

Fig. 1. 蚊アレルギー性癢痒反応への FSLLRV-NH<sub>2</sub> の効果

FSLLRV-NH<sub>2</sub> の局所投与により用量依存的に蚊アレルギー性癢痒反応が抑制された。\**p*<0.05

VH: saline

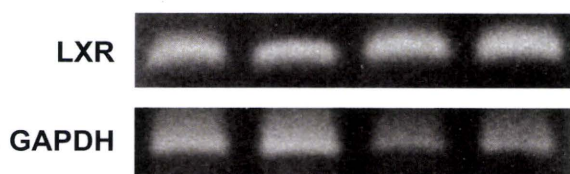


Fig. 2. CD4 陽性 T 細胞における LXR mRNA の発現  
感作マウス皮膚より単離した CD4 陽性 T 細胞に LXA<sub>4</sub> 受容体 (LXR) mRNA が発現していた。

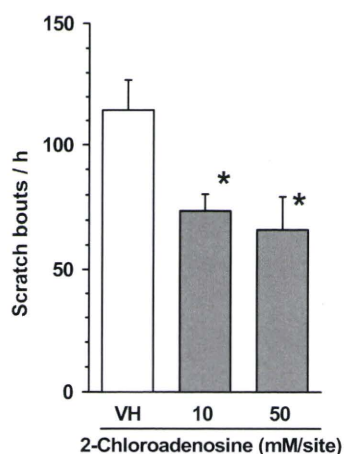


Fig. 3. 蚊アレルギー性癢痒反応への 2-chloroadenosine の効果

2-Chloroadenosine の局所塗布により用量依存的に蚊アレルギー性癢痒反応が抑制された。\**p*<0.05

VH: ethanol

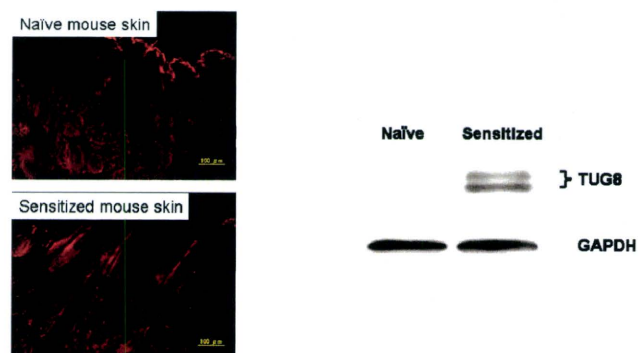


Fig. 4. 感作 (sensitized) 及び非感作健常 (naive) マウス皮膚における好塩基球の発現分布とウエスタンブロッティング

好塩基球特異的抗体 (抗 TUG8 抗体) を用いて染色したところ、感作マウス皮膚で免疫陽性細胞が認められた。タンパクレベルも明らかに感作マウスで増加していた。

## 新規痒痒症モデルマウスの確立と痒みの評価

研究分担者 梶島健治 京都大学医学研究科皮膚科学 准教授

**研究要旨：** 近年アトピー性皮膚炎発症の原因の一つにフィラグリン遺伝子異常があることが解明され、バリア機能破綻による免疫系への影響を解明することが重要課題となっている。そこで、皮膚炎の発症機序を解明するために、フィラグリン遺伝子に変異を有する flaky tail マウスを用いて新規マウス皮膚炎モデルの確立を試みた。flaky tail マウスにバリア破壊刺激を行わずにダニ抗原を塗布することにより皮膚炎、高 IgE、バリア破綻、重度の皮膚痒痒を呈する新規マウスモデルを確立した。本モデルを用いる事により、皮膚痒痒の治療効果などを検討する上でのツールとなる可能性があると考えられる。

### A. 研究目的

皮膚痒痒症を評価する上で、より生理的条件下に近いマウスモデルの確立は、今後新規薬剤の評価を行ったりする上で重要なツールとなり得る。アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis; AD) はバリア破壊、免疫・アレルギーの制御異常、痒み過敏などの様々な要素により誘導される。近年フィラグリン遺伝子異常に伴うバリア異常が AD の発症に関与していることが明らかになったが、マウスモデルの確立や、そのマウスを用いた痒みの評価系は確立されていない。そこで、ヒトアトピー性皮膚炎の原因遺伝子として知られるフィラグリン遺伝子に変異を有する flaky tail マウスを用いた新規マウス皮膚炎モデルの確立と痒みの定量的評価系を築くことを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

バリア機能の維持に重要な役割を果たすフィラグリンの発現が低下した flaky tail マウスにおいて、バリア破壊を行わずにダニ抗原を耳介や背部に塗布し、臨床症状、耳介腫脹反応、組織学的所見を検証した。コントロールには C57BL/6 マウスを用いた。

#### (倫理面への配慮)

組換え DNA 実験は、遺伝子組換え生物などの使用の規制による生物多様性の確保に関する法律と京都大学組換え DNA 実験安全管理規定に従って行う。

マウスを使用する実験は、ヘルシンキ宣言に従い、日本実験動物協会が定める「実験動物の

飼養及び保管などに関する基準」に記載されている方法により、また、京都大学動物実験及び飼育倫理審査にて承認されたプロトコール（承認番号 080150）に則り遂行する。遺伝子改変動物の取り扱いにおいては、第二種使用等拡散防止措置確認申請を行い、そのプロトコールに従って研究を遂行する。

### C. 研究結果

flaky tail (*ft/ft*) マウスにダニ抗原を耳介周囲に反復塗布していくと耳介腫脹、scratching 回数の増加、耳介・顔面のびらんなどを認め、さらに病理組織において炎症細胞の強い浸潤を認めた。さらに、flaky tail マウスでは血清 IgE 値の上昇、経皮水分蒸散量 (TEWL) の上昇を認め、バリア機能の低下をみとめた。これらの所見は C57BL/6 マウスにおける同様の処置では認められなかった (図 1)。

皮膚搔破行動を Sclaba Real (Noveltec) をもちいて観察した。このマウスは、皮膚搔破行動が著明に亢進していた (図 2)。

### D. 考察

flaky tail マウスにバリア破壊を行わずにダニ抗原を塗布するのみで皮膚炎を発症した。この反応は C57BL/6 マウスでは認められないことより、flaky tail マウスが外来抗原刺激に対して皮膚炎を誘導しやすい状態にあることを示唆するため、アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患モデルマウスとしての可能性を呈した。

また、本マウスでは、搔破行動の亢進も認められた。したがって、今後、痒みを制御する薬剤の効果の判定、痒みのメカニズムの解明など、様々な領域に応用できる可能性がある。

#### E. 結論

Filaggrin 遺伝子に異常を有する flaky tail マウスにおいて、ダニ抗原を塗布することにより、皮膚炎や痒みを誘発することが明らかとなった。本モデルマウスは今後薬剤の評価など多方面において有用なツールとなることが期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (\*: corresponding author)

###### 1) 原著論文

- ① 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
- 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 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*
- ④ 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

- ⑤ 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
  - ⑥ 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
  - ⑦ 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
  - ⑧ 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
  - ⑨ 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
- ##### 2. 学会発表
- ① K Kabashima. Role of T cell subsets in the development of atopic dermatitis. LIAI Immunology Symposium, Tokyo, Dec. 2010
  - ② K Kabashima. Helper T cell subsets in atopic eczema. New Trends in Allergy VII and 6<sup>th</sup> Georg Rajka Symposium. In

Munich, Germany, July 2010

- ③ K Kabashima. Recent advances in the mechanism of contact dermatitis. The 28<sup>th</sup> Annual meeting of the Korean Society for Contact Dermatitis and Skin. Seoul, Korea, June 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当せず

図1：マウス皮膚炎モデルの確立

flaky tail マウス ( $Flg^{ft}$ ) にダニ抗原 (Dp) を塗布すると皮膚炎を生じる。

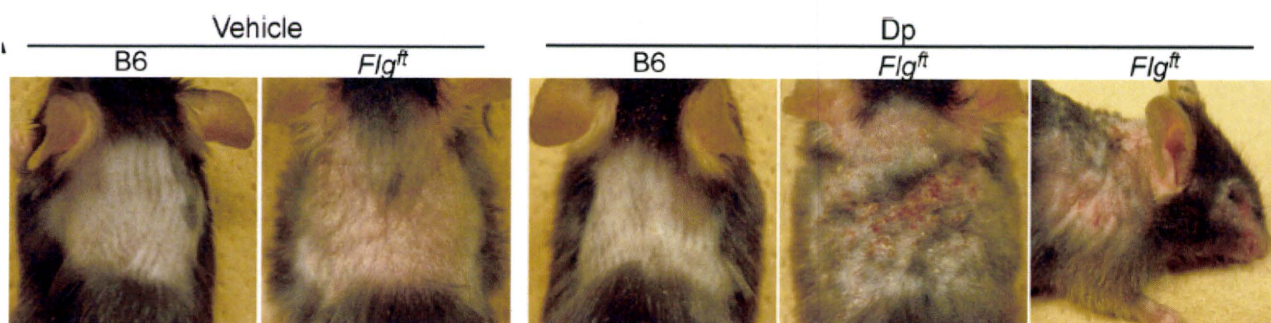
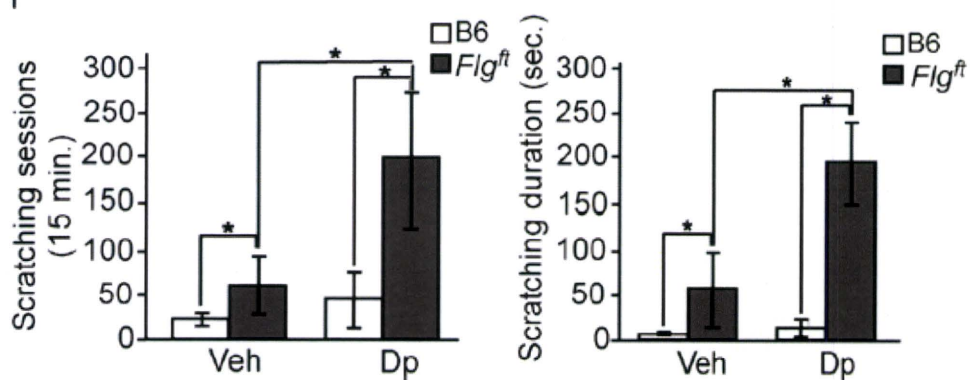


図2：flaky tail マウスにダニ抗原を塗布した後の、搔破行動（回数と1 session に有する時間）の解析



## ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化状態の検討

研究分担者 佐藤貴浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授  
高山かおる 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 講師  
研究協力者 伊藤勇一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 大学院生  
横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

**研究要旨：** 炎症反応における好塩基球の役割の重要性が近年注目されている。24 疾患、136 症例の皮膚疾患における好塩基球浸潤を検討した。痒疹、持続時間の長い蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑、虫刺症、疥癬、白癬などにおいて病変部への顕著な好塩基球浸潤が確認された。尋常性天疱瘡、乾癬、強皮症、全身性エリテマトーデス、肥満細胞症、腫瘍性病変にはみられなかった。また末梢血中の好塩基球における CD203c 発現をフローサイトメトリー法で観察したところ、痒疹や蕁麻疹患者において発現上昇が確認され、好塩基球が活性化状態にあることがわかった。

### A. 研究目的

好塩基球は肥満細胞との類似点が多い細胞であり、高親和性 IgE 受容体を発現してヒスタミンなどを分泌する。好塩基球は主に血液中に存在し、一方、肥満細胞は末梢組織に広く分布している。好塩基球は末梢血白血球の 1% 以下にすぎない細胞であることから、免疫反応やアレルギー性炎症における重要性はほとんど注目されておらず、この点においては肥満細胞とは対照的であった。しかし最近になって IgE 誘導性慢性皮膚炎症の成立に好塩基球が必須であることが示された。また Th2 型免疫反応初期の IL-4 産生源として、さらには抗原呈示細胞としても重要な役割を果たしうることが明らかになっている。好塩基球は一般的な染色ではその存在を確認することが困難であったため、皮膚疾患の病変にどの程度浸潤しているのか全く明らかにされて

いない。昨年に引き続いて種々の皮膚疾患における好塩基球の浸潤や活性化状態について検討した。

### B. 研究方法

24 種類の皮膚疾患（136 例）の生検皮膚を用いて好塩基球浸潤の有無とその程度を免疫組織学的に検討した（表 1）。好塩基球特異抗体として抗 basogranulin 抗体（BB1 抗体）を使用した。また一部の疾患については末梢血好塩基球の CD203C 発現をフローサイトメトリー法で測定し、活性化状態を評価した。

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認をえて行ったものである。

### C. 研究結果

皮膚病変に好塩基球浸潤が目立った疾患は、痒疹（図 1）、水疱性類天疱瘡、持続時間の長

い蕁麻疹、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑などであった。アトピー性皮膚炎では好塩基球浸潤が確認された標本は多かったが、予想に反してその浸潤密度は低かった(図2)。しかしながらダニ抗原貼付24時間後の反応部位では顕著な浸潤が確認された。また浸潤細胞数は少ないが、蕁麻疹や皮膚筋炎の一部で好塩基球を伴う病変がみられた。一方、尋常性乾癬、尋常性天疱瘡、強皮症、全身性エリテマトーデス、および腫瘍性病変周囲に好塩基球浸潤がみられることは稀であった。

また、トコジラミ刺症、疥癬、体白癬病変部では顕著に好塩基球浸潤が確認された。それに対してシュルツェマダニ吸血5日目の病変部の好塩基球浸潤はわずかであった。

好塩基球は概して好酸球浸潤のみられる疾患に多い傾向があるように思われたことから、組織中の好塩基球と好酸球の比を算出した。蕁麻疹や好酸球性膿疱性毛包炎ではほぼ1であるが、アナフィラクトイド紫斑では好塩基球が優位であった。痒疹では症例により値のばらつきが大きく、またアトピー性皮膚炎では好塩基球が好酸球に比して低い傾向にあった。

次に末梢血好塩基球の活性化状態をフローサイトメトリー法で検討したところ、痒疹や皮膚症状発症中の蕁麻疹患者において健常人より高いレベルのCD203C発現が観察された。水疱性類天疱瘡でも高い傾向にあったが統計学的有意差は検出できなかった。アトピー性皮膚炎、アナフィラクトイド紫斑、尋常性乾癬でも有意な活性化はみられなかった。

#### D. 考察

本研究により各種皮膚疾患における好塩基

球の浸潤の有無とその程度が初めて明らかになった。マウスIgE誘導性慢性皮膚炎反応は好塩基球依存性の炎症であるが、その病態と一部類似性のある痒疹や個疹の持続時間の長い蕁麻疹において好塩基球浸潤が顕著にみられたことはこれらの疾患における好塩基球の関与を考える上で興味深い。これら両疾患では末梢好塩基球の活性化も確認された。好酸球性膿疱性毛包炎では好酸球浸潤が主な構成要素とされてきたが、好酸球とほぼ同数の好塩基球浸潤がみられたことは意外な結果である。また疥癬、トコジラミ刺症などで好塩基球がみられた一方で、初期のマダニ刺症ではみられなかったことは、好塩基球が虫刺症や外部寄生虫などにおける獲得免疫に大きく関与している可能性を示唆している。水疱性類天疱瘡やアナフィラクトイド紫斑などで顕著に好塩基球浸潤がみられたことは予測できなかった結果であり、病態にどのようにかかわっているのか今後検討していく価値があると思われる。

#### E. 結論

好塩基球は従来から考えられてきた以上に多くの炎症性皮膚疾患で観察され、また痒疹を含めて一部の疾患では末梢中で活性化をうけている。これらの疾患では今後好塩基球を標的とした治療法の開発が望まれる。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

- ① Yahara H, Satoh T, Miyagishi C, Yokozeki H: Increased expression of

- CRTH2 on eosinophils in allergic skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 75-76, 2010.
- ② Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H. Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin. *Am J Pathol* 176: 227-237, 2010.
- ③ Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H. Indomethacin-induced reduction of CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action. *Acta Derm Venereol* 90: 18-22, 2010.
- ④ Kato K, Satoh T, Tanaka T, Ueda N, Yokozeki H. Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-loke eruptions. *Acta Derm Venereol* 90: 655-656, 2010.
- ⑤ Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-131, 2011.
- ⑥ Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H. Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). *Acta Derm Venereol* (in press) (Corresponding author).
- ⑦ Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. Anaphylactoid purpura in adults associated with odontogenic infection. *Int J Dermatol* (in press).
- ⑧ Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*. 2011 (in press).
- 2 学会発表
- ① Saeki K, Satoh T, Yokozeki H: Collaborative control of  $\alpha(1,3)$  fucosyltransferases-IV and VII for the selectin-dependent initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, 24, August, 2010 (Workshop).
- ② Yamamoto Y, Satoh T, Otani S, Narumiya S, Nakamura M, Yokozeki H: Deficiency of PGD2 signals enhances contact hypersensitivity via promotion of Th17 and Th1 immunity. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, 24, August, 2010 (Workshop).
- ③ Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Yamamoto Y, Matsushima Y, Yokozeki H: Prostaglandin D2 and E2 production from murine basophils. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, 24, August, 2010.
- ④ 伊藤勇一, 佐藤貴浩, 宮岸千夜子, 高山かおる, 横関博雄: 炎症性皮膚疾患における好塩基球の病変部分布及び血中での活性化, 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010/4/16
- ⑤ 伊藤勇一, 佐藤貴浩, 宮岸千夜子, 高山かおる, 横関博雄: 炎症性皮膚疾患における好塩基球の病変部分布及び血中での活性化, 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010/5/8



- ⑥ 宇賀神つかさ, 佐藤貴浩, 金森透, 横関博雄: マウス好塩基球におけるプロスタグランジン産生性の検討 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2010/11/25
- ⑦ 関根理華, 佐伯和美, 佐藤貴浩, 横関博雄: 起痒物質によるマウス搔破行動に対する各種外用薬の効果 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会 東京 2010/11/27
- ⑧ Yamamoto Y, Satoh T, Matsushima Y, Nakamura M, Yokozeki H. Dual functions of PGD2 in chronic skin inflammation mediated by DP and CRTH2. The 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama 2010/12/4
- ⑨ Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. L-selectin ligand synthesis by  $\alpha(1,3)$  fucosyltransferases in basophils is essential for development of chronic allergic inflammation. The 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama 2010/12/4
- ⑩ Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus versus oral lichen planus; detection of causative metals in nail lesions. The 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama 2010/12/3
- ⑪ Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Yokozeki H. IgE-mediated production of prostaglandin D2 and E2 by

basophils. The 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Wakayama 2010/12/3

H 知的財産権の出願・登録状況  
なし

表 1

疾患名	標本数	好塩基球陽性標本数
アトピー性皮膚炎		
病変部	21	13
タニ抗原貼付部位	2	2
痒疹		
慢性痒疹	17	13
亜急性痒疹	8	4
蕁麻疹	10	6
尋常性乾癬	5	0
肥満細胞症	2	0
尋常性天疱瘡	8	1
水疱性類天疱瘡	10	9
薬疹		
多形紅斑型	5	2
Stevens-Johnson 症候群	6	4
中毒性表皮壊死症	2	0
好酸球性膿瘍性毛包炎 (Ofuji's disease)	3	3
アナフィラクトイド紫斑	6	5
水痘・帯状疱疹	3	1
虫刺症(トコジラミ)	1	1
マダニ刺症(シュルツエマダニ)	1	1
疥癬	2	2
体部白癬	1	1
脂漏性角化症	3	0
色素性母斑	4	0
基底細胞癌	3	0
好酸球性筋膜炎	1	0
膠原病		
強皮症	4	0
全身性エリテマトーデス	3	0
皮膚筋炎	5	2
合計	136	-

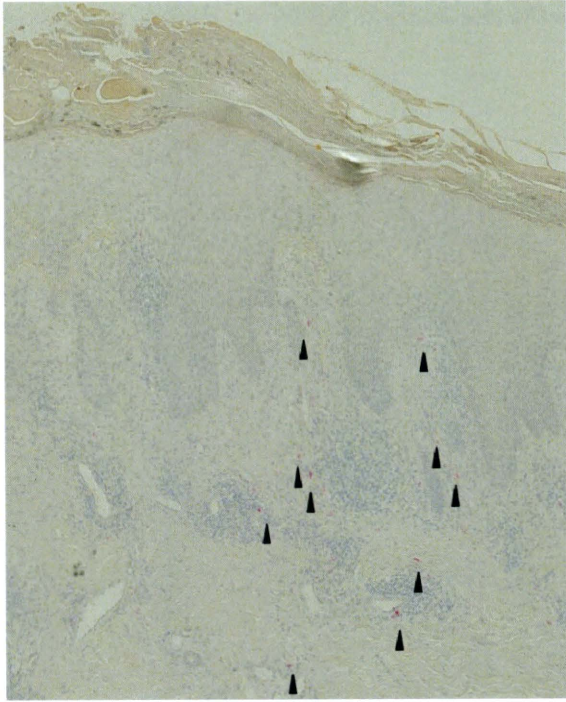
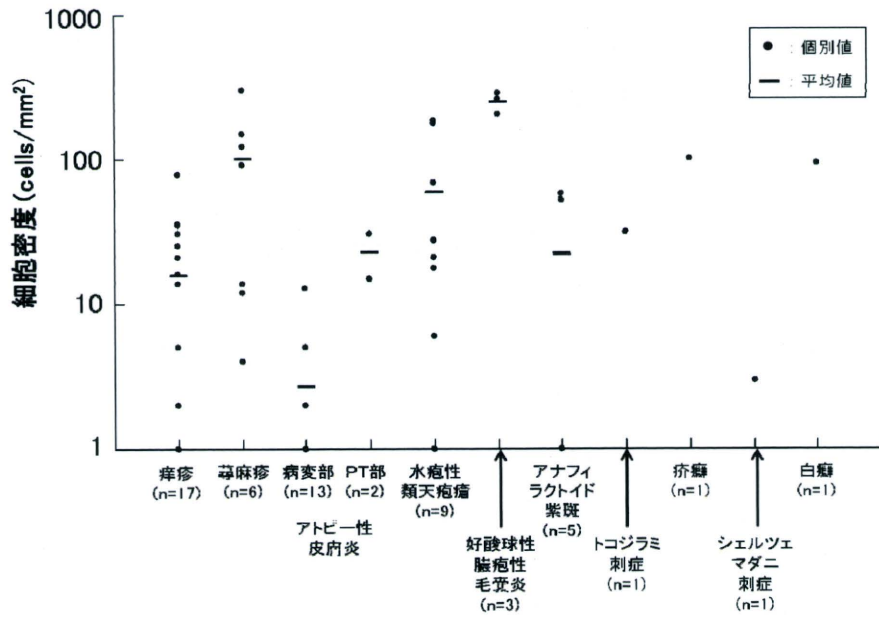


図1: 痒疹病変における好塩基球染色(矢印が好塩基球)

## 図2 種々疾患での皮膚内好塩基球密度



#### IV. 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レイアウト

### 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	出版年	ページ
安東嗣修, 倉石 泰	痒痒行動の評価法.	日本薬理学会. 武田弘志, 辻稔, 赤池昭紀編.	実践行動薬理学	金芳堂	京都	2010	102-112
安東嗣修	皮膚における痒みの発生メカニズム: ケラチノサイトの産生する新規痒み因子と痒み増強因子.	日本薬理学会. 武田弘志, 辻稔, 赤池昭紀編.	実践行動薬理学	金芳堂	京都	2010	242-250

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abd El-Latif MI, <u>Murota H</u> , Terao M, <u>Katayama I</u> .	Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes.	Br J Dermatol.	163	128-37	2010
<u>Andoh T.</u> , Zhang Q., Yamamoto T., Tayama M., Hattori M., Tanaka K., Kuraishi Y.	Inhibitory effects of methanol extract of Ganoderma lucidum on mosquito allergy-induced itch-associated responses in mice.	J.Pharmacol. ci.	114	292-297	2010
Gotoh Y., <u>Andoh T.</u> , Kuraishi Y.	Clonidine inhibits itch-related response through stimulation of $\alpha_2$ -adrenoceptors in the spinal cord in mice.	Eur.J.armacol.	650	215-219	2011
Gotoh Y., Omori Y., <u>Andoh T.</u> , Kuraishi Y.	Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice.	J.Pharmacol. Sci	(in press)		2011
Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, <u>Katayama I</u> .	Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus.	J Dermatol.	37	171-4	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.	J Immunol.	184	2729-35	2010
Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, <u>Katayama I</u> , Hashimoto K.	Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease.	Br J Dermatol.	164	200-3	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	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.	J Allergy Clin Immunol.	125	1154-6 e2	2010
Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, 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.	J Dermatol Sci.	(in press)		2010
Hosoya K, <u>Satoh T.</u> , Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, <u>Yokozeki H.</u>	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy	66	124-131	2011
Igawa K, <u>Satoh T.</u> , <u>Yokozeki H.</u>	Anaphylactoid purpura in adults associated with odontogenic infection.	Int J Dermatol.	50	277-279	2011
Ishikawa, R., Tsujimura, Y., Obata, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and <u>Karasuyama H.</u>	IgG-mediated systemic anaphylaxis to protein antigen can be induced even under conditions of limited amounts of antibody and antigen.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	402	742-746	2010
<u>Karasuyama H.</u> , Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., and Wada, T.	Nonredundant roles of basophils in immunity.	Annu. Rev. Immunol.	29	45-69	2011
<u>Karasuyama H.</u> , Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y., Kawano, Y., and Minegishi, Y.	Nonredundant roles for basophils in immediate- and delayed-onset allergic reactions.	The Open Allergy Journal.	3	73-80	2010
<u>Karasuyama H.</u> , Tsujimura Y., Obata, K., and Mukai, K.	Role for basophils in systemic anaphylaxis.	Chem. Immunol. Allergy	95	85-97	2010
<u>Karasuyama H.</u> , Wada, T., Yoshikawa, S., and Obata, K.	Emerging roles of basophils in protective immunity against parasites.	Trends Immunol.	(in press)		
<u>Katayama I.</u> , Kotobuki Y, Kiyohara E, <u>Murota H.</u>	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.	Mod Rheumatol.	20	123-9	2010
Kato K, <u>Satoh T.</u> , Tanaka T, Ueda N, <u>Yokozeki H.</u>	Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-loke eruptions.	Acta Derm Venereol.	90	655-656	2010
Kira M, <u>Katayama I.</u>	Superimposed linear psoriasis.	J Dermatol.	37	1063-5	2010
Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, <u>Murota H.</u> , Tani M, <u>Katayama I.</u>	A case of disseminated DLE complicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations.	Mod Rheumatol.	21	101-105	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsushima, Y., Kikkawa, Y., Takada, T, Matsuoka, K., Seki, Y., Yoshida, H., Minegishi, Y., <u>Karasuyama, H.</u> , and Yonekawa, H.	An atopic dermatitis-like skin disease with hyper-IgEemia develops in mice carrying a spontaneous recessive point mutation in the Traf3ip2 (Act1/CIKS) gene.	J. Immunol.	185	2340-2349	2010
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, <u>Kabashima K.</u>	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	2010
<u>Murota H</u> , El-latif MA, Tamura T, Amano T, <u>Katayama I.</u>	Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Ngamice.	Int Arch Allergy Immunol.	153	121-32	2010
<u>Murota H</u> , Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki. N, Terao M, Kotobuki Y, <u>Katayama I.</u>	Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases.	Allergol Int.	59	345-54	2010
<u>Murota H</u> , Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, <u>Katayama I.</u>	Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases.	Allergy	65	929-30	2010
<u>Murota H</u> , Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, <u>Katayama I.</u>	Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students.	Eur J Dermatol.	20	410-1	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.	J Immunol.	184	5595-603	2010
Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, <u>Katayama I.</u>	Pilomatrix carcinoma arising from pilomatricoma after 10-year senescent period: Immunohistochemical analysis.	J Dermatol.	37	735-9	2010
Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Umegaki N, Tani M, <u>Katayama I</u> , 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	2011
<u>Satoh T</u> , Ito Y, Miyagishi C, <u>Yokozeiki H.</u>	Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease).	Acta Derm Venereol.	(in press)		
<u>Satoh T</u> , Shimura C, Miyagishi C, <u>Yokozeiki H.</u>	Indomethacin-induced reduction of CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action.	Acta Derm Venereol.	90	18-22	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shima Y, Kuwahara Y, <u>Murota H</u> , Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, <u>Katayama I</u> , 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	49	2408-12	2010
Shimura C, <u>Satoh T</u> , Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, <u>Yokozeiki H</u> .	Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin.	Am J Pathol.	176	227-237	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.	Am J Pathol.	177	1881-7	2010
Takahashi Y, <u>Murota H</u> , Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, <u>Katayama I</u> .	A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis?	Allergol Int.	59	425-8	2010
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, <u>Katayama I</u> , Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A.	Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II.	Nat Immunol.	11	594-600	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.	Blood.	116	5875-84	2010
Terao M, Nishida K, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u> .	Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis.	J Dermatol.	38	179-84	2011
Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, <u>Katayama I</u> .	Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts.	Br J Dermatol.	163	881-4	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.	J Clin Invest.	120	883-93	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wada, T., Ishiwata, K., Koseki, H., Ishikura, T., Ugajin, T., Ohnuma, N., Obata, K., Ishikawa, R., Yoshikawa, S., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., <u>Yokozeki H.</u> , Watanabe, N., and <u>Karasuyama, H.</u>	Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks.	J. Clin. Invest.	120	2867-2875	2010
Yahara H, <u>Satoh T</u> , Miyagishi C, <u>Yokozeki H</u>	Increased expression of CRT2 on eosinophils in allergic skin diseases.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	24	75-76	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.	J Immunol.	184	5670-7	2010
Zhang Q., <u>Andoh T.</u> , Konno M., Lee J.B., Hattori M., Kuraishi Y.	Inhibitory effect of methanol extract of Ganoderma lucidum on acute itch-associated responses in mice. Biol.	Pharm. Bull.	33	909-911	2010
Ito Y, <u>Satoh T</u> , Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, <u>Yokozeki H.</u>	Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases.	Allergy	(in press)		2011
<u>安東嗣修</u>	皮膚における痒み因子.	アレルギー・免疫	17	1506-1510	2010
<u>鳥山 一</u>	急性ならびに慢性アレルギー発症における好塩基球の新たな役割.	炎症と免疫	18	23-27	2010
<u>鳥山 一</u>	吸血ダニに対する抵抗性、好塩基球が鍵を握っていた.	メディカルバイオ	7	52-55	2010
<u>鳥山 一</u>	好塩基球が主役を演じる IgE 依存性慢性アレルギー炎症.	IgE practice in asthma		1-5	2010
<u>室田浩之</u> 、 <u>片山一朗</u> 、 <u>谷内一彦</u>	かゆみを伴う皮膚疾患における抗ヒスタミン薬の選択 薬剤のパフォーマンスに及ぼす影響を考慮して.	診療と新薬	47巻 9号	964-973	2010
<u>室田浩之</u> 、 <u>片山一朗</u>	痒みのメカニズムアップデート】痒みと仕事の生産性.	アレルギー・免疫	17巻 9号	1539-1544	2010



V. ガイドライン委員会議事録・班会議プログラム

## 第4回 難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症診療ガイドライン作成委員会議事録

日時：平成22年4月17日（土）午前8時-9時

会場：大阪国際会議場8F 803会議室

出席者：片山一朗、戸倉新樹、椛島健治、室田浩之、高森建二、  
塩原哲夫、三橋善比古、森田栄伸、朴紀央、横関博雄、  
佐藤貴浩

### 議事内容

#### 難治性慢性痒疹ガイドライン：

- 1 治療アルゴリズムの修正：カプサイシン軟膏外用の項など（三橋）
- 2 表2 抗ヒスタミン薬のリストについて：鎮静性、非鎮静性に分けて記載（アトピー性皮膚炎ガイドライン参照）（三橋）
- 3 CQ1 亜鉛華軟膏重層療法C2→C1に変更。一般的に用いられている可能性があるため推奨文に但し書きを追加（森田）
- 4 CQ2 抗ヒスタミン薬：非鎮静性薬剤の使用について触れる（横関）
- 5 CQ8 カプサイシン軟膏：濃度と基剤について調査・記載する（高森）

#### 皮膚瘙癢症ガイドライン：

- 1 治療アルゴリズムの修正：レミッチ、抗不安薬などについて再検討。基礎疾患の有無にわけて記載を試みる。漢方薬は削除。（三橋）
- 2 表2 抗ヒスタミン薬のリストについて：鎮静性、非鎮静性に分けて記載（アトピー性皮膚炎ガイドライン参照）（三橋）
- 3 表3 漢方薬について：八味地黄丸を追加。各薬剤の記載順について可能であれば検討（三橋）
- 4 CQ2 抗ヒスタミン薬：非鎮静性薬剤の使用について触れる（横関）
- 5 CQ3 ステロイド外用薬：湿疹病変を伴うときには推奨度Bとする。それにともない推奨文を修正（片山）

その他については修正案のまま承認

平成22年度 厚生労働科学研究補助金  
(難治性疾患克服研究事業)  
第2回難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立  
班会議

開催日:平成22年12月24日(金)  
会場:東京医科歯科大学医学部附属病院  
16F小会議室

平成22年度 厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

第2回難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成22年12月24日（金）（16:00-18:00）東京医科歯科大学医学部附属病院 16F小会議室

座長：横関博雄

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

16:00-16:05

1. 班長挨拶

研究発表（1人10分、質疑応答5分）

16:05-16:20

2. 誘導型好塩基球特異的欠損マウスの樹立と応用

鳥山 一

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー分野

16:20-16:35

3. 蚊アレルギー性痒疹反応誘発セリンプロテアーゼ遊離関連細胞に関する研究

安東嗣修

富山大学大学院薬学研究部 応用薬理学

16:35-16:50

4. 新規アトピー性皮膚炎マウスの確立と痒みの評価

椛島健治

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学

16:50-17:05

5. 温度による痒み誘発メカニズムの解明にむけて

室田浩之、Abd El-Latif MI、片山一朗

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室

17:05-17:20

6. 慢性痒疹病変におけるIL-4、IL-17、IL-22、IL-31発現の検討

戸倉新樹、朴紀央、森 智子

産業医科大学 皮膚科学教室

17:20-17:35

7. ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤の検討

伊藤勇一、佐藤貴浩、高山かおる、横関博雄

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野

17:35-17:40

8. 今後の予定について

班長 横関博雄