

レルギー学会秋季学術大会，東京，2011,11,12.

4)澤城晴名，内田敬久，廣田理映，生長奈緒子，相原道子:炭酸リチウム内服により生じた乾癬型薬疹の1例. 第26回日本乾癬学会学術大会，大阪，2011,9,9.

5)國見裕子，佐野沙織，生長奈緒子，長島真由美，松山阿美子，前田修子，山根裕美子，相原道子，池澤善郎:過去7年間に横浜市大皮膚科を受診した薬疹患者の統計的観察. 第23回日本アレルギー学会春季臨床大会，幕張，2011,5,15.

6)陳 慧芝，相原道子，高橋慶太，児矢野繁，池澤善郎:コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メルコート[®])によるアナフィラキシーショックの1例. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，甲府，2011,7,16.

7)守屋真希，相原道子，松山阿美子，佐野沙織，池澤善郎:強皮症腎で透析中の患者に生じた抗結核薬によるTENの1例—血漿交換の併用が有用であった1例—. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会，甲府，2011,7,16.

8)鈴木亜希，陳 慧芝，伊藤香世子，相原道子，池澤善郎:薬剤性間質性肺炎を合併した薬剤性過敏症症候群(DIHS)の1例. 日本皮膚科学会第838回東京地方会，伊勢原，2011,9,10.

9)種子島智彦，池田信昭，井上雄介，相原道子:トニックウォーターによる固定疹の1例. 日本皮膚科学会第838回東京地方会，伊勢原，2011,9,10.

10)渡邊裕子，松倉節子，大野真梨恵，久田恭子，磯田祐士，守田亜希子，福永有希，相原道子，蒲原 毅:HHV-6抗体価上昇をみた中毒性表皮壊死症(TEN)の1例. 日本皮膚科学会第841回東京地方会，横浜，2012,1,21.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Allopurinol による重症薬疹患者における HLA の解析
分担研究者 森田栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 Allopurinol による重症薬疹患者の 6 例及び allopurinol を 3 ヶ月以上内服するも薬疹を発症していない対照患者 25 例において HLA 血清タイピング、HLA-B locus の遺伝子タイピング、リンパ球幼弱化試験（drug lymphocyte stimulation test : DLST）を行った。HLA 血清タイピングでは B58 が患者群に高頻度に ($P < 0.004$)、HLA-B locus 遺伝子タイピングでは、B*5801 が高頻度に ($P < 0.004$ 、OR : 51.00、95%CI : 2.148-1210.4) 検出された。アジア、ヨーロッパ系人種における重症薬疹で B*5801 が高頻度に検出されており、本邦でも同様に B*5801 が allopurinol による重症薬疹の危険因子であることが示唆された。DLST の結果と HLA タイピングの関連はみられなかった

共同研究者

新原寛之（島根大学医学部皮膚科）

金子 栄（島根大学医学部皮膚科）

A. 研究目的

中国系人種においてカルバマゼピンによる Stevens-Johnson 症候群 (SJS) などの重症薬疹の発症が HLA-B*1502 と強く関連することが報告されたが、本邦及びヨーロッパ人では HLA-B*3101 との関連が示され、重症薬疹と HLA の関連には人種差がある可能性が示唆された。一方、allopurinol による重症薬疹は HLA-B*5801 との関連が報告されている。本研究では本邦における allopurinol による重症薬疹発症に関与する遺伝的要因を明らかにする目的で患者群及び対照群において HLA 血清タイピング、HLA-B 遺伝子タイピングを行い、その頻度を検討した

B. 研究方法

対象は平成 20 年～平成 23 年の 4 年間に島根大学医学部附属病院皮膚科を受診した allopurinol による Stevens-Johnson syndrome (SJS) 患者 3 例（男性 2 例、女性 1 例、平均年齢 74.6 歳）と Erythema multiforme major (EM major) 患者 3 例（男性 2 例、女性 1 例、平均年齢 72.6 歳）と種々の基礎疾患のため 3 ヶ月以上の allopurinol の内服歴があり、薬疹を発症

していない対照患者 25 例（男性 16 例、女性 9 例、平均年齢 67 歳）である。また、医中誌、PUBMED にて検索した本邦での allopurinol と HLA との関連を報告した症例報告 19 例も参考に統計解析を行った。末梢血を採取し、Ficoll Hypaque を用いて単核球を分離し、DNA を抽出した。HLA-B の遺伝子タイピングは PCR-SBT 法により行った。Allopurinol による DLST を併せて測定した。2 群間の比較は Fisher の正確確率検定あるいは t 検定にて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は島根大学医学部倫理委員会にて承認（承認番号 No. 221）を得た。患者より同意を得た後に、末梢血を採取した。

C. 研究結果

重症薬疹患者 6 例と対照患者 25 例において HLA 血清タイピング、HLA-B locus 遺伝子タイピングおよび DLST の結果を比較した。血清タイピングでは患者群で B58 が有意に ($P < 0.004$)、HLA-B 遺伝子タイピングでも患者群で B*5801 が有意に ($P < 0.004$ 、OR : 51.00、95%CI : 2.148-1210.4) 多かった。本邦における allopurinol による重症薬疹報告 19 例（うち B*5801 保有は 11 例）を含めて解析すると B*5801 の頻度は $P < 9.506 \times 10^{-6}$ 、OR : 64.30、95%CI : 3.524-1173.28 でさらに頻度が高かった。

