

201126030A

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

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告書(平成23年度)

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究-----	1
研究代表者 古江増隆	

II. 分担研究報告書(平成23年度)

バリア機能破綻に起因するアトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムの解明 ー知覚神経と表皮ケラチノサイトの相互作用の観点からー -----	5
研究分担者 高森建二	
研究協力者 富永光俊、根木 治、加茂敦子	

アトピー性皮膚炎のかゆみの理解とその対策に関する包括的研究 -----	10
研究分担者 相馬良直	
研究協力者 川上民裕	

アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの解析とスキンケアの方法の開発 -----	12
研究分担者 秀 道広	

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とアトピー性皮膚炎が睡眠や就労に 与える影響に関する研究 -----	15
研究分担者 佐伯秀久	
研究協力者 石地尚興、石氏陽三、堀田健人、立石純子、東福有佳里	

アトピー性皮膚炎のかゆみと相関する生理活性物質の同定及び 日常生活におけるかゆみ対策の気づきと実践 -----	18
研究分担者 菅谷 誠	

マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と治療戦略の構築 -----	21
研究分担者 稲垣直樹	
研究協力者 田中宏幸、山下弘高	

小児アトピー性皮膚炎に対する proactive 治療に関する研究 -----	24
研究分担者 大矢幸弘	
研究協力者 樺島重憲、中里純子、津村由紀、二村昌樹、成田雅美	
「かゆみ」のある小児患者の保護者における治療行動の調査 -----	27
研究分担者 浜崎雄平	
研究協力者 山本修一、稲田由紀子	
アトピー性皮膚炎の病態における樹状細胞の役割の解析と標準治療の確立に関する研究--	30
研究分担者 中村晃一郎	
研究協力者 滝口光次郎、宮野恭平	
アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析 -----	32
研究分担者 玉利真由美	
研究協力者 広田朝光	
痒み・搔破行動と皮膚炎増悪メカニズムに関するアトピーモデルを用いた研究 -----	36
研究分担者 竹内 聡	
研究協力者 古江増隆、江崎仁一	
1. 脊髄内痒み神経の同定に関する研究 2.石垣島コホート研究 -----	37
研究分担者 古江増隆	
研究協力者 竹内聡、蜂須賀淳一、江崎仁一、古庄憲浩	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	38
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	40

平成23年度 総括研究報告書

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎の効果的な治療と患者QOLの改善のためには、増悪因子でもある“炎症性痒みメカニズム”の解明が重要である。我々は免疫・神経生理学的方面双方から病態の理解と制御をすすめ、かゆみ抑制検証モデルの確立やSema3A軟膏やタンニン酸製剤など臨床応用可能な物質を同定、製剤化している。また、皮膚炎の発症原因、増悪因子に関して従来の知識に問われない遺伝学的アプローチを試み、MDCなど、新たな候補遺伝子を同定し、コホート研究では卵アレルギーと重症度の関連性も認識された。最終目標としてアトピー性皮膚炎治療の標準化と普及のため、本研究結果も含め一般・患者向け教育ウェブサイトのアップデートを行う。

研究分担者

高森建二(順天堂大学医学部附属浦安病院院長)、相馬良直(聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)、秀 道広(広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授)、佐伯秀久(東京慈恵会医科大学皮膚科准教授)、菅谷 誠(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学講師)、稲垣直樹(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授)、大矢幸弘(独)国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科医長)、浜崎雄平(佐賀大学医学部小児科学教授)、中村晃一郎(埼玉医科大学皮膚科教授)、玉利真由美(理化学研究所ゲノム医科学研究センターチームリーダー)、竹内 聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)

研究協力者

富永光俊(順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)、根本 治(順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科)、加茂敦子(順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)、信藤肇(広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学助教)、石地尚興(東京慈恵会医科大学皮膚科准教授)、石氏陽三(東京慈恵会医科大学皮膚科助教)、堀田健人(東京慈恵会医科大学皮膚科助教)、立石純子(東京慈恵会医科大学皮膚科)、東福有佳里(東京慈恵会医科大学皮膚科)、田中宏幸(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室准教授)、山下弘高(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室助教)、樺島重憲(国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科臨床研究員)、中里純子(国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科臨床研究員)、津村由紀(国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科臨床フェロ)、二村昌樹(国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科医員)、成田雅美(国立成育医療研究センター生体防御系内科アレルギー科医員)、山本修一(佐賀大学医学部小児科学講師)、稲田由紀子(佐賀大学医学部小児科医員)、滝口光次郎(埼玉医科大学皮膚科助教)、宮野恭平(埼玉医科大学皮膚

科助教)、広田朝光(理化学研究所ゲノム医科学研究センター研究員)、江崎仁一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、蜂須賀淳一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学助教)、古庄憲浩(九州大学大学院医学研究院感染環境医学准教授)

A. 研究目的

我々は、これまでに厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及に関する研究」(平成14～16年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-Based Medicineとデータ集」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)としてウェブサイト上に公開した。また、厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究」(平成17～19年度)ホームページ「アトピー性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」というウェブサイトを2007年5月10日に公開した(<http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html>)。さらに「アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究」(平成20～22年度)では上記EBMウェブサイトを2010年版としてアップデートし、治療薬の明確な効能・効果をエビデンスに基づいて詳述した。また、患者や一般向けウェブサイトでは多くの患者を悩ましQOLの低下を招いているアトピー性皮膚炎(AD)の痒みの具体的な治療法、家庭での対策などに関して、患者の視点から動画をを用いるなど、よりわかりやすく解説し、開設以来、患者を中心に非常に多くのアクセスを記録している。本研究ではさらに、(1) ADの発症に関与する諸因子をコホート研究にて明らかにし、(2) ADの重要な臨床症状である痒みと炎症の機序を生物学的ならびに遺伝学的に明らかにし、(3) これらの研究成果を合わせて、標準治療の仕方・工夫・治療効果を分かりやすく具体的に国民に普及させることである。

B. 研究方法

(1) 痒みの機序と抑制に関する基礎的研究(稲垣、高森、竹内、浜崎、古江)

基礎的な研究では、マウスモデルを用いた搔痒発現機序の解析と治療戦略の構築(稲垣)、バリア機能破綻に起因するADの痒み

のメカニズムの解明(知覚神経と表皮ケラチノサイトの相互作用)(高森)、痒み・搔破行動と皮膚炎増悪メカニズムに関するアトピーモデルを用いた検証(竹内)、セロトニン感受性痒み神経の脊髄内での局在解明(古江)、表皮ケラチノサイトに関連するADの痒み関連因子の検討(浜崎)を行う。

