

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Porcherie A, Mathieu, C, Peronet R, Schneider E, Claver J, Commere P-H, Kiefer-Biasizzo H, Karasuyama H, Milon G, Dy M, Kinet J-P, Louis J, Blank U, and Mecheri S	Critical role of the neutrophil-associated high-affinity receptor for IgE in the pathogenesis of experimental cerebral malaria.	J. Exp. Med.	208	2225-2236	2011
Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, and Minegishi Y.	Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells.	J. Exp. Med.	208	235-249	2011
Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H.	Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease).	Acta Derm Venereol.	91	371-372	2011
Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H.	Indomethacin-induced reduction of CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action.	Acta Derm Venereol.	90	18-22	2010
Sawaguchi M, Tanaka S, Nakatani Y, Harada Y, Mukai K, Matsunaga Y, Ishiwata K, Oboki K, Kambayashi T, Watanabe N, Karasuyama H, Nakae S, Inoue H, and Kubo M.	Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness.	J. Immunol.	188		2012
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.	21(3)	201-4	2012
Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H.	Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin.	Am J Pathol.	176	227-237	2010
Sugita K, Kabashima K, Sakabe J-I, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y	FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late phase skin reaction in mice.	Am J Pathol.	177	1881-1887	2010
Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Inuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, Kaneda Y	PDGFR $\alpha$ -positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia.	Proc Natl Acad Sci U S A.	108(16)	6609-14	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
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]		
Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E	Enhanced Epithelial-Mesenchymal Transition-like Phenotype in N-Acetylglucosaminyltransferase V Transgenic Mouse Skin Promotes Wound Healing.	J Biol Chem.	286(32)	28303-11	2011
Terao M, Matsui S, Katayama I	Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate.	Dermatol Online J.	17(4)	15	2011
Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I	11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair.	PLoS One.	6(9)	e25039	2011
Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I	Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis.	J Dermatol.	38(2)	179-84	2011
Tokura Y	Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis.	J Dermatol Sci.	58	1-7	2010
Torrero M.N, Hubner M.P, Larson D, Karasuyama H, and Mitre E	Basophils amplify type 2 immune responses, but do not serve a protective role, during chronic infection of mice with the filarial nematode <i>Litomosoides sigmodontis</i> .	J. Immunol.	185	7426-7434	2010
Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H	Fc $\epsilon$ RI, but not Fc $\gamma$ R, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils.	Am J Pathol	179	775-782	2011
Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I	Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation.	Br J Dermatol.	165(1)	199-201	2011
Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokishi Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H	Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks	J Clin Invest.	120(8)	2867-75	2010
Watanabe M, Satoh T, Yamamoto Y, Kanai Y, Karasuyama H, Yokozeki H	overproduction of IgE induces macrophage-derived chemokine (CCL22) secretion from basophils	J Immunology.	181(8)	5653-5659	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity.	Br J Dermatol.	165(4)	912-6	2011
Yamagishi H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Obata K, Ugajin T, Sato S, Kawano Y, Minegishi Y, and Karasuyama H	Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner. Biochem. Biophys.	Res. Commun.	415	709-713	2011
Yamamoto T, Katayama I	Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma.	Int J Rheumatol.	2011	270938	2011
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
Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H	Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency.	Acta Derm Venereol	92(2)	158-9	2012
鳥山 一	アレルギーと生体防御における好塩基球の新たな役割	アレルギー・免疫	18(4)	42-49	2011
鳥山 一	最近クローズアップされた好塩基球の重要性	感染・炎症・免疫	40(4)	12-21	2011
室田浩之, 北場俊, 片山一朗他	大阪大学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究	J Environ Dermatol Cutan Allergol.	5	103-114	2011
小畑一茂, 石川亮, 鳥山 一	「慢性アレルギーと好塩基球」慢性炎症—多様な疾患の基盤病態	実験医学増刊号	29(10)	151-155	2011
田村忠史, 室田浩之, 片山一朗	オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御	アレルギーと神経ペプチド	7	32-36	2011
片山一朗	アトピー性皮膚炎の診断と治療	日本医師会雑誌	140 (5)	945-58	2011
片山一朗	アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン	アレルギー免疫	18 (10)	10-20	2011
片山一朗	アトピー性皮膚炎の病因	日本医師会雑誌	140 (5)	978-82	2011
片山一朗	包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか?	日本小児皮膚科学会雑誌.	30 (1)	1-7	2011
片山一朗, 古江増隆, 川島眞他	アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査(第2報)	臨床皮膚科	65 (1)	83-92	2011
北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之他	【アレルギー疾患と睡眠障害】臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害	アレルギー免疫	18	230-235	2011

## V. 班会議議事録・プログラム

## 平成23年度 難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症病態解析

### および診断基準・治療指針の確立研究班 第1回班会議

日 時：平成23年7月15日（金）午後2時-3時

会 場：甲府富士屋ホテル 4F「なつめの間」

出席者：片山一朗、椛島健治、塩原哲夫、  
横関博雄、佐藤貴浩、高山かおる

#### 議 題

1. 結節性痒疹治療における保湿剤併用の有用性に関する臨床研究に関して事務局より説明。
2. 結節性痒疹20症例のパイロットスタディーを倫理委員会の承諾後に始める。
3. 施設は東京医科歯科大学、杏林大学、大阪大学、京都大学の4大学
4. 保湿剤は主にヒルドイドクリームを検討。
5. 皮膚の改善度の評価法は事務局にて検討（事務局）。
6. 臨床研究期間は1年間とする。

第2回 難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立 研究班  
班会議 議事録

日 時：2011年10月8日（土）17:00～17:30

会 場：ムーンオーシャン宜野湾ホテル&レジデンス 2F「ライブラリー」  
沖縄県宜野湾市宇地泊 558-8 TEL098-890-1110

出席者：杏林大学 皮膚科 教授 塩原哲夫  
大阪大学 皮膚科 教授 片山一朗  
京都大学 皮膚科 助教 谷崎英昭  
東京医科歯科大学 皮膚科 教授 横関博雄  
東京医科歯科大学 皮膚科 講師 高山かおる

【議 題】

班研究として実施予定の下記臨床研究の担当者打合せを行った。今回、4施設で実施することから、薬剤の投与方法について摺り合わせを行い、統一性を図った。

試験標題：「結節性痒疹治療における保湿薬併用の有用性に関する臨床研究」

第3回 平成23年度 厚生労働科学研究補助金

(難治性疾患克服研究事業)

難治性慢性痒疹・皮膚搔痒症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立  
班会議

開催日：平成23年12月2日(金)

会場：東京医科歯科大学

M&Dタワー16F 小会議室2

第3回 平成23年度 厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)

難治性慢性痒疹・皮膚瘙癢症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成23年12月2日(金)(17:00-19:00) 東京医科歯科大学 M&Dタワー 16F小会議室2

座長: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

17:00-17:05

1. 班長挨拶

研究発表 (1人10分、質疑応答5分)