DLST の解析では、平均値は患者群で

151.67、対照群で124.05であり、有意差は認められなかった (P=0.775)。また HLA との関連もみられなかった。

D. 考察

当院患者での解析において allopurinol による重症薬疹患者群と B*5801 の強い関連が示された (P<0.004、OR : 51.00、95% CI: 2.148-1210.4)。本邦報告例を併せての解析では P<9.506×10⁻⁶、OR : 64.30、95% CI: 3.524-1173.28 で、B*5801 とさらに強い関連性が得られた。この結果は海外での allopurinol による重症薬疹では HLA-B*5801 が多いとの報告と合致していた。HLA-B*5801 は本邦においても allopurinol による重症薬疹の発症の危険因子と思われる。Carbamazepine による重症薬疹は東南アジアで HLA-B*1502 が関係し、白人、日本では HLA-A*3101 が関係するとされ、関連のある HLA に人種差がみられる。しかし、今回の研究では、allopurinol のよる重症薬疹は人種によらず HLA-B*5801 が関与し、人種差がないことが明らかとなった。このことは、allopurinol に対する過敏性は HLA 分子を介して獲得されることを示唆している。しかし、患者群、対照群間で DLST の値を比較検討した所、DLST の平均値に有意差は認められなかった。今回は少数例での解析であり、今後さらに解析症例数を増やして検討する必要がある。

E. 結論

本邦での allopurinol による重症薬疹の発症には HLA-B*5801 が強く関連している。allopurinol による DLST の平均値は患者群と対照群で有意差はみられなかった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, Kaneko S, Morita E: HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte

proliferation in a Japanese population. *J Dermatol.* 2011; Dec 29. [Epub ahead of print]

2. Mizumoto K, Sumikawa Y, Niihara H, Morita E: Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101. *J Dermatol.* 2011; Dec 14 [Epub ahead of print].
3. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M: Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol.* 38: 310-20, 2011.
4. Murata S, Kaneko S, Kusatake K, Furumura M, Sakieda K, Harada Y, Maruyama R, Morita E: Angiosarcoma of the forearm arising in an arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. *Eur J Dermatol.* 2011 Jun 23. [Epub ahead of print].
5. Chinuki Y, Kaneko S, Sakieda K, Murata S, Yoshida Y, Morita E: A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolysed wheat protein in a soap. *Contact Dermatitis.* 65: 55-7, 2011.
6. Sumikawa Y, Inui S, Nishimura Y, Morita E, Kurachi K. Long-term metronomic docetaxel chemotherapy for inoperative angiosarcoma of the scalp. *J Dermatol.* 38: 393-5, 2011.
7. Dekio I, Rajendram D, Morita E, Gharbia S, Shah HN. Genetic diversity of *Propionibacterium acnes* strains isolated from human skin in Japan and comparison with their distribution in Europe. *J Med Microbiol.* 2012; Jan 13 [Epub ahead of print]

書籍

1. 森田栄伸：重症薬疹における遺伝的背景 (2) DIHS/DRESSの研究動向. 薬疹診療のフロンティア 古江増隆総編集、相原道子専門編集 中山書店 pp157-158

学会発表

1. 新原寛之、金子 栄、森田栄伸、各務竹康、藤田委由：カルバマゼピンによる重症薬疹患者のHLA解析. 日本皮膚科

学会愛媛地方会, 第53回学術大会総会
愛媛, 平成23年3月19日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を
含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

薬剤性過敏症症候群におけるヘルペスウイルス再活性化機序の解析
分担研究者 浅田秀夫 奈良県立医科大学皮膚科 教授

研究要旨 薬剤性過敏症症候群（DIHS）は、ヒトヘルペスウイルスの再活性化を特徴とし、その原因薬は特定の薬剤に限られている。われわれはDIHS原因薬が体内に潜伏感染しているヘルペスウイルスの再活性化を直接誘発する可能性を考え、DIHS原因薬（テグレトール）内服群と非内服コントロール群について、唾液中のHHV-6、HHV-7の定量を行った。その結果、テグレトール内服群と非内服群との間で、唾液中のウイルス量に有意差は見られなかったものの、HHV-7については、非内服群に比べ内服群においてウイルス量がやや高い傾向がみられ、特にテグレトール長期内服群でHHV-7の異常高値を呈した症例があったことから、DIHS原因薬とHHV-7再活性化との間に何らかの関係がある可能性が示唆された。

共同研究者

森戸啓統（奈良県立医科大学皮膚科）
小川浩平（奈良県立医科大学皮膚科）
岸本年史（奈良県立医科大学精神科）
近藤一博（東京慈恵会医科大学 ウイルス学講座）

A. 研究目的

薬剤性過敏症症候群（DIHS）の病態形成には、薬剤アレルギーに加えて、生体内に潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス（特にHHV-6、HHV-7、CMVなど）の再活性化が、重要な役割を担っていることが知られている。しかし、ウイルス再活性化のタイミングや機序については、今なお不明な点が多い。一方、DIHSの原因薬は特定の薬剤に限られているが、なぜ特定の薬剤がDIHSを引き起こすのかについてもほとんどわかっていない。そこでわれわれは、DIHSの原因となる特定の薬剤がヒトヘルペスウイルス再活性化を直接誘発する能力を有しているのではないかと考えた。すなわち、DIHSの原因薬を内服すると、薬疹の出現以前から既

に、生体内でヘルペスウイルスのsubclinicalな再活性化が始まるのではないかと仮説を立てた。そこで本研究では、DIHSの原因薬剤（テグレトール）を投与中の患者について、唾液中のヒトヘルペスウイルス量を測定することにより、薬疹の出現以前に既にウイルスの増殖が生体内で起きているのか、あるいは、薬疹出現後にウイルス再活性化が起こるのかについて検討した。

B. 研究方法

- ① テグレトール内服群(n=26)と非内服コントロール群(n=17)について、唾液中のHHV-6、HHV-7のDNAコピー数の定量を行った。
- ② DIHS 3例を対象とし、急性期ならびに回復期における、唾液中HHV-6、HHV-7 DNAコピー数の経時的な動きを検討した。

（倫理面への配慮）

奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者からインフォームドコン

セントを得て施行している。

C. 研究結果

① テグレトール内服群と非内服群における唾液中ウイルス量の比較：唾液中 HHV-6 については、テグレトール内服群の平均値：2,730 コピー/ml、非内服群の平均値：7,430 コピー/ml で、両群間に有意差は見られず、また、内服期間と HHV-6 量との間にも明らかな相関は見られなかった。また、HHV-7 についても、内服群の平均値：353,000 コピー/ml、非内服群の平均値：126,000 コピー/ml で、内服群の方がやや高値を示したものの両群間に有意差は見られなかった。ただし、4年以上の内服歴を有する7人のうち2人で HHV-7 が 1,000,000 コピー/ml 以上と著しく高い値を呈した。

