

- tonsillate. *J Dermatol* 38: 300-302, 2011.
32. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with T-helper cell 2 cytokine inhibitor suplatast tosilate. *J Dermatol* 38: 300-302, 2011.
 33. Sugita K, Kabashima R, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y: Therapeutic efficacy of mizoribine for discoid lupus erythematosus with normalized frequency of circulating T helper 17 cells. *Clin Exp Dermatol* 36: 315-317, 2011.
 34. Fukamachi S, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Cutaneous pseudolymphoma due to benidipine hydrochloride with massive infiltration of eosinophils, *J Dermatol* 38: 935-936, 2011.
 35. Fukamachi S, Kawakami C, Kabashima R, Sawada Y, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Tuberculosis verrucosa cutis with elevation of circulating Th1 and Th17 cells and their reductions after successful treatment. *J Dermatol* (in press).
 36. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Epileptic seizures and cholinergic urticaria with generalized hypohidrosis and anhidrosis. *Eur J Dermatol* 21: 99-100, 2011.
 37. Sawada Y, Mori T, Nakashima D, Nakamura M, Tokura Y: Necrobiosis lipoidica of the scrotum. *Eur J Dermatol* 21: 98-99, 2011.
 38. Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: Recurrent annular erythema after thymectomy. *Eur J Dermatol* 21:425-426, 2011.
 39. Sawada Y, Mori T, Yamada S, Nakamura M, Tokura Y: Keloid exacerbation associated with adult T-cell leukemia/lymphoma cell infiltration. *Eur J Dermatol* 21: 646-647, 2011.
 40. Sawada Y, Nakamura M, Hama K, Hino R, Tokura Y: A high serum concentration of chemerin in pustular dermatitis paradoxically induced by etanercept. *J Am Acad Dermatol* (in press).
 41. Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: Generalized fixed drug eruption caused by pazufloxacin, *Acta Derm Venereol* 91: 600-601, 2011.
 42. Ohmori S, Mori T, Haruyama S, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Occupational skin cancer arising in a patient with a high frequency of circulating regulatory T cells. *Int J Dermatol* (in press).
 43. Ohmori S, Mori T, Haruyama S, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Occupational skin cancer arising in a patient with a high frequency of circulating regulatory T cells. *Int J Dermatol* (in press).
 44. Yoshizawa M, Sugita K, Haruyama S, Yoshiki R, Hino R, Bito T, Nakamura M, Tokura Y: Schwannomatosis presenting with large subcutaneous and retroperitoneal tumours. *Clin Exp Dermatol* 36: 555-557, 2011.
 45. Fueki H, Sugita K, Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: Atypical large bullae caused by herpes simplex in a patient with thymoma. *Eur J Dermatol* 21: 435-436, 2011.
 46. Fueki H, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y: Acquired poikiloderma associated with primary biliary cirrhosis. *Eur J Dermatol* 21: 118, 2011.
 47. Fueki H, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Calcinosis cutis associated with primary Sjögren's syndrome; strong expression of osteonectin and matrix Gla protein. *Rheumatology* (Oxford) 50: 2318-2320, 2011.

48. 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* 36: 559-560, 2011.
49. Kaku Y, Tanizaki H, Tanioka M, Sakabe J, Miyagawa-Hayashino A, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K: Sebaceous carcinoma arising at a chronic candidiasis skin lesion of a patient with keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Br J Dermatol* 166: 222-224, 2012.
50. 杉山由華(国立病院機構静岡医療センター 皮膚科), 鈴木陽子, 菅谷圭子, 戸倉新樹, 矢口貴志, 亀井克彦, 西村和子: Fonsecaea Monophora によるクロモブラストミコーシス. *Medical Mycology Journal* 52: 255-260, 2011.
51. 伊豆邦夫, 森 智子, 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏の使用経験-全身への外用療法による皮疹とQOLの改善-. *Progress in Medicine* 31: 1573-1577, 2011.
52. 尾藤利憲, 大森 俊, 吉澤真衣子, 春山護人, 澤田雄宇, 川上千佳, 椛島利江子, 椋本祥子, 杉田和成, 吉木竜太郎, 日野亮介, 森 智子, 小林美和, 中村元信, 戸倉新樹: 日光角化症と Bowen 病に対するメタルハライドランプを用いた光線力学両方 (PDT) の治療効果の検討. *西日本皮膚科* 73: 260-265, 2011.
- 2) 総説論文・著書
1. Tokura Y: Hypersensitivity to mosquito bites and EBV. WCD Special Book. 22nd World Congress of Dermatology. 2011, pp423-428.
2. Nakamura M, Tokura Y: Epithelial-mesenchymal transition in the skin. *J Dermatol Sci* 61: 7-13, 2011.
3. Nakamura M, Tokura Y: Pathogenesis of alopecia areata: why does alopecia areata develop in a round pattern? *Exp Dermatol* (in press).
4. 戸倉新樹: 類乾癬・菌状息肉症. 高齢者の皮膚トラブル FAQ. 宮地良樹, 北徹編. 診断と治療社. pp266-267, 2011.
5. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎における獲得免疫の異常. 皮膚科臨床アセット 1. アトピー性皮膚炎. 古江増隆, 中村晃一郎編. 中山書店. pp130-135, 2011.
6. 戸倉新樹: 薬疹におけるリンパ球刺激試験 (DIST) の意義. 皮膚科臨床アセット 2. 薬疹診療のフロントライン. 中山書店. pp42-47, 2011.
7. 戸倉新樹: 熱傷. 皮膚疾患最新の治療 2011-2012. 瀧川雅浩, 渡辺晋一. 南江堂. p117, 2011.
8. 戸倉新樹: 類乾癬・菌状息肉症. 高齢者の皮膚トラブル FAQ. 宮地良樹, 北徹. 診断と治療社. pp266-267, 2011.
9. 戸倉新樹: 蚊刺過敏症を示したリンパ増殖性疾患. 皮膚科診療カラーアトラス大系. 講談社. p58, 2011.
10. 戸倉新樹: 薬剤による光線過敏症. 皮膚科診療カラーアトラス大系. 講談社. pp86-88, 2011.
11. 戸倉新樹: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL、皮膚にのみ病変を有する病型). 皮膚悪性腫瘍取扱い規約第 2 版. 金原出版. pp139-144, 2010.
12. 戸倉新樹: 造血疾患のかゆみ-悪性リンパ腫のかゆみと治療. 臨床医必携-全身とかゆみ. 診断と治療社. pp124-126, 2011.
13. 織茂弘志, 戸倉新樹: 皮膚科用薬. 高久史麿 監, 堀 正二, 菅野健太郎, 門脇 孝, 乾 賢一, 林 昌洋編. *治療薬ハンドブック 2011*. じほう. pp226-232, 2011.
14. 島内隆寿, 戸倉新樹: 皮疹を呈するその他のリンパ腫. *1冊でわかる皮膚がん*. 斎田俊明, 宮地良樹, 清水 宏. 真興社.

