

2010 23035 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

**金属アレルギーの革新的診断・
予防・治療法の開発研究**

平成22年度 総括研究報告書

主任研究者 小笠原 康悦

平成23 (2011) 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

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-----19
東北大学 加齢医学研究所
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-----25
国立病院機構相模原病院 臨床研究センター 鈴木 隆二
3. DC移入型金属アレルギーマウスモデルを用いた金属アレルギー発症機構の解析-----31
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-----35
東北大学大学院工学研究科 大津 浩
5. 金属の溶出評価と金属アレルギーへの進展機構の解析-----41
東北大学大学院薬学研究科 平澤 典保
6. 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-----45
藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 松永佳世子
7. 金属アレルギー患者における金属反応性T細胞の解析-----48
浜松医科大学医学部皮膚科 橋爪秀夫
8. 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-----51
産業医科大学医学部皮膚科 戸倉新樹
9. 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-----65
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-----71

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表-----99

V. 研究成果の刊行物・別刷-----115

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 生体防御学分野 教授

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にある。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、生体材料の金属溶出量の測定と新材料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、国際的にも高く評価されており、このモデルを用いて研究を進めている。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。臨床的観点からは、患者の症例集積を進めるとともに、歯科と皮膚科のワークショップを開催して医療従事者へ本研究成果の情報提供をはかっている。また、工学的観点から、生体材料をマウスモデルに埋め込む実験により溶出金属イオンを測定することが可能となった。溶出金属イオン測定法には、蛍光色素解析、および ICP-AES 法が有効であった。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

梶島健治 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 生体防御学分野 教授

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

青島有祐 東北大学・工・医用材料工学 研究員

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

矢上晶子 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

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・研究員

A. 研究目的

平成19年度厚生労働省の調査によると、家庭用品等に係る皮膚障害では、装飾品等によるアレルギー性接触皮膚炎が半数を占め、金属アレルギーは増加の一途にある。金属アレルギーは、合併症が難治で患者のQOLを著しく妨げている。また、診断はパッチテストが有効ではあるものの検査による感作リスクは避けられず、金属アレルギーの革新的診断法や治療法の開発が強く望まれている。このように本課題は我が国の政策医療において取り組むべき重要課題である。本研究は金属アレルギー発症の分子機構を多面的解析から追究し、理論基盤に立脚したアレルギーの革新的診断、予防、治療法を開発することを目的とする。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. 金属アレルギー病因論の追究 (モデル動物からのアプローチ)
 2. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立 (疾患からのアプローチ)
 3. 金属の溶出量の測定と新材料開発の基盤研究 (材料からのアプローチ)
- を Specific Aim として設定している。

B. 方法

1. 金属アレルギー病因論の追究

i) マウスに金属・LPS 混合溶液を鼠径部への皮内注射する事で感作し、金属溶液単体を皮内注射し誘導した。Control 群, 24h 群, 72h 群, 1W 群 (各 n=10) の条件で足蹠の腫脹を計測し、足蹠およびリンパ節での T 細胞マーカーおよびサイトカインの経時的変化を解析し、TCR レパトア解析によりその細胞動態を調査した。

ii) マウスにパラジウム (Pd) を用いて感作・惹起を行い、その病理像を解析した。次に抗マウス CD4 抗体あるいは抗マウス CD8 抗体を投与することにより各々の T 細胞サブセットを除去し Pd アレルギーが誘導されるか検討した。さらに MHC class I および CD8 T 細胞を欠損している $\beta 2m$ 欠損マウスおよび IFN- γ 欠損マウスについて Pd アレルギーを誘導し、これら分子の病理的役割について検討した。

iii) マウスの骨髄細胞を GM-CSF で7日間処理し、骨髄由来樹上細胞 (DC) を得た。この

細胞を PdCl₂+LPS または NiCl₂+LPS で24時間処理した。この時、プロテアソーム阻害剤 MG-132 をもちいてプロテアソームの関与を検討した。これらの DC を良く洗浄したのち、C57BL/6 マウスに尾静脈注射により移入した。10日後に PdCl₂ 溶液または NiCl₂ 溶液をマウスの耳介に皮内注射し、耳の腫脹を測定した。iv) 皮膚肥満細胞を特異的に除去させるマウスモデルを確立し、このマウスにおいて、ハプテンを用いた接触過敏反応を誘導させ、接触皮膚炎形成における肥満細胞の役割および樹状細胞に与える影響を検証した。

2. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立 (疾患からのアプローチ)

i) 金属パッチテスト (PT) の方法を再検討するため、金属アレルギーを疑う患者に PT を行い、貼布部位、貼布試料の濃度・基剤、判定時期、貼布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。

ii) 歯科医師と皮膚科医師の合同WSを開催し、連携に必要な知識、資料、技術をリストし、これを教育するWSを行い、その教育効果を評価した。

iii) アトピー性皮膚炎と金属アレルギーの関与を追究するため、皮膚バリアの計測とフィラグリン遺伝子 (*FLG*) の変異を検討した。また、内因性アトピー患者及び正常人の末梢血単核球を細胞内染色し、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-17 陽性細胞の割合をフローサイトメトリで検討するとともに金属アレルギーを疑う患者にはパッチテストし、陽性率を検討した。さらに、汗について金属濃度を計測した。

iv) 金属アレルギー患者の末梢血から、単核細胞を調整し、感作金属添加培養後、limiting dilution 法を用いて、金属反応性 T 細胞クローンまたはラインの樹立を試みた。