(2)ADの発症に寄与する諸因子の解明(古江、竹内、玉利)

2001年から行っている九州大学石垣島児童検診コホート(KIDS)では、毎年約700名の0-6歳児の検診、アンケート、採血を行っている。本研究では、卵アレルギーとAD発症、小児IgE産生および血中monocyte-derived chemokine (MDC)値の推移とADの発症、MDC値と予後ならびに皮膚感染症の合併に関する疫学調査を行いたい。加えて本疾患の関連のフィラグリン遺伝子多型を有するがADを発症しない児の背景因子を調査したい(古江、竹内)。また遺伝学的研究では平成20-22年度に集積したAD患者919例、健常人1032例の遺伝子サンプルを用いて、Interleukin (IL)-33、IL-18およびその受容体、IgGと IgE受容体、CD200Rなどの遺伝子多型とAD発症の関連性を順次検証する(玉利)。

(3)痒みの機序と抑制に関する臨床的研究(佐伯、菅谷、中村、相馬、秀、大矢)

臨床的な研究では、ADが睡眠や就労に与える影響(佐伯)、ADのかゆみと関連する生理活性物質の同定及び日常生活のかゆみ対策(菅谷)、ADのかゆみの理解とその対策に関する包括的研究(相馬)、ADの汗アレルギー解析とスキンケア方法の開発(秀)、ADのかゆみにおける樹状細胞の役割に関する研究(中村)、小児ADに対するproactive治療に関する研究(大矢)を行う。

(4)標準的治療を普及させるウェブサイトのリニューアルと公開(古江、大矢、浜崎、患者の会)

開設以来好評の「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」、「かゆみをやっつけよう」という2つのウェブサイト、本研究で明らかとなった痒みのメカニズム、質的違い、遺伝背景などの研究成果も踏まえながら、患者の会とも協力してこれらのウェブサイトのリニューアルをすすめていく。また、作成されたウェブサイトに対する保護者のアクセス行動に関する調査研究も行う(古江、大矢、患者の会、浜崎)。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験、動物実験、ゲノム・遺伝実験はすべて施行施設での倫理委員会の承認を受けており、ヒト関連研究では同意の上で施行されている。

C. 研究結果

(1)痒みの機序と抑制に関する基礎的研究(稲垣、高森、竹内、浜崎、古江)

In vitroおよびin vivoでの、かゆみ因子NGF 発現へのsiRNA(特異的mRNA抑制法)抑制システムを確立した(稲垣)。ADの難治性痒みの一因である知覚神経線維の表皮内侵入・伸長を抑制する神経発因子Semaphorin 3A (Sema3A)の軟膏を開発し、ADモデルマウスへの使用で、皮膚バリア機能、搔破行動および皮膚炎の改善が認められた(高森)。タクロリムス(FK)の特異な抗かゆみメカニズムとして、血清総IgE値やIL-17陽性細胞数、IL-17a、TSLP、IL-6 mRNA抑制能である可能性が示された(竹内)。ラットの痒み(5-HT刺激)反応神経は脊髄後角の浅層に入力し、下位

の後根神経節ニューロンと同じく機械的刺激にも反応した(古江)。また、最近、ADでの高発現が報告されたIL-33はIFN- γ により産生誘導されることがわかった(浜崎)。

(2)アトピー性皮膚炎の発症に寄与する諸因子の解明(古江、竹内、玉利)

石垣島コホートでのアンケート多変量解析の結果、AD患児の罹患危険因子として、本人の気管支喘息と卵アレルギー、父親や同胞のADが挙げられ、さらに卵アレルギーと重症度との関わりが示唆された(古江、竹内)。第1集団(AD患者1950名、非AD患者1032名)および独立した第2集団(AD患者1034名、非AD患者1004名)SNP解析を用いたロジスティック回帰分析を行い、Th2ケモカインCCL-22 (MDC)で、およびヨーロッパおよび中国でのゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)で同定された C11orf30、TNFRSF6B領域でも強い疾患関連を認めた(玉利)。

(3)痒みの機序と抑制に関する臨床的研究(佐伯、菅谷、中村、相馬、秀、大矢)

AD患者での仕事の生産性および活動障害の度合と重症度は有意な正の相関が認められた(佐伯)。かゆみと関連する血清生理活性物質としてTARCが、逆相関物質としてI-TACが候補と考えられた(菅谷)。詳細不明であったAD重症度マーカーであるTARC産生細胞の一つが樹状細胞であることを見出した、さらにAD患者末梢血由来の樹状細胞のTh2ケモカインMDC産生能は健常人より高く、さらに重症度と関連した(中村)。ADで搔痒関連因子として最近注目のIL-31をTARC、IgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼとともに治療前後で測定し、皮膚症状、搔痒の推移との関与を検討する臨床研究を予定している(相馬)。AD患者での重要な悪化因子である汗抗原を不活化するタンニン酸配合入浴剤を4週間使用するオープン試験を行い、夜間、日中の瘙痒および臨床症状が有意に改善した(秀)。近年、早期摂取により食物アレルギーの発症抑制ができるという報告も出ている。そこで、ADの乳幼児において、生後6ヶ月から1歳まで粉末化加熱卵タンパクの連日摂取をする群とプラセボを摂取する対照群に分け、さらに湿疹病変ステロイド外用薬を用いたproactive療法を行うか、スキンケアのみ実施する2群に分ける。その後1歳で食物負荷試験を実施し、卵アレルギーの有無を調査する(大矢)。

(4)標準的治療を普及させるウェブサイトのリニューアルと公開(古江、大矢、浜崎、患者の会)

開設以来、好評の「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」、「かゆみをやっつけよう」のウェブサイトでの治療、スキンケアの仕方を動画で解説する仕様にリニューアルした(古江、大矢、患者の会)。乳児検診でのアンケート調査で後者のサイトの認識率はAD患者でやや高い傾向にあった(浜崎)。

D. 考察

基礎研究ではsiRNAを用いたNGF痒み抑制検証モデルを開発した。他の関連分子での検討が期待される。また、Sema3A軟膏の皮膚バリア機能、搔破行動、皮膚炎の改善能を確認し、新薬としての臨床応用が期待される。複雑なタクロリムス(FK)の抗かゆみ効果は、IgEやIL-17 上昇の抑制を介して起こっている可能性が示唆された。またかゆみ特異的神経の同定と上位伝達ニューロン

分布の決定は、最近注目の脳MRI解析など中枢での痒み知覚研究の推進に寄与するだろう。ADと関連するIL-33は、Th2でなく、Th1サイトカインのIFN- γ 誘導性であることから、AD慢性病変部のTh1型免疫反応との関連が示唆される。