- pp349-356, 2011.
15. 大森 俊, 戸倉新樹: ムチン沈着性脱毛(リンパ腫). *皮膚科フォトクリニックシリーズ*. *皮膚で見つける全身疾患 - 頭のとっぺんからつま先まで*. メディカルレビュー社. p19, 2011.
 16. 戸倉新樹: Th17 細胞と蕁麻疹. *アレルギーの臨床* 31: 214-217, 2011.
 17. 戸倉新樹: 2 つのアトピー性皮膚炎: 外因性と内因性. *皮膚アレルギーフロンティア* 9: 60-63, 2011.
 18. 戸倉新樹: 二つのアトピー性皮膚炎. *日本化粧品学会誌* 35: 19-22, 2011.
 19. 戸倉新樹: コリン性蕁麻疹の病態理解の新展開. *アレルギーの臨床* 31: 495-499, 2011.
 20. 戸倉新樹: 皮膚疾患と Th17 リンパ球. *総合臨床* 60: 1625-1626, 2011.
 21. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎の検査とその意味付け. *日本医師会雑誌* 140: 987-990, 2011.
 22. 戸倉新樹: 痒痒性皮膚疾患と睡眠障害. *薬局* 62: 44-48, 2011.
 23. 戸倉新樹: 紫外線による免疫抑制と樹状細胞. *臨床免疫・アレルギー科* 56: 434-441, 2011.
 24. 戸倉新樹: アレルギー・マーチ～皮膚科医からの意見～. *日小皮会誌* 30: 221, 2011.
 25. 戸倉新樹: 外因性と内因性という区分けはアトピー性皮膚炎に必要なか? *皮膚の科学* 10: 34-37, 2011.
 26. 鬼頭由紀子, 戸倉新樹, 中島大毅: アトピー性皮膚炎と好酸球性膿疱性毛包炎は合併するか. *Visual Dermatology* 10: 1312-1313, 2011.
 27. 坂部純一, 戸倉新樹: 皮膚バリア機能を担うフィラグリンの成熟機構. *Visual Dermatology* 10: 1272-1274, 2011.
 28. 坂部純一, 黒田悦史, 戸倉新樹: PI3 キナーゼ経路による好塩基球における Th2 サイトカインの産生制御. *臨床免疫・アレルギー科* 56: 622-627, 2011.
 29. 坂部純一: フィラグリン遺伝子変異によってなぜフィラグリンが低下するのか: C 末端領域の謎. *皮膚の科学* 増刊 16 号 25-28, 2011.
 30. 澤田雄宇, 尾藤利憲, 戸倉新樹: 減汗性コリン性蕁麻疹の新知見. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌* 5: 85-90, 2011.
 31. 澤田雄宇, 戸倉新樹: 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の皮疹型と予後判定への重要性. *日皮会誌*. 121: 3091-3093, 2011.

2.学会発表

国外学会

1. Tokura Y: Photoimmunology: sensitization and suppression. Australasian Society for Dermatology Research 2011 Annual Scientific Meeting. 2011.5.19. Perth, Australia.
2. Tokura Y: Atopic dermatitis and skin barrier in the extrinsic and intrinsic types. The 37th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association. 2011.11.26. Taipei, Taiwan.
3. 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, Germany.
4. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. Ancillary Meeting on Atopic Dermatitis. 22nd World Congress of Dermatology 2011. 2011.5.24. Seoul, Korea.
5. Tokura Y: Recent concept on the role of cutaneous dendritic cells in UVB-induced immunosuppression. Aging and Photoaging: Asian Forum for Investigative Dermatology. 22nd World Congress of Dermatology 2011. Korean Society for Investigative Dermatology (KSID) Ancillary Meeting.

