

に関して検討した

B. 研究方法

1) 実験動物

実験には、雄性 ICR 系マウス(日本 SLC、静岡)を用いた。

2) 蚊唾液腺抽出物 (ESGM) の作製と感作

当研究室にて飼育した雌性ヒトスジシマ蚊の唾液腺を含む胸部よりタンパク質を抽出し、抗原 (ESGM) として用いた。

感作は、ESGM (10 µg/site) をマウス尾側背部に 1 週間に 2 回、4 週間皮内注射した。チャレンジは、マウス吻側背部に ESGM (10 µg/site) を 50 µl の容量で皮内注射した。

3) 実験試薬

好塩基球の除去は Ba103 抗体 (東京医歯大・鳥山教授, 小畑先生より提供) を ESGM チャレンジの 3 日前に尾静脈注射して行なった。Etretnate は、1 日 1 回 14 日間経口投与した。IL-18 抗体は、ESGM チャレンジの 10 分前にチャレンジ部皮膚に皮内注射した。

4) 行動実験

行動実験の数日前にマウス吻側背部を脱毛した。実験当日、行動撮影ケージ (13×9×40 cm/セル) に 1 時間放置し、馴化した。その後、ESGM をマウス吻側背部に皮内注射し、無人環境下に 8mm ビデオカメラでその後の行動を撮影した。行動評価は、ビデオの再生により、後肢による注射部位とその周辺への掻き動作数をカウントした。マウスは、1 秒間に数回掻くので、足を挙げてから降ろすまでの一連の動作を掻き動作の 1 回としてカウントした。

5) ウェスタンブロッティング

マウス皮膚より常法にしたがってタンパク抽出を行い、SDS-PAGE 行なった。PVDF

メンブランにタンパクをトランスファー後、抗 Langerin 抗体を 1 次抗体として反応させた。また、一部の実験では、抗 GAPDH 抗体を用いた。2 次抗体としては、horseradish peroxidase-conjugated IgG を用いた。シグナルの検出は、Enhanced Chemiluminescence 溶液 (GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NJ, USA) と反応させ、発光したシグナルを X 線フィルムに感光させた。

C. 研究結果

1) ESGM 誘発アレルギー性痒痒反応への Ba103 抗体の効果

ESGM 感作マウスへの ESGM 皮内注射は、掻き動作を惹起した。この掻き動作は、Ba103 抗体投与マウスにおいて有意に減少した。(Fig. 1)。

2) ESGM 誘発アレルギー性痒痒反応及び langerin 発現への etretinate の効果

Etretnate 投与マウス皮膚での Langerin 発現は、溶媒投与群と比べ有意に抑制された。また、ESGM 誘発アレルギー性痒痒反応においても、etretinate は、溶媒投与群と比べて有意に抑制した (Fig. 2)。

3) ESGM 誘発アレルギー性痒痒反応への IL-18 の関与

ESGM 感作マウスへの IL-18 抗体の投与により、ESGM 誘発の掻き動作がコントロール抗体投与群と比べ有意に抑制された。また、IL-18 自身の皮膚内注射により掻き動作が惹起された。

D. 考察

本研究では、蚊唾液腺抽出物 (ESGM) を抗原として感作したアレルギー性痒痒マウスを用い、好塩基球の関与とその活性化

機構に関して検討した。好塩基球除去抗体処置により、ESGM 誘発アレルギー性の痒み反応は、コントロールマウスと比べ有意に抑制された。本抗体による好塩基球除去に関しては、Obata らの報告 (Blood, 2007) の方法に加え、抗体濃度を約 1.7 倍に増加させたことでより確実に好塩基球を減少させたと考えられる。したがって、本モデルの痒み反応への好塩基球の関与が示唆される。

好塩基球の活性化には、一般的に、IgE の関与が指摘されているが、本モデルの IgE の関与は小さい。そこで、そのほかの活性化因子である IL-18 に着目した。抗 IL-18 抗体処置が ESGM 誘発のアレルギー性の痒みを抑制したことや、IL-18 自身が痒み反応を誘発したことから、本アレルギー性痒痒マウスの痒み反応に IL-18 が関与していると考えられる。しかしながら、IL-18 誘発の痒み反応の発生機序に関しては、未だ不明である。IL-18 は、皮膚内では表皮ケラチノサイトやマクロファージに加え、Langerhans 細胞に発現していることが報告されている。昨年、マクロファージが本アレルギー性の痒み反応に関与することを報告した。本研究において、Langerhans 細胞もまた本マウスモデルの痒み反応に関与することを明らかにした。したがって、マクロファージや Langerhans 細胞から遊離された IL-18 が好塩基球を活性化しているかもしれない。

