

- Takahashi T, Matsumoto K, Nakae S. *Allergol Int*. 61:265-73, 2012.
8. Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF-alpha-activated human coronary artery endothelial cells. Matsuda A, Morita H, Unno H, Saito H, Matsumoto K, Hirao Y, Munechika K, Abe J. *Eur J Immunol*. 42: 2121-31, 2012.
 9. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. *Pediatr Dermatol*. 30: 17-22, 2013.
 10. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. *Pediatr Dermatol*. 30: 29-35, 2012.
 11. Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and allergy. Kashiwakura JC, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, MacDonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T. *J Clin Invest*. 122: 218-228, 2012.
 12. The role of Staphylococcal enterotoxin in atopic keratoconjunctivitis and corneal ulceration. Fujishima H, Okada N, Dogru M, Baba F, Tomita M, Abe J, Matsumoto K, Saito H. *Allergy*. 67: 799-803, 2012.
 13. Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium. Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 110: 39-43, 2013
 14. The association between oxytocin and social capital. Fujiwara T, Kubzansky LD, Matsumoto K, Kawachi I. *PLoS One*. 7:e52018, 2012.
 15. Role of Interleukin-33 in innate-type immune cells in allergy. Nakae S, Morita H, Ohno T, Arae K, Matsumoto K, Saito H. *Allergology Int* 2013 In Press.
 16. Pretreatment with low-levels of FcεRI-crosslinking stimulation enhances basophil mediator release. Koketsu R, Yamaguchi M, Suzukawa M, Arai H, Nagase H, Matsumoto K, Saito H, Ra C, Yamamoto K, Ohta K. *Int Arch Allergy Immunol* 2013 In Press.
 17. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. *Int Arch Allergy Immunol*. 155 Suppl 1: 40-45, 2011
 18. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation. Ohno T, Oboki K, Morita H, Kajiwara N, Arae K, Tanaka S, Ikeda M, Iikura M, Akiyama T, Inoue J, Matsumoto K, Sudo K, Azuma M, Okumura K, Kamradt T, Saito H, Nakae S. *PLoS ONE*. 6: e18404, 2011
 19. IL-33 and airway inflammation. Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. *Allergy Asthma Immunol Res*. 3: 81-88, 2011
 20. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. *J Allergy Clin Immunol*. 127: 685-688 e681-688, 2011
 21. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y,

- Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. *PLoS Genet.* 7: e1002170, 2011
22. Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro. Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1: 34-39, 2011
23. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1: 27-33, 2011
24. Analysis of cell characterization using cell surface markers in the dermis. Hasebe Y, Hasegawa S, Hashimoto N, Toyoda M, Matsumoto K, Umezawa A, Yagami A, Matsunaga K, Mizutani H, Nakata S, Akamatsu H. *J Dermatol Sci.* 62: 98-106, 2011
25. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 44: 787-793, 2011
26. Effect of Th1/Th2 cytokine pretreatment on RSV-induced gene expression in airway epithelial cells. Yamada Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Saikusa M, Homma T, Yoshihara S, Saito H. *Int Arch Allergy Immunol.* 154: 185-194, 2010
27. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. *J Immunol.* 185: 5743-5750, 2010
28. Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis. Watanabe K, Penfold ME, Matsuda A, Ohyanagi N, Kaneko K, Miyabe Y, Matsumoto K, Schall TJ, Miyasaka N, Nanki T. *Arthritis Rheum.* 62: 3211-3220, 2010
29. IQGAP1 and vimentin are key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. Tsubota A, Matsumoto K, Mogushi K, Nariai K, Namiki Y, Hoshina S, Hano H, Tanaka H, Saito H, Tada N. *Carcinogenesis.* 31: 504-511, 2010
30. Defining cell identity by comprehensive gene expression profiling. Toyoda M, Hamatani T, Okada H, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. *Curr Med Chem.* 17: 3245-3252, 2010
31. Overexpression of LEDGF/DFS70 induces IL-6 via p38 activation in HaCaT cells, similar to that seen in the psoriatic condition. Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Matsumoto K, Ogawa Y, Futamura K, Kaminuma O, Hashimoto N, Shimoyama Y, Saito H, Tomita Y. *J Invest Dermatol.* 130: 2760-2767, 2010
32. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107: 18581-18586, 2010
33. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits. Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, Matsumoto K, Saito H, Tsuji K, Sekiya I. *Arthritis Res Ther.* 12: R206, 2010

34. Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H. *Int Arch Allergy Immunol.* 152 Suppl 1: 2-8, 2010
35. Cells of extraembryonic mesodermal origin confer human dystrophin in the Mdx model of duchenne muscular dystrophy. Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. *J Cell Physiol.* 223: 695-702, 2010
36. β_2 -adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells. Futamura K, Orihara K, Hashimoto N, Morita H, Fukuda S, Sagara H, Matsumoto K, Tomita Y, Saito H, Matsuda A. *Int Arch Allergy Immunol.* 152: 353-361, 2010
37. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. *Br J Dermatol.* 163: 1127-1129, 2010
38. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. *J Exp Med.* 207: 2675-2687, 2010
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症・増悪予防、自己管理に関する研究

