

201128138B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性慢性痒疹・皮膚^{いん}癢痒症の病態解析及び

診断基準・治療指針の確立

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成24年(2012年)3月

厚生労働科学研究費補助金

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21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成24年（2012）年 3月

【目 次】

I. 総括研究報告

- 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…………… 1
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)

II. 分担研究報告

1. 難治慢性痒疹診療ガイドライン…………… 17
汎発性皮膚瘙癢症診療ガイドライン…………… 33
片山 一朗(大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)
2. 痒みが労働/勉学生産性および日常活動性に与える影響、およびその
誘発メカニズムの検討…………… 47
片山 一朗、室田 浩之(大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)
3. 痒疹病変部におけるサイトカインプロファイルの解析及び内因性
アトピー性皮膚炎との関連に関する研究…………… 54
戸倉 新樹(浜松医科大学皮膚科学)
4. 動物モデルを用いた痒疹の病態解析…………… 59
烏山 一(東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野)
5. 蚊アレルギー性瘙癢発生机序に関する研究…………… 65
安東 嗣修(富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学)
6. アトピー性皮膚炎モデルと痒みメディエーターとの関わり…………… 73
宮地 良樹(京都大学医学研究科皮膚科学)
7. 全国大学病院皮膚科を対象とした慢性痒疹・汎発性皮膚瘙癢症の疫学調査…………… 78
ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化状態の検討…………… 80
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…………… 86
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)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 91

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 105

I. 総括研究報告

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

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 横関博雄

研究要旨：平成23年度に痒疹・皮膚瘙癢症の概念、診断基準、治療指針を策定し、日本皮膚科学会誌で掲載された(佐藤貴浩他：日本皮膚科学会雑誌,122(2,3),2012)。診断基準を策定し、全国大学にアンケート疫学調査を施行し各大学に入院が必要な重症難治性慢性痒疹が平均9.5人/年(年間760人/全国大学病院)、重症難治性皮膚瘙癢症が平均1.2人/年(年間96人/全国大学病院)存在することが明らかになった。**Work productivity and activity impairment (WPAI)**スコアを用いて、疾患の症状が労働生産性にどのような影響を与えるかを評価するアンケート調査を施行し、実際にアレルギー性皮膚疾患罹患者の労働生産性が有意に障害されていることが明らかにされた。さらに、各種皮膚疾患の皮膚局所における好塩基球浸潤を病理学的に検討し、痒疹、持続時間の長い蕁麻疹などにおいて病変部への顕著な好塩基球浸潤が確認した。また末梢血中の好塩基球におけるCD203c発現をフローサイトメトリー法で観察したところ、痒疹や蕁麻疹患者において発現上昇が確認され、好塩基球が活性化状態にあることがわかった。痒疹患者皮膚に浸潤するT細胞由来のサイトカインの発現と、末梢血液中のT細胞サブセットを明らかにすることを目的として痒疹病変皮膚をreal-time PCRを用いて、IL-4、IL-31、IL-17、IL-22のmRNA発現を調べた結果、痒疹病変ではこれらサイトカインがすべて高発現を示していた。また末梢血にはIL-17を表出するTh17細胞が高割合で存在した。痒疹は、Th2サイトカイン、かゆみに関わるサイトカイン、表皮肥厚を誘導するサイトカインを表出し、Th17細胞が病態に関わると考えられた。一方、マウスを用いた解析でも、痒疹反応における好塩基球の役割の重要性が注目されている。マウス好塩基球特異的に発現するmMCP-8をコードするMcpt8遺伝子座にジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入したノックインマウスを樹立した。このマウスにジフテリア毒素を投与すると、好塩基球のみが選択的に除去され、痒疹の病態解析のためにモデルマウスであるIgE依存性慢性皮膚アレルギー炎症(IgE-mediated chronic allergic skin inflammation: IgE-CAI)の誘導が全く認められなかった。また、mMCP-11が血管透過性を亢進させることにより、炎症反応に寄与していることが示唆された。IgE-CAIは慢性皮膚炎症の好塩基球の皮膚浸潤が炎症成立に必須とされているが、IgE-CAIにおける好塩基球浸潤はセレクトインリガンド修飾酵素 $\alpha(1,3)$ fucosyltransferases-IV/VIIに依存性であることを明らかにした。これらの酵素によって好塩基球上のPSGL-1が糖鎖修飾を受けL-セレクトイ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。また、温度が瘙癢を誘発する主要因子の一つと考えられているが、そのメカニズムの解明を目的としたモデルの確立を目標としてArteminが皮膚末梢神経のTRPV1発現増加に貢献し温度知覚過敏を引き起こすことを確認した。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。さらに、蚊アレルギー瘙癢反応にCD4陽性T細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme A、IL-18、好塩基球が重要な役割を果たすことを明らかにした。今後、痒疹の発症機序に基づいたピンポイントな新規治療法を開発する予定である。