- 2011.5.24. Seoul, Korea.
6. Tokura Y: Immunosuppression and Complications in the Disordered Axis of TNF- α and Th17 Cells. 22nd World Congress of Dermatology. 2011.5.25. Seoul, Korea.
 7. Tokura Y: Adult T-cell leukemia / lymphoma and HTLV-1. Cutaneous Lymphomas of Viral Origin. 22nd World Congress of Dermatology. 2011.5.27. Seoul, Korea.
 8. Tokura Y: Adult T-cell leukemia/lymphoma: Treg neoplasm with affinity to the skin. International Immunodermatology Symposium (Post-ESDR 2011). 2011.9.12. Heidelberg, Germany.
 9. Tokura Y: Skin barrier impairment is heterogeneous in atopic dermatitis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011.12.10. Kyoto, Japan.
 10. Hirakawa S, Kadowaki K, Matsusaki M, Akashi M, Tokura Y: Elevated expression of LYVE-1 in novel three-dimensional constructs by cultured human dermal lymphatic endothelial cells. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011.12.9-10. Kyoto, Japan.
 11. Ito T, Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y: The presence of antigen-specific CTLs to melanin-associated protein, MAGE3, in the patients with alopecia areata. Society of Investigative Dermatology Annual Meeting, 2011.5.4-7. Phoenix, Arizona.
 12. Ito T, Fujiyama T, Oze I, Matsuo K, Hino R, Imayama S, Hirakawa S, Tokura Y: Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in malignant melanoma with percutaneous peptide immunization. European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2011.9.8-10. Barcelona, Spain.
 13. Ito T, Sakabe J, Hirakawa S, Tokura Y: Semaphorin 3A modifies murine hair cycle via mast cell infiltration/activation. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2011.9-10 Kyoto, Japan.
 14. Shimauchi T, Sakabe JI, Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: HTLV-1 oncogene tax regulates programmed cell death-1 expression in apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway. European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2011.9.8-10. Barcelona, Spain.
 15. Shimauchi T, Sakabe JI, Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: Programmed cell death-1 expression is induced by PI3K/Akt signaling in HTLV-1 infected cells. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2011.12.9-10. Kyoto, Japan.
 16. Fujiyama T, Hashizume H, Kito Y, Hata M, Ito T, Tokura Y: Th1 and Th2 cells predominantly infiltrate in the skin and muscle lesions, respectively, with different TCR usages in dermatomyositis, 41st Annual European Society for Dermatological Research Meeting. 2011.9.8-10. Barcelona, Spain.
 17. Fujiyama T, Oze I, Yagi H, Hashizume H, Matsuo K, Hirakawa S, Seo N, Takigawa M, Tokura Y: Percutaneous peptide immunization for malignant melanoma patients, The 11th Hamamatsu-Kyungpook Joint Symposium. 2011. Daegu, Korea.
 18. Fujiyama T, Oze I, Matsuo K, Hirakawa S, Tokura Y: Induction of CTL as a novel independent survival factor in malignant melanoma patients with Percutaneous Peptide Immunization, The 70th Annual meeting of the Japanese Cancer Association. 2011. Nagoya, Japan.

19. Fujiyama T, Yagi H, Oze I, Hashizume H, Hino R, Imayama S, Takigawa M, Matsuo K, Hirakawa S, Tokura Y: Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in malignant melanoma with percutaneous peptide immunization, The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011. 12.9-10. Kyoto, Japan.
20. Sakabe JI, Yamamoto M, Motoyama A, Hirakawa S, Nishida K, Kobayashi M, Mori T, Nakamura M, Hibino T, Tokura Y: The ability of kallikrein 5 process profilaggrin to filaggrin. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011. 12.9-10. Kyoto, Japan.
21. Nishida K, Fukamachi S, Sakabe JI, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Expression of antipruritic receptor CCK2R in vascular endothelial cells The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011.12.9-10. Kyoto, Japan.
22. Shiraishi N, Kabashima K, Tanizaki K, Miyachi Y, Tokura Y: Down-regulation of cutaneous dendritic cell functions by PGE2-EP3 engagement. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2011.12.9-10. Kyoto, Japan.
23. Nakamura M, Tokura Y: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in systemic sclerosis and postmenopausal frontal fibrosing alopecia. 22nd World Congress of Dermatology, 2011. Seoul, Korea.
24. Kobayashi M, Sawada Y, Kabashima R, Nakamura M, Nishimura K, Tokura Y: Sporotorichoid Phaeohyphomycosis caused by coelomycetous fungus microsphaeropsis arundinis. 22nd World Congress of Dermatology. 2011. Seoul, Korea,
25. Sawada Y, Nakamura M, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal innate immunity and resultant dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma. Society of Investigative Dermatology Annual Meeting, 2011.5.4-7. Phoenix, Arizona.
26. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: A case of TNF receptor-associated periodic syndrome manifesting with anaphylaxis-like symptoms induced by a heparin injection. 22nd World Congress of Dermatology. 2011. Seoul, Korea

国内学会

1. 戸倉新樹：紫外線による免疫抑制を考える。日本皮膚科学会愛媛地方会佐山浩二教授就任記念第54回学術大会。2011. 9. 24. 松山市。
2. 戸倉新樹：外因性・内因性という分別はアトピー性皮膚炎に必要か。第16回アトピー性皮膚炎治療研究会シンポジウム。2011. 2. 5. 小倉市。
3. 戸倉新樹，澤田雄宇：成人 T 細胞性白血病／リンパ腫の皮疹型と予後の解析。第27回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会。2011. 6. 4. 東京都。
4. 戸倉新樹：Th17 細胞と皮膚疾患。第39回日本臨床免疫学会総会。2011. 9. 15-17. 東京都。
5. 戸倉新樹：外来性物質に対する皮膚アレルギー反応機構。第61回日本アレルギー学会秋季学術大会。2011. 11. 11. 東京都。
6. 戸倉新樹：内因性アトピー性皮膚炎。第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2011. 11. 20. 四日市。
7. 戸倉新樹，杉田和成，川上千佳，中島大毅，中村元信：成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における正常 CD8 陽性 T 細胞による苔癬型皮疹の多様性。西部支部地区日本皮膚科学会第53回愛媛地方会。2011. 3. 19. 松山市。
8. 戸倉新樹：ATLL 患者に起こる CAD の機序は？ UV-ABCclub-40. 2011. 3. 6. 熱海市。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担課題：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

分担研究者： 宮地 良樹 京都大学医学研究科 教授
研究協力者 梶島 健治 京都大学医学研究科 准教授
大塚 篤司 京都大学医学研究科 特別研究員

研究要旨

金属アレルギーは皮膚免疫反応の代表的疾患である。近年、特定の状況下で好塩基球が Th2 分化を誘導する重要な働きを担うことが明らかになった。しかしながら、金属アレルギーにおける好塩基球の役割は明らかにされていない。

そこで、好塩基球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およびハプテン反復塗布モデルにて好塩基球の役割を検証することを本研究の目的とする。今回我々は、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、好塩基球は病態形成に関与していないものの度重なる曝露を受けた場合では好塩基球が重要な役割を果たす事が明らかとなった。また、今回は、感作源としてハプテンを用いたが、金属アレルギーにおいても同様の機序が作用していることが示唆される。これまで注目されていなかった好塩基球の役割を介して、金属アレルギー発症の予防や治療応用を図り、金属アレルギーに苦しむ患者の苦痛の軽減に寄与したい。

A. 研究目的

「循環する肥満細胞」と表現され肥満細胞の代用としか考えられてこなかった好塩基球が、近年、ある状況下で Th2 分化を誘導する重要な働きを担うことが明らかになった。しかしながら、金属アレルギーの様な皮膚免疫における好塩基球の役割は明らかにされていない。そこで、金属アレルギーの成立や寛容における好塩基球の役割を検証することを本研究の目的とする。

B. 方法

好塩基球を特異的に除去させるマウスモデル(Bas TRECK Tg マウス)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およびハプテン反復塗布モデルにて好塩基球の役割を検証する。

C. 研究結果

好塩基球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変化がないことが明らかとなった(図1)。一方、ハプテン反復塗布モデルでは好塩基球欠損マウスにおいて急性期の炎症反応が有意に減弱している事が明らかとなった(図2)。しかしながら、オボアルブミン(OVA)誘発皮膚炎モデルでは皮膚炎に野生型マウスと好塩基球マウスの差が見られなかった(図3)。

D. 考察

接触皮膚炎において好塩基球は発症に関与しないもののハプテン反復塗布モデルでは重要な役割を果たしている事が明らかとなった。また、好塩基球は OVA 誘発性皮膚炎では発症に関与しない事が明らかとなった。

E. 結論

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、好塩基球は病態形成に

関与していないものの度重なる曝露を受けた場合には好塩基球が重要な役割を果たす事が明らかとなった。また、今回は、感作源としてハプテンを用いたが、金属アレルギーにおいても同様の機序が作用していることが示唆される。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K.: An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 164 (2): 455-456, 2011.
2. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K.: Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*. 61 (2): 144-147, 2011.
3. Egawa G, Honda T, Tanizaki H, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K.: In vivo imaging of T-cell motility in the elicitation phase of contact hypersensitivity using two-photon microscopy. *J Invest Dermatol*. 131 (4): 977-979, 2011.
4. Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M.: Upregulation of aquaporin-3 is involved in keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol*. 131 (4): 865-873, 2011.
5. Otsuka A, Miyagawa-Hayashino A, Walls A,

Miyachi Y, Kabashima K.: Comparison of basophil infiltration into the skin between eosinophilic pustular folliculitis and neutrophilic folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr 27.

6. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K.: Regulatory T cells in cutaneous immune responses. *J Dermatol Sci*. 63 (2): 75-82, 2011.
7. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y: Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J*. 26 (1): 211-218, 2012.
8. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K.: Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One*. 6 (9): e25538, 2011.

学会発表

1. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. The role of basophils in skin Th2 response using a newly generated basophil-specific conditional depletion model. The 98th AAI Annual. San Francisco, May 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図 1

接触皮膚炎反応は、BasTRECK Tg マウスにジフテリアトキシンを投与して好塩基球を除去しても耳介腫脹に変化がなかった。

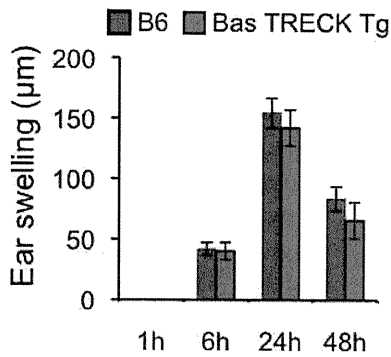


図 2

Bas TRECK マウスにハプテン反復塗布を行うと急性期の耳の主張が減弱する事が明らかとなった。

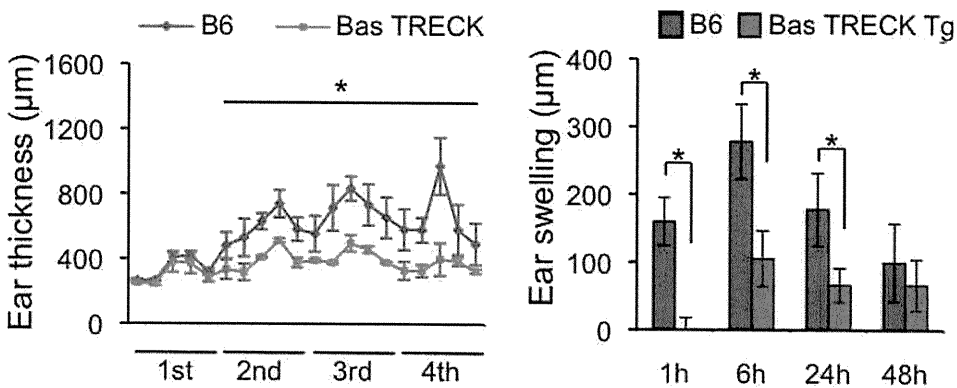
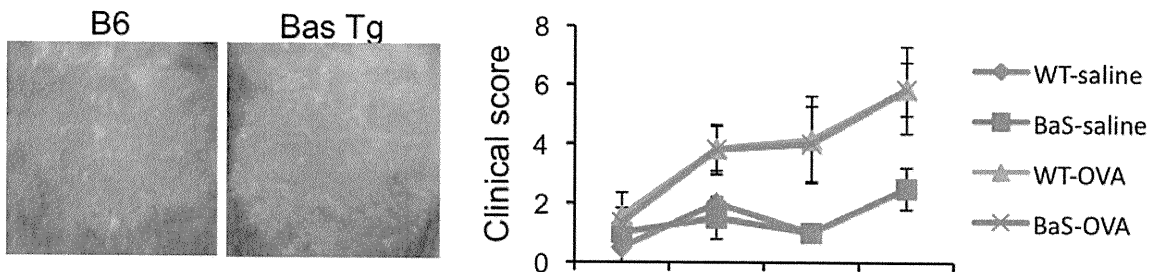


図 3

オボアルブミン (OVA) 誘発皮膚炎モデルでは皮膚炎に野生型マウスと好塩基球マウスの差が見られなかった。



III. 班會議プログラム

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23年度
第1回 班会議
抄録集

日時：平成23年5月31日（火）

場所：東北大学東京分室 会議室 A

連絡先（班会議前日まで）： 022-717-8579

（小笠原、中山、川野）

プログラム

開会、本研究事業の概要 研究代表者 小笠原康悦 13:30-13:40
東北大学加齢医学研究所・生体防御学

前年度までの研究成果および本年度の研究計画の発表

セッション1.

「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」

西屋 禎 (分担研究者) 13:45-14:05

北海道大学大学院医学研究科・細胞薬理学

「マウス金属アレルギーモデルを用いた金属アレルギーの病態解析」

川野 光子 (代理・研究代表者 小笠原康悦) 14:10-14:30

東北大学加齢医学研究所・生体防御学

「金属アレルギーの病態形成に関わる特異的T細胞の同定」

鈴木 隆二 (分担研究者) 14:35-14:55

国立病院機構相模原病院・臨床研究センター

本研究事業の連絡事項 (協力研究者は退出)

小笠原康悦 (研究代表者) 15:00-15:20

東北大学加齢医学研究所・生体防御学

Break 15:20-15:40

セッション2.

「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と HDC レポーターマウスの作製」

大津 浩 (分担研究者) 15:40-16:00

東北大学大学院工学研究科・応用量子医工学

「金属の溶出評価と金属アレルギーへの進展機構の解析」

平澤 典保 (分担研究者) 16:05-16:25

東北大学大学院薬学研究科・生活習慣病治療薬学分野

Break 16:25-16:45

セッション3.

「アトピー性皮膚炎と金属アレルギー」

戸倉 新樹 (分担研究者) 16:45-17:05
浜松医科大学・医学部・皮膚科

「金属アレルギー成立における皮膚樹状細胞の役割の解明」

宮地 良樹 (分担研究者) 17:10-17:30
京都大学・医学研究科・皮膚科

Break 17:30-17:50

「金属パッチテストを用いた金属アレルギー診断方法確立とその教育」

松永 佳世子 (分担研究者) 17:50-18:10
藤田保健衛生大学・医学部・皮膚科

総合討論

18:15-18:30

発表は時間厳守でお願いいたします。目安として、発表時間15分、質疑応答5分、計20分と考えております(演題の間に5分の余裕はありますが、時間厳守でお願いいたします)。 スライドはパワーポイントファイルで作成し発表してください。

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

分担研究者 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

A. 研究目的

金属アレルギーは、T 細胞性の遅延型過敏反応であることが示唆されているものの、有用な動物実験モデルが存在しなかったことから、その発症のメカニズムは依然として不明である。特に、金属の抗原提示や交差反応の分子機構はほとんど解明されていない。最近我々は、金属塩と lipopolysaccharide (LPS) で処理した骨髄由来樹状細胞 (DC) をマウスに移入することにより、金属アレルギーを感作する動物実験モデル (DC 移入型金属アレルギーマウスモデル) を確立した。本研究では、このマウスモデルを用いて、金属アレルギーの発症における樹状細胞の MHC class I を介した抗原提示の重要性について検討した。

B. 方法

C57BL/6 マウス及び $\beta 2$ -ミクログロブリン ($\beta 2M$) $-/-$ マウス (B6 background) 由来の骨髄細胞を GM-CSF (10 ng/ml) で 7 日間処理し、骨髄由来 DC を得た。これらの細胞を塩化パラジウム ($PdCl_2$, 0.2 mM) +LPS (20 ng/ml) で 24 時間処理した。対照の DC には PBS を処理した。これらの DC を PBS とメディアウムで良く洗浄したのち、C57BL/6 マウスに尾静脈注射により移入した (5×10^5 個/マウス)。10 日後に 0.5 mM $PdCl_2$ 溶液 15 μ l をマウスの耳介に皮内注射し、以後耳の腫脹を 24 時間おきに測定した。また、DC 表面上の MHC class I、MHC class II、CD11c、CD80 及び CD86 の発現を、フローサイトメーターを用いて解析した。

C. 結果

未処理 DC 及び Pd+LPS 処理 DC 両者において、MHC class I 分子は $\beta 2M$ -/ $-$ 由来 DC では検出されず、また MHC class II、CD11c、CD80 及び CD86 の発現レベルは、B6 由来 DC と $\beta 2M$ -/ $-$ 由来 DC 間でほとんど差がなかった。

B6 由来 DC を移入したマウスでは優位な耳の腫脹が観察された。一方、 $\beta 2M$ -/ $-$ 由来 DC を移入したマウスでは、優位な耳の腫脹は観察されなかった。

D. 考察

金属塩と LPS を処理した DC の移入による金属アレルギーの発症には、MHC class I を介した抗原提示が関与することが示唆されたことから、金属アレルギー反応には CD8 陽性 T 細胞の関与が考えられる。また、今回の結果は、金属塩と LPS を処理した DC の細胞表面上に発現する MHC class I 分子の精製を通して、金属結合ペプチドを同定することが可能であることを示唆する。

E. 結論

金属塩と LPS を処理した DC の移入による金属アレルギーの発症に、MHC class I を介した抗原提示が重要である。

F. 今後の方針

1. これまで主に Pd が引き起こす金属アレルギー反応を調べてきたが、Pd 以外の金属 (ニッケル、コバルトなど) についても同様の解析を行う。
2. 金属塩+LPS 処理 DC 上に発現する MHC class I 分子上の金属結合ペプチドを生化学的に同定することを試みる。
3. 各種金属イオン間の交差反応における樹状細胞の役割を、DC 移入型金属アレルギーマウスモデルを用いて検討する。

マウス金属アレルギーモデルを用いた金属アレルギーの病態解析

分担研究者	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
研究協力者	川野 光子	東北大学加齢医学研究所・生体防御学分野 博士研究員
	笹月 健彦	国立国際医療センター 名誉総長
	中山 勝文	東北大学加齢医学研究所・生体防御学分野 助教
	青島 有佑	東北大学大学院工学研究科・医用材料工学分野
	土橋 明	東北大学歯学部

A. 研究目的

金属アレルギーは、遅延型過敏反応とされ T 細胞主体のアレルギー反応とされている。我々は、金属アレルギーマウスモデルを用いて、金属アレルギーの病態、発症における分子の変化を時系列的に解析し、新規診断、予防、治療法の開発を目指すことを目的としている。1) 抗体投与による T 細胞サブセット除去実験により CD4 T 細胞だけでなく CD8 T 細胞が関与する可能性が示唆されたことから、遺伝子改変マウス ($\beta 2m$ KO および I-Ab KO) を用いて金属アレルギーを誘導し、解析した。2) Perforin の関与を検討するため、Pfp KO マウスを用いて解析した。3) 前回までに IFN- γ の関与が示唆されたことから、IFN- γ 産生細胞について解析した。4) 金属非接触型の診断法開発の前実験として、MHC のハプロタイプが異なるマウスの細胞をヌードマウスの皮内に移植し、排除が起こるかどうかが、また T 細胞の浸潤を捉えることができるか否か試験した。

B. 方法

- 1) 遺伝子改変マウス ($\beta 2m$ KO および I-Ab KO) または C57BL/6 マウス (コントロール) にパラジウム (Pd) を用いて感作 (10 mM PdCl₂ / 10 μ g/ml LPS, 250 μ l/head, i.p.)・惹起 (0.5 mM PdCl₂, 20 μ l/ear * 2/head) により金属アレルギーを誘導し、耳介の腫脹を測定し評価した。
- 2) Pfp KO マウスまたは C57BL/6 マウス (コントロール) に上記と同様に金属アレルギーを誘導し、耳介の腫脹を測定し評価した。
- 3) C57BL/6 マウスに上記と同様に金属アレルギーを誘導し、15~16 時間後に顎下リンパ節を採取し、フローサイトメトリーにより IFN- γ 産生細胞を解析した。
- 4) C57BL/6 マウスに上記と同様に金属アレルギーを誘導後、顎下リンパ節から細胞 (Pd-LN 細胞) を採取し、ヌードマウスの背部皮内に $1 \times 10^5/50 \mu$ l/head 移植した。その後、移植部位周辺の皮内に Pd 溶液を投与して惹起を行い (1 mM PdCl₂, 50 μ l)、24 時間後に皮膚を採取し、組織切片中に T 細胞の浸潤が認められるかどうか検討した。

C. 結果

- 1) C57BL/6 マウスへの Pd アレルギー誘導に比べ、 $\beta 2m$ KO マウスでは耳介の腫脹が優位に抑制されていたのに対し、I-Ab KO マウスにおいては、耳介の腫脹の軽減は見られなかった。
- 2) Pfp KO マウスにおいて、耳介の腫脹の軽減は見られなかった。
- 3) IFN- γ 産生細胞のうち、61.3%が CD8 T 細胞、21%が CD4 T 細胞であった。CD8 T 細胞のうちほとんどが IFN- γ を産生していた。
- 4) MHC ハプロタイプの異なるマウスの細胞をヌードマウス背部皮内に移植しても、皮膚に異常は見られなかった。また、Pd-LN 細胞が移植されたヌードマウスの背部皮膚組織切片において、惹起後 24 時間で T 細胞の浸潤が認められた。

D. 考察

- 6) MHC class I および CD8 T 細胞が発現していない $\beta 2m$ KO マウスを用いて耳介に Pd アレルギーを誘導した場合、耳介の腫脹が観察されなかったことから、このマウスモデル系を用いた Pd アレルギー発症において MHC class I を介した抗原提示により CD8 T 細胞がエフェクター細胞として機能する可能性が示唆された。

- 7) Pfp KO マウスにおいても Pd アレルギーを誘導できたことから、Perforin の関与の可能性は低いと考えられる。
- 8) 所属リンパ節に存在する CD8 T 細胞のうちほとんどが IFN- γ を産生しており、IFN- γ 産生細胞の 6 割以上が CD8 T 細胞であったことから、Pd アレルギー誘導において CD8 T 細胞から分泌される IFN- γ が重要な役割を持つことが示唆された。
- 9) Pd で感作した B6 マウス (ハプロタイプ b) の LN 細胞をヌードマウス (ハプロタイプ d) に移植した場合、Pd 惹起により T 細胞の浸潤が認められたことから、メモリー T 細胞はハプロタイプの異なる他者に移植されても機能することが示唆された。

E. 結論

- 3) Pd アレルギーにおいて、MHC class I を介した抗原提示により CD8 T 細胞がエフェクター細胞として機能する。
- 4) Pd アレルギーにおいて、Perforin による細胞傷害の可能性は低い。
- 5) Pd アレルギーの誘導において、CD8 T 細胞から IFN- γ が産生される。
- 6) MHC ハプロタイプが異なるマウスからメモリー T 細胞を採取し、ヌードマウスの皮内へ移植することで、金属に対するドナー側 T 細胞の反応性を評価することができる。

F. 今後の方針

- ① Pd + LPS 処理 BMDC から Pd に反応性を有するペプチドを採取・精製・濃縮し、得られたペプチドフラクションを WT マウスに感作させることで、Pd アレルギーを誘導できるか否かを検討する。誘導が出来た場合には、そのペプチドフラクションを nano LC/MS/MS にかけて、アミノ酸配列を決定する。
- ② ヒト金属アレルギー患者 PBMC をヌードマウス背部皮内に移植し、その周辺に金属溶液を投与することで金属アレルギーの診断が可能か否か検討する。
- ③ 金属担体による感作成立の条件検討を行うと同時に、金属溶液による感作成立後、金属担体の埋入により惹起可能な条件を検討する (Pd、Ni、Co、Cr など)。

金属アレルギーの病態形成に関わる特異的 T 細胞の同定

分担研究者：

鈴木隆二

独) 国立病院機構相模原病院・臨床研究センター・室長

研究協力者：

熊谷賢一

独) 国立病院機構相模原病院・臨床研究センター・研究員
鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科講座・助教

小林浩・江口貴紀・重松宏昭

独) 国立病院機構相模原病院・臨床研究センター・研究員
鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科講座・大学院

研究要旨：我々は、鼠径部への感作および足蹠への誘導により確立した金属アレルギー発症モデルマウスを用いて、金属アレルギー発症に関わる特異的 T 細胞の存在を T cell receptor (TCR) の見地より解析を行っている。本研究結果より、アレルギー発症局所において TCR V α 18-1・V β 8-2 を持つモノクローナルな T 細胞の増殖が認められた。TCR の超可変領域である CDR3 領域におけるシーケンス解析により、個体を超えて同一のクローンが存在することが明らかとなった。本研究で検出されたクローンは、金属アレルギー病態形成の発症に直接関与している可能性が示唆された。

A 研究目的：本研究では、鼠径部への感作および足蹠への誘導により確立した金属アレルギーモデルマウスを用いて、我々の保有する TCR レパトア解析法で金属アレルギー炎症局所における T 細胞の動態および性状を解析することを目的とした。

B 方法：1) 金属アレルギーモデルマウス作製： Balb/c マウス (6 週齢、♀) 10 匹に金属 PdCl₂・LPS 混合溶液を鼠径部へ皮内注射 (2 回) を行って感作し、金属 PdCl₂ 溶液単体を足蹠に皮内注射 (3 回) することで誘導を行った。対照として、感作条件は同一で、誘導時に PBS を足蹠に皮内注射した Balb/c マウス (6 週齢、♀) 10 匹を用いた。

2) TCR レパトア解析： 炎症部局所である足蹠とその所属リンパ節である膝窩リンパ節の組織から Total RNA を抽出し、cDNA 合成後 Adaptor および TCR 定常領域にそれぞれ相補的なオリゴ DNA プライマーセットとして用いて nestedPCR を行い、各組織中に存在する T 細胞の TCR レパトア解析を行った。

3) T 細胞 clonality および CDR3 シーケンス解析： TCR レパトア解析で skew が認められた V 領域の subfamily を同定し、CDR3 size spectratyping によるフラグメント解析で T 細胞の clonality を確認した。さらに各 TCR 遺伝子を TA-cloning 法によりプラスミドにクローニングし塩基配列を解析することにより特異的 T 細胞の全配列を確認した。

C. 結果：TCR レパトアにより、特異的 V family (V α 18-1 ; V β 8-2) で Skew が認められた。また CDR3 size spectratyping により、炎症部局所におけるモノクローナルな T 細胞の存在を確認した。CDR3 領域におけるシーケンス解析により、個体を超えて同一のクローンが存在することが明らかとなった。

D. 考察：金属アレルギー発症局所に検出された特異的 V family (V α 18-1 ; V β 8-2) を有する T 細胞は、金属アレルギー病態形成の発症に直接関与している可能性が示唆された。

E. 結論：金属アレルギー発症局所には特異性の高い T 細胞が存在しており、本研究で検出されたクローンは、金属アレルギー病態形成に直接関与している可能性が示唆された。

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と HDC レポーターマウスの作製

分担研究者 大津 浩 東北大学大学院工学研究科・応用量子医工学 教授
研究協力者 成島 尚之 東北大学大学院工学研究科・医用材料工学分野 教授
佐藤 睦 東北大学大学院工学研究科・応用量子医工学 技術補佐員

A. 研究目的

1. 金属アレルギーの際に金属の腐食とともに溶出した金属濃度を定量的に測定できるシステムがあると診断や重症度、治療効果、予後の判定などに大いに役立つ。工学的な機器開発の現状と問題点について検討する。

2. ヒスチジン脱炭酸酵素は、生体内における唯一のヒスタミン合成酵素であり、金属による炎症反応においてその遺伝子発現が誘導されることが示されている。この遺伝子のレポーター動物を作製し金属アレルギー関連の研究に貢献する。

B. 方法

1. ヒトのサンプルにつき、定量的な解析をすすめる。加古川医療センター皮膚科足立厚子先生に検体を送ってもらうことになった。サンプル 2 例を ICP/MS にて測定予定。

1 例：乳児が金属アレルギーあり 授乳している母がチョコレート大好き：チョコレート負荷時(1 週間)と制限 1 週間後の母乳採取し (20ml)、今後東北大に送付予定。

1 例：掌蹠膿疱症の中年女性 ニッケルパラジウム強陽性 豆など自然食大好き多食、豆には多くの Ni が含有されるので豆類の制限前の汗を採取し、1 カ月制限後の汗を再度採取の予定。

2. レポーターマウスの作製：

① プラスミドの構築：

前回の班会議までに HDC promoter(1Kb)+GFP+HDC1stIntron(1Kb)が入ったプラスミッドが pBS 内に構築できていた。今回での進展は②以降である。

② 相同組み換え：

相同組み換えには大腸菌株 EL250 を使用するので、あらかじめ DH10B(general host)内にあった BAC clone (RP23-40N15)を miniprep で取りだし EL250 に electroporation する。HDC-BAC が導入された EL250 は 42°C のウオーターバスに 15 分インキュベートすることで Recombinase を活性化させる。ターゲティングベクターの導入はエレクトロポレーションで行い、相同組み換えが起こっていることを PCR 法等で確認する。

③ Neomycin 耐性遺伝子を抜く：

相同組み換えの確認が済んだ大腸菌 EL250 に最終濃度が 0.1%になるようにアラビノースを加え、LB Medium で 1.5 時間培養する。PCR 法などで Neomycin 耐性遺伝子が抜けたことを確認する。

④ トランスジェニックマウスの作成：

Neomycin 耐性遺伝子を抜いた HDC-BAC (HDC 遺伝子上流 120Kb および下流 146Kb を含む)を BDF1 マウス受精卵にインジェクションし、HDC レポーターマウスを作成する。

C. 結果

1. は計画のみで、その後 3 月 11 日に東日本大震災があり、ICP/MS 装置の移動および点検に時間を取られている。5 月 18 日に業者が点検予定であり、合格であれば計画を進める。

2. ④まで進んでいる。Wild type の C57B6 マウスとの交配を予定している。

D. 考察

HDC reporter mouse に関しては作製の途中である。すでに 1 系統出来ているが、今後あと 2 系統用意する。とともに、組織切片を F1 で用意して蛍光発光することを確かめる。

E. 結論

金属アレルギー患者サンプルを集めて、実際に食物から入った金属を検知可能かどうか調べる。また BAC によるリポーター動物の作製途中である。

F. 今後の方針

実際の臨床サンプルでの測定をして、病勢と測定金属との間の関係について考察する。

HDC レポーターマウスの作製をさらにすすめ、今後の金属アレルギーの実験に供する。

金属の溶出評価と金属アレルギーへの進展機構の解析

分担研究者 平澤典保 東北大学大学院薬学研究科・生活習慣病治療薬学分野 教授

A. 研究目的

金属アレルギーの第一段階は金属の溶出にある。私たちは、マウスの背部皮下にニッケル線を埋入するモデルを作成し、ニッケルの溶出と誘発される炎症・アレルギーの定量的解析を可能にした。本モデルを応用し、炎症誘発時、あるいはニッケルで感作された場合において、ニッケルの溶出が増大することを明らかにした。また、マクロファージ細胞株を用いて *in vitro* でのニッケル溶出解析系も確立し、NHE 阻害薬 amiloride ならびにリソソーム阻害薬 chloroquine がニッケルの溶出を抑制することを明らかにしている。今回、金属アレルギーの予防並びに治療を目的として、金属溶出を抑制する方法論について解析した。

B. 方法

1) コーティングされたニッケル線からのニッケル溶出の測定

雄性 C57BL/6 マウス (6 wks) の背部皮膚に種々の材質でコーティングされたニッケル線を埋入し、72 時間後ニッケル線周囲組織中のニッケル濃度を ICP-MS 法を用いて測定した。

2) ニッケル線からのニッケル溶出に対する抗炎症薬の効果

雄性 C57BL/6 マウス (6 wks) に indomethacin (10 mg/kg)、dexamethasone (3 mg/kg)、amiloride (30 mg/kg)、chloroquine (5 mg/kg) を経口投与し、その 1 時間後に背部皮膚にニッケル線を埋入した。8 時間後にニッケル周囲組織を採取し、ニッケル濃度を測定した。

C. 結果

6) ニッケル線を埋入し、72 時間後ではニッケル線周囲組織に壊死が生じる。様々な材質でコーティングすることによりニッケル線による壊死の形成は抑制された。最も有効であったのは SiO₂ でコートしたもので、壊死の形成はほぼ完全に抑制された。組織中のニッケルを測定したところ、ニッケルの溶出の抑制と壊死の形成抑制に関連性が認められた。

2) Dexamethasone および indomethacin を投与した場合にはニッケル線による組織重量の増加が抑制されたが、dexamethasone の場合のみニッケルの溶出が有意に低下した。一方、amiloride ならびに chloroquine はニッケル線による組織重量の増加に対してはほとんど抑制作用を示さなかったが、ニッケルの溶出を抑制した。

D. 考察

ニッケル線からのニッケルイオンの溶出は、SiO₂ でのコーティングにより強く抑制された。SiO₂ はマイナスにチャージしており、プラスイオンのニッケルイオンを吸着することから、機能性コーティング剤であると考えられる。また、*in vitro* でマクロファージによるニッケルの溶出を抑制した amiloride ならびに chloroquine は *in vivo* でも抑制作用を発現した。

E. 結論

金属アレルギーの予防、および治療を目的として、物理的、あるいは薬理的に金属の溶出を抑制することが可能であることが示唆された。

F. 今後の方針

金属からの金属イオンを抑制する方法論を確立する。また、金属が溶出したときの感作の機序を明らかにするとともに、金属イオンによる感作の増強を誘発する物質を探索する。

アトピー性皮膚炎と金属アレルギー

分担研究者	戸倉 新樹	浜松医科大学医学部皮膚科学	教授
研究協力者	橋爪 秀夫	浜松医科大学医学部皮膚科学	准教授
	久保 利江子	産業医科大学病院 皮膚科	助教
	尾藤 利憲	神戸大学大学院 皮膚科学	講師
	杉田 和成	産業医科大学医学部皮膚科学	助教

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) は外因性と内因性に分けることができる。外因性は血中 IgE が高い通常型であり、内因性は IgE が正常域で特異的 IgE 感作を示さない型である。この両者は、皮膚バリア障害の有無、免疫変調の方向性、金属アレルギーの有無において異なる。これらについて検討を加え、とくにメカニズムが不明である内因性 AD と金属アレルギーの関連について明らかにしたい。

B. 方法

1. 免疫変調：患者及び正常人の末梢血単核球を細胞内染色し、IFN-g、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。
2. 金属アレルギー：17種の金属をパッチテストし、陽性率を検討した。加えて金属が多量に含まれる汗について、金属濃度を計測する。

C. 結果

バリア異常の重要な因子である *FLG* 変異が、外因性 AD 44.4%、内因性 AD 9.1% と高率に ($P=0.0246$) 外因性 AD 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 (内因性 52.9%、外因性 10.5%)。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。これらについて今後さらに症例の蓄積を進めていく。

D. 考察

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。

E. 結論

内因性 AD の接触原として金属が示唆された。

F. 今後の方針

Co アレルギーの評価方法を高める方法を開発する。内因性 AD に対し、金属アレルギーの経皮接触の回避および経消化管吸収の制限、減感作療法をはじめとする新たな治療展開の可能性を考えたい。