

basophils-induced IgE-mediated chronic allergic inflammation. 2012 Annual Meeting of the European Society of Dermatological Research. 2012. 9.19-22. Venice, Italy

5. Natsuaki Y, Miyachi Y, Kabashima K. Dermal dendritic cells initiate the elicitation phase of contact hypersensitivity via immunological synapse formation. 2012 Annual Meeting of the European Society of Dermatological Research. 2012. 9.19-22. Venice, Italy
6. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. The role of basophils in skin Th2 response using a newly generated basophil-specific conditional depletion model. The 98th AAI Annual. San Francisco, May 2011
7. K Kabashima. Role of T cell subsets in the development of atopic dermatitis. LIAI Immunology Symposium, Tokyo, Dec. 2010
8. K Kabashima. Helper T cell subsets in atopic eczema. New Trends in Allergy VII and 6th Georg Rajka Symposium. In Munich, Germany, July 2010
9. K Kabashima. Recent advances in the mechanism of contact dermatitis. The 28th Annual meeting of the Korean Society for Contact Dermatitis and Skin. Seoul, Korea, June 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1
 接触皮膚炎反応は、BasTRECK Tg マウスにジフテリア毒素を投与して肥満細胞を除去することにより耳介腫脹、組織学的所見ともに減弱した

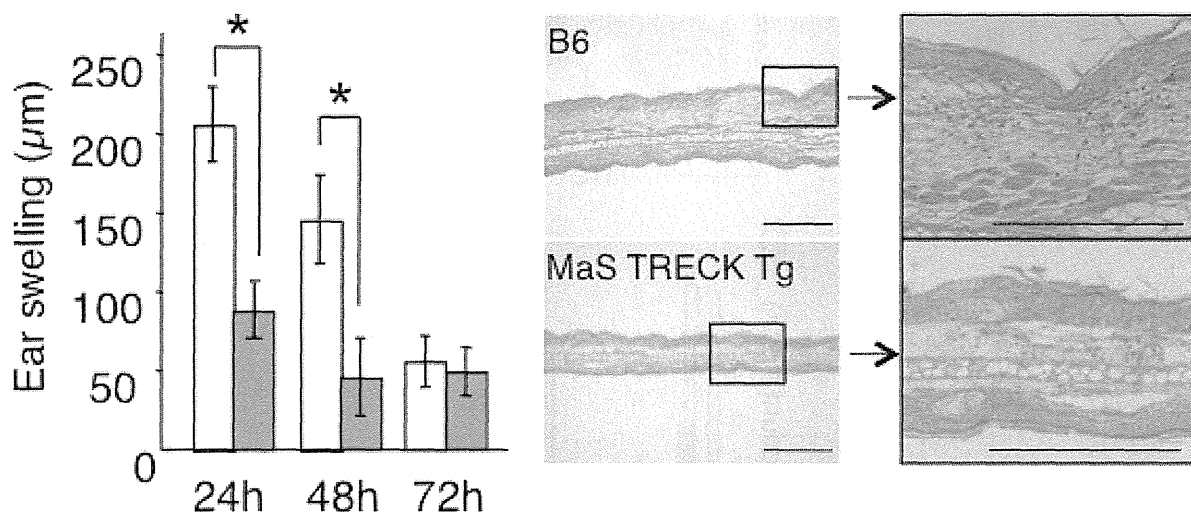


図2
 Mas TRECK マウスにおいてジフテリア毒素を投与することにより肥満細胞を欠損させると接触皮膚炎反応は減弱した。しかし、骨髄由来肥満細胞 (BMDC) を加える事により、接触皮膚炎反応は元のレベルに回復した。以上より、肥満細胞が接触皮膚炎の成立に重要な役割を果たしている事を示唆する。