3. 金属の溶出量の測定と新材料開発の基盤研究 (材料からのアプローチ)

i) マウスの背部皮膚に 皮膚縫合用ステープルを打ち込み、直ちに LPS を貫通部位に滴下した。72 時間後、周囲組織を採取し、硝酸過酸化水素法で組織を溶解し、ニッケル濃度を ICP-MS 法を用いて測定した。

ii) マウスの後肢付根付近の皮下にニッケル線を埋入して感作した。10 日後、背部皮下に stainless 線 (直径 1 mm、長さ 5 mm) を埋入し、その 72 時間後に stainless 周囲組織を採取、同様にニッケル濃度を定量した。またこのとき脾臓を摘出し、重量を測定するとともに、FACSscan でニッケル結合細胞について解

析した。

C. 結果

1. 金属アレルギー病因論の追究（モデル動物からのアプローチ）

i) 金属アレルギーを誘導したマウスにおいて、足蹠の腫脹は 24 時間をピークとし 72 時間まで継続し、1W 後でも優位な腫脹が観察された。定量的 PCR 解析にて足蹠および膝下リンパ節ともに著しい T 細胞マーカー (CD3, CD4, CD8) と各種サイトカインの上昇を有意差 ($P < 0.05$) を伴って認めた。また、TCR レパトアにおいては特異的 family の Skew を確認した。

ii) Pd アレルギーを誘導した C57BL/6 マウスの耳介腫脹局所において CD8 および CD4 の両 T 細胞サブセットの浸潤が認められた。抗 CD4 抗体あるいは抗 CD8 抗体を各々投与した両群で耳介の腫脹が軽減された。β2m 欠損マウスおよび IFN-γ欠損マウスで耳介の腫脹が認められなかった。

iii) Pd+LPS 処理 DC の移入による金属アレルギー発症において、プロテアソームの関与が認められた。また、Pd+LPS 処理 DC を移入したマウスを Ni で challenge した場合、弱いながらも耳の腫脹が観察された。一方、Ni+LPS 処理 DC を移入したマウスを Pd で challenge した場合、耳の腫脹は観察されなかった。

iv) 肥満細胞欠損マウスにおいてハプテンを用いた接触皮膚炎を誘導したところ耳介腫脹は有意に減弱していることが明らかとなった。

2. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立（疾患からのアプローチ）

i) 金属 PT の陽性反応は 1 週間後も持続し 72 時間より遅く発現する場合もみられた。金属の試料によって、陽性率には差があり、一致率は Ni が最も高く 84%、Co 36%、Cr、Pd、Au ではさらに低い結果であった。ii) 歯科と皮膚科医師合同の WS を開催し、紹介状のテンプレートを作成した。お互いに必要とする知識を整理したところ、PT の試料の不足、知識の不足、イオン溶出検査機器の不足などが問題点としてあげられた。

iii) 外因性 AD では TEWL が高く角質水分量が低くバリアが破綻しているが、内因性 AD ではこれらバリア機能の指標が正常であった。外因性 AD に *FLG* 変異が、高率に認められた。内因性 AD では外因性 AD と同様に、末梢血 IL-4、IL-5、IL-17 陽性 Th 細胞が増加してい

たが、内因性 AD ではさらに IFN-γ陽性 T 細胞が外因性 AD と比べ有意に増加していた。金属のパッチテストを実施したところ、内因性 AD 患者に陽性率が高く、とくに Co において有意に陽性率が高かった。自己汗の皮内テスト陽性者では、金属アレルギーを示す内因性 AD が多かった。

iv) 昨年度とは別のニッケルアレルギー患者から、8 つの T 細胞ラインまたはクローンを樹立した。

3. 金属の溶出量の測定と新材料開発の基盤研究（材料からのアプローチ）

i) ステープルをマウス背部に打ち込み、72 時間後のニッケルの溶出を解析したところ、わずかではあるが、ニッケルの溶出が認められ、その量は LPS 刺激によりさらに増大した。

ii) ニッケル線を皮下に埋入すると 72 時間後には強い炎症が生じた。このとき血清中のニッケル濃度も増大し、全身的に分布することが確認された。また、ニッケル線埋植により脾臓重量が増加し、ニッケル結合細胞を Newport Green を用いた FACScan 法で解析したところ、感作により明らかな増加が認められた。

D. 考察

1. 金属アレルギー病因論の追究（モデル動物からのアプローチ）

i) 金属アレルギーの臨床的特徴である「長時間の抗原暴露の必要性 (T 細胞誘導)」とその病態発症における「個体差」の二点を、十分な反復暴露と n 数の確保によって穴埋めすることに成功した。したがって、本モデルはヒトに概想可能な金属アレルギー病態モデル動物の中でも、発症機序をより近似させた実験モデルであり、本実験結果から得られた情報は極めて有用性が高い。

ii) 病理解析および T 細胞サブセット除去実験結果から、Pd アレルギー発症には CD4 および CD8 の両 T 細胞サブセットが関与すると考えられた。また IFN-γ欠損マウスにおいて耳介の腫脹は観察されなかったことより、炎症最終相においては IFN-γが重要であることが示唆された。

iii) DC 内でのプロテアソームを介した蛋白質分解により金属アレルギーを引き起こす抗原ペプチドが産生されることが示唆された。また、Pd と Ni の交差反応に関して、Pd+LPS 処理 DC の移入では、Ni と反応する T 細胞が