② DIHS における唾液中ウイルス動態：DIHS 患者では、唾液中 HHV-6、HHV-7 の量は、発症3週間目頃から上昇が見られた。3例中1例は発症後3か月の時点でも HHV-6：10,000 コピー/ml 以上、HHV-7：1,000,000 コピー/ml 以上と高値を持続していた。

D. 考察

DIHS の原因薬剤は比較的限られているが、なぜ特定の薬剤が DIHS を引き起こすのかについては、未だほとんどわかっていない。そこで、今回われわれは、DIHS の原因薬剤が生体内に潜伏しているヒトヘルペスウイルス再活性化を直接誘発するのではないかと考え、テグレトール内服群と非内服群で唾液中の HHV-6、HHV-7 の量の比較検討を試みた。今回の結果では、両群の間で、唾液中のウイルス量に有意差は見られなかった。しかし HHV-7 については、非内服群に比べ内服群においてウイルス量がやや高い傾向がみられ、特にテグレトール長期内服

群で HHV-7 の異常高値を呈した症例があったことから、DIHS 原因薬と HHV-7 再活性化との間に何らかの関係がある可能性も否定できない。今後症例数をさらに増やして詳細な解析を進めると共に、HHV-7 が異常高値を呈した症例について、唾液中のウイルス感染細胞の同定と解析を進める予定である。

E. 結論

テグレトール内服群では、非内服群に比べて、唾液中の HHV-7 DNA 量がやや高い傾向がみられ、特に長期内服群で異常高値を呈した症例があったことから、DIHS 原因薬と HHV-7 再活性化との間に何らかの関係がある可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

<論文発表>

1. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Asada H: Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Followed by Persistent Arthritis. *J Dermatol, in press*
2. Morito H, Kitamura K, Fukumoto T, Kobayashi N, Kuwahara M, Asada H: Drug eruption with eosinophilia and systemic syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 7, not human herpesvirus 6. *J Dermatol, in press*
3. Kohei Ogawa, Hironori Morito,

Nobuhiko Kobayashi, Takaya Fukumoto, Hideo Asada: A case of drug-induced hypersensitivity syndrome involving multiple-drug hypersensitivity. *J Dermatol, in press*

4. Takao Y, Miyazaki Y, Onishi F, Kumihashi H, Gomi Y, Ishikawa T, Okuno Y, Mori Y, Asada H, Yamanishi K, Iso H, for the SHEZ Study group: Prospective cohort study of herpes zoster in Shozu County: The Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study. *J of Epidemiology, in press*

5. Hasegawa A, Kobayashi N, Fukumoto T, Asada H: A case of eosinophilic pustular folliculitis responded to infliximab. *J Am Acad Dermatol, in press*

6. Hirobe S, Matsuo K, Quan YS, Kamiyama F, Morito H, Asada H, Takaya Y, Mukai Y, Okada N, Nakagawa S: Clinical study of transcutaneous vaccination using a hydrogel patch for tetanus and diphtheria. *Vaccine, in press*

7. Matsuo K, Ishii Y, Quan YS, Kamiyama F, Asada H, Mukai Y, Okada N, Nakagawa S: Compositional optimization and safety assessment of a hydrogel patch as a transcutaneous immunization device. *Biol Pharm Bull 34: 1835- 40: 2011*

8. 小川浩平、長島千佳、北村華奈、福本隆也、浅田秀夫、中川智代、笠原敬、古西満、三笠桂一:AIDSに合併した中毒性表皮壊死症に血漿交換療法が奏効した1例. 皮膚科

の臨床53(4): 609-614, 2011

9. 小川浩平、長島千佳、北村華奈、横井祥子、野口隆一、増谷剛、浅井英樹、川井廉之、小林信彦、浅田秀夫:潰瘍性大腸炎に合併した致死的水痘の1例. 皮膚の科学 10(1): 71-75, 2011

10. 北見 周、渡辺秀晃、末木博彦、飯島正文、相原道子、池澤善郎、狩野葉子、塩原哲夫、森田栄伸、木下 茂、相原雄幸、白方裕司、藤山幹子、外園千恵、椛島健二、小豆澤宏明、浅田秀夫、橋本公二

Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症 (TEN) の全国疫学調査 -平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究-

日皮会誌 121(12): 2467-2482, 2011

<学会発表>

1. 小川浩平、長山功佑、森戸啓統、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫、玉置伸二: DIHS を契機に多剤に対して DLST 陽性反応を呈した 1 症例. 第 41 回 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (山梨) 2011. 7. 16-17

2. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Asada H: Characterization of drug specific T cells in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). 第 36 回 日本研究皮膚科学会 (京都) 2011. 12. 9-11

3. Miyagawa F, Zhang H, Tagaya Y, Ozato K, Asada H, Katz S: IRF8 integrates

TCR and cytokine signaling pathways and drives effector differentiation of CD8 T cells. 第36回 日本研究皮膚科学会（京都） 2011.12.9-11

4. Ommori R, Ikada Y, Asada H: The influence of staphylococcal bacteria on the production of antimicrobial peptides from keratinocytes. 第36回 日本研究皮膚科学会（京都） 2011.12.9-11

5. 中村友紀、木下真佐子、大黒奈津子、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫：腹筋麻痺を合併した帯状疱疹の2例. 第62回 日本皮膚科学会中部支部学術大会（四日市） 2011.11.19-20

6. 長谷川文子、福本隆也、小林信彦、浅田秀夫：メシル酸イマチニブ（グリベック®）による扁平苔癬型薬疹の一例. 第62回 日本皮膚科学会中部支部学術大会（四日市） 2011.11.19-20

