

201023004A・B

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

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と
治療の標準化に関する研究

平成20～22年度 総合研究報告書
平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総合研究報告書（平成20-22年度）

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究 -----	1
研究代表者 古江増隆	

II. 総括研究報告書（平成22年度）

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究 -----	30
研究代表者 古江増隆	

III. 分担研究報告書（平成22年度）

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と、 治療の開発、紫外線療法のEBMに関する研究 -----	36
紫外線療法のEBM -----	40
研究分担者 高森建二	
研究協力者 富永光俊、根木 治	

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価と 掻痒性皮膚疾患患者のQOLに対する抗アレルギー薬の効果に関する研究 -----	41
研究分担者 相馬良直	
研究協力者 川上民裕	

アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの対策とスキンケアのEBMに関する研究 -----	44
研究分担者 秀 道広	

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とタクロリムス外用薬のEBMに関する研究 -----	47
研究分担者 佐伯秀久	
研究協力者 石地尚興、堀田健人、立石純子	

アトピー性皮膚炎と皮膚悪性リンパ腫のかゆみの違いに関する研究 -----	50
研究分担者 菅谷 誠	

皮膚の損傷治癒と神経再生に関する研究 ----- 5 3
研究分担者 遠山正彌

マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と天然物を対象とした掻痒抑制物質の探索 ----- 5 5
研究分担者 稲垣直樹
研究協力者 田中宏幸、山下弘高

アトピー性皮膚炎の行動療法と副腎機能および患者教育に関する研究 ----- 5 8
アトピー性皮膚炎の既存治療におけるステロイド外用薬の EBM の評価に関する研究 ----- 6 1
研究分担者 大矢幸弘
研究協力者 二村昌樹、成田雅美、小島令嗣、佐塚京子、津村由紀、林啓一

「かゆみ」のある小児患者の保護者における治療行動の調査 ----- 6 4
アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解析：脂質メディエーターとケモカインの役割 --- 6 7
食物アレルギー除去療法のEBMに関する研究 ----- 7 0
研究分担者 浜崎雄平
研究協力者 市丸智浩、山本修一

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究、
EBM からみたアトピー性皮膚炎の民間療法の評価に関する研究 ----- 7 3
研究分担者 中村晃一郎
研究協力者 滝口光次郎

アトピー性皮膚炎患者における角層機能に関与する遺伝子の解析 ----- 7 5
研究分担者 天谷雅行
研究協力者 海老原 全、佐々木貴史、工藤 純、林 純、古江増隆、玉利真由美、竹内 聡

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析 ----- 7 8
研究分担者 玉利真由美
研究協力者 広田朝光

アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索 -----	8 1
研究分担者 野口恵美子	
アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究 -----	8 3
研究分担者 古庄憲浩	
研究協力者 林 純、澤山泰典、村田昌之、貝沼茂三郎、岡田享子、谷合啓明、大西八郎 海野麻美、永楽訓三、居原 毅、池崎裕昭、林 武生	
本土・琉球クラスターにおけるアトピー関連遺伝子の探索に関する研究	
アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及 -----	8 6
研究代表者 古江増隆	
研究分担者 竹内聡	
研究協力者 江崎仁一、吉村映里、林 純、古庄憲浩、玉利真由美、広田朝光、 天谷雅行、海老原 全、工藤 純、佐伯秀久、野口恵美子、藤本 学、 羽白 誠、秋山一男、中澤卓也、幸野 健	
マウス皮膚炎モデルを用いた、皮膚炎・搔破行動・表皮内神経伸長に関連に関する研究 ---	9 0
研究分担者 竹内 聡	
研究協力者 江崎仁一	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	9 3
V. 研究成果の刊行物・別刷 -----	9 6

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）
平成 20-22 年度 総合研究報告書

アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究の要旨

本研究では、アトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、エビデンスに基づく具体的な対処法や治療法を、EBMウェブサイトのアップデートにより広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざした。

臨床的には、社会的に関心の高いステロイド外用薬の使用方や副作用について、治療による食物アレルギー抑制効果や適切な使用下では小児の副腎機能に影響は出ないことなど、不適切治療のまん延を防ぐ上で大きな発見があった。またタクロリムス軟膏、保湿薬、抗アレルギー薬の抗かゆみ効果の検討など、臨床で大きな問題となるかゆみ治療の観点から既存治療の評価し整理し、さらに抗かゆみ効果を有するタンニン酸スプレーなどを新規開発した。基礎・遺伝的には MMP2, KLK8, MDC, SMAD3, CCL26 等を痒み関連の新規候補物質として同定し、マウスの新規痒みモデルや、痒み関連因子である表皮内神経伸長の *in vitro* アッセイモデルを開発するなど先進的な研究を行ってきた。また、EBM サイトの 2010 年度版を 2010 年 10 月に公開しており、同サイトを透してさらなる標準治療の普及と不適切治療の抑制を図り、国民の健康と福祉に貢献して行きたい。

研究分担者

高森建二（順天堂大学医学部附属浦安病院院長）、相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）、秀道広（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授）、佐伯秀久（東京慈恵会医科大学皮膚科講師）、遠山正彌（大阪大学大学院連合小児発達学研究科/医学系研究科教授）、稲垣直樹（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授）、大矢幸弘（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科医長）、浜崎雄平（佐賀大学医学部小児科学教授）、中村晃一郎（埼玉医科大学皮膚科教授）、天谷雅行（慶応義塾大学医学部皮膚科教授）、玉利真由美（理化学研究所ゲノム医科学研究センターチームリーダー）、野口恵美子（筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授）、林純（九州大学大学院感染環境医学分野教授）、古庄憲浩（九州大学大学院感染環境医学分野准教授）、菅谷誠（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師）、竹内聡（九州大学病院皮膚科助教）

研究協力者

富永光俊（順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所ポストドクトラルフェロー）、松葉祥一（順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科非常勤講師）、根木治（順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科大学院生）、種田研一（順天堂大

学医学部附属静岡病院皮膚科助教）、川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）、信藤肇（広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学助教）、石地尚興（東京慈恵会医科大学皮膚科准教授）、堀田健人（東京慈恵会医科大学皮膚科助教）、立石純子（東京慈恵会医科大学皮膚科）、常深祐一郎（東京女子医科大学皮膚科講師）、加藤豊章（東京大学医学部皮膚科）、柴田彩（東京大学医学部皮膚科）、市丸智浩（佐賀県立病院好生館小児科部長）、山本修一（佐賀大学医学部小児科学講師）、柴田瑠美子（国立病院機構福岡病院小児科医長）、田中宏幸（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室准教授）、山下弘高（岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室助教）、二村昌樹（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科医員）、成田雅美（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科医員）、小島令嗣（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員・防衛医科大学小児科）、佐塚京子（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員・獨協医科大学越谷分院小児科）、津村由紀（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床フェロー）、林啓一（国立成育医療研究センター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員）、福家辰樹（国立成育医療セン

ター内科系専門診療部アレルギー科臨床研究員/浜松医科大学小児科助教)、滝口光次郎(埼玉医科大学皮膚科助教)、橋本学(埼玉医科大学皮膚科助教)、大野志保(埼玉医科大学皮膚科助教)、海老原全(慶應義塾大学医学部皮膚科学准教授)、工藤純(慶應義塾大学医学部遺伝医学教授)、佐々木貴史(慶應義塾大学医学部皮膚科学/総合医科学研究センター講師)、広田朝光(理化学研究所ゲノム医科学研究センターリサーチアソシエイト)、原田通成(理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター研究員)、城戸真希子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学)、江崎仁一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、吉村映里(広島赤十字・原爆病院皮膚科医師)、秋山一男(国立病院機構相模原病院院長)、中澤卓也(国立病院機構相模原病院臨床研究センター室長)、藤本学(金沢大学皮膚科准教授)、羽白誠(はしろクリニック院長)、幸野健(日本医科大学皮膚科准教授)、澤山泰典(九州大学病院総合診療科)、村田昌之(九州大学病院総合診療科)、貝沼茂三郎(九州大学大学院感染環境医学)、岡田享子(九州大学病院総合診療科)、谷合啓明(九州大学病院総合診療科)、大西八郎(九州大学大学院感染環境医学)、海野麻美(九州大学大学院感染環境医学)、永楽訓三(九州大学大学院感染環境医学)、居原毅(九州大学大学院感染環境医学)、池崎裕昭(九州大学大学院感染環境医学)、林武生(九州大学大学院感染環境医学)、迎はる(九州大学大学院感染環境医学大学院生)、古賀恒久(九州大学大学院感染環境医学大学院生)、吉村恵(熊本保健科学大学大学院保健科学研究科教授)、蜂須賀淳一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野助教)

A. 研究目的

我々は、これまでに厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及に関する研究」(平成 14~16 年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」

(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)としてインターネット上に公開した。また、厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究」(平成 17-19 年度)ホームページ「アトピー

性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」というウェブサイト(2007 年 5 月 10 日に公開した

(<http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html>)。前者のサイトは患者、家族、医療関係者など多くの閲覧を得ており、治療薬のはっきりとした効能・効果をエビデンスに基づいて詳述している。また、後者のウェブサイトは多くの患者を悩まし QOL の低下を招いているアトピー性皮膚炎の痒みの具体的な治療法、家庭での対策などに関して、患者の視点からよりわかりやすく解説し、開設以来、患者を中心に非常に多くのアクセスを記録している。

本研究では、引き続きアトピー性皮膚炎の根本的な症状である痒みを臨床的あるいは基礎的に評価・研究し、具体的な対処法や治療法を広く国民に普及することを目的とし、併せて痒みのメカニズムの解明に大きく踏み込み、新規治療法の開発をもめざすと共に、2009 年 9 月までの、治療法や合併症のほか、環境、食事、心身医学的側面からの新たな報告をとりまとめ、前回の EBM 報告と EBM ウェブサイト(2003 年までをカバーしたもの)のアップデートを行う。また、全く新しい切り口でのアトピー性皮膚炎研究の突破口を開くべく、アトピー患者、健常対照群から血液サンプルと、患者の病状、基本的背景情報を集め、アトピー性皮膚炎患者の遺伝子解析研究を行った。

B. 研究方法

(1) 上記 EBM ホームページのアップデート(古江)

本研究で行う下記(2)の EBM 報告のまとめから「アトピー性皮膚炎の既存治療法の EBM による評価と有用な治療法の普及に関する研究」ウェブサイトのアップデートを行った。

(2) アトピー性皮膚炎の EBM に関する研究 漢方療法、合併症(古江、竹内、江崎、吉村)、環境アレルゲン(古江、秋山)、シクロスポリン内服療法(同、藤本)、心身医学療法(同、羽白)、評価法・表、総論(同、幸野) 紫外線療法(高森)、抗ヒスタミン・抗アレルギー薬(相馬)、スキンケア(秀)、タクロリムス外用療法(佐伯)、ステロイド外用療法(大矢)、食物アレルゲン除去療法(浜崎、柴田)、民間療法(中村)の各分野の EBM に関して、2009 年 9 月までの報告をまとめた。

(3) かゆみの臨床的・基礎的な解析 以下の 15 の研究テーマを行った。

1) タクロリムスのプロアクティブ療法(継続的かつ定期的治療)の抗かゆみ効果(竹内、古江他)、2) 保湿薬の抗かゆみ効果(相馬)、3) ステロイドのプロアクティブ療法の有用性(大矢)、4) 抗アレルギー薬のアトピー重症度に関する効果(中村)、5) 抗アレルギー薬によるアトピー性皮膚炎患者の痒みとQOLの改善効果(相馬)、6) アトピー性皮膚炎における汗アレルギーによる痒みとタンニン酸スプレーによる治療(秀)、7) ステロイド外用薬と副腎機能抑制の関連およびTARCの乳幼児における有用性の検討、8) アトピー類似リンパ腫との比較による痒み因子の探索、9) アトピーのかゆみHPの認知度調査(以上臨床研究)、10) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(竹内)、11) 皮膚の損傷治癒と神経再生(遠山)、12) アトピー性皮膚炎と痒みと炎症の機序の解明(高森)、13) マウスモデルを用いた搔痒発現機序の解析と天然物を対照とした搔痒抑制物質の探索(稲垣)、14) ケラチノサイトにおける炎症性痒みメディエーター解析、15) 痒み神経の後根神経節内同定(古江)(以上基礎研究)

(4) アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究
以下の4つのテーマを解析した。

16) アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索(野口)、17) 痒みと炎症の機序の解明と新しい治療法の開発の模索、アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析(玉利)、18) アトピー性皮膚炎患者における角層機能に関与する遺伝子の解析(天谷)、19) アトピー性皮膚炎の痒みと炎症の機序の解明とアトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析(古庄、古江、佐伯)。

(倫理面への配慮)

これらのヒトゲノム研究、臨床研究、動物実験、遺伝子組み換え研究はそれぞれ文部科学省及び厚労省の研究指針に則り、各研究施設の倫理委員会の審査を経て施行されている。

C. 結果

(1) ウェブサイトのアップデート。「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-Based Medicineとデータ集」ウェブサイトは100件/日程度の一般のプロバイダ経由を中心にこの種のサイトとしては非常に多くのアクセスを得ており、患者や家族などを中心に幅広く読まれているものと考えられる。

EBM ウェブサイトに関しては、これまでも適正治療の標準化、合併症、環境面での配慮、食物アレルギーや心身医学的側面の理解、社会問題化している不適切治療の抑制などに大いに貢献してきたと考えているが、今回2010年度版EBMとしてアップデートを行った。またアトピー性皮膚炎患者の会からの要望が強かったため、動画を用いた標準治療法具体例のウェブサイトを新規に公開した

(http://www.kyudai-derm.org/atopy_care/index.html)。

(2) アトピー性皮膚炎のEBMに関する研究EBM関連報告として、原則的にランダム化比較試験、システマティックレビュー、ケースコントロール試験、コホート研究を対照としてPubMed(欧文)、医学中央雑誌(邦文)データベースを中心に検討した。また、一部項目で、該当例がない、少ないものに関してはオープン試験やまとまった数の症例報告も参考として取り上げた。2003年10月以降の追加文献として、EBM関連報告として、原則的にランダム化比較試験、システマティックレビュー、ケースコントロール試験、コホート研究を対照としてPubMed(欧文)、医学中央雑誌(邦文)データベースを中心に検討した。また、一部項目で、該当例がない、少ないものに関してはオープン試験やまとまった数の症例報告も参考として取り上げた。2003年10月以降の追加文献として、漢方療法(11件)、各種合併症(36件)、環境アレルギー(9件)、シクロスポリン内服療法(6件)、心身医学療法(20件)、紫外線療法(35件)、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬(10件)、スキンケア(12件)、タクロリムス外用療法(36件)、ステロイド外用療法(33件)、食物アレルギー除去療法(20件)、民間療法(21件)の該当論文があった。いずれも使用した検索式を明示し、精度・検証性が向上している。

(3) かゆみの臨床・基礎的な解析

1) タクロリムス軟膏の追加外用により64.7%の患者でかゆみが低減し、そのプロアクティブ療法(継続治療群)では有意にかゆみの再発率が減っていた。2) 保湿薬の外用により、軽症患者のかゆみが改善することがわかった。3) ステロイドのプロアクティブ療法(継続治療群)と対照群(悪化時対応群)に対し、ステロイドの使用量は同程度にもかかわらず、悪化して

も重症度が低く、身長伸びも良く、IgE が改善し、牛乳と卵のアレルギー指標も著明に減少し、痒み抑制効果が確認された。4) 抗ヒスタミン薬投与の 4 週間併用投与により、患者の重症度 (SCORAD) が低下し、実験的には重症度マーカー TARC ケモカイン産生の抑制がみられた。5) アトピー性皮膚炎において抗アレルギー薬の内服により患者の痒みおよび Skindex-16 の感情面 QOL の改善に相関がみられた。6) アトピーの汗アレルギーに伴う痒み抑制効果の確認されたタンニン酸スプレー、ウェットティッシュモデルを新開発した。7) 唾液中のコルチゾール測定、血中 TARC 測定からステロイド外用と副腎機能抑制に関連がみられず、むしろ重症度と関連すること、TARC は 2 歳児以下においても有用なマーカーであることがわかった。8) アトピー性皮膚炎類似 (Th2 型) のリンパ腫の痒み症状の有無と血清マーカーの関連性の探索より好酸球遊走因子 CCL26 が痒み関連の候補因子として発見された。9) 乳幼児 (1-3 歳) の家族への「かゆみをやっつけよう」サイトの浸透度を調べたところ、インターネット利用者のうちまだ約 10% ほどであった。10) アトピー性皮膚炎モデルマウスでタクロリムス外用が IL-17 と IgE を低下させ、搔破行動も抑制することがわかった。11) マウス neuropsin が神経伸長因子 NGF 発現を促進し、p75 受容体を介して炎症時の表皮肥厚と知覚神経の表皮内神経伸長を起こすことが判明した。12) 独自開発した神経線維の真皮コラーゲン貫通モデルである、マトリゲルコートのパイデンチェンバーモデルで、NGF 誘導性の MMP2 と MMP8 が、Sema3A の抑制的な調節を受けながらそれぞれ表皮内と真皮内神経伸長に関わっていることが判った。13) ヒスタミン感受性痒みマウスモデル (ICR x ヘアレス) を開発し、起痒物質ヒスタミンによる搔破行動 H1, H2 および H4 受容体が関連していること、また、NC/Nga アトピーモデルで LPS の存在が皮膚炎にむしろ抑制的に働いていることを示した。14) ケラチノサイトでは複数のアラキドン酸関連の起痒物質 mRNA が存在していることが判明した。15) ラットにおけるセロトニン感受性痒み神経は long-lasting な発火を有する polymodal C 線維であった。

(4) アトピー性皮膚炎の遺伝子解析研究

16) SNP タイピングシステムをもちいた解析で、77 家系 111 罹患同胞対 287 人、さらに独

立した症例対照研究 (症例 380 名、対照 934 名) において SMAD3 のイントロンに存在する多型とアトピー性皮膚炎との関連が認められた (P=0.043, Odds ratio 1.19, 95%CI 1.01-1.41)。またアトピー性皮膚炎モデルマウスでは同因子の発現低下が認められている。現在、Smad3-ノックアウトマウスによるアトピー性皮膚炎モデルマウスをスピードコンジェニック法で作成中である。17) Macrophage-derived chemokines (MDC) は Th2 型のサイトカインであり、近年アトピー性皮膚炎患者の血清中の MDC レベルが上昇していることが報告されている。MDC は人数を増やして検討した第一集団 (アトピー性皮膚炎患者 919 名、非アトピー性皮膚炎患者 1032 名)、それと独立した第二集団 (アトピー性皮膚炎患者 1034 名、非アトピー性皮膚炎患者 1004 名)、いずれにおいてもアトピー性皮膚炎発症との間に有意な相関を認めた

(P=8.9x10⁻⁶, Mantel-Haenszel 検定)。この MDC の遺伝子多型はアトピー発症増加のリスクアレル (Gain of function) であることがわかった。18) 石垣島コホート (0-6 歳) で AD と診断されていない 594 人 (non AD 集団) と AD と診断された 127 人 (AD 集団)、合計 721 人に対し、既知の 7 つのフィラグリン遺伝子解析を行った結果、non AD 集団と、AD 集団には有意差が見られなかった。19) これまでおこなってきた石垣島の大規模コホート研究で、懸念されていたヘリコバクターピロリ菌の感染 (抗体保有者) とアトピー性皮膚炎の発症に関連のないことがわかった。また、現在までに収集した石垣クラスターに対する本土クラスターの遺伝子解析研究において現在、九州大学 160 名、東京大学 119 名、慶応大学 128 名、東京慈恵会医科大 22 名と健常コントロール 3775 名のサンプル、背景情報を採取した。

D. 考察と結論

考察

これまでに公表した「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための Evidence-Based Medicine とデータ集」サイトはこの種のウェブサイトとしてはアクセス数も多く、アトピー性皮膚炎やその病態、治療の標準化、社会問題化する不適切治療の抑制などに大きな役割を果たしてきていると思われる。本研究でそれをリニューアルしウェブ公開できた意義は大きいと考える。し

かし 9) の調査のように、関連サイトの一般国民への普及度はまだ十分に高いとはいえ、その啓発活動に課題が残る。

痒みのメカニズムに関する臨床的研究では、

1) タクロリムスのプロアクティブ療法による痒み抑制効果の確認、2) 保湿薬による抗かゆみ効果の確認、4) 抗アレルギー薬の痒みのみならず重症度への治療効果の確認、5) 抗アレルギー薬使用による患者 QOL の改善、6) 新開発の抗かゆみタンニン酸スプレーのより使用しやすい剤型の開発などが臨床に直結しており、また 7) 長らく強調され、小児でのステロイド忌避の大きな原因の一つになっていた副腎機能の低下はステロイド使用に関連がみられず、むしろ皮膚炎の重症度と関連があることがわかった。3) ステロイドのプロアクティブ療法は小児患者での重症度の低下と再発防止、IgE 低減と食物アレルギー (牛乳、卵) の防止効果、小児発育へむしろ良好な効果をもつことが確認されたことと合わせて不適切治療のまん延を防ぐ上で重要な研究成果と思われる。8) アトピーと同じく (ときに臨床的にも判別しがたい) Th2 型免疫プロファイルをもつ皮膚リンパ腫からの起痒物質の探索は新しい切り口であり、今回判明した CCL26 とアトピーの痒みとの関連が期待される。

基礎研究では 10) タクロリムスの外用がアトピーマウスモデルで IgE と IL-17 を抑制しながら搔破行動を抑えていることが興味深い。IL-17 産生細胞が IgE 産生を促すことが最近判明し、IgE は肥満細胞を介して起痒物質を放出させ痒みを増悪させるからである。また、11) 起痒物質として知られている NGF の皮膚炎時における表皮の肥厚や表皮内神経伸長の詳細なメカニズムが明らかにされ、下流シグナルの抑制による新規治療薬の可能性がでてきた。In vivo での搔破行動への影響など興味深い。くわえて 12) 表皮内への MMP2 の関与だけでなく真皮内の知覚神経網発達のメカニズムに関しても MMP8 を介した真皮コラーゲンの分解と抑制物質 Sema3A による調節という新規のメカニズムが明らかになり、かゆみの治療戦略上非常に重要な発見と考える。さらに、13) マウスモデルでのヒスタミン誘発性のかゆみと皮膚炎の同時的な評価はこれまで困難であったが、ICR-ヘアレスの交配マウスにより、アトピー性皮膚炎患者の皮疹部の執拗なかゆみに関連する、ヒスタミン誘発性のかゆみの研究のハ

ードルが下がったことは臨床・基礎研究上非常に有用で、14) in vitro モデルと合わせてかゆみ研究の進展が期待される。15) またラットではあるが、後根神経節内における痒み神経を神経生理学的に解明できたことは重要な進歩であった。遺伝子解析研究でわかった 16) SMAD3 や 17) MDC の AD およびマウスモデルでの機能的解析はこれからであるが、複数集団で検証されており、非常に期待される。一方で 18) フィラグリン遺伝子と AD との関連が必ずしも認められないこともわかり遺伝学術上非常に興味深い。また、石垣島コホート研究をすすめていく中で、19) 従来懸念されてきたヘリコバクターピロリ菌感染と AD 発症に明確な関連がみられないことが判明し、AD の hygiene (環境) 仮説の議論に一石を投じる、AD 病因を考える上で重要な発見であると思われる。

結論として、アトピー性皮膚炎の痒みの臨床、基礎、遺伝学的研究は本研究によりさらに深まり、EBM ウェブサイトの 2010 年度としてのアップデートにより標準治療の普及と不適切治療の抑制に重要な役割を果たしたと思われる。また、本研究により、新しく発見された痒み抑制薬や基礎的、遺伝学的実験により明らかになってきた新規の痒み関連メカニズムをベースに今後もさらに研究を発展させていく必要があると思われる。

E. 研究発表

1 論文発表

Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M.

Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis.

J Dermatol Sci. 2011 Jan;61(1):78-9.

アトピー性皮膚炎 よりよい治療のための EBM データ集、古江増隆編集、中山書店 2011 年

古江増隆

アトピー性皮膚炎

臨床と研究 88 : 55-60, 2011

Hayashida S, Furusho N, Uchi H, Miyazaki S, Eiraku K, Gondo C, Tsuji G, Hachisuka J,

- Fukagawa S, Kido M, Nakahara T, Moroi Y, Hayashi J, Hagihara A, Furue M. Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis? J Dermatol Sci. 2010 Dec;60(3):173-8.
- Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
- Kido M, Takeuchi S, Esaki H, Hayashida S, Furue M. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting or inflammatory cell infiltration. J Dermatol Sci. 2010;58(2):130-5.
- Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. J Neurophysiol. 2010;104:271-9.
- Nishie H, Kato M, Furue M. Symptom flares of atopic dermatitis during the Japanese cedar pollen season--a Website questionnaire study. Eur J Dermatol. 2010;20:537-8.
- Qian Y, Takeuchi S, Chen SJ, Dugu L, Tsuji G, Xie L, Nakahara T, Moroi Y, Tu YT, Furue M. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors are overexpressed in extramammary Paget's disease. J Cutan Pathol. 2010;37:1150-4.
- Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. Pulm Pharmacol Ther. 2010 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20709182.
- Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI. Collared mice: a model to assess the effects of scratching. J Dermatol Sci. 2010;57:44-50.
- 古江増隆
日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドラインの変遷とEBM
Progress in Medicine 30:9-13, 2010
- 古江増隆
アトピー性皮膚炎の治療最前線—proactive療法とシクロスポリン療法—
アレルギーの臨床 30:427-432, 2010
- 古江増隆
アトピー性皮膚炎
総合臨床 59:1070-1074, 2010
- 古江増隆
ステロイド外用剤の使い分け
日本臨床皮膚科医会雑誌 27:467-472, 2010
- 内小保理、内博史、小河祥子、権藤知聡、師井洋一、古江増隆、樗木晶子
九州大学病院皮膚科におけるアトピー性皮膚炎初診患者のQOL に対する検討—Skindex-16, DLQI を用いて
日皮会誌:120;45—54, 2010
- 古江増隆
アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの概説
小児科診療 63:2613-2618, 2010
- 江崎仁一、古江増隆
TARC
Medicina 47:304-306, 2010
- 竹内聡、古江増隆 アレルギーの臨床:この20年の進歩と今後の展望 アレルギー性皮膚

疾患：今後の展望 アレルギーの臨床（総説）
2010

Furue M, Takeuchi S
Topical tacrolimus as treatment of atopic dermatitis
Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2 ; 161-166 ; 2009

Hosokawa C, Takeuchi S, Furue M
Severity scores, itch scores and plasma substance P levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride
Journal of Dermatology 36 ; 185-190 ; 2009

Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M
Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis.
The International Society of Dermatology 48 ; 374-378 ; 2009

Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K.
Guidelines for management of atopic dermatitis
Journal of Dermatology 36 ; 563-577 ; 2009

古江増隆
ステロイド外用薬
アレルギーの臨床 29(5) ; 397-403 ; 2009

古江増隆
アトピー性皮膚炎治療の考え方
日本医事新報 4447 ; 56-61 ; 2009

古江増隆
ステロイド外用薬の使い方：コツと落とし穴
アレルギー 58(5) ; 491-497 ; 2009

古江増隆
アトピー性皮膚炎に対する早期介入を行っても喘息を発症してしまうと聞きましたが本当ですか？
Q & Aでわかるアレルギー疾患 5(2) ; 197-199 ; 2009

五十嵐敦之、中川秀己、瀧川雅浩、古江増隆、大槻マミ太郎、川島眞、佐伯秀久、竹原和彦、秀道広、古川福実、両角國男
アトピー性皮膚炎治療におけるシクロスポリンMEPCの使用指針
臨床皮膚科 63(13) ; 1049-1054 ; 2009

竹内聡、古江増隆. 痒みのメカニズムと制御に迫る。痒みの制御とその可能性 —痒み治療の新展開—アレルギーの臨床 2009年9月号（総説）

大場純奈、竹内聡、城戸真希子、蜂須賀淳一、細川知聡、大日輝記、古江増隆 アトピー性皮膚炎患者はかゆみをどう感じているか？—九州大学病院皮膚科におけるアンケート調査—

Kagimoto Y, Yamada H, Ishikawa T, Maeda N, Goshima F, Nishiyama Y, Furue M, Yoshikai Y. A regulatory role of interleukin 15 in wound healing and mucosal infection in mice.
J Leukoc Biol 83:165-172, 2008.

Imafuku S, Takahara M, Uenotsuchi T, Iwato K, Furue M. Herpes zoster-associated voiding dysfunction in hematopoietic malignancy patients. Int J Dermatol 47:36-39, 2008.

Takada H, Ishimura M, Inada H, Ohga S, Kusuhara K, Moroi Y, Furue M, Hara T. Lipopolysaccharide-induced monocytic cell death for the diagnosis of mild neonatal-onset multisystem inflammatory disease. J Pediatr 152:885-887, 2008.

Fukiwake N, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Kido M, Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J, Furue M. Association factors for atopic dermatitis in nursery school children in Ishigaki islands - Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol 18:571-574, 2008.

- Ogawa S, Isogawa N, Ushiro S, Ayuzawa J, Furue M. Dermatological legal claims in Japan. *J Dermatol* 35:426-432, 2008.
- Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, Tanaka Y, Shintani T, Yamatodani A, Kusunoki T, Furue M. Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 [Epub ahead of print]
- Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, Furue M. Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes. *Eur J Dermatol*. 2008 [Epub ahead of print]
- 古江増隆、林田清芽. 皮膚アレルギー疾患としてのアトピー性皮膚炎、アレルギー・免疫 15:492-500, 2008
- 古江増隆、乾癬の治療—ステロイド外用薬—、*医薬の門* 48:167-171, 2008
- 服部 瑛、古江増隆、秀 道弘、岩井雅彦、岡田就将、学校におけるアレルギー疾患の管理と支援;今後の具体的な取り組みの方向を探る—皮膚科医の立場から—、*日本医師会雑誌* 137:45-48, 2008
- 竹内 聡、古江増隆、樹状細胞はどこから来たか、*皮膚アレルギーフロンティア* 6:161-170, 2008
- 古江増隆 アトピー性皮膚炎の最新治療研究 (巻頭言) *アレルギーの臨床* 381:1108, 2008
- 古江増隆 フェキソフェナジンのエビデンス *アレルギーの臨床* 381:1135-1140, 2008
- 竹内 聡、古江増隆 アトピー性皮膚炎とかゆみ アレルギーの臨床 381:1116-1119, 2008
- Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducibile nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in press.
- Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. *J Invest Dermatol*. 2011, in revised.
- Taneda K, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol*. 2011, in revised.
- Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevent dry skin-inducibile intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in submitted.
- 富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎におけるかゆみの機序. *Monthly Book Derma*. 2011, in press
- Maruyama M, Yoshitake H, Tsukamoto H, Takamori K, Araki Y. Molecular expression of Ly6K, a putative glycosylphosphatidy-inositol-anchored membrane protein on the mouse testicular germ cell, *Biochem Biophys Res Commun*, 402, 75-81, 2010
- Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 58, 64-71, 2010

2010

Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine interleukin-31 by human mast cells. *J Immunol.* 184, 3526-34, 2010

Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Clin Exp Dermatol.* 35, 73-77, 2010

Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 25, 1251-1257, 2010

Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol.* 5, 197-212, 2010

Iwabuchi K, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K. Significance of glycosphingolipid fatty acid chain length on membrane microdomain-mediated signal transduction. *FEBS Lett.* 584, 1642-52, 2010

Kawasaki H, Ikeda K, Shigenaga A, Baba T, Takamori K, Ogawa H, Yamakura F. Mass spectrometric identification of tryptophan nitration sites on proteins in peroxyxynitrite-treated lysates from PC12 cells. *Free Radic Biol Med.* 2010, in press.

熊谷裕生、丸山資郎、中元秀友、江畑俊哉、高森建二、鈴木洋通. 既存治療に抵抗性のかゆみに対する、 κ 受容体作動薬ナルフラフィンの効果. *アレルギー免疫.* 17 巻 9 号, 1520-1529,

高森建二、根木治. 患者さんのための腎臓病学入門講座 透析患者さんのかゆみ そのメカニズムと対処法について. *腎不全を生きる,* 41 巻, 25-28, 2010

富永光俊、高森建二. 光と神経. からだと光の事典. 朝倉書店, 154-156, 2010

富永光俊、高森建二. 痒みにおける表皮内神経の制御機構. *アレルギー・免疫.* Vol. 17, No. 9, 38-44, 2010

種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 難治性かゆみの発現機序. *総合臨床.* Vol. 59, No. 8, 1842-1844, 2010

富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. *日本皮膚科学会雑誌.* 120 (13), 2010

富永光俊、高森建二. 痒みとオピオイド、カンナビノイド. *アレルギー・免疫.* Vol. 17, No. 11, 66-72, 2010 11月号

種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 乾癬の痒みとオピオイドシステム. *皮膚病診療.* Vol. 32, No. 11, 1154-1159, 2010

Yamatoya K, Yoshida K, Ito C, Maekawa M, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y, Miyado K, Toyama Y, Toshimori K. Equatorin: identification and characterization of the epitope of the MN9 antibody in the mouse. *Biol Reprod.* 81: 889-97, 2009

Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 27: 260-6, 2009

Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Rios RM, Takamori

- K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK. Autoantibody to NA14 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome. *Front Biosci.* 14: 3733-9, 2009
- Shirai Y, Yoshitake H, Maruyama M, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Araki Y. Distribution of molecular epitope for Ts4, an anti-sperm auto-monoclonal antibody in the fertilization process. *J Reprod Dev.* 55: 240-6, 2009
- Tominaga M, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. *In vitro* model for penetration of sensory nerve fibers on a Matrigel basement membrane: Implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol.* 161: 1028-1037, 2009
- Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, Shimizu H. ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol.* 129: 2306-9, 2009
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 129: 2901-2905, 2009
- Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 55: 40-46, 2009
- Tominaga M, Takamori K. The penetration mechanisms of nerve fibers into the epidermis of atopic dermatitis. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* Vol. 3 No. 2: 70-77. 2009
- Hosokawa R, Deng X, Takamori K, Xu X, Urata M, Bringas P Jr, Chai Y. Epithelial-specific requirement of FGFR2 signaling during tooth and palate development. *J Exp Zool, Mol Dev Evol.* 312B (4), 343-350, 2009
- 富永光俊. オピオイドと痒み. *日本皮膚科学会雑誌.* 119 (13), 2502-2505, 2009
- 富永光俊、種田研一、高森建二. 表皮内神経と痒み. *アレルギーの臨床.* Vol. 29, No. 10, 27-32, 2009
- Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 158, 842-844, 2008
- Saito M, Masunaga T, Teraki Y, Takamori K, Ishiko A. Genotype-phenotype correlations in six Japanese patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa with the recurrent p.Glu2857X mutation. *J Dermatol Sci.* 52, 13-20, 2008
- Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial.* 12, 355-9, 2008
- Yoshitake H, Shirai Y, Mochizuki Y, Iwanari H, Tsubamoto H, Koyama K, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Kodama T, Hamakubo T, Araki Y. Molecular diversity of TEX101, a marker glycoprotein for germ cells monitored with monoclonal antibodies: Variety of the molecular characteristics according to subcellular localization within the mouse testis. *J Reprod Immunol.* 79, 1-11, 2008
- Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Jung G, Sone S, Tanaka Y, Ogawa H, Takamori K. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 26, 261-7, 2008
- Yoshitake H, Tsukamoto H,

Maruyama-Fukushima M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y. TEX101, a germ cell-marker glycoprotein, is associated with lymphocyte antigen 6 complex locus k within the mouse testis. *Biochem Biophys Res Commun.* 372, 277-82, 2008

Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int.* 28, 623-6, 2008

Yoshizaki F, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Role of glycosphingolipid-enriched microdomains in innate immunity: microdomain-dependent phagocytic cell functions. *Biochim Biophys Acta.* 1780, 383-92, 2008

Nakayama H, Yoshizaki F, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Lyn-coupled LacCer-enriched lipid rafts are required for CD11b/CD18-mediated neutrophil phagocytosis of nonopsonized microorganisms. *J Leukoc Biol.* 83, 728-41, 2008

Iwabuchi K, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Kobayashi T, Ishii K, Kaga N, Murayama K, Kurihara H, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H, Nagaoka I. Involvement of very long fatty acid-containing lactosylceramide in lactosylceramide-mediated superoxide generation and migration in neutrophils. *Glycoconj J.* 5, 357-74, 2008

高森建二. 痒み 難治性痒みの発現メカニズム 乾燥、透析、アトピー性皮膚炎について. *日本皮膚科学会雑誌*, 118 巻 10 号, 1931-1939, 2008

高森建二, 熊谷裕生, 江畑俊哉, 鈴木洋通. kappa-オピオイド受容体アゴニストによる難治性掻痒の治療. *アレルギー免疫, 医薬ジャーナル社* 3, 74-79, 2008

高森建二, 種田研一, 富永光俊. アトピー性

皮膚炎のバリア機能異常と痒みの関係. *アレルギーの臨床.* 28, 28-33, 2008

江畑俊哉, 熊谷裕生, 高森建二. 透析患者の痒みにオピオイド系薬剤は有効か?. *EBM皮膚疾患の治療*, 中外医学社 2008-2009, 76-81, 2008

高森建二. 名医が解説する症状から分かる病気の本, *角川SSコミュニケーションズ*152-155, 2008

高森建二. 最近の話題. *Clinical Derma*, 1-2, 2008

松葉祥一, 高森建二. 薬剤性脱毛症とその治療. *Derma.* No. 145, 50-54, 2008

高森建二. かゆみへの包括的アプローチと抗ヒスタミン薬の役割. *PROGRESS IN MEDICINE*, Vol 27, No, 8, 9-12, 2008

高森建二. 痒みを科学するー特に内因性オピオイドmu/kappa系システムを中心にー. *感染・炎症・免疫*, Vol 138, 4, 82-86, 2008

高森建二. 冬季に注意を要する高齢者の皮膚疾患. *治験 治療*, No. 692, 34-39, 2008

佐藤英里, 松葉祥一, 高森建二. 汎発性脱毛症患者に生じた皮様嚢腫の1例. *皮膚の臨床*, 50巻3号, 430-431, 2008

高森建二. 肌の乾燥を防ぐ. *クック&ライフ*1月号, 8-9, 2008

高森建二. 寒冷じんましん (インタビュー記事). *月刊みすみ*第497号, 2008

高森建二. 入浴後こまめに保湿剤を 高齢者に多い皮膚のかゆみ (インタビュー記事). *十勝新聞*, Feb 4, 2008

高森建二. 乾燥性の皮膚トラブル (インタビュー記事). *月刊みすみ*第504号, 2008

高森建二. 抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性痒みにオピオイド系が関与. *Medical Tribune*

Vol 41-42, Oct 9, 2008

高森建二. 肌のかゆみ (インタビュー記事). 読売新聞, Nov 22, 2008

Kawakami T, Soma Y. Questionnaire survey of the efficacy of emollients for adult patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology* で accept され、印刷中

信藤 肇ほか: アトピー性皮膚炎に対するタンニン酸配合湯上り製剤およびスプレー剤の臨床的有用性の検討、アレルギー66, 33, 2011

高萩俊輔、秀 道広: アトピー性皮膚炎 (汗が関与したと考えられるもの) *Visual Dermatology* 7(9):1002-1003, 2008

信藤 肇、高萩俊輔、秀 道広: アトピー性皮膚炎とスキンケア アレルギーの臨床 28(13):1131-1134, 2008

佐伯秀久: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン: 診断基準と重症度分類-海外との比較も踏まえて-. *アレルギーの臨床* 30: 1147-52, 2010.

Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada Y, Sugaya M, Tamaki K: Analysis of cysteinyl leukotriene receptor 2 gene polymorphism in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, in press.

古江増隆、佐伯秀久、古川福実、秀 道広、大槻マミ太郎、片山一朗、佐々木りか子、須藤 一、竹原和彦: 日本皮膚科学会ガイドライン: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日皮会誌* 119: 1515-34, 2009.

Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada M, Sugaya M, Tamaki K: IL-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris and not to atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci* 53: 162-3, 2009.

Shibata S, Saeki H, Tsunemi Y, Kato T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada Y, Sugaya M, Tamaki K: IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with psoriasis and atopic dermatitis in the Japanese population. *J Dermatol Sci* 53: 163-5, 2009.

Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K: Guidelines for management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 36: 563-77, 2009.

佐伯秀久: タクロリムス軟膏を用いたアトピー性皮膚炎の長期管理-日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドラインから-. *PTM* 7 (2) DEC, 2009.

佐伯秀久: アトピー性皮膚炎の最新治療研究: アトピー性皮膚炎とタクロリムス軟膏. *アレルギーの臨床* 28: 1120-5, 2008

菅谷 誠
他のデータと合わせ、Serum proteins responsible for pruritus in cutaneous T cell lymphoma というタイトルで投稿予定。

Shinngaki et al., Molecular pathway of kllikrein-related peptidase 8/neuropsin-induced hyperkeratosis in inflamed skin, *Br. J. Dermatol.*, 163 (2010)466-475

Taniguchi et al., ;P75 plays a key role in the induction of the sprouting of sensory nerve fibers in inflamed skin. *J Invest, Dermatol.*, 127 (2007)2062-2065

[Yamashita H, et al.: Comparison of the efficacy of tacrolimus and cyclosporine A in a murine model of dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 645: 171-176, 2010]

[Inagaki N, et al.: Depletion of substance P, a mechanism for inhibition of mouse scratching behavior by tacrolimus. *Eur J*

Pharmacol 626: 283-289, 2010.]

投稿中 [Yamashita H, et al.: Comparison of the efficacy of tacrolimus and cyclosporine A in a murine model of dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis.]

Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010 ;163:1127-9.

Nishi N, Yamamoto S et al. Enhanced CCL26 production by IL-4 through IFN- γ -induced upregulation of type 1 IL-4 receptor in keratinocytes. *Biochem Biophys Research Commun.* 2008;376: 234-240

浜崎雄平: 小児の食物アレルギー 今日の治療指針 2008 医学書院 東京 (pp1027-1029)

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎のサイトカイン異常. サイトカインをターゲットとした治療の可能性. *Derma.* 169. 51-58, 2010.

中村晃一郎. 新しい分子標的薬のトピックス. 抗 IgE 抗体の話題. *Visual Dermatology.* 9(8), 848-9, 2010.

中村晃一郎. 免疫異常からみたアトピー性皮膚炎のメカニズムと治療. *皮膚科の臨床.* 52(3), 345-50, 2010.

中村晃一郎. アレルギー検査 TARC の読み方・検査値. 68 巻増刊号 6. 広範囲血液・尿化学検査・免疫学的検査 (3), 日本臨床. 41-45. 2010.

Shibata S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, et al. IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with Psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population. *J Dermatol Sci.* 53(2):163-5, 2009.

Kato T, Tsunemi Y, Saeki H, Kakinuma T, et al. Interferon-18 gene polymorphism -137 G/C is associated with susceptibility to psoriasis vulgaris but not with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 53(2):162-3, 2009.

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎: 診断 Update : アトピー性皮膚炎の病勢血中マーカー. *医学のあゆみ.* 228 (1), 41-46, 2009.

中村晃一郎. 皮膚症状を示す小児疾患と免疫抑制薬. 小児皮膚疾患におけるシクロスポリンの適応と使い方. *小児皮膚科学会雑誌.* 28(2): 139-143, 2009.

中村晃一郎. 知っておきたい皮膚病の常識・非常識. ヒスタミンの作用とヒスタミン受容体の最近の知見. *Monthly Book Derma.* 160:66-69, 2009.

中村晃一郎. 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー疾患治療のエンドポイント. アトピー性皮膚炎治療のエンドポイント. *アレルギー* 58 (10) , 1386-1392, 2009.

中村晃一郎. 外来でみる子どもの皮膚疾患診療のポイント: 蕁麻疹・食餌依存性運動誘発アナフィラキシー・アナフィラキシーの皮膚症状と治療. *Monthly Book Derma,* 157: 15-19, 2009.

中村晃一郎. 一般医のためのアトピー性皮膚炎診療の基礎知識. *アレルギーの臨床.* 29 (12), 1110, 2009.

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎のメカニズムと治療. 遺伝か環境か. *日本臨床皮膚科医会雑誌.* 26(2) , 188, 2009.

Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K. CCL27-transgenic mice show enhanced contact hypersensitivity to Th2, but not Th1 stimuli. *Eur J Immunol.* 38(3):647-57, 2008.

Nakamura K, Tsuchida T, Tsunemi Y, Saeki H,

- Tamaki K. Serum thymic stromal lymphopoietin levels are not elevated in patients with atopic dermatitis *J Dermatol.* 35(8):546-7, 2008.
- 玉利 真由美、富田かおり、広田 朝光 III. 診断の進歩、ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患、Annual Review 呼吸器 2011 140-146
- Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 in press.
- Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichia R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S. Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(3):255-261
- Isada A, Konno S, Hizawa N, Tamari M, Hirota T, Harada M, Maeda Y, Hattori T, Takahashi A, Nishimura M. A functional polymorphism (-603A --> G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. *J Hum Genet.* 2010 Mar;55(3):167-74..
- Imoto Y, Enomoto H, Fujieda S, Okamoto M, Sakashita M, Susuki D, Okada M, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Arinami T, Noguchi E. S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2):498-500.
- Undarmaa S, Mashimo Y, Hattori S, Shimojo N, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Kohno Y, Okamoto Y, Hirota T, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Replication of genetic association studies in asthma and related phenotypes. *J Hum Genet.* 2010 Jun;55(6):342-9.
- 原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美 遺伝子多型とアレルギー疾患 アレルギーの臨床 30:164-167, 2010
- 玉利 真由美、広田 朝光 基礎医学とのダイアログ、SNP 解析を用いた稀少疾患の解明 THE LUNG perspectives 18:164-168, 2010
- 玉利 真由美、広田 朝光 Topic/Science、慢性好酸球性肺炎の病態研究の現況 ヒューマンサイエンス誌 31:18-21, 2010
- 玉利 真由美、広田 朝光 呼吸器疾患感受性- 遺伝的背景- 気管支喘息、日本胸部臨床 69:687-694, 2010
- 広田 朝光、富田かおり、玉利 真由美 特集: アレルギー疾患に対するオーダーメイド医療、I. アレルギー疾患の遺伝子と遺伝学、アレルギー・免疫 17:1652-1660, 2010
- 広田 朝光、富田かおり、玉利 真由美 特集: 小児アレルギー疾患の治療・管理の新しい展開、I. 基礎研究の進歩 2. アレルギー疾患と遺伝子多型、小児科臨床 第 63:2409-2415, 2010
- Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct 124(4):779-85.
- Harada M, Obara K, Hirota T, Yoshimoto T, Hitomi Y, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Fukutomi Y, Nakanishi K, Nakamura Y, Tamari M. A functional polymorphism in IL-18 is

associated with severity of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Dec 1;180(11):1048-55.

Tamari M, Harada M, Hirota T, Nakamura Y. Host defense molecular mechanisms against *Chlamydomonada pneumoniae* and genetic studies of immune-response-related genes in asthma. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2009;3:17-25.

Harada M, Tamari M, et al. Functional analysis of the polymorphisms of the TSLP gene in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:368-74

Otsuka K, Tamari M, et al. SMAD3 as an atopic dermatitis susceptibility gene in the Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2009 Sep;55(3):200-2.

玉利真由美、原田通成、広田朝光、人見祐基：アレルギー疾患関連遺伝子の全ゲノム解析。最新医学，64:894-898，2009

人見祐基、原田通成、広田朝光、玉利真由美：成人喘息の関連遺伝子。アレルギーの臨床，29:216-220，2009

原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美：遺伝とアレルギー。小児科診療，72:123-1243，2009

原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美 アレルギーの遺伝要因 実験医学 羊土社 (2009年 増刊 27 巻 20 号 3360-3371)

Hirota T, Tamari M, et al. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 769-770.

Enomoto H, Tamari M, et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and

case-control study. *J Hum Genet.* 2008;53:615-21.

Sakashita M, Tamari M, et al. Association of serum IL-33 level and the IL-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1875-1881.

Matsumoto K, Tamari M, Saito H. Involvement of eosinophils in the onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 26-27.

玉利真由美 ゲノム医学の進歩とアレルギー疾患の解明 アレルギー免疫，15:881-883，2008.

Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S. Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2010.

Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, Matsumoto Y, Kubo S, Yamada T, Imoto Y, Ito Y, Osawa Y, Shibasaki M, Uchida K, Meno K, Suzuki H, Okubo K, Arinami T, Fujieda S. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010.

Imoto Y, Enomoto H, Fujieda S, Okamoto M, Sakashita M, Susuki D, Okada M, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Arinami T, Noguchi E. S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):498-500 e2.

Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to

Bronchial Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010.

Otsuka K, Takeshita S, Enomoto H, Takahashi T, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Otsuka F, Shibasaki M, Arinami T, Noguchi E. SMAD3 as an atopic dermatitis susceptibility gene in the Japanese population. *J Dermatol Sci* 2009;55(3):200-2.

Kawai T, Takeshita S, Imoto Y, Matsumoto Y, Sakashita M, Suzuki D, Shibasaki M, Tamari M, Hirota T, Arinami T, Fujieda S, Noguchi E. Associations between decay-accelerating factor polymorphisms and allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 2009.

Imada Y, Fujimoto M, Hirata K, Hirota T, Suzuki Y, Saito H, Matsumoto K, Akazawa A, Katsunuma T, Yoshihara S, Ebisawa M, Shibasaki M, Arinami T, Tamari M, Noguchi E. Large scale genotyping study for asthma in the Japanese population. *BMC Res Notes* 2009;2:54.

Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Yoshihara S, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;40(3):368-74.

Aoki T, Matsumoto Y, Hirata K, Ochiai K, Okada M, Ichikawa K, Shibasaki M, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E. Expression profiling of genes related to asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):213-21.

野口恵美子. アレルギー疾患のゲノム解析—その理論と方法. *アレルギーの臨床* 2009;129(3):23-29.

Nishioka T, Uchida K, Meno K, Ishii T, Aoki T, Imada Y, Makino Y, Hirata K, Matsumoto Y, Arinami T, Noguchi E. Alpha-1-antitrypsin

and complement component C7 are involved in asthma exacerbation. *Proteomics Clin Appl* 2008;2(1):46-54.

Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):769-70.

Fujimoto M, Imai K, Hirata K, Kashiwagi R, Morinishi Y, Kitazawa K, Sasaki S, Arinami T, Nonoyama S, Noguchi E. Immunological profile in a family with nephrogenic diabetes insipidus with a novel 11 kb deletion in AVPR2 and ARHGAP4 genes. *BMC Med Genet* 2008;9:42.

Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population, family and case-control study. *J Hum Genet* 2008;57(7):615-621.

野口恵美子. アレルギー疾患. *小児内科* 2008;40(8):1328-1329.

野口恵美子. 花粉症発症のメカニズムと遺伝子. *日本医師会雑誌* 2008;136(10):1965-1969.

野口恵美子. アレルギー疾患の遺伝要因について. *アレルギー・免疫* 2008;15(7):12-18.

牧野有香, 野口恵美子. アレルギー疾患のプロテオミクス. *アレルギー・免疫* 2008;15(7):76-84.

榎本久子, 大塚藤男, 有波忠雄, 野口恵美子. アトピー性皮膚炎. *アレルギー・免疫* 2008;15(7):34-39.