研究分担者：所属施設 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
氏名 佐藤貴浩
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室
氏名 片山一朗
所属施設 浜松医科大学皮膚科
氏名 戸倉新樹
所属施設 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー分野
氏名 鳥山一
所属施設 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
氏名 高山かおる
所属施設 富山大学大学院応用薬理学
氏名 安東嗣修
協同研究者 所属施設京都大学大学院皮膚科学・創薬医学融合拠点
氏名 椛島健治
所属施設 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室
氏名 室田浩之

A. 研究目的

(1) 疫学調査、診療ガイドライン作成
慢性痒疹は、著明な痒みと孤立性の痒疹丘疹の存在で診断され、皮膚瘙癢症は発疹のない著明な痒みで診断されるが本邦においてその診断基準、診療ガイドラインがなく診断、治療に苦慮する疾患の一つである。また、本格的な疫学的調査もなく発症頻度も明らかになっていない。本研究ではまず本邦における診断基準、重症度基準を作成して全国的な疫学調査を施行し発症頻度を明らかにするとともに、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な標準的治療法の確立を目指した。また、「生活に支障を来たす皮膚の非常に強い

痒みのあり発疹のない疾患」を皮膚癢痒症と定義してアンケート用紙による全国疫学調査を施行、その発症頻度を解析した。

(2) 免疫組織学的解析・末梢好塩基球活性化の解析

痒疹・皮膚癢痒症の好塩基球の浸潤についてモノクローナル抗体でヒト病変部、モデルマウスを用いて解析。今回、東京医科歯科大学鳥山一教授のグループと共同研究で抗原特異的 IgE 導入マウスを用いて発症機序、痒疹反応との相違などに関して検討。好塩基球欠損マウスの開発。

(3) 痒疹モデルマウスによる解析

痒疹モデルマウス(抗原特異的IgE遺伝子導入マウス、蚊アレルギーモデル、フラグリン欠損マウス)を用いて好塩基球、Tリンパ球、artemin、フィラグリ、granzyme Aの発現、役割を解析。

B. 研究方法

(1) 慢性痒疹・皮膚癢痒症の診療ガイドライン作成班(片山、横関、戸倉、佐藤)

海外の痒疹の総説などを参考にして日本人に適した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指した。慢性痒疹・皮膚癢痒症の治療に精通した皮膚科専門医を主体として診療ガイドライン作成委員会を発足させ慢性痒疹診療ガイドラインを作成。診断基準、重症度基準、診療指針などEBMを重視して作成した。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成した

(2) 労働生産性の解析(片山、室田、金田)

Work Productivity and Activity Impairment questionnaire- Allergy Specific (WPAI-AS)を用い、痒みを主訴に

大阪大学附属病院および関連施設皮膚科外来を受診した患者における労働障害率、勉強障害率、日常生活障害率を検証した。

(3) 痒疹病変部における好塩基球の分布と末梢好塩基球の活性化状態の解析(佐藤)

痒疹の病態の解析のため免疫組織学的に24疾患136症例について、好塩基球を特異的に認識する抗Basogranulin抗体を用いて病変部での好塩基球の分布状態を観察した。末梢血好塩基球表面における活性化抗原(CD203c)の発現をフローサイトメトリーにて解析し、活性化状態と病勢との関連について検討。

(4) 痒疹モデルマウスを用いた好塩基球の浸潤機序の解析(横関、佐藤)

セレクチンリガンド機能調節に関わる糖鎖修飾酵素 $\alpha(1,3)$ 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。

(5) 抗原特異的IgE導入マウスの検討(鳥山)

IgE依存性慢性アレルギー性皮膚炎症でのマウスの発症機序の解析。好塩基球の表面マーカーのモノクローナル抗体を作成。この抗体を痒疹モデルマウスに用いて好塩基球をターゲットとした新規治療法を開発。さらに好塩基球欠損マウスを用いて第3相反応が誘導できるか検討した。また、マウス好塩基球選択的に発現するトリプターゼである mMCP-11 遺伝子を昆虫細胞に発現させて、リコンビナント蛋白を精製し、マウス耳介皮内に投与し、生体反応を調べた。