研究分担者 (氏名) 片山一朗 (所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科

研究協力者 (氏名) 室田浩之 (所属) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科

(氏名) 寺尾美香 (所属) 大阪大学大学院 医学系研究科 G-COE特任研究員

研究要旨 近年、アトピー性皮膚炎の患者の数は、増加してきており社会問題化している。

「日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2009改訂版」では、治療の基本方針として生理学的機能異常に対しては保湿剤外用などのスキンケアが推奨されているものの、特に乳幼児のアトピー性皮膚炎においてはエビデンスの不足からそれぞれの医療機関・医師により実際の治療および指導にばらつきを生じているのが現状である。本研究では(1)乳児期早期の適切なスキンケアがその後のアレルギー疾患の発症に与える影響、(2)石鹸、ステロイド外用剤が皮膚バリア機能に与える影響を検討した。

A.研究目的

(1) 乳児期早期の適切なスキンケアがその後のアレルギー疾患の発症に与える影響、(2) スキンケアにおける角質細胞間脂質の機能について検討した。アトピー性皮膚炎治療の基本方針として生理学的機能異常に対しては保湿剤外用などのスキンケアが推奨されているものの、特に乳幼児のアトピー性皮膚炎においては個々の医療機関・医師での実際の外用療法やスキンケア指導に一定の指針がなく、エビデンスにも乏しいのが現状である。本研究では乳児期早期の適切なスキンケアがその後のアレルギー疾患の発症に与える影響について3歳児までの調査を行った。

一方で皮膚は加齢とともに委縮し、外力に対する脆弱性や創傷治癒力の低下を引き起こし、皮膚バリアの障害や皮膚炎が発症する。我々は皮膚において、細胞内コルチゾール活性化酵素である11 β hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD1)が発現していることを見出した。またマウスでは新生仔マウスに於いて11 β -HSD1の発現が低く、加齢とともに亢進することを見いだした。加齢に伴う皮膚委縮はステロイド性皮膚委縮と共通点が多いが、我々は

11 β -HSD1 上昇に伴う細胞内コルチゾールの上昇が、皮膚老化のみでなくバリア機能の障害と引き続く皮膚炎発症に関与している可能性を考えた。そこで、本研究では11 β -HSD1の皮膚バリア機能、入浴習慣、石鹸の使用といった生活習慣における皮膚のホメオスタシスへの関与を生化学的な手法によって検証した。

B.研究方法

1. 平成20年度に私たちは以下のような検討を行った：アトピー素因のある新生児をスキンケア介入群と非介入群を封筒法によって無作為に割付け、前者に対しては顔面には洗浄料を使わず、ぬるま湯のみで洗うよう指示し、保湿剤を1日最低1回(入浴後は必ず)顔面全体に外用するよう指示した。生後1週間以内、1ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後の皮膚症状の有無を観察するとともに、経皮水分蒸散量(TEWL)、皮膚表面pHを測定すると同時に、頬部、前胸部、および下腿の細菌培養を行った。対象児のアレルギー症状に関する追跡調査を行った。

2 加齢に伴う11 β HSD1発現の変化(マウス皮膚)、加齢に伴う角質水分蒸散量(TEWL)、角質水分保

持能の変化、アトピー性皮膚炎患者皮膚における11 β HSD1発現、11 β HSD1発現が皮膚バリア機能に与える影響を検討した。

C.研究結果

(1) 検討を行った児、21例(介入群 12例、非介入群 9例)全例を対象に郵送による追跡調査を行った(表1)。介入群の3/11、非介入群の4/10が食物アレルギーを発症していた。介入群は6~9ヶ月、非介入群は1ヶ月~2歳で食物アレルギーを発症していた。そのほとんどが特異的IgEを測定することで小児科医が診断していた。3歳時点で介入群の食物アレルギー1例を除き、除去は継続されていた。保湿剤によるスキンケアを介入群ではほぼ全例が継続していたが、非介入群では食物アレルギー発症群でアトピー性皮膚炎症状を改善させる目的で発症後に保湿剤を開始していた。

(2) a) 加齢に伴う11 β HSD1発現の変化(マウス皮膚)

生後4日、3週、2ヵ月、7ヵ月、10ヵ月のHos:HR-1(ヘアレスマウス)より皮膚を採取し、ウェスタンブロットにて11 β HSD1の発現を調べたところ、加齢とともにその発現が上昇していた(図1)。

b) 加齢に伴う角質水分蒸散量(TEWL)、角質水分保持能の変化

上記マウス皮膚におけるTEWLと水分保持能を測定したところ、生後4日のマウスでは、TEWLが高く、水分保持能が低下しており、バリアの障害が考えられた。生後3週以降のマウスではTEWL値はいずれも低値を示した。

c)アトピー性皮膚炎患者皮膚における11 β HSD1発現
アトピー性皮膚炎患者組織における11 β HSD1発現を免疫組織学的染色で検討したところ、表皮肥厚が著明な病変部において、その発現が低下していた(図2)。

d)11 β HSD1発現は皮膚バリア機能に影響を及ぼすか?