九州大学石垣島コホート解析では卵アレルギーと重症度との関わりが示唆され、他集団を含めた遺伝子SNP解析でTh2ケモカインCCL-22 (MDC)、C11orf30、TNFRSF6B領域に強い関連を認めた。アトピーの主要な遺伝的罹患危険因子であるフィラグリンは、Th2環境下でその発現が低下することが知られており、日本人では約7割に達するフィラグリン遺伝子変異を持たないAD患者での発症メカニズムとして注目される。

臨床的研究では重症のAD患者ほど仕事の生産性および活動障害が障害されていた。またかゆみと相関する血清中の生理活性物質としてAD重症度マーカーTARCが同定された。生産活動性、患者QOLの観点からも適正治療による病状コントロールの重要性が示唆された。また、詳細不明であったAD重症度マーカーであるTARC産生細胞として樹状細胞が見出され、AD患者末梢血由来の樹状細胞からは前述の遺伝子解析でも指摘されたTh2ケモカインのMDC産生能に有意な上昇がみられることを確認した。今後、予定されているADの掻痒関連因子として注目されるIL-31とかゆみ、重症度マーカーTARCやIgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼの治療前後での変化の観察研究結果と合わせて、かゆみ関連因子を見出したい。また、AD悪化因子である汗抗原を不活化するタンニン酸配合入浴剤の開発と効果確認は従来のスキンケア療法をさらに一歩進める発見といえる。さらに乳幼児ADへのプロアクティブ療法介入が食物アレルギーの合併率に与える影響を前向き研究で確認する予定であり、アレルギー疾患全般からみたAD治療の意義を問いたい。

これまでに公表した「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」、「かゆみをやっつけよう」という2つのウェブサイトはこの種のウェブサイトとしてはアクセス数も多く、ADやその病態、治療の標準化、社会問題化する不適切治療の抑制などに大きな役割を果たしてきていると思われ、本研究遂行によって得られる成果を踏まえて、これらのウェブサイトをさらにリニューアルしていく予定である。

E. 結論

平成23年度の本研究によって基礎的、臨床的に多くの新知見が得られ、一部は近く臨床応用の可能性が高いものも含まれる。これらの新知見も踏まえながら、患者教育ウェブサイトの充実を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表（英文論文発表より抜粋）

1. Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H, Tsunemi Y, Torii H, Nakamura K, Kawakami T, Soma Y, Gyotoku E, Hide M, Sasaki R, Ohya Y, Kido M, Furue M. A randomized, open-labeled, multicenter trial of topical

tacrolimus for treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* (in press)

2. Moroi M, Uchi S, Nakamura K, Sato S, Shimizu N, Fujii M, Kumagai T, Saito M, Uchiyama K, Watanabe T, Yamaguchi H, Yamamoto T, Takeuchi S, Furue M. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol* 38(2):131-139, 2011
3. Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M. Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 61(1):78-79, 2011
4. Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 61(3):180-186, 2011
5. Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm Pharmacol Ther* 24(1):133-140, 2011
6. Chiba T, Ueki S, Ito W, Kato H, Kamada R, Takeda M, Kayaba H, Furue M, Chihara J. The opposing role of two prostaglandin D2 receptors, DP and CRTH2, in human eosinophil migration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 106: 511-517, 2011
7. Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong I CH, His E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y and Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One* (in press)
8. Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C Motif Chemokine 22 (CCL22) Are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One* 6(11):e26987, 2011
9. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepletowski JC. Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol* (in press)
10. Furue M, Chiba T, Takeuchi S. Current status of atopic dermatitis in Japan. *Asia Pac Allergy* 1(2):64-72, 2011
11. Morimura S, Sugaya M, Kai H, Kato T, Miyagaki T, Ohmatsu H, Kagami S, Asano Y, Mitsui H, Tada Y, Kadono T, Sato S: High levels of LIGHT and low levels of soluble

- HVEM in sera of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol in press
12. Negi O, Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Taneda K, Suga Y, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. J Dermatol Sci, 2012, in press,
13. Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. J Invest Dermatol 131: 2105-12, 2011

分担研究報告書

バリア機能破綻に起因するアトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムの解明
 —知覚神経と表皮ケラチノサイトの相互作用の観点から—

研究分担者 高森建二 (順天堂大学医学部附属浦安病院 院長)

研究協力者 富永光俊 (順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)
 根木 治 (順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科)
 加茂敦子 (順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)

研究要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) における難治性痒みの一因として、表皮内への神経線維の侵入・増生が挙げられる。我々は、表皮内神経線維の制御に、神経伸長因子だけでなく、神経反発因子 Semaphorin 3A (Sema3A) が関与し、AD 患者では表皮 Sema3A 発現の低下が認められることを報告した。本研究では、難治性痒みに対する治療戦略として、Sema3A に着目し、Sema3A 外用剤の NC/Nga マウスの AD 様病態に与える影響を検討した。その結果、Sema3A 軟膏群では搔破行動の減少、皮膚炎の改善、皮膚バリア機能の改善が認められた。したがって、難治性痒み治療戦略として、Sema3A 軟膏が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) の痒みは、搔破行動により、皮膚炎の増悪と更なる痒みを引き起こすため、容易に itch-scratch cycle を形成し、難治化することが知られている。

これまで我々は AD の表皮ではセマフォリン 3A (Sema3A) の発現が低下していること、AD における難治性痒みの一因として、表皮内神経の稠密化が関与することを明らかにしてきた。さらに、AD における神経線維の表皮内侵入には、神経伸長因子だけでなく、表皮角化細胞由来の神経反発因子 Sema3A が関与することを世界で初めて報告した。加えて、ドライスキンモデルマウスの作製により、ドライスキンが表皮での神経伸長因子の増加と反発因子の低下を誘導することを明らかにした。また、AD の治療の一つである光線療法の Psoralen ultraviolet A を AD 患者に施行すると、表皮での神経伸長因子と反発因子の異常発現を正常化し、表皮内で増生した神経線維が消退することを発見した。これらのことから、表皮内神経線維を標的と

した難治性痒みに対する治療戦略として、Sema3A 補充療法を考えた。そこで、本研究では、NC/Nga マウスを用いて、Sema3A 外用剤による AD 様病態に与える影響について検討した。

