

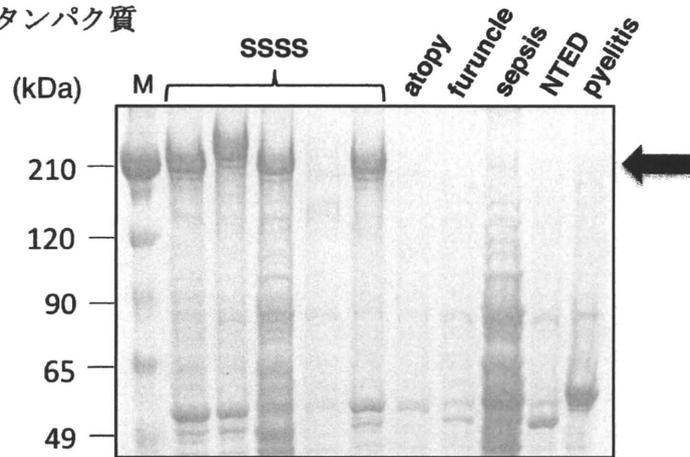
## 2. 学会発表

1. 菅井基行: 黄色ブドウ球菌の病原性-系統解析からのアプローチ Pathogenicity of *Staphylococcus aureus*-comparative genomic approach. . 大阪大学微生物病研究所 **Advanced Seminar Series**, 吹田市, 2010. 7. 9.
2. 菅井基行: 黄色ブドウ球菌の病原性獲得に関わるファージ: 表皮剥脱毒素遺伝子を伝播するファージ. . 大阪大学蛋白質研究所セミナー「バクテリオファージ研究の可能性と課題」(第3回ファージ研究会), 吹田市, 2010. 9. 9.
3. 村上輝明, 久恒順三, 加藤文紀, 菅井基行: *Staphylococcus aureus*の新規表層タンパク質 Skip. 第63回日本細菌学会中国・四国支部総会, 松山市, 2010. 10. 16.
4. 菅井基行: 皮膚バリア機能を凌駕する黄色ブドウ球菌-系統解析からのアプローチ- (ワークショップ 上皮バリア機能の分子機構: 上皮組織による生体フロントラインバリア構築). 第33回日本分子生物学会 神戸市, 2010. 12. 8.

## G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

(A) 細胞壁結合タンパク質



(B) Western blot

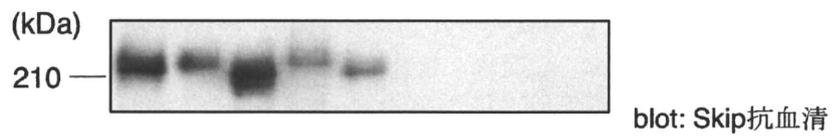


図1 種々の黄色ブドウ球菌感染症由来の臨床分離株から調整した細胞壁結合タンパク質のプロファイル (A) SDS-PAGE (B) 抗 Skip 血清を用いたウェスタンブロット解析.

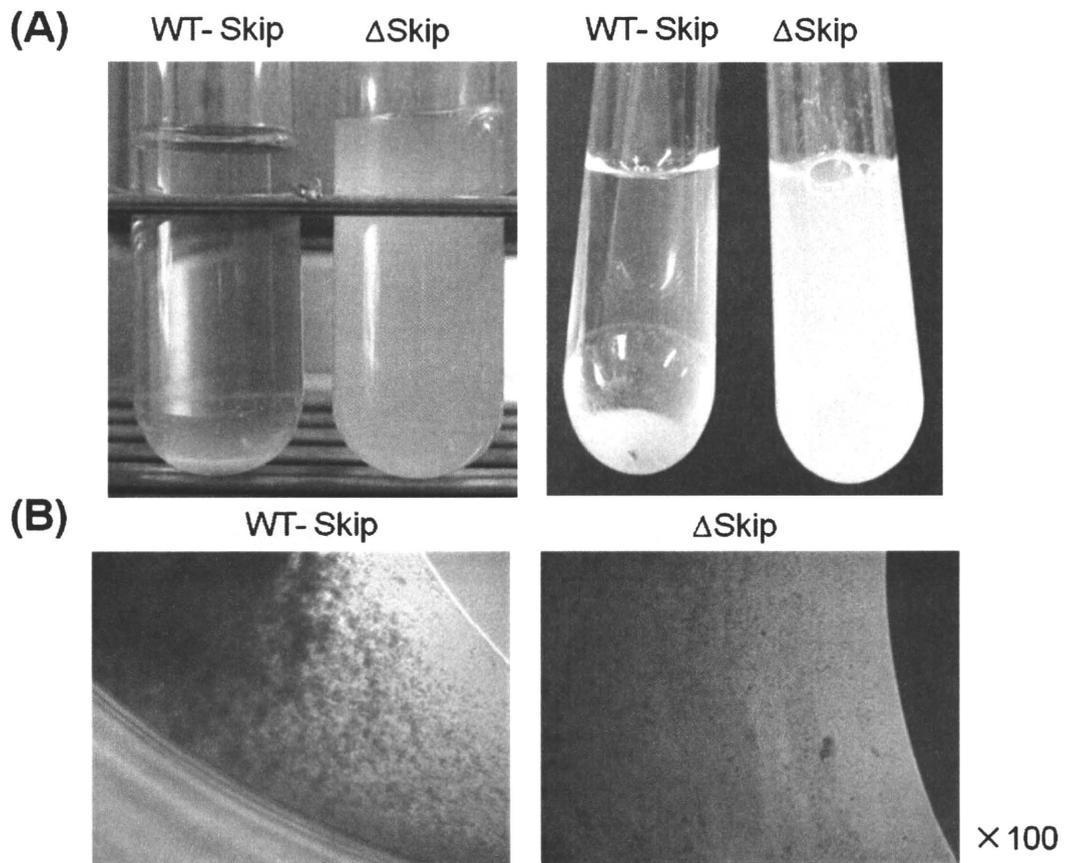


図2 Skip 破壊株の性状 (A) Skip 破壊株あるいは親株をトリプチケース・ソイ液体培地で培養したのち、2時間静置した状態. (B) (A) の培養液の光学顕微鏡所見.

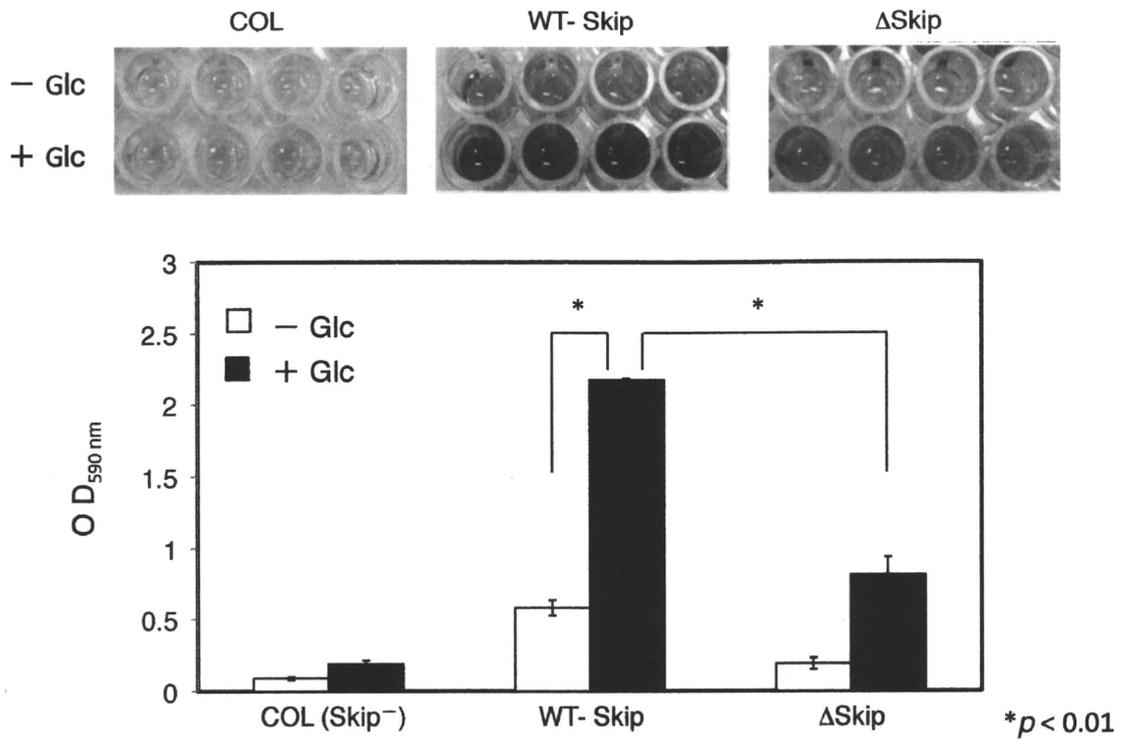


図3 Skip 保有株、Skip 破壊株のバイオフィルム産生能 菌はトリプチケース・ソイ液体培地あるいはグルコース添加トリプチケース・ソイ液体培地を入れた 96 穴プレートで静置培養し、菌液を除いた後にクリスタルバイオレットで染色した。風乾したのち、色素をアセトンで溶出し、OD590nm で吸光度を測定した。  
COL: 代表的な院内感染型 MRSA.

## 皮膚バリア機能関連蛋白の遺伝子解析

研究分担者 工藤 純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室 教授

**研究要旨** 角化重層上皮関連蛋白質遺伝子が集中している 1q21.3 の Epidermal differentiation complex (EDC) 領域に存在する遺伝子の中から、フィラグリン (FLG) に次いで皮膚に高発現しており、ホルネリン様 (HRNRL) リピートと FLG 様 (FLFL) リピートの 2 種のリピート配列を有する FLG2 遺伝子についてアトピー性皮膚炎との関連を解明するために遺伝子変異探索を試みた。FLG2 の全 ORF 領域を 4 本の PCR 断片で増幅し、18 種類のプライマーで解読する方法を確立し、AD 患者及び健常人対照 DNA を解析した結果、11 カ所の遺伝子多型を同定し、データベースと配列が一致する FLG2-A 型、HRNRL リピートが 1 単位少なくナンセンス変異 S2377X を含む 7 種の多型を有する FLG2-B 型、そして 2 種の多型を有する FLG2-C 型の 3 種の遺伝子型に分類する事ができた。FLG2-C 型遺伝子のごく一部 (30 アレル中 2 アレル) から発見した 6828de17 変異はフレームシフトにより FLG2 機能の欠損をもたらすと推定された。また、イヌのアトピー性皮膚炎と、FLG 遺伝子変異の関連を検討するため、イヌ皮膚からの FLG 蛋白の検出法を検討した。

### 研究協力者

佐々木貴史 慶應大医学部総合医科学研究センター講師  
塩濱愛子 慶應大医学部遺伝子医学研究室 助教  
神田聡子 慶應大医学部遺伝子医学研究室 共同研究員  
宮本憲一 慶應大医学部遺伝子医学研究室 助教

### A. 研究目的

近年アトピー性皮膚炎患者からフィラグリン (FLG) 遺伝子の変異が発見され、皮膚バリア機能の障害が、アトピー性皮膚炎の発症原因の一つとして注目されている。今年度は FLG 遺伝子を含む多数の角化重層上皮関連蛋白質遺伝子が並んでいる 1q21.3 の Epidermal differentiation complex (EDC) 領域に存在する遺伝子の中から、FLG に次いで皮膚に高発現しており、FLG 様リピート配列を有する FLG2 遺伝子についてアトピー性皮膚炎との関連を解明することを目的とした。また、モデル生物としてアトピー性皮膚炎を頻発するイヌの品種に注目し、FLG 遺伝子変異の有無を検討する。

### B. 研究方法

ヒト FLG2 遺伝子は 3 個のエキソンからなり、exon 1 (51 bp) と exon 2 (160 bp) は短い、exon 3 (8907 bp) は長い上、ホルネリン様 (HRNRL) リピート (10.5 個) と FLG 様 (FLGL) リピート (15 個) の繰り返し配列を含んでいる (図 1 A)。昨年度は shotgun 法を用いて解析を行ったが解読が困難であった。詳細な FLG2 リピート配列の解析から、FLG 遺伝子の FLG リピートよりもリピート間の相同性が低い事に着目し、特異的プライマーを用いた PCR 直接シーケンシングによる変異解析を試みた。

また、イヌについては、皮膚の角層をテープストリップあるいは鋭匙で採取し、尿素入り緩衝液で可溶化し、ウェスタンブロット法で FLG 蛋白を検出する系の確立を試みた。

### C. 研究結果

FLG2 の全 ORF 領域を 4 本の PCR 断片で増幅し、18 種類のプライマーで解読する方法を確立した (図 1 B)。この方法を用いて AD 患者及び健常人対照 DNA を 16 人ずつ解析した結果、データベースに登録されている FLG2 の配列とは異なる 11 カ所の多型を同定し、データベースと一致する FLG2-A 型、HRNRL リピートが 1 単位 (78

アミノ酸残基) 少なくナンセンス変異 S2377Xを含む7種の多型を有する FLG2-B 型、そして2種の多型を有する FLG2-C 型に分類する事ができた(図2)。このうち、C末端の15アミノ酸が欠失する S2377X は FLG2-B 型に普遍的に見られる多型であった。また、6828de17 変異は AD 患者 16 人のうち1人のみが有していた。6828de17 変異については、さらに AD 及び健常人 16 人ずつについて解析を行った結果、1人の健常人からも同定された。何れの 6828de17 変異共、FLG2-C 型アレルに存在していた

また、イヌの角層から調製した試料をウェスタンブロット法で解析した結果、既製の抗マウス FLG 抗体では、イヌ FLG タンパクの検出はできなかった。

#### D. 考察

FLG2 タンパク質のC末端側に存在する2つの変異 S2377X と 6828de17 の内 S2377X は、多くの人種で見られる多型であるが、AD と健常人でアレル頻度に差がなかったことから、AD の原因とは考えにくい。一方、6828de17 は FLG2 リピート内の7塩基欠失であり、フレームシフトにより2252番目のアミノ酸残基からC末端側に147アミノ酸残基からなるまったく異なる配列が付加される。FLG ではC末端側の同様の変異(K4022X など)がAD患者で有意に多く見つかることから、FLG の機能欠損をもたらす病因変異と考えられており、FLG2 の6828de17 変異も同様に FLG2 の機能に影響を与える変異であると推測される。

また、FLG が減少しているイヌをスクリーニングする目的でウェスタンブロット法による FLG の検出を試みたが、新たにイヌ FLG に対する抗体を作製する必要性が明らかになった。

#### E. 結論

FLG2 の遺伝子解析法を確立し、32人の解析により11カ所の多型を同定した。また、FLG2 の機能欠損をもたらすと推定される6828de17 変異を発見した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英語論文>

1. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M: SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. **EMBO Molecular Medicine**: in press, 2011

<日本語論文>

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

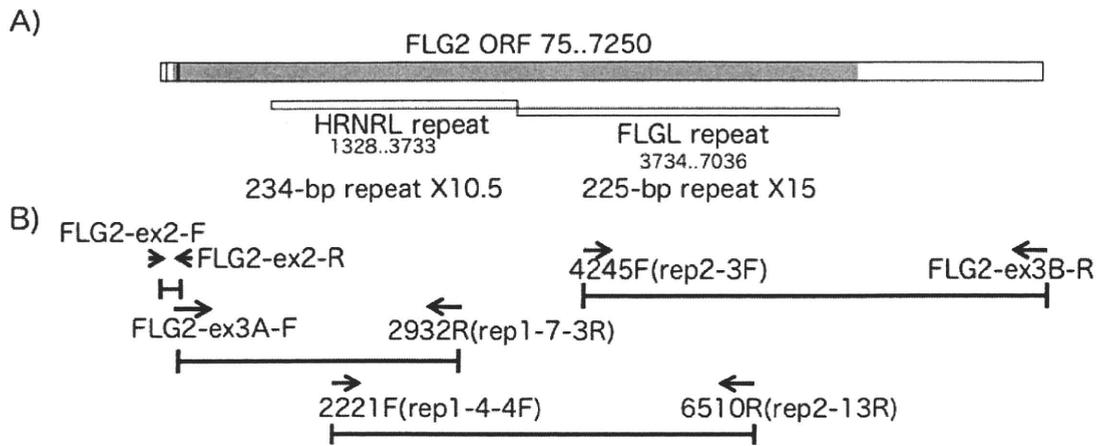


図1 FLG2 のコーディング領域の構造と解読方法の確立 A)FLG2 遺伝子の ORF 及びリピート。B)本研究で確立した DNA 増幅に用いる PCR primer セット。FLG2 のコーディング領域を含む exon 2 及び exon 3 領域を 4 本の PCR で増幅し、18 本の primers で解読する方法を確立した。

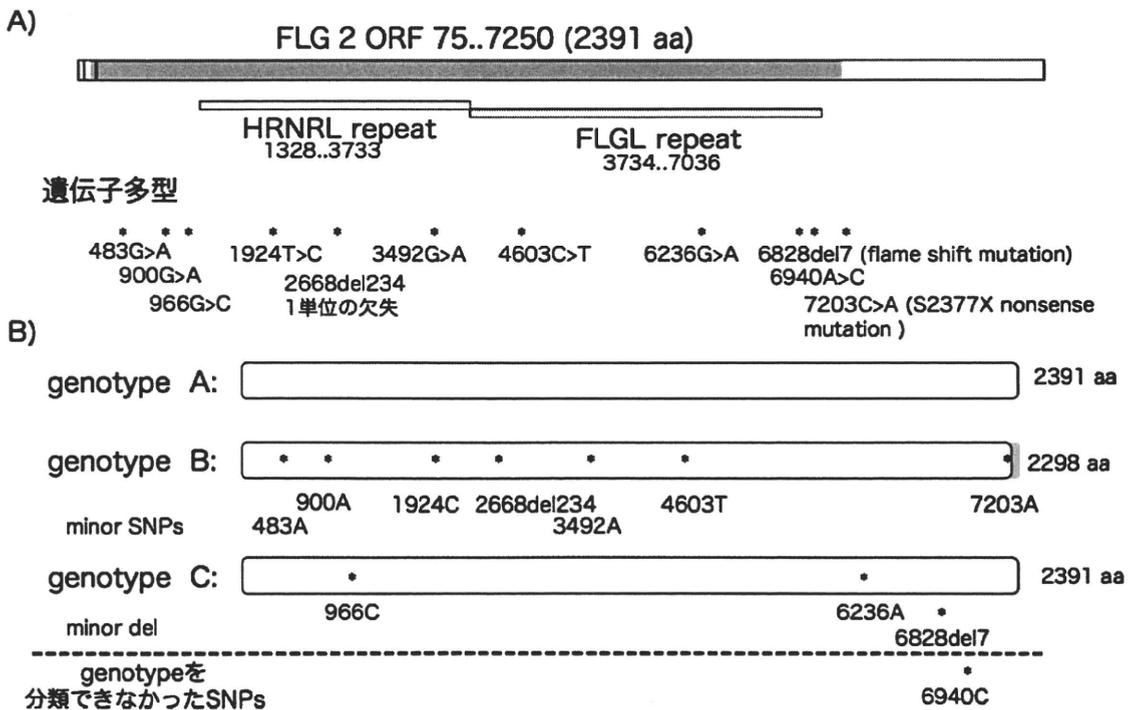


図2 A) FLG2 から同定された 11 カ所の遺伝子多型と B) 日本人集団における 3 種類の遺伝子型

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）

分担研究報告書

## 日本人 AD 患者における FLG 変異解析

研究分担者 海老原 全 慶應義塾大学医学部皮膚科学 准教授

**研究要旨** 最近の研究により、フィラグリン(FLG)の減少による皮膚バリア機能の障害が AD の発症原因の一つとして注目されている。FLG 遺伝子変異は、人種によって異なる事が明らかになっており、日本人では 8 種の変異が報告されている。これまでに我々は 8 種の変異のうちの 5 種の変異の解読方法を確立し、FLG 遺伝子変異解析を行った。本研究では、残りの 3 種の FLG 遺伝子変異同定法を確立した。AD 214 人、non-AD 64 人に対し FLG 変異解析を行った結果、AD 27/214 (12.6%)及びコントロール 6/64 (9.4%)で、FLG 変異が同定された。コントロール数が十分でない事から、引き続き試料の収集を行う。

研究協力者

佐々木貴史 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特任講師

川崎洋 慶應義塾大学医学部皮膚科大学院生

久保亮治 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特別研究講師

定平知江子 都立小児総合医療センター皮膚科

工藤純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室教授

天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教授

域を含んでおり、FLG 変異を含む領域を特異的に解析する必要がある。新たに報告された 3 種の FLG 変異(S1695X, Q1701X, K4022X)のうち、S1695X と Q1701X を含む FLG リピートを特異的に増幅する PCR 条件を検討し、DNA シーケンシングにより FLG 変異解析を試みた。K4022X は FLG リピート外領域である事から、解析が容易な Taqman 法により変異解析を行った。

健康人コントロールの DNA 収集は、皮膚科アトピー性皮膚炎専門医による検診と問診表により診断を行い、現在及び過去にアトピーもしくは喘息の既往歴をもたない人を対象とした。

### A. 研究目的

現在までに欧州やアジアを中心にアトピー性皮膚炎(AD)患者とフィラグリン(FLG)遺伝子変異との関連が報告されており、FLG 蛋白の減少により皮膚バリア機能が障害されることがアトピー性皮膚炎の発症の根底にあることが明らかになってきた。そこで、我が国のアトピー性皮膚炎患者群における FLG 遺伝子変異の寄与の度合いを評価するために、新たに報告された 3 種の FLG 変異の解析法を確立し日本人集団で同定されている全 8 種の FLG 遺伝子変異解析により、AD との関連解析を行なった。また、健康人コントロールの DNA 収集もあわせて行った。

### B. 研究方法

FLG 遺伝子は 972bp あるいは 975bp を単位とする配列が 11-13 回繰り返す FLG リピート領

### C. 研究結果

S1695X と Q1701X の FLG 変異解析は、これらを含む FLG リピート領域に特異的な PCR プライマーを設計し、特異的に増幅した約 1kb の PCR 産物に対して DNA シーケンシングを行った。このリピート特異的な塩基及び Q1701X の変異が同定できたことから、正しく解析していると判断した(図 1A)。また K4022X では、Taqman 法で FLG 変異があると明らかになったサンプルに対し DNA シーケンシングを行った結果、FLG 変異を確認できたことから、正しく解析していると判断した(図 1B)。3 種の FLG 変異の同定法が確立できた事から、慶應義塾大学医学部で収集した AD 214 人、コントロール 64 人に対し、これらの方法を用いて FLG 変異解析を行った。

結果を以下に示す。

S1695X 変異：AD 集団に 0 人(0%)、コントロール集団に 0 人(0%)、

Q1701X 変異：AD 集団に 3 人(1.4%)、コントロール集団に 1 人(1.6%)

K4022X 変異：AD 集団に 5 人(2.3%)、コントロール集団に 1 人(1.6%)

以上の事から、日本人集団で見られる 8 種の FLG 変異解析の結果、AD 27/214 (12.6%)及び non-AD 6/64 (9.4%)で、FLG 変異が同定された。

#### D. 考察

今回の結果では、AD 及びコントロール集団間の FLG 変異の保有率に有為な差が見られなかった。FLG 変異は数%程度の複数の FLG 変異が存在する事から、詳細な解析には多くのサンプル以上が必要であり、本研究では十分なコントロール数が収集できていないと考えられた。そこで今年度～来年度に、さらにコントロール試料を収集し、十分な数を確保する。

#### E. 結論

3 種の FLG 変異解析法を確立し、最終的に日本人 AD 患者で報告されている全 8 種の FLG 変異解析法を確立した。これらの方法を用いて AD 214 人、non-AD 64 人に対し、FLG 変異解析を行った結果、AD 27/214 (12.6%)及びコントロール 6/64 (9.4%)で、FLG 変異が同定された。コントロール数が十分でない事から、引き続き試料の収集を行う。

なし

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英語論文>

1. Matsui T, Miyamoto K, Kubo A, Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, Kudoh J, Amagai M: SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. **EMBO Molecular Medicine**: in press, 2011.

<日本語論文>

なし

##### 2. 学会発表

1. 川崎洋, 海老原全, 永尾圭介, 久保亮治, 佐々木貴史, 定平知江子, 畑毅, 純 工, 天谷雅行: 当科アトピー性皮膚炎患者のフィラグリン遺伝子変異解析とフィラグリン欠損マウスの作製. 第6回TAP (Tokyo scientific forum for Atopic Dermatitis and Psoriasis), 東京, 2010. 11. 13.

#### G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



## 皮膚のバリア機能を守る生活習慣とアトピー疾患の関係について

研究分担者 加藤則人 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

**研究要旨** アトピー性皮膚炎において、乾燥した皮膚からアレルゲンが侵入して始まったアレルギーは、成長とともに喘息やアレルギー性鼻炎を次々に発症するアトピーマーチを引き起こすと考えられる。われわれは一昨年度から、乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐ適切な生活習慣と保湿スキンケアを、乳幼児の保護者に個別指導して実践を促す教育を継続行い、乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐことで、アトピーマーチを予防できる可能性を検討する疫学的研究を継続している。また表皮角化細胞が産生しアレルゲンの誘導にかかわるサイトカインである TSLP の発現量は、アトピー性皮膚炎患者の角層で健康皮膚のものより高値であったが、保湿外用薬によるスキンケアによって低下したことから、スキンケアの生活習慣を継続することによって、アレルギー反応が起こりにくくなる可能性が示唆された。

### 研究協力者

若森 健 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学研究員  
益田浩司 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学講師  
小笹晃太郎 財団法人放射線影響研究所疫学部部長

### A. 研究目的

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

また、入浴等の生活習慣とアトピー疾患の発症に関係するサイトカインの角層中での発

現との関係を検討し、生活習慣と皮膚の炎症の関連を科学的に実証することを目的とする。

### B. 研究方法

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

さらに、スキンケアや入浴時の清拭が角層中サイトカインにおよぼす影響をテープストリッピング法を用いて検討する。

### C. 研究結果

今年度の小中学生のアトピー性皮膚炎の有病率は 13%、乾燥皮膚のみを呈する小児は 6% であり、昨年度のアトピー性皮膚炎の有病率 8.5%、乾燥皮膚のみを呈する小児の割合 1.5% と比較して上昇していた。一方、健康皮膚、乾燥皮膚の小児においては、血清総 IgE 値やダニ、スギ特異 IgE 値には例年と比較して、低下している傾向が見られた。

また、アトピー性皮膚炎患者の角層中 TSLP は健康皮膚のものより高値であったが、保湿外用薬によるスキンケアによって TSLP は低下した。

#### D. 考察

一昨年度までの10年間ほとんど変化がなかったアトピー性皮膚炎や乾燥皮膚を有する小児の割合が、昨年度はかなり減少しており、私たちが2年前に一度、小児およびその保護者に行った適切な入浴法・暖房法および保湿スキンケアの方法に関して行った教育の効果と考えられたが、今年度は例年通りの有症率となっており、一度の教育の効果は数年以上は持続しないことが示唆された。一昨年度から同町内で出生した乳幼児検診に参加する保護者全員に行っている教育においても、同じ対象者に対して継続して行うことが重要と考えられた。今後、継続的に教育を行ったこれらの乳幼児のアトピー性皮膚炎や乾燥皮膚、喘息や花粉症の発症率や血清総 IgE 値やダニ、スギ特異 IgE 値が減少していくかを長期間継続して検討していくことで、乾燥を防ぐ教育のアレルギーマーチに対する予防効果を解析することが必要であると考えた。

また、保湿外用薬によってアトピー疾患の発症に関わるサイトカインである TSLP の発現が低下したことから、皮膚を介するアレルゲンへの感作を防ぐためには、入浴後の保湿のスキンケアが重要と考えられた。現在、ナイロンタオルによる入浴時の清拭と角層中の TSLP の発現の関係などについて解析中である。

#### E. 結論

皮膚の乾燥を防ぐ教育の効果を持続させるには、継続的な教育が重要と考えられた。今後も乳幼児期から皮膚の乾燥を防ぐ教育介入を数年以上にわたって継続していき、アトピーマーチに対する予防効果に関する検討を遂行していく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

<英語論文>

1. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in

psoriatic patients: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol* 62: 621-626, 2010.

2. Nakai N, Hartmann G, Kishimoto S, Katoh N. Dendritic cell vaccination in human melanoma: relationships between clinical effects and vaccine parameters. *Pigment Cell Melanoma Res* 23: 607-619, 2010.
3. Nakai N, Kishida T, Hartmann G, Katoh N, Imanishi J, Kishimoto S, Mazda O. IL-12 gene transfer cooperates with Mitf silencing to inhibit melanoma in mice. *Int Immunopharmacol* 10; 540-545, 2010.
4. Masuda K, Tashima S, Katoh N. Anaphylaxis to abalone that was diagnosed by prick test of abalone extracts and immunoblotting for serum immunoglobulin E. *Int J Dermatol* (in press).

<日本語論文>

1. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の病態と治療-最近の話題. 日本皮膚科学会認定専門医研修講習会テキスト(中部支部企画). 日本皮膚科学会刊. 1-8, 2010.
2. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の内服療法. 特集. アトピー性皮膚炎の正しい治療. 医薬ジャーナル. 46: 986-989, 2010.
3. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の薬物療法. 特集 アレルギー疾患の治療. *Medicament News* 2014: 9-10, 2010.
4. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の根本治療. *Topics in Atopy* 9: 26-30, 2010.
5. 加藤則人. アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用療法-使い方のポイント-. *アレルギーの臨床* 30: 69-72, 2010.
6. 加藤則人. アトピー性皮膚炎-外用治療の実際. アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用療法. *Allergia Trends* 12: 22-23, 2010.
7. 加藤則人. アトピー性皮膚炎のプロアクティブ療法. *臨床皮膚* (印刷中).
8. 加藤則人. 金属と接触皮膚炎. *皮膚科セミナリウム*. 日皮会誌 (印刷中).
9. 益田浩司, 加藤則人. 小児皮膚疾患-汗の異常. *小児科* 51: 676-677, 2010.

10. 益田浩司, 加藤則人. アレルギー性皮膚疾患-最近の話題. 京府医大誌 119, 877-883, 2010.
11. 峠岡理沙, 加藤則人. アトピー性皮膚炎の病態と血小板. 日本血栓学会誌 (印刷中).

## 2. 学会発表

1. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインと正しい治療. 第109回日本皮膚科学会総会. 教育講演. 2010.4.16. 大阪市.
2. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の病態と治療-最近の話題. 日本皮膚科学会中部支部企画研修講習会. 2010.9.10. 大阪市.
3. 加藤則人. アトピー性皮膚炎の疫学-予後を中心に-. 第22回日本アレルギー学会春期臨床大会. シンポジウム

アレルギー性疾患の疫学-予後を中心に-. 2010.5.9. 京都市.

4. 加藤則人. 小児アトピー性皮膚炎の疫学. 第22回日本アレルギー学会春期臨床大会. シンポジウム 小児のアトピー性皮膚炎. 2010.5.8. 京都市.

## G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

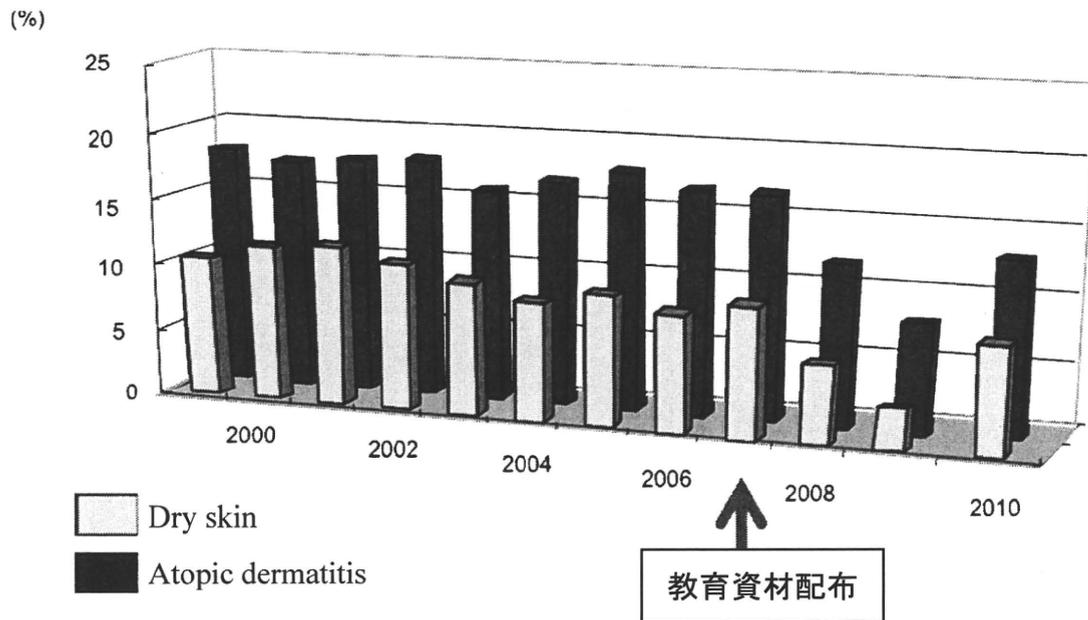


図1 教育資材配布の効果は永続的ではないと考えられた。現在の教育は、個別指導を毎年継続して行っており、教育効果はより高くしかも持続しているものと考えられる。

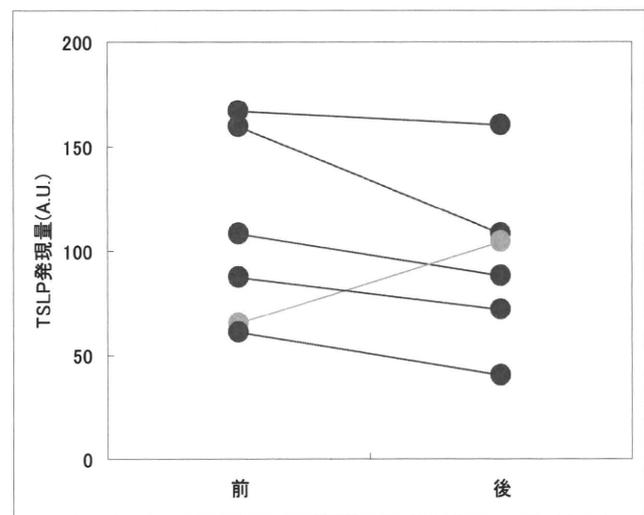
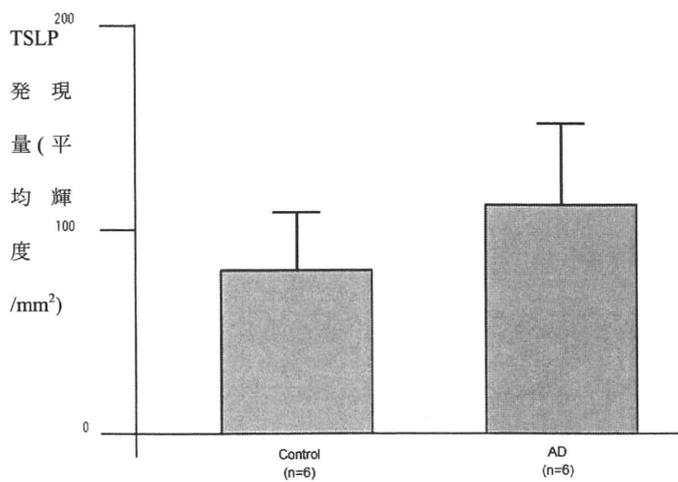


図2 アトピー性皮膚炎患者の角層中の TSLP 発現は健康対象者に比べて有意に高く、保湿剤外用によって低下した。

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

英語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity	<b>J Allergy Clin Immunol</b>	125	1154-1156 e1152	2010
Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, <u>Nagao K</u> , Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase	<b>J Dermatol Sci</b>	61	144-147	2010
Matsuo M, Kato F, Oogai Y, Kawai T, <u>Sugai M</u> , Komatsuzawa H	Distinct two-component systems in methicillin-resistant Staphylococcus aureus can change the susceptibility to antimicrobial agents	<b>J Antimicrob Chemother</b>	65	1536-1537	2010
Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology	<b>Curr Drug Targets</b>	11	1605-1613	2010
Iyori K, Hisatsune J, Kawakami T, Shibata S, Murayama N, Ide K, Nagata M, Fukata T, Iwasaki T, Oshima K, Hattori M, <u>Sugai M</u> , Nishifuji K	Identification of a novel Staphylococcus pseudintermedius exfoliative toxin gene and its prevalence in isolates from canines with pyoderma and healthy dogs	<b>FEMS Microbiol Lett</b>	312	169-175	2010
Sugita K, <u>Kabashima K</u> , Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y	FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice	<b>Am J Pathol</b>	177	1881-1887	2010
Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, <u>Kubo A</u> , Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, <u>Amagai M</u> , <u>Kabashima K</u>	Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with Dermatophagoides pteronyssinus extract	<b>Am J Pathol</b>	176	2385-2393	2010
Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, <u>Kabashima K</u> , Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y	Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization	<b>J Immunol</b>	184	2729-2735	2010
Nakai N, Kishida T, Hartmann G, <u>Katoh N</u> , Imanishi J, Kishimoto S, Mazda O	Mitf silencing cooperates with IL-12 gene transfer to inhibit melanoma in mice	<b>Int Immunopharmacol</b>	10	540-545	2010
Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, <u>Kabashima K</u>	Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity	<b>J Immunol</b>	184	5595-5603	2010
Yoshiki R, <u>Kabashima K</u> , Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y	The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression	<b>J Immunol</b>	184	5670-5677	2010
Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, <u>Kabashima K</u>	Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells	<b>Blood</b>	116	5875-5884	2010
Nakai N, Hartmann G, Kishimoto S, <u>Katoh N</u>	Dendritic cell vaccination in human melanoma: relationships between clinical effects and vaccine parameters	<b>Pigment Cell Melanoma Res</b>	23	607-619	2010
Tamagawa-Mineoka R, <u>Katoh N</u> , Kishimoto S	Platelet activation in patients with psoriasis: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin	<b>J Am Acad Dermatol</b>	62	621-626	2010

Kodama M, <u>Asano K</u> , Oguma T, Kagawa S, Tomomatsu K, Wakaki M, Takihara T, Ueda S, Ohmori N, Ogura H, Miyata J, Tanaka K, Kamiishi N, Fukunaga K, Sayama K, Ikeda E, Miyasho T, Ishizaka A	Strain-specific phenotypes of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness induced by epicutaneous allergen sensitization in BALB/c and C57BL/6 mice	<b>Int Arch Allergy Immunol</b>	152 Suppl 1	67-74	2010
Pilsczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, <u>Sugai M</u> , Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P	A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus	<b>J Immunol</b>	185	7413-7425	2010
Muto S, Hata M, Taniguchi J, Tsuruoka S, Moriwaki K, Saitou M, Furuse K, Sasaki H, Fujimura A, Imai M, Kusano E, Tsukita S, <u>Furuse M</u>	Claudin-2-deficient mice are defective in the leaky and cation-selective paracellular permeability properties of renal proximal tubules	<b>Proc Natl Acad Sci U S A</b>	107	8011-8016	2010
Honda T, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity	<b>Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov</b>	4	85-89	2010
Franke GC, Bockenholt A, <u>Sugai M</u> , Rohde H, Aepfelbacher M	Epidemiology, variable genetic organization and regulation of the EDIN-B toxin in Staphylococcus aureus from bacteraemic patients	<b>Microbiology</b>	156	860-872	2010
Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, <u>Kabashima K</u>	Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice	<b>J Clin Invest</b>	120	883-893	2010
Suzuki Y, Kodama M, <u>Asano K</u>	Skin barrier-related molecules and pathophysiology of asthma	<b>Allergol Int</b>	60	11-15	2011
Kato F, Kadomoto N, Iwamoto Y, Bunai K, Komatsuzawa H, <u>Sugai M</u>	Regulatory Mechanism for Exfoliative Toxin Production in Staphylococcus aureus	<b>Infect Immun</b>	79	1660-1670	2011
Kawasaki H, <u>Kubo A</u> , Sasaki T, <u>Amagai M</u>	Loss-of-function mutations within the filaggrin gene and atopic dermatitis	<b>Curr Probl Dermatol</b>	41	35-46	2011
Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, <u>Amagai M</u> , Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M	Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study	<b>J Dermatol</b>	38	353-363	2011
<u>Amagai M</u> , Matsushima K	Overview on autoimmunity and autoinflammation	<b>Inflammation and Regeneration</b>	31	50-51	2011
Masuda S, Oda Y, Sasaki H, Ikenouchi J, Higashi T, Akashi M, Nishi E, <u>Furuse M</u>	LSR defines cell corners for tricellular tight junction formation in epithelial cells	<b>J Cell Sci</b>	124	548-555	2011
Mizumachi E, Kato F, Hisatsune J, Tsuruda K, Uehara Y, Seo H, <u>Sugai M</u>	Clonal distribution of enterotoxigenic Staphylococcus aureus on handles of handheld shopping baskets in supermarkets	<b>J Appl Microbiol</b>	110	562-567	2011
Kirschner N, Haftek M, Niessen CM, Behne MJ, <u>Furuse M</u> , Moll I, Brandner JM	CD44 Regulates Tight-Junction Assembly and Barrier Function	<b>J Invest Dermatol</b>	Epub ahead of print		2011
Morita K, Miyachi Y, <u>Furuse M</u>	Tight junctions in epidermis: from barrier to keratinization	<b>Eur J Dermatol</b>	Epub ahead of print		2011
<u>Matsui T</u> , Miyamoto K, <u>Kubo A</u> , Kawasaki H, Ebihara T, Hata K, Tanahashi S, Ichinose S, Imoto I, Inazawa J, <u>Kudoh J</u> , <u>Amagai M</u>	SASPase regulates stratum comeum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing	<b>EMBO Molecular Medicine</b>	in press		
Yamamoto M, Fujimoto H, Shimizu W, Kato F, Hisatsune J, Ito Y, Minami T, <u>Sugai M</u>	Identification and antimicrobial drug susceptibility of clinical Staphylococcus spp. isolates from canine superficial pyoderma at a primary veterinary hospital	<b>Jpn J Vet Dermatol</b>	in press		

Iyori K, Futagawa-Saito K, Hisatsune J, Yamamoto M, Sekiguchi M, Ide K, Son WG, Olivry T, <u>Sugai M</u> , Fukuyasu T, Iwasaki T, Nishifuji K	Staphylococcus pseudintermedius exfoliative toxin EX1 selectively digests canine desmoglein 1 and causes subcorneal clefts in canine epidermis	Vet Dermatol	in press
Masuda K, Tashima S, <u>Katoh N</u>	Anaphylaxis to abalone that was diagnosed by prick test of abalone extracts and immunoblotting for serum immunoglobulin E.	Int J Dermatol	in press

## 日本語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎 外用治療の実際 アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用療法	Allergia Trends	12	22-23	2010
<u>久保亮治</u> , <u>天谷雅行</u>	皮膚バリア研究の新展開	FRAGRANCE JOURNAL	38	14-18	2010
<u>浅野浩一郎</u>	重症喘息の病型	IgE practice in asthma	4	27-29	2010
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の薬物療法. 特集 アレルギー疾患の治療	Medicament News	2014	9-10	2010
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の根本治療	Topics in Atopy	9	26-30	2010
<u>浅野浩一郎</u>	遺伝素因	アレルギー・免疫	17	1996-2002	2010
<u>加藤則人</u>	私の治療 アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス外用療法 使い方のポイント	アレルギーの臨床	30	1017-1020	2010
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の内服療法	医薬ジャーナル	46	986-989	2010
<u>久保亮治</u> , <u>天谷雅行</u>	ランゲルハンス細胞による外来抗原捕捉機構	感染・炎症・免疫	40	267-270	2010
<u>益田浩司</u> , <u>加藤則人</u>	アレルギー性皮膚疾患-最近の話題	京府医大誌	119	877-883	2010
<u>浅野浩一郎</u>	喘息に対する分子標的治療	呼吸と循環	58	987-993	2010
<u>益田浩司</u> , <u>加藤則人</u>	小児皮膚疾患 汗の異常	小児科	51	676-677	2010
<u>久保亮治</u>	特別講演：未来皮膚科学：Molecular Barriology of the Skin	日本皮膚科学会雑誌・臨時増刊号	120	2521-2523	2010
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の病態と治療-最近の話題	日本皮膚科学会認定専門医研修講習会テキスト(中部支部企画) 日本皮膚科学会刊		1-8	2010
<u>浅野浩一郎</u>	重症喘息の病型と治療法	臨床免疫・アレルギー科	53	174-178	2010
<u>久保亮治</u> , <u>天谷雅行</u>	ランゲルハンス細胞による抗原の捕捉機序	臨床免疫・アレルギー科	54	701-709	2010
<u>久保亮治</u> , <u>天谷雅行</u>	皮膚バリア機構の新しい理解-体表表面における防御と索敵のメカニズム	HUMAN SCIENCE	22	4-13	2011
<u>浅野浩一郎</u>	気管支喘息の遺伝素因 up to date	呼吸	30	20-24	2011
<u>久保亮治</u> , <u>天谷雅行</u>	皮膚バリア機構とアトピー性皮膚炎	実験医学 増刊号		印刷中	
<u>嵯岡理沙</u> , <u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の病態と血小板	日本血栓学会誌		印刷中	
<u>久保亮治</u>	皮膚バリアとランゲルハンス細胞の動態	日本臨床免疫学会誌 特集号：皮膚の臨床免疫		印刷中	

加藤則人	アトピー性皮膚炎のプロアクティブ療法	臨床皮膚科	印刷中
久保亮治	表皮バリアとタイトジャンクション	臨床皮膚科 増刊号	印刷中

## 英語書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Furuse M	Introduction: Claudins, tight junctions, and the paracellular barrier	Yu A	<b>Claudins (Current Topics in Membranes Volume 65)</b>	Elsevier	Amsterdam	p1-19	2010
Kawasaki H, Kubo A, Sasaki T, Amagai M.	Loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose to atopic dermatitis	Shiohara T	<b>Pathomechanisms, Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. (Curr Probl Dermatol)</b>	Karger	Basel	41: 35-46	2011

## 日本語書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
加藤則人	「タクロリムスとステロイドの相違点について教えてください」	大谷道輝、宮地良樹	薬局で役立つ皮膚科治療薬 FAQ	メディカルレビュー社	東京	283-284	2010
加藤則人	湿疹・皮膚炎群「炎症性の皮膚の病気」、「接触皮膚炎」、「アトピー性皮膚炎」「小児のアトピー性皮膚炎」「成人のアトピー性皮膚炎」「貨幣状皮膚炎」「自家感作性皮膚炎」「脂漏性皮膚炎」「ビダール苔癬」「手湿疹」「単純性顔面皰糠疹」「乾皮症、皮脂減少性皮膚炎」「うっ滞性皮膚炎」「汗疱」「パッチテスト」「ステロイド外用薬」「免疫調整薬」「スキンケア」「静脈瘤」	高久文麿、猿田亨男、北村惣一郎、福井次矢	最新版家庭医学大全科	法研	東京	2225-2239	2010
加藤則人	アトピー性皮膚炎の病態と治療-最近の話題		日本皮膚科学会認定専門医研修講習会テキスト	日本皮膚科学会	東京	P1-10	2010
梶島健治	皮膚科との接点	清野宏	臨床粘膜免疫学	シナジー	東京	681-691	2010
梶島健治	脂質メディエーターと皮膚免疫・アレルギー疾患	横溝岳彦、他	脂質生物学 (実験医学増刊)	羊土社	東京	3395-3340	2010
本田哲也、梶島健治	樹状細胞	戸倉新樹	ファーストステップ皮膚免疫学	中外医学社	東京	11-22	2010
江川形平、梶島健治	接触皮膚炎の免疫学的メカニズム	戸倉新樹	ファーストステップ皮膚免疫学	中外医学社	東京	99-105	2010
菅井基行	耐性黄色ブドウ球菌：医療関連感染型 MRSA/市中感染型 MRSA	一山智、山口恵三監修 飯沼由嗣、館田一博編	感染症診療の基礎と臨床 一耐性菌の制御に向けて	医薬ジャーナル社	東京	91-98	2010
小松澤均、菅井基行	メチシリン耐性に関与する機序	河野茂	MRSA-基礎・臨床・対策-改訂版	医薬ジャーナル社	東京	50-57	2010
浅野浩一郎	難治性喘息の臨床像をみる	大田健	抗体医療時代の気管支喘息治療の新たなストラテジー	先端医学社	東京	p112-116	2011

浅野浩一郎	気管支喘息	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011 版-私はこ う治療している	医学書院	東京	p287-28 9	2011
加藤則人	アトピー性皮膚炎	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011 年版-私 はこう治療して いる	医学書院	東京	1016-10 18	2011
加藤則人	貨幣状湿疹・自家感作性皮膚炎の病態・診断・鑑別	中村晃一郎	皮膚科臨床アセット-第1巻 「アトピー性皮膚炎-湿疹・皮膚炎パーフェクトマスター」	中山書店	東京	148-152	2011
加藤則人	貨幣状湿疹・自家感作性皮膚炎の治療と生活指導	中村晃一郎	皮膚科臨床アセット-第1巻 「アトピー性皮膚炎-湿疹・皮膚炎パーフェクトマスター」	中山書店	東京	153-155	2011