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

SJS/TEN などの重症薬疹における新規診断マーカーの検証

研究分担者 谷崎英昭 京都大学医学研究科 皮膚科学 助教

研究要旨 SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、発症初期では典型的な皮疹を呈することはほとんどなく、他薬疹との鑑別が困難である。疾患特異的に発現し、早期診断および病勢の正確なモニタリングに使用可能なマーカーの臨床応用が期待されるが、現時点において有用なバイオマーカーは未だ発見されていない。昨年度に引き続き、Alarmin の代表格である HMGB1 を中心として有用性の検討を行い、症例の集積をおこなった。その結果、SJS/TEN の診断前で HMGB1 の上昇を認め、早期診断マーカーとしての可能性を報告した。

共同研究者：

梶島健治（京都大学医学部皮膚科）
中島沙恵子（京都大学医学部皮膚科）

SJS/TEN の患者においては、図 1 に示すような time point で採血を実施した。また、健常者、SJS/TEN の患者の皮疹部より皮膚生検を行い、抗 HMGB1 抗体による免疫染色を施行した。

A. 研究目的

SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、発症初期では典型的な皮疹を呈することはほとんどなく、他薬疹との鑑別が困難である。重症薬疹も早期に診断し、大量ステロイド投与や IVIG、血漿交換療法などを開始すれば生存率の著明な上昇が期待できる。このため、疾患特異的に発現し、早期診断および病勢の正確なモニタリングに使用可能なマーカーの臨床応用が期待されるが、現時点において有用なバイオマーカーは未だ発見されていない。

Alarmin は、ネクロシス細胞から急速に分泌され、樹状細胞を含む自然免疫系を活性化し、侵襲そのものや炎症による二次的な障害によって破壊された組織の再生を促し、生体の恒常性維持に寄与する内因性物質として定義される。Alarmin の代表格は high mobility group box chromosomal protein1 (HMGB1) であるが、その他、heat shock protein (HSP)、S100 蛋白、hepatoma-derived growth factor 等も alarmin に含まれる候補として考えられている。

そこで本研究では、生体侵襲時に壊死細胞から受動的に分泌される HMGB1 の重症薬疹のバイオマーカーとして有用性の検討を行うことを本研究の目的とする。

B. 研究方法

SJS/TEN (Table 1)、maculopapular 型薬疹、多型滲出性紅斑、健常者より血清を採取し、ELISA 方にて血清中 HMGB1 値を測定した。

（倫理面への配慮）

薬疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血を行った。

「免疫・アレルギー性皮膚疾患の免疫学的解析」という研究課題名で臨床研究倫理審査委員会より許可(承認番号 E778)を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

健常人、maculopapular 型薬疹、多型滲出性紅斑の患者の血清中の HMGB1 には上昇は認められなかった。一方、SJS/TEN の患者の血清中 HMGB1 は高値を示した。また、水疱やびらんの出現前の血清中の HMGB1 値も高い傾向を示した。

D. 考察

SJS/TEN といった重症薬疹では、症状の極期における診断は容易であるものの、発症初期では典型的な皮疹を呈することはほとんどなく、他薬疹との鑑別が困難である。重症薬疹も早期に診断し、大量ステロイド投与や IVIG、血漿交換療法などを開始すれば生存率の著明な上昇が期待できる。このため、疾患特異的に発現し、早期診断および病勢の正確なモニタリングに使用可能なマーカーの臨床応用が期待される。

今回我々は、水疱やびらん面が出現する以前（すなわち SJS/TEN を診断する前）より HMGB1 が上昇する可能性があることを示した。また、水疱やびらんが出現後も HMGB1 値が高値を示し

たことより、従来早期診断マーカーの候補としてあげられていた FasL や granulysin に比べ、発症後も高値を示していることより、より有用な診断マーカーとなる可能性を示唆した。

しかしながら、HMGB1 は重症熱傷、敗血症、多臓器不全などでも高値を示すことが報告されており、更には多剤内服患者において原因薬剤における特異性などの鑑別はできていない。今後は、皮膚病変部での HMGB1 値の定量化、薬剤特異性などについて症例の増加・検討などに加え、HMGB1 分子以外の炎症関連分子などについても同様の検討が必要であると考えている。

E. 結論

SJS/TEN の患者において、血清 HMGB1 値の上昇がびらんや水疱が出現する以前より亢進することが明らかとなり、早期診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。今後 HMGB1 以外の候補分子についても解析を行うとともに、組織学的に重症薬疹と同様の変化を伴うようなマウスモデルを見いだして免疫学的解明を目指したい。

以上の研究成果は、昭和大学皮膚科・飯島正文先生、渡辺秀晃先生、愛媛大学皮膚科・橋本公二先生、藤山幹子先生との共同研究にて実施した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 (原著論文)

1. Ono S, Tanizaki H, Miyachi Y, Kabashima K. Late onset of livedo reticularis induced by amantadine treatment concomitant with erythrocytosis. *Eur J Dermatol.* 2012 in press.
2. Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Kobayashi M, Ogasawara K, Tokura Y. Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation tests

in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol.* 2012 in press

3. Murata T, Endo Y, Katoh M, Miyachi Y, Kabashima K. Case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by zonisamide and reactivation of human herpes virus 7. *J Dermatol.* 2011; 38: 918-20
4. 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.* 2011; 6: e25538.
5. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishimura Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 1110-2
6. Ueharaguchi Y, Kabashima K, Shimizuhiro C, Nakajo W, Kondo T, Kamiya T, Matsubara K, Kondo S. Multiple follicular pustules as an atypical cutaneous manifestation of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91: 728-9.
7. ソラフェニブによる多形紅斑型薬疹の 1 例
松本玲子, 松村由美, 宮地良樹 *臨床皮膚科* 65 巻 2 号 p127-130, 2011.
8. 尋常性乾癬に対する TNF- α 阻害薬により生じた膿疱性皮膚および円形脱毛症の 1 例

加来信子、谷崎英昭、大塚篤司、荒川明子、
 椛島健治、谷岡未樹、宮地良樹 Journal of
 Environmental Dermatology and Cutaneous
 Allergology, 5 卷 1 号 p39-45, 2011.