生成されるが、Ni+LPS 処理 DC の移入では、Pd と反応する T 細胞は生成されないことが示唆された。

iv) 皮膚肥満細胞は皮膚の樹状細胞の遊走・成熟を促進することにより、接触皮膚炎の成立に深く関与していることが示唆された。更に接触皮膚炎感作時には真皮内で肥満細胞と樹状細胞が接触を介した相互作用が重要であることが明らかとなった。

2. 新規診断法と治療法の開発へ向けた理論的基盤の確立 (疾患からのアプローチ)

i) 金属 P T の判定は 1 週間後がミニマムである。試料がどの程度経皮吸収されるのか、ヒト角層と PT ユニットに残存した金属を定量する必要がある。金属 P T 試料の適正について、市販診断薬の再検討を行う。

ii) 歯科医師と皮膚科医師の連携 WS をさらに拡大する。

iii) 内因性 AD では Th1 細胞も増加していることを示し、何らかの非蛋白抗原、例えば金属に接触過敏を有していることが想定され、事実 Co パッチテストが高率に陽性であった。

iv) 今回樹立した 8 つの Ni 特異的 T 細胞のうち、詳細な解析を行った 3 つの T 細胞受容体は、同じ Vβ13.1 を共有していた。昨年度の別な患者から得られた Ni 特異的 T 細胞も、Vβ13 を発現しており、また CCR9 陽性であったことから、これらの特徴は Ni 特異的 T 細胞に共通した特徴であることが推測される。

3. 金属の溶出量の測定と新材料開発の基盤研究 (材料からのアプローチ)

LPS により炎症を誘発すると、医用材料からのニッケルの溶出も増大することが確認された。また、感染等の炎症反応だけでなく、金属アレルギーの場合でも溶出が促進される可能性が示唆された。

E. 結論

i) 金属アレルギーをマウスに誘導すると炎症局所および所属リンパ節に T 細胞の集積とレパトアの Skew が観察された。

ii) マウスを用いた Pd アレルギーの炎症最終相においては IFN-γ が重要である。

iii) 金属アレルギー発症において、プロテアソームの関与が認められた。

iv) 金属アレルギーを代表とする接触皮膚炎反応の成立において、肥満細胞による樹状細胞の遊走・成熟促進が重要な役割を果たす。

v) 金属アレルギーの診断を改善するためには歯科と皮膚科医師の連携 WS をさらに拡大す

る必要がある。

vi) 内因性アトピー性皮膚炎の接触原として金属が示唆された。

vii) 金属アレルギーの患者では、医用材料からのニッケル溶出が増強されている可能性がある。

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. Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Kajita E, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S : Regulation of inducible nitric oxide synthase by the SPRY domain- and SOCS box-containing proteins. *J. Biol. Chem.* in press.
2. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
3. 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* 2010, 162: 83-90
4. 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)
5. 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.
 6. 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(1Suppl):e315-24.
 7. Uehara T, Nishiya T : Screening systems for the identification of S-nitrosylated proteins. *Nitric Oxide* in press.
 8. Higa T, Horinouchi T, Aoyagi H, Asano H, Nishiya T, Nishimoto A, Muramatsu I, Miwa S : Endothelin type B receptor-induced sustained Ca^{2+} influx involves $G_{q/11}$ /phospholipase C-independent, p38 mitogen-activated protein kinase-dependent activation of Na^+/H^+ exchanger. *J. Pharmacol. Sci.* 113, 276-280, 2010.
 9. Ke-Yong Wang, Akihito Tanimoto, Xin Guo, Sohsuke Yamada, Shohei Shimajiri, Yoshitaka Murata, Yan Ding, Masato Tsutsui, Seiya Kato, Teruo Watanabe, Hiroshi Ohtsu, Ken-Ichi Hirano, Kimitoshi Kohno, and Yasuyuki Sasaguri Histamine deficiency decreases atherosclerosis and inflammatory response in ApoE-KO mice independently on serum cholesterol level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* in press
 10. Fan YY, Hu WW, Dai HB, Zhang JX, Zhang LY, He P, Shen Y, Ohtsu H, Wei EQ, Chen Z. Activation of the central histaminergic system is involved in hypoxia-induced stroke tolerance in adult mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 305-14, 2011
 11. Gong YX, Shou WT, Feng B, Zhang WP, Wang HJ, Ohtsu H, Chen Z. Ameliorating effect of histamine on impairment of cued fear extinction induced by morphine withdrawal in histidine decarboxylase gene knockout mice. *Acta Pharmacol Sin* 31, 1431-1437, 2010
 12. 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
 13. Noriyasu Hirasawa, Yoshiaki Goi, Rina Tanaka, Kenji Ishihara, Hiroshi Ohtsu, Kazuo Ohuchi. Involvement of prostaglandins and histamine in nickel wire-induced acute inflammation in mice. *J Biomed Mater Res A* 95, 1306-1311, 2010
 14. Masahiro Seike, Kanako Furuya, Momoyo Ohmura, Kumiko Watanabe, Hiroshi Ohtsu. Histamine H4 receptor antagonist ameliorates chronic allergic contact dermatitis induced by repeated challenge. *Allergy* 65, 319-326, 2010
 15. Enhancement of nickel elution by lipopolysaccharide-induced inflammation. Tanaka, R., Goi, Y., Ishihara, K., Ueda, K., Narushima, T., Ohtsu, H., Hiratsuka, M., Hirasawa, N. *J. Derm. Sci.* (in press)
 16. Assessment of the release of nickel from biomaterials in vivo and in vitro: enhancement by lipopolysaccharide. Tanaka, R., Goi, Y., Ishihara, K., Ueda, K., Narushima, T., Ohtsu, H., Ohuchi, K., Hiratsuka, M., Hirasawa, N. *Inflam. Regene.* (in press)
 17. Induction of thymic stromal lymphopoietin