(6) 蚊アレルギー性痒疹反応へのセリンプロテアーゼの関与(安東)

蚊アレルギー痒疹反応に好塩基球、CD4陽性T細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme A,IL-18が関与する可能性を検討した。

(7) フィラグリ欠損マウスによる痒みの解析(梶島)

バリア機能の維持に重要な役割を果たすフィラグリンの発現が低下した flaky tail マウスにおいて、バリア破壊を行わずにダニ抗原を耳介や背部に塗布し、臨床症状、耳介腫脹反応、組織学的所見を検証した。コントロールにはC57BL/6マウスを用いた。

(8) シクロスポリンの痒みへの影響の解析(梶島)

14歳から82歳(平均40歳)のアトピー性皮膚炎の男性患者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。かゆみは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

(9) 内因性、外因性アトピー性皮膚炎の病型の検討(戸倉)

内因性アトピー性皮膚炎の定義は、外因性のアレルゲンがアトピー性皮膚炎の原因になっていないことであり、ここではIgE値200U/ml以下を内因性アトピー性皮膚炎とした。浜松医科大学附属病院を訪れた内因性アトピー性皮膚炎患者10名、産業医科大学病院皮膚科を受診した内因性アトピー性皮膚炎患者21名を対象とした。患者の年齢、罹患年月、家族歴、アレルギー歴などを詳しく問診し、結節性痒疹または痒疹の有無を検討した。

(10) 痒疹病変部のサイトカインの検討(戸

倉)

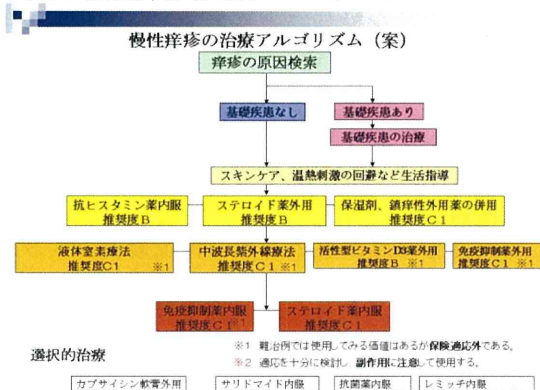
real-time PCR 法により IL-4 mRNA、IL-17 mRNA、IL-22 mRNA、IL-31 mRNA、IFN- γ mRNA の発現を定量し、組織内サイトカイン発現の差異を調べた。

C. 研究結果

(1) 診断基準、診療アルゴリズム

痒疹の概念に関しては痒疹とは痒疹丘疹を主徴とする反応性皮膚疾患である。慢性痒疹の定義は、充実性の痒疹丘疹からなり、個疹の持続期間が長く、数週間から数ヶ月に及ぶ疾患で、1 結節性痒疹 (Prurigo nodularis Hyde を含む) 2 多形慢性痒疹に分類できる。皮膚癢痒症の概念は皮膚病変が認められないにもかかわらず癢痒を生じる疾患であり、1 汎発性皮膚癢痒症、2 限局性皮膚癢痒症に分類される。以上の診断基準を策定した。

図 1：慢性痒疹診療アルゴリズム



診断基準を策定し、全国大学にアンケート疫学調査を施行し各大学に入院が必要な重症難治性慢性痒疹が平均 9.5 人/年(年間 760 人/全国大学病院)、重症難治性皮膚癢痒症が平均 1.2 人/年(年間 96 人/全国大学病院)存在する希少性疾患であることが明らかになった。さらに、全国企業、学校の健康診断時に「痒みのため生活に支障を来すか？」をアンケート用紙による本邦初の「痒み疫学調査」(中間報告：9800 人中 5325 人：回収率 54.3%)を施行、その発症頻度を解析。驚くことに日本人の 34.15%(3 人に 1 人)に痒みにより生活に支障さらに 2%が常時耐え難い痒みがあるとの重症な皮膚癢痒を来していた。アンケート調査による重症慢性痒疹は 0.017%(1.5 万人)、重症皮膚癢痒症は 0.455%(39 万人)と希少性疾患であった。