2. 学会発表
 なし

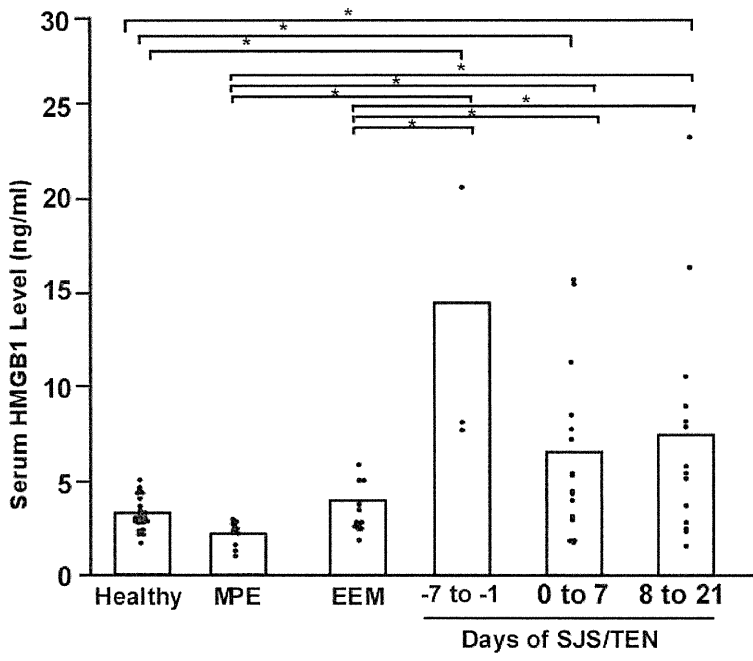
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
 該当せず

Table 1. Clinical data in SJS/TEN

Case	Age	Sex	Blister or detachment*, %	Drugs	Blood draw (Day)
1	22	M	2	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	10, 13
2	39	F	42	Tranexamic acid	8, 24
3	56	F	30	Docetaxel	5
4	71	F	100	Antibiotics	30
5	50	F	90	Allopurinol	0, 4, 11, 20, 25
6	21	M	34	Antibiotics	0, 6, 18
7	50	F	8	Allopurinol	6, 17
8	27	F	15	Phenobarbital	-7, 0, 5
9	66	F	70	Imatinib	0, 7
10	60	F	30	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	-1, 5, 15
11	77	F	40	Antibiotics	-5, 0, 10
12	74	F	95	Antibiotics	6, 21

(びらんが出現した日を day 1 と見なす)

図 1 : 健常者、紅斑丘疹型薬疹 (MPE)、多型紅斑型薬疹 (EEM)、SJS/TEN の患者の血清中 HMGB1 を測定した。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

フローサイトメトリーによるDLSTを用いた薬剤性過敏症症候群患者の薬剤特異的Tリンパ球の検討

分担研究者 小豆澤 宏明

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学皮膚学 助教

研究要旨 従来³H-thymidineの取り込みを検出するDLSTについて、我々は、フローサイトメトリー(FCM)を用いたDLSTで、CFSEが減弱しBrdUを取り込んだ増殖細胞を検出する研究を行ってきた。Stevens-Johnson 症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)といった重症薬疹における薬剤によるリンパ球幼若化試験(DLST)は、重症薬疹の病態におけるT細胞免疫の重要性を明らかにする上で有用であることがこれまでの研究で明らかとなってきた。従来のDLSTではCD4あるいはCD8陽性のT細胞の分裂を検出しているが、とくにSJSの急性期ではCD8陽性T細胞が優位に増殖している患者がみられた。一方で興味深いことに、DIHSの急性期でCD8T細胞が、回復期でCD4T細胞が分裂している症例があり、従来のDLSTが薬疹の臨床経過中に陽性となっても、検出している免疫反応は、薬疹の病期によって、全くことなる免疫反応を反映している場合があることが明らかとなった。さらに、DIHSの回復期で検出されるDLSTにおいては薬剤特異的FOXP3陽性CD4T細胞(抑制性T細胞)の割合が増加していることがわかり、薬疹患者において薬剤特異的なT細胞が誘導される現象には細胞傷害性のみならず、抑制性の免疫反応も同時に誘導される可能性を考えている。

共同研究者

花房崇明 大阪大学大学院医学系研究科
皮膚科 大学院生(研究協力者として)

A. 研究目的

Stevens-Johnson 症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)は発症が希であるため、臨床での病態研究が難しく、確実な治療法は確立されていない。遅延型過敏反応が関与する薬疹では、T細胞により表皮障害が引き起こされると考えられているが、その活性化の機序はわかっていない。我々は表皮にモデル自己抗原を発現するマウスに抗原特異的なCD8⁺T細胞を移入することでTENを発症する動物モデルを確立し、重症薬疹の皮膚障害におけるCD8⁺T細胞の重要性を明らかにした(引用論文1, 2)。ヒトにおける重症薬疹の病態はまだ不明な点が多いため、我々は、従来³H-thymidineの取り

込みを検出するDLSTを、フローサイトメトリー(FCM)を用いることで、増殖細胞を特定・解析し、特にT細胞免疫の役割について検討する方法を確立したことで、これらの重症薬疹の病態解明と、より有用な診断法の確立を目的として、薬疹患者の末梢血を用いて研究を行っている。

B. 研究方法

薬疹と診断した症例の急性期および回復期の末梢血単核球(PBMC)を用いて、従来のDLSTを行うと同時に5-(and-6)-carboxyfluorescein diacetate, succinimidyl ester (CFSE)でPBMCを蛍光標識し、原因薬剤とともに培養した。培養後、従来のDLSTで³H-thymidineを添加するのと同じタイミングでday6に5-bromo-2'-deoxy-uridine (BrdU)を添加し、day7に抗BrdU抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体で蛍光染色することで増殖細胞をFCMで解析した。従来のDLST