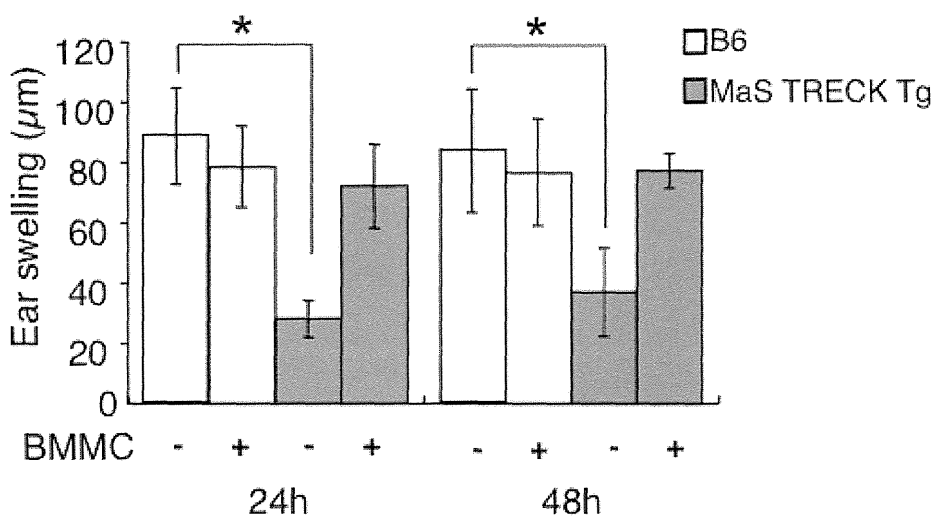


図3
 肥満細胞を除くことにより、ハプテン皮膚塗布後の所属リンパ節への皮膚ランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞の遊走 (A, B, C)、所属リンパ節におけるメモリー・エフェクターT細胞数 (D)、樹状細胞の co-stimulatory molecule の発現 (E, F) が減弱した。さらに、肥満細胞を除去したマウス由来の樹状細胞はT細胞の活性化能が減弱していた (G)。

