201023033A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

# 適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究

平成 22 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　斎藤　博久

平成 23 年（2011）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

# 適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究

平成 22 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　斎藤　博久

平成 23 年（2011）年 3 月

—目次—

Ⅰ. 構成員名簿 ――――――――――――――――――――――――――― 4

Ⅱ. 総括研究報告書
適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究 ――――――――――――――――――――――――――――― 6
独立行政法人　国立成育医療研究センター　副所長
斎藤博久

Ⅲ. 分担研究者報告書
ⅰ）適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究 ――――――――――――――――――――――――――― 19
独立行政法人　国立成育医療研究センター
斎藤博久、大矢幸弘、新関寛徳、坂本なほ子、左合治彦
ⅱ）アトピー性皮膚炎の発症･増悪予防に関する基礎検討 ――――――――――――― 25
独立行政法人　国立成育医療研究センター
松本健治
ⅲ）適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究 ――――――――――――――――――――――――――― 28
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学
片山一朗
ⅳ）微量試料による特異的 IgE 抗体価測定方法の開発 ――――――――――――――― 32
徳島大学疾患酵素学研究センター
木戸　博
ⅴ）免疫ヒト化マウスによるアレルギー疾患モデルの樹立に関する基礎検討 ―――――― 35
独立行政法人　理研横浜研究所免疫アレルギー科学総合研究センター
竹森利忠

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ――――――――――――――――――――― 38

Ⅴ. 研究成果の刊行物・別冊（主なもの） ――――――――――――――――――― 41

Ⅵ. 参考資料（研究計画書） ――――――――――――――――――――――――― 79

# Ⅰ. 構成員名簿

平成22年度　免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究

構成員名簿

| | 氏名 | 職名 | 所属 | 所属施設の所在地 |
|---|---|---|---|---|
| 代表 | 斎藤　博久 | 副研究所長 | 国立成育医療研究センター | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 大矢　幸弘 | 医長 | 国立成育医療研究センター<br>内科系専門診療部　アレルギー科 | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 新関　寛徳 | 医長 | 国立成育医療研究センター<br>外科系専門診療部　皮膚科医長 | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 坂本なほ子 | 室長 | 国立成育医療研究センター<br>研究所　成育疫学研究室　室長 | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 左合　治彦 | 部長 | 国立成育医療研究センター<br>周産期診療部　部長 | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 松本　健治 | 室長 | 国立成育医療研究センター<br>研究所　免疫アレルギー研究部　室長 | 〒157-8535<br>東京都世田谷区大蔵 2-10-1 |
| 分担 | 片山　一朗 | 教授 | 大阪大学大学院医学系研究科<br>情報統合医学皮膚科学 | 〒565-0871<br>大阪府吹田市山田丘 2-2 |
| 分担 | 木戸　　博 | 教授 | 徳島大学疾患酵素学研究センター | 〒770-8504<br>徳島県徳島市蔵本町 3-18-15 |
| 分担 | 竹森　利忠 | グループディレクター | 理化学研究所 免疫･アレルギー科学 総合研究センター | 〒230-0045<br>神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22 |