では Stimulation index (SI) を検討した。

(倫理面への配慮)

中毒疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血を行った。「中毒疹における原因疾患の早期鑑別診断法の開発」という研究課題名で大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会より平成 20 年 8 月 25 日より平成 25 年 7 月 31 日までの許可(承認番号 08088-2)を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

1. 平成 21 年 8 月から平成 23 年 12 月に大阪大学附属病院皮膚科で薬疹が疑われた症例で、臨床研究への参加に同意した 150 症例の患者で、従来の DLST が陽性となった患者の PBMC を FCM で解析した。

2. 薬疹の急性期に従来の DLST が陽性の症例において同時に行った FCM による DLST で、CFSE が減弱した分裂細胞を検出でき、³H-thymidine の取り込みとある程度相関した 7 症例のうち 2 症例で CD8 陽性 T 細胞が優位で、その他の 5 症例では CD4 陽性 T 細胞が優位であった。

3. SJS の 1 症例では急性期に CD8T 細胞が優位に (57%) 分裂していた。

4. DIHS の 1 症例では急性期に CD8T 細胞が優位に (86%)、回復期で CD4T 細胞が優位に (99%) 分裂していた。

5. DIHS の他の 1 症例では急性期に DLST が陰性、回復期で陽性となり、CD4T 細胞が優位に分裂していた。

6. さらに別の DIHS の回復期に陽性となった 1 例では、分裂細胞における CD4+CD25+Foxp3+細胞の割合が、PHA 刺激に比べ著明に増加 (23%) していた。

D. 考察

同一の患者において、薬疹の病期によって薬剤特異的な T 細胞が異なるということは、単一の薬剤が MHC class I と MHC class II の両方の分子で提示されていることを示しており大変興味深い。重症薬疹においては MHC class I により誘導される薬剤特異的 CD8+T 細胞が、表皮傷害を誘導する Effector 細胞として働いていることが考えられる。

一方で、DLST においては多くは薬剤特異的 CD4+T 細胞の分裂をみており、Helper T 細胞として薬疹の病態形成に関わることが考えられるが、今回の研究結果からは、むしろ薬疹の炎症を終息させる働きをもつ薬剤特異的制御性 T 細胞が誘導されていることから、薬疹の回復期の病態を理解する上で重要な知見が得られたと考える。

E. 結論

薬疹がおこるメカニズムとして T 細胞の関与が臨床研究から明らかとなっているが、薬剤特異的 T 細胞について確実に検出することで、薬疹の病態を詳細に把握することが可能となる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. hypersensitivity. *J. Dermatol. Sci.*, in press.
2. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. *Eur J Dermatol.* 2012.
3. 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 Jan;180(1):165-76.
4. Crozat K, Tamoutounour S, Manh TP,

- Fossum E, Luche H, Ardouin L, Guilliams M, Azukizawa H, Bogen B, Malissen B, Henri S, Dalod M. Cutting edge: Expression of XCR1 defines mouse lymphoid-tissue resident and migratory dendritic cells of the CD8 α + type. *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4411-5.
5. Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol.* 2011 Nov-Dec;21(6):994-5.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Hanafusa T, Azukizawa H, Umegaki N, Tani M, Yamaguchi Y, Katayama I. Clinical implications of leukocytapheresis using a centrifugal cell separator for steroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *J Dermatol.* 2011 May;38(5):507-10.
 9. Azukizawa H. Animal models of toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2011 Mar;38(3):255-60.
- る 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会 山梨 ポスター 銀賞
3. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. Drug-specific T-cell populations switch from predominantly cytotoxic to regulatory in anticonvulsant-induced hypersensitivity. Th 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2011, Kyoto December 9-11 concurrent symposium
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし
- I. 引用論文
1. Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y, Okabe M, Yoshikawa K, Itami S. Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003 Jul;33(7):1879-88.
 2. Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005 Jun;35(6):1722-30.

学会発表

1. 小豆澤宏明、花房崇明、片山一朗：薬疹が疑われた症例におけるDLSTの有用性の検討 日本アレルギー学会 春季臨床大会 千葉
2. 花房崇明、小豆澤宏明、松村智加、片山一朗 薬剤性過敏症症候群では急性期と回復期で薬剤特異的T細胞が異なる

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

薬剤アレルギーにおける薬剤反応性 T 細胞の活性化機序の特殊性に関する研究

分担研究者 橋爪秀夫

市立島田市民病院 主任部長・浜松医科大学皮膚科 准教授

研究要旨 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) のヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 の再活性化のメカニズムを明らかにするため、患者の血液または皮膚から得たリンパ球を免疫学的に検討した。DIHS 発症後一過性に末梢血中に出現する HHV-6 陽性単核球様細胞は、自然免疫に関与する high mobility group box (HMGB)-1 を高発現する病変皮膚へ遊走し、皮膚内活性化 T 細胞に HHV-6 を感染させている可能性を示した

A. 研究目的

重症薬疹である DIHS は、ユニークな臨床的特徴をもつだけでなく、経過中高頻度に HHV-6 の再活性化がおこるといふ不思議な現象を有する。この HHV-6 の再活性化は、本症の重症化や予後と関連することから注目されてきたにもかかわらず、その機序は未だ不明である。我々はこれまでに、DIHS 患者の末梢血に一過性に単球様細胞の増加がみられることを見出し、これが HHV-6 に先駆することを報告した (Hashizume H, Br J Dermatol 2009)。今回、この研究をさらに発展させ、この現象の機序解明を目的として、DIHS 患者の末梢血および皮膚を免疫学的に検討した。

B. 研究方法

対象は 2006 年～2011 年間に浜松医科大学皮膚科に受診した DIHS31 症例（男性 12 例：女性 14 例、平均年齢 55.3 歳）で本邦 DIHS 診断基準を満たした症例で、検体の採取に関しては対象者より許可を得てから採取した。昨年度研究と同様に、それぞれの疾患の発症から経時的に末梢血を採取し、単核細胞を調整して、その発現分子をフローサイトメーター解析した。また、皮膚組織は一部凍結保存し、後に免疫蛍光染色によって浸潤細胞を明らかにした。また一部は我々の開発した皮膚浸潤 T 細胞増幅法 (Hashizume et al, Acta Derm-Veneol 2010) によって、皮膚内浸潤細胞の発現分子を解析した。

（倫理面への配慮）

薬疹が疑われた患者を対象にこの臨床研究への参加について説明と同意を得た上で採血および皮膚生検組織を本研究に供した。

その際、「皮膚および筋病変部皮膚浸潤 T 細胞の解析」という研究課題名で浜松医科大学医の倫理審査委員会より許可 (承認番号 20-157) を受けた所定の説明書と同意書を用いた。

C. 研究結果

我々は、自然免疫に関連する血中 HMGB-1 が DIHS 発症早期 3 週間以内では、健常人 ($n=5$, 2.96 ± 0.53 ng/ml) と比較して増加し ($n=17$, $mean\pm SD$, 8.61 ± 5.5 ng/ml)、それ以降では減少する傾向があること ($n=12$, 4.43 ± 1.45 ng/ml) を見出した。これは、昨年度研究報告で示した DIHS 患者末梢血中に一過性に出現する単球様細胞のカイネティクスに連動していると推測された。これまでの皮膚病変の浸潤細胞の解析から、この単球様細胞は、皮膚内へリクルートされていると考えられる。そこで、DIHS および他の薬疹皮膚病変における HMGB-1 の発現を、免疫蛍光抗体法を用いて調べた。健常皮膚では、HMGB-1 は表皮細胞の核内に発現する他、真皮の樹状細胞への発現がみられたが、DIHS 皮膚病変では、表皮細胞の細胞質および真皮全体へ発現がみられた。この発現パターンは、表皮最外層と真皮の一部にのみ発現を認める SJS とは対称的であった。また、DIHS 皮膚病変の真皮内には、HMGB-1 高発現部位近傍に CD13 陽性細胞の浸潤がみられた。さらに、HMGB-1 は患者末梢単球様細胞に対する遊走活性があることが実験的に検証された。これらの結果から、DIHS においてみられる単球様細胞は、皮膚の炎症によって細胞外へ分泌される HMGB-1 によって皮膚内に遊走されていると考えられた。

D. 考察

DIHS に高頻度に生じる HHV-6 再活性化は、疾患の重症化に関与することから、そのメカニズムの解明は治療戦略の開発において重要な課題である。我々は、昨年度の研究によって、単球様細胞の一部は HHV-6 に感染していること、この細胞が CD4 陽性 T 細胞と接触することによって、HHV-6 増殖に必須である CD4 陽性細胞へのウィルス感染が起こることを示した。DIHS 皮膚病変における HMGB-1 発現は、HHV-6 増殖の契機となるこれらの重要な現象を説明しうる発見と考えられる。HMGB-1 の発現の制御が、DIHS の重症化を抑制させる方法論となる可能性がある。近年、コリン作動性アゴニスト、 β 1-アゴニストやケルセチンなどのフラボノイドが HMGB-1 発現を抑制することが示されており、これらが DIHS の重症化を抑制薬として有用かもしれない。一方、DIHS の皮膚における HMGB-1 の高発現が、特異的に生じるのかは依然謎である。この点においては、さらなる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

DIHS の末梢血に一過性に出現する単球様細胞のカイネティクスは、病変皮膚に発現する HMGB-1 によって制御されていると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. 橋爪秀夫. 重症薬疹の発症機序update. 医学のあゆみ 238:769-73, 2011.
2. 矢田貝剛, 三澤淳子, 橋爪秀夫, 新村祐一郎. 臨床例 小児の皮下型環状肉芽腫症 皮膚病診療 33:387-90, 2011.
3. 馬場まゆみ, 小野孝彦, 服部隆一, 橋爪秀夫. 後天性特発性全身性無汗症の1例. 臨床皮膚科 65:611-4, 2011.
4. 船井尚子, 小粥雅明, 杉山崇史, 柳生友浩, 橋爪秀夫. 皮膚生検にて診断しえた血管内B細胞リンパ腫の1例. 臨床皮膚科 65:887-90, 2011.
5. 橋爪秀夫. NK/Tリンパ腫. 日本皮膚科学会誌 121:2455-60, 2011.
6. Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H.

High-dose Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92:100-1, 2012.

7. Kito Y, Hashizume H, Tokura Y. Rosacea-like Demodicosis Mimicking Cutaneous Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2011(Epub ahead of print).
8. Hashizume H, Uchiyama I, Kawamura T, Suda T, Takigawa M, Tokura Y. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcers as a manifestation of methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders. *Acta Derm Venereol* 2012 (in press).

学会発表

2. 鬼頭由起子, 間嶋祐太, 橋爪秀夫, 戸倉新樹: Sweet病様の臨床像を呈したマイコプラズマ感染症の2例 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 甲府, 平成23年7月16日.
3. 橋爪秀夫, 小豆澤宏明: 薬疹データベース構築の進捗状況 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 甲府, 平成23年7月16日.
4. 間嶋祐太, 鬼頭由起子, 橋爪秀夫, 戸倉新樹, 坂本泰子: EBウィルスの関与が疑われたアセトアミノフェンによる多発性固定薬疹 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 甲府, 平成23年7月16日.
5. Hideo Hashizume: Dendritic Cells in Contact Dermatitis-How are metals recognized in metal allergy?-. Ancillary meeting of contact dermatitis. World Congress of Dermatology 2011 Korea, 24th May, 2011.
6. Hideo Hashizume: Involvement of HMGB-1 in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. World Congress of Dermatology 2011 Korea, 29th May, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