(2) 労働生産性

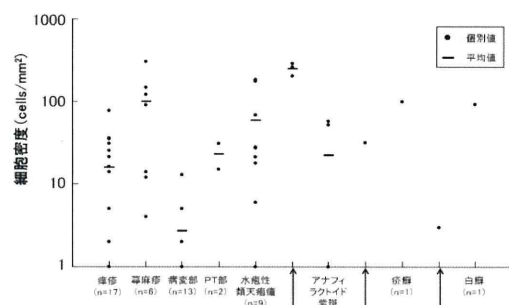
また、労働生産性の障害に関して検討をした。Work Productivity and Activity Impairment questionnaire- Allergy Specific

(WPAI-AS)を用い、痒みを主訴に大阪大学附属病院および関連施設皮膚科外来を受診した患者における労働障害率、勉強障害率、日常生活障害率を検証した。有効回答数 206 名のうち、痒疹は 8 例(全体の約 3.9%、男性：女性=3:1、年齢(平均 \pm SD) 59.8 \pm 16.6)、皮膚癢痒症は 14 例(全体の 6.8%、男性：女性=9:5、年齢(平均 \pm SD) 64.3 \pm 18.1)であった。WAPI-AS を用いた生産性への影響の検証では、痒疹の労働障害率は 36.0%、労働時間損失率は 12.2%、全般労働障害率は 42.9%、日常生活障害率が 46.3%と著しく障害されていることが明らかになった。一方、皮膚癢痒症では労働障害率が 20.0%、全般労働障害率が 20.0%、日常生活障害率が 37.9%と、むしろ日常生活に多大な影響が及んでいることが判明した。症例数はまだ少ないながらも、痒疹および皮膚癢痒症は労働生産性や日常生活に多大な影響を及ぼすと思われる。

(3) 痒疹病変部における好塩基球の分布と末梢好塩基球の活性化状態の解析

痒疹の病態の解析のため免疫組織学的に 24 疾患 136 症例について、好塩基球を特異的に認識する抗 Basogranulin 抗体を用いて病変部での好塩基球の分布状態を観察した。皮膚病変に好塩基球浸潤が目立った疾患は、痒疹、水疱性類天疱瘡、持続時間の長い蕁麻疹、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑などであった(図 2)。アトピー性皮膚炎では好塩基球浸潤が確認された標本は多かったが、予想に反してその浸潤密度は低かった。しかしながらダニ抗原貼付 24 時間後の反応部位では顕著な浸潤が確認された。

図 2 種々疾患での皮膚内好塩基球密度



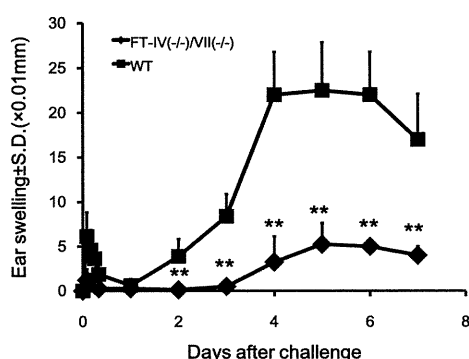
末梢血好塩基球の活性化状態をフローサイトメトリー法で検討したところ、痒疹や皮膚症状発症中の蕁麻疹患者において健常人より高いレベルの CD203C 発現が観察された。

(4) 痒疹モデルマウスを用いた好塩基球の浸潤機序の解析

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チンの好塩基球皮膚浸潤における役割を検討した。その結果、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3)。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。好塩基球上の PSGL-1 と L-セレクチンの結合が好塩基球皮膚浸潤において必須な過程であると推測された。

図3 : FT-IV/VII 両欠損の IgE-CAI 減少



(5) IgE依存性慢性皮膚アレルギー炎症反応の病態解析 (鳥山)

マウス好塩基球特異的に発現する mMCP-8 をコードする *Mcpt8* 遺伝子座にジフテリア毒素受容体遺伝子を挿入したノックインマウスを樹立した。*Mcpt8^{TR}* マウスでは、好塩基球特異的にジフテリア毒素受容体が発現するため、ジフテリア毒素投与によって、好塩基球のみが除去された。アレルゲン投与前にあらかじめ好塩基球を除去しておく、IgE 依存性慢性皮膚アレルギー炎症反応がまったく誘導されなかった。好塩基球の顆粒に存在する好塩基球特異的 ①プロテアーゼ **tryptase(mMCP-11)** ② **granzyme-B like (mMCP-8)** の好塩基球特異的モノクローナル抗体が作成され、免疫組織学的解析が可能となった。今後、好塩基球特異的抗体を用いた生物学製剤の開発を試みる。さらに、mMCP-11 の機能を解析した。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。

(6) 蚊アレルギー性痒痒反応へのT細胞、セリンプロテアーゼ、好塩基球、IL-18の関与
蚊アレルギー性痒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、蚊アレルギー性痒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。その結果、蚊アレルギーによる痒痒反応に 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。

(7) フィラグリン欠損マウスの解析

Filaggrin 遺伝子に異常を有する **flaky tail** マウスにおいて、ダニ抗原を塗布することにより、皮膚炎や痒痒を誘発することが明らかとなった。本モデルマウスは今後薬剤の評価など多方面において有用なツールとなることが期待される。

(8) シクロスポリンの痒痒への影響の解析

シクロスポリン投与によりアトピー性皮膚炎患者のそう痒の VAS スコアは経時的に減少した。また、投与3日後には有意にそう痒を抑えていた。この時点では皮疹はまだ抑えられていなかった。

(9) 内因性、外因性アトピー性皮膚炎の病型の検討

対照とした外因性アトピー性皮膚炎 46 例と比較し、内因性アトピー性皮膚炎では、痒痒が多い傾向があったが、統計的に有意差は認めなかった。

(10) 痒痒皮膚病変部のサイトカインの検討

IL-4、IL-31、IL-17、IL-22 の mRNA 発現を調べた結果、痒痒病変ではこれらサイトカインがすべて高発現を示していた(図1)。また末梢血には IL-17 を産生する Th17 細胞が高割合で存在した。

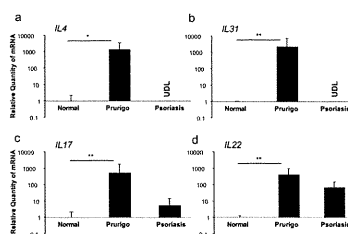


図1 . 痒痒病変皮膚でのサイトカイン 発現

D. 考察

慢性痒疹、皮膚癢痒症は、現在本邦では「**皮膚科特定疾患 I**」と認定されているが、適切な診断基準、診療ガイドラインが作成され重症度に応じた段階的な治療がなされていない。今回、本研究により慢性痒疹、皮膚癢痒症の診療ガイドラインが作成されることによりステロイド外用療法抵抗性の難治性慢性痒疹、皮膚癢痒症に対する安易な大量のステロイド内服療法、免疫抑制剤内服療法など**高額医療費を伴う過剰医療を抑制して重症度に応じた治療指針により医療費削減も期待できる**。今回の研究では、痒疹の**労働障害率は 36.0%、労働時間損失率は 12.2%、全般労働障害率は 42.9%、日常生活障害率が 46.3%**と著しく労働生産性、日常生活が障害されていることが明らかになった。一方、皮膚癢痒症では**労働障害率が 20.0%、全般労働障害率が 20.0%、日常生活障害率が 37.9%**と、むしろ日常生活に多大な影響が及んでいることが判明した。症例数はまだ少ないながらも、痒疹および皮膚癢痒症は労働生産性や日常生活に多大な影響を及ぼすと思われる。毎月**1 1 2 億円**の損失が痒疹および皮膚癢痒症で発生することが算出された。このように痒疹および皮膚癢痒症の根本的な治療法を開発し改善することにより**日本社会における労働生産性を向上することにより著明な経済効果(1 1 2 億円・月)**が期待できる。

一方、今回の研究では痒疹の病態解析も進展した。皮膚病変に**好塩基球浸潤**が目立った疾患は、痒疹、水疱性類天疱瘡、持続時間の長い蕁麻疹、好酸球性膿疱性毛包炎、アナフィラクトイド紫斑などであった。アトピー性皮膚炎では**ダニ抗原貼付 24 時間後の反応部位では顕著な浸潤が確認された**。末梢血好塩基球の活性化状態をフローサイトメトリー法で検討したところ、痒疹や皮膚症状発症中の蕁麻疹患者において健常人より高いレベルの**CD203C** 発現が観察された。一方、**好塩基球欠損マウスモデル**を用いた解析ではアレルギー抗原投与前にあらかじめ好塩基球を除去しておく、IgE 依存性慢性皮膚アレルギー炎症反応がまったく誘導されなかった。さらに、セレクトリ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**を用いてセレクトリンの好塩基球皮膚浸潤における役割を検討した。その結果、**好塩基球上の PSGL-1 と L-セレクトリンの結合が好塩基球皮膚浸潤において必須な過程であると推測された**。さらに、蚊アレルギー痒疹反応に **CD4 陽性 T 細胞とその遊離因子の一つであるセリンプロテアーゼ granzyme A** だけでなく **IL-18-好塩基球が重要な役割を果たすこと**を

明らかにした。以上の結果より**痒疹発症に好塩基球が重要な役割**を果たすことが明らかになった。また、mRNA レベルでの解析で痒疹は、**Th2 サイトカイン、かゆみに関わるサイトカイン、表皮肥厚を誘導するサイトカイン**を産生し、**Th17 細胞**が病態に関わると考えられた。**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。また **artemin** を皮下注射したマウスは暖かい環境下で搔破行動と思われる異常を示したことから **artemin** が「温もるとかゆい」メカニズムにおいて重要な役割を果たしているものと想像された。さらに、アトピー性皮膚炎の解析においてアトピー性皮膚炎のそう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** 値も抑制される事から、**IL-31** がアトピー性皮膚炎のそう痒の形成に関わっている可能性がある。また、今回の検討により、内因性アトピー性皮膚炎と痒疹との関連性が示唆された。統計学的解析に耐えるように症例を蓄積する必要がある。

倫理面への配慮

本研究は難治性慢性痒疹、皮膚癢痒症の患者から得られた血液および皮膚組織を解析の対象としているためインフォームドコンセントを取るなどの配慮がなされている。このため東京医科歯科大学倫理委員会に研究計画を提出してすでに承諾されている。また、全国痒みアンケート調査、労働生産性のアンケート調査も倫理委員会の承諾の上施行した。

G. 研究発表

1.論文発表(英文)

1. Akiyama-Nakano T, Andoh T, Enokida A, Kuraishi Y. Involvement of granzyme A in itch-associated responses of mosquito allergy in mice. *J Pharmacol Sci.* 105(1):41-7.2007.
2. 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.
3. Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T and

- Taki S. Fc receptor gamma-chain, a constitutive component of the interleukin 3 receptor is required for interleukin 3-induced interleukin 4. *Nat. Immunol.* 10: 214-222. 2009.
4. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 124(4):809-18. 2009.
 5. Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. A therapeutic effect of STAT6 decoy oligodeoxynucleotide ointment in atopic dermatitis: a pilot study in adults. *Br J Dermatol.* 160(5):1124-6. 2009.
 6. 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.
 7. Kitaba S, Murota H, Yahata Y, Azukisawa H, Katayama I. Novel functional aspect of antihistamines: The Impact of Bepotastine Besilate on substance P induced Events. *J Allergy.* 2009;7. 2009.
 8. Moniaga CS, Egawa G, (他 12 名), Kabashima K. Flaky tail mouse as a possible model of atopic dermatitis. *Am J Pathol.* [in press] 2009.
 9. 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.
 10. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy* [in press] 2009.
 11. Niwa H, Satoh T, Matsushima Y, Hosoya K, Saeki K, Niki T, Hirashima M, Yokozeki H. Stable form of galectin-9, a Tim-3 ligand, inhibits contact hypersensitivity and psoriatic reactions: a potent therapeutic tool for Th1- and/or Th17-mediated skin inflammation. *Clin Immunol.* 132(2):184-94.2009.
 12. Ugajin T, Kojima T, Mukai K, Obata K, Kawano Y, Minegishi Y, Eishi Y, Yokozeki H, Karasuyama H. Basophils preferentially express mouse mast cell protease 11 among the mast cell tryptase family in contrast to mast cells. *J Leukoc Biol* 86(6):1417-25.2009.
 13. 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.
 14. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. Sustained exogenous expression of

- therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol.* 184:2729-35. 2010.
15. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 125:1154-6 e2.2010.
 16. 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.
 17. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. KIT masters mast cells in Kids, too. *J Invest Dermatol.* 130:648-650. 2010.
 18. 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
 19. Karasuyama, H, Tsujimura Y, Obata K, and Mukai K. Role for basophils in systemic anaphylaxis. *Chem. Immunol. Allergy.* 95: 85-97. 2010.
 20. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol.* 20(2):123-9. 2010.
 21. Matsushima Y, Kikkawa Y, Takada T, Matsuoka K, Seki Y, Yoshida H, Minegishi Y, Karasuyama H, and Yonekawa H. An atopic dermatitis-like skin disease with hyper-IgEemia develops in mice carrying a spontaneous recessive point mutation in the *Traf3ip2* (*Act1/CIKS*) gene. *J. Immunol.* 185:2340-2349. 2010.
 22. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Am J Pathol.* 176: 2385-93. 2010.
 23. 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.

24. 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.
25. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy.* 65(7):929-30. 2010.
26. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184:5595-603. 2010.
27. 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.
28. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, Katayama I, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 49(12):2408-12.2010.
29. 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(1):227-37.2010.
30. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, 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: 1881-7.2010.
31. Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, Kang S, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol.* 11(7):594-600. 2010
32. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood.* 116:5875-84.2010.
33. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y,

- Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120:883-93.2010.
34. 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 *Litomosoides sigmodontis*. *J. Immunol.* 7426-7434:185.2010.
35. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokishi Yokozeiki 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.
36. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol.* 184:5670-7. 2010.
37. Zhang Q, Andoh T, Konno M, Lee J.B, Hattori M, Kuraishi Y. Inhibitory effect of methanol extract of *Ganoderma lucidum* on acute itch-associated responses in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 33:909-911.2010.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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
44. Gotoh Y, Andoh T, Kuraishi Y. Clonidine inhibits itch-related response through stimulation of α 2-adrenoceptors in the spinal cord in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 650: 215-219.2011.
 45. 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.* [in press]2011.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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 Fcy receptor IIB on dendritic cells. *Respir. Res.* 12:42. 2011.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, and Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 29:45-69. 2011.
 52. Karasuyama H, Wada T, Yoshikawa S, and Obata K. Emerging roles of basophils in protective immunity against parasites. *Trends Immunol.* 32:125-130. 2011.
 53. 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.
 54. 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
55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Murota H, Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 11(5):428-37. 2011.
 59. 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.
 60. 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, Yokozeki 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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

65. 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] 2011.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H. Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). *Acta Derm Venereol* 91(3):371-2. 2011.
71. 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 α -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.
72. 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.
73. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One*. 6(9):e25039. 2011.
74. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. Fc ϵ RI, but not

- FcyR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 179:775-782. 2011.
75. 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.
76. 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.
77. Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol.* [in press]. 2012.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
2. 論文発表(和文)
1. 烏山一. 「アレルギーにおける好塩基球の新たな役割」. 実験医学増刊「アレルギー疾患の免疫機構」. 27(20): 68-74. 2009.
2. 横関博雄, 片山一朗, 高山かおる, 西岡清. 「接触皮膚炎診療ガイドライン」について. 皮膚病診療. 31: 1325-1334. 2009.
3. 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗, 佐々木りか子, 須藤一, 竹原和彦, 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 119: 1515-1534. 2009.
4. 古江増隆, 川島眞, 古川福実, 飯塚一, 伊藤雅章, 中川秀己, 塩原哲夫, 島田眞路, 瀧川雅浩, 竹原和彦, 宮地良樹, 片山一朗, 岩月啓氏, 橋本公二. アトピー