以上の結果より、アトピー性皮膚炎に11 β HSD1発現が影響を与える事が推察された。11 β HSD1発現の低下が、バリア機能、TEWLに関与する可能性を考え、11 β HSD1阻害薬(500mM)をマウス皮膚に7日間外用し、TEWLを測定したところ、TEWLは11 β HSD1阻害薬群で軽度上昇する傾向にはあったが有意な上昇はみられなかった。バリアの指標の一つとなる経皮水分蒸発量(TEWL)は用いた3種類の石鹼すべてにおいて、無処置マウスや脱イオン蒸留水を塗布したマウスに比し、上昇していた。角質水分保持能もすべての石鹼において低下がみられた。ステロイド外用はSDSによるバリア機能障害を増幅したが、エタノールと差が見られず、大きな影響はあたえないと考えられた。*In vitro*において界面活性剤の成分であるSDSはIL1 β のケラチノサイトの産生を有意に上昇させた。(図3)

D.考察

症例数は少ないながら、新生児からの保湿剤によるスキンケア介入は児のその後のアレルギー疾患の発症率を低下させる可能性が示唆された。スキンケア介入は6ヶ月間と限られており、この期間がその後のアレルギーマーチの発症にどのくらいの影響を及ぼすかに興味をもたれた。その結果、2歳時でのアトピー性皮膚炎有病率は非介入群に比し介入群で低い結果となった。

さらなる追跡調査によって食物アレルギーのアウトグロウの経過を観察する必要があると考えられた。石鹼の使用に関しては、皮膚バリア機能を障害し、また界面活性剤成分のSDSがケラチノサイトからのIL1 β などを亢進させることより、適切な使用、洗浄法の指導が重要と考えられた。

E.結論

アトピー素因を有する児は乳児時期から保湿剤のスキンケアを行うことで、皮膚のバリア機能が保持される。アトピー性皮膚炎発症予防効果はさらなる情

報の集積が必要である。小児から成人にかけて、皮膚バリア機能のホメオスタシスを維持する機構も経年的に変化する可能性を示した。皮膚はストレス刺激に応じて活性型コルチゾールを産生する能力を有しており、11 β HSD1を介した皮膚自身の恒常性保持能力が存在する。11 β HSD1は皮膚恒常性維持能力を評価するマーカーの一つとなりうる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- 1) Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, **Murota H**, **Katayama I** Periostin Facilitates Skin Sclerosis via PI3K/Akt Dependent Mechanism in a Mouse Model of Scleroderma. *PLoS One*. 2012;7:e41994.
- 2) Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S, **Katayama I**. Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2012 ;67(3):207-9.
- 3) **Murota H**, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, **Katayama I**. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 ;130(3):671-682.e4.
- 4) Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, **Murota H**, **Katayama I**, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. *Exp Dermatol*. 2012 ;21(7):515-9
- 5) Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, **Katayama I**, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2012;21(5):331-
- 6) Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, 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*. 2012;122(2):722-32.
- 7) Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, **Katayama I**. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):219-30.
- 8) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, **Katayama I**. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol*. 2012 ;148(1):138-9.
- 9) 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*. 2011;108(46):18766-71.
- 10) 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. 2011 ;166(2):164-70.

- 11) Kitaba S, **Murota H**, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, **Katayama I** : Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 180:165-76.
- 12) 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.* 2011 Nov.12 [in press]
- 13) 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.* 2011 Oct 31. [in press]
- 14) Yamamoto T, **Katayama I**: Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. *Int J Rheumatol.* 2011 Oct 19. [in press]
- 15) 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.* 2011 Oct 18. [in press]
- 16) 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.* 2011;166(2):164-70. [in press]
- 17) 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.* 2011 Sep 29. [in press]
- 18) **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.* 2011;6(9):e25039
- 19) **Murota H**, **Katayama I**. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 ;11(5):428-37.
- 20) 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.* 2011; 21(4):631-2.
- 21) **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.* 2011 Aug 12;286(32):28303-11.
- 22) Murakami Y, Wataya-Kaneda M, **Terao M**, Azukizawa H, **Murota H**, Nakata Y, **Katayama I**: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of Erdheim-Chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol.* 2011 May;3(2):107-12.
- 23) 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.* 2011 Sep;60(3):397-400.
- 24) 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.* 2011 Sep;60(3):387-91.
- 25) **Murota H**, **Katayama I**: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol.* 2011 Aug;38(8):823-5.
- 26) **Terao M**, Nishida K, **Murota H**, **Katayama I**: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol.* 2011 Feb;38(2):179-84.
- 27) 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.* 2011;64(2):147-9.
- 28) 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*. 2011 Oct;165(4):912-6.
- 29) 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*. 2011 Sep 8. doi: 10.1038/gt. [Epub ahead of print]
- 30) Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, **Katayama I**: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol*. 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]
- 31) **Murota H**, **Katayama I**: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):428-37.
- 32) 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*. 2011 Jun 25. doi: [Epub ahead of print]
- 33) **Terao M**, Matsui S, **Katayama I**: Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate. *Dermatol Online J*. 2011 Apr 15;17(4):15.
- 34) Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, **Katayama I**, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB: Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+Foxp3 + regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1420-34.
- 35) 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: 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*. 2011 19;108(16):6609-14.
- 36) 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*. 2011 Apr 19;108(16):6597-602.
- 37) 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*. 2011 Jul;165(1):199-201.
- 38) 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*. 2011 Mar 1;186(5):2881-8.
- 39) **Katayama I**, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. Japanese Society of Allergology. 2011 Mar; 60(2):205-20
- (日本語論文)
- 1)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
- 2)片山一朗：アトピー性皮膚炎の病因．日本医師会雑誌，140（5）：978-982,2011
- 3)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）：945-958,2011
- 4)片山一朗：アレルギー性皮膚炎と診療ガイドライン．アレルギー，40：2011
- 5)片山一朗：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方．日本臨床皮膚科医会雑誌，28(5)：2011
- 6)片山一朗：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方．Asahi Medical 40(11):2011
- 7)片山一朗：序～「アトピー性皮膚炎の病態と治療アップデート」特集にあたって．アレルギー免疫,18（10）：9.2011
- 8)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

- 9)片山一朗：神経原性炎症の増幅のメカニズムとアトピー性皮膚炎,アレルギーと神経ペプチド,日本医学館,7,12,2011
- 10)片山一朗：皮膚バリア機能とアレルギー.アレルギーと神経ペプチド.日本医学館,7,28-31,2011
- 11)片山一朗：皮膚科からみた総合アレルギー医.アレルギー免疫,医薬ジャーナル社,18 (7) 34-41.2011
- 11) 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.
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) 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. 2011; 30 (1) : 1-7
- 15) 片山一朗: アトピー性皮膚炎の病因. 日本医師会雑誌. 2011; 140 (5) : 978-82
- 16)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. 2011; 140 (5) : 945-58
- 17) 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. 2011; 65 (1) : 83-92
- 18) 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. 2011; 18 (10) : 10-20

H.知的財産権の出願・登録状況

2.学会発表

- 1) 片山一朗、生体の恒常性とアレルギー. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012、5

表 1 : 新生児スキンケア介入、3歳時の追跡調査

	性別	体重(g)	栄養	FA発症	診断科	方法	内容	3歳時点	保湿剤使用 継続
1	male	3198	BM						+
2	female	2614	BM:PF=1:1	9ヶ月	アレルギー科	IgE	卵、乳、小麦、ピーナツ	消退	+
3	female	2986	BM						+
4	female	2240	BM						+
5	介入群 male	2882	BM:PF=1:1	6ヶ月	小児科	IgE	卵、小麦、バナナ	小麦除去中	+
6	female	2216	BM+PF						+
7	介入群 male	3330	BM	8ヶ月	小児科	IgE	小麦、卵、乳	3歳で消除去 解除	+
8	female	3250	BM						+
9	male	2510	BM						+
10	male	2566	BM						+
11	female	2638	BM:PF=9:1						+
12	female	2486	BM	7ヶ月	小児科アレルギー科	IgE	小麦、乳、卵、乳	小麦、卵、 乳除去中	-
13	female	3174	BM						-
14	female	3258	BM	6ヶ月	小児科アレルギー科	IgE負荷 テスト	卵、小麦、小児科アレルギー科、 ピーナツ、バナナ、エビ	エビ、バナ ナ除去中	+
15	非介入群 male	2494	BM:PF(MA-1)=1:1						-
16	female	2754	BM	1ヶ月	小児科	簡易血液 検査	卵、乳、エビ、小麦、 ソバ、小麦	鶏卵、乳製 品除去中	+
17	female	3124	BM						-
18	female	3416	BM						-
19	male	2916	BM						-
20	female	2406	PF						-
21	male	3244	BM:PF=1:1	2歳時	皮膚科	IgE	ピーナツ	ピーナツ除 去中	+

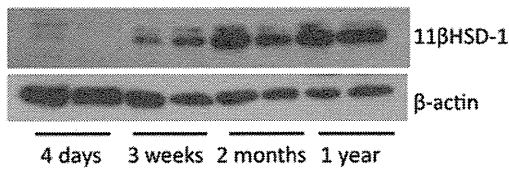


図 1 : マウスの生後の皮膚での11βHSD1発現推移。
Western blottingにて確認。生後4日から1年までを
観察した。

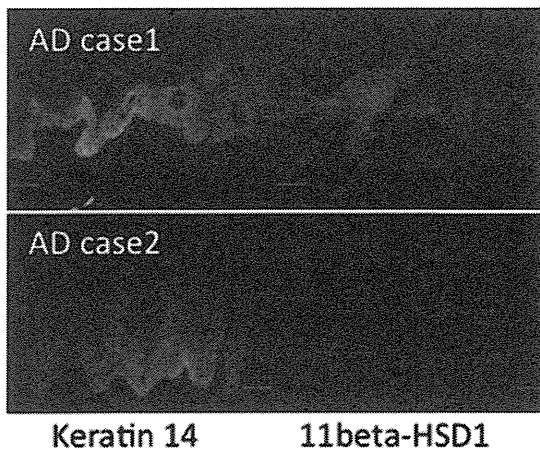
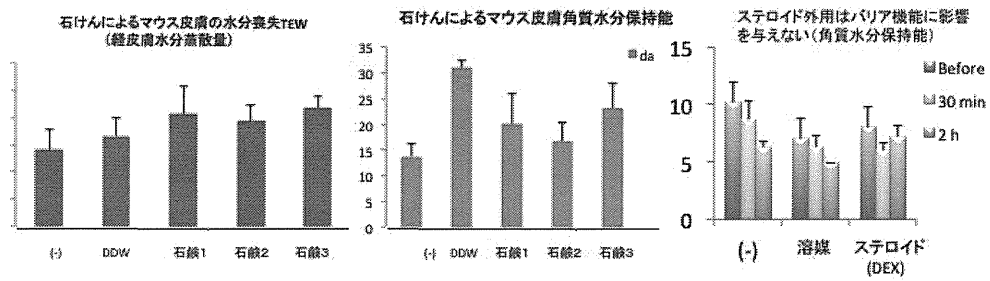


図 2 : アトピー性皮膚炎における11βHSD1の染色結
果。Case1は表皮肥厚の乏しいもの。Case2は表皮肥
厚著名な症例。

図3：石けんの使用皮膚のバリアを障害する。シャワーや入浴後のスキンケアが重要である



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
【免疫・アレルギー疾患等予防・治療研究事業】）
分担研究報告書

微量資料によるアレルギー特異的IgE抗体価測定方法の開発

研究分担者 木戸 博（徳島大学疾患酵素学研究センター応用酵素疾患代謝研究部門教授）
研究協力者 亀村 典生（徳島大学疾患酵素学研究センター応用酵素疾患代謝研究部門助教）
多田 仁美（徳島大学疾患酵素学研究センター応用酵素疾患代謝研究部門研究員）

研究要旨

従来、血液の抗原特異的IgE測定に使用されてきたImmunoCAPは、1項目の測定に必要とする検体量が多く患者の採血負担の大きいこと、測定感度が低く臍帯血の抗原特異的IgEの検出ができないこと、測定域が狭いこと等が問題となっていた。これらの問題を、アレルギーを高濃度にマイクロアレイ上に固定化できるDiamond-Like Carbon (DLC) アレルギーchipを使用することで解決できることが明らかとなった。具体的には、数マイクロリッターの微量血清で30アレルギーに対するIgE抗体価を一度に測定でき、ImmunoCAPに比べて約7-10倍の高感度化が達成され、従来測定困難とされていた臍帯血のアレルギー特異的IgE抗体価が測定可能となった。また、幅広い測定域で定量性が確保されることから、従来測定限界を超える検体を希釈再検していた問題が解消できた。以上より、微量採血による患者負担の軽減化、臍帯血から成人に至る検体を一元的に測定管理できることから、アレルギー疾患のモニター、治療過程の詳細な追跡が可能となった。

A. 研究目的

生後1ヶ月時の乳児湿疹がアレルギー疾患の発症に先行するとのエビデンスから、予防的なアトピー性皮膚炎の治療に関する研究が展開されている。アレルギーは抗原異物に対する生体の過剰な抗体反応の結果であることから、アレルギーの発症と治療に関連する血液中のアレルギー特異的IgE, IgA, IgG, IgG4レベルのモニターが重要である。特に臍帯血を含めて、乳幼児の抗体測定の場合、現行法のImmuniCAP、MSAT33の測定方法は、①測定に必要とする血液量が多く、乳幼児に負担となること、②測定域が狭く低濃度（感度不足）と高濃度の測定が困難である等の問題点が挙げられる。本研究では臍帯血や乳幼児の血液を対象に、上記の諸問題点を克服した低侵襲性・高感度アレルギー特異的IgE, IgA, IgG, IgG4の測定方法を確立し、その有用性を患児で検証する。

B. 研究方法

これまでに報告されている蛋白chipの中で、最も高密度に抗原を固定化して高感度化と幅広い定量域を実現したDiamond-Like Carbon (DLC)-chipに、約30種類のアレルギーを搭載したDLC アレルギーchipを開発して、本プロジェクトで用いた。この方法の採用により、IgE測定でUniCAPに比べ測定感度をアレルギーの種類による違いはあるものの、約7-10倍に上げることができた。これによりランセット等で耳朶や踵から採取した20-100 μ Lの微量血液で、抗原特異的IgE, IgA, IgG, IgG4のすべての定量測定と、アレルギーパターンプロファイリングが可能となった。本プロジェクトでは、この
DLCチップ

によるアレルギー特異的IgE測定方法の開発を検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、徳島大学医学部倫理委員会の承認を得た上で、対象者には研究内容を説明し、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

これまで多用されてきたImmunoCAPは、1アレルゲンの測定に必要とする血清量が50マイクロリッターと多く、新生児や乳幼児の検査では過度な負担となる。また乳幼児のアトピーや食物アレルギーの予防のために、臍帯血のアレルゲン特異的IgE抗体価を調査する必要があると考えているが、ImmunoCAPの測定限界0.35 Uaでは臍帯血の抗原特異的IgEの検出ができない。さらに測定限界上限の100 Ua以上（多くは70 Ua以上）の検体を、希釈測定しても測定値に整合性が出ない検体が多発することから、高濃度領域での定量性に信頼性が持てないこと等、測定域の狭さが問題となっている。IgE測定以外でも、アレルギーの治癒と共に徐々に増加するIgG4、IgAの定量が、検出感度不足で早期に検出できないこと等の問題挙げられる。

これらの各問題を、Diamond-Like Carbon (DLC) アレルゲン chipを使用して検証した。その結果、今回問題点として挙げられた全ての問題が、解決できる可能性が示された。DLCチップは、図1に示すようにガラス表面をDLC処理し、2.5 Å間隔にカルボキシル基を配置することで、現状では世界で最も高密度に蛋白質を固定化できるデバイスである。高密度にアレルゲンを固定化することで、微量検体、高感度測定、幅広い測定領域、多項目の同時測定、等が実現された¹⁾。

高感度測定が可能になったことにより、従来ImmunoCAPでは測定できなかった臍帯血の抗原特異的IgEの測定が図2に示すように可能となり、出生時のアレルギー準備状態が正確に把握され、アレルギー、アトピーへの進展を予防するための方法が、具体的なデータを基に考えることが可能となった²⁾。

また搭載している30アレルゲンに対する反応性を一度に見るアレルゲンプロファイルのパターンが得られることから、乳児湿疹からアレルギー疾患への変化をモニターしたり、治癒過程をモニターすることが可能となった。DLCアレルゲンchipは、上記の血液検体以外に、様々な体液、例えば唾液、涙液、腸管分泌液等でも抗原特異的IgAの測定が可能であることが示された⁵⁾。

D. 考察

DLC アレルゲンchipを使用することで、微量検体による患者負担の軽減、アレルゲン特異的IgE、IgA、IgG、IgG4測定の幅広い測定域を確保して、高感度化が実現された。特に感度不足のためにImmunoCAPでは測定できなかった臍帯血のIgEや、アレルギーの治癒と共に増加するIgG4、IgAの早期検出において、最適の検出法と考察した。さらに詳細なアレルゲンパターンプロファイリングが可能となり、アレルギー疾患推移のモニター、治癒過程のモニターが可能となった。

E. 結論

DLC アレルゲンchipは、20-100 μLの微量の血液で、臍帯血を含む血液中の抗原特異的IgEが高感度でしかも幅広い測定域で可能なことが証明され、アレルギーの発症と治癒過程のモニターに最適であると推定された。IgE以外にもIgA、IgG、IgG4の高感度定量が可能で、血液以外の様々な体液、例えば唾液、涙液、腸管分泌液等でも測定が可能であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki K, Hiyoshi M, Tada H, Bando M, Ichioka T, Kamemura N, and Kido H. Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other

immunoglobulins. Anal Chim Acta 706(2): 321-327, 2011.

Kamemura N, Tada H, Shimojo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M and Kido H. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly-sensitive new allergen microarray. J Allergy Clin Immunol 130(1): 113-121. 2012.

鈴木宏一、亀村典生、多田仁美、窪田賢司、澤淵貴子、木戸博、低侵襲性高感度マルチ抗原アレルギー診断チップの開発、アレルギーの臨床 32(430):553-557, 2012

木戸博、亀村典生、多田仁美、日吉峰麗、唾液を用いたアレルギー診断の新技术と今後の展望、BIO INDUSTRY 29(10):42-47, 2012.

Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T_H2. J Allergy Clin Immunol 2013 Feb;131(2):590-592.

木戸博、多田仁美、亀村典生、窪田賢司、鈴木宏一、Diamond-Like Carbon を用いた新規高感度アレルギーマイクロアレイの多項目抗原特異的 IgE 測定、20(1): 56-62, 2013.

2. 学会発表

亀村典生、多田仁美、河野陽一、下条直樹、森田慶紀、市岡隆男、鈴木宏一、窪田賢司、木戸博、臍帯血のアレルゲン特異抗体の検出と各種抗体の母子移行評価、第23回日本アレルギー学会春季臨床大会平成23年5月14日発表(幕張メッセ)

窪田賢司、亀村典生、多田仁美、鈴木宏一、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、木戸博、高感度マルチアレルゲン蛋白チップの開発、第23回日本アレルギー学会春季臨床大会平成23年5月14日発表(幕張メッセ)
亀村典生、多田仁美、河野陽一、下条直樹、森田慶紀、市岡隆男、鈴木宏一、窪田賢司、木戸博、臍帯血のアレルゲン特異抗体の高感度検出と各種抗体母子移行の評価、第84回日本生化学会大会平成23年9月24日発表(国立京都国際会館)

亀村典生、多田仁美、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、中村善久、鈴木宏一、窪田賢司、木戸博、多種類抗体対応・高感度マルチアレルゲン蛋白チップ開発、第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成23年11月12日発表(グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール)

窪田賢司、亀村典生、多田仁美、鈴木宏一、森田英明、大矢幸弘、市岡隆男、木戸博、臍帯血や乳幼児の微量血液検体を用いた高感度マルチアレルゲン蛋白チップの開発と実施例、第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成23年11月12日発表(グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール)

亀村典生、多田仁美、河野陽一、下条直樹、森田慶紀、鈴木宏一、窪田賢司、中瀬博、木戸博、食物抗原、吸入抗原の胎内感作の調査研究:高感度DLCチップによるIgE, IgA, IgG4, IgG動態、第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、平成24年5月12, 13日(大阪国際会議場)

亀村典生、多田仁美、下条直樹、森田慶紀、河野陽一、鈴木宏一、窪田賢司、木戸博、母体から胎児へのアレルゲン輸送経路の解明、第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成24年11月29, 30日(大阪国際会議場)

窪田賢司、亀村典生、森田英明、松本健治、大矢

幸弘、多田仁美、鈴木宏一、木戸博、高感度 DLC アレルゲンチップを用いた便中の抗原特異的 sIgA 測定法の検討、第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会、平成 24 年 11 月 29, 30 日 (大阪国際会議場)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特許第4660756号 ダイヤモンドチップへの蛋白

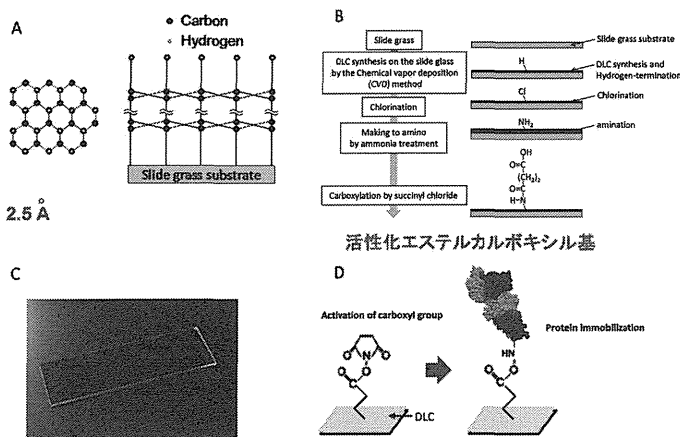


図 1. DLCチップによる高感度測定の概要

質/ペプチドの固定化方法 (登録日、平成23年1月14日)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

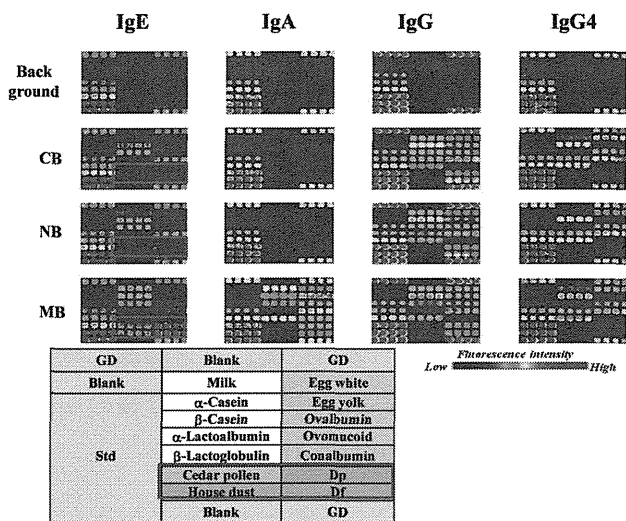


図2. DLC-Chipによる臍帯血、新生児血、母体血中の各種抗原に対する抗原特異的抗体の検出

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度(2011)

<雑誌>

研究代表者：斎藤博久、分担研究者：松本健治、大矢幸弘

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Futamura M, Ohya Y, Akashi M, Adachi Y, Oda jima H, Akiyama K, Akasawa A.	Age-related Prevalence of Allergic Diseases in Tokyo School children.	Allergol Int	60(4):	509-15.	2011
Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kur osaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong S J, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K.	Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations.	PLoS Genet	7(7):	e1002170.	2011

分担研究者：片山一朗

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitaba S, <u>Murota H</u> , Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, <u>Katayama I</u>	Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma.	Am J Pathol.	180	165-76	2012
Terao M, <u>Murota H</u> , Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate	PLoS One.	;6(9)	e25039	2011

E, <u>Katayama I</u>	target for promoting tissue repair.				
<u>Murota H, Katayama I</u>	Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies.	Curr Opin Allergy Clin Immunol.	11(5)	428-37	2011
Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, <u>Murota H</u> , Taniuchi N, <u>Katayama I</u> , 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
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, <u>Murota H</u> , Nakata Y, <u>Katayama I</u>	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
Murakami Y, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis.	Allergol Int.	60(3)	397-400	2011
Kitaba S, Matsui S, Imuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u>	Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis.	Allergol Int.	60(3)	387-91	2011
<u>Murota H, Katayama I</u>	Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment.	Dermatol.	38(8)	823-5	2011
Terao M, Nishida K, <u>Murota H</u> , <u>Katayama I</u> .	Clinical effect of tocotrienol on lichen and macular amyloidosis.	J Dermatol.	38(2)	179-84	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	2012
Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, S	Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoim	Clin Exp Immunol.	166(2)	164-70	2011

ano S, Nakagiri T, Oku mura M, Katayama I	munity: a newly described para neoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course.				
Ogata A, Umegaki N, <u>K</u> <u>atayama I</u> , Kumanogoh A, Tanaka T	Psoriatic arthritis in two patient s with an inadequate response t o treatment with tocilizumab.	Joint Bone S pine	79(1)	85-7	2012
Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, Ka taoka TR, Ikawa M, Toy ofuku T, <u>Katayama I</u> , K umanogoh A	Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of bas ophil-mediated immune respons es.	J Immunol.	186(5)	2881-8	2011
Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, A utenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Be rberich-Siebelt F, Lutz M B	Steady state migratory RelB+ l angerin +dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ D25+ F oxp3 +regulatory T cells.	Eur J Immun ol.	41(5)	1420-34	2011
Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Ko uro O	Japanese guideline for atopic d ermatitis.	Allergo l Int.	60(2)	205-20	2011
Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, Katayama I	A case of disseminated DLE c omplicated by atopic dermatitis and Sjögren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations.	Mod Rheumat ol.	21(1)	101-5	2011
<u>室田浩之</u> , <u>北場俊</u> , <u>片山</u> <u>一朗</u> 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 De rmatol Cutan Allergol.	5	103-14	2011
田村忠史、 <u>室田浩之</u> 、 <u>片山一朗</u>	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	32-6	2011
<u>片山一朗</u>	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 (1 0)	10-20	2011

分担研究者：木戸博

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
-------	---------	------	----	-----	-----

Suzuki K, Hiyoshi M, Tada H, Bando M, Ichioka T, Kamemura N and Kido H.	Allergen diagnosis microarray with high-density immobilization capacity using diamond-like carbon-coated chips for profiling allergen-specific IgE and other immunoglobulins.	Analytica Chimica Acta	706	321-327	2011
Kamemura N, Tada H, Shimijo N, Morita Y, Kohno Y, Ichioka T, Suzuki K, Kubota K, Hiyoshi M and Kido H.	Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly-sensitive new allergen microarray.	J Allergy Clin Immunol	30(1)	113-21	2012

平成24年度(2012)

<雑誌>

研究代表者：斎藤博久、分担研究者：松本健治、大矢幸弘

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis	Pediatr Dermatol	30(1)	17-22	2013
Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis	Pediatr Dermatol	30(1)	29-35	2013
Fujishima H, Satake Y, Okada N, Kawashima S, Matsumoto K, Saito H	Effects of diesel exhaust particles on primary cultured healthy human conjunctival epithelium	Ann Allergy Asthma Immunol	110(1)	39-43	2013
Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, Yamaguchi S, Suzukawa K, Nakanishi W, Oboki K, Kajiwara N, Ohno T, Ishii A, Komner H, Cua DJ, Suto H, Yoshimoto T, Iwakura Y,	Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma	J Immunol	189(7)	3641-3652	2012