

201128140B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立

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

難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立

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	1
難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立	
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. 原発性局所多汗症診療ガイドライン	17
玉田 康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
2. 原発性局所多汗症ガイドライン作成	36
玉田 康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
3. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法の治療効果について	40
玉田 康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
4. 難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立	45
片山 一朗 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室)	
5. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析	52
佐々木 成 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野)	
6. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析	58
中野 創 (弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座)	
7. 交感神経遮断術後における代償性発汗の病態生理に関する研究	61
岩瀬 敏 (愛知医科大学生理学)	
8. 原発性局所多汗症に関する病態・胸部交感神経遮断術後の代償性 発汗・塩化アルミニウム溶液外用による治療に関する研究	63
藤本 智子 (多摩南部地域病院皮膚科)	
水澤 英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
IV. 研究成果の刊行物・別刷	95

I. 総括研究報告

難治性重症原発性局所多汗症の病態解析及び治療指針の確立

研究代表者 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

原発性局所多汗症の疫学調査では 5750 人の最終データで、原発性手掌多汗症の有病率は 5.3% と欧米より高頻度であった。常時耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の 0.64% (80.12 万人) 近くを占めるがさらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の 5.6%) は 4.5 万人存在する希少性疾患であることも明らかになった。その結果難治性重症原発性掌蹠多汗症を対象として病態解析を進めた。当初の目的である診断基準、重症度、治療指針に関しては多汗症診療ガイドライン策定委員会で策定できた。

(田中智子他: 原発性局所多汗症診療ガイドライン、日皮会誌: 120. 1607-1625, 2010) 各部位別診療アルゴリズムも策定できた。労働生産性の解析では 48% の労働生産性が低下し治療後に有意に改善(29%)する結果が得られた。SPECT による脳血流量の解析は掌蹠多汗症の重症例と正常人コントロールにおいて安静時と暗算負荷による発汗誘発時での脳血流の変化を SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) を用い測定。その結果、多汗症の患者群において、発汗誘発時には前頭葉の左下前頭回での脳血流の有意な上昇を認め前頭葉領域における過剰反応が原発性多汗症の病態に関与することが示唆された。また、原発性局所多汗症治療における塩化アルミニウム外用療法の科学的根拠(エビデンス)を蓄積することを目的とし、二重盲ランダム化比較試験を施行し、原発性局所多汗症に対する有効性、安全性も証明された。一方、現在最も問題になっている胸腔鏡下交感神経遮断術による代償性発汗の発症率もアンケート調査を行った。重症度を問わなければ、手掌 94.7%、腋窩 90.8%、顔面(の多汗に対する交感神経遮断術後) 82.5% と非常に高率であり、重症代償性発汗の発症率は手掌で約 1.8%、腋窩で 4.9%、顔面で 5.3% という結果であった。また、ボトックス局所注射療法がこの代償性発汗に効果的であることも明らかになった。代償性発汗の発症機序についても検討、①体温調節説、②交感神経出力一定説、③反射説などが推測された。遺伝子解析ではヒトアクアポリン 5 (AQP5) 遺伝子の遺伝子変異を検索するための塩基配列決定システムを確立し、患者由来ゲノム DNA を用いて実際に遺伝子変異の有無を検索中である。今後、原発性多汗症患者にて検討予定である。また、発汗刺激時にアクアポリン 5 が細胞質から管腔膜に移動することなどを明らかにし発汗に重要な役割を果たすことが明らかになった。今後、アクアポリン 5 をターゲットとした新規治療薬の開発をめざす。さらに、マウスを用いた研究でサブスタンス P、ヒスタミンの一部がアセチルコリン誘発性発汗を抑制することが明らかになった。

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皮膚科

氏名 藤本智子

所属施設 愛知医科大学医学部皮膚科

氏名 玉田康彦

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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

氏名 水澤英洋

所属施設 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野

氏名 佐々木 成

所属施設 愛知医科大学第 2 生理学

氏名 岩瀬 敏

共同研究者 所属施設 埼玉医科大学短期大学看護学科

氏名 田村直俊

所属施設 東京医科歯科大学血管外科

氏名 菅野範英

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

所属施設 名古屋第 2 赤十字病院 呼吸器科

氏名 吉岡 洋

A. 研究目的

原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOL を著しく低下させる疾患であるといえる。多汗症が原因でうつ病などの精神的、かつ社会的な苦痛をうける患者は多数存在していると考えられている。診断は多汗であるという自覚症状でされるがその診断基準、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。本研究ではまず海外の診療基準、重症度基準、診療ガイドライン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。その診断基準で全国的な疫学調査を施行し局所多汗症の

発症頻度を明らかにするとともに。局所多汗症の病態も依然明らかになっていない。掌蹠や一部腋窩はコリン作動性交感神経が関与するが、その責任部位としては前頭葉、海馬、扁桃核ともいわれるがまだ解明されていない。責任病巣について脳血流シンチ (SPECT) を用いて解析する。局所多汗症の病態を解明する方法としてエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリンの動態を分子生物学的に解析した。

B. 研究方法

(1) 疫学調査 (横関博雄、河原和夫)

全国の企業、学校、施設の健康診断時などに 5,750 人を対象としてアンケート用紙を記入してもらい多汗症の発症頻度を解析する。多汗症の定義としては「日常生活で支障を伴う発汗過剰状態」とし年齢、性別、発症年齢、手、足、脇、顔など多汗症を認める部位、治療歴などを調査した

(2) 多汗症診療ガイドライン作成 (玉田康彦、横関博雄)

皮膚科、神経内科、精神科、血管外科、呼吸器外科の多汗症の治療に精通した専門医を主体として多汗症診療ガイドライン作成委員会を発足させ多汗症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 を重視して作成する。特に治療指針は EBM を参考にしてアルゴリズムを作成する。米国の多数の専門医によるワーキンググループが作成した定義、診断基準、重症度、診療ガイドライン (Hornberger J et al.: J Am Acad Dermatol 2004;51:274) を参考。

(3) 労働生産性の解析 (片山一朗、室田、金田)

大阪大学、東京医科歯科大学、愛知医科大学に受診した多汗症患者に WPAI-HIS を用いて多汗症患者の労働生産性に関して解析する。

(4) 脳血流シンチ (SPECT) を用いて局所多汗症の原因病巣の脳における局在を突き止める (藤本智子、水澤英洋)

皮膚科発汗異常外来に受診した患者のうち、アナログ式携帯型発汗計による発汗量で重度の多汗症と診断された多汗症患者においてインフォームドコンセントを得た上で脳血流シンチ (SPECT)、MRI を施行し、脳血流量の評価を行う。

(5) 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析 (佐々木、井上)

ヒト、マウスのアクアポリン 5 の発現、機能に関して In vivo, in vitro にて解析。極性をもたせることができる MDCK (Madin-Darby canine kidney) cell line に AQP5 遺伝子を

transfection し G418 にて負荷、安定発現株を得た。薬剤を希釈した培養液で置換し、apical および basolateral membrane を Biotinylation により分画し、AQP5 量の変化を western blot 法で確認した。マウス paw 発汗時と無汗時の組織を速やかに採取し、ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、標本を作製した。AQP5 抗体で染色、蛍光抗体を 2 次抗体とし、共焦点顕微鏡にて観察した。

(6) 代償性発汗疫学調査 (横関博雄、藤本智子、菅野範英、吉岡 洋)

顔、手掌、足底、腋窩に過剰な発汗がおこる原発性局所多汗症に対して行った胸部交感神経遮断術 (焼灼術、クリップ、神経節切除術など) 後におきる、主に体幹にみられる多汗症を代償性発汗と定義した。また、この代償性発汗で患者がほとんど我慢をできず、頻繁もしくは常時日常生活に支障をきたす症例を、重症局所多汗症術後代償性発汗と定義した。

設問はアンケート形式で胸部外科学会に記載のある呼吸器外科専門医合同委員会認定修練施設と日本胸腔鏡下交感神経遮断研究会所属施設の計 279 施設に対して平成 22 年 6 月～22 年 8 月に配布し、回答後に返却があったものについて、結果を集計した。

(7) 代償性発汗の機所の解析 (岩瀬)

2009 年 7 月～2011 年 8 月に東名病院にて ETS をうけた手掌多汗症患者の内、ETS 前と ETS 後にミノール法による発汗検査を受けた 20 名について検討した。

(8) 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の治療効果について (岩瀬、玉田)

対象患者：ETS 施行後、代償性発汗を生じ当院皮膚科外来に受診した成人患者 5 症例を登録している。本学第 2 生理学講座の人工気候室にて、ミノール法を行い多汗の有無、多汗部位を特定し、BT-A (Botox, Allergan Inc.) を最も不快に感じている多汗部位に縦横方向に 2cm 間隔で皮内に局所注射を行う。1 部位あたり 2 単位の BT-A を総量 100 から 200 単位を限度として局所注射を行う。

(9) 原発性局所多汗症の遺伝子変異解析 (中村、田中、玉田)

既にデータベースに公表されているヒトアクアポリン 5 遺伝子の塩基配列をもとに、PCR 増幅用プライマーを設定した。原発性局所多汗症患者の末梢血白血球から DNA を採取し、PCR 法を用いてアクアポリン 5 遺伝子の全エクソンおよびエクソン/イントロン接合部を増幅し、オートシーケンサーで塩基配列を決定した。

(10) アセチルコリン誘発性発汗のメカニ

ズムと神経ペプチド、抗ヒスタミン薬によるその制御機構の検討(片山、室田)

マウスにおけるアセチルコリン誘発性発汗のメカニズムおよび、同発汗への神経ペプチドの関与を明らかにするためにマウス足蹠にアセチルコリンを投与し、ミノール変法により発汗量を半定量化し、神経ペプチド、ヒスタミンの発汗に対する影響を検討した。

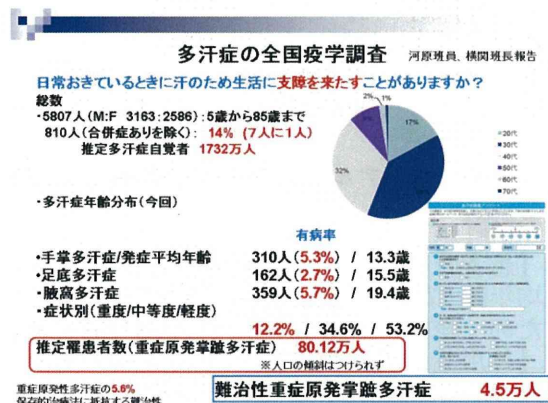
(11) 塩化アルミニウム外用療法の有効性の検討(横関、玉田、藤本)

東京医科歯科大学皮膚科、愛知医科大学皮膚科を受診した原発性局所多汗症の、重症患者のなかで本研究の同意を取得後に、20%塩化アルミニウム液(6水和物)、50%塩化アルミニウム液(6水和物)、プラセボのいずれかの群に割付比が2:2:1となるように無作為に割り付けし、二重盲検下で1日2回8週間塗布し、有効性及び安全性を評価した。

C. 研究結果

(1) 疫学調査

今年度の本邦における初の全国的な疫学調査(最終報告:5750人)では多汗が生活に支障を来す人は14%と驚くべきことに日本人の7人に1人は汗による生活に支障を来すこと訴えている。また、生活上最も苦痛を伴う手と足の多汗症のうち原因不明で常時、耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の0.64%(80.12万人)近くを占めることが明らかになった。さらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の5.6%)は4.5万人存在する希少性疾患であることも明らかにされた(図1)。



(2) 診断基準

重症度、ガイドライン策定

診断基準として局所的に過剰な発汗が明らかな原因がないまま6ヶ月以上認められ、以下の6症状うち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断する。1) 最初に症状がでるのが

2) 5歳以下であること、2) 対称性に発汗がみられること、3) 睡眠中は発汗が止まっていること、4) 1週間に1回以上多汗のエピソードがあること、5) 家族歴がみられること、6) それらによって日常生活に支障をきたすこと。多汗症診療ガイドラインは、手掌多汗症、足多汗症、腋窩多汗症、に分けて治療指針のアルゴリズムを作成した(図2)。各治療法をEBMにて検証。

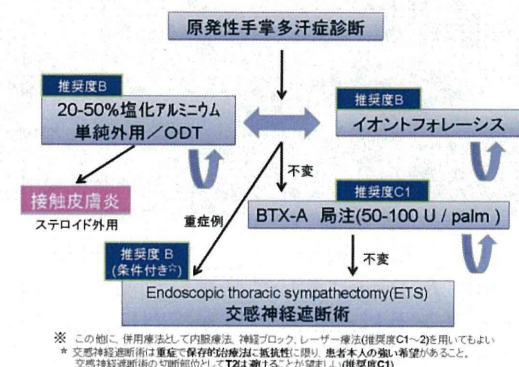


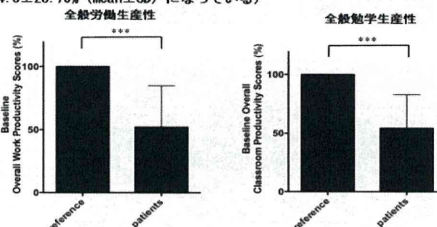
図2 原発性手掌多汗症における診療アルゴリズム

(3) 労働生産性

日常生活に及ぼす影響の調査を WPAIS-AS を一部訂正した WPAIS-HIS を用いて解析した。その結果、多汗症はアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、乾癬などの労働生産性の低下が30-40%程度であるのに比較して48%と著明に低下していることが分かった(図3)。興味深い点は多汗症を治療することにより労働生産性が改善すること(29%)である。

図3

労働者版健康人のパフォーマンスを100%とした時の多汗症患者のパフォーマンス(患者のパフォーマンスは全般労働で52.1±32.85%、全般勉強で54.3±28.76% (mean±SD) になっている)



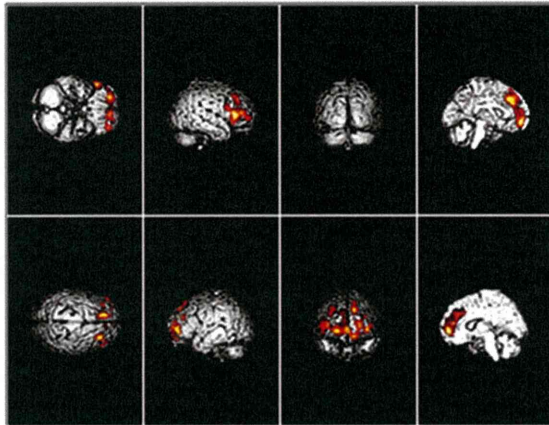
カイ二乗検定 (Chi-square test) ***p<0.0001

(4) SPECT による脳血流量の解析

掌蹠多汗症の重症例9例(男4人女5人、平均年齢20.7歳)と正常人コントロール6人(女6人、平均年齢30.6歳)において安静時と暗算負荷による発汗誘発時での脳血流の変化を SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)を用い測定、eZISを用いた解析を行った。結果、正常コントロール群と比較して多汗症の患者群において、発汗誘発時には前頭葉の一部での脳血流の有意な上昇を認めた。以上から前頭葉領域における過剰反応

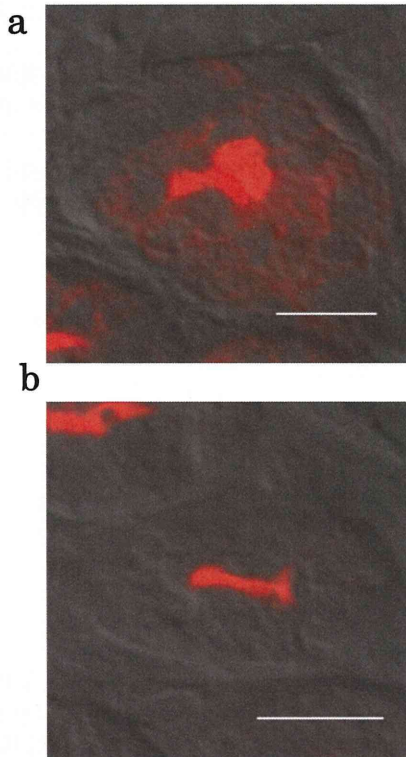
が原発性多汗症の病態に関与することが示唆された(図4)。

図4



(5) マウス汗腺におけるAQP5 trafficking
In vivo, *In vitro*において汗腺を刺激するとアクアポリン5は細胞質から腺腔内に移動することが明らかになり発汗に関与していることが示唆された。

図5 マウス paw 安静時(a)および発汗時(b)



それぞれの状態でのAQP5の局在差について検討したところ、図5の結果を得た。すなわち、安静時AQP5はapical膜と細胞質にびまん性に局在するが(図5a)、発汗時apical膜のみに局在する(図5b)。以上AQP5は発汗刺激により細胞質からapical膜に一部 traffickingすることが*in vivo*で示された。

(6) 代償性発汗疫学調査

重症度を問わない代償性発汗の発症率は、手掌約94.7%、腋窩約90.8%、顔面(に対する胸部交感神経遮断術後)82.5%となり、術後の代償性発汗は高率に発症することがわかった。代償性発汗の中で重症と考えられた発生頻度は、手掌で約1.8%、腋窩で約4.9%、顔面で5.3%であった。

(7) 代償性発汗の機序の解析

T4 レベルで両側ETSを行った場合、顔面の発汗がない場合には腹部や背下部の発汗量が増加した。

(8) 代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法の治療効果について

ETS後の代償性発汗に対して、多汗部位にボツリヌス毒素A(BT-A)の局所注射を8例におこない、発汗量の計測にて発汗量の低下およびHDSSによる自覚症状の改善を認めた。また塩化アルミニウム溶液の外用でも少数例ではあるが、発汗量の減少がみられた。今後症例数を増やして、ボツリヌス毒素局所注射法の有用性および塩化アルミニウム溶液外用の効果を検索していきたい。

(9) 原発性局所多汗症(PPH)の遺伝子変異解析

PPHの明らかな家系例を3家系収集した(愛知医科大学皮膚科症例)。そのうち2家系は、発端者および同胞全てが罹患者である一方、両親が無症状であり、劣性遺伝性と考えられた。残り1家系は3世代にわたり罹患者がみられ、優性遺伝性と考えられた。

(10) アセチルコリン誘発性発汗のメカニズムと神経ペプチドによるその制御機構の検討

サブスタンスPはアセチルコリン性の発汗を有意に抑制した。このことからサブスタンスPは多汗症の治療にも応用可能ではないかと推察された。また、ヒスタミンはこのような発汗に対して抑制的に働く可能性が推察された。

(11) 塩化アルミニウム外用療法の有効性の検討

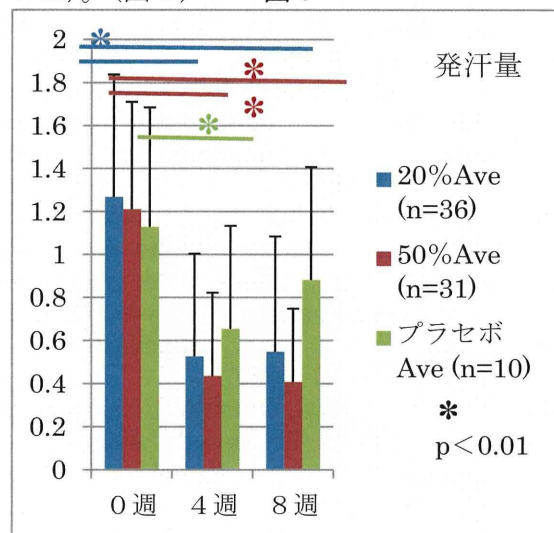
【患者背景】82名(男26名、女56名、平均年齢27.45±10.64歳)。うち中断5名のため、統計は脱落者を除く77名で行った。

【外用薬内訳】20%塩化アルミニウム群:36名、50%塩化アルミニウム群:32名(中断1名)、プラセボ群:14名(中断4名)

【発汗量データ】

発汗量について、治療前の3群(20%群、50%群、プラセボ群)の間に有意差はなかった。治療前と治療後4週間では有意差($p < 0.01$)を持って3群とも発汗量が低下した

(20%群 $p=3.68 \times 10^{-8}$ 、50%群 $p=5.00 \times 10^{-8}$ 、プラセボ群 $p=0.008$)。また、8週間後においては、20%と50%塩化アルミニウム群両者においてのみ、治療前と比較すると半分以下の発汗量の有意な低下を認めた(20%群 $p=2.96 \times 10^{-6}$ 、50%群 $p=1.35 \times 10^{-10}$)。一方で、プラセボ群においては治療前後での改善はみられなかった($p=0.35$)。(図6) 図6



D. 考察

当初の目的である診断基準、重症度、治療指針に関しては多汗症診療ガイドライン委員会で策定され日本皮膚科学会誌に掲載された。疫学調査では5750人の最終データであるが、耐えがたい苦痛を感じている重症原発性掌蹠多汗症は日本国民の0.64% (80.12万人) 近くを占めることさらに、保存的治療法に抵抗する難治性重症原発性掌蹠多汗症(重症原発性多汗症の5.6%) 4.5万人存在する希少性疾患であることも明らかにしたことは有意義である。局所多汗症の手術合併症として最も問題となる代償性発汗の発症率は、重症度を問わなければ、手掌94.7%、腋窩90.8%、顔面に対する術後82.5%と非常に高率であり、なんらかの形で術後に発汗過剰を自覚する患者が大多数をしめることがわかった。さらに、日常生活も困難になりうる重症代償性発汗の発症率をアンケート調査したところ手掌で約1.8%、腋窩で4.9%、顔面で5.3%という結果であった。この重症代償性発汗をおこすと、患者にとって日常生活や社会生活を送る上で耐えがたい苦痛をもたらす。この現象は、発症したら現在のところ治療法がなく、医療訴訟も発生している。その原因はいまだに不明であるが、近年切断神経をTh2領域の遮断を避けることで治療の効果を保ちつつ代償性発

汗の発症を予防できる報告が多くなってきている。本研究においても、重症の代償性発汗が顔面に対する術後に一番多い結果となったが、顔面発汗にはTh2領域の切断が多いこと、またアンケートでTh2を切断しない足底多汗症術後患者に代償性発汗が発症しなかった結果からも、やはりTh2領域の手術と代償性発汗の関連が考えられた。発汗の機序の解析では、細胞内Ca²⁺濃度を変化させたり、cAMP刺激を行うとアクアポリン5が腺腔に移動することは発汗に関与することが示唆され興味深い。また、アクアポリン5の阻害により発汗が制御されたことも重要な所見である。アセチルコリンが原発性局所多汗症にどのように関与しているかは未だ不明な点が多い。しかしコリン作動性交感神経有意な反応である可能性は残されており、サブスタンスP、ヒスタミンはこのような発汗に対して抑制的に働く可能性が推察された。また、既存の治療法である塩化アルミニウム外用法の有効性に関する研究では、8週間後の治療後は治療前と比較して、有意に20%、50%塩化アルミニウム外用群の発汗量が低下しているのに比較してプラセボ群は低下がみられなかったことから外用の有用性が示された。しかし、プラセボ群と外用群の群間評価では8週間後の50%塩化アルミニウム外用でのみ有意差がみられ他の群では有意差が認められなかった。また、今まで塩化アルミニウムの外用で血中のアルミニウム濃度をはじめとして血液データの変動に言及した報告はなかったが、今回の研究で血中のアルミニウム濃度をはじめ、肝機能、腎機能に問題がみられなかったことが確認できたことは有意義であった。一方、副作用については外用した局所の刺激皮膚炎が濃度依存性にみられた。日常生活において重症の副作用はみられなかったが、中等度の副作用の軽減のために今後は塩化アルミニウム溶液の指摘濃度や、基剤の選択をしていく必要があると考えた。さらに、研究成果の学術的・国際的・社会的意義に関しては、本邦初の汗のアンケート調査では、日本人の多汗症発症頻度が世界の多汗症の頻度と比べ非常に高いことが明らかにされた点がインパクトである。欧米では局所多汗症は2-3%の発症頻度と考えられていたが本邦では原発性掌蹠多汗症は5.3%の発症頻度であった。今年度多汗症診療ガイドラインが策定され今後、各治療法特に、ボトックス療法、内視鏡的交感神経遮断術の本邦における実態調査とランダム化、double-blind臨床研究により効果、安全性をさらに検証する必要がある。また、内視鏡的交感神経遮断

術の副作用である代償性発汗の発症頻度を全国的なアンケート調査により軽度代償性の多汗症はほぼ全症例で発症すること重症代償性発汗も 2-5%の高頻度で発症することが明らかになった。アクアポリン5の発現レベルの解析、原因遺伝子解析が今後の大きな目標である。

研究内容の効率性と今後の発展

このような難治性疾患である多汗症の病態、原因遺伝子、発症機序を明らかにして原因遺伝子、病巣を標的とした新規治療法を開発することは今後の日本人の生活レベル(QOL)の向上のみならず労働生産性の改善による日本社会の経済力向上のためにも必要な研究と考えられた。

倫理面への配慮

本研究は原発性局所多汗症の患者から得られた SPECT の画像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、多汗症のアンケート調査、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. Li YH, Eto K, Horikawa S, Uchida S, Sasaki S, Li XJ, Noda Y. Aquaporin-2 regulates cell volume recovery via tropomyosin. *Int J Biochem Cell Biol* 41(12):2466-76 2009
2. Gunadi, Miura K, Ohta M, Sugano A, Lee MJ, Sato Y, Matsunaga A, Hayashi K, Horikawa T, Miki K, Wataya-Kaneda M, Katayama I, Nishigori C, Matsuo M, Takaoka Y, Nishio H. Two novel mutations in the ED1 gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Pediatr Res.* 65(4):453-7 2009
3. Hirakawa S, Detmar M, Kerjaschki D, Nagamatsu S, Matsuo K, Tanemura A, Kamata N, Higashikawa K, Okazaki H, Kameda K, Nishida-Fukuda H, Mori H, Hanakawa Y, Sayama K, Shirakata Y, Tohyama M, Tokumaru S, Katayama I, Hashimoto K. Nodal lymphangiogenesis and metastasis: Role of tumor-induced lymphatic vessel activation in extramammary Paget's disease. *Am J Pathol.* 175(5):2235-48. 2009
4. 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* 60(5):1124-6. 2009.
5. Kawada M, Tamada Y, Simizu H, Yanagishita T, Yamashita N, Ishida N, Watanabe D, Yoshida M, Ibi T, Sahashi K, Hashizume Y, Matsumoto Y. Reduction in QSART and vasoactive intestinal polypeptide expression in the skin of Parkinson's disease patients and its relation to dyshidrosis. *J Cutan Pathol.* 36(5):517-21. 2009
6. Murota H, Katayama I. Emedastine difumarate: a review of its potential ameliorating effect for tissue remodeling in allergic diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 10(11):1859-67. 2009
7. Nishida Y, Ito S, Ohtsuki S, Yamamoto N, Takahashi T, Iwata N, Jishage K, Yamada H, Sasaguri H, Yokota S, Piao W, Tomimitsu H, Saido TC, Yanagisawa K, Terasaki T, Mizusawa H, Yokota T. Depletion of vitamin E increases amyloid beta accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 284(48):33400-8. 2009
8. 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.
9. Ohta E, Itoh T, Nemoto T, Kumagai J, Ko SB, Ishibashi K, Ohno M, Uchida K, Ohta A, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Rai T. Pancreas-specific aquaporin 12 null mice showed increased susceptibility to caerulein-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 297(6):C1368-78. 2009.
10. Okiyama N, Sugihara T, Iwakura Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require

- interleukin-17A. *Arthritis Rheum.* 60(8):2505-12. 2009.
11. Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Sasaki S, Ishikawa S. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol (Oxf)*. 196(2):239-47. 2009.
 12. Sohara E, Uchida S, Sasaki S. Function of aquaporin-7 in the kidney and the male reproductive system. *Handb Exp Pharmacol.* 190:219-31. 2009.
 13. Tanaka T, Satoh T, Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. *J Dermatol.* 36(8):462-5. 2009.
 14. Terao M, Murota H, Kitaba S, Katayama I. Tumor necrosis factor-alpha processing inhibitor-1 inhibits skin fibrosis in a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *Exp Dermatol.* 19(1):38-43. 2009.
 15. 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.* 86:2-5. 2009
 16. Yamashita N, Tamada Y, Kawada M, Mizutani K, Watanabe D, Matsumoto Y. Analysis of family history of palmoplantar hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 36(12):628-31. 2009.
 17. Yui N, Okutsu R, Sohara E, Rai T, Ohta A, Noda Y, Sasaki S, Uchida S. FAPP2 is required for aquaporin-2 apical sorting at trans-Golgi network in polarized MDCK cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 297(6):C1389-96. 2009.
 18. Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol.* 63(1):128-37. 2010.
 19. Eto K, Noda Y, Horikawa S, Uchida S, Sasaki S. Phosphorylation of aquaporin-2 regulates its water permeability. *J Biol Chem.* 285(52):40777-84. 2010.
 20. Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, Katayama I. Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus. *J Dermatol.* 37(2). 171-4. 2010.
 21. 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.
 22. Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Ngamice. *Int Arch Allergy Immunol.* 153(2):121-32. 2010.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, Katayama I. Pilomatrix carcinoma arising from pilomatrixoma after 10-year senescent period: *J Dermatol.* 37(8):735-9. 2010.
 27. Noda Y, Sasaki S. Aquaporin-2. *Nippon Rinsho.* 68 Suppl 7:648-50. 2010.
 28. Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 6(3):168-78. 2010.
 29. Satoh F, Okado T, Iwamoto M, Akita W,

- Wakabayashi M, Ohta A, Sohara E, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S. Calcium-alkali syndrome-like symptoms manifested by daily alphacalcidol and thiazide. *Intern Med.* 49(9):837-40. 2010.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Talati G, Ohta A, Rai T, Sohara E, Naito S, Vandewalle A, Sasaki S, Uchida S. Effect of angiotensin II on the WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in cultured mpkDCT cells and in vivo mouse kidney. *Biochem Biophys Res Commun.* 393(4):844-8.2010.
34. Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I. Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. *Br J Dermatol.* 163(4):881-4. 2010.
35. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, 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.
36. 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):912-6.2010.
37. Yang SS, Hsu YJ, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S, Lin SH. Mechanisms for hypercalciuria in pseudohypoadosteronism type II-causing WNK4 knock-in mice. *Endocrinology.* 151(4):1829-36. 2010.
38. Yang SS, Lo YF, Wu CC, Lin SW, Yeh CJ, Chu P, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. SPAK-knockout mice manifest Gitelman syndrome and impaired vasoconstriction. *J Am Soc Nephrol.* 21(11):1868-77.2010.
39. Yang SS, Lo YF, Yu IS, Lin SW, Chang TH, Hsu YJ, Chao TK, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. Generation and analysis of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter (Ncc/Slc12a3) Ser707X knockin mouse as a model of Gitelman syndrome. *Hum Mutat.* 31(12):1304-15. 2010.
40. 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.
41. 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.
42. Chiga M, Rafiqi FH, Alessi DR, Sohara E, Ohta A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Phenotypes of

- pseudohypoaldosteronism type II caused by the WNK4 D561A missense mutation are dependent on the WNK-OSR1/SPAK kinase cascade. *J Cell Sci.* 1:124(Pt 9):1391-5. 2011.
43. 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.
 44. Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol.* 21(6):994-5. 2011.
 45. 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.* [in press] 2011.
 46. 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
 47. Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, Katayama I., Hashimoto K. Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.* 164(1):200-3.2011.
 48. 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(1):124-31.2011.
 49. Ito K, Yanagishita T, Ohshima Y, Tamada Y, Watanabe D. Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A on severity of palmar hyperhidrosis. *J Dermatol.* 38(9):859-63.2011.
 50. Ito K, Yanagishita T, Ohshima Y, Tamada Y, Watanabe D: Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A based on severity of palmar hyperhidrosis. *J Dermatol.* 38(9):859-63.2011.
 51. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I. Evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308-nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol.*[in press]2011.
 52. 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
 53. 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.
 54. 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.
 55. Kuwahara M, Iimori S, Kuyama T, Akita W, Mori Y, Asai T, Tsukamoto Y, Adachi S, Rai T, Uchida S, Sasaki S. Effect of anemia on cardiac disorders in pre-dialysis patients immediately before starting hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 15(1):121-5.2011.
 56. Lin SH, Yu IS, Jiang ST, Lin SW, Chu P, Chen A, Sytwu HK, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Yang SS. Impaired phosphorylation of Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter by oxidative stress-responsive kinase-1 deficiency manifests hypotension and Bartter-like syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(42):17538-43.2011.
 57. Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, Katayama I. A case of disseminated DLE complicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis

- and skin manifestations. *Mod Rheumatol.* 21(1):101-5. 2011.
58. 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. Epub .2011.
 59. 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.
 60. Murota H, Katayama I. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 11(5):428-37. 2011.
 61. Murota H, Katayama I. Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol.* 38(8):823-5. 2011.
 62. Naito S, Ohta A, Sohara E, Ohta E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Regulation of WNK1 kinase by extracellular potassium. *Clin Exp Nephrol.* 15(2):195-202. 2011.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Nishimura J, Tamada Y, Iwase S, Kubo A, Watanabe D, Matsumoto Y. A case of lung cancer with unilateral anhidrosis and contralateral hyperhidrosis as the first clinical manifestation. *J Am Acad Dermatol.* 65:438-40. 2011.
 66. Nomura N, Tajima M, Sugawara N, Morimoto T, Kondo Y, Ohno M, Uchida K, Mutig K, Bachmann S, Soleimani M, Ohta E, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Jentsch TJ, Sasaki S, Uchida S. Generation and analyses of R8L barttin knockin mouse. *Am J Physiol Renal Physiol.* 301(2):F297-307.2011.
 67. Ohashi T, Uchida K, Uchida S, Sasaki S, Nitta K. Dexamethasone increases the phosphorylation of nephrin in cultured podocytes. *Clin Exp Nephrol.* 15(5):688-93. 2011.
 68. Ohno M, Uchida K, Ohashi T, Nitta K, Ohta A, Chiga M, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization of WNK4 in mouse kidney. *Histochem Cell Biol.* 136(1):25-35.2011.
 69. Ohta E, Akazawa M, Noda Y, Mandai S, Naito S, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Uchida S, Sasaki S. Severe hyperparathyroidism in a pre-dialysis chronic kidney disease patient treated with a very low protein diet. *J Bone Miner Metab.* [in press] 2011.
 70. Okiyama N, Kitajima T, Ito Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Addition of the collagen binding domain of fibronectin potentiates the biochemical availability of hepatocyte growth factor for cutaneous wound healing. *J Dermatol Sci.* 61(3): 215-7. 2011.
 71. Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Naito S, Chiga M, Nomura N, Lin SH, Vandewalle A, Ohta E, Sasaki S, Uchida S. Acute insulin stimulation induces phosphorylation of the Na-Cl cotransporter in cultured distal mpkDCT cells and mouse kidney. *PLoS One.* 6(8): e24277. 2011.
 72. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Iinuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, Kaneda Y. PDGFRalpha-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.
 73. 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.* 27:

- 1365-2133. 2011.
74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 38(2):179-84. 2011.
 78. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. Fc ϵ RI, but not Fc γ R, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 179(2):775-82. 2011.
 79. 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.
 80. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, 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. 2011.
 81. 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(1):302-14. 2011.
 82. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J.* 26(1):211-8. 2012.
 83. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Izumi A, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, Shimada S. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest.* 122(2):722-32. 2012.
 84. 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.
 85. 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.
- 論文発表 (邦文)
1. 横関博雄・田中智子. 特集/新しい皮膚科検査法 実践マニュアル発汗機能検査. *MB Derma.* 151:197-201. 2009
 2. 佐々木成. 【CKDのすべて】CKDの基本的な考え方 CKD診療ガイドライン2009の概要(解説/特集). *腎と透析.* 67巻増刊: 18-21. 2009.
 3. 石川三衛(自治医科大学附属さいたま医療センター 内分泌代謝科), 佐々木成, 村瀬孝司, 武藤重明. 【水電解質異常 Na・K 異常を中心に】水電解質代謝の異常 病態に即した治療(座談会/特集). *カレントセラピー(0287-8445).* 27巻7号: 644-653. 2009.
 4. 蘇原映誠(東京医科歯科大学 大学院腎臓内科学), 佐々木成. 基礎研究の新たな方向性を解く 疾患解明 Overview 遺伝性腎性尿崩症 アクアポリン水チャネルによる尿濃縮機構とその破綻(解説) 実験医学 (0288-5514) 27巻4号 :589-594. 2009.

5. 田中智子, 横関博雄 掌蹠多汗症最新の治療; 皮膚科のアプローチ 発汗学 16 卷 2 号 25-29 2009
6. 武士, 渡辺大輔 ボツリヌス毒素注射(掌蹠多汗症) 皮膚臨床 52:1552-1555. 2010.
7. 玉田康彦 皮膚粘膜と付属器の疾患: 原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要 日皮会誌 120:2892-2895.2010.
8. 田中智子 原発性局所多汗症の病態と段階的治療 発汗学 17(2):33-38.2010.
9. 田中智子, 横関博雄. 発汗機能検査法と発汗異常外来 日皮会誌 120(13):2973-2977.2010.
10. 田中智子, 横関博雄. 発汗機能検査 皮膚病診療 32(Suppl.1):35-138. 2010.
11. 田中智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 田村直俊, 菅野範英, 吉岡洋, 玉田康彦, 四宮慈子. 原発性局所多汗症診療ガイドライン. 日皮会誌 120(8):1607-1625. 2010.
12. 田中智子・横関博雄 治療にてこずる皮膚疾患 掌蹠多汗症 皮膚科の臨床 52(11):1543-1547.2010.
13. 田中智子・横関博雄 発汗機能検査 皮膚病診療 32(Suppl.1):135-138.2010.
14. 田中智子・横関博雄 発汗機能検査法と発汗異常外来 日皮会誌 120(13):2973-2977.2010.
15. 田中智子・横関博雄・片山一朗・金田眞理・田村直俊・菅野範英・吉岡洋・玉田康彦・四宮慈子 原発性局所多汗症診療ガイドライン 日皮会誌 120(8):1607-1625.2010.
16. 田中智子・上田暢彦・高山かおる・佐藤貴浩・横関博雄 【治療の工夫と試み】臨床例 NB-UVB が奏功した反応性穿孔性膠原線維症 糖尿病性腎症と透析に伴った症例 皮膚病診療 32(2):159-162.2010.
17. 藤本(田中)智子, 横関博雄 [最近のトピックス 2011 Clinical Dermatology 2011] 皮膚疾患治療のポイント 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの ODT (密封療法) が効く 臨床皮膚科 65 (5) :104-109.2010.
18. 内田信一. 【腎臓学この一年の進歩】腎生理学(解説/特集). 日本腎臓学会誌. 52 巻 1 号 10~12.2010.
19. 内田信一. 【腎臓病の基礎の最前線】WNK キナーゼの腎尿細管における役割(解説/特集). 腎と透析 68 巻 2 号 205-209.2010.
20. 江渡加代子, 佐々木成【尿細管間質障害】尿細管アシドーシス(解説/特集) 腎と透析 71 (1) :120-122.2011.
21. 佐々木成【CKD(慢性腎臓病)と腎症】新しいガイドラインの違いは? 新しいCKD 診療ガイドラインはどこが違うのですか?(Q&A/特集) Q&A でわかる肥満と糖尿病 10 (1) :30-31.2011.
22. 佐々木成, 石川三衛, 堀江重郎, 上田陽一【バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用】バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用(座談会/特集) Fluid Management Renaissance. 1 (2) :115-122. 2011.
23. 三澤慕子, 内田信一 腎臓内科学 WNK キナーゼと高血圧の分子病態(解説) 医学のあゆみ 239 (7) :792-793. 2011.
24. 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.
25. 森崇寧, 内田信一【尿細管疾患の臨床】偽性低アルドステロン症 II 型(解説/特集) 日本腎臓学会誌 53 (2) :155-159. 2011.
26. 太田英里子, 佐々木成 Clinical nephrology 水電解質異常 水チャネル異常と疾患(解説) Annual Review 腎臓 2011:215-220. 2011.
27. 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壹 過去 5 年間における愛知医科大学皮膚科を受診した特発性後天性全身性無汗症患者の治療経過について 発汗学 18:3-6.2011.
28. 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
29. 田中智子, 横関博雄 治療にてこずる皮膚疾患 掌蹠多汗症. 皮膚科の臨床 52(11):1543-1547.2011.
30. 田中智子・横関博雄 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの ODT(密封療法)が効く 臨床皮膚科 65(5):04-109. 2011.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 片山一朗, 古江増隆, 川島眞, 他 アトピ

- 一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.
36. 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.
2. 学会発表
国外発表
1. Katayama I, Kijima A, Ishikawa A, Matsui S, Kitaba S. Murota H : Abnormal Axon Reflex-mediated Aweating in Atopic Dermatitis; Possible Relationship to Impaired Barrier/Function WCD2011 Atopic Dermatitis Ancillary Meeting Seoul; Seoul, Korea 2011.3.24
 2. Katayama I, L Nieuweboer, Krobotova Y, Y Gauthier : Definition of Koebner phenomenon. Agenda of Vitiligo Global Issues Consensus Conference Preparation Meeting during WCD Seoul Seoul, Korea 2011.3.24
 3. Yajima T, Katayama I: Five Cases of Vitiligo Vulgaris Complicated by Adult Atopic Dermatitis. 1st Vitiligo World Congress, Milano, 2010.9.23-25
 4. Itoi S, Katayama I: Five Cases of Vitiligo Vulgaris Complicated by Adult Atopic Dermatitis. 1st Vitiligo World Congress, Milano, 2010.9.23-25
 5. Kotobuki Y, Katayama I: Proinflammatory Cytokines Regulate MITF-related Molecules Expression and Melanin Production in vitro. -Possible Pathogenesis of Vitiligo- 1st Vitiligo World Congress, Milano, 2010.9.23-25
 6. Increased Na-Cl Cotransporter Phosphorylation in Hyperinsulinemic db/db Mice Is Regulated by Insulin/PI3K Pathway. Nishida H, Sohara E, Alessi D, Nomura N, Tatemitsu Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
 7. Increased Protein Abundance of the Mutant WNK4 May Be a Cause of the Increased WNK4 Kinase Activity in the Mouse Model of Pseudohypoaldosteronism Type II (PHA II). Wakabayashi M, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
 8. Impaired Phosphorylation of Na-K-2Cl Cotransporter by OSR1 Deficiency Manifests Hypotension and Bartter-Like Syndrome. Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
 9. T60M Mutation in Thiazide-Sensitive Na⁺-Cl⁻ Cotransporter (NCC) Causes Defective NCC Expression and Reverses Gordon Syndrome. Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
 10. Educational Hospitalization Effectively Delays Progression of CKD. Naito S, Iimori S, Eto K, Sohara E, Okado T, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S.
 11. High Throughput Screening of Drugs That Inhibit WNK-OSR1/SPAK Signaling Cascade. Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. (ASN

- Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
12. Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney. Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Lin SH P, Vandewalle A, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 13. Development of New Systems To Measure total and Phosphorylated Na-Cl Cotransporter(NCC) Protein in Human Urine. Isobe K, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 14. Urinary Excretion of Na-Cl Cotransporter in Exosomes Is Increased by High Salt Diet as Well as Low Salt Diet. Khan M, Sohara E, Ohta A, Naito S, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 15. Chemical Library Screening for Drugs To Correct Intracellular Mislocalization of R8L Mutant Barttin. Nomura N, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 16. Renal Phenotype of WNK3 Knockout Mouse. Oi K, Sohara E, Chiga M, Alessi D, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 17. Generation and Analyses of AQP11 BAC Transgenic Mice. Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Rai T, Ishibashi K, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 18. CFTR Is Highly Expressed in the Cyst-Lininnng Epithelial Cells of the AQP11 Knockout Mouse Kidney. Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
 19. ^{99m}Tc-ethyl cysteinatate dimer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT)with acetazolamide administration revealed hyperfusion to the frontal lobe of patients with primary hyperhidrosis. TANAKA T., SATOH T., YOKOZEKI H. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology June 09-12 2010, Weimar (Germany)
- 国内発表
1. 片山一朗：日本における白斑治療の最新情報. 中国西域皮膚科学術集会 ウルムチ、中国 2011.8.26
 2. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法 第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 大阪 2010.9.11
 3. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の肺病変.第 108 回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
 4. 田中まり,金田眞理,片山一朗:結節性硬化症の血管線維腫に対する CO2 治療. 第 60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 京都 2009.10.10-11
 21. 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄, 田中厚, 中野創, 五十川伸崇: 先天性無汗症の 1

- 例。第 74 回東部支部学術大会。平成 22 年 11 月 20 日、仙台市。
22. 山下範子、大嶋雄一郎、伊東慶子、河田守弘、西村朱理、玉田康彦、渡辺大輔、松本義也。掌蹠多汗症患者の発汗量推移からみた治療効果。第 17 回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
23. 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、渡辺大輔、松本義也。重症手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療効果。第 17 回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
24. 大嶋雄一郎、柳下武士、伊東慶子、河田守弘、西村朱理、山下範子、渡辺大輔、玉田康彦、松本義也。掌蹠多汗症における塩化アルミニウム外用療法的作用メカニズムの検討。第 17 回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
25. 伊東慶子、玉田康彦、水谷公彦、山下範子、大嶋雄一郎、河田守弘、西村朱理、渡辺大輔、松本義也。重症の手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療結果。第 60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2009.10 京都
26. 発汗異常症の治療ガイドライン作成に向けて（ボトックス、イオントフォレーシスを含む）第 109 回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪
27. 西村朱理、玉田康彦、渡辺大輔、松本義也、岩瀬敏。片側性発汗異常により脊髄病変が見つかった 3 例。第 109 回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪
28. 玉田康彦。原発性局所多汗症の診療ガイドラインについて。第 18 回日本発汗学会総会イブニングセミナー 2010.08 大阪
29. 柳下武士、玉田康彦、大嶋雄一郎、伊東慶子、渡辺大輔。掌蹠多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法におけるアルミニウム局所分布についての検討。第 18 回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
30. 伊東慶子、玉田康彦、大嶋雄一郎、柳下武士、渡辺大輔。重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素 A の治療効果。第 18 回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
31. 西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹、吉岡洋、村瀬允也、玉田康彦。手掌多汗症者に対する ETS 後の発汗分布について。第 18 回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
32. 犬飼洋子、岩瀬敏、清水裕樹、桑原祐子、西村直記、佐藤麻紀。Dominika kanikowska、菅屋潤壹、西村朱里、玉田康彦。限局性多汗症の原因が片側胸部の過伸展により生じた無汗部の代償であると考えられた 1 例。第 18 回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
33. 大嶋雄一郎、伊東慶子、玉田康彦、渡辺大輔、西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹。過去 5 年間における当大学皮膚科を受診した特発性無汗症患者の治療経過について。第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2010.9 大阪
34. 大嶋雄一郎、石田奈津子、春日井親俊、柳下武士、伊東慶子、玉田康彦、渡辺大輔、西村直記、岩瀬敏、菅屋潤壹。2 歳女兒に発症した特発性後天性全身性無汗症の 1 例。第 19 回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
35. 伊東慶子、玉田康彦、大嶋雄一郎、柳下武士、渡辺大輔。皮膚科医の立場から。第 19 回日本発汗学会総会 ワークショ

- ップ 2011.09 名古屋
36. 犬飼洋子、岩瀬敏、西村直記、佐藤麻紀、清水裕樹、桑原裕子、菅屋潤壺、佐橋功、玉田康彦. 片側顔面紅潮 (harlequin syndrome) と交叉性発汗障害を呈した 3 小児例の経過の機序. 第 19 回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
37. 柳下武士、玉田康彦、大嶋雄一郎、伊東慶子、渡辺大輔、西村直記、岩瀬敏、吉岡洋、村瀬允也. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の治療効果. 第 19 回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
38. 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査結果とその考察 田中智子・横関博雄 第 109 回日本皮膚科学会総会,2010.
39. 発汗検査法と発汗外来 田中智子・横関博雄,第 109 回日本皮膚科学会総会・教育公演 39,2010.
40. 教育公演①原発性局所多汗症の病態と段階的治療: 田中智子,第 18 回日本発汗学会,2010.
41. 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察: 田中智子・横関博雄,第 18 回日本皮膚科学会,2010.
42. 先天性無痛無汗症の 1 例: 田中智子・佐藤貴浩・田中厚・中野創・五十川伸崇・横関博雄,第 74 回日本皮膚科学会東部支部.
43. 汗腺: 田中智子,第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医 研修講習会(東京支部企画),2011.
44. 原発性局所多汗症術後代償性発汗のアンケート集計結果: 藤本智子、宗次太吉、横関博雄、菅野範英、吉岡洋,第 19 回日本発汗学会,2011. 9.2,愛知県.
45. 掌蹠多汗症の治療法 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の治療に即しているのか?: 藤本智子,第 19 回日本発汗学会,2011,9.3, 愛知県.
46. Rothmund-Thomson syndrome が疑われた 1 例(診断例): 藤本智子・西澤綾・高山かおる・佐藤貴浩・横関博雄,第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会,2011,10. 8-9,沖縄
- 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 なし