- 性皮膚炎患者における前向きアンケート調査の開始時基礎情報(第1報). 臨床皮膚科 63: 433-441. 2009.
5. 向井香織、小畑一茂、辻村祐佑、鳥山一. 「好塩基球とアレルギー」. 日本臨床 67(11): 2095-2099. 2009.
 6. 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, 片山一朗, 相場節也, 伊藤正俊, 池澤善郎, 足立厚子, 戸倉新樹, 夏秋優, 古川福実, 矢上晶子, 幸野健, 乾重樹, 池澤優子, 相原道子, 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会. 接触皮膚炎ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 119: 1757-1793. 2009.
 7. 室田浩之. 痒みの新しいメカニズム/温度から痒みを考える. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 3 : 146-152.2009
 8. 室田浩之. 痒みの新しいメカニズム温度と痒みの接点. 臨床免疫・アレルギー科. 51:628-631.2009.
 9. 室田浩之. 痒みはからだが温まるとどうして増強するのですか? Q&A でわかるアレルギー疾患. :61-63.2009
 10. 室田浩之. 【患者さんの背景・病態で考える 薬の選び方・使い方のエッセンス】皮膚 蕁麻疹. 治療.91:1376-1379.2009.
 11. 室田浩之. 【痒みのメカニズムと制御】TRP チャンネルと痒みの関連. アレルギーの臨床. 29:777-781.2009.
 12. 室田浩之, 片岡葉子, 幸野健, 佐藤健二, 谷口彰治, 猿喰浩子, 庄田祐紀子, 園田早苗, 滝尻珍重, 土居敏明, 羽白誠, 片山一朗. 皮膚科医と内科医を対象にした蕁麻疹治療に関する実態調査. J Environ Dermatol Cutan Allergol. 3:153-160.2009.
 13. 室田浩之, 北場俊, 谷守, 金田眞理, 梅垣知子, 片山一朗. かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討. Progress in Medicine. 29:1842-1848.2009.
 14. 室田浩之、北場 俊、片山一朗. アトピー性皮膚炎患者の QOL?汗対策/痒み対策を中心に? アレルギー・免疫. 11:1908-1915.2009.
 15. 片山一朗. 労働生産性が危ない! アレルギー疾患に対する抗ヒスタミン薬の適正使用. 皮膚アレルギーフロンティア. 7:204-207.2009.
 16. 片山一朗. Sjogren 症候群の環状紅斑. 皮膚病診療. 31:1372-1378.2009.
 17. 片山一朗. 病態からみた正しいアトピー性皮膚炎のマネージメント. アレルギーア. 38:4-10. 2009.
 18. 片山一朗. 臨床最前線 日中(日本・中国)の学童におけるアトピー性皮膚炎. Allergia Trends. 11:21.2009
 19. 片山一朗. 皮膚科セミナリウム 膠原病シェーグレン症候群. 日本皮膚科学会雑誌. 119:1823-1828.2009.
 20. 片山一朗. アレルギー性皮膚疾患と環境因子 日皮協ジャーナル. 32:3-13. 2009
 21. 片山一朗. 【皮膚の病気のすべて】皮膚の異常と病気 膠原病の皮膚症状と病診連携. からだの科学. 262:85-89. 2009.
 22. 片山一朗 【ステロイド療法の実際】ステロイドの使い方 アトピー性皮膚炎. Modern Physician.29:651-655.2009

23. 片山一朗. 小児アトピー性皮膚炎の最近の治療】アトピー性皮膚炎の外用療法ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏. 小児科. 50:423-431. 2009.
24. 片山一朗. 【患者さんの背景・病態で考える 薬の選び方・使い方のエッセンス】皮膚 湿疹. 治療. 91:1370-1374. 2009.
25. 片山一朗、室田浩之 アレルギー疾患と炎症・リモデリング】アトピー性皮膚炎とリモデリング 臨床免疫・アレルギー科. 52:78-85. 2009.
26. 片山一朗、室田浩之、Zuberbier Torsten. 欧州国際ガイドライン(EAACI)と日本の蕁麻疹治療ガイドラインとの比較 抗ヒスタミン薬の使い方 皮膚アレルギーフロンティア. 7:134-139. 2009.
27. 北場 俊、室田浩之、中村敏明、片山一朗. アトピー性皮膚炎のインターネット利用の実態調査 J Env Dermatol Cutan Allergol. 3:423-428. 2009.
28. 安東嗣修 皮膚における痒み因子. アレルギー・免疫 17:1506-1510. 2010.
29. 烏山 一「急性ならびに慢性アレルギー発症における好塩基球の新たな役割」炎症と免疫 18(1): 23-27.2010.
30. 烏山 一「好塩基球が主役を演じる IgE 依存性慢性アレルギー炎症」IgE practice in asthma. 1-5. 2010.
31. 室田浩之、片山一朗、谷内一彦. かゆみを伴う皮膚疾患における抗ヒスタミン薬の選択 薬剤のパフォーマンスに及ぼす影響を考慮して. 診療と新薬. 47 巻 9 号 964-973. 2010.
32. 室田浩之、片山一朗. 痒みのメカニズムアップデート】痒みと仕事の生産性. アレルギー・免疫. 17 巻 9 号 1539-1544.2010.
33. 烏山 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.
34. 烏山 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.
35. 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.
36. 小畑一茂、石川亮、烏山 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.
37. 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
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.

H. 知的所有権の出願・登録状況

- 1、特許習得
なし

2、実用新案登録

- 1、アレルギー疾患の治療のための核酸医薬(国際特許出願中 PCT/JP2009/055383)
2、アレルギー疾患の治療のための核酸医薬(国内特許出願中 P08-019)