201126012A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

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

平成23年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　斎藤　博久

平成24年(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

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

平成 23 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　斎藤　博久

平成 23 年（2011）年 3 月

—目次—

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

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

Ⅲ. 分担研究者報告書
ⅰ）適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症･増悪予防、自己管理に関する研究 ――――――――――――――――――――――――――― 20
独立行政法人　国立成育医療研究センター
斎藤博久、大矢幸弘、新関寛徳、坂本なほ子、左合治彦
ⅱ）アトピー性皮膚炎の発症･増悪予防に関する基礎検討 ――――――――――― 27
独立行政法人　国立成育医療研究センター
松本健治
ⅲ）スキンケア外用薬のアレルギー発症予防に対する基礎的・疫学的検討 ――――― 30
大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学
片山一朗
ⅳ）微量試料による特異的 IgE 抗体価測定方法の開発 ――――――――――― 36
徳島大学疾患酵素学研究センター
木戸　博

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ――――――――――――――――――― 39

Ⅴ. 研究成果の刊行物・別冊（主なもの） ――――――――――――――――― 44

Ⅰ．構成員名簿

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

構成員名簿

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

Ⅱ．総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者：斎藤　博久　独立行政法人　国立成育医療研究センター　副研究所長

研究要旨：アトピー性皮膚炎(AD)は掻痒や慢性・反復性経過を特徴とし、掻痒による生活の質の低下が著しいが、有効な発症予防法はない。AD 患者の皮膚局所においては抗原感作が経皮的にも行われる可能性が高く、湿疹の悪化がアレルギー疾患の引き金になりうることが示唆されている。そこで、湿疹がまだ出現していない生後 1 週未満の新生児期から 24 週間、スキンケアを予防的（proactive）に行う群と、必要時（reactive）に行う群において、AD 予防として有効かどうかを検討する。今年度は、70 例のリクルートを行う予定であったが、震災などで東京周辺から離れる家族が多かったことなど各種要因により、2012/2/28 現在で 50 例の同意を得るにとどまっている。しかし、そのうち 35 名は 2011 年 10 月以降に同意が得られており、今後のリクルート強化により当初の予定を達成できると考えている。Investigator blind がかかったランダム化比較試験のためキーオープンされるまで解析評価は困難であるが、全体にアトピー性皮膚炎の発症者は少ない傾向にあり、両群ともにスキンケアが有効であるとの印象がある。分担課題において多くの成果が得られたが本年度は、微量資料による抗原特異的 IgE, IgA, IgG, IgG4 抗体価の高感度測定方法の開発が特筆される。この方法を用い、臍帯血の抗原特異的 IgE, IgA, IgG, IgG4 のアレルゲンプロファイリングと抗体価を母子間で比較した結果、臍帯血の抗原特異的 IgE は胎児由来であることが明確に示され、新生児は抗原特異的 IgE を持つてアレルギー発症の準備状態にあることが判明した。

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

研究協力者
堀向健太：国立成育医療研究センター　生体防御系内科部　アレルギー科　医師
野崎誠：国立成育医療研究センター　感覚器形態外科部　皮膚科　医員
本村健一郎：国立成育医療研究センター　周

産期診療部　医師
森田英明：国立成育医療研究センター研究所
免疫アレルギー研究部　医師
室田浩之：大阪大学大学院医学系研究科情報
統合医学皮膚科学　助教
寺尾美香：大阪大学大学院 医学系研究科
G-COE 特任研究員
石川文彦：理化学研究所 免疫・アレルギー科
学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユ
ニットユニットリーダー