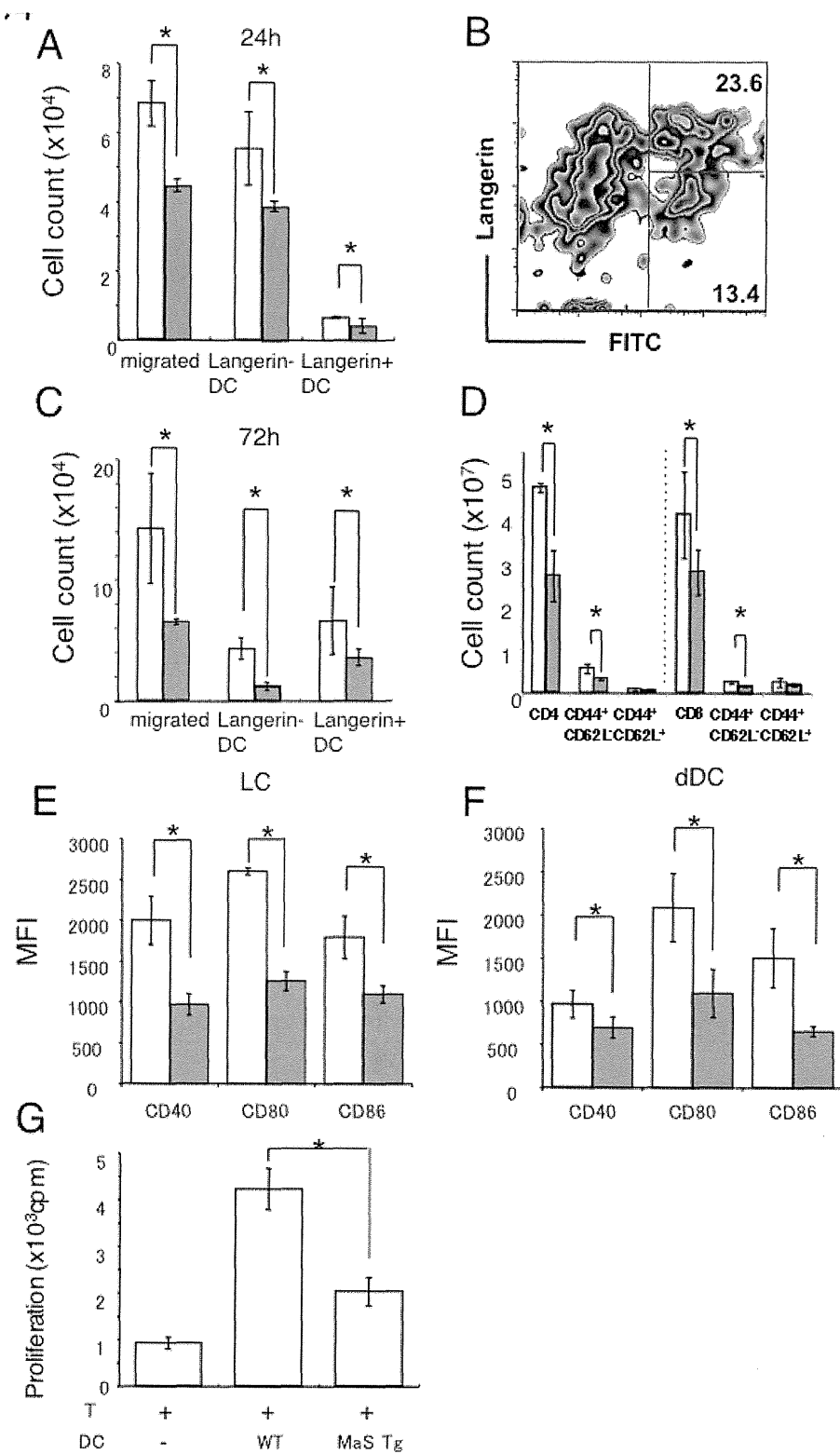


図 4

接触皮膚炎反応は、BasTRECK Tg マウスにジフテリアトキシンを投与して好塩基球を除去しても耳介腫脹に変化がなかった。

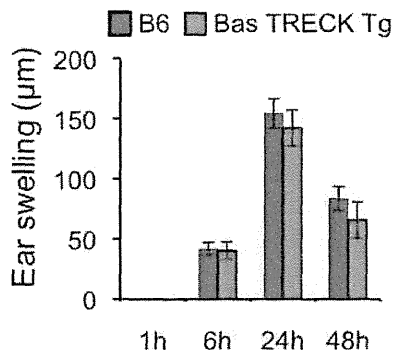


図 5

Bas TRECK マウスにハプテン反復塗布を行うと急性期の耳の主張が減弱する事が明らかとなった。

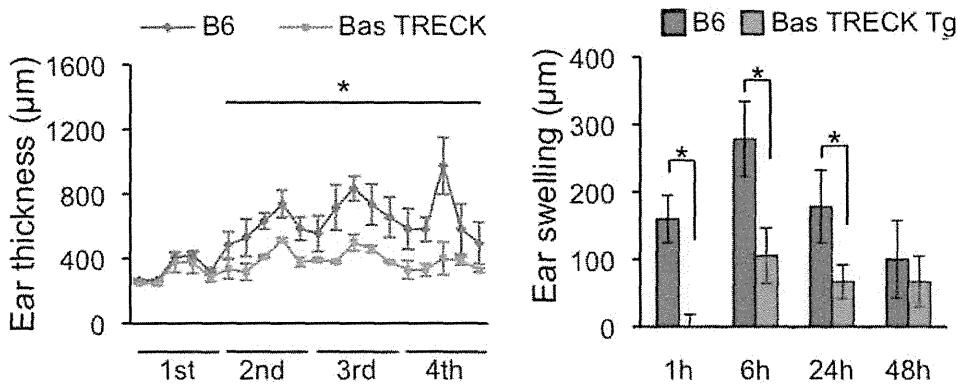


図 6

オボアルブミン (OVA) 誘発皮膚炎モデルでは皮膚炎に野生型マウスと好塩基球マウスの差が見られなかった。

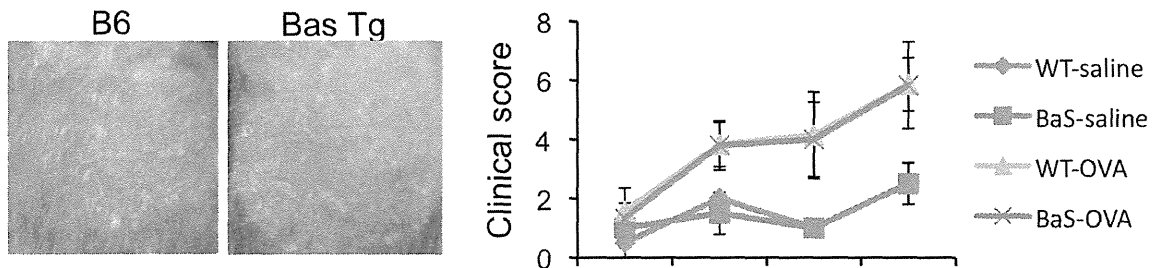


図 7

Campath1 抗体の投与により、制御性 T 細胞が除去される (A)。この状態で接触過敏反応を惹起すると耳介の腫脹が遷延する。

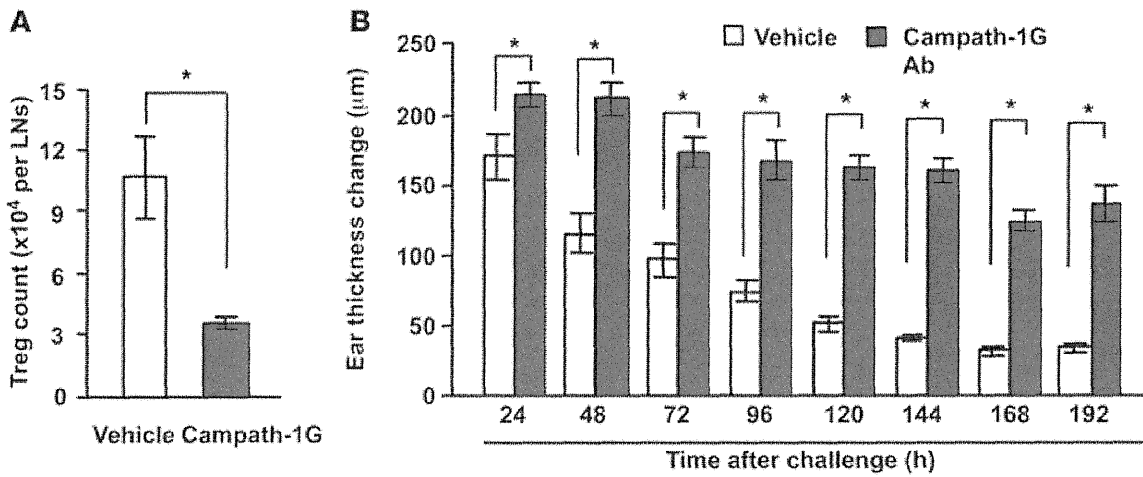


図 8

惹起相における皮内への浸潤 T 細胞を FACS を用いて検証した。CD4 陽性、CD8 陽性 T 細胞共に day 2 をピークとして皮内へ浸潤する。

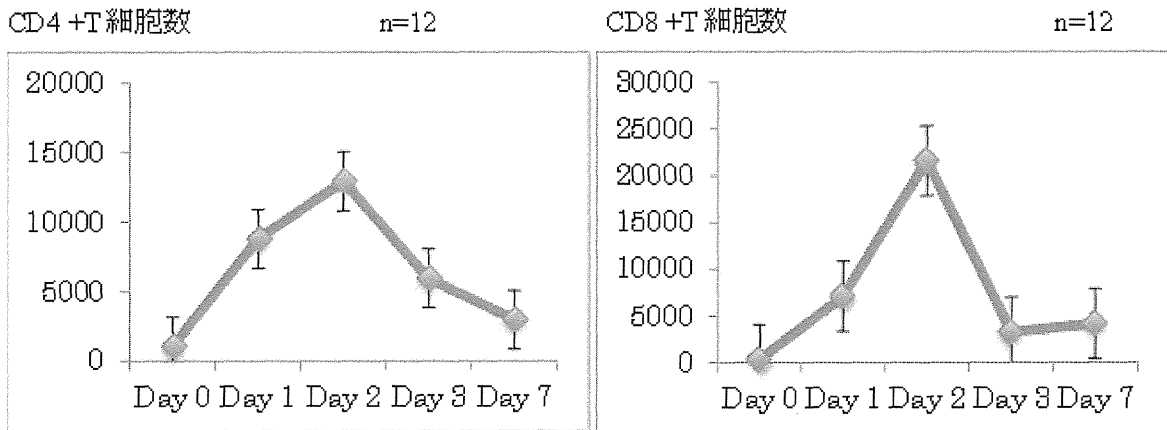
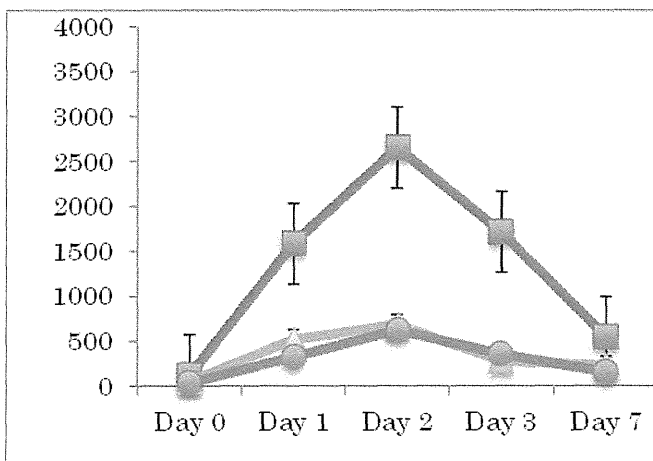


図 9

接触過敏反応惹起相における制御性 T 細胞の皮内浸潤。Helios 陽性の natural Treg が主流を占める。

■Helios+foxp3+ ▲Helios-foxp3+ ●Helios+foxp3- (CD4 gated) n=12



厚生労働科学研究補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)
分担研究報告書

分担課題：金属パッチテストを用いた金属アレルギー診断方法確立とその教育

分担研究者：松永 佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授

研究協力者：鈴木 加余子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 客員准教授
刈谷総合病院皮膚科 部長

矢上 晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 准教授

鶴田 京子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 准教授
藤田保健衛生大学坂分種報徳会病院皮膚科

伊佐見真実子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 助教
藤田保健衛生大学坂分種報徳会病院皮膚科

佐野 晶代 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 助教

田中 紅 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 助教

研究要旨

金属アレルギー診断において、パッチテスト (PT) より確実に安全な方法は現在の時点では他にない。しかし、これを精度よく施行し治療と生活指導に役立てるには検討すべきことが多い。金属アレルギーの疫学調査を2つ施行した。PTによりアレルギー性接触皮膚炎と診断した症例のうち、金属が関与したのは、装身具 4.3%，その他の金属 3.3%であった。また、ジャパニーズスタンダードアレルゲン 2008 の貼布による陽性率を調査したところ、トップは硫酸ニッケル、第3位が重クロム酸カリウム、第4位が塩化コバルト、第6位が塩化第二水銀、第12位が金チオ硫酸ナトリウムであった。水銀を含む殺菌剤であるチメロサルは第11位であった。これらの陽性率の年次推移を検討すると1993年から2009年までは徐々に減少していたが、2010年度は多くの金属が再び増加の傾向を示した。Visual Dermatology 誌 10 巻 11 号に分担研究者松永責任編集「最新・歯科と連携して治す皮膚疾患」の特集を組み、金属パッチテストについて分かりやすい解説書を作成することができた。本特集でPTの理論と実際、歯科金属アレルギーの対応、歯科金属からのイオン溶出と測定、金属アレルギーに配慮した歯科用補綴の選択とその問題点、金属アレルギーの免疫学 Up-to-date などを解説できた。皮膚科医への金属PTを含む皮膚アレルギーテストのハンズオンセミナーを全国規模で開催し、講義と実習を行い、教育実績をあげることができた。さらに、一般国民向けの金属アレルギーの啓発教育用 Q&A の作成を開始し、広く国民に情報を提供することを目的とした。

A. 研究目的

金属アレルギー診断において、パッチテスト (PT) より確実に安全な方法は他にない。しかし、これを精度よく施行し治療と生活指導に役立てるには検討すべきことが多い。そこで、研究の目的を以下のように設定した。

1. 金属アレルギー診断のための金属の PT の精度をあげる診断方法を検討する。
2. 金属 PT の方法を用いた金属アレルギー診断方法を皮膚科医に教育するシステムを作り実践する。
3. 金属アレルギーが関与する疾患のうち、歯

科医師と皮膚科医が連携すべき歯科金属アレルギーの診断方法を確立するためのシステムを改善普及させる。

4. 一般の国民に対する金属アレルギーの啓発教育用Q&Aを作成する。

B. 方法

1. 金属 PT 試料がどの程度経皮吸収されるのか、金属 P T 試料の適正について、市販診断薬の再検討を行った。
2. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会と共催で年 3 回の金属アレルギー診断のための教育 WS・セミナーを全国規模で行う。
3. 歯科医師と皮膚科医師の連携WSをさらに拡大する。
4. 歯科医師と皮膚科医師が連携すべき歯科金属アレルギーの診断方法をわかりやすく記載したパンフレットを作成する。
5. チタンのアレルギー試薬の国際的な研究に協力する。
6. 一般国民向けの金属アレルギーの啓発教育用 Q&A を作成する。

C. 研究結果

1. 金属 PT の陽性率が試料の中の決勝の大きさによって異なることが示唆された。
2. 平成 22 年 4 月から 1 年間に全国 77 施設から 923 例のパッチテスト・プリックテストによりアレルギー性背職皮膚炎と診断した症例が報告された。女性 787 例、男性 136 例であった。そのうち原因が装身具であったものは 4.3%、その他の金属であったものが 3.3%であった。
3. 平成 22 年 4 月から 1 年間の全国 75 施設 1879 例のジャパニーズスタンダード(JSA) 2008 貼布例の報告を集計した。男性 425 例、女性 1454 例であった。その陽性率のトップは硫酸ニッケルで 14.2%、第 3 位が重クロム酸カリウムで 8.3%、第 4 位が塩化コバルト 7.6%、第 6 位が塩化第二水銀で 5.7%、第 12 位が金チオ硫酸ナトリウムで 3.0%であった。水銀を含む殺菌剤であ

るチメロサルは第 11 位で 3.4%であった。

4. 平成 23 年 4 月から 1 年間の全国 81 施設 2227 例のジャパニーズスタンダードアレルギー(JSA) 2008 貼付例の報告を集計した。金属アレルギーの陽性率は、硫酸ニッケル 15.3%、重クロム酸ナトリウム 7.0%、塩化コバルト 8.8%、塩化第二水銀 6.1%、金チオ硫酸ナトリウム 4.5%であった。
5. Visual Dermatology 誌に「最新・歯科と連携して治す皮膚疾患」の特集を組んだ。
6. 皮膚科医・歯科医連携WS, 皮膚科医への皮膚アレルギーセミナーを企画した。
7. チタンについては藤田保健衛生大学では金属 PT を施行する際に titanium-IV-oxide0.1%pet、チタン粉末 20%pet, チタン錯体 0.157%aq を貼布し、平成 24 年 4 月から T.R.U.E. Test のチタン PT の試作品 3 濃度を貼布し、PT を行った。チタン合金のインプラントを挿入する前および一定期間後、あるいは不具合のある症例に対し実施した。
8. 一般国民向けの金属 Q&A については、質問事項を設定した。

D. 考察

1. 金属 PT の陽性率が試料により異なることから、ワセリン機材の試料全てを検討する必要がある。
2. ジャパニーズスタンダード貼付例の報告結果から、陽性率の年次推移を検討した結果、1993 年から 2009 年まではジョジョに減少していたが、2010 年度は多くの金属が再び増加の傾向を示した。
3. Visual Dermatology 誌に「最新・歯科と連携して治す皮膚疾患」の特集を組み、PT の理論と実際、歯科金属アレルギーの対応、歯科金属からのイオン溶出と測定、金属アレルギーに配慮した歯科用補綴の選択とその問題点、金属アレルギーの免疫学 Up-to-date などを解説することにより、皮膚科と歯科の連携強化に貢献することが

できた。

4. 皮膚科医・歯科医連携WS、皮膚科医への皮膚アレルギーセミナーは、平成23年度は沖縄、仙台で、平成24年度は小倉、千葉で開催した。
5. 藤田保健衛生大学におけるチタンPTについて、いずれのチタン試料においても未だにアレルギー反応を認めていない。
6. 一般国民向けの金属アレルギーQ&Aについて、現在回答を作成中である。

E. 結論

金属アレルギーの疫学調査を細かく実施することで、過去20年間の陽性率の年次推移を把握することができた。この結果を踏まえ、今後の注意喚起や国民全体に向けての情報発信の具体化を進める必要が考えられた。

また、金属アレルギーを深く理解し、正しい治療を行うためには、皮膚科と歯科の連携が必要であり、そのための礎を築けたものと考えている。

チタンアレルギーの検出に向けたチタンPTの試料について、更なる研究・開発が必要である。

一般国民向けの金属アレルギーQ&A集の作成を早急に進め、広く情報発信することが必要である。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K. Increased hydrophobicity in *Malassezia* species correlates with increased proinflammatory cytokine expression in human keratinocytes. *Med Mycol*. 50 (8): 802-810, 2012
2. Inoue Y, Hasegawa S, Yamada T, Date Y,

Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K, Akamatsu H. Bimodal effect of retinoic acid on melanocyte differentiation identified by time-dependent analysis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 25 (3): 299-311, 2012

3. Suzuki K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol. *Contact Dermatitis*. 66(1): 51-52, 2012
4. Akaza N, Akamatsu H, Kishi M, Mizutani H, Nakata S, Matsunaga K. Normal human epidermal keratinocytes react differently than HaCaT keratinocyte cell line on exposure to *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol* 2011 May; 38 (5): 499-502.
5. 鈴木加余子, 松永佳世子. パッチテストアレルギーに関するアンケート 2010. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology* (1882-0123) 5 巻 2 号 Page 91-102 (2011.04).
6. Sasaki R, Suzuki K, Hayashi T, Inasaka H, Mtsunaga K. Improvement of Chelitis granulomatosa after Dental Treatment. *Case Rep Dermatol*. 2011; 3: 151-154.
7. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Mtsunaga K. Allergic Contact Dermatitis from Carmine in Cosmetic Blush. *Dermatitis* Vol 22, No 6 (November/December); 2011: 348-349.
8. Suzuki K, Yagami A, Mtsunaga K. Allergic Contact Dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol. *Contact Dermatitis*; 66: 46-52

2) 総説論文・著書

1. 鶴田京子, 松永佳世子 金属アレルギーと掌蹠膿疱症 *Visual Dermatology* 11 巻 10 号 1052-1054, 2012

2. 鈴木 加余子, 矢上 晶子, 松永 佳世子 新しい検査法と診断法 ジャパニーズスタンダードアレルゲンの陽性率 **臨床皮膚科** 66 巻 5 号 64-69, 2012
3. 矢上 晶子, 松永 佳世子 これだけは知っておきたい接触皮膚炎の基礎知識 パッチテストの基本手技と解釈 **医学のあゆみ** 240 巻 4 号 321-326, 2012
4. 矢上晶子, 松永佳世子: パッチテストの基本手技と解釈.医学のあゆみ. Vol.240 No.4:321-326.
5. 矢上晶子, 松永佳世子: 既成パッチテストテープはどこまで使えるか. What's new in 皮膚科 2012-2013;46-47.

2. 学会発表

国外学会

1. Kayoko Matsunga : Valuable 10 years experiences in Japan - setup and prevail the guideline. World Congress of Dermatology in Seoul South Korea 2011.
2. Kayoko Matsunga : OUTBREAK OF IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY TO HYDROLYZED WHEAT PROTEINS IN 'CHA-NO-SHIZUKU'. World Congress of Dermatology in Seoul South Korea 2011.
3. Kayoko Matsunga : COSMETIC DERMATITIS IN RECENT YEARS IN JAPAN. The11th APEODS & The 3rd CODFICTION in Chandigarh(INDIA).
4. Kayoko Matsunga : OUTBREAK OF IMMEDIATE HYPERSENSITIVITY TO HYDROLYZED WHEAT PROTEINS IN 'CHA-NO-SHIZUKU'. The11th APEODS & The 3rd CODFICTION in Chandigarh (INDIA).

国内学会

1. 西村景子、伊佐見真実子、矢上晶子、高橋正幸、三和拓人、森田雄介、小林東、佐野晶代、古田加奈子、美浦麻衣子、鈴木加余子、松永佳世子: 化粧品による接

触皮膚炎を疑いパッチテストを行った症例 2010年のまとめ. 第36回日本香粧品学会.