- by chemical compounds in vivo and exacerbation of allergy. Sato, N., Ishihara, K., Hiratsuka, M., Hirasawa, N. *Inflam. Regene.* (in press)
18. Salicylate restores transport function and anion exchanger activity of missense pendrin mutations. Ishihara, K., Okuyama, S., Kumano, S., Iida, K., Hamana, H., Murakoshi, M., Kobayashi, T., Usami, S., Ikeda, K., Haga, Y., Tsumoto, K., Nakamura, H., Hirasawa, N., Wada, H. *Hearing Research* 270: 110-118 (2010)
 19. Kinetic of 6-thioxanthine metabolism by allelic variants of xanthine oxidase. Kudo, M., Sasaki, T., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M. *Drug Metabo. Pharmacokinet.* 25: 361-366 (2010)
 20. Functional characterization of genetic polymorphisms identified in the promoter region of the xanthine oxidase gene. Kudo, M., Sasaki, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M. *Drug Metabo. Pharmacokinet.* 25: 599-604 (2010)
 21. Functional characterization of 26 CYP2B6 allelic variants (CYP2B6.2-CYP2B6.28, except CYP2B6.22). Watanabe, T., Sakuyama, K., Sasaki, T., Ishii, Y., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M. *Pharmacogenet. Genom.* 20: 459-462 (2010)
 22. Involvement of prostaglandins and histamine in Nickel wire-induced acute inflammation in mice. Hirasawa, N., Goi Y., Tanaka, R., Ishihara, K., Ohtsu, H., Ohuchi, K. *J. Biomedical Materials Research Part* 93A: 1306-1311 (2010)
 23. Nakamura M, Tokura Y : Expression of Snail1 in the fibrotic dermis of postmenopausal frontal fibrosing alopecia : possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition and a review of the Japanese patients. *Br J Dermatol* 162 : 1152-1154, 2010.
 24. Nakamura M, Tokura Y : Expression of SNAI1 and TWIST1 in the eccrine glands of systemic sclerosis patients : possible involvement of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis. *Br J Dermatol* (in press) .
 25. 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* 116 : 1757-66, 2010.
 26. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Peripheral blood T cell fluctuation in psoriatic patients treated with combination therapy of calcipotriol and betamethasone butyrate propionate ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010. (Epub ahead of print).
 27. 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.
 28. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J-I, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y : The mandatory role of IL-10-producing and OX40L-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 84 : 5670-5677, 2010.
 29. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y : FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177 : 1881-1887, 2010.
 30. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K : Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126 : 408-410, 2010.
 31. 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.
 32. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Tokura Y : Cholinergic urticaria studies on the

- muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 130 : 2683-2686, 2010.
33. 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. *J Invest Dermatol*. 2010. (in press)
 34. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y : Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2010. (in press)
 35. Bito T, Izu K, Tokura Y : Evaluation of toxicity and Stat3 activation induced by hydrogen peroxide exposure to the skin in healthy individuals. *J Dermatol Sci*.58(2) : 157-9, 2010.
 36. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C. Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. *Exp Dermatol*. 19(7) : 654-60, 2010.
 37. Bito T, Sumita N, Ashida M, Budiyo A, Ueda M, Ichihashi M, Tokura Y, Nishigori C : Inhibition of epidermal growth factor receptor and PI3K/Akt signaling suppresses cell proliferation and survival through regulation of Stat3 activation in human cutaneous squamous cell carcinoma. *J Skin Cancer* (in press).
 38. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Matsuoka H, Kubo A, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K : Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with *Dermatophagoides pteronyssimus* extract. *Am J Pathol* 176 : 2385-2393, 2010.
 39. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K : Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120 : 883-893, 2010.
 40. Nakamura M, Tokura Y : Superficial angiomyxoma on the scrotum of a child. *Ped Dermatol* (in press)
 41. Nakamura M, Tokura Y : Congenital onychodysplasia of the index finger in a child with meconium aspiration syndrome. *Int J Dermatol* (in press)
 42. Nakamura M, Sugita K, Tokura Y : A novel missense mutation in the *TRPS1* gene in a case of trichorhinophalangeal syndrome type I (TRPS1) with fish-like malodour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24 : 358-359, 2010.
 43. Nakamura M, Tokura Y : A novel missense mutation in tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with high serum interleukin (IL)-22. *Eur J Dermatol* 20 : 508-509, 2010.
 44. Nakamura M, Tokura Y : Multiple pilomatricomas in association with 21-hydroxylase deficiency. *Ped Dermatol* 27 : 417, 2010.
 45. Nakamura M, Fukamachi S, Tokura Y : Acute onset disseminated superficial porokeratosis associated with exacerbation of diabetes mellitus due to development of anti-insulin antibodies. *Dermatoendocrinol* 2 : 17-18, 2010.
 46. Nakamura M, Tokura Y : Systemic cholesterol embolization syndrome in a patient positive for anti-cardiolipin antibody. *Dermatoendocrinol* (in press)
 47. Nakamura M, Tokura Y : Methylmalonic aciduria presenting with recurrent multiple molluscum contagiosum lesions. *Dermatoendocrinol* (in press)
 48. Nakamura M, Sugita K, Tokura Y : Expression of Snail1 in the vimentin-expressing squamous cell carcinoma mimicking atypical fibroxanthoma : possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24 : 1365-1366, 2010.
 49. Kobayashi M, Tokura Y : Downmodulatory effects of cetirizine and levocetirizine on