好塩基球の活性による痒み反応発生の機序は、今のところ不明である。好塩基球にはマスト細胞と同様に histamine が産生遊離される。しかしながら、本マウスモデルのアレルギー性の痒み反応への histamine の関与は小さい。したがって、他の因子たとえ

ば mMCP-11 などが関与している可能性がある。今後、詳細に機序を検討する予定である。

E. 結論

蚊アレルギー性痒痒反応の誘発にマクロファージ (昨年の研究成果) や Langerhans 細胞から遊離される IL-18 を介した好塩基球活性化機構が関与していることを初めて明らかにした。今後、好塩基球からの新たな起用因子の探索が新規抗痒痒薬開発の重要な情報源となると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gotoh Y., Omori Y., **Andoh T.**, Kuraishi Y.: Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 115: 417-420, 2011.
- 2) Gotoh Y., **Andoh T.**, Kuraishi Y.: Noradrenergic regulation of itch transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoceptors. *Neuropharmacol.*, 61: 825-831, 2011.
- 3) **Andoh T.**, Haza S., Saito A., Kuraishi Y.: Involvement of leukotriene B4 in spontaneous itch-related behavior in NC mice with atopic dermatitis-like skin lesions. *Exp. Dermatol.*, 20:894-898, 2011.
- 4) **Andoh T.**, Kuwazono T., Lee JB, Kuraishi Y.: Gastrin-releasing peptide induces itch-related responses through mast cell degranulation in mice. *Peptides*, 32: 2098-2103, 2011.

- 5) **安東嗣修**：オピオイドと痒み：臨床医必携—全身とかゆみ。宮地良樹編，診断と治療社，東京，日本，110-111,2011.
2. 学会発表
- 1) **安東嗣修**，穂山祐，榎田晃久，倉石泰：蚊アレルギー性癢痒へのプロテアーゼ活性化受容体2とCD4陽性T細胞由来グランザイムAの関与。第84回日本薬理学会年会，2011，3，22-24，横浜。
(震災のため誌上開催)
- 2) 歌大介，後藤義一，**安東嗣修**，倉石泰，井本敬二，古江秀昌：痒み物質セロトニンの皮膚塗付により誘起される脊髄後角におけるシナプス伝達のin vivoパッチクランプ記録法を用いた解析。第88回日本生理学会大会 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会，2011，3，28-30，横浜。(震災のため誌上開催)
- 3) **Andoh T.**, Akiyama T., Enokida A., and Kuraishi Y.: Granzyme A and proteinase-activated receptor 2 are involved in the induction of itch-associated responses to mosquito allergy in mice. the 6th World Congress on Itch, International Workshop for the Study of Itch, 2011, 9, 4-6, Brest, France.
- 4) Yamakoshi T., **Andoh T.**, Takayama Y., Lee J.-B., Sano A., Shimizu T., and Kuraishi Y.: Involvements of protease and proteinase-activated receptor 2 in dermatophyte-associated itch. 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, 2011, 9, 7-10, Barcelona, Spain.
- 5) 歌大介，後藤義一，**安東嗣修**，倉石泰，井本敬二，古江秀昌：In vivo パッチクランプ法を用いた膠様質細胞におけるセロトニンにより誘発される痒みのシナプス伝達の解析。第34回日本神経科学大会，2011，9，14-17，横浜。
- 6) **安東嗣修**：アレルギー性癢痒と新規疾患分子マーカー。富山大学コラボフェスタ2011，2011，9，28，富山。
- 7) 山本拓，**安東嗣修**，榎本愛，倉石泰：マウスにおけるインターロイキン-2による痒み増強作用。第62回日本薬理学会北部会，2011，9，29-30，仙台。
- 8) **Andoh T.**: Regulation of itch in atopic dermatitis using traditional medicine. 13th International Symposium on Traditional Medicine, 2011, 10, 13-14, Toyama.
- 9) **Andoh T.**, and Kuraishi Y.: Proteases and itch. 21st International Symposium of Itch, 2011, 10, 29, Toyonaka.
- 10) Sasaki A., Adhikari S., Shimoda N., and **Andoh T.**, and Kuraishi Y.: Involvement of spinal BB2 receptor-expressing neurons in the itch-associated behaviors after human herpes virus 1 inoculation in mice. 21st International Symposium of Itch, 2011, 10, 29, Toyonaka.
- 11) **Andoh T.**, Gotoh Y., Omori Y., and Kuraishi Y.: Tonic inhibition of itch signaling by the descending noradrenergic system in mice. The 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11, 12-16, Washington D.C., USA.
- 12) Uta D., Gotoh Y., **Andoh T.**, Kuraishi Y.,

Imoto K., and Furue H. In vivo patch-clamp analysis of pruriceptive and nociceptive synaptic transmission in the adult rat spinal dorsal horn. The 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2011, 11, 12-16, Washington D.C., USA.

- 13) **Andoh T.**: Mechanisms of itch in atopic dermatitis and the therapy using Traditional Kampo Medicine. Symposium in Research Institute of Korean Oriental Medicine in Suncheon National University, 2011, 11, 22, Suncheon, Korea.
- 14) 高木あゆ美, **安東嗣修**, 原田絢子, 倉石泰: 蚊アレルギー性掻痒反応への langerin 陽性樹状細胞と IL-18 の関与. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 11, 27, 金沢. (優秀ポスター賞受賞)
- 15) 高山祐輔, **安東嗣修**, 山腰高子, 清水忠道, 佐野文子, 倉石泰: 皮膚糸状菌誘発掻痒反応へのプロテアーゼとプロテアーゼ活性化受容体 2 の関与. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会, 2011, 11, 27, 金沢.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

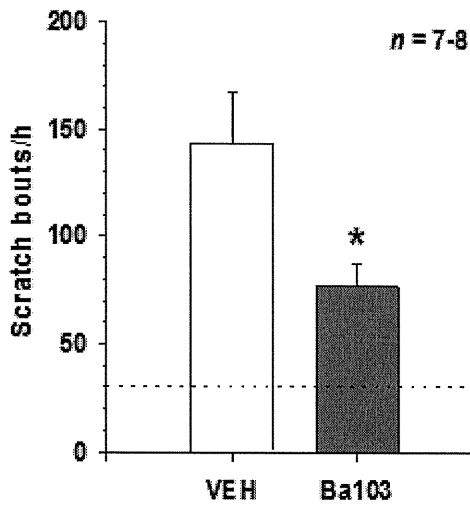


Fig. 1. 蚊アレルギー性癢痒反応への Ba103 抗体の効果

好塩基球除去抗体 Ba103 あるいはコントロール抗体 (VEH) は、蚊唾液腺抽出物 (ESGM) 感作マウスに ESGM チャレンジ 3 日前に尾静脈注射した。点線は、感作マウスへ saline 皮内注射時の搔き動作数を示す。* $p < 0.05$ vs. VEH

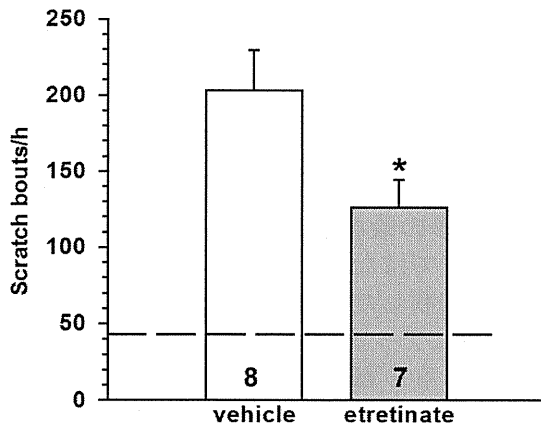


Fig. 2. 蚊アレルギー性癢痒反応への etretinate の効果

Etretinate あるいは溶媒 (vehicle) は、蚊唾液腺抽出物 (ESGM) 感作マウスに ESGM チャレンジ前 2 週間 1 日 1 回経口投与した。点線は、感作マウスへ saline 皮内注射時の搔き動作数を示す。* $p < 0.05$ vs. vehicle.

IL-31 とアトピー性皮膚炎の癢痒の関連

研究分担者 宮地良樹 京都大学 医学研究科 皮膚科学 教授
研究協力者 栂島健治 京都大学 医学研究科 皮膚科学 准教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎は癢痒を伴う慢性の湿疹である。蕁麻疹と異なり抗アレルギー剤の癢痒抑制効果が限られていることからヒスタミン以外の癢痒伝達物質の存在が示唆される。一方、シクロスポリンがアトピー性皮膚炎の癢痒抑制に有効であることよりT細胞が産生する癢痒伝達物質の存在の可能性が上げられる。近年 IL-31 がT細胞から産生される癢痒誘発サイトカインとして注目されている。本サイトカインはアトピー性皮膚炎で上昇しており、また、シクロスポリン投与により癢痒の抑制と共に IL-31 の血清中の濃度も低下する。以上の結果より、IL-31 は、アトピー性皮膚炎の癢痒誘発に関与している可能性が示唆される。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は癢痒を伴う慢性の湿疹である。蕁麻疹と異なり抗アレルギー剤の癢痒抑制効果が限られていることからヒスタミン以外の癢痒伝達物質の存在が示唆される。一方、シクロスポリンがアトピー性皮膚炎の癢痒抑制に有効であることよりT細胞が産生する癢痒伝達物質の存在の可能性が上げられる。近年 IL-31 がT細胞から産生される癢痒誘発サイトカインとして注目されている。

そこで、アトピー性皮膚炎における癢痒がシクロスポリン投与によりどの程度軽減されるのか、また、IL-31 の血清中の濃度がどの程度抑制されるのかを検証することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

14歳から82歳（平均40歳）の男性16名ネオオーラル3mg/kgで内服開始した。期間中はステロイド内服をしない。痒みはVASで表し、0、3、7、14、28日目に評価を行った。また、血清IL-31のレベルを市販のキットを使用し、ネオオーラル治療前と治療後で測定する

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いる研究では、京都大学の医の倫理委員会に申請し承認を得ており（承認番号E778番）、研究に参加していただく作業者には文書および口頭で今回の研究内容についての説明を行い、承諾書（検体の取り扱い・個人情報の保護・解析結果の公表・解析後の検体の取り扱い、協力した場合の利益・不利益などに関する項目など）を得た後に研究を遂行した。

C. 研究結果

シクロスポリン投与によりアトピー性皮膚炎患者の癢痒のVASスコアは経時的に減少した。（図1）。また、投与3日後には有意に癢痒を抑えていた（図2）。この時点では皮疹はまだ抑えられていなかった（data not shown）。

また、血清中のIL-31値は健常人では10pg/mL以下であるが、ADの患者では、140.3±14.3pg/mLと高値であった。ところがこの高IL-31値は、シクロスポリンの投与により有意に低下した。投与28日後の血清IL-31の値は21.4±4.4pg/mLであった。

D. 考察

シクロスポリン投与により、アトピー性皮膚炎の患者の癢痒と血清IL-31値が有意に減弱した。癢痒の抑制はシクロスポリン投与3日後には著明に認められたが、この時点では皮疹は軽度にしかな抑制されていなかった。従って癢痒の抑制が単に皮疹の改善に伴って二次的に認められたという訳ではなく、シクロスポリンが癢痒を直接的に抑制したことが示唆される。

また、今回はデータでは示さなかったが、IL-31を産生するT細胞分画としては、Th2が最も著しく、Th1は僅かに産生し、Th17細胞はIL-31をほとんど発現しない。Th2の浸潤が強いアトピー性皮膚炎や結節性痒疹では癢痒が強く、ループスエリテマトーデスのようなTh17が浸潤する皮膚疾患では癢痒がそれほど強くなり事とも合致する結果となった。

E. 結論

アトピー性皮膚炎の癢痒はシクロスポリンで抑制させる。その際に血清中のIL-31値も抑制されることから、IL-31がアトピー性皮膚炎の癢痒の形成に関わっている可能性がある。今後更なる症例の蓄積が重要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

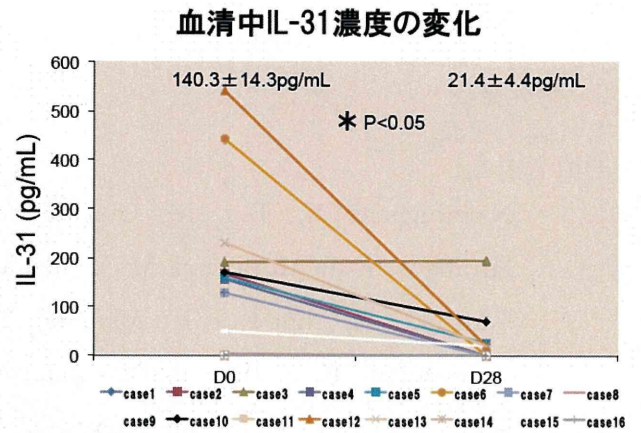
1) 原著論文

1. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. PGD2 induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol* (in press)
2. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 114-6
3. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 21: 816-7
4. Otsuka A, Miyagawa-Hayashino A, Walls A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Comparison of basophil infiltration into the skin between eosinophilic pustular folliculitis and neutrophilic folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
5. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4+ CD8+ T cells in a patient with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25: 495-6
6. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased the serum IL-17E level in a patient with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
7. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One* 6: e25538
8. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 164: 455-6
9. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors: cause and effect? *Clin Exp Dermatol* 36: 559-60
10. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor. *J Dermatol Sci*

61: 79-81

11. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci* 61: 144-7

図 3 :



H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当せず

図 1 :

ネオオーラル治療後のVASスコアの減少の推移

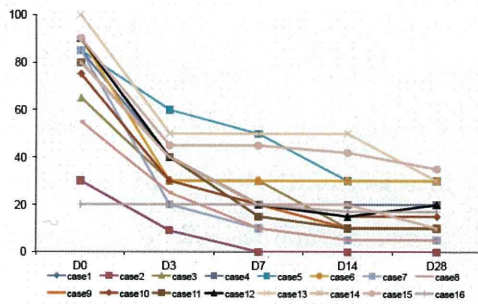
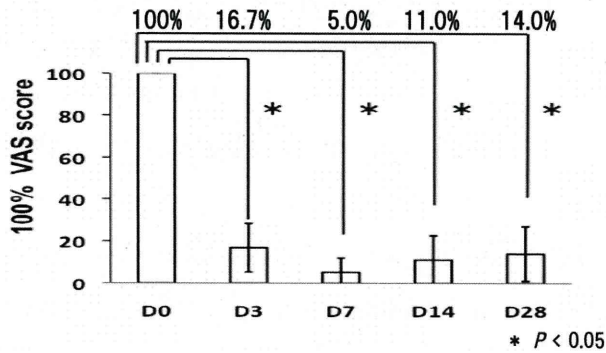


図 2 :

ネオオーラル治療後のVASスコアの減少率



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

IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症の好塩基球浸潤におけるセレクトチンの役割

研究分担者：

佐藤貴浩 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野 准教授

高山かおる 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野 講師

研究協力者：

佐伯和美 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野 大学院生

横関博雄 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野 教授

研究要旨

マウス IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症(IgE-mediated chronic allergic skin inflammation: IgE-CAI)は慢性皮膚炎症のモデルの一つであり、好塩基球の皮膚浸潤が炎症成立に必須とされている。IgE-CAI における好塩基球浸潤はセレクトチンリガンド修飾酵素 α (1,3) fucosyltransferases-IV/VII に依存性であった。これらの酵素によって好塩基球上の PSGL-1 が糖鎖修飾をうけ L-セレクトチンと結合することが好塩基球の浸潤とその後の IgE-CAI 誘導に必須な過程と考えられた。

A 研究目的

マウス IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症 (IgE-mediated chronic allergic skin inflammation: IgE-CAI)は慢性皮膚炎症のモデルの一つである。IgE-CAI の特徴は好塩基球の浸潤がその成立に必須であることである。本研究では IgE-CAI の成立初期の好塩基球浸潤過程において細胞接着分子セレクトチンがどのような役割を果たすのかを解析した。

B 研究方法

セレクトチンリガンド機能調節に関わる糖鎖修飾酵素 α (1,3) fucosyltransferase (FT)-IV および-VII 欠損マウスを用いて IgE-CAI の誘導を試みた。またこれらのマウス由来の好塩基球を Wild-type (WT)マウス

に移入し、IgE-CAI 誘導時の好塩基球浸潤における FTs の関与を検討した。

C 研究結果

FT-IV および FT-VII の単独欠損はマウス IgE-CAI の成立に影響をおよぼさなかった。しかし FT-IV/-VII 両欠損マウスでは IgE-CAI は全くといっていいほど認められなかった (図 1)。病変部では単核細胞、好酸球、好塩基球のいずれの細胞浸潤も顕著に減少していた (図 2)。この結果は接触過敏反応が FT-VII 単独欠損マウスで大きく減弱したのとは対照的であった。FT-IV/-VII 欠損マウス由来の好塩基球は WT マウス由来好塩基球と異なって FcR γ 欠損マウスに移入しても IgE-CAI を誘導できなかった。好塩基球は FT-IV/-VII 依存性