B. 方法

1. AD 病態モデルマウスの作製

NC/Nga マウスの背部を除毛し、4% SDS によるバリア破壊後、同部位にコナヒョウヒダニの虫体成分含有軟膏 (ビオスタ AD; 100 mg/site) を週 2 回、3 週間連続塗布することで AD 病態モデルマウスを作製した。コントロール群にはビオスタ AD の軟膏基剤であるワセリンを塗布した。発症は皮膚炎の程度 (発赤、乾燥、擦創、浮腫、各 3 点満点、計 12 点)、経皮水分蒸散量 (TEWL)、搔破行動回数にて確認した。

2. Sema3A 軟膏を含む各種対照軟膏処置

Sema3A 軟膏はヒトリコンビナント Sema3A 2.5 µg を 1 g の親水ワセリンと混合し作製した。皮膚炎スコアが 5 以上 AD 病態モデルマウスを抽

出し、実験に用いた。病変部皮膚に 1 日 1 回、連続 4 日間、Sema3A 軟膏を含む各種軟膏（ヘパリノイド、ベタメサゾン、タクロリムス）を外用した。

3. AD 病態に対する改善効果の検討

軟膏処置前後の皮膚炎スコア、TEWL、搔破行動回数を検討した。また、軟膏処置後の皮膚を採取し、組織学的手法により表皮内神経線維数（抗 Protein gene product 9.5 抗体陽性；PGP9.5⁺、抗 Substance P 抗体陽性；SP⁺）、浸潤した炎症性細胞数（抗 CD4 抗体陽性；CD4⁺、肥満細胞、好酸球）、表皮肥厚について解析した。

C. 結果

Sema3A 軟膏群では、無処置群と比較して、皮膚炎スコアの有意な改善を認めた。また、その改善効果はベタメサゾンやタクロリムス群と同等であった。Sema3A 軟膏群で、唯一 TEWL の有意な改善を認めた。搔破行動数に対しては、Sema3A 軟膏の基剤であるワセリン群と比較して Sema3A 軟膏群で有意な減少が認められた。

さらに、組織学的解析の結果、Sema3A 軟膏群では無処置群と比較して PGP9.5⁺と SP⁺神経線維数が有意に減少した。病変部における CD4⁺細胞数、好酸球数も Sema3A 軟膏群では有意な減少が認められ、肥満細胞数では減少傾向を示した。さらに、Sema3A 軟膏群では、無処置群に比べ、有意に表皮肥厚の改善が認められた。

D. 考察

本研究の結果から、Sema3A 軟膏は神経線維の表皮内への伸長・増生を抑制し、搔破行動を減少させるだけでなく、炎症性細胞の浸潤を抑制し、皮膚炎改善も有することが明らかになった。さらに、Sema3A 軟膏群にのみ TEWL の有意な減少が認められたことから、Sema3A の塗布が皮膚バリア機能の回復を促進することが示唆された。

E. 健康危険情報

F. 結論

Sema3A 軟膏により経表皮的に Sema3A が補充されることで、搔破行動の減少、皮膚炎の改善、皮膚バリア機能の改善が認められた。したがって、Sema3A 軟膏は itch-scratch サイクルを断ち切る有効な難治性痒み治療法になる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Negi O, Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Taneda K, Suga Y, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. J Dermatol Sci, 2012, in press, doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.01.007

Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. J Invest Dermatol 131: 2105-12, 2011

Taneda K, Tominaga M, Negi O, Tenggara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. Br J Dermatol 165: 277-284, 2011

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tenggara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin- inducible nerve growth in acetone-treated mice. J Dermatol Sci 62: 91-97, 2011

Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevents dry skin-inducible intra- epidermal nerve growth in acetone-treated mice. J Dermatol Sci 62: 64-66, 2011

Tominaga M, Takamori K. Mechanisms regulating epidermal innervation in pruritus of atopic dermatitis. *Skin Biopsy. Intech.* 2011

Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycol- protein encoded by X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58: 64-71, 2010

Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwaru N, Saito H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine interleukin-31 by human mast cells. *J Immunol* 184: 3526-34, 2010

Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol* 35: 73-77, 2010

Tominaga M, Takamori K: Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol* 5: 197-212, 2010

2. 学会発表

加茂敦子、富永光俊、高森建二. 光線療法の出番は？第 17 回アトピー性皮膚炎治療研究会，東京，2012 年 2 月

加茂敦子、富永光俊、根木 治、Suhandy Tengara、種田研一、高森建二. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する紫外線療法、保湿・保護外用剤の影響. 第 10 回コ・メディカル形態機能学会，愛知，2011 年 9 月

Suhandy Tengara、富永光俊、高森建二. Increased production of granzyme A in the lesional skin of patients with atopic dermatitis. 第 36 回日本研究皮膚科学会，京都，2011 年 12 月

根木 治、富永光俊、高森建二. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第 36 回日本研究皮膚科学会，京都，2011 年 12 月

Tominaga M, Takamori K. Matrix metalloproteinase-8 is involved in dermal nerve growth: Implications for possible application to pruritus from *in vitro* models. 71st Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Phoenix, Arizona, USA May 4-7, 2011

Tominaga, M, Tengara S, Kamo A, Takamori K. A role of matrix metalloproteinase-8 in dermal nerve growth: implications for possible application to pruritus involving skin nerve from *in vitro* models. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Kamo A, Tominaga M, Tengara S, Negi O, Taneda K, Takamori K. Effects of UV-based therapies, corticosteroid ointment and emollients on intraepidermal nerve fibers of acetone-treated mice. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- α reduces the production of semaphorin 3A in cultured keratinocytes. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin

3A ointment inhibits scratching behaviors and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 6th World Congress on Itch, Brest, France, Sep 4-7, 2011

根木 治、富永光俊、加茂敦子、Suhandy Tenggara、種田研一、高森建二. アトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga) の痒み・皮膚炎に対する神経反発因子 Sema3A の外用療法の検討. 第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2011 年 2 月

加茂敦子、富永光俊、根木 治、Suhandy Tenggara、種田研一、高森建二. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する保湿剤、ステロイド軟膏、紫外線療法の影響. 第 7 回 加齢皮膚医学研究会, 宮崎, 2011 年 7 月

富永光俊、川崎広明、重永綾子、加茂敦子、高森健二、山倉文幸. トリプトファン残基のニトロ化はアトピー素因に関連するか?—アトピー性皮膚炎モデル・Nc/Nga マウスの皮膚での生成. 第 84 回日本生化学会. 2011 年 9 月

Takamori K, Tominaga M. Recent advances in the pathophysiology of itch in atopic dermatitis. 19th EADV, Gothenburg, October, 2010

富永光俊. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズム—表皮内神経とオピオイドの観点から—. 第 5 回熊本かゆみ研究会学術講演会, 熊本, 2010 年 3 月

富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月

Tominaga M, Takamori K. Intractable itch and nerve fibers—Penetration mechanisms of nerve fibers into epidermis— Neuro2010, Kobe, Japan September 2-4, 2010

富永光俊. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究—表皮内神経線維の制御機構—. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会, 広島, 2010 年 12 月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みの機序. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2010 年 12 月

富永光俊. 抗ヒスタミン薬の効く痒みと効かない痒み. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月

Suhandy Tenggara、富永光俊、加茂敦子、種田研一、根木治、高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. ドライスキンモデルマウスにおける表皮内神経線維に対する紫外線療法の影響. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月

種田研一、富永光俊、根木治、加茂敦子、Suhandy Tenggara、加茂敦子、高森建二. 乾癬の痒みのメカニズム—表皮内神経とオピオイドシステムの影響—. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010年4月

富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎における知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムの解明. 第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 大阪, 2010 年 8 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. 表皮内神経に対する光線療法、ステロイド軟膏、保湿剤の効果. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月

Suhandy Tenggara、富永光俊、加茂敦子、種田研一、根木治、高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月

Tominaga M, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Tenggara S, Tominaga M, Kamo A, Negi O, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- α reduces the production of semaphorin 3A in cultured human epidermal keratinocytes. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月

Kamo A, Tominaga M, Ngi O, Tenggara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Anti-nerve growth effects of topical photo(chemo)therapy, corticosteroid ointment and emollient in acetone-treated mice, an dry skin model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

Taneda K, Tominaga M, Tenggara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat

dorsal root ganglion neurons. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

川崎広明、富永光俊、重永綾子、加茂敦子、小川秀興、高森建二、山倉文幸. アトピー性皮膚炎モデル・Nc/Nga マウスの皮膚における 6-ニトロトリプトファン含有タンパク質の生成. 第 32 回トリプトファン研究会, 滋賀, 2010 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

2. 実用新案登録

3. その他

分担研究報告書

アトピー性皮膚炎のかゆみの理解とその対策に関する包括的研究
研究協力者氏名 川上民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授）
研究分担者氏名 相馬良直（聖マリアンナ医科大学皮膚科教授）

研究要旨

当大学病院を受診した20歳以上、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎患者を対照とし、治療前と治療2週後、4週後の血中IL-31、好酸球、TARC、IgE、トリプターゼ、ヒスタミン値を測定している。また、アトピー性皮膚炎の病状をSCORAD値と痒痒VAS値で評価し、これらの測定値との関連を検討中である。IL-31はアトピー性皮膚炎での痒痒、病勢と相関している可能性が予想される。本研究から、IL-31値の変動が、アトピー性皮膚炎の病勢、特に痒痒を反映することがわかれば、その病状把握や新しい治療法へつながる可能性がある。

A. 研究目的

成人アトピー性皮膚炎患者の痒痒において重要な役割を果たすとして最近、注目されているInterleukin-31(IL-31)に焦点をあて、併せてすでに一定の評価がなされているTARC(Thymus and activation-regulated chemokine)、IgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼの血中濃度を、未治療アトピー性皮膚炎患者の治療前後で測定し、これらのmediatorがアトピー性皮膚炎の症状、特に痒痒の推移とどう関与するかを検討する。併せて、未治療アトピー性皮膚炎患者と健常人でのIL-31値も比較する。

B. 研究方法

対象は、聖マリアンナ医科大学病院を受診した20歳以上、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎の患者である。アトピー性皮膚炎の診断は、Hanifin & Rajkaの診断基準を用い、皮膚科専門医が行う。重篤な合併症をもつ患者は除外する。治療は、通常のアトピー性皮膚炎治療に順じ、担当医の判断で処方された抗ヒスタミン・アレルギー薬と副腎皮質ステロイド外用薬のみであり、ステロイド内服薬および注射薬、免疫抑制薬の併用はしない。保湿薬については、必要に応じて併用可とする。ただし、試験期間中は原則としてその薬剤の変更および用量の変更は、不可とする。

アトピー性皮膚炎の病状の評価は、医師サイドからのSCORAD(Severity Scoring of Atopic Dermatitis)と患者サイドからの痒痒のVAS(Visual Analogue Scale)を使用する。一方、エントリー時(治療前)と治療2週後、4週後に採血し、IL-31、好酸球、TARC、IgE、トリプターゼ、ヒスタミン値に測定する。加えて、健常人からも採血し、血中IL-31値を測定する。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライ

バシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

当施設で臨床試験中。

D. 考察

われわれは以前、本研究と同様の形式で、治療前後の血中ヒスタミン値、トリプターゼ値を測定し、アトピー性皮膚炎患者の痒痒と関連し治療で低下(Imaizumi A, et al. J Dermatol Sci. 2003)や血中トリプターゼ値の抑制に成功したアトピー性皮膚炎患者ほど治療効果が良い(Kawakami T, et al. J Dermatol Sci. 2006)等の有意義なデータをだしてきた。

IL-31は、Th2型のCD4陽性T細胞から産生されるサイトカインとして発見された。その受容体はIL-6受容体を構成するglycoprotein130ファミリーに分類される。IL-31の効果に痒痒作用があることが提唱されたのはごく最近で、アトピー性皮膚炎との相関について調べたデータは少ない。しかし、実験動物レベルでは、遺伝子操作にてIL-31を過剰発現させると搔破行動を伴うアトピー性皮膚炎に類似した皮膚炎が発症し、その皮膚病理組織学的解析ではアトピー性皮膚炎に類似した所見が確認されている。さらに、IL-31受容体ノックアウトマウスでは、IL-31を投与しても搔破行動がない。以上から、IL-31値が、アトピー性皮膚炎の痒痒、さらには病勢と相関している可能性が予想される。

E. 結論

IL-31値の変動が、アトピー性皮膚炎の病勢、特に痒痒の原因に反映することがわかれば、病状の把握に繋

がる。さらに、健常人との比較から今後のアトピー性皮膚炎を含めた治療法の確立へとつながる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawakami T, Soma Y. Questionnaire survey of the efficacy of emollients for adult patients with atopic dermatitis. J Dermatol. 2011; 38(6): 531-5.

Kawakami T, Kimura S, Haga T, Doi R, Kyoya M, Nakagawa K, Soma Y. Health-related quality of life assessed by the effect of bepotastine besilate in

patients with pruritus: Importance of emotions score in atopic dermatitis. J Dermatol. 2011 Oct 31. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01418.x. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

第23回日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月14日、「ベシル酸ベポタスチンの掻痒を伴う皮膚疾患患者QOLへの効果」のタイトルで学会発表を行った。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

現在のところなし。

分担研究報告書

アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの解析とスキンケアの方法の開発

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

研究要旨

アトピー性皮膚炎患者の多くは汗に対する即時型アレルギーを有しており、皮疹及び瘙痒のコントロールには発汗対策が重要である。我々は、タンニン酸に汗抗原不活化作用を見出し、スキンケア製剤に配合しその有効性を検討してきた。今回タンニン酸配合入浴剤を作製し、その効果を検討した。15 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象にタンニン酸配合入浴剤の使用試験を行い、瘙痒及び症状に対する効果を評価した。その結果、夜間、午前、午後の瘙痒は使用後に有意に改善した。また臨床症状も使用前後に有意に改善した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎患者では汗が貯留しやすい肘窩、膝窩、頸部に皮疹が多く分布し、夏季や運動後など、発汗の多い時期に皮膚炎が増悪し、瘙痒が増強することが多いため、汗はアトピー性皮膚炎の増悪因子と考えられている。その機序として我々は、汗に対する I 型アレルギーに注目してきた。自己汗による皮内テストでは健常人は 1 割程度が陽性だが、アトピー性皮膚炎患者では約 8 割が陽性である。また精製汗抗原を用いたヒスタミン遊離試験では健常人が 1 割程度しか陽性を示さないのに対し、成人アトピー性皮膚炎患者では約 7 割、小児アトピー性皮膚炎患者では約 4 割が陽性である。以上の様にアトピー性皮膚炎患者では高率に汗に対する I 型アレルギーが証明される。そのため汗に対する即時型アレルギーがアトピー性皮膚炎患者の皮疹悪化機序のひとつと考えられ、瘙痒、皮疹のコントロールのためには汗に対するスキンケアは重要である。しかしながら生理現象としての発汗を止めることは不可能であり、現実的対策は体表面の汗を拭きとる、洗い流すことなどに限られている。一方、汗には角質水分保持能や抗菌活性があるとも報告されており、必ずしも発汗が悪化因子として作用するのみではない。そのため、今後は汗が有する角層水分保持能や抗

菌活性を活かしながら、I 型アレルギーを起こす抗原物質を選択的に除去するようなスキンケアの方法を確立することが必要である。

我々は、タンニン酸に精製汗抗原を失活させる効果があることを見出し、タンニン酸を種々のスキンケア製剤（湯上がり剤、ポンプ式スプレー、エアゾール式スプレー）に配合しその有用性を検討してきた。特にエアゾール式スプレーではプラセボを用いたクロスオーバー二重盲検試験でその有効性が証明された。今回タンニン酸を入浴剤に配合しその有効性について検討した。

B. 研究方法

広島大学皮膚科外来を受診しているアトピー性皮膚炎患者を対象にタンニン酸配合入浴剤の臨床効果をオープン試験により検証した。

1) 対象

症状が安定し、1 ヶ月以上投薬が変更されていない 15 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした。

2) 方法

「タンニン酸配合入浴剤」は、通常家庭用浴槽のお湯（約 150～200 L）に 1 包（40 g）を投入し、よくかき混ぜる。お湯の温度は温め（約 39～40℃）にし、入浴時間は約 5～10 分間を目安に、

原則毎日使用することとした。入浴の方法や身体を洗う方法は特に規定しないが、身体を洗った後には必ず、入浴を行うこととした。使用期間は 4 週間とした。

観察日は開始日、および使用終了後の診察日とし、自覚症状ならびに臨床症状の評価を行った。

3) 自覚症状の評価

主要評価項目を入浴剤使用前後の痒痒とし、それぞれ夜間、午前、午後に分け、VAS (Visual analogue scale) で評価した。

また日常生活の中で痒みを感じた場面アンケートにより調査した。

4) 臨床症状の評価

患者の来院時の「潮紅(紅斑)、丘疹、苔癬化、落屑、湿潤」の症状をそれぞれ、「0:なし、1:軽微、2:軽度、3:中等度、4:高度」の5段階に分け、その合計スコアで評価した。

5) 安全性評価

試験期間中に身体の異常を感じた、あるいは痒みが強くなった等、異常が現れた場合は有害事象として取り扱い、症状の種類、程度、因果関係について判定した。

C. 研究結果

1) 患者背景

対象となったアトピー性皮膚炎症例は 15 例(男性 4 例、女性 11 例)で、年齢は 16 歳から 50 歳(平均 29.6 歳)であった。アトピー性皮膚炎の重症度は軽症 4 例、中等症 6 例、重症 5 例であった。なお使用試験は 7 月から 9 月の間に行った。

2) 自覚症状の評価(図 1)

夜間、午前、午後いずれのシーンでも「タンニン酸配合入浴剤」使用後に VAS の値は有意に低下していた。

3) かゆみのシーン度数分布(図 2)

痒みを強く感じた場面の比較では「汗をかいているとき」、「入浴後」、「寝ているとき」の状況下で「タンニン酸配合入浴剤」を使用後に痒みを感じることが少ない傾向であった。

4) 臨床症状の評価(図 3)

「タンニン酸配合入浴剤」使用前および使用後に皮疹の評価を行った。症状スコアが低下した症例

は 9 例、不変であった例は 6 例、悪化した症例はなかった。図 3 に示すように試験後はスコアが有意に低下していた。

5) 有害事象

試験中、有害事象はなかった。

D. 考察

今回、精製汗抗原を不活化するタンニン酸を配合した入浴剤を作成し、その有用性を検討した。

汗抗原を不活化する物質を探索する際に、我々は汗抗原が陽イオンに結合しやすい性質に注目し、陽性荷電をもちかつ人体に使用可能な各種物質で精製汗抗原を前処理し、患者好塩基球からのヒスタミン遊離に及ぼす影響を検討した。その結果タンニン酸が濃度依存的に精製汗抗原を不活化することを見出し、産業上の利用しやすさも考慮してタンニン酸を候補物質として選択した。

これまで我々は、アトピー性皮膚炎患者を対象としてタンニン酸配合のスプレーおよび湯上り剤を 2-4 週使用するオープン試験を行い、午後のかゆみが有意に減少し、臨床症状も有意に改善したことを報告した。またタンニン酸配合エアゾールスプレーとタンニン酸を含まないエアゾールスプレーを用いたクロスオーバー二重盲検試験でも、タンニン酸配合エアゾールスプレーの有効性が確認された。