- cytokine/chemokine production and CD54 expression in keratinocytes. *J Dermatol.* (in press).
50. Yoshiki R, Nakamura M, Tokura Y : Drug eruption induced by IL-6 receptor inhibitor tocilizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24 : 495-6, 2010. Epub 2009 Sep 14.
 51. Kabashima R, Hino R, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Ohyama B, Hashimoto T, Tokura Y : Epidermolysis bullosa acquisita associated with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 90 : 314-316, 2010.
 52. Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
 53. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Yoshiki R, Hino R, Nakamura M, Shiraishi M, Tokura Y : Ectopic extramammary Paget's disease : case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 90 : 502-505, 2010.
 54. Sawada Y, Yoshiki R, Kawakami C, Fukamachi S, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y : Valsartan-induced drug eruption followed by CD30+ pseudolymphomatous eruption. *Acta Derm Venereol* 90 : 521-522, 2010.
 55. Sawada Y, Sugita K, Kabashima R, Hino R, Nakamura M, Koga C, Tokura Y : CD8+ CD56+ mycosis fungoides with an indolent clinical behaviour: case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 90 : 525-526, 2010.
 56. Sawada Y, Bito T, Kawakami C, Shimauchi T, Nakamura M, Tokura Y : Erosive pustular dermatosis of the scalp and leg associated with myasthenia gravis : A possible pathogenetic role for neutrophil-stimulating cytokines and chemokines. *Acta Derm Venereol* 90 : 652-653, 2010.
 57. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Haruyama S, Kabashima R, Sugita K, Kobayashi M, Tokura Y : Chondrodermatitis of the auricle in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* (in press)
 58. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y : Epileptic seizures and cholinergic urticaria with generalized hypohidrosis or anhidrosis. *Eur J Dermatol* (in press)
 59. Sawada Y, Mori T, Nakashima D, Nakamura M, Tokura Y : Necrobiosis lipoidica of the scrotum. *Eur J Dermatol* (in press)
 60. Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y : Multiple fixed drug eruption caused by pazufloxacin. *Acta Derm Venereol* (in press)
 61. Ohmori S, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia occurring on the penis. *Eur J Dermatol* 20 : 545-546, 2010.
 62. Fueki H, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y : Acquired poikiloderma associated with primary biliary cirrhosis. *Eur J Dermatol* (in press)
 63. Fukamachi S, Kimura T, Kobayashi M, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Palmar pseudolymphoma associated with herpes simplex infection. *J Cutan Pathol* 37 : 808-811, 2010.
 64. Fukamachi S, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y : Cutaneous pseudolymphoma due to benidipine hydrochloride with massive infiltration of eosinophils. *J Dermatol.* 2010 (in press)
 65. 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 : 137-40, 2010.
 66. Haruyama S, Sugita K, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y : Development of a Prominent Granulomatous Eruption after Interferon- γ Therapy in a Patient with Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol* 90 : 190-191, 2010.
 67. Haruyama S, Sugita K, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y : Spinal cord compression presumably due to metastasized cutaneous squamous cell carcinoma to the thoracic spine. *J UOEH* 32 : 155-159, 2010.
 68. Yoshizawa M, Sugita K, Haruyama S, Yoshiki R, Hino R, Bito T, Nakamura M, Tokura Y : Schwannomatosis presenting

- with large subcutaneous and retroperitoneal tumours : report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* (in press).
69. Koga C, Sugita K, Kabashima K, Matsuoka H, Nakamura M, Tokura Y : High responses of peripheral lymphocytes to mosquito salivary gland extracts in patients with Wells' syndrome. *J Am Acad Dermatol* 63 : 160-161, 2010.
 70. Ine K, Kabashima K, Koga C, Kobayashi M, Tokura Y : Eruptive generalized granuloma annulare presenting with numerous micropapules. *Int J Dermatol* 49 : 104-105, 2010.
 71. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y : Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with Th2 cytokine inhibitor suplatast tonsilate. *J Dermatol* 2010. (in press)
 72. Bito T, Kawakami C, Shimajiri S, Tokura Y. Generalized eruptive xanthoma with prominent deposition of naked chylomicrons: evidence for chylomicrons as the origin of urate-like crystals. *J Cutan Pathol* 37 : 1161-3, 2010.
 73. Tanizaki H, Matsumura Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K : A case of suppurative granuloma induced by insulin injection. *Acta Derm Venereol* 90 : 541-542, 2010.
 74. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K : A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors : cause and effect??. *Clin Exp Dermatol* (in press)
 75. Park K, Mori M, Nakamura M, Tokura Y : Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol* (in press).
 76. Komune N, Hara T, Tamae A, Izu K, Tokura Y, Joe AK, Masuda M : A case of laryngeal carcinoma in a young adult with dyskeratosis congenita. *Int J Clin Oncol* (in press).
 77. Nishitani N, Bito T, Ikeda T, Tokura Y, Nishigori C : Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol* 37 : 770-772, 2010.
 78. 藤山俊晴, 渡邊佑子, 橋爪秀夫. 【薬疹-2010】 臨床例 皮膚浸潤 CD4 陽性細胞中に HHV-6 抗原を証明しえた drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS). 皮膚病診療 32 巻 8 号:891-94, 2010.
 79. 川村哲也, 山本真由美, 藤山俊晴, 伊藤泰介, 橋爪秀夫, 深水秀一. 術後 15 年後に発症した悪性黒色腫. 臨床皮膚科 64 巻 12 号 951-955, 2010.
 80. 金林純子, 櫻田和美, 橋爪秀夫. スポロトリコーシスの 1 例 Visual Dermatology 10 巻 1 号: 74-75, 2011.
 81. Hashizume H, Hansen A, Poulsen LK, Thomsen AR, Takigawa M, Thestrup-Pedersen K. In vitro propagation and dynamics of T cells from skin biopsies by methods using interleukins-2 and -4 or anti-CD3/CD28 antibody-coated microbeads. *Acta Derm Venereol* 90:468-73, 2010.
 82. Ito T, Hashizume H, Takigawa M. Contact immunotherapy-induced Renbok phenomenon in a patient with alopecia areata and psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 20:126-7, 2010.
 83. Suda T, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K, Toyoshima M, Koshimizu N, Suganuma H, Shirai T, Hashimoto D, Inui N, Colby TV, Chida K. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Respir Med* 104:1527-1534, 2010.
 84. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. 2010. Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* 184: 2729-35
 85. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic

- cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
86. Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M. 2010 (in press). Upregulation of Aquaporin-3 Is Involved in Keratinocyte Proliferation and Epidermal Hyperplasia. *J Invest Dermatol*
 87. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010 (in press). Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*
 88. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y. 2010. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 184: 5670-7
 89. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
 90. 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, Kabashima K. 2010. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
 91. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
 92. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7
 93. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
 94. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. 2010. 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
 95. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K. 2010. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with Dermatophagoides pteronyssinus extract. *Am J Pathol* 176: 2385-93
 96. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor. *J Dermatol Sci* 61: 79-81
 97. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50

98. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets* 11: 1605-13
99. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 4: 85-9

2) 総説論文、著書

総説論文

1. Tokura Y : Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58 : 1-7, 2010.
2. Nakamura M, Tokura Y : Pathogenesis of alopecia areata : why does alopecia areata develop in a round pattern? *Exp Dermatol* (in press). 著書 : Robin L. Thurmond(編者), **Histamine in inflammation Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 709 1st Edition, 2011, XVIII, 144 p. ISBN: 978-1-4419-8055-7** (タイトル) ,Landes Bioscience (出版社) Austen Texas, A chapter “Histamine synthesis and lessons learned from histidine decarboxylase deficient mice.” written by Hiroshi Ohtsu in press (ページはまだ不詳) (2011) April 28 出版予定
3. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K : Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs : Recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Current Drug Targets* (in press).
4. 古川福実, 伊豆邦夫, 橋爪秀夫. 【小児の発疹の診かた】 川崎病にみられる発疹. *小児内科* 42 巻 1 号:93-98, 2010. 橋爪秀夫.
5. 橋爪秀夫. 【薬剤アレルギーの診断と治療の進歩】 重症薬疹の治療. *臨床免疫・アレルギー科* 53 巻 3 号:292-300, 2010.

6. 橋爪秀夫. 薬疹はどうして起こるか 薬疹発症メカニズムの不思議. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology* 4 巻 2 号:67-75, 2010.
7. 橋爪秀夫. *derm@tology* モルトリンフォーマ. 皮膚アレルギーフロンティア 8 巻 2 号:128, 2010.
8. 増悪化アレルギー性皮膚炎症におけるヒスタミンの役割. 平澤典保、大内和雄、YAKUGAKU ZASSHI 131: 179-184 (2011)

3) 書籍

1. 橋爪秀夫. 皮膚悪性リンパ腫. 山口徹、福井次矢、北原光夫(編) 今日の治療指針 2011 医学書院 東京, 2011 年
2. 橋爪秀夫. 湿疹(アトピー性皮膚炎・接触皮膚炎). 泉 孝英(編) ガイドライン外来診療 2010 日経メディカル開発 東京, 2010 年
3. 橋爪秀夫. 貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎. 瀧川雅浩、渡辺晋一(編) 皮膚疾患最新の治療 2011-2012 南江堂 東京, 2011 年

2. 学会発表

1) 国際学会

1. Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, Yagita H, Okumura K, Ogasawara K. CD8 α^+ CD α use Tim-3 for phagocytosis of dying cells and cross-presentation. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug. 2010.
2. Kawano M, Nakayama M, Ogasawara K. Specific T cells increased by metal allergy. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug. 2010.
3. 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
4. Nishiya T, Maekawa S, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S : The lifetime of iNOS is regulated by the SPRY domain-containing SOCS box protein family linking iNOS to the elongin BC-Cul5-Brx2 E3 ubiquitin ligase complex. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (NO2010), Kyoto, Japan, June 14-18, 2010.
 5. Horinouchi T, Higa T, Aoyagi H, Asano H, Nishiya T, Nishimoto A, Miwa S : Molecular mechanism of ETAR-operated Ca²⁺ entry via TRPC channels and visualization of homo- and heteromeric TRPC3/6 interaction in living cells using BiFC, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, Copenhagen, Denmark, July 17-23, 2010.
 6. Nishiya T, Maekawa S, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, Miwa S : The SPRY domain-containing SOCS box protein family regulates the lifetime of iNOS by linking iNOS with elongin BC-Cul5-Rbx2 E3 ubiquitin ligase complex. The 14th International Congress of Immunology (ICI2010), Kobe, Japan, August 22-27, 2010.
 7. An exacerbated allergic dermatitis model in mice and participation of histamine. Hirasawa, N. 2010 *International Symposium on New Drug Development (Cheondju, Korea, Nov. 17, 2010)*
 8. Tokura Y : Psoriasis and Th17-mediated skin diseases. Shanghai Immunodermatology Forum. Shanghai, 2010.
 9. Tokura Y : Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. 35th Annual Meeting of Japanese Society of Dermatology, Wakayama, 2010.
 10. Tokura Y: The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). 5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas. 2011.1.15. Berlin.
 11. Nakamura M, Kimura H, Tokura Y : Increased expression of activation-induced cytidine deaminase in chronic active Epstein-Barr virus infection leads to neoplastic development. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 12. Nakamura M, Tokura Y : Epithelial-mesenchymal transition in skin fibrosis and tumor formation. The 40th European Society of Dermatology Research Annual Meeting, Budapest, 2010.
 13. Nakamura M, Tabata Y, Tokura Y : Controlled delivery of T-box21 (T-bet) small interfering RNA (siRNA) using cationized gelatin ameliorates autoimmune alopecia (alopecia areata) in a C3H/HeJ mouse model. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 14. Nakamura M, Tokura Y : New approach for a hair follicle regeneration using mouse induced pluripotent stem cells. The 6th World Congress of Hair Research, Cairns, 2010.
 15. Kobayashi M, Sakabe J, Nakamura M, Tokura Y : Spicular form titanium dioxide induces IL-1 alpha /beta production of keratinocytes. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 16. Mori T, Kabashima K, Kuroda E, Sakabe J, Fukamachi S, Kobayashi M,

- Nakajima S, Nakano K, Tanaka Y, Yamashita S, Tokura Y : Inhibition of immediate and late-phase cutaneous reactions by blockade of D1-like dopamine receptors. 14th International Congress of immunology, Kobe, 2010.
17. Mori T, Park K, Nakamura M, Tokura Y : Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo : The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, 2010.
 18. Mori T, Kabashima K, Sakabe JI, Kuroda E, Fukamachi S, Kobayashi M, Nakajima S, Nakamura M, Tokura Y : Inhibition of immediate and late-phase cutaneous reactions by blockade of D1-like dopamine receptors. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 19. 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. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 20. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Iijima M, Hashimoto K, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: A novel role of the distribution of plasmacytoid dendritic cells for HHV-6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 21. Kabashima R, Nakamura M, Sakabe J, Fukamachi S, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nomura Y, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y : The intrinsic type of atopic dermatitis shows normal barrier function, lack of filaggrin mutations, high percentage of Th1 cells, and high frequency of metal allergy compared to the extrinsic type. The 70th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Atlanta, 2010.
 22. Kabashima R, Nakamura M, Sakabe J, Fukamachi S, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nomura Y, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y : Barrier function-based immunological differences between extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 23. Sawada Y, Hino R, Hama K, Nakamura M, Tokura Y : Classification of skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) useful for staging and predictive for prognosis. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, 2010.
 24. Sawada Y, Hino R, Hama K, Nakamura M, Tokura Y. Classification of skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) useful for staging and predictive for prognosis. Annual meeting Cutaneous Lymphoma Foundation/International Society for Cutaneous Cell Lymphoma Symposium. Atlanta, 2010.
 25. Sawada Y, Hino R, Hama K, Nakamura M, Tokura Y. Classification of skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) useful for staging and predictive for prognosis.