重症薬疹における樹状細胞の役割の解明および重症薬疹症例の解析

分担研究者 永尾圭介

慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

研究要旨 スティーブンス・ジョンソン症候群に代表される重症多型滲出性紅斑では、薬剤過敏症や感染症を契機にT細胞が表皮を攻撃し、表皮壊死に陥らせる。組織学的には表皮・真皮境界部にT細胞が浸潤し、表皮角化細胞がアポトーシスに陥り、組織学的に液状変性（interface dermatitis）と呼ばれる。この像はSLEなどの膠原病やGvHDでも観察され、リンパ球が自己もしくは”modified self”に対する自己免疫応答を観察していると古くから考えられていたが、強い実験的証拠が存在しない。今回我々は、表皮の自己抗原（Desmoglein3; Dsg3）に特異的なT細胞レセプターを発現するトランスジェニックマウスを利用し、液状変性（interface dermatitis）が形成されるメカニズムの一端を解明した。

A. 研究目的

1) スティーブンス・ジョンソン症候群は成人ではそのほとんどが薬剤過敏症を原因とする。同症を発症後、原因薬剤を中止しても進行する例も多くあり、何らかの自己もしくは”modified self”に対する免疫応答が考えられる。多型滲出性紅斑、GvHD、SLE、扁平苔癬などは病理組織学的に液状変性（interface dermatitis）を呈し、T細胞が表皮角化細胞を攻撃している像から、自己免疫応答を反映する組織所見と考えられている。しかし、液状変性での自己免疫説を指示する確固たる証拠はほとんどないのが現状である。T細胞が主に抗原として認識するのはMHC分子上に提示されたペプチドであるが、薬疹など表皮が標的となった炎症性疾患での抗原提示のプロセスも解明されていない。

一方、Dsg3はカドヘリン型の細胞接着因子で、この分子が自己抗体にによって阻害されると細胞接着が不十分となり、臨床的にびらんを生じる天疱瘡を発症する。Dsg3に対する液性免疫応答は数ある自己免疫モデルの中でも非常に解析されており、皮膚特異的抗原にフォーカスすることで、病態機序をより明確に解析できる。今回我々は、このDsg3に対して反応するT細胞性レセプターを発現するマウスを作製し、生理的な自己抗原を標的とすることで液状変性が生じうることを証明した。この研究で得られる情報は薬疹の病態解明に大きく寄与でき

ると思われる。

B. 研究方法

1) Dsg3に対して特異性を持つTCRトランスジェニックマウスを作製した。このマウスの脾臓よりリンパ球を採取し、リンパ球欠損（Rag2^{-/-}）マウスに移入することにより皮膚炎を生じ、組織学的に液状変性を呈することが判明、その免疫学的機序を詳細に解析した。

C. 研究結果

1) 表皮自己抗原であるDsg3に反応するTCRトランスジェニックマウス（H1マウス）を作成した。Dsg3反応性T細胞（Dsg3 T細胞）の一部は胸腺での消去を逃れ末梢に存在していた。末梢H1 T細胞は、*in vitro*で合成したDsg3ペプチドに反応し、抗原特異性を保っていることが証明された。

2) H1マウスのリンパ組織からリンパ球を採取し、リンパ球欠損マウスであるRag2^{-/-}に移入すると、臨床的に落屑を伴う紅斑を生じ、組織学的には表皮真皮境界部に液状変性を認めた。

3) Dsg3 T細胞とDsg3^{-/-} B細胞（後者はDsg3に対する免疫寛容が成立していない）をRag2^{-/-}マウスに共移入すると、interface dermatitisのみならず、自己抗体の産生も見られ、これは腫瘍随伴性天疱瘡に類似した所見であった。ちなみに、腫

瘍随伴性天疱瘡はステイブンス・ジョンソン症候群と同様の分布をとり、両者とも interface dermatitis を呈することより、類似した病態機序を介している可能性がある。

4) レトロウィルスを用いて野生型 T 細胞に Dsg3 特異性を持たせる系を確立した。すなわち、rvDsg3 を Rag2^{-/-}マウスに移入すると、H1 由来の Dsg3 T 細胞同様 interface dermatitis を生じた。この系を用い、それぞれ IFN γ ^{-/-}と IL-17 欠損マウスより rvDsg3 を作成し、Rag2^{-/-}に移入したところ、IL-17 欠損 rvDsg3 T 細胞は皮膚炎を生じたのに対し、IFN γ 欠損 rvDsg3 T 細胞は皮膚炎を生じ得なかった。このことより、interface dermatitis には INF γ が必須であることが解った。

D. 考察

1) 自己抗原を CD4 T 細胞に標的させることより、interface dermatitis を再現することができた。これは、interface dermatitis が自己免疫応答である可能性を示す初めての実験的証拠である。また、interface dermatitis を形成するためには IL-17 よりも INF γ が重要であることが分かった。今後液状変性を来す病態においてどのように T 細胞が皮膚に浸潤し、表皮を攻撃しうるのかの分子レベルのメカニズムを解明することができる。CD4 および CD8 T 細胞の機能およびお互いの関係、皮膚の樹状細胞との関係を解析しうる。

E. 結論

重症薬疹で見られるような組織学的に interface dermatitis を呈するモデルマウスを作成することに成功した。今後さらなる解析にて、薬疹病態の理解を深めるために役立てることができると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

Takashi T*, Kouno M*, Nagao K, Naoko Wada, Tsuyoshi Hata, Shuhei Nishimoto, Yoichiro Iwakura, Akihiko Yoshimura, Taketo Yamada, Masataka Kuwana, Hideki Fujii, Shigeo Koyasu, and Masayuki Amagai. Desmoglein 3-specific CD4⁺ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 1;121(9):3677-88, 2011 (*equal contribution)

学会発表

Nagao K, Kouno M, Takahashi H, Wada N, Amagai M. "Deciphering immunological skin diseases through the scopes of pemphigus" 2012 World Congress of Dermatology. 5.25.2011-5.29.2011, Seoul, South Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし