岸本三郎. 皮膚疾患”難病“診療の最前線. 京都府立医大雑誌. 117. 613-620. 2008
10. 岩本典子, 古瀬幹夫. 細胞間接着装置タイトジャンクションと上皮透過性. 生体の科学. 59. 336-337. 2008
11. 堀内奈緒, 浅野浩一郎. 気管支喘息と気道炎症 -研究の歴史的展開-. The Lung Perspectives. 16. 21-24. 2008
12. 浅野浩一郎. 脂質メディエーターと呼吸器疾患. BioClinica. 23. 26-30. 2008
13. 浅野浩一郎. ウイルス感染による喘息・COPD 急性増悪の病態生理. 呼吸. 27. 96-102. 2008
14. 浅野浩一郎. ロイコトリエン受容体拮抗薬およびステロイドの薬理遺伝. アレルギー・免疫. 15. 928-933. 2008
15. 浅野浩一郎. ロイコトリエン受容体拮抗薬反応性を規定する因子 -遺伝素因と環境要因-. Progress in Medicine. 28. 2806-2811. 2008
16. 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
17. 栴島健治. Th17とアトピー性皮膚炎. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌. 3. 129-137. 2009
18. 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 (9): 1795-1809, 2009.
19. 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.
20. 加藤則人: 好中球性皮膚症. MB Derma 特集「膿疱ができる疾患」. 155: 40-45, 2009.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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).
25. 加藤則人: アトピー性皮膚炎の内服療法. 医薬ジャーナル. 特集「アトピー性皮膚炎の正しい治療」(印刷中).

#### ●学会発表

1. 加藤則人: 日常診療に役立てたいアトピー性皮膚炎の病態研究の進歩. 平成19年度日本皮膚科学会中部支部生涯教育セミナー, 京都市, 2007.
2. 加藤則人: 教育講演) 現代医学的立場からみたアトピー性皮膚炎の診断と治療. 第28回全日本鍼灸学会京都地方会, 京都

- 市, 2007.
3. 梶島健治, 長町美野子, 坂田大治, 成宮周: Facilitation of Th1 mediated immune response by PGE receptor EP1. 17th Kyoto T cell conference, Kyoto, Japan, 2007
  4. 梶島健治: 皮膚免疫・アレルギー疾患におけるupdate. 福井アレルギー疾患研究会, 福井, 2007
  5. 梶島健治, 古賀千律子, 島内隆寿, 日野亮介, 戸倉新樹: 接触アレルギー性および光接触アレルギー性の多項目代替法の開発. 第25回産業医科大学学会, 北九州, 2007
  6. 梶島健治, 杉田和成, 白石紀子, 稲葉カヨ, 戸倉新樹: 皮膚樹状細胞におけるCXCR4の接触皮膚炎形成における役割. 第57回日本アレルギー学会秋期学術大会, 横浜, 2007
  7. 梶島健治: 皮膚免疫・炎症を調節する. 第59回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 宮崎, 2007
  8. 梶島健治: 脂質メディエーターと皮膚疾患. 第106回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2007
  9. 梶島健治: 抗菌剤の特性を生かす. 第106回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2007
  10. 梶島健治: 樹状細胞の遊走とホメオスタシスについて. 第三回箱根カンファレンス, 箱根, 2007
  11. 天谷雅行: 自己免疫 最近の進歩. 第106回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2007
  12. 古瀬幹夫: 特別講演) タイトジャンクションと皮膚のバリア機能. 第32回日本化粧品学会, 東京, 2007
  13. 若森健, 加藤則人, 平野眞也, 岸本三郎, 小笹晃太郎: 小・中学生皮膚検診におけるアトピー性皮膚炎, 乾燥皮膚とIgE抗体価の関係. 第19回日本アレルギー学会春期臨床大会(ミニシンポジウム「アトピー性皮膚炎の新知見」), 横浜市, 2007
  14. 佐々木貴史, 工藤純, 海老原全, 塩濱愛子, 浅川修一, 高柳淳, 清水厚志, 渋谷和憲, 天谷雅行, 清水信義: アトピー性皮膚炎原因遺伝子フィラグリンの新規解読法の確立及び日本人集団におけるフィラグリン遺伝子変異の同定. 第14回日本遺伝子診療学会大会, 松山, 2007年7月
  15. 梶島健治: スフィンゴシン1リン酸によるリンパ球トラフィック機序の新たな知見. 第28回日本炎症・再生医学会, 東京, 2007
  16. 古瀬幹夫: タイトジャンクションとバリア障害. 第71回日本皮膚科学会東部支部学術大会シンポジウム, 札幌, 2007
  17. 加藤則人, 平野眞也: アトピーって治りませんか? シンポジウムアトピー性皮膚炎患者からの“よくある質問”に答える. 第58回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 京都市, 2007
  18. 佐々木貴史, 工藤純, 海老原全, 塩濱愛子, 浅川修一, 高柳淳, 清水厚志, 渋谷和憲, 天谷雅行, 清水信義: アトピー性皮膚炎原因遺伝子フィラグリンのshotgun法による変異解析. BMB2007(第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会), 横浜, 2007年12月
  19. 古瀬幹夫: タイトジャンクションの分子構築と機能発現のメカニズム. 第32回角膜カンファレンス・第24回日本角膜移植学会フェアウェルセミナー, 東京, 2008.
  20. 梶島健治. 脂質メディエーターの皮膚における新たな役割. 第4回JSI-RCAI免疫ワークショップ, 甲府, 2008年5月
  21. 加藤則人, 若森健, 小笹晃太郎, 岸本三郎. 小・中学生の入浴習慣と暖房についての質問票による調査. 第20回日本アレルギー学会春期臨床大会ミニシンポジウム, 東京都, 2008年6月
  22. 峠岡理沙, 加藤則人, 上田英一郎, 益田浩司, 岸本三郎. アトピー性皮膚炎患者における血小板由来マイクロパーティクルの検討. 第20回日本アレルギー学会春期臨床大会 ミニシンポジウムアトピー性皮膚炎の病態, 東京都, 2008年6月
  23. 梶島健治. 接触皮膚炎と樹状細胞. 第346回日本皮膚科学会福岡地方会, 北九州, 2008年9月
  24. 古瀬幹夫. 細胞間隙をシールする分子機構. 第56回ウイルス学会学術集会特別講演, 岡山, 2008年10月
  25. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の診療に役立てたい知見とスキル. 第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会 教育講演, 名古屋市, 2008年10月
  26. 古瀬幹夫. 細胞間をシールする分子基盤の解明. 平成20年度北海道大学獣医学術交流基金群講演会, 札幌, 2008年10月
  27. 梶島健治. 脂質メディエーターの免疫における新たな役割. 分子生物・生化学会合同集会(BMB2008)シンポジウ

- ム, 神戸, 2008年11月
28. 梶島健治. Th17 とアトピー性皮膚炎. 日本アレルギー学会 シンポジウム, 東京, 2008年11月
  29. 梶島健治. 皮膚アレルギーの新しい知見と臨床応用の可能性について. 第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学術大会 ランチョンセミナー, 大阪, 2008年11月
  30. 梶島健治. IL-17 と Th2 型免疫応答. 第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学術大会 シンポジウム, 大阪, 2008年11月
  31. 峠岡理沙、加藤則人、上田英一郎、竹中秀也、喜多正和、岸本三郎. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation. 第72回日本皮膚科学会東京支部学術大会 イブニングセミナー, 東京都, 2009年2月
  32. 古瀬幹夫. タイトジャンクション: 細胞間隙をシールする分子機構. 日本薬学会第129回年会 シンポジウム, 京都, 2009年3月
  33. 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. 福岡市, 2009年4月
  34. 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. 福岡市, 2009年4月
  35. 樹神元博, 浅野浩一郎, 小熊剛, 加川志津子, 若木美佐, 友松克充, 小倉裕美, 宮田純, 堀内奈緒, 上田壮一郎, 佐山宏一, 石坂彰敏: 経皮抗原感作喘息モデルマウスの検討. アレルギー好酸球研究会2009, 東京, 2009年6月
  36. 樹神元博, 浅野浩一郎, 小熊剛, 加川志津子, 宮田純, 小倉裕美, 友松克充, 堀内奈緒, 上田壮一郎, 滝原崇久, 加行淳子, 新美京子, 若木美佐, 福永興壱, 佐山宏一, 石坂彰敏: 経皮抗原感作喘息モデルマウスの作成, 第49回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009年6月
  37. 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. 京都市, 2009年7月
  38. 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. 福岡市, .
  39. 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. 東京都, 2009年9月
  40. 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. 秋田市, 2009年10月
  41. 天谷雅行: フィラグリニン欠損マウスモデル. 第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 京都, 2009年11月
  42. 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」. 京都, 2009年11月
  43. 天谷雅行: 皮膚バリアとアトピー性疾患. 第37回日本臨床免疫学会, 東京, 2009年11月
  44. 天谷雅行: 皮膚バリアとアトピー性疾患. 第8回ENT病診カンファレンス, 東京, 2009年11月
  45. 河野通良, 高橋勇人, 山田健人, 天谷雅行: レトロウィルスベクターを用いてデスマグレイン3反応性T細胞受容体遺伝子を導入したCD4陽性T細胞による interface dermatitisの誘導. 第16回分子皮膚科学フォーラム, 札幌, 2009年11月
  46. 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. 東京都, 2009年11月
  47. 久保亮治, 永尾圭介, 天谷雅行: 活性化した表皮ランゲルハンス細胞の樹状突起は表皮タイトジャンクションバリアを越えて抗原を取り込む. 第39回日本免疫学会総会・学術大会, 大阪, 2009年12月
  48. 古瀬幹夫: Molecular organization of tight junctions in endothelial cells. 第32回日本分子生物学会年会(ワークショップ血管多様性が生み出す生体機能と疾患), 横浜, 2009年12月
  49. 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. 京都, 2009年12月
  50. 天谷雅行: 皮膚バリアとアトピー性疾患. 第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2010年2月



51. 天谷雅行: 皮膚バリアと経皮免疫. 第6回  
宮崎サイエンスキャンプ, 宮崎, 2010  
年2月

2) 英語発表

口頭発表 51件

原著論文による発表 44件

そのうち主なもの

●論文発表

1. K. Niimi, K. Asano, Y. Shiraishi, T. Nakajima, M. Wakaki, J. Kagyo, T. Takihara, Y. Suzuki, K. Fukunaga, T. Shiomi, T. Oguma, K. Sayama, K. Yamaguchi, Y. Natori, M. Matsumoto, T. Seya, M. Yamaya, and A. Ishizaka. Toll-like receptor 3-mediated synthesis and release of eotaxin-1/CCL11 from human bronchial smooth muscle cells stimulated with double-stranded RNA. **J Immunol** 178: 489-495, 2007
2. Kabashima K, Shiraishi N, Sugita K, Mori T, Onoue A, Kobayashi M, Sakabe J, Yoshiki R, Tamamura H, Fujii N, Inaba K, Tokura Y. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration of cutaneous dendritic cells. **Am J Pathol** 171 (4): 1249-1257, 2007.
3. Nagamachi M, Sakata D, Kabashima K, Furuyashiki T, Murata T, Segi-Nishida E, Soontrapa K, Matsuoka T, Miyachi Y, Narumiya S. Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1. **J Exp Med** 204 (12): 2865-2874, 2007.
4. Namura K, Hasegawa G, Egawa M, Matsumoto T, Kobayashi R, Yano T, Katoh N, Kishimoto S, Ohta M, Obayashi H, Ose H, Fukui M, Nakamura N, Yoshikawa T. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. **Clin Immunol** 122:181-6, 2007.
5. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Takenaka H, Kita M, Kishimoto S. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation. **Am J Pathol** 170: 2019-29, 2007.
6. Moriwaki K, Tsukita S, Furuse M. Tight junctions containing claudin 4 and 6 are essential for blastocyst formation in preimplantation mouse embryos. **Dev Biol** 312 (2): 509-522, 2007.
7. Asano K, Ishizaka A: Pharmacogenetics of anti-leukotriene drugs. **Clin Exp Allergy Rev** 8: 45-49, 2008.
8. Y. Suzuki, K. Asano K, Niimi, J. Miyata, Y. Shiraishi, K. Fukunaga, T. Shiomi, T. Nakajima, T. Oguma, K. Sayama, and A. Ishizaka. TP receptor-mediated release of eosinophil chemotactic activity from human bronchial smooth muscle cells. **Eur J Pharmacol** 600(1-3): 133-139, 2008
9. Y. Shiraishi, K. Asano K, Niimi, K. Fukunaga, M. Wakaki, J. Kagyo, T. Takihara, S. Ueda, T. Nakajima, T. Oguma, Y. Suzuki, T. Shiomi, K. Sayama, S. Kagawa, E. Ikeda, H. Hirai, K. Nagata, M. Nakamura, T. Miyasho, and A. Ishizaka. Cyclooxygenase-2/Prostaglandin D<sub>2</sub>/CRTH2 pathway mediates double-stranded RNA-induced enhancement of allergic airway inflammation. **J Immunol** 180: 541-549, 2008
10. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. **J Invest Dermatol** 128 (11): 2625-2630, 2008.
11. Mori T, Kabashima K, Yoshiki R, Sugita K, Shiraishi N, Onoue A, Kuroda E, Kobayashi M, Yamashita U, Tokura Y. Cutaneous hypersensitivities to hapten are controlled by IFN-gamma-upregulated keratinocyte Th1 chemokines and IFN-gamma-downregulated langerhans cell Th2 chemokines. **J Invest Dermatol** 128 (7): 1719-1727, 2008.
12. Nakashima D, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Kobayashi T, Yoshiki R, Tokura Y. Impaired initiation of contact hypersensitivity by FTY720. **J Invest Dermatol** 128 (12): 2833-2841, 2008.
13. Ikenouchi J, Sasaki H, Tsukita S, Furuse M. Loss of occludin affects tricellular localization of tricellulin. **Mol Biol Cell** 19 (11): 4687-4693, 2008.
14. Matsuda M, Kobayashi Y, Masuda S, Adachi M, Watanabe T, Yamashita JK, Nishi E, Tsukita S, Furuse M. Identification of adherens junction-associated GTPase activating proteins by the fluorescence localization-based expression cloning. **Exp Cell Res** 314 (5): 939-949, 2008.
15. Tamura A, Kitano Y, Hata M, Katsuno T, Moriwaki K, Sasaki H, Hayashi H, Suzuki Y, Noda T, Furuse M, Tsukita S. Megaintestine in claudin-15-deficient mice. **Gastroenterology** 134 (2): 523-534, 2008.
16. Sasaki T, Kudoh J, Ebihara T, Shiohama A, Asakawa S, Shimizu A, Takayanagi A, Dekio I, Sadahira C, Amagai M, Shimizu N: Sequence analysis of filaggrin gene by novel shotgun method in Japanese atopic dermatitis. **J Dermatol Sci**, 51 (2): 113-120, 2008.
17. Yoshiki R, Kabashima K, Sugita K, Atarashi K, Shimauchi T, Tokura Y: IL-10-producing Langerhans cells and regulatory T cells are responsible for depressed contact hypersensitivity in grafted skin. **J Invest Dermatol**, 129 (3): 705-713, 2009.

18. Kobayashi M, Yoshiki R, Sakabe J, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y: Expression of toll-like receptor 2, NOD2 and dectin-1 and stimulatory effects of their ligands and histamine in normal human keratinocytes. **Br J Dermatol**, 160 (2): 297-304, 2009
19. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, Callanan JJ, Kawasaki H, Shiohama A, Kubo A, Sundberg JP, Presland 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 (5): 602-608, 2009.
20. 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 (13): 2937-2946, 2009.
21. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe JI, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K: 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.
22. Adachi M, Hamazaki Y, Kobayashi Y, Itoh M, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S: Similar and distinct properties of MUPP1 and Patj, two homologous PDZ domain-containing tight junction proteins. **Mol. Cell Biol** 29:2372-2389, 2009.
23. Asano K, 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(6): 822-827, 2009.
24. Asano K, Suzuki H: Silent acid reflux and asthma control (editorial). **New Engl J Med** 360: 1551-1553, 2009.
25. Katoh N: Platelets as versatile regulators of cutaneous inflammation. **J Dermatol Sci** 53: 89-95, 2009
26. Katoh N: Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. **J Dermatol** 36: 367-376, 2009.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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: 4646-52, 2009.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Furuse M: Knockout animals and natural mutations as experimental and diagnostic tool for studying tight junction functions in vivo. **Biochim Biophys Acta**, 1788 (4): 813-819, 2009.
36. Furuse M, Moriwaki K: The role of claudin-based tight junctions in morphogenesis. **Ann N Y Acad Sci**, 1165: 58-61, 2009.
37. Takahashi S, Iwamoto N, Sasaki H, Ohashi M, Oda Y, Tsukita S, Furuse M: The E3 ubiquitin ligase LNX1p80 promotes the removal of claudins from tight junctions in MDCK cells. **J Cell Sci**, 122 (Pt 7): 985-994, 2009.
38. 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** 184:836-43, 2010.
39. Kodama M, Asano K, 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 hyper-responsiveness induced by epicutaneous allergen sensitisation in BALB/c

and C57BL/6 mice. **Int Arch Allergy Immunol** Suppl. (in press)

40. 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  $\beta_2$ -agonists and anticholinergics in Japanese asthmatics. **Respirology** (in press)
  41. 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)
  42. 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)
  43. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K\*: Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin. **J Clin Invest** (in press)
  44. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K\*: 2009. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. **J Allergy Clin Immunol** (in press)
- 学会発表
1. Kabashima K: Mechanism of plasma cell homing and localization. Seoul National University, Seoul, 2007
  2. Kabashima K: Lipid mediators and the skin. **1st annual symposium at the Institute of Dermatological Science**, Seoul, 2007
  3. Furuse M: Epithelial and endothelial tight junctions. **4th World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery**, Kanazawa, Japan, 2007
  4. Katoh N, Tamagawa-Mineoka R, Soga F, Kishimoto S: Platelet as versatile regulators of cutaneous inflammation. **The 8th Meeting of German-Japanese Society of Dermatology. Satellite Symposium on Immunodermatology.**, Yokohama, Japan, 2007.
  5. Furuse M: Identification of novel protein components of the junctional complex by the fluorescence localization-based expression cloning (FL-REX) method. **10th International Symposium on "Signal transduction in the blood-brain barriers"**, Potsdam, Germany, 2007
  6. Ueda E, Katoh N, Ando T, Nakai Y, Kishimoto S: Treatment for severe atopic dermatitis patients by psychosomatic approach. **The 12th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry**, Wroclaw, Poland, 2007.
  7. Amagai M: Animal models - Do they tell us about human disease? **21st World Congress of Dermatology**, Buenos Aires, Argentina, 2007
  8. Asano K, Shiraishi Y, Kagawa S, et al.: Enhanced eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in response to TLR3 ligand in murine models of asthma. **63rd AAAAI Annual Meeting**, 2008.
  9. Katoh N, Tamagawa-Mineoka R, Nara T, Soga F, Asai J, Masuda K, Kishimoto S: Topical P2Y12 purinoreceptor antagonists reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. **2007 Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology**, 2007
  10. Masuda K, Katoh N, Tamagawa-Mineoka R, Soga F, Kishimoto S: The expression of Foxp3+ T cells in the elicitation phase of murine contact hypersensitivity. **2007 Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology**, 2007
  11. Kabashima K, Sugita K, Shiraishi N, Mori T, Uemura A, Tokura Y: CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. **Society for Investigative Dermatology Annual Meeting**, Los Angeles, USA, 2007
  12. Asano K, Shiraishi Y, Niimi K, et al: Double-stranded RNA- induced exacerbation of allergic airway inflammation. **World Asthma Meeting**, 2007. 6.
  13. Ueda E, Katoh N, Kishimoto S: Educational Lecture ) Pshychosomatic Dermatology for female patients. **The XV International Congress of the International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology**, Kyoto, Japan, 2007.
  14. Kabashima K, Sugita K, Shiraishi N, Mori T, Uemura A, Tokura Y: CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. **第18回樹状細胞研究会**, 淡路, 2007
  15. Kabashima K, Sugita K, Shiraishi N, Mori T, Uemura A, Tokura Y: CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration and survival of cutaneous dendritic cells. **第32回日本研究皮膚科学会**, 横浜, 2007
  16. Furuse M. Internalization of claudins from tight junctions. **International conference Berlin 2008 "Molecular structure and Function of the tight junction**, Berlin, Germany. 2008 April
  17. Furuse M. The role of tight junctions in

- epithelial barrier function. **Post IID 2008 Satellite international Meeting on Autoimmune Disease**, Otsu, Japan. 2008 May
18. Shiraishi N, Kabashima K, Tokura Y. Prostaglandin E2-EP3 signaling, as a negative regulator of skin immune responses by suppressing cutaneous dendritic cell functions. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan. 2008 May
  19. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan. 2008 May
  20. Mori T, Kabashima K, Yoshiki R, Sugita K, Shiraishi N, Onoue A, Kuroda E, Kobayashi M, Yamashita U, Tokura Y. Cutaneous hypersensitivities to hapten are controlled by IFN-g-upregulated keratinocytes Th1 chemokines and IFN-g-downregulated Langerhans cell Th2 chemokine. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan. 2008 May
  21. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Tokura Y. Inducible nitric oxide synthase regulates dendritic cell migration and contributes to contact hypersensitivity. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan. 2008 May
  22. Katoh N, Tamagawa-Mineoka R, Kotani H, Masuda K, Kishimoto S. CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup> myeloid suppressor cells increase in chronic contact dermatitis by repeated hapten application. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**. Kyoto, Japan. 2008 May
  23. 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 epidermal keratinocytes. **The 5th International Investigative Dermatology 2008**, Kyoto, Japan. 2008 May
  24. Kabashima K. Langerhans cells and prostaglandins: contribution to the etiology and pathogenesis of atopic dermatitis and related disorders **The 5th Georg-Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, Kyoto, Japan. 2008 April
  25. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S. Prognostic factors of adult patients with atopic dermatitis. **The 5th Georg-Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, Kyoto, Japan. 2008 May
  26. Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K. Atopic dermatitis, dry skin and serum IgE in children in a community in Japan. **The 5th Georg-Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, Kyoto, Japan. 2008 May
  27. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Increased platelet activation markers in patients with atopic dermatitis. **The 5th Georg-Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, Kyoto, Japan. 2008 May
  28. Ueda E, Kugo S, Katoh N, Kishimoto S. EMDR, a more developed method, for controlling habitual scratching from traumatic memories of AD patients. **The 5th Georg-Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, Kyoto, Japan. 2008 May
  29. Iwamoto N, Takahashi S, Sasaki H, Tsukita S, Furuse M. The E3 ubiquitin ligase LNX-1 downregulates claudins from tight junctions. **Gordon Conference: SIGNALING BY ADHESION RECEPTORS**, USA. 2008 June
  30. Asano K. Susceptibility genes for allergic diseases. **International symposium**. University of Sao Paulo and Keio University. Sao Paulo, Brasil. 2008 August
  31. Furuse M. Remodeling of claudin-based tight junctions. **NAIST Global COE Symposium on Cell Signaling**, Ikoma, Japan. 2008 November
  32. Furuse M, Takahashi S, Iwamoto N. Internalization and degradation of claudins during the remodeling of tight junctions. **CSHL Meeting on Blood/Brain Barrier Physiology: Neural Boundary and the Molecular Mechanisms of CNS Protection**, Cold Spring Harbor, USA. 2008 December
  33. Takahashi S, Iwamoto N, Sasaki H, Tsukita S, Furuse M. The E3 ubiquitin ligase LNX-1 downregulates claudins from tight junctions. **48th The American Society for Cell Biology Annual Meeting**, San Francisco, USA. 2008 December
  34. Asano K, Nakade S, Oguma T, et al. Pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of pranlukast in Japanese adult patients with asthma. **64rd AAAAI Annual Meeting**, Washington DC, USA. 2009 March
  35. Kubo A, Amagai M, Tsukita S, Tsukita S: Identification of novel ciliary proteins using microarray analyses of in vitro ciliogenesis. **The International Investigative Dermatology 2008**; 2008. 5. 14- 17, Kyoto, Japan.

36. Kubo A, Yuba-Kubo S, Tsukita S, Tsukita S, Amagai M: Sentan: A novel specific component of the apical structure of vertebrate motile cilia. **48th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology**; 2008. 12. 13- 17, San Francisco, CA, USA.
37. Irvine AD, Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Callanan JJ, Presland RB, Fleckman P, Kudoh J, Amagai M, McLean W: Filaggrin-deficient mice exhibit enhanced percutaneous antigen priming. **The 69th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology**, Montreal, Canada, 2009. 5. 6 -9.
38. 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, Canada, 2009. 5. 6 -9.
39. Furuse M: Claudin downregulation by an E3 ligase. **Gordon Research Conference "Cell Contact & Adhesion"**, Waterville Valley, USA, 2009. 6. 28- 7. 3.
40. Furuse M: Molecular basis for the barrier function of tight junctions. **The 7th Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology**. Seoul, Korea, 2009. 8. 20- 21.
41. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M: External antigen uptake by Langerhans cells through epidermal tight junction barriers. **11th International Workshop on Langerhans Cells**, Funchal, Madeira, Portugal, 2009. 9. 3- 6.
42. Fallon PG, Irvine AD, Sasaki T, Sandilands A, Saunders SP, Presland RB, Fleckman P, Kudoh J, Amagai M, McLean I: Filaggrin-deficient mice have an inherent skin barrier defect and recapitulate key features of atopic eczema. **The 39th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research (ESDR)**, Budapest, Hungary, 2009. 9. 9- 12.
43. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M: Activated Langerhans cells capture external antigens by sending their dendrites out through epidermal tight junctions. **The 39th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research (ESDR)**, Budapest, Hungary, 2009. 9. 9- 12.
44. Moniaga C, Chikuma M, Kawasaki H, Nakajima S, Tanizaki H, Egawa G, Honda T, Amagai M, Miyachi Y, Kabashima K: Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis. **The 39th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research (ESDR)**, Budapest, Hungary, 2009. 9. 9- 12.
45. Furuse M: Formation of tricellular tight junctions: How the extracellular space is plugged where three epithelial cells meet. **ASCB/JSCB/RIKEN Meeting**. Building the Body Plan:How Cell Adhesion, Signaling, and Cytoskeletal Regulation Shape Morphogenesis. Kyoto, Japan, 2009. 9. 21- 23.
46. K Kabashima: What's new in immunology of metal allergy. **17th International Contact Dermatitis Symposium**, Kyoto, Japan, 2009. 11. 5- 8.
47. Katoh N. What's new in immunology of atopic dermatitis. **17th International Contact Dermatitis Symposium & 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium**. Kyoto, Japan, 2009.11.6.
48. Kawasaki H, Kubo A, Nagao K, Hata T, Amagai M: Filaggrin knockout mice as a tool for understanding the pathogenesis of atopic dermatitis. **The 39th annual meeting of the Japanese Society for Immunology**, Osaka, Japan, 2009-12. 2- 4.
49. K Kabashima (symposist): Actin cytoskeleton formation through mDia1 is essential for DC-T cell interaction and T cell motility in the lymph nodes. **The 39th annual meeting of the Japanese Society for Immunology**, Osaka, Japan, 2009-12. 2- 4.
50. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M: External antigen uptake by Langerhans cells through epidermal tight junction barriers **The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Fukuoka, Japan, 2009. 12. 4- 6.
51. Moniaga C, Egawa G, Kawasaki H, Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Tokura Y, Amagai M, Kabashima K: Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis. **The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Fukuoka, Japan, 2009. 12. 4- 6.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 特許出願

#### ●特許出願（国内）

- 発明の名称: タイトジャンクション調節因子  
出願番号: 特願2009-096976  
出願日: 2009. 04. 13  
出願人: 国立大学法人神戸大学  
発明者: 古瀬幹夫、増田小百合
- 発明の名称: アレルギー疾患モデル動物  
出願番号: 特願 2008-129597  
出願日: 2008年5月16日  
出願人: 学校法人慶應義塾  
発明者: 天谷雅行、久保亮治
- 発明の名称: 皮膚バリア機能の測定方法  
出願番号: 特願2009-195002



出願日：2009.08.26  
出願人：国立大学法人京都大学  
発明者：椛島健治、竹馬真理子、Catharina Moniaga

特許出願（国際）

1. 発明の名称:アレルギー疾患モデル動物  
基礎出願番号:特願 2008-303926  
出願日:2008年11月28日  
国際公開番号:WO2009/13919  
国際公開日:2009年11月19日  
特許出願日:2009年5月15日  
出願人:学校法人慶應義塾  
発明者:天谷雅行、久保亮治

## I I. 総合分担研究報告書