# Ⅱ．総括研究報告

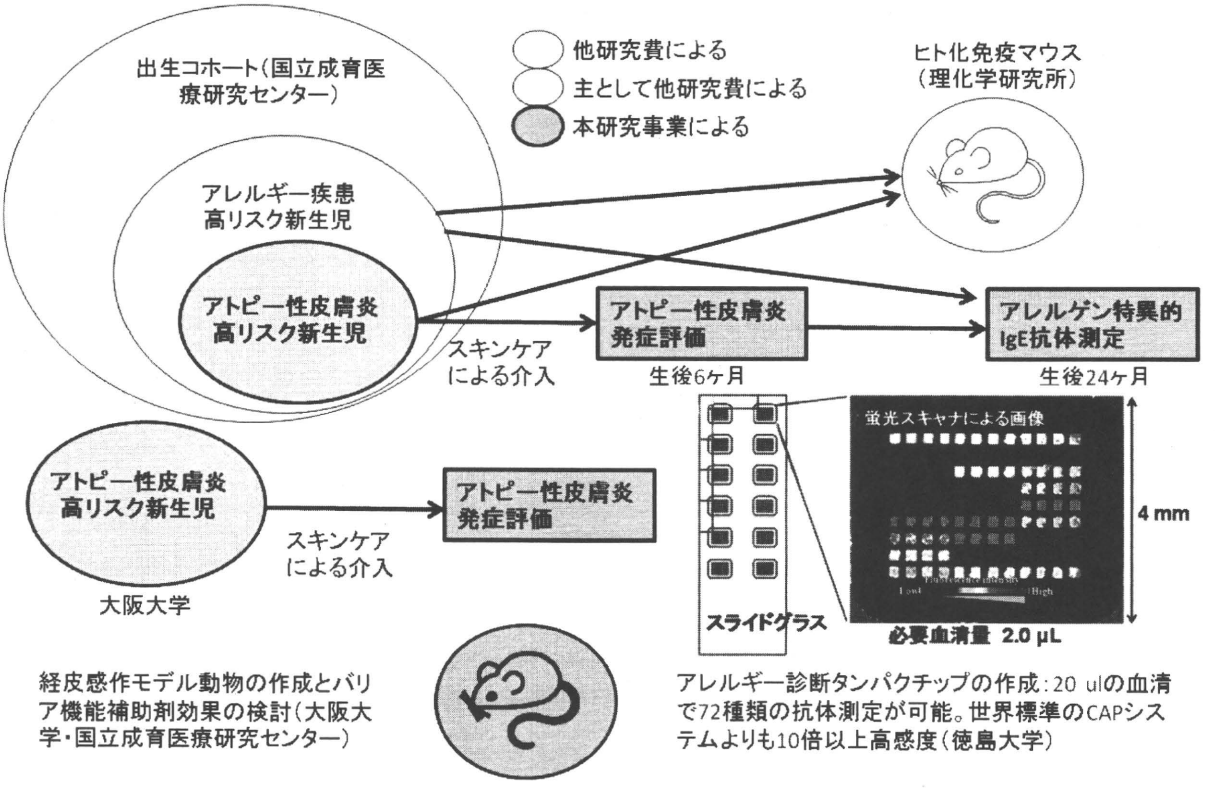
厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）

総括研究報告書

# 適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究

研究代表者：斎藤　博久　独立行政法人　国立成育医療研究センター　副研究所長

研究要旨：アトピー性皮膚炎の既往のある母胎から出産する新生児を対象として、皮膚バリア機能補助剤を用いたスキンケアのアトピー性皮膚炎発症（6ヶ月時）やアレルゲン特異的 IgE 抗体獲得（2歳時）に対する予防効果を検討する。具体的には無作為ランダム化介入試験により、スキンケアを毎日実施する群(Proactive 群)と皮膚症状(乾燥など)出現時のみに実施する群(Reactive 群）を比較する臨床研究を開始した。国立成育医療研究センターのほか大阪大学でも介入試験を実施している。本研究と並行して、国立成育医療研究センター出生コホート調査参加者のうちアレルギー疾患発症高リスク者を対象とする免疫ヒト化マウスによるアレルギー疾患モデルの樹立に関する研究（理化学研究所）と連携し、研究を実施している。アレルゲン特異的 IgE 抗体の測定のために徳島大学ではタンパクチップによる特異 IgE 抗体測定法を完成した。今後、アトピー性皮膚炎発症の交絡因子であるフィラグリン遺伝子診断や動物実験による経皮感作モデルの確立と皮膚バリア機能補助剤の効果を検討する予定である。



研究分担者
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
新関寛徳：国立成育医療研究センター　外科系専門診療部　皮膚科　医長
坂本なほ子：国立成育医療研究センター　研究所　成育疫学研究室　室長
左合治彦：国立成育医療研究センター　周産期診療部　部長
松本健治：国立成育医療研究センター　研究所　免疫アレルギー研究部　室長
片山一朗：大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教授
木戸博：徳島大学疾患酵素学研究センター教授
竹森利忠：理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター　グループディレクター