A．研究目的

アレルギー疾患の有効な発症予防法を開発することは喫緊の重要な課題であるが、リスクを大幅に下げるような方法は存在しない。我々は以前に、生後1カ月時の乳児湿疹がアレルギー疾患発症に先行すること（Matsumoto K, et al. Int Arch Allergy Immunol 2005）、および予防的なアトピー性皮膚炎治療により血清 IgE が低下することなど（Fukuie T, et al. Br J Dermatol, 2010）を見いだしている。そこで本研究では、アトピー性皮膚炎の既往のある母胎から出産する新生児を対象として、アトピー性皮膚炎・乳児湿疹の発症、および生後12週以降におけるアレルゲン特異的 IgE 抗体の獲得とアレルギー疾患発症の予防を到達目標に設定し、皮膚バリア機能補助剤を使用したスキンケアの予防効果を検証するため無作為ランダム化介入試験を開始した。介入試験は国立成育医療研究センターにて実施中であるが、大阪大学で先行しているパイロット試験参加者の追跡調査も行っている。さらに本研究と同様に、国立成育医療研究センターにおいて実施している出生コホート調査参加者のうちアレルギー疾患発症高リスク者を対象とする免疫ヒト化マウスによるアレルギー疾患モデルの樹立に関する研究（理化学研究）と連携し、効率的に研究を実施する。アレルゲン特異的 IgE 抗体の測定は、徳島大学で開発したアレルギー診断タンパクチップによる特異 IgE 抗体測定法をもちいる。さらに、アトピー性皮膚炎発症の交絡因子であるフィラグリン遺伝子診断や動物実験による経皮感作モデルの確立と皮膚バリア機能補助剤の効果についても検討中である。

B．方法

1．【介入試験】無作為化オープン並行群間試験を開始した。現在キーオープン前であるため、中間解析はできないので、プロトコールを記す。生後1週未満の健康な新生児70名を対象とし、24週間、スキンケアを予防的（proactive）に実施する群と必要時（reactive）に実施する群において、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎の発症率を比較する。さらに、TEWL（transepidermal water loss）、角質水分量、皮膚黄色ブドウ球菌および2歳時の特異的 IgE 抗体などを測定する。これら主要評価項目および副次評価項目を含む内容は UMIN 臨床試験登録システムに前登録（R000005429）し、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得た。

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

3．【高感度 IgE 抗体測定法開発】高密度抗原蛋白質の固定化が可能な diamond-like carbon (DLC)-chip に抗原蛋白質を搭載した測定システムを用いて、乳幼児や臍帯血からの微量検体を用いた網羅的な抗原特異的 IgE, IgA, IgG4 の

高感度測定系を確立する。この方法によりIgE測定でUniCAPに比べ測定感度を7-10倍に上げることができた。

4.【経皮感作動物実験】①Balb/cマウスの体幹皮膚を剃毛し、種々の濃度のV8 proteaseを前塗布した皮膚にダニ抗原を週3回塗布する操作を3回行った。② 3回目の経皮曝露後に採血を行い、血清IgE抗体価をELISAにて測定し、添加したV8 proteaseがIgE産生に与える影響について検討した。

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

C．結果

1.【介入試験】本年度は倫理審査員会申請（7月22日申請、8月3日第一回審査、9月6日予備審査委員会承認、本委員会10月5日承認）、臨床試験登録を経て、2010年11月より症例登録を開始した。登録前の説明を丁寧に行うために2011年10月から妊娠初期の段階での事前登録を開始し、2012年2月の時点で登録者数は50名を超え、あと数か月で目標登録数に達する見込みである。

今後、湿疹のない新生児期からスキンケアを予防的に行うことが半年後のアトピー性皮膚炎や生後12週以降におけるアレルゲン感作を予防する効果があるかどうか検討する。

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

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

4.【経皮感作動物実験】①a)加齢に伴う11βHSD1発現の変化：生後4日、3週、2ヵ月、7

ヵ月、10ヵ月のHos:HR-1（ヘアレスマウス）より皮膚を採取し、ウエスタンブロットにて11βHSD1の発現を調べたところ、加齢とともにその発現が上昇した。b)加齢に伴う角質水分蒸散量（TEWL）、角質水分保持能の変化：上記マウス皮膚におけるTEWLと水分保持能を測定したところ、生後4日のマウスでは、TEWLが高く、水分保持能が低下しており、バリアの障害が考えられた。生後3週以降のマウスではTEWL値はいずれも低値を示した。c)AD患者皮膚における11βHSD1発現：AD患者組織における11βHSD1発現を免疫組織学的染色で検討したところ、表皮肥厚が著明な病変部において、その発現が低下していた。d)11βHSD1発現の皮膚バリア機能に及ぼす影響：a)～c)の結果より、AD患者皮膚と生後4日目のマウス皮膚で共に11βHSD1発現が低下しTEWLが増加することがわかった。11βHSD1発現の低下が、バリア機能、TEWLに関与する可能性を考え、11βHSD1阻害薬（500mM）をマウス皮膚に7日間外用し、TEWLを測定したところ、TEWLは11βHSD1阻害薬群で軽度上昇する傾向にはあったが有意な上昇はみられなかった。②不活性化したV8 proteaseを添加した場合に比して、activeなV8 proteaseの添加によってダニに対するIgE産生が容量依存性に増強された。

5．【ヒト化マウスを用いたアレルギー疾患の原因の検討】ヒト化免疫マウスの作成に向けて、アレルギーハイリスク母胎から出生した児の臍帯血単核細胞及びDNA、臍帯血漿のセット47検体を採取、保管した。

D．考察

1．【介入試験】Investigator blindがかかったランダム化比較試験のためキーオープンされるまで解析評価は困難であるが、全体にアトピー性皮膚炎の発症者は少ない傾向にあり、両群ともにスキンケアが有効であるとの印象はある。今後は、以前に実施した観察研究における「乳児湿疹がアレルギー疾患発症に先行すること、および予防的なアトピー性皮膚炎治療により血清IgEが低下すること」という結果より得られた「スキンケアがアトピー性皮膚炎やアレルゲン感作に有効かもしれない」という仮説を検証することになる。

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

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

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

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

る事が可能である。

E．結論

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

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwara N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, Okumura K, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. Circulation. 2011 Sep 13;124(11 Suppl):S187-96.

Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. PLoS Genet. 2011 Jul;7(7):e1002170.

Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. Int Arch Allergy Immunol. 2011;155 Suppl 1:34-9.

Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. Int Arch Allergy Immunol. 2011;155 Suppl 1:27-33.

Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy 2011 Oct;66(10):1287-95.

Arae K, Oboki K, Ohno T, Hirata M, Nakae S, Taguchi H, Saito H, Nakajima T. Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production. Allergol Int. 2011 Sep;60(3):339-44.

Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. PLoS One. 2011 Apr 11;6(4):e18404.

Ebata R, Abe J, Yasukawa K, Hamada H, Higashi K, Suwazono Y, Saito H, Terai M, Kohno Y. Increased production of vascular endothelial growth factor-d and lymphangiogenesis in acute

Kawasaki disease. Circ J. 2011 May 25;75(6):1455-62.

Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 Apr;3(2):81-8.

Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):685-8.e1-8.

Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. Immunology. 2011 Apr;132(4):527-39.

Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. U-shaped association between body mass index and the prevalence of wheeze and asthma, but not eczema or rhinoconjunctivitis: the ryukyus child health study. J Asthma. 2011 Oct;48(8):804-10.

Jwa SC, Arata N, Sakamoto N, Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Ohya Y, Ichihara A, Kitagawa M. Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. Hypertens Res. 2011 Nov;34(11):1203-8.

Futamura M, Ohya Y, Akashi M, Adachi Y, Odajima H, Akiyama K, Akasawa A. Age-related Prevalence of Allergic Diseases in Tokyo Schoolchildren. Allergol Int. 2011 Nov;60(4):509-15.

Okubo H, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Murakami K, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Dietary patterns during pregnancy and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. Br J Nutr. 2011 Apr;105(8):1251-7.

Jwa SC, Arata N, Sakamoto N, Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Ohya Y, Ichihara A, Kitagawa M. Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. Hypertens Res. 2011 Nov;34(11):1203-8.

Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K, Ozono S, Okamura J, Asami K, Maeda N, Sakamoto N, Inada H, Iwai T, Kakee N, Horibe K. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). Int J Hematol. 2011 May;93(5):633-44.

Ishida Y, Ozono S, Maeda N, Okamura J, Asami K, Iwai T, Kamibeppu K, Sakamoto N, Kakee N, Horibe K. Medical visits of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional survey. Pediatr Int. 2011 Jun;53(3):291-9.

Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H,

Nose K, Inamura N, Sago H. Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. J Pediatr Surg. 2011 Oct;46(10):1873-80.

Takahashi H, Watanabe N, Sugibayashi R, Aoki H, Egawa M, Sasaki A, Tsukahara Y, Kubo T, Sago H. Increased rate of cesarean section in primiparous women aged 40 years or more: a single-center study in Japan. Arch Gynecol Obstet. 2011 Oct 5. [Epub ahead of print]

Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, Hanaoka M, Watanabe N, Ito Y, Kojima J, Sago H, Murashima A, Kato T, Yamaguchi K. Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Oct;118(4):887-94.

Ishii K, Saito M, Nakata M, Takahashi Y, Hayashi S, Murakoshi T, Murotsuki J, Kawamoto H, Sago H. Ultrasound prognostic factors after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome to predict survival at 6 months. Prenat Diagn. 2011 Nov;31(11):1097-100.

Takahashi H, Takahashi S, Tsukamoto K, Ito Y, Nakamura T, Hayashi S, Sago H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Aug 10. [Epub ahead of print]

Watanabe N, Suzuki T, Ogawa K, Kubo T, Sago H. Five-year study assessing the feasibility and safety of autologous blood transfusion in pregnant Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Jul 27. [Epub ahead of print]

Oishi Y, Watanabe N, Ozawa N, Sago H. Acquisition of anti-Diego b antibodies possibly resulting from feto-maternal hemorrhage during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Nov;37(11):1764-6.

Hanaoka M, Hayashi S, Saito M, Morita M, Sago H. Decrease in High Human Chorionic Gonadotropin in Twin-Twin Transfusion Syndrome following Fetoscopic Laser Surgery. Fetal Diagn Ther. 2011;30(3):189-93.

Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H. Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. Prenat Diagn. 2011 Oct;31(10):1007-9.

Isojima S, Hisano M, Suzuki T, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K. Early plasmapheresis followed by high-dose γ-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. J Clin Apher. 2011;26(4):216-8.

Sasaki A, Hayashi S, Oi R, Anami A, Hanaoka M, Miyazaki O, Matsuoka K, Sago H. A fetus diagnosed with Casamassima-Morton-Nance syndrome with de novo del(8)(p23.1). Prenat Diagn. 2011 Apr;31(4):407-9.

Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H.: The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. Pediatr Surg Int. 2011 Apr;27(4):373-8.

Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H.: Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter Survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Nov 23. [Epub ahead of print]

Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito , Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y : Ultrasound and Doppler predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37: 22-26

Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawatani M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H.: Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hermia. Pediatr Surg Int. 2011;27(1):39-45

Fujii H, Ato M, Takahashi Y, Otake K, Hashimoto S, Kaji T, Tsunetsugu-Yokota Y, Fujita M, Adachi A, Nakayama T, Taniguchi M, Koyasu S, Takemori T. HIV-1 Nef impairs multiple T-cell functions in antigen-specific immune response in mice. Int Immunol. 2011 Jul;23(7):433-41.

Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, Ishikawa F. Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. Blood. 2012 Jan 25. [Epub ahead of print] doi: 10.1182/blood-2011-05-353201

Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto M. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2012 In press

Kashiwakura J, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, MacDonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T. Proinflammatory role of histamine-releasing factor in asthma and allergy. J Clin Invest 2011 Jan 3;122(1):218-28.

Morita H, Arae K, Ohno T, Kajiwara N, Oboki K, Matsuda A, Suto H, Okumura K, Sudo K, Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S. ST2 requires Th2-, but not Th17-, type airway inflammation in epicutaneously antigen-sensitized mice. Allergol Int 2012 Feb 25. [Epub ahead of print] doi:10.2332/allergolint.11-OA-0379

Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. Int Arch Allergy Immunol. 2011; 155 Suppl 1:40-5.

Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M,Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse

model of scleroderma. Am J Pathol. 2012; 180:165-76.

Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I : Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. J Dermatol. 2011 Nov.12 [in press]

Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Kimura T, Duncan GS, Nakashima T, Yamamoto K, Katayama I, Ma Y, Chua KJ, Suematsu T, Shimokawa I, Akira S, Kubo Y, Mak TW, Matsuyama T: Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 31. [in press]

Yamamoto T, Katayama I: Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. Int J Rheumatol. 2011 Oct 19. [in press]

Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, Katayama I: The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol. 2011 Oct 18. [in press]

Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, Katayama I: Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. Clin Exp Immunol. 2011;166(2):164-70. [in press]

Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. Joint Bone Spine. 2011 Sep 29. [in press]

Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I: 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. PLoS One. 2011;6(9):e25039

Murota H, Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 ;11(5):428-37.

Nishioka M, Tani M, Murota H, Katayama I:Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and oral lesions preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations? Eur J Dermatol. 2011; 21(4):631-2.

Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E: Enhanced Epithelial-Mesenchymal Transition-like Phenotype in N-Acetylglucosaminyltransferase V Transgenic Mouse Skin Promotes Wound Healing. J Biol Chem. 2011 Aug 12;286(32):28303-11.

Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an

adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis. Case Rep Dermatol. 2011 May;3(2):107-12.

Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Murota H, Katayama I: Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. Allergol Int. 2011 Sep;60(3):397-400.

Kitaba S, Matsui S, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, Murota H, Katayama I: Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. Allergol Int. 2011 Sep;60(3):387-91.

Murota H, Katayama I: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment.
J Dermatol. 2011 Aug;38(8):823-5.

Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. J Dermatol. 2011 Feb;38(2):179-84.

Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain.
J Dermatol Sci. 2011;64(2):147-9.

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. Br J Dermatol. 2011 Oct;165(4):912-6.

Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. Gene Ther. 2011 Sep 8. doi: 10.1038/gt. [Epub ahead of print]

Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. Eur J Dermatol. 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]

Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies.
Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;11(5):428-37.

Hanafusa T, Igawa K, Takagawa S, Yahara H, Harada J, Tani M, Sawada Y, Katayama I: Erythroderma as a paraneoplastic cutaneous disorder in systemic anaplastic large cell lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Jun 25. doi: [Epub ahead of print]

Terao M, Matsui S, Katayama I: Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate.
Dermatol Online J. 2011 Apr 15;17(4):15.

Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB: Steady state migratory RelB+ langerin+

dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+Foxp3 + regulatory T cells. Eur J Immunol. 2011 May;41(5):1420-34.

Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Iinuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, KanedaY: PDGFRalpha-positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 19;108(16):6609-14.

Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUAK2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 19;108(16):6597-602.

Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. Br J Dermatol. 2011 Jul;165(1):199-201.

Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, Kataoka TR, Ikawa M, Toyofuku T, Katayama I, Kumanogoh A: Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses. J Immunol. 2011 Mar 1;186(5):2881-8.

Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. Japanese Society of Allergology. 2011 Mar; 60(2):205-20

Suzuki K, Hiyoshi M, Tada H, Bando M, Ichioka T, Kamemura N and Kido H. Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins. Analytica Chimiva Acta 706: 321-327, 2011.

Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M and Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly-sensitive new allergen microarray. J Allergy Clin Immunol 2012, in press.

室田浩之, 北場俊, 片山一朗他: 大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究 J Environ Dermatol Cutan Allergol. 5:103-114, 2011.

田村忠史、室田浩之、片山一朗: オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御アレルギーと神経ペプチド 7:32-36, 2011

北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之,他. 【アレルギー疾患と睡眠障害】 臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害. アレルギー免疫 18：230-235, 2011.

片山一朗: 包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか？ 日本小児

皮膚科学会雑誌. 2011; 30（1）：1-7

片山一朗: アトピー性皮膚炎の病因. 日本医師会雑誌. 2011; 140（5）: 978-82

片山一朗: アトピー性皮膚炎の診断と治療. 日本医師会雑誌. 2011; 140（5）: 945-58

片山一朗, 古江増隆, 川島眞, 他: アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査（第2報）臨床皮膚科. 2011; 65（1）：83-92

片山一朗: アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン. アレルギー免疫. 2011; 18（10）：10-20

２．学会発表

Saito H. Invited Lecture: The mast cell and basophil transcriptome. EMBRN/COST International Mast Cell and Basophil Meeting. Southampton, UK (Andrew F Walls). Nov. 23-25, 2011.

Saito H. Intorduction. Breakfast Symposium: “Milk Induced Disorders”. 22th World Allergy Organization Congress. Cancun, Mexico (Richard F. Lockey). Dec.4-8, 2011.

Saito H. Pros. Debate Sympsium: “Are Basophils Important in Allergy?”. 22th World Allergy Organization Congress. Cancun, Mexico (Richard F. Lockey). Dec.4-8, 2011.

Saito H. Invited Lecture: Barrier tissue-derived molecules and allergic diseases. UK-Japan Workshop on Personalised Medicine. British Embassy Tokyo, Japan. Feb. 13-16, 2012.

亀村典生、多田仁美、河野　陽一、下条直樹、森田慶紀、市岡隆男,鈴木宏一、窪 田賢司、木戸博、臍帯血のアレルゲン特異抗体の検出と各種抗体の母子移行評価　　第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会平成 23 年 5 月 14 日発表 (幕張メッセ)

窪田賢司、亀村典生、多田仁美、鈴木宏一、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、木 戸博、高感度マルチアレルゲン蛋白チップの開発、第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会平成 23 年 5 月 14 日発表 (幕張メッセ)

亀村典生、多田仁美、河野陽一、下条直樹、森田慶紀、市岡隆男、鈴木宏一、窪 田賢司、木戸博、臍帯血のアレルゲン特異抗体の高感度検出と各種抗体母子移行の評価、第８４回日本生化学会大会　平成 23 年 9 月 24 日発表 (国立京都国際会館)

亀村典生、多田仁美、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、中村善久、鈴木宏一、窪田 賢司、木戸博、多種類抗体対応・高感度マルチアレルゲン蛋白チップ開発、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成 23 年 11 月 12 日発表(グランドプリンスホテル新高輪　国際館パミール)

窪田賢司、亀村典生、多田仁美、鈴木宏一、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、木戸博、臍帯血や乳幼児の微量血液検体を用い高感度マルチアレルゲン蛋白チップの開発と実施例、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成 23 年 11 月 12 日発表(グランドプリンスホテル新高輪　国際館パミール)

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

１．特許取得

木戸博ほか
特許取得 1. 特許第4660756号　ダイヤモンドチップへの蛋白質/ペプチドの固定化方法（登録日、平成23年1月14日）

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

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

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

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

特許公開 2010－004853 制御性Ｔ細胞の製造方法

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

竹森利忠ほか
ＷＯ2004/110139 ヒト由来免疫担当細胞の製造方法

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

２．実用新案登録
なし

３．その他
なし

Ⅲ．分担研究報告