に E-セレクトリンや P-セレクトリンと結合したが、WT マウスに E-および P-セレクトリン抗体を投与しても IgE-CAI は抑制されなかった。一方で、IgE-CAI は L-セレクトリン抗体や PSGL-1 抗体の投与で部分的に抑制された。好塩基球上の PSGL-1 は FT-IV/-VII 依存性に L-セレクトリンと結合した。

D 考察

好塩基球は IgE-CAI においてイニシエーターとして重要な役割を果たすことがすでにわかっている。しかしながら初期に好塩基球が皮膚に浸潤する機序については全くわかっていなかった。本研究で FT-IV と FT-VI が IgE-CAI の成立に必須であること、そして好塩基球において FT-IV/-VII を介したセレクトリンリガンドの糖鎖修飾が皮膚浸潤に非常に重要であることが示された。また修飾をうけるおもな標的は好塩基球上の PSGL-1 であり、これが L-セレクトリンを結合することが初期の好塩基球皮膚浸潤と IgE-CAI の成立において必須な過程であることが明らかとなった。IgE-CAI は即時反応、遅発反応に続いておこる持続性の慢性反応である。この炎症の形態は虫刺症などを含めた痒疹反応と類似している。また我々は昨年、ヒト病変部において好塩基球が非常に多く浸潤していることを報告している。従って、痒疹反応の成立に好塩基球浸潤が重要な役割を果たしている可能性が十分にあり、好塩基球表面のセレクトリンリガンドが治療の標的となりうる可能性が示された。

E 結論

IgE-CAI の成立には好塩基球の PSGL-1 が

FT-IV/-VII によって糖鎖修飾をうけ、L-セレクトリンと結合することが重要な過程となっている。

F 研究発表

1 論文発表

1. Igawa K, Satoh T, Yokozeiki H. Possible association of Henoch-Schoenlein purpura in adults with odontogenic focal infection. *Int J Dermatol* 50: 277-279, 2011.
2. Imai A, Takayama K, Satoh T, Katoh T, Yokozeiki H. Ingrown nail and pachyonychia of the great toes impaire lower limb function: improvement of limb dysfunction by medical foot care treatment. *Int J Dermatol* 50: 215-220, 2011.
3. Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeiki H. Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-131, 2011.
4. Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Yokozeiki H. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol* 91: 362-363, 2011.
5. Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeiki H. Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). *Acta Derm Venereol* 91: 371-372, 2011.
6. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeiki H.

- Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 66: 1107-1113, 2011..
7. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T: Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179: 302-314, 2011.
 8. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H: FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol* 179: 775-782, 2011.
 9. Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H: Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency. *Acta Derm Venereol* (in press).
 10. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol* (in press). (Corresponding author)
 11. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. *Br J Dermatol* (in press).
 12. Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* (in press).
 13. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* (in press).
 14. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol* (in press).
- 2 学会発表
1. Satoh T: Prostaglandin D2 and eosinophilic skin diseases: 22nd World congress of Dermatology, Seoul, 2011/05/28.
 2. Imai A, Takayama K, Satoh T, Katho T, Yokozeki H. Ingrown nail and pachyonychia of great toes cause impaired lower limb functions: Improvement of limb function by medical foot care. 22nd World congress of Dermatology. Seoul, 2011/May/27.
 3. 佐藤貴浩: 慢性痒疹の考え方と諸問題, 第27回日本臨床皮膚科医会三ブロック合同学術集会 東京 11月23日2011
 4. Yamamoto Y, Satoh T, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of PGD2 receptors in chronic skin inflammation. 第40回日本免疫学会学術集会, 幕張,2011/11/27
 5. Takehara Y, Satoh T, Nakamura M,

- Yokozeki H. Inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. 第40回日本免疫学会学術集会, 幕張,2011/11/29
6. Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Masuzaya M, Yokozeki H. Inactivated Sendai Virus particles with and IL-2 gene exert anti-tumor effects on murine angiosarcoma. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
 7. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of AQ5 water channel in sweat glands. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
 8. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic type of palmoplantar eczematous reaction: a variant of dyshidrotic eczema? The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
 9. Kataoka N, Satoh T, Yokozeki H. Indomethacin-induced inhibition of eosinophil chemotaxis via CRTH2: proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/10
 10. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Repeated induction of IgE-mediated chronic allergic skin inflammation induces prurigo-like reaction. The 36th Annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011/12/9
- G 知的財産権の出願・登録状況
なし

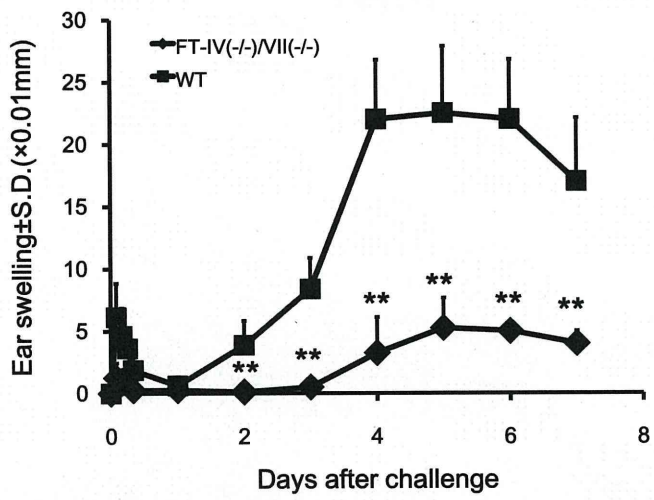


図 1 : FT-IV/VII 欠損マウスにおける IgE-CAI の減弱

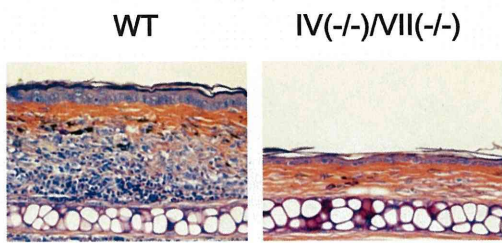


図 2 : IgE-CAI 病理組織所見 (ギムザ染色)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安東嗣修	オピオイドと痒み	宮地良樹編	臨床医必携—全身とかゆみ	診断と治療社	東京	2011	110-111

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Andoh T, Haza S, Saito A, Kuraishi Y.	Involvement of leukotriene B4 in spontaneous itch-related behavior in NC mice with atopic dermatitis-like skin lesions.	Exp. Dermatol.	20(11)	894-8	2011
Andoh T, Kuwazono T, Lee JB, Kuraishi Y.	Gastrin-releasing peptide induces itch-related responses through mast cell degranulation in mice.	Peptides.	32(10)	2098-103	2011
Andoh T, Zhang Q, Yamamoto T, Tayama M, Hattori M, Tanaka K, Kuraishi Y.	Inhibitory effects of methanol extract of Ganoderma lucidum on mosquito allergy-induced itch-associated responses in mice.	J. Pharmacol. Sci.	114(3)	292-97	2010
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.	64(2)	147-9	2011
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.	41(5)	1420-34	2011
Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y	Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts.	J Dermatol Sci	61(2)	118-123	2011
Fukamachi S, Mori T, Sakabe J-I, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y	Topical Cholecystokinin depresses itch-associated scratching behavior in mice.	J Invest Dermatol	131	956-961	2011
Gotoh Y, Andoh T, Kuraishi Y	Noradrenergic regulation of itch transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoceptors.	Neuropharmacol	61(4)	825-31	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Gotoh Y, Omori Y, Andoh T, Kuraishi Y	Tonic inhibition of allergic itch signaling by the descending noradrenergic system in mice.	J. Pharmacol. Sci.	115(3)	417-20	2011
Andoh T, Haza S, Saito A, Kuraishi Y.	Involvement of leukotriene B4 in spontaneous itch-related behavior in NC mice with atopic dermatitis-like skin lesions.	Exp. Dermatol.	20(11)	894-8	2011
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.	166(2)	164-70	2011
Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I	Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine.	Eur J Dermatol.	21(6)	994-5	2011
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.	[in press]		2011
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.	37(1)	10-4	2011
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.	108(46)	18766-71	2011
Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T and Taki S	Fc receptor g-chain, a constitutive component of the interleukin 3 receptor is required for interleukin 3-induced interleukin 4. Nat.	Immunol.	10	214-222	2009
Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y.	Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate.	J EurAcadDerma toIvnereol	25	242-244	2011
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	144-7	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H.	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy .	66	124-131	2011
Igawa K, Satoh T, Yokozeki H.	Possible association of Henoch-Schoenlein purpura in adults with odontogenic focal infection.	Int J Dermatol.	50	277-279	2011
Imai A, Takayama K, Satoh T, Katoh T, Yokozeki H.	Ingrown nail and pachyonychia of the great toes impaire lower limb function: improvement of limb dysfunction by medical foot care treatment.	Int J Dermatol.	50	215-220	2011
Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H.	Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition.	Int J Dermatol.	[in press]		
Ishikawa R, Tsujimura Y, Obata K, Kawano Y, Minegishi Y, and Karasuyama H	IgG-mediated systemic anaphylaxis to protein antigen can be induced even under conditions of limited amounts of antibody and antigen. Biochem.	Biophys. Res. Commun.	402	742-746	2010
Ishikawa Y, Kobayashi K, Yamamoto M, Nakata K, Takagawa T, Funada Y, Kotani Y, Karasuyama H, Yoshida M, and Nishimuar Y.	Antigen-specific IgG ameliorates allergic airway inflammation via Fc γ receptor IIB on dendritic cells.	Respir. Res.	12	42	2011
Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H.	Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases.	Allergy	66	1107-1113	2011
Jönsson F, Mancardi D.A, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, Shimizu T, Daëron M and Bruhns P	Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. J. Clin.	Invest.	121	1484-1496	2011
Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y.	Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematouspustulosis.	J EurAcadDerma tolVenereol	25	485-488	2011
Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H.	Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.	Acta Derm-Venereol	[in press]		
Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, and Wada T	Nonredundant roles of basophils in immunity.	Annu. Rev. Immunol.	29	45-69	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Kawano Y, and Minegishi Y	Nonredundant roles for basophils in immediate- and delayed-onset allergic reactions.	The Open Allergy Journal.	3	73-80	2010
Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y and Obata K	Newly-discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect.	Nat. Rev. Immunol.	9	9-13	2009
Karasuyama, H, Obata, K, Wada T, Tsujimura Y, and Mukai K	Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity.	Allergy	66	1133-1141	2011
Karasuyama H, Wada T, Yoshikawa S, and Obata K	Emerging roles of basophils in protective immunity against parasites.	Trends Immunol.	32	125-130	2011
Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O	Japanese guideline for atopic dermatitis.	Japanese Society of Allergology.	60(2)	205-20	2011
Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Yokozeki H	Psoriasiform drug eruption due to abatacept.	Acta Derm Venereol.	91	362-363	2011
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.	60(3)	387-91	2011
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.	180	165-76	2012
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.	[in press]		2011
Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H	Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.	Mol Immunol.	49(1-2)	304-10	2011
Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K	Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor.	J Dermatol Sci.	61	79-81	2011
Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y	Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis.	Br J Dermatol.	162	83-90	2010
Mukai, K., Obata, K., Tsujimura, Y. and Karasuyama, H	New insights into the roles for basophils in acute and chronic allergy.	Allergol. Int.	58	11-19	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	60(3)	397-400	2011
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.	3(2)	107-12	2011
Murota H, Katayama I	Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies.	Curr Opin Allergy Clin Immunol.	11(5)	428-37	2011
Murota H, Katayama I	Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment.	J Dermatol.	38(8)	823-5	2011
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I	Impact of Sedative and Non-Sedative Antihistamines on the Impaired Productivity and Quality of Life in Patients with Pruritic Skin Diseases.	Allergol Int.	59(4)	345-54	2010
Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I	Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students.	Eur J Dermatol.	20(3)	410-1	2010
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.	186(5)	2881-8	2011
Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.	PGD2 induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.	J Allergy Clin Immunol.	129(2)	536-43	2012
Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.	Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	26	114-6	2012
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	559-60	2011
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, Yokozeiki H, Hearing VJ	AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma.	Proc Natl Acad Sci U S A.	108(16)	6597-602	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishikado H., Mukai, K, Kawano Y, Minegishi Y, and Karasuyama H	NK cell-depleting anti-asialo GM1 Ab exhibits a lethal off-target effect on basophils in vivo.	J. Immunol.	186	5766-5771	2011
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.	21(4)	631-2	2011
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.	79(1)	85-7	2012
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	455-6	2011
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
Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.	Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4+ CD8+ T cells in a patient with palmoplantar pustulosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	25	495-6	2011
Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.	Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased the serum IL-17E level in a patient with psoriasis vulgaris.	J Eur Acad Dermatol Venereol	[in press]		
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.	[in press]		
Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K.	Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis.	Eur J Dermatol	21	816-7	2011
Park K, Mori M, Nakamura M, Tokura Y.	Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo.	Eur J Dermatol.	21	135-136	2011