- American Dermato-Epidemiology Network Annual meeting, Atlanta, 2010.
26. Sawada Y, Hino R, Hama K, Nakamura M, Tokura Y. Classification of skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) useful for staging and predictive for prognosis. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 27. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Heparin serves as a natural stimulant of inflammasome and exacerbates the symptoms of TRAPS. The 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, 2010.
 28. Ohmori S, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia occurring on the penis : case report and literature review. The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, 2010.
 29. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y : Study on heparin as a natural stimulant of inflammasome. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 30. Sakabe J, Kuroda E, Tokura Y : PI3-kinase pathway regulates antigen-induced type2 cytokine production from basophils. 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010.
 31. Sakabe J, Kuroda E, Nakamura M, Tokura Y : The mandatory role of PI3-kinase pathway in IL-4 and IL-13 production by basophils stimulated with IgE and antigen. 40th European Society of Dermatological Research (ESDR) Meeting, Helsinki, 2010.
 32. Sakabe J, Kuroda E, Nakamura M, Tokura Y : The role of basophil-derived Th2 cytokines in super late phase reaction in vivo. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010.
 33. Bito T, Kabashima R, Fukamachi S, Yoshiki R, Hino R, Mori T, Nishigori C, Tokura Y : Association of autologous sweat allergy and metal allergy with the intrinsic type of atopic dermatitis. SID Annual Meeting, Atlanta, 2010.
 34. Bito T, Kabashima R, Hino R, Mori T, Horikawa T, Hirasawa N, Tokura Y, Nishigori C : Analysis of autologous sweat in atopic dermatitis patients with sweat allergy and/or metal allergy. The First Eastern Asia Dermatology Congress (EADC), Fukuoka, 2010.
 35. K Kabashima. Role of T cell subsets in the development of atopic dermatitis. LIAI Immunology Symposium, Tokyo, Dec. 2010
 36. K Kabashima. Helper T cell subsets in atopic eczema. New Trends in Allergy VII and 6th Georg Rajka Symposium. In Munich, Germany, July 2010
 37. K Kabashima. Recent advances in the mechanism of contact dermatitis. The 28th Annual meeting of the Korean Society for Contact Dermatitis and Skin. Seoul, Korea, June 2010

2) 国内学会

招待講演、シンポジウム

1. 平澤典保 マスト細胞とTSLP シンポジウム「秋の夜長とマストセル」第14回日本ヒスタミン学会 (2010年10月24-25日、川崎)
2. 平澤典保 ステロイド薬の基礎 シンポジウム「アレルギー疾患の薬物治療に役立つ

- 基礎薬理学」第22回日本アレルギー学会春季臨床大会（2010年5月9-10日、京都）
3. 平澤典保増悪化アレルギー性皮膚炎症におけるヒスタミンの役割 シンポジウム「アレルギー疾患におけるヒスタミン研究の新展開」第130年会日本薬学会（2010年3月28-30日、岡山）
 4. 大津 浩「W1-1 生体内イオン化金属の定量と金属アレルギーにおけるヒスタミンの役割」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会（招待講演）ワークショップ1 金属アレルギーの発症メカニズムと対策東京国際フォーラム 2010年11月25~27日（発表25日）
 5. 小笠原康悦、鈴木隆二「W1-4 金属アレルギー動物モデルを用いたT細胞解析」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会（招待講演）ワークショップ1 金属アレルギーの発症メカニズムと対策東京国際フォーラム 2010年11月25~27日（発表25日）

一般講演

1. 田巻佑一郎、新井富生、相村春彦、佐々木崇光、平澤典保、平塚真弘 薬物代謝酵素遺伝子多型と肺がんリスクとの関連 第49回日本薬学会東北支部大会（2010年10月24日、郡山）
2. 青島有佑、上田恭介、大津浩、成島尚之、小笠原康悦、平澤典保 金属系材料のマウス皮下における腐食挙動 日本金属学会第147回大会（2010年秋期）（2010年9月25~27日、札幌）
3. 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 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 日本薬学会第129年会（京都、2009年3月26-28日）
4. 堀之内孝広、比嘉綱己、青柳裕之、鈴木裕之、西屋禎、西本新、三輪聡一：cAMP/PKA系によるエンドセリンA型受容体作動性TRPC6チャネルの抑制性機能制御、第61回日本薬理学会北部会、札幌2010年9月10日。
5. 西屋禎、前川聡、松本一馬、藤室雅弘、小笠原康悦、上原孝、三輪聡一：Elongin B/C、Cul5、Rbx2、及びSPRY domain-containing SOCS box protein (SSB) により構成されるE3ユビキチンリガーゼ複合体 (ECS-SSB) は誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の分解制御システムである、第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010年12月7~10日。
6. 西屋禎、前川聡、松本一馬、堀之内孝広、藤室雅弘、小笠原康悦、上原孝、三輪聡一：iNOS regulation by the SPRY domain- and SOCS box-containing proteins (SPSBs) in macrophages、第84回日本薬理学会年会、横浜、2011年3月22~24日。
7. 青島有佑、上田恭介、大津浩、成島尚之、東北大加齢研 小笠原康悦、東北大薬 平澤典保「金属系材料のマウス皮下における腐食挙動」日本金属学会 第147回大会（2010年秋期）北海道大学 2010年9月25~27日（発表26日）
8. 川野光子、武田加奈、中山勝文、熊谷賢一、小林浩、鈴木隆二、小笠原康悦 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
9. 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 コモンマーモセット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2009.12.2-4
10. 橋爪秀夫：薬疹の検査指針とその読み方 第109回日本皮膚科学会総会、大阪、平成22年4月17日
11. 橋爪秀夫、小豆澤宏明：薬疹に関する情報収集および提供を目的とした網羅的な情報データベースの構築 第40回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 広島、平成22年12月10日。
12. 伊藤泰介、金林純子、秦まき、橋爪秀夫：膿疱性乾癬患者に対するインフリキシマブ投与において生じたinfusion reaction

の1例 第25回日本乾癬学会学術大会 宇
部, 平成22年9月4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特願2010-146262 TSLPを恒常的に高発現す
る細胞、および前期細胞を利用したTSLP調節
剤のスクリーニング方

II. 分担研究報告