研究協力者
堀向健太：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　医師
重松由紀子：国立成育医療研究センター　外科系専門診療部　皮膚科　医師
本村健一郎：国立成育医療研究センター　周産期診療部　医師
森田英明：国立成育医療研究センター研究所　免疫アレルギー研究部　医師
室田浩之：大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学　准教授
石川文彦：理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユニットユニットリーダー
徳永秀美：国立成育医療研究センター　薬剤部
青木智子：国立成育医療研究センター　6西病棟看護師　師長
西海真理：国立成育医療研究センター　医療連携室　看護師
早瀬和子：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
濱口真奈：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

A．研究目的

アレルギー疾患の有効な発症予防法を開発することは喫緊の重要な課題であるが、リスクを大幅に下げるような方法は存在しない。我々は以前に、生後1カ月時の乳児湿疹がアレルギー疾患発症に先行すること（Matsumoto K, et al. Int Arch Allergy Immunol 2005）、および予防的なアトピー性皮膚炎治療により血清IgEが低下することなど（Fukuie T, et al. Br J Dermatol, 2010）を見いだしている。そこで本申請では、アトピー性皮膚炎の既往のある母胎から出産する新生児を対象として、アトピー性皮膚炎・乳児湿疹の発症、および2歳児におけるアレルゲン特異的IgE抗体の獲得とアレルギー疾患発症の予防を到達目標に設定し、皮膚バリア機能補助剤を使用したスキンケアの予防効果を無作為ランダム化介入試験により検討する。介入試験は国立成育医療研究センターにて実施するとともに、大阪大学で先行しているパイロット試験参加者の追跡調査を実施する。さらに本研究と同様に、国立成育医療研究センターにおいて実施している出生コホート調査参加者のうちアレルギー疾患発症高リスク者を対象とする免疫ヒト化マウスによるアレルギー疾

患モデルの樹立に関する研究（理化学研究）と連携し、効率的に研究を実施する。アレルゲン特異的 IgE 抗体の測定は、徳島大学で開発したアレルギー診断タンパクチップによる特異 IgE 抗体測定法をもちいる。さらに、アトピー性皮膚炎発症の交絡因子であるフィラグリン遺伝子診断や動物実験による経皮感作モデルの確立と皮膚バリア機能補助剤の効果を検討する。

B．方法

1．【介入試験】無作為化オープン並行群間試験で実施する。生後 1 週未満の健康な新生児を対象とし、24 週間、スキンケアを予防的（proactive）に実施する群と必要時（reactive）に実施する群において、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎の発症率を比較する。さらに、TEWL（transepidermal water loss）、角質水分量、皮膚黄色ブドウ球菌および 2 歳時の特異的 IgE 抗体などを測定する。これら主要評価項目および副次評価項目を含む内容は UMIN 臨床試験登録システムに前登録（R000005429）した。

2．【パイロット研究】として、2 年前より片山らはアトピー素因のある新生児に対するスキンケア介入の効果を検討している。方法は、保湿剤を 1 日最低 1 回（入浴後は必ず）顔面全体に外用するよう指示した。生後 1 週間以内、1 ヶ月後、4 ヶ月後、6 ヶ月後の皮膚症状の有無を観察するとともに、経皮水分蒸散量測定すると同時に、皮膚の細菌培養を行った。また、アレルギー症状に関する追跡調査を行った。

3．【高感度 IgE 抗体測定法開発】高密度抗原蛋白質の固定化が可能な、カルボキシル化ダイヤモンドライクカーボン（DLC）チップを用いて、乳幼児や臍帯血からの微量検体を用いた網羅的な抗原特異的 IgE, IgA, IgG4 の高感度測定系を確立する。

4．【経皮感作動物実験】Balb/c マウスの体幹皮膚を剃毛し、Ovalbumin （OVA）抗原に種々の濃度の V8 protease を添加して貼付する操作を繰り返し行い IgE 抗体の産生を指標に経皮感作の影響を検討した。

5．【ヒト化マウスを用いたアレルギー疾患の原因の検討】成育医療センターでは SGA（子宮内胎児発育遅延）出生コホート研究が開始されており、アレルギー疾患を有する「ハイリスク」な母親のリクルートと 2 才時のアレルギー疾患発症児の採血が可能である。そこで、（1）国立成育医療研究センターでアレルギー疾患の家族歴をもつ妊婦より出生した児の臍帯血あるいは 2 才時の末梢血有核細胞をパーコール法を用いて精製、凍結し、分離した細胞を理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで保存する。（2）児の発症の最も大きな risk factor である家族歴を国立成育医療研究センターで調査し、出生した児に関して、アレルギー疾患発症の有無を追跡しアレルギー発症を確認する。（3）理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターで発症および非発症群に由来する臍帯血あるいは 2 才時の末梢血有核細胞から造血幹細胞を FACS を用いて精製し重篤な免疫不全マウスに移植し、マウスの環境下でヒト造血、免疫系が構築されたヒト化マウスを作製する。この技術は既に確立されている。発症および非発症群に由来する造血幹細胞で構築されたヒト化マウスを対象に、追跡調査で抽出されたアレルゲンでの感作、非感作群を設け、アレルギー反応とその制御に関与する免疫細胞の動態およびアレルゲンに反応する抗体産生の動向を解析、比較評価し、アレルギー初期発症メカニズムを明らかにする。

C．結果

1．【介入試験】本年度は倫理審査員会申請（7 月 22 日申請、8 月 3 日第一回審査、9 月 6 日予

備審査委員会承認、本委員会10月5日承認)、臨床試験登録を経て、2010年11月より症例登録を開始した。今後、湿疹のない新生児期からスキンケアを予防的に行うことが半年後のアトピー性皮膚炎や2歳時におけるアレルゲン感作を予防する効果があるかどうか検討する。

2.【パイロット研究】21例(介入群　12例、非介入群　9例)全例で追跡調査を行う事ができた。その結果、生後6ヶ月～2歳時までにおいて、a)　アトピー性皮膚炎発症例：介入群1/12、非介入群3/9、b)食物アレルギー発症例：介入群　3/12、非介入群　3/9であった。コレステロール塗布はバリア破壊後の角質水分蒸散量の増加を著明に抑制しハプテンチャレンジによる耳介腫脹反応を有意に抑制した。

3.【高感度IgE抗体測定法開発】アレルゲンとして一般的な食物抗原、吸入抗原28種類を搭載したカルボキシル化DLCチップが完成した。これまで一般的に使用されてきたUniCAPの抗原特異的IgEの測定結果との比較では、イヌ、ヒノキ花粉、ブタクサ花粉抗原を例外として、25種類の全ての抗原で71－92%の一致率、0.7-0.9の高い相関係数を示した。

4.【経皮感作動物実験】不活性化したV8 proteaseを添加した場合に比して、activeなV8 proteaseの添加によってOVAに対するIgE産生は増強された。

5.【ヒト化マウスを用いたアレルギー疾患の原因の検討】ヒト化免疫マウスの作成に向けて、アレルギーハイリスク母胎から出生した児の臍帯血単核細胞及びDNA、臍帯血漿のセット25検体を採取、保管した。

D．考察

1.【介入試験】以前に実施した観察研究における「乳児湿疹がアレルギー疾患発症に先行すること、および予防的なアトピー性皮膚炎治療により血清IgEが低下すること」という結果より得られた「スキンケアがアトピー性皮膚炎やアレルゲン感作に有効かもしれない」という仮説を検証していく。

2.【パイロット研究】症例数は少ないながら、新生児からの保湿剤によるスキンケア介入は児のその後のアレルギー疾患の発症率を低下させる可能性が示唆された。コレステロール外用は皮膚のバリア機能にとって重要な脂質であると想像される。

3.【高感度IgE抗体測定法開発】目標とした一般的な食物抗原、吸入抗原の28種類の抗原の中で、25抗原はUniCAPに搭載してある抗原とほぼ同様な反応性を示したが、ブタクサ花粉では蛋白チップの抗原の反応性が極めて高く、UniCAPの反応性が低かつた。今後さらに抗原抽出方法の改良を進めると共に、臨床症状とのすり合わせを進め、UniCAPを凌ぐDLC蛋白質チップのシステム開発を行う。

4.【経皮感作動物実験】食物抗原に対する経皮的な感作の成立には、黄色ブドウ球菌由来のproteaseが促進的に作用する事が明らかとなった。

5.【ヒト化マウスを用いたアレルギー疾患の原因の検討】皮膚バリア機能の異常がアトピー性皮膚炎の発症に関与する事が推察され、また初期バリア機能の異常に伴って誘発される免疫機能の異常が発症の促進を導く可能性が示唆されている。本分担研究において、アレルギー素因として働く内在性の免疫機能が外来性の刺激でどのように増幅されアレルギー発症を促進する免疫動態にシフトするかを検討する事が可能である。

E．結論

本研究は、皮膚バリア機能補助剤による新生児

期からの介入がアトピー性皮膚炎の発症、ひいてはアレルゲン感作を予防する効果があるかどうかを検討する独創的かつ実現性が高い介入試験であり、この成果はアレルギー疾患の発症予防という点で広く社会に還元でき、また医療費の削減にも繋がる可能性が期待される。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. Int Arch Allergy Immunol. 2011; Accepted.

Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Four distinct subtypes of non-ige-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:685-688.

Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. Int Arch Allergy Immunol. 2011; Accepted.

Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. J Exp Med. 2010; 207: 2675-2687.

Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 18581-18586.

Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. J Immunol. 2010; 185: 5743-5750.

Yamada Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Saikusa M, Homma T, Yoshihara S, Saito H. Effect of Th1/Th2 cytokine pretreatment on RSV-induced gene expression in airway epithelial cells. Int Arch Allergy Immunol 2011; 154: 184-194.

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 Jul 23. [Epub ahead of print].

Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, Kaminuma O, Hashimoto

N, Shimoyama Y, Saito H, Tomita Y. Overexpression of LEDGF/DFS70 Induces IL-6 via p38 Activation in HaCaT Cells, Similar to that Seen in the Psoriatic Condition. J Invest Dermatol. 2010; 130: 2760-2767.

Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Proactive treatment appears to decrease serum IgE levels in patients with severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2010;163: 1127-1129.

Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. Int Arch Allergy Immunol 2010;152 Suppl 1: 2-8.

Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, Saito H, Ra C, Okayama Y. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 1137-1145.

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 IL-31 by human mast cells. J Immunol. 2010; 184: 3526-3534.

Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, Morita H, Fukuda S, Sagara H, Matsumoto K, Tomita Y, Saito H, Matsuda A. beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152: 353-361.

Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. J Cell Physiol. 2010; 223: 695-702.

Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. Carcinogenesis. 2010; 31: 504-511.

新関寛徳: 湿疹、皮膚炎（9 章　皮膚）石井栄三郎編、小児科臨床ピクセル 24、症状別　検査の選び方・進め方中山書店（東京）2011; 200-203.

Ishida Y, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Sakamoto N, Kakee N, Horibe K. Medical Visits of Childhood Cancer Survivors in Japan: A Cross-sectional Survey. Pediat Int 2010 Nov 16. [Epub ahead of print]

Ishida Y, Honda M, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kamibeppu K, Kakee N, Horibe K. Late effects and quality of life of childhood cancer survivors: part 1. Impact of stem cell transplantation. Int J Hematol. 2010;91:865-876.

Kamibeppu K, Sato I, Honda M, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T, Okamura J, Asami K, Maeda N, Inada H, Kakee N, Horibe K, Ishida Y. Mental

health among young adult survivors of childhood cancer and their siblilings including posttraumatic growth. J Cancer Surviv. 2010;4:303-312.

石田也寸志, 大園秀一, 本田美里, 浅見恵子, 前田尚子, 岡村純, 稲田浩子, 上別府圭子, 岩井艶子, 坂本なほ子, 掛江直子, 堀部敬三. 小児がん経験者の晩期合併症および Quality of Life(QOL)の実態に関する横断的調査研究 第2報:身体的特徴と晩期合併症の危険因子. 日本小児科学会雑誌 2010:114;676-686.

石田也寸志, 本田美里, 上別府圭子, 大園秀一, 岩井艶子, 掛江直子, 坂本なほ子, 岡村純, 浅見恵子, 稲田浩子, 前田尚子, 堀部敬三. 小児がん経験者の晩期合併症および Quality of Life(QOL)の実態に関する横断的調査研究 第1報:調査方法と対象. 日本小児科学会雑誌 2010:114; 665-675.

Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Trends in cancer mortality in the elderly in Japan, 1970-2007. Ann Oncol. 2010;21: 389-396.

Takayasu H, Kitano Y, Kuroda T, Morikawa N, Tanaka H, Fujino A, Muto M, Nosaka S, Tsutsumi S, Hayashi S, Sago H.: Successful management of a large fetal mediastinal teratoma complicated by hydrops fetalis. J Pediatr Surg. 2010;45:e21-24.

Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H.: The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 2010 Nov 28. [Epub ahead of print]

Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H.: Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter Survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37:277-282

Sago H, Hayashi S, Saito M, Hasegawa H, Kawamoto H, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Takahashi Y, Murotsuki J, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T.: The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. Prenat Diagn. 2010;30:1185-1191.

Ohnuki Y, Torii C, Kosaki R, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K.: Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. Mol Syndromol. 2010;1:95-98.

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H.: A founder effect of c.1938delC in ITGB4 underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing. Exp Dermatol. 2011 ;20:74-76.

Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito , Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y.: Ultrasound and Doppler predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37:22-26.

Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawatani M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H.: Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hermia. Pediatr Surg Int. 2011;27:39-45.

Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, Kosaki R, Itoh Y, Sago H : Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. Obstet Gynecol Int. Epub 2010 Jul 25

Watanabe N, Jwa SC, Ozawa N, Sago H.: Sinusoidal heart rate patterns as a manifestation of massive fetomaternal hemorrhage in a monochorionic-diamniotic twin pregnancy: a case report. Fetal Diagn Ther. 2010;27(3):168-70. Epub 2010 Feb 10.

室月淳，左合治彦，林聡，加藤有美，難波由喜子，伊藤裕司，村越毅，石井桂介，中田雅彦，高橋雄一郎． 双胎間輸血症候群に対するレーザー手術における新生児合併症．—多施設共同調査研究— 日本周産期・新生児誌 2010; 46: 14-16.

柿島裕樹，山崎茂樹，嵯峨美奈子，小野ひろみ，外川靖士，佐久間武史，石井幸雄，宮崎澄夫，佐々木愛子，藤田秀樹，小須賀基道，小崎里華，小澤伸晃，林 聡，左合治彦，奥山虎之． 絨毛生検組織に対する未培養 FISH 法を目的とした標本作製法． 日本染色体遺伝子検査 2010; 28: 91-97

Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. J Dermatol 2011;38:179-184.

Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Umegaki N, Tani M, Katayama I, Takemasa I, Sekimoto M, Tomita K, Tamai N. A case of giant squamous cell carcinoma of the buttock possibly arose from syringocystadenoma and invaded to the rectum. J Skin Cancer 2011; 213406.

Kira M, Katayama I. Superimposed linear psoriasis. J Dermatol 2010;37:1063-1065.

Takahashi Y, Murota H, Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, Katayama I. A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis? Allergol Int 2010;59:425-428.

Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. Allergol Int 2010 ;59: 345-354.

Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, Katayama I, Hashimoto K. Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease. Br J Dermatol 2011;164:200-203.

Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, Katayama I. A case of disseminated DLE

complicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations. Mod Rheumatol. 2010

Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, Katayama I, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2408-2412.

Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, Katayama I. Pilomatrix carcinoma arising from pilomatricoma after 10-year senescent period: Immunohistochemical analysis. J Dermatol 2010;37:735-739.

Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I. Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. Br J Dermatol 2010;163:881-884.

Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH,Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, Kang S, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. Nat Immunol 2010;11:594-600.

Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I.Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. Eur JDermatol 2010;20:410-411.

Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Ngamice. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:121-132.

Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, Katayama I. Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus. J Dermatol 2010;37:171-174.

Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. Br J Dermatol 2010;163:128-137.

Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. Mod Rheumatol 2010;20:123-129.

Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. Allergy 2010;65:929-930.

Kido H, Ishidoh K. Nobuhiko Katunuma: an outstanding scientist in the field of proteolysis and warm-hearted 'Kendo Fighter' biochemist. J Biochem. 2010;148:527-31.

Wang S, Le TQ, Kurihara N, Chida J, Cisse Y, Yano M, Kido H. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. J Infect Dis. 2010;202:991-1001.

Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, Hiro-O Ito, Fujihashi K, Kido H. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. Microbes Infect. 2010;12:778-83.

Wang S, Quang Le T, Chida J, Cisse Y, Yano M, Kido H. Mechanisms of matrix metalloproteinase-9 upregulation and tissue destruction in various organs in influenza A virus infection. J Med Invest. 2010;57:26-34.

Okumura Y, Takahashi E, Yano M, Ohuchi M, Daidoji T, Nakaya T, Böttcher E, Garten W, Klenk HD, Kido H. Novel type II transmembrane serine proteases, MSPL and TMPRSS13, Proteolytically activate membrane fusion activity of the hemagglutinin of highly pathogenic avian influenza viruses and induce their multicycle replication. J Virol. 2010;84:5089-96.

Cisse Y, Wang S, Inoue I, Kido H. Rat model of Influenza-associated encephalopathy (IAE): studies of Electroencephalogram (EEG) *in vivo*. Neuroscience. 2010;165(4):1127-37.

Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, Inamine A, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, Okamoto Y. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. Clin Immunol. 2011 Feb 5. [Epub ahead of print]

Fujimura T, Yonekura S, Taniguchi Y, Horiguchi S, Saito A, Yasueda H, Nakayama T, Takemori T, Taniguchi M, Sakaguchi M, Okamoto Y. The induced regulatory T cell level, defined as the proportion of IL-10$^{+}$Foxp3$^{+}$ cells among CD25$^{+}$CD4$^{+}$ leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(4):378-87.

Kishi Y, Aiba Y, Higuchi T, Furukawa K, Tokuhisa T, Takemori T, Tsubata T. Augmented antibody response with premature germinal center regression in CD40L transgenic mice. J Immunol. 2010;185:211-219.

Saito Y, Uchida N, Tanaka S, Suzuki N, Tomizawa-Murasawa M, Sone A, Najima Y, Takagi S, Aoki Y, Wake A, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. Nat Biotechnol. 2010;28:275-280.

Shultz LD, Saito Y, Najima Y, Tanaka S, Ochi T, Tomizawa M, Doi T, Sone A, Suzuki N, Fujiwara H, Yasukawa M, Ishikawa F. Generation of functional human T-cell subsets with HLA-restricted immune responses in HLA class I expressing NOD/SCID/IL2r gamma(null) humanized mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 13022-13027.

2．学会発表

Saito H. Invited Lecture: Role of environment and immunity in the development of childhood allergic diseases. WPAO (West Pacific Allergy Organization) Jinan Forum 2011: Better Environment for Atopic Dermatitis. Jinan, Korea. Jan. 28-29, 2011.

大矢幸弘：シンポジウム2　小児アトピー性皮膚炎の特徴と患者指導　第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2010.12.11　広島

大矢幸弘：モーニングセミナー1　小児アトピー性皮膚炎における外用療法～最新の知見から～　「抗炎症外用剤による Proactive 療法」第34回日本小児皮膚科学会学術大会 2010.7.4

大矢幸弘：イブニングセミナー1　小児アトピー性皮膚炎～発症予防の可能性と外用療法、それぞれのポイント～　「小児アトピー性皮膚炎の予防と食物制限」第34回日本小児皮膚科学会学術大会　2010.7.3

大矢幸弘：特別講演「小児アレルギー疾患の発症予防に関するパラダイムシフト」第64回日本小児科学会鳥取地方会例会　2010.6.13

片山一朗：教育講演「アトピー性皮膚炎ガイドライン」第22回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010.5.8-9

室田浩之：ミニシンポジウム3小児のアトピー性皮膚炎　「小児アトピー性皮膚炎のスキンケアの進め方」第22回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010.5.8-9

室田浩之：シンポジウム6　アトピー性皮膚炎の病態解明と治療の最前線　「発汗機能とスキンケアの指導法（生活指導を含めた包括的治療）」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010.11.25-27

北場俊、木嶋晶子、室田浩之、片山一朗：発汗機能異常を呈したシェーグレン症候群が合併したアトピー性皮膚炎の3例. 第２２回アレルギー学会春季臨床大会、2010, 5.

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

斎藤博久ほか

WO2005/028667 ヒト肥満細胞で発現するＧ蛋白質共役型受容体を標的とした薬剤およびそのスクリーニング方法

WO2004/005509 アレルギー性疾患の検査方法、および治療のための薬剤

WO2004/003198 アレルギー性疾患の検査方法、および治療のための薬剤

特許公開 2010－207200 アトピー素因判定マーカー、アレルギー性皮膚疾患素因判定マーカー及びそれらの使用法

特許公開 2010－004853 制御性Ｔ細胞の製造方法

特許公開 2009－014524 アレルギー疾患推定マーカー及び治療効果判定マーカー、並びに、

それらの利用方法

木戸博ほか
ＷＯ2008/111281　アレルギー疾患の判定方法

特許公開 2010－266448　　アレルギー疾患の判定方法及びアレルギー疾患の判定キット

特許公開 2010－204130　　ダイヤモンドチップへの蛋白質／ペプチドの固定化方法

特許公開 2006－267063　　アレルギー疾患の判定方法及びアレルギー疾患の判定キット

特許公開 2006－267058　　ダイヤモンドチップへの蛋白質／ペプチドの固定化方法

石川文彦ほか
ＷＯ2004/110139　ヒト由来免疫担当細胞の製造方法

特許公開 2010－110254　　共通サイトカイン受容体γ鎖遺伝子ノックアウトブタ

２．実用新案登録
なし

３．その他
なし

# Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書
適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究
分担研究項目：スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究

研究代表者：斎藤　博久　独立行政法人　国立成育医療研究センター　副研究所長
分担研究者：
大矢　幸弘　（独）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
新関　寛徳　（独）国立成育医療研究センター　外科系専門診療部　皮膚科　医長
坂本なほ子　（独）国立成育医療研究センター　研究所　成育疫学研究室　室長
左合　治彦　（独）国立成育医療研究センター　周産期診療部　部長
研究協力者：
堀向　健太　（独）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　医師
重松由紀子　（独）国立成育医療研究センター　外科系専門診療部　皮膚科　医師
本村健一郎　（独）国立成育医療研究センター　周産期診療部　医師
徳永　秀美　（独）国立成育医療研究センター　薬剤部
青木　智子　（独）国立成育医療研究センター　6西病棟看護師
西海　真理　（独）国立成育医療研究センター　医療連携室　看護師
早瀬　和子　（独）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
濱口　真奈　（独）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

研究要旨：アトピー性皮膚炎は、慢性的な掻痒や夜間睡眠障害による生活の質（quality of life；QOL）の低下が著しいが、有効な発症予防法はない。そこで、予防的（proactive）なスキンケア（皮膚洗浄後に皮膚バリア機能補助作用のある外用剤を塗布すること）がアトピー性皮膚炎・アレルゲン感作の予防方法として有効かどうか検討する。対象は生後1週未満の健康な新生児であり、24週間、スキンケアを予防的（proactive）に実施する群と必要時（reactive）に実施する群において、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎の発症率を比較する。本臨床試験の成果はアレルギー疾患の発症予防という点で広く社会に還元でき、また医療費の削減にも繋がる可能性が期待される。

A．研究目的

アレルギー疾患の中でも特にアトピー性皮膚炎は、慢性的な掻痒や夜間睡眠障害による生活の質（quality of life；QOL）の低下が著しい。有効な発症予防法を開発することは重要な課題である。そこで、本介入試験において生後1週未満の新生児に対する予防的（proactive）なスキンケア（皮膚洗浄後に皮膚バリア機能補助作用のある外用剤を塗布すること）がアトピー性皮膚炎･アレルゲン感作の予防方法として有効かどうか検討する。

B．方法

無作為化オープン並行群間試験で実施する。生