17:05-17:20

2. 好塩基球トリプターゼmMCP-11の機能解析

烏山 一

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫アレルギー分野

17:20-17:35

3. 蚊アレルギー性搔痒反応への好塩基球の関与とその活性化機構に関する研究

安東嗣修

富山大学大学院薬学研究部 応用薬理学

17:35-17:50

4. 神経伸長の動態を可視化する

枕島健治

京都大学大学院医学研究科 皮膚科学

17:50-18:05

5. 内因性アトピー性皮膚炎における痒疹病変の頻度とそのメカニズム

戸倉新樹

浜松医科大学 皮膚科学

18:05-18:20

6. 温度による痒み誘発メカニズムの解明に向けて

室田浩之、Abd El-Latif M、西岡めぐみ、片山一朗

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科教室

18:20-18:35

7. 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チンの役割

佐伯和美、佐藤貴浩、高山かおる、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

18:35-18:40

8. 今後の予定について

班長 横関博雄



## 好塩基球トリプターゼ mMCP-11 の機能解析

東京医科歯科大学大学院・免疫アレルギー学 鳥山 一

トリプターゼとキマーゼはマスト細胞から分泌される主要タンパクであり、生体内で様々な機能を果たしている。マウスにおいては、4つのマスト細胞トリプターゼ (mMCP-6, mMCP-7, mMCP-11, mTMT) と6つのマスト細胞キマーゼ (mMCP-1, mMCP-2, mMCP-4, mMCP-5, mMCP-9, mMCP-10) が同定されている。私たちはこれまでの研究で、mMCP-11がマスト細胞というよりも好塩基球で高発現していることを明らかにした。好塩基球では他のマスト細胞トリプターゼやキマーゼが発現していないことから、mMCP-11が好塩基球特異的な機能に関与している可能性が考えられた。そこで、リコンビナント mMCP-11 を作製し、マウスの耳介皮下に投与して皮膚反応を解析した。投与後1時間以内に始まり4時間目をピークとする耳介腫脹が観察された。組織学的にはいわゆる浮腫であり、炎症細胞の浸潤はほとんど観察されなかった。Evans blue を用いた解析から、血管透過性亢進が確認された。血管透過性亢進が抗ヒスタミンではなくインドメタシンで阻害されたことから、プロスタグランディンの関与が示唆された。マスト細胞欠損マウスでも mMCP-11 による耳介腫脹が誘導されることから、mMCP-11 はマスト細胞非依存性にプロスタグランディンを介して血管透過性亢進・組織浮腫を誘導するものと考えられる。

## 蚊アレルギー性掻痒反応への好塩基球の関与とその活性化機構に関する研究

富山大学 大学院医学薬学研究部 応用薬理学

安東嗣修

これまでに、我々は蚊アレルギー性掻痒反応の発生へのプロテアーゼ及び CD4+T 細胞の関与を明らかにしてきた。さらに、昨年、蚊由来抗原で感作したマウスの皮膚では、非感作マウスと比べて明らかに好塩基球が増加することを報告した。そこで、本研究では、蚊アレルギー性掻痒反応の発生への好塩基球の関与とその活性化機構に関して検討した。

【研究方法】実験には、蚊唾液腺抽出物 (ESGM) で感作した雄性 ICR 系マウスを用いた。痒み反応は、後肢による注射部位への足を挙げて降ろすまでの一連の掻き動作の回数をカウントすることにより評価した。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) を用いて行なった。

【結果と考察】Ba103 抗体処置群では、コントロール抗体処置群と比べて有意に蚊アレルギーによる痒み反応が抑制された。このことから、好塩基球が本アレルギーによる痒み反応に関与することが示唆される。好塩基球の活性化には、IgE を介した系がよく知られているが、本モデルでは抗原選択的 IgE の産生は認められない。そのほか、好塩基球を活性化する因子の一つに IL-18 がある。抗 IL-18 抗体の処置により、蚊アレルギーの掻痒反応は抑制された。IL-18 自身の皮内注射によっても痒み反応が認められることから、蚊アレルギーによる痒み反応に IL-18-好塩基球系が関与している可能性が示唆される。今後、IL-18-好塩基球系の相互作用に関して検討を行う予定である。

京都大学医学部皮膚科 椋島健治

研究目的：神経伸長の動態を可視化する

研究方法：二光子励起顕微鏡を用いて皮膚の構造を可視化し、位置関係を明確にできる様にする。表皮角化細胞、脂腺、膠原繊維、血管を各々レクチン、**bodipy**、**second harmonic**、蛍光色素でラベルしたデキストランにより可視化する。さらに、神経線維を可視化するための染色物質を探索する。

研究結果：表皮角化細胞をレクチンにより、脂腺・皮下脂肪を **bodipy** により、さらに膠原繊維を **second harmonic**、**FITC** で標識したデキストランの静脈内投与により検出することに成功した。また、レクチンは神経線維と思われる構造物の染色にも有用であることを確認した。今後、**PGP9.5** などとの多重染色により神経線維を検出していることを同定する。また、アトピー性皮膚炎や健常皮膚における神経分布の動態を比較検討する。

## 内因性アトピー性皮膚炎における痒疹病変の頻度とそのメカニズム

浜松医科大学皮膚科学 戸倉新樹

アトピー性皮膚炎は血清 IgE 高値の外因性と IgE 値正常の内因性に分けることができる。我々は内因性アトピー性皮膚炎の皮膚バリア状態、T 細胞変調状態を検討してきた。臨床症状として、内因性アトピー性皮膚炎は痒疹病変が多いという印象を得ており、これを外因性アトピー性皮膚炎と比較したい。さらに内因性アトピー性皮膚炎の比較的 Th1 活性状態が、痒疹形成において役割を果たすかも検討お加える。

## 温度による痒み誘発メカニズムの解明にむけて

室田浩之、Abd El-Latif MI, 西岡 めぐみ、片山一朗（大阪大学皮膚科）

【背景】「温もると痒い」という訴えはアレルギー皮膚疾患罹患者および高齢者の皮膚瘙癢症などで頻繁に聞かれる訴えであるにも関わらず難治である。温度が誘発する痒みの分子メカニズムを解明することが新しい痒み治療の開発に貢献すると考えられる。私たちはアトピー性皮膚炎病変部真皮に蓄積している神経栄養因子 artemin が、温度と痒みの受容体 TRPV1 を強発現させることを見いだした。このことから artemin は TRPV1 の発現調節あるいは増感因子として「温もると痒い」症状を引き起こしている可能性が示唆される。

【目的】1) 温度によって誘発される痒みに artemin が関与するかの検討、2) 結節性痒疹、貨幣状湿疹、アトピー性皮膚炎病変部における artemin 発現レベルの検討。

【方法】1) artemin を皮下注射した野生型あるいは artemin 受容体 (GFRa3) KO マウスが温熱刺激によって搔破行動が誘発されるかを検討した。さらにこの現象が TRPV1 特異的阻害剤 (capsazepine) によって抑制されるかを確認した。2) 結節性痒疹、貨幣状湿疹の皮膚病理サンプルを用いて artemin と PGP9.5 の免疫染色を行った。

【結果】1) artemin の投与を行った野生型マウスは 38 度の温度環境下で搔破行動をしめすが、GFRa3KO マウスは行動の異常をしめさなかった。2) 貨幣状湿疹では真皮上層に artemin の強い染色が確認された。

【考察】 artemin は皮膚の温度過敏および痒みの誘発に関与すると考えられた。皮膚瘙癢症の新たな標的分子として期待が寄せられる。

## 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インの役割

佐伯和美、佐藤貴浩、高山かおる、横関博雄

東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野

IgE 依存性慢性アレルギー性皮膚炎症 (IgE-mediated chronic allergic inflammation: IgE-CAI) の成立には好塩基球浸潤が必須とされている。しかし炎症初期の好塩基球皮膚浸潤過程に関わる細胞接着分子については明らかにされていない。今回の研究ではセレクトインリガンド機能を調節する酵素である  $\alpha(1,3)$ fucosyltransferase (FT) 欠損マウスを用いてセレクトインの好塩基球皮膚浸潤における役割を検討した。FT4, FT7 単独欠損マウスでの IgE-CAI は WT マウスと同様に反応がみられたが、FT4/FT7 両欠損マウスではほとんど炎症が誘導されなかった。FT4/FT7 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 $\gamma$  欠損マウスに移入しても IgE-CAI を誘導できなかった。WT マウスの IgE-CAI は L-セレクトイン抗体や PSGL-1 抗体の投与で部分的に抑制されたが、E-および P-セレクトイン抗体は影響を与えなかった。好塩基球上の PSGL-1 は FT4/FT7 依存性に L-セレクトインと結合した。以上から好塩基球上の PSGL-1 と L-セレクトインの結合が好塩基球皮膚浸潤において必要な過程であると推測された。