今回「タンニン酸配合入浴剤」の使用試験を行うに際し、タンニン酸吸着皮膚モデルを作成した。3D 皮膚モデルに 10 分間のタンニン酸溶液処理を行うと塩化第二鉄溶液により表面が暗紫色を呈したが、タンニン酸未処理 3D 皮膚モデルでは発色せず、皮膚表面にタンニン酸が吸着していることが示された。また塩化第二鉄と反応させた 3D 皮膚モデルの組織切片を作成するとタンニン酸が角質層表面に吸着していることが確認できた。

さらに、アトピー性皮膚炎患者が「タンニン酸配合入浴剤」を使用することにより、その痒痒ならびに臨床症状が有意に改善することが示された。今後プラセボを用いた対照試験を行い、「タンニン酸配合入浴剤」の効果をより検討する予定である

E. 結論

タンニン酸配合入浴剤はアトピー性皮膚炎の癢、皮疹の改善に有効であった。

- 2. 学会発表
なし

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1. 特許所得 該当なし
- 2. 実用新案登録 該当なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表

信藤 肇ほか：アトピー性皮膚炎におけるスキンケア、MB Derma175、61、2011

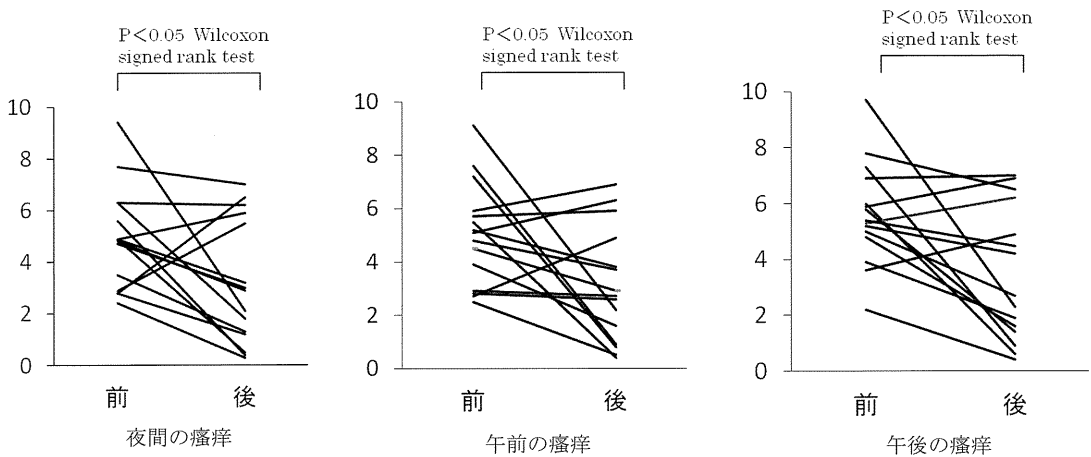


図 1：タンニン酸配合入浴剤使用前後の癢痒

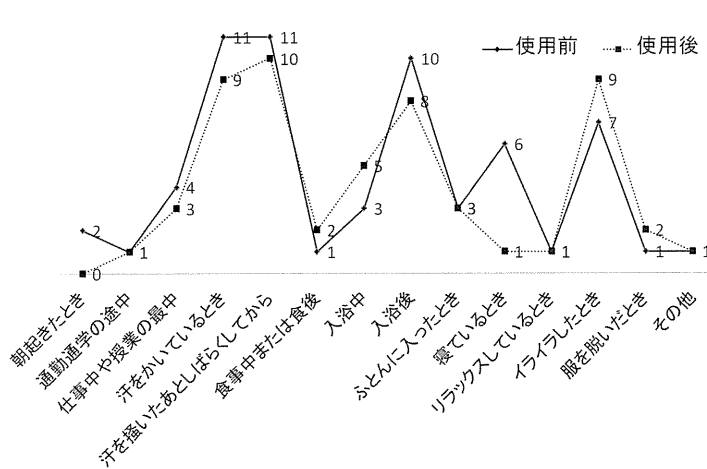


図 2：痒みのシーン度数分布

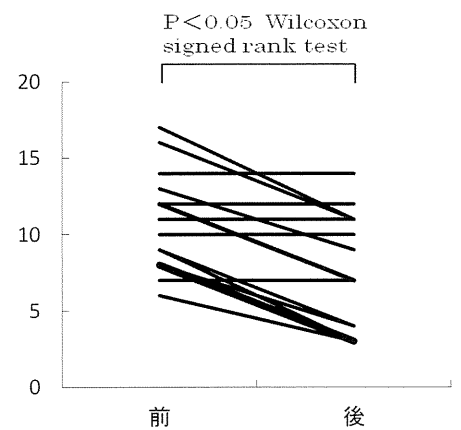


図 3：タンニン酸配合入浴剤使用前後の症状

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とアトピー性皮膚炎が睡眠や就労に与える影響に関する研究

研究分担者 佐伯秀久 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎 (AD) は強い痒みを伴うことが特徴であり、そのために睡眠障害を来すことがしばしばある。さらに、痒みと睡眠障害により仕事に影響が出る事例も稀ならず見受けられる。そこで、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者にアンケート調査を実施し、AD が睡眠の質や就労に与える影響を詳細に検討することにした。仕事の生産性および活動障害 (WPAI) に関する質問票のなかで、AD を対象としたもの (WPAI-AD) の日本語版の有用性を確認した後、慈恵医大病院皮膚科通院中の AD 患者にアンケート調査を実施した。WPAI には対照疾患としての乾癬患者を対象としたもの (WPAI-PSO) が既にあるので、本研究に先立ち、乾癬患者 152 名を対象に同様のアンケート調査を実施した。乾癬患者の総合的な労働生産性の障害度 (TWPI) は 0.28 ± 0.26 で、乾癬の重症度スコア (PASI) と有意な正の相関が認められた。乾癬患者における日常の諸活動の障害度 (AI) は 0.36 ± 0.28 で、やはり PASI と有意な正の相関を認めた。次に、WPAI-AD の日本語版の有用性が確認され、WPAI のホームページにも掲載されたので、慈恵医大病院皮膚科通院中の AD 患者 50 名に対してアンケート調査を実施した。アトピー性皮膚炎患者の TWPI は 0.33 ± 0.23 で、AD の重症度スコア (SCORAD) と有意な正の相関が認められた。アトピー性皮膚炎における AI は 0.41 ± 0.22 で、やはり SCORAD と有意な正の相関を認めた。今回の解析結果から、AD 患者においても、労働生産性は乾癬患者と同等もしくは若干強く障害されており、やはり重症なほど労働生産性の低下が強い傾向が認められた。アトピー性皮膚炎患者はまだ症例数が少ないため、今後は症例数を増やして解析を続けていく予定である。また、AD の疾患感受性遺伝子に関する研究に関しては、東京大学医学部皮膚科では AD 患者 119 名の調査・サンプル採取が終了した。東京慈恵会医科大学皮膚科でもヒトゲノム倫理審査委員会の承認を得ており、現在、AD 患者 33 名の調査・サンプル採取が終了した。今後も積極的に AD 患者からサンプル採取を進めていく。

研究協力者

石地尚興 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授
石氏陽三 東京慈恵会医科大学皮膚科助教
堀田健人 東京慈恵会医科大学皮膚科助教
立石純子 東京慈恵会医科大学皮膚科
東福有佳里 東京慈恵会医科大学皮膚科

害により仕事に影響が出る事例も稀ならず見受けられる。そこで、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者にアンケート調査を実施し、アトピー性皮膚炎が睡眠の質や就労に与える影響を詳細に検討することにした。

A. 研究目的

(1) アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析では、平成 20～22 年度において、東大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者 119 名よりサンプル採取および背景情報を取得した。平成 23 年度は、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者よりサンプル採取および背景情報を取得した後、理化学研究所に送付し、遺伝子解析を引き続き行うことにした。

(2) アトピー性皮膚炎は強い痒みを伴うことが特徴であり、そのために睡眠障害を来すことがしばしばある。さらに、痒みと睡眠障

B. 研究方法

(1) まず、東京慈恵会医科大学の倫理審査委員会に本研究の倫理審査を申請する。承認を受けた後、東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科を通院中のアトピー性皮膚炎患者 100 名を目標に、文書で本研究に対して同意を得た患者から血液検体、アンケート票 (「医師調査票」と ISSAC13-14 を元に作成した「患者アンケート票」) を回収し解析する。血液検体は理化学研究所に送付し、遺伝子解析を行う。

(2) 仕事の生産性および活動障害 (Work Productivity and Activity Impairment

: WPAI) に関する質問票のなかで、アトピー性皮膚炎患者を対象としたもの (WPAI-AD) の日本語版の有用性を確認した後、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者にアンケート調査を実施した。

C. 研究結果

(1) 東京大学医学部皮膚科ではアトピー性皮膚炎患者 119 名の調査・サンプル採取が終了した。また、東京慈恵会医科大学皮膚科では、本研究 (受付番号: 22-089 6266、研究課題: アトピー疾患関連遺伝子に関する疫学的研究) は大学のヒトゲノム倫理審査委員会および病院における臨床研究実施の承認を得た。平成 23 年 1 月 21 日現在、アトピー性皮膚炎患者 33 名および対照疾患としての乾癬患者 33 名よりサンプル採取および背景情報を取得し、理化学研究所に検体を送付した。

(2) WPAI には対照疾患としての乾癬患者を対象としたもの (WPAI-PSO) が既にあるので、本研究に先立ち、乾癬患者 152 名を対象に同様のアンケート調査を実施した。乾癬患者の総合的な労働生産性の障害度 (Total Work Productivity Impairment: TWPI) は 0.28 ± 0.26 で、乾癬の重症度スコア (Psoriasis Area and Severity Index: PASI) と有意な正の相関が認められた。乾癬患者における日常の諸活動の障害度 (Activity Impairment: AI) は 0.36 ± 0.28 で、やはり PASI と有意な正の相関を認めた。また、 $PASI < 10$, $10 \leq PASI < 20$, $20 \leq PASI$ の 3 群で比較すると、PASI の高値群ほど TWPI, AI ともに値が高くなり、 $PASI < 10$ 群と $20 \leq PASI$ 群の間では有意差が認められた。

次に、WPAI-AD の日本語版の有用性が確認され、WPAI のホームページにも掲載されたので、慈恵医大病院皮膚科通院中のアトピー性皮膚炎患者 50 名に対してアンケート調査を実施した。アトピー性皮膚炎患者の TWPI は 0.33 ± 0.23 で、アトピー性皮膚炎の重症度スコア (SCORing of Atopic Dermatitis: SCORAD) と有意な正の相関が認められた。アトピー性皮膚炎における AI は 0.41 ± 0.22 で、やはり SCORAD と有意な正の相関を認めた。また、 $SCORAD < 20$, $20 \leq SCORAD < 40$, $40 \leq SCORAD$ の 3 群で比較すると、SCORAD の高値群ほど TWPI, AI ともに値が高くなる傾向が認められたが、群間で有意差は見られなかった。

D. 考察

(1) 当科におけるサンプル採取はやや遅れているので、今後も院内での掲示など、より積極的な働きかけを通じて研究を進めていく必要がある。

(2) 乾癬は炎症性角化症に属する Th1/Th17 有意の皮膚疾患で、Th2 有意であるアトピー性皮膚炎の対照疾患として比較されることが多い。今回の解析結果から、乾癬患者では重症なほど労働生産性が低下していることが確かめられた。また、アトピー性皮膚炎患者においても、労働生産性は乾癬患者と同等もしくは若干強く障害されており、やはり重症なほど労働生産性の低下が強い傾向が認められた。アトピー性皮膚炎患者はまだ症例数が少ないため、今後は症例数を増やして解析を続けていく予定である。

E. 結論

(1) 大規模なアトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析のため、当科においても引き続き、積極的にアトピー性皮膚炎患者からサンプル採取を進めていく。

(2) アトピー性皮膚炎患者において労働生産性は乾癬患者と同等もしくは若干強く障害されており、重症なほど労働生産性の低下が強い傾向が認められた。

F. 健康危惧情報 なし

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) 佐伯秀久: アトピー性皮膚炎患者における MDC/CCL22 遺伝子多型解析. 第 41 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会、甲府、2011 年 7 月 16-17 日

2. 論文発表

(1) 佐伯秀久: タクロリムス外用療法. In: 古江増隆編. アトピー性皮膚炎 よりよい治療のための EBM データ集 第 2 版, p25-34, 166-79. 東京: 中山書店, 2011.

(2) Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Sekiya T, Nakamura K, Kakinuma T, Kagami S, Fujita H, Tada Y, Sugaya M, Tamaki K: Cysteinyl leukotriene recep

tor 2 gene polymorphism -1220 A/C is not associated with atopic dermatitis or psoriasis vulgaris in Japanese patients. *J Dermatol* 38: 497-9, 2011.

(3) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M: Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: Case-control studies. *PLoS ONE* 6(11): e26987, 2011.

(4) Miyagaki T, Asano Y, Shibata S, Ohno Y, Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K, Sato S: The development of Th1-mediated sarcoidosis improves the clinical course of Th2-mediated atopic dermatitis. *Mod Rheumatol* 21: 406-9, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし