

2009 34 005 A

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

金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・
予防・治療法の開発研究

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 小笠原 康悦

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究-----	3
東北大学 加齢医学研究所	
国立国際医療センター研究所	小笠原 康悦
II. 分担研究報告	
1. マウス金属アレルギーモデルを用いた金属アレルギー特異的T細胞解析-----	23
東北大学 加齢医学研究所	
国立国際医療センター研究所	小笠原 康悦
2. 金属アレルギー発症モデルマウスにおける網羅的T細胞レセプター解析-----	28
国立病院機構相模原病院 臨床研究センター	鈴木 隆二
3. 骨髄由来樹状細胞の移入による金属アレルギーの感作成立とTLRシグナリング-----	34
北海道大学大学院医学研究科	西屋 禎
4. 金属アレルギーの新しい診断技術開発に向けた工学的アプローチ-----	39
東北大学大学院工学研究科	大津 浩
5. 金属パッチテストおよびヒト末梢血単球を用いた金属アレルギー診断方法確立-----	44
藤田保健衛生大学医学部皮膚科学	松永佳世子
6. 金属アレルギー患者における金属反応性T細胞の解析-----	49
浜松医科大学医学部皮膚科	橋爪秀夫
7. アトピー皮膚炎における外因性・内因性の2分別と金属アレルギーの関与に関する研究----	52
産業医科大学医学部皮膚科	戸倉新樹
8. 金属アレルギーの新規診断法と治療法の開発に向けた理論的基盤の開発に関する研究----	64
京都大学大学院医学研究科	椛島健治
III. 班会議プログラム-----	69
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	107
V. 研究成果の刊行物・別刷-----	127

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
総括研究報告書

研究課題：金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究

主任研究者：小笠原 康悦 東北大学加齢医学研究所 加齢生体防御学研究分野 教授
国立国際医療センター研究所 地域保健医療研究部 特任研究員

研究要旨

金属アレルギー等のアレルギー性皮膚炎は増加の一途であり、難治性の合併症を引き起こすため、大きな問題となっている。本研究はこれまで不明であった金属アレルギー発症の分子機構を明らかにし、アレルギーの診断、予防、治療に役立つ理論的基盤の確立を目指すことを目的とし、動物モデルを用いた基盤的研究、疾患患者サンプルを用いた臨床研究、工学的視点からの新規診断法の開発という観点から多面的に研究を進めている。当研究班が独自に開発した金属アレルギー動物モデルは、Nature 誌の News に掲載され国際的にも高く評価されている。本年度は、動物モデルによる基盤的研究から、金属暴露により TCR レパトアが変化することが明らかとなり、またその TCR レパトアの特定に成功した。また、IFN- γ は金属アレルギーの治療標的になり得ることも判明した。さらに、*in vitro* で樹状細胞を金属感作し、マウスに移入することで金属アレルギーを誘導することが可能となった。臨床的観点からは、金属に対するヒト LTT アッセイにおいて、制御性 T 細胞を除去することにより、感度を高めることができた。また、内因性アトピー性皮膚炎患者において重クロム酸カリウムと硫酸クロムに陽性反応を得、金属アレルギーとのかかわりが疑われた。臨床現場から、現行のパッチテストも改善の余地があることが判明した。工学的観点からの研究では、溶出金属イオンの測定法には、蛍光色素解析、および ICP-AES 法が有効であることが判明した。今後多面的かつ総合的に、新規診断・治療法を開発していく予定である。

分担研究者

戸倉新樹 産業医科大学 医学部 皮膚科
教授
松永佳世子 藤田保健衛生大学 医学部 皮膚科学 教授
鈴木隆二 国立病院機構相模原病院・臨床研究センター 診断・治療研究室 室長
椛島健治 京都大学大学院医学研究科 皮膚科 准教授
橋爪秀夫 浜松医科大学 医学部 皮膚科 准教授
大津浩 東北大学大学院工学研究科 応用量子医工学 教授
西屋禎 北海道大学大学院医学研究科 細胞薬理学分野 講師
小笠原康悦 東北大学加齢医学研究所 加齢生体防御学研究分野 教授

研究協力者

笹月健彦 国立国際医療センター 名誉総長
中山勝文 東北大学加齢研・生体防御・助教
川野光子 東北大学加齢研・生体防御・非常勤講師
平澤典保 東北大学・薬・生活習慣病 教授
成島尚之 東北大学・工・医用材料工学 教授
熊谷賢一 国立病院機構相模原病院・研究員
小林 浩 国立病院機構相模原病院・研究員
江口貴紀 国立病院機構相模原病院・研究員
本田哲也 京都大学・医学研究科 皮膚科 助教
尾藤利憲 産業医科大学 医学部 講師
杉田和成 産業医科大学 医学部 助教
森 智子 産業医科大学 医学部 助教

梶島利江子 産業医科大学 医学部 専門医
瀬尾尚宏 浜松医科大学 皮膚科 助教
伊藤泰介 浜松医科大学 皮膚科 講師
矢上品子 藤田保健衛生大学 医学部 講師
中川真実子 藤田保健衛生大学 医学部 助教
加藤義直 藤田保健衛生大学 医学部 研究生

A. 研究目的

金属アレルギーは金属系生体材料を用いた医療技術の発展および装飾品をつける人口の増加に伴い増加しているが、金属アレルギー発症の分子機構は未だ分かっていない。掌蹠膿疱症などの金属アレルギー合併症は総じて難治であり、患者の QOL を著しく妨げている。金属アレルギー診断法としてパッチテストが有効であるものの、その施行および判定には患者の負担が大きく、より効果的な診断法も望まれている。従って本研究は金属アレルギー発症の分子機構を明らかにし、アレルギーの診断、予防、治療に役立つ理論的基盤の確立を目指すことを目的とする。我々の研究班は、これまで観察が困難であった金属アレルギー動物モデルを作製することに成功し、国際的に高い評価を得ている (*Nature* 2007)。本研究目的を達成するため、

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明 (動物モデルからのアプローチ)
2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果 (自然免疫からのアプローチ)
3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立 (ヒト疾患からのアプローチ) を Specific Aim として設定している。

B. 方法

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

- 1) 金属アレルギーにかかわるエフェクター細胞を絞り込むため、金属 (Pd) アレルギーマウスモデルを用いて所属リンパ節リンパ球をヌードマウスに養子移入した。養子移入と金属暴露を繰り返して、エフェクター細胞を濃縮した。濃縮された細胞集団について定量的かつ網羅的な方法を用いて RNA レベルでの TCR レパトア解析を行った。さらに CDR3 size spectratyping 法とシークエンス解析により、抗原特性をクローンレベルで解析した。さらに、CD3・CD4・CD8 および Th1・Th2 サイトカインの発現について

定量的 PCR により検討した。

- 2) 免疫組織染色を行い、金属アレルギー発症部位の組織解析を行った。また、IFN の関与を IFN- γ KO マウスを用いて追究した。リンパ球の挙動をフローサイトメトリーにより解析した。
- 3) 金 (Au) アレルギー患者の T 細胞受容体 (TCR) 発現の偏りをフローサイトメトリーにより解析した。また、金属反応性 T 細胞クローンを樹立し、金属反応性 T 細胞における特性を調べた。
- 4) 内因性のアトピー性皮膚炎 (AD) と金属アレルギーとのかかわりを、AD 重症度とかゆみとの関係、外因性 AD と内因性 AD との分別、金属アレルギー検査項目、細胞内サイトカインおよび培養上清サイトカイン測定による Th1・Th2・Th17 のバランスについて調べた。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

C57BL/6 マウスの骨髄細胞から *in vitro* にて骨髄由来樹状細胞 (BMDC) を得た。この細胞を PdCl₂ + LPS で処理し、C57BL/6 マウスに移入した。10 日後に脾臓および所属リンパ節から細胞を調製し、この細胞を非感作 C57BL/6 マウスに移入し PdCl₂ 溶液を耳介に接種し腫脹を測定した。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

- 1) 金属パッチテスト (PT) の方法を再検討するため、貼付部位、貼付試料の濃度・基材、判定時期、貼付時の患者背景について、感度・特異度を上昇させる条件を検討した。
- 2) 新規診断法を確立するため、金属 PT 陽性の金属アレルギー患者あるいは健康人の末梢血から PBMC を分離し、制御性 T 細胞 (Treg) が産生するサイトカイン (IL-10、TGF- β 、CTLA-4) の中和抗体や阻害剤を添加して、金属イオンによるリンパ球幼弱化試験 (LTT アッセイ) を評価した。
- 3) 溶出金属イオンの測定法を開発するため、マウスの背部皮下に種々の金属ワイヤーを植え込み、周辺組織を採取、溶解し金属イオン濃度を ICP-AES 法および ICP-MS 法で測定した。

C. 結果

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

- 1) TCR レパトアおよび CDR3 領域の解析において、同一クローンの金属特異的 V α 鎖が炎症局所に選択的に集積していた。V β 鎖に関して、個々のマウスで金属特異的な family の高発現が観察された。ヌードマウスに養子移入を繰り返すことで、アレルギー炎症局所の耳介部に effector T 細胞の集積が確認された。炎症局所では、IL-4・IFN- γ とともに発現量が増加し、Th1 へのシフトが認められた。
- 2) Pd アレルギーを発症したマウスの耳介切片において、T 細胞の明らかな集積が認められた。IFN- γ KO マウスに Pd による感作・誘導を行ったが、耳介の腫脹は認められなかった。
- 3) 患者末梢血より Au 特異的 T 細胞クローン、Ni 特異的 T 細胞クローンを得た。PT 後の末梢リンパ球では CD4T 細胞が 75%、CD8T 細胞は 25%であったが、Ni 存在下で培養すると、全て CD4T 細胞となった。TCR V β のレパトアは、V β 13.6 陽性細胞が 35%にも達した。
- 4) 外因性 AD ではバリアが破綻しているが、内因性 AD ではバリア機能が正常であることが判明した。さらに外因性 AD ではフィラグリンの遺伝子変異を持つ患者がいるものの、内因性 AD では検出されなかった。次に、内因性 AD 患者に 1 つ以上の金属の陽性所見を得た。内因性 AD では外因性 AD と同様に、末梢血 IL-4 陽性 Th 細胞、IL-17 陽性 Th 細胞が増加しており、両者間に有意差はなかったものの、内因性 AD ではさらに IFN- γ 陽性 T 細胞が外因性 AD と比べ優位に増加していた。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

BMDC の耳介への移入による感作実験において、BMDC を移入することで感作が成立した。BMDC 移入感作マウスから精製したリンパ球の非感作マウスへの移入実験において、リンパ節細胞を移入したマウスでは、優位な腫脹の差が認められた。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

- 1) 金属 PT 試料による陽性一致率は Ni が 83%、Hg が 67%、Au は 40%であった。Trolab 社の試料 Au は陽性率が高かった。また、貼付部位による差は認められな

った。

- 2) 健常人においては、Ni に対する LTT は、IL-10 や TGF- β の中和抗体添加により細胞増殖が亢進したが、Ni アレルギーの患者においてはその効果が認められなかった。
- 3) マウスの背部皮下に種々の金属ワイヤーを埋め込み観察した結果、Ni で血漿成分の漏出や組織の壊死などが起きた。周辺組織中の Ni 濃度を ICP-AES 法と ICP-MS 法で測定したところ、両者の結果は感度についてはほぼ同等であった。また、金属ワイヤー周辺で炎症反応が誘発されることにより金属の溶出が高まることが、in vivo および in vitro で明らかになった。

D. 考察

1. 金属アレルギー発症の分子機構の解明

- 1) 金属は自己タンパクとともにハプテンを形成し、TCR はハプテンと MHC が結合した複合体を認識している。T 細胞の金属への直接の認識には TCR の特異的 V α 鎖が関与していると考えられた。IL-4 および IFN- γ の高発現、Fas 分子を介したアポトーシスが T 細胞によって誘導されていることから T 細胞による細胞障害性遅延型過敏反応が起こっていることが明らかとなった。金属アレルギーの発症機序に関わる免疫応答の解明および診断治療体系の開発に大きく貢献する可能性が示唆された。
- 2) アレルギーを起こしている耳介の蛍光免疫染色により、CD4 T 細胞、CD8 T 細胞の集積が確認され、T 細胞が重要な役割を担っている。IFN- γ KO マウスでは Pd アレルギーが起らないことから、IFN- γ の関与が示唆された。
- 3) Au アレルギーの場合、金属を T 細胞が認識する方法として、ハプテンとして認識する他にも、MHC に非拘束性の反応も存在する。また、Ni アレルギー患者の末梢血中には Ni 刺激により granulysin を強く発現する CD4T 細胞が 30%程度存在することが判明した。金属アレルギー発症にこの分子の発現が特徴的であるとすれば、バイオマーカーとして金属アレルギーのスクリーニングへと展開できる。
- 4) 内因性 AD では Th1 細胞も増加していることを示し、金属などに接触過敏を有していることが想定された。AD は Th2 病

といわれているが、それだけでは病態を説明できない。皮膚炎形成には Th1 サイトカイン、特に IFN- γ の存在なくしては成立するのが困難と考えられる。病原性 T 細胞は IFN- γ のソースであり、かつ Th2 細胞の特徴を持つことが必要である。あるいは、Th1・Th2 両者を統合して促進させる T 細胞、例えば Th17 細胞を病態に参加させることが必要となる。内因性 AD では、外因性 AD で重要な Th2 細胞/Th17 細胞とともに、Th1 細胞が重要であることが示唆された。

2. 金属アレルギーにおける細菌成分のアジュバント効果

Pd+LPS 処理 DC の移入による感作方法では、脾臓の T 細胞というよりはむしろ顎下リンパ節の T 細胞が金属アレルギーの発症に関与することが示唆された。また局所 BMDC 移入による感作では、全身的な感作は成立しないことが示唆された。

3. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立

- 1) Au の PT 陽性率が試薬メーカーにより異なるが、濃度の測定結果は表記と一致していた。金属試料分散の問題が陽性反応に影響している可能性が考えられる。
- 2) 健常人では IL-10 や TGF- β 中和抗体の添加により細胞増殖の亢進が認められるものの、Ni アレルギーの患者ではその効果が認められなかったことから、IL-10 や TGF- β 中和抗体により感度が上昇するわけではなく、むしろ擬陽性を高める可能性を示唆した。金属アレルギーでは健常人よりも金属に対する制御性 T 細胞が役割を遂行することが出来ないために臨床症状を表している可能性が示唆された。
- 3) 周辺組織中の Ni 濃度を ICP-AES 法と ICP-MS 法で測定した結果、両者の結果は感度についてほぼ同等であったが、Ni イオンの測定において、希釈率を増して測定することが困難であるため、実用的なイオン測定には、さらに MS における測定感度を上げる必要がある。金属ワイヤーを用いた本モデルは、臨床的に問題となる医用金属に対する金属アレルギーモデルとして有効であり、かつ、炎症時の金属溶出の予測、溶出の検出、分子機序解明と予防法の確立のための有用な実験系であると考えられる。

E. 結論

- 1) Pd アレルギーでは、CD4 T 細胞、CD8 T 細胞とも重要であり、アレルギー炎症には、IFN- γ が関与している。また、Pd アレルギーにおいて、TCR の特異的 V α 鎖が金属の認識に関与している。さらに、金属アレルギーは、CD8 および Th1 細胞による細胞傷害性遅延型過敏反応が起こっている。
- 2) APC による抗原ペプチドのプロセッシングを要さない機序による Au 抗原認識方法が存在する。Ni アレルギー患者には Ni 刺激によって granulysin を発現する CD4 T 細胞が存在する。
- 3) 内因性 AD の原因・病態は金属アレルギーが重要因子である。
- 4) 金属塩と LPS の混合液の腹腔内投与による感作法と金属塩+LPS 処理 BMDC の移入による感作法では、感作される T 細胞の局在が異なる。また、BMDC の局所移入では、局所的に感作が成立する。
- 5) 金属の PT 陽性反応の再現性・確実性を確保するためには、さらに検討が必要であり、一箇所だけの貼付では金属アレルギーを見落とす可能性がある。
- 6) 金属に対する LTT アッセイにおいて、IL-10、TGF- β や CTLA-4 の中和抗体を添加することによっても、感度の上昇が認められなかった。
- 7) 実用金属について生体への溶出量測定の実用化のためには、さらなる高感度化が必要である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Malissen B, Ogasawara K, Miyachi Y, Kabashima K. Compensatory role of Langerhans cells and Langerin positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of mouse contact hypersensitivity. *J Allergy Clin*

- Immunol.* (in press)
2. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y : Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* (in press).
 3. Mitsuko Kawano, Junkyu Han, Mohamed Elyes Kchouk and Hiroko Isoda: Hair growth regulation by the extract of aromatic plant *Erica multiflora*. *J. Nat. Med.* 63: 335-339 (2009)
 4. Talorete TPN, Limam A, Kawano M, Ben Rejeb Jenhani A, Ghrabi A, Isoda H. (2008) Stress response of mammalian cells incubated with landfill leachate. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 27: 1084-1092
 5. Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, Yagita H, Okumura K. Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and cross-presentation *Blood.* 113, 3821-3830 (2009)
 6. Kumagai K, Hamada Y, A. Holmlund, Gotoh A, Nakaoka K, Arai Go, Yamane S, Suzuki R. The levels of vascular endothelial growth factor in the synovial fluid correlated with the severity of arthroscopically observed synovitis and clinical outcome after temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2009 (in press)
 7. Kitaura K, Kanayama K, Fujii Y, Shiobara N, Tanaka K, Kurane I, Suzuki S, Itoh T, Suzuki R. T cell receptor repertoire in BALB/c mice varies according to tissue type, sex, age, and hydrocortisone treatment. *Exp Anim.* 2009 Apr;58(2):159-68.
 8. Ishida S, Yamane S, Nakano S, Yanagimoto T, Hanamoto Y, Maeda-Tanimura M, Toyosaki-Maeda T, Ishizaki J, Matsuo Y, Fukui N, Itoh T, Ochi T, Suzuki R. The interaction of monocytes with rheumatoid synovial cells is a key step in LIGHT-mediated inflammatory bone destruction. *Immunology.* 2009 Sep;128:e315-24.
 9. Gotoh A, Hamada Y, Shiobara N, Kumagai K, Seto K, Horikawa T, Suzuki R. Polyclonal expansion of T cells bearing restricted T cell receptor repertoires in lesions of oral lichen planus without hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol.*154(2):192-201 2008
 10. Hamada Y, Holmlund AB, Kondoh T, Nakaoka K, Sekiya H, Shiobara N, Gotoh A, Kumagai K, Suzuki R, Seto K. Severity of arthroscopically observed pathology and levels of inflammatory cytokines in the synovial fluid before and after visually guided temporomandibular joint irrigation correlated with the clinical outcome in patients with chronic closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*106 (3): 343-349, 2008.
 11. Tanaka K, Horikawa T, Suzuki S, Kitaura K, Watanabe J, Gotoh A, Shiobara N, Itoh T, Yamane S, Suzuki R, Fukui N, Ochi T. Inhibition of Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 reduces the severity of collagen-induced arthritis. *J Rheumatol.* 2008 ;35(12):2316-24.
 12. Ishida S, Yamane S, Ochi T, Nakano S, Mori T, Juji T, Fukui N, Itoh T, Suzuki R. LIGHT induces cell proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via lymphotoxin beta receptor. *J Rheumatol.*

- 2008 ;35(6):960-8.
13. Yamane N, Tanaka Y, Ohyabu N, Yamane S, Maekawa K, Ishizaki J, Suzuki R, Itoh T, Takemoto H. Characterization of novel non-peptide thrombopoietin mimetics, their species specificity and the activation mechanism of the thrombopoietin receptor. *Eur J Pharmacol.* 2008 31;586(1-3):44-51.
 14. Fujii Y, Kitaura K, Nakamichi K, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I. Accumulation of T-cells with selected T-cell receptors in the brains of Japanese encephalitis virus-infected mice. *Jpn J Infect Dis.* 2008 ;61(1):40-8.
 15. Yamane S, Ishida S, Hanamoto Y, Kumagai K, Masuda R, Tanaka K, Shiobara N, Yamane N, Mori T, Juji T, Fukui N, Itoh T, Ochi T, Suzuki R. Proinflammatory role of amphiregulin, an epidermal growth factor family member whose expression is augmented in rheumatoid arthritis patients *Journal of Inflammation* 2008 Apr 27;5:5
 16. Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, Tanaka N, Hikita A, Mitomi H, Mori T, Juji T, Katsuragawa Y, Yamamoto S, Sawabe M, Yamane S, Suzuki R, Sandell LJ, Ochi T. Regional differences in chondrocyte metabolism in osteoarthritis: a detailed analysis by laser capture microdissection. *Arthritis Rheum.* 2008 ;58(1):154-63.
 17. Shiobara N, Suzuki Y, Aoki H, Gotoh A, Fujii Y, Hamada Y, Suzuki S, Fukui N, Kurane I, Itoh T, Suzuki R. Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol.* 2007 ;150(1):13-21.
 18. Matsutani T, Ohmori T, Ogata M, Soga H, Kasahara S, Yoshioka T, Suzuki R, Itoh T. Comparison of CDR3 length among thymocyte subpopulations: impacts of MHC and BV segment on the CDR3 shortening. *Mol Immunol.* 2007 Mar;44(9):2378-87.
 19. Horinouchi T, Asano H, Higa T, Nishimoto A, Nishiya T, Muramatsu I, Miwa S : Differential coupling of human endothelin type A receptor to Gq/11 and G12 proteins: the functional significance of receptor expression level in generating multiple receptor signaling. **J. Pharmacol. Sci.** 111(4), 338-351, 2009.
 20. Nishimoto A, Lu L, Hayashi M, Nishiya T, Horinouchi T, and Miwa S : Jab1regulates levels of endothelin type A and B receptors by promoting ubiquitination and degradation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 391, 1616-1622, 2010.
 21. Seike M, Furuya K, Ohmura M, Watanabe K, Ohtsu H. Histamine H4 receptor antagonist ameliorates chronic allergic contact dermatitis induced by repeated challenge. **Allergy** in press
 22. Hirasawa N, Goi Y, Tanaka R, Ishihara K, Ohtsu H, Ohuchi K. Involvement of prostaglandins and histamine in nickel wire-induced acute inflammation in mice. **Journal of Biomedical Materials Research Part A** in press
 23. Carlos D, Fremond C, Samarina A, Vasseur V, Maillet I, Ramos SG, Erard F, Quesniaux V, Ohtsu H, Silva CL, Faccioli LH, Ryffel B. Histamine Plays an Essential Regulatory Role in Lung Inflammation and Protective Immunity in the Acute Phase of Mycobacterium tuberculosis Infection. **Infect Immun** in press
 24. Shen Y, He P, Fan YY, Zhang JX, Yan HJ, Hu WW, Ohtsu H, Chen Z. Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knock-out mice through reducing

- glutamate excitotoxicity. **Free Radic Biol Med.** 48, 727-735, 2010
25. Anacleto C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre JP, Akaoka H, Sergeeva OA, Yanagisawa M, Ohtsu H, Franco P, Haas HL, Lin JS. Orexin/Hypocretin and Histamine: Distinct Roles in the Control of Wakefulness Demonstrated Using Knockout Mouse Models. **J Neurosci** 29, 14423-14438, 2009
 26. Rajasekaran N, Solomon S, Watanabe T, Ohtsu H, Gajda M, Braeuer R, Illges H. Histidine decarboxylase but not histamine receptor 1 or 2 deficiency protects from K/BxN serum-induced Arthritis. **Int Immunol** 21, 1263-8, 2009
 27. Carter M, Adamantidis A, Ohtsu H, Deisseroth K, de Lecea L. Sleep homeostasis modulates Hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. **J Neurosci** 29, 10939-49, 2009
 28. Ishihara K, Goi Y, Hong JJ, Seiyama T, Ohtsu H, Wada H, Ohuchi K, Hirasawa N. Effects of nickel on eosinophil survival. **Int Arch Allergy Immunol** 149, 57-60, 2009
 29. Beghdadi W, Porcherie A, S Schneider B, Dubayle D, Peronet R, Huerre M, Watanabe T, Ohtsu H, Louis J, Mécheri S. Role of histamine and histamine receptors in the pathogenesis of Malaria. **Med Sci (Paris)** 25, 377-381, 2009
 30. Musio S, Pedotti P, Mantegazza R, Ohtsu H, Boon L, Steinman L, Galli SJ, Pedotti R. Anaphylaxis to a self-peptide in the absence of mast cells or histamine. **Lab Invest** 89, 398-405, 2009
 31. Andou A, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kamada N, Kobayashi T, Hashimoto M, Okutsu T, Shimbo K, Takeda T, Matsumoto H, Sato A, Ohtsu H, Suzuki M, Hibi T. Dietary histidine ameliorates murine colitis by inhibition of pro-inflammatory cytokine production from macrophages. **Gastroenterol** 136, 567-574, 2009
 32. Brabant C, Alleva L, Grisar T, Quertemont E, Lakaye B, Ohtsu H, Lin J-S, Jatlow P, Picciotto M, Tirelli E. The H₃ inverse agonist thioperamide potentiates cocaine-induced locomotion: role of the histaminergic system and potential pharmacokinetic effects **Psychopharmacology** 202, 673-687, 2009
 33. Shiohara M, Shigemura T, Suzuki T, Tanaka M, Morii E, Ohtsu H, Shibahara S, Koike K. MITF-CM, a newly identified isoform of microphthalmia-associated transcription factor, is expressed in cultured mast cells. **Int J Lab Hematol** 31, 215-226, 2009
 34. Leite-de-Moraes MC, Diem S, Michel ML, Ohtsu H, Thurmond RL, Schneider E, Dy M. Histamine receptor H4 Activation Positively Regulates *in vivo* IL-4 and IFN- γ Production by invariant natural killer T cells. **J Immunol** 182, 1233-1236, 2009
 35. Yamauchi K, Piao HM, Nakadate T, Shikanai T, Nakamura Y, Ito H, Mouri T, Kobayashi H, Maesawa C, Sawai T, Ohtsu H, Inoue H. Enhanced Goblet Cell Hyperplasia in HDC Knockout Mice with Allergic Airway Inflammation. **Allergology International** 58, 125-134, 2009
 36. Yagami A, Kawai N, Kosai N, Inoue T, Suzuki K, Matsunaga K. Occupational allergic contact dermatitis due to dimethyl sulfate following sensitization from a severe acute irritant reaction to the reagent. **Contact Dermatitis** 2009;60:183-4.
 37. Saito T, Hokimoto S, Oshima S, Noda K, Kojoyo Y, Matsunaga K. Metal allergic

- reaction in chronic refractory in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10:17-22.
38. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22.
 39. 田中紅, 中川真実子, 山北高志, 松永佳世子: 脱毛をきたした染毛剤による接触皮膚炎. *皮膚病診療* 2009;31:1303-4.
 40. 安部正通, 矢上晶子, 中川真実子, 佐野晶代, 松永佳世子: HLA 解析を行った Stevens-Johnson syndrome の 2 例. *皮膚の科学* 2009;8:158-63.
 41. 古田加奈子, 美浦麻衣子, 牧浦宗彦, 鈴木加余子, 松永佳世子: トリルゴム手袋による接触皮膚炎の 1. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2009;3:449-58.
 42. 中川真実子, 矢上晶子, 清水善徳, 鷺見康子, 鈴木加余子, 松永佳世子: インプラント中の金属アレルギーによる皮膚障害が疑われた 10 症例の検討. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2009;3:32-41.
 43. 山北高志, 清水 善徳, 内藤健晴, 松永佳世子: 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術の有効性. *口咽科* 2009; 22: 1: 49-54.
 44. 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 片山一朗, 相場節也, 伊藤正俊, 池澤善郎, 足立厚子, 戸倉新樹, 夏秋優, 古川福実, 矢上晶子, 幸野健, 乾重樹, 池澤優子, 相原道子, 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会. *接触皮膚炎診療ガイドライン*. *日皮会誌* 2009;119:1757-1793.
 45. Ito T, Ito N, Hashizume H, Takigawa M. Roxithromycin inhibits chemokine-induced chemotaxis of Th1 and Th2 cells but regulatory T cells. *J Dermatol Sci* 2009; 54: 185-91.
 46. Ito T, Hashizume H, Takigawa M. Contact immunotherapy-induced Renbok phenomenon in a patient with alopecia areata and psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2009.
 47. Ito T, Fukamizu H, Ito N, Seo N, Yagi H, Takigawa M, Hashizume H. Roxithromycin antagonizes catagen induction in murine and human hair follicles: implication of topical roxithromycin as hair restoration reagent. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 347-55.
 48. Ito T, Aoshima M, Ito N, Uchiyama I, Sakamoto K, Kawamura T, Yagi H, Hashizume H, Takigawa M. Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 373-80.
 49. Hashizume H, Aoshima M, Ito T, Seo N, Takigawa M, Yagi H. Emergence of circulating monomyeloid precursors predicts reactivation of human herpesvirus-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 161: 486-8.
 50. Nakamura M, Tokura Y: The localization of label-retaining cells in eccrine glands. *J Invest Dermatol* 129: 2077-2078, 2009.
 51. 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: 297-304, 2009.
 52. Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y: Downmodulatory Effects of the Antihistaminic Drug Bepotastine on Cytokine/Chemokine Production and CD54 Expression in Human Keratinocytes.

- Skin Pharmacol Physiol 22 : 45-48, 2009.
53. Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Effects of oral antibiotic roxithromycin on quality of life in acne patients. *J Dermatol* 36 : 383-391, 2009.
 54. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y : Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162:83-90, 2010.
 55. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, Okazaki T, Tokura Y : Tumor cell expression of programmed cell death 1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (in press).
 56. 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 : 705-713, 2009.
 57. Sugita K, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Drug-induced papuloerythroderma : Analysis of T-cell populations and a literature review. *Acta Derm Venereol* 89 : 618-622, 2009.
 58. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y : Inducible Nitric Oxide Synthase Downmodulates Contact Hypersensitivity by Suppressing Dendritic Cell Migration and Survival. *J Invest Dermatol* 130:464-471, 2010.
 59. Sugita K, Kobayashi M, Mori T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Antihistaminic drug olopatadine downmodulates CCL17/TARC production by epidermal cells. *J Dermatol* 36:654-657, 2009.
 60. Fukamachi S, Kabashima K, Sugita K, Kobayashi M, Tokura Y : Therapeutic effectiveness of various treatments for eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol* 89 : 155-159, 2009.
 61. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y : Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol* 176:721-732, 2010.
 62. Abe S, Kabashima K, Moriyama T, Tokura Y: Food-dependent anaphylaxis with serum IgE immunoreactive to dairy products containing high-molecular-weight proteins. *J Dermatol Sci* 57:137-140, 2010.
 63. Nishio D, Nakashima D, Mori T, Kabashima K, Tokura Y : Induction of eosinophil-infiltrating drug eruption in mice. *J Dermatol Sci* 55 : 34-39, 2009.
 64. Shimauchi T, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Leukemic Cutaneous T-cell Lymphoma Manifesting Papuloerythroderma with CD3- CD4+ Phenotype. *Acta Derm Venereol* 90:68-72, 2010..
 65. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y : Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatol* 18 : 1036-1043, 2009.
 66. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y,

- Hashimoto K : Pemphigus Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60 : 595-603, 2009.
67. Atarashi K, Mori T, Yoshiki R, Kabashima K, Kuma H, Tokura Y : Skin application of ketoprofen systemically suppresses contact hypersensitivity by inducing CD4(+) CD25(+) regulatory T cells. *J Dermatol Sci* 53 : 216-221, 2009.
68. 岩月啓氏、河合一浩、大塚幹夫、大野貴司、八木宏明、戸倉新樹、瀬戸山充、長谷哲男、菅谷 誠、土田哲也 : 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II : 皮膚リンパ腫 (要約). *日本皮膚科学会雑誌* 119 : 1189-1211, 2009.
69. 高山かおる、横関博雄、松永佳世子、片山一朗、相場節也、伊藤正俊、池澤善郎、足立厚子、戸倉新樹、夏秋 優、古川福実、矢上晶子、幸野 健、乾 重樹、池澤優子、相原道子、日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会 : 接触皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 119 : 1757-1793, 2009.
70. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Malissen B, Ogasawara K, Miyachi Y, Kabashima K*. Compensatory role of Langerhans cells and Langerin positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of mouse contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. (in press)
71. Tomura M, Honda T, (他 10 名), Kabashima K*. Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin. *J Clin Invest* (in press)
72. Honda T, Matsuoka T, Ueta M, Kabashima K, Miyachi Y, Narumiya S. 2009. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
73. Sugita, K., Kabashima, K. *, Yoshiki, R., Ikenouchi-Sugita, A., Tsutsui, M., Nakamura, J., Yanagihara, N., and Tokura, Y. 2009. Inducible Nitric Oxide Synthase Downmodulates Contact Hypersensitivity by Suppressing Dendritic Cell Migration and Survival. *J Invest Dermatol* (in press)
74. Yoshiki, R., Kabashima, K., Sugita, K., Atarashi, K., Shimauchi, T., and Tokura, Y. 2009. IL-10-producing Langerhans cells and regulatory T cells are responsible for depressed contact hypersensitivity in grafted skin. *J Invest Dermatol* 129:705-713.
75. Nishio, D., Nakashima, D., Mori, T., Kabashima, K., and Tokura, Y. 2009. Induction of eosinophil-infiltrating drug photoallergy in mice. *J Dermatol Sci* 55:34-39.
76. Kobayashi, M., Yoshiki, R., Sakabe, J., Kabashima, K., Nakamura, M., and Tokura, Y. 2009. 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* 160:297-304.

2)総説論文、著書

総説論文

1. 松永佳世子: 扁平苔癬. 2009;8:1262-70.
2. 鶴田京子, 松永佳世子: 湿疹・皮膚炎・じんま疹 接触皮膚炎. 小児科診療 2009;72:1979-1985.
3. 松永佳世子: 接触皮膚炎. 皮膚臨床 2009;51:1323-31.
4. 松永佳世子, 矢上晶子 : 接触皮膚炎の臨床症状と検査. アレルギー・免疫 2009;16: 1698-1704.
5. 矢上晶子, 松永佳世子 : 日常品による接触皮膚炎. アレルギー・免疫 2009 ; 16 : 43-48.

6. 松永佳世子：接触皮膚炎. *Medicina* 2010; 47:272-275.
 7. 松永佳世子：アレルギー診療のスキルアップ パッチテストの実際. *Medicina* 2010 ; 47:287-290.
 8. 瀬尾尚宏, 橋爪秀夫：金属アレルギーにおける T 細胞の反応 臨床免疫・アレルギー科 52(2):246-251, 2009
 9. Tokura Y : Photoallergy. *Expert Rev Dermatol* 4 : 263-270, 2009.
 10. Alenius H, Roberts DW, Tokura Y, Lauerma A, Patlewicz, Roberts MS : Skin, Drug and Chemical Reactions. *Drug Discovery Today* (in press).
 11. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* (in press).
 12. 戸倉新樹：産業医学と皮膚科. 皮膚と美容 41 : 14-19, 2009.
 13. 戸倉新樹：偽リンパ腫. 日本皮膚科学会雑誌 119 : 1059-1064, 2009.
 14. 戸倉新樹：皮膚リンパ腫. 日本医師会雑誌 138 : S280-281, 2009.
 15. 戸倉新樹：炎症性皮膚疾患の見方とコツ. 日本臨床内科医会誌 24 : 115-118, 2009.
 16. 戸倉新樹：薬剤性過敏症候群とヒトヘルペスウイルス. 小児科 50 : 1335-1341, 2009.
 17. 戸倉新樹：乾癬の病態：T 細胞と樹状細胞から. マルホ皮膚科セミナー. 放送内容集 201 35-38, 2009.
 18. 戸倉新樹：職業性皮膚炎の臨床と原因抗原. アレルギー・免疫 16 : 1714-1719, 2009.
 19. 戸倉新樹, 梶島利江子：内因性アトピーと外因性アトピー. アレルギーの臨床 (印刷中).
 20. 尾藤利憲, 杉田和成, 戸倉新樹：接触皮膚炎関連の話題. *MEDICO* 40 : 293-295, 2009.
 21. 小林美和, 戸倉新樹：外用レチノイド全般. 日本臨床皮膚科医会雑誌 26 : 472-474, 2009.
 22. 尾藤利憲：慢性光線皮膚障害と慢性放射線皮膚炎. *MB Derma* 154 : 53-59, 2009.
 23. 杉田和成, 戸倉新樹：菌状息肉症. *Visual Dermatology* (印刷中)
 24. 織茂弘志, 戸倉新樹：職業性皮膚疾患 NAVI. *臨床皮膚科* 63 : 131-134, 2009.
 25. 織茂弘志, 戸倉新樹：「職業性皮膚疾患 NAVI」による登録と利用. *MB Derma* 154 : 60-65, 2009.
 26. 古賀千律子, 戸倉新樹：切削油・機械油による皮膚障害. *MB Derma* 154 : 13-16, 2009.
 27. 磯田英華, 戸倉新樹：化学熱傷と急性刺激性接触皮膚炎. *MB Derma* 154 : 25-32, 2009.
 - 28.
- 書籍
29. 著書：Robin L. Thurmond(編者), **Histamine in inflammation** (タイトル), Landes Bioscience (出版社) Austin Texas, A chapter "Histamine synthesis and lessons learned from histidine decarboxylase deficient mice." written by Hiroshi Ohtsu in press in November (ページはまだ不詳) (2010) May 1 出版
- 2.学会発表
- 国外学会
1. Kumagai K, Hamada Y, Kobayashi H, Gotoh A, Yamada H, Kawaguchi K, Horie A, Suzuki R. T Cell Receptor Analysis of Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma AAOMS 91st

- Annual Meeting and Scientific Session in conjunction with the Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Toronto, CANADA October 15-17 2009
2. Kamei K, Hamada Y, Horie A, Goto A, Kumagai K, Kondoh T, Seto K.
Arthroscopic findings and inflammatory cytokine levels in the synovial fluid of the superior joint compartment in patients with condyle fracture. AAOMS 89th Annual Meeting and Scientific Session in conjunction with JSOMS and KAOMS, Honolulu, USA October 8-14 2007
 3. Nishimoto A, Lu L, Hayashi M, Nishiya T, Horinouchi T, Miwa S : Regulation of cell surface endothelin type A receptor level by a novel receptor-interacting protein, JAB1 : The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto, 2009
 4. Tanaka R, Goi Y, Ishihara K, Ueda K, Narushima T, Ohtsu H, Ohuchi K, Hirasawa N. Release of nickel from the implanted wire in vivo and enhancement by lipopolysaccharide. The 9th World Congress of Inflammation (Tokyo, 2009, July 6-10)
 5. Kayoko Matsunaga : International Workshop on Skin Safety Evaluation of Cosmetics and Chemicals: From Genetics, Alternatives and Human Testing Japanese collaboration on human patch testing. The 17th International Contact Dermatitis Symposium and the 11th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium Kyoto , 2009.
 6. Hajime Kojima, Masafumi Iijima, Kayoko Matsunaga, Hitoshi Sasa, Hiroshi Itagaki, Yuko Okamoto, Nohiro Nishiyama, Hiroshi Onodera, Iku Mita, Jun Washida, Koichi Masuyama, Mitsuteru Masuda, Yasuo Ohno. International Workshop on Skin Safety Evaluation of Cosmetics and Chemicals: From Genetics, Alternatives and Human Testing Utilization of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug. The 17th International Contact Dermatitis Symposium and the 11th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium Kyoto , 2009.
 7. Mamiko Nakagawa, Yohinao Kato, Takaaki Yamada, Seiji Hasegawa, Kayoko Matsunaga. In vitro skin sensitization test using CD54 of human peripheral monocyte is useful to identify elicitation state of nickel allergy. The 17th International Contact Dermatitis Symposium and the 11th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium Kyoto , 2009.
 8. Fujiyama T, Hashizume H, Takigawa M: Stress management alleviates atopic pruritus. 5th International Workshop for the Study of Itch 25th Oct.
 9. Tokura Y : Th17 cells in skin diseases. Annual Meeting of Taiwanese Dermatological Association, Kaohsiung, 2009.
 10. Tokura Y : Skin disorders associated with Epstein-Barr virus infection. JSID Forum. The 18th Meeting of European Association of Dermatology and Venereology, Berlin, 2009.
 11. Nakamura M, Jo J, Tabata Y, Ishikawa O, Tokura Y : Controlled delivery of T-box21 small interfering RNA ameliorates autoimmune alopecia (alopecia areata) in C3H/HeJ mouse model. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
 12. Tokura Y : Expanding roles for Th17 cells in immunological skin disorders. The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatology, Sapporo, 2009.

13. Nakamura M, Tokura Y: Differentiation of epidermal keratinocytes from mouse induced pluripotent stem cells. The 39th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, Budapest, 2009.
14. Nakamura M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Watanabe T, Tokura Y: Reduced expression of microRNA-155 in ATLL cells upregulates activation-induced cytidine deaminase and leads to neoplastic development. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
15. Bito T, Fukamachi S, Yoshiki R, Mori T, Shimauchi T, Nakamura M, Nishigori C, Tokura Y : Mechanism of suppressive effect of lipoic acid on the UVB-induced erythema reaction in vivo. Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, Montreal(Canada), 2009.
16. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C : UVB and UVC induce Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
17. Kobayashi M, Kabashima R, Nakamura M, Tokura Y : Two cases of subcutaneous phaeohyphomycosis due to unidentified fungi in immunocompromised hosts. ISHAM, 2009.
18. Mori T, Kabashima K, Sakabe J, Fukamachi S, Sugita K, Yoshiki R, Kobayashi M, Tokura Y : Activation of mast cells and Th2 cells and enhancement of immediate and late-phase cutaneous reactions via D1-like dopamine receptor. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
19. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, Okazaki T, Tokura Y: Tumor cell expression of programmed cell death 1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. The 39th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, Budapest, 2009.
20. Hino R, Mukumoto S, Ine K, Kawakami C, Yoshiki R, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Tar-pitch dermatoses in fishermen. The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium. Kyoto, 2009.
21. Yoshiki R, Kabashima K, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Local UVB-induced immunosuppression is mediated by IL-10-producing and OX40L-positive mature Langerhans cells. The 39th European Society for Dermatological Research Annual Meeting, Budapest, 2009.
22. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Tokura Y : Local UVB-induced immunosuppression is mediated by IL-10-producing and OX40L-positive mature Langerhans cells. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
23. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tokura Y : Sphingosine-1-phosphate regulates cutaneous localization and bone marrow egress of eosinophils. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
24. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Cholinergic urticaria with generalized anhidrosis/hypohidrosis: Etiologic role for depressed cholinergic receptor expression in eccrine glands and mast cells. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
25. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Cholinergic urticaria with generalized hypohidrosis and episodic seizure. The 4th Joint meeting of

- Japanese Dermatological association and Australasian College of Dermatologists. Sapporo, 2009.
26. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Cholinergic urticaria with generalized anhidrosis/hypohidrosis: Etiologic role for depressed cholinergic receptor expression in eccrine glands and mast cells. The 35th Annual Meeting of Taiwanese Dermatological Association. Kaohsiung, 2009.
 27. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Topical cholecystokinin depresses itch-associated scratch behavior in mice. 5th International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, 2009.
 28. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Topical Cholecystokinin Depresses Itch-Associated Scratching Behavior in Mice. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
 29. Fukamachi S, Kawakami C, Kabashima R, Sawada Y, Sugita K, Yatera K, Tokura Y : Tuberculosis verrucosa cutis with elevation of circulating Th1 and Th17 cells. Taiwan dermatology association annual meeting, Kaohsiung, Taiwan, 2009.
 30. Sakabe J, Kabashima K, Yoshiki R, Nakamura M, Tokura Y : Impaired profilaggrin processing in the flaky tail mouse. The 34th Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009.
 31. Yasuda H, Yasuda J, Miyake T, Takenaka H : Treatments for facial benign skin tumors using CO2 laser with Computed scanner. The 4th Fukuoka-Busan Over-Seas Society of Plastic Surgeons. Kurume, 2009.
 32. Miyake T, Yasuda J, Yasuda H : A case of perianal condyloma acuminatum who is turned out HIV-positive in the screening. The 4th Fukuoka-Busan Over-Seas Society of Plastic Surgeons. Kurume, 2009.
 33. Miyake T, Yasuda J, Matsumoto H, Yasuda H : The effects of long-pulsed alexandrite laser for skin rejuvenation in Orientals. The 10th Congress of the International Confederation for Plastic and Reconstructive and Aesthetic Surgery –Asian Pacific Section- . Tokyo, 2009.
 34. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Tokura Y, Miyaxhi Y, Amagai M, Kabashima K : Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis;pruritis-associated response induced in flaky tail mouse. 5th International Workshop for the Study of Itch. Tokyo, 2009.
 35. What's new in immunology of metal allergy K Kabashima (17th International Contact Dermatitis Symposium 2009)
 36. K Kabashima (symposist). Langerhans cells and prostaglandins: contribution to the etiology and pathogenesis of atopic dermatitis and related disorders. **5th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis**, April 2008
 - 37.

国内学会

1. Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, Yagita H, Okumura K, Ogasawara K. CD8 α^+ CD β use Tim-3 for phagocytosis of dying cells and cross-presentation. The 39th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology, Osaka, Dec. 2009.
2. Kawano M, Takeda K, Nakayama M, Kumagai K, Kobayashi H, Suzuki R,

- Ogasawara K. Increased specific T cells in the inflammation are of the metal allergy. The 39th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology, Osaka, Dec. 2009.
3. 川野光子、武田加奈、中山勝文、熊谷賢二、小林浩、鈴木隆二、小笠原康悦
 4. 金属アレルギー炎症部位における特異的 T 細胞の増加 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2009.12.2-4
 5. 藤井克樹、北浦一孝、鈴木さつき、松谷隆治、高崎智彦、伊藤恒敏、倉根一郎、鈴木隆二 コモンマーマセット T 細胞受容体 α 鎖および β 鎖配列の網羅的解析 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2009.12.2-4
 6. 熊谷賢一、濱田良樹、後藤哲人、川口浩司、堀江彰久、山田浩之、金井郁代、池谷進、石田璃久磨、瀬戸暁一、鈴木隆二 口腔癌リンパ節転移における網羅的 T 細胞レセプター解析第 53 日本口腔外科学会総会 (徳島) 2008.10.20-21
 7. 後藤哲人、濱田良樹、熊谷賢一、小早川元博、亀井和利、齋藤知之、瀬戸暁一、鈴木隆二 口腔扁平苔癬における特異的な TCR レパトアを有する T 細胞のポリクローナル様増殖 第 53 日本口腔外科学会総会 (徳島) 2008.10.20-21
 8. 亀井和利、濱田良樹、堀江彰久、後藤哲人、熊谷賢一、近藤壽郎、瀬戸暁一、関節突起骨折患者の上関節腔鏡視所見と滑液中の炎症性サイトカイン量 第 52 回日本口腔外科学会総会 (名古屋) 2007.9.29-30
 9. 濱田良樹、近藤壽郎、齋藤知之、中岡一敏、堀江彰久、熊谷賢一、後藤哲人、瀬戸暁一、慢性顎関節クローズドロックに対する顎関節有視下洗浄療法の予後に関連する関節鏡視所見ならびに炎症性サイトカインの検索 第 20 回日本顎関節学会総会・学術大会 (仙台) 2007.7.14-15
 10. 熊谷賢一、濱田良樹、後藤哲人、齋藤知之、中岡一敏、堀江彰久、瀬戸暁一、慢性顎関節クローズドロックに対する顎関節洗浄療法の治療成績と滑液中における血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 含有量の変化との関連性 第 20 回日本顎関節学会総会・学術大会 (仙台) 2007.7.14-15
 11. 比嘉綱己、堀之内孝広、朝野拓史、西本新、西屋禎、三輪聡一：エンドセリン A 型受容体作動性 Ca^{2+} 流入に関与する TRPC チャンネルの同定、第 23 回北海道薬物作用談話会、札幌、2009 年 7 月 11 日
 12. 西本新、西屋禎、堀之内孝広、三輪聡一：受容体結合蛋白質 Jab1 によるエンドセリン受容体の発現レベル調節機構、第 60 回日本薬理学会北部会、富山、2009 年 9 月 26 日
 13. 堀之内孝広、比嘉綱己、朝野拓史、西本新、西屋禎、三輪聡一：蛍光タンパク質構成法を用いたエンドセリン A 型受容体作動性 TRPC チャンネルの分子間相互作用の可視化、第 60 回日本薬理学会北部会、富山、2009 年 9 月 26 日
 14. 三輪聡一、西本新、西屋禎、堀之内孝広：受容体結合蛋白質 Jab1 によるエンドセリン A 型受容体の発現レベル調節機構とその病態的意義、第 37 回薬物活性シンポジウム、仙台、2009 年 10 月 9~10 日
 15. 堀之内孝広、比嘉綱己、朝野拓史、西本新、西屋禎、三輪聡一：エンドセリン A 型受容体作動性 TRPC チャンネルの活性制御機構、第 37 回薬物活性シンポジウム、仙台、2009 年 10 月 9~10 日
 16. Nishimoto A, Nishiya T, Horinouchi T, Miwa S : Jab1, an ET_A R-interacting protein, regulates ET_A R level by promoting its degradation、第 26 回国際心臓研究学会日本部会、札幌、2009 年 12 月 4~5 日
 17. Horinouchi T, Asano H, Higa T, Nishimoto A, Nishiya T, Miwa S : Molecular analysis of ET_A R-operated Ca^{2+} entry via TRPC channels and visualization of homo- and heterophilic TRPC3/6 interaction in living cells using BiFC、第 26 回国際心臓研究学会日本部会、

札幌、2009年12月4～5日

18. 田中里奈、五井嘉明、石原研治、上田恭介、成島尚之、大津浩、大内和雄、平澤典保。
19. 生体内における金属からのニッケル溶出の簡易測定法の確立と溶出機序の解析
20. 日本薬学会第129年会（京都、2009年3月26-28日）
21. 中川真実子、山田貴亮、長谷川靖司、松永佳世子：ヒト末梢血中単球による感作性試験の検討。
22. 橋爪秀夫 紫外線と免疫 第108回日本皮膚科学会総会 4月25日
23. 橋爪秀夫 腫瘍ペプチドを用いた経皮的免疫療法 第25回日本悪性腫瘍学会 5月22日
24. 橋爪秀夫 重症薬疹の治療 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 6月5日
25. 橋爪秀夫 乾癬患者のQOLとネオオーラル治療 第60回日本皮膚科学会中部支部総会 10月10日
26. 橋爪秀夫 金属によるT細胞反応 日本皮膚アレルギー学会・接触皮膚炎学会

11月6日

27. 橋爪秀夫 An encounter of mono-myeloid precursors with CD4+ cells in skin initiates herpes virus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. 第34回日本研究皮膚科学会 12月5日
28. K Kabashima (symposist). Actin cytoskeleton formation through mDial 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**, Dec 2009.

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

II. 分担研究報告