2. 松永佳世子: 楽しくパッチテストをやってみよう. 札幌市皮膚科医会総会.
3. 松永佳世子: 「プリックテスト、パッチテストの実際とその適応となる疾患」について. 第5回相模原アレルギーセミナー
4. 松永佳世子: 職場で注意が必要な皮膚アレルギーの知識と対策. 平成23年度日本産業衛生学会東海地方会
5. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的特徴. LATEX ALLERGY OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会
6. 松永佳世子: ラテックスアレルギーについて正しい知識が得られたか?. LATEX ALLERGY OAS フォーラム 2011 第16回ラテックスアレルギー研究会
7. 西和歌子、沼田茂樹、西村景子、佐野晶代、矢上晶子、松永佳世子: アルメタ軟膏 R によるアレルギー性接触皮膚炎の1例. 第38回藤田保健衛生大学アレルギー勉強会.
8. 矢上晶子、佐野晶代、西村景子、小林東、森田雄介、廣川景子、松永佳世子. 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的検討. 第37回藤田保健衛生大学アレルギー勉強会
9. 松永佳世子: 接触皮膚炎 up-to-date. 浦安皮膚臨床懇話会学術講演会.
10. 松永佳世子: パッチテスト試薬 2011 共同研究中間報告. 第41回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会: 共同シンポジウム
11. 矢上晶子、佐野晶代、西村景子、森田雄介、松永佳世子: Hevb6(プロヘベイン)により感作された職業性ラテックスアレルギーの1例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会

12. 太田理会、西村景子、佐野晶代、岩田洋平、矢上晶子、松永佳世子：納豆（発行大豆）により遅発性アレルギーの一例。第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会
13. 松永佳世子：女性であることを 10 倍楽しむには！～実際の診療現場において～。第 6 回 BMW 研究会。
14. 松永佳世子：最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレ

ルギー,接触皮膚炎 2010 の動向-. 第 18 回岐阜アレルギー疾患研究会。

15. 松永佳世子：思いもよらぬ接触皮膚炎の原因。第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会。

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	掲載
1	Nakayama M, Kurokawa K, Nakamura K, Lee BL, Sekimizu K, Kubagawa H, Hiramatsu K, Yagita H, Okumura K, Takai T, Underhill DM, Aderem A, Ogasawara K.	Inhibitory receptor paired Ig-like receptor B is exploited by <i>Staphylococcus aureus</i> for virulence.	J. Immunol.	189 (12)	5903-5911	2012	
2	Nakayama M, Takeda K, Kawano M, Takai T, Ishii N, and Ogasawara K.	Natural Killer (NK)-dendritic cell interactions generate MHC Class II-dressed NK cells that regulate CD4+ T cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	108	18360-183 65	2011	*
3	Kojima Y, Nakayama M, Nishina T, Nakano H, Koyanagi M, Takeda K, Okumura K, Yagita H.	Importin b1 protein-mediated nuclear localization of death receptor 5 (DR5) limits DR5/tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced cell death of human tumor cells.	J. Biol. Chem.	286	43383-433 93	2011	
4	Takeda K, Nakayama M, Sakaki M, Hayakawa Y, Imawari M, Ogasawara K, Okumura K, Smyth MJ.	IFN- γ production by lung NK cells is critical for the natural resistance to pulmonary metastasis of B16 melanoma in mice.	J. Leukoc. Biol.	90	777-785	2011	
5	Fujii Y, Kitaura K, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Kumagai K,	Immune-related gene expression profile in laboratory common marmosets assessed by an accurate quantitative	PLoS One.	8 (2)	e56296	2013	

	Kametani Y, Shiina T, Takabayashi S, Katoh H, Hamada Y, Kurane I, Suzuki R.	real-time PCR using selected reference genes.					
6	Wake M, Hamada Y, Kumagai K, Tanaka N, Ikeda Y, Nakatani Y, Suzuki R, Fukui N.	Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints affected by synovial chondromatosis.	Br J Oral Maxillofac Surg.	51 (2)	164-9	2013	
7	Kobayashi H, Kumagai k, Gotoh A, Eguchi T, Yamada H, Hamada Y, Suzuki S, Suzuki R.	Upregulation of epidermal growth factor receptor 4 in oral leukoplakia.	Int J Oral Sci	In press		2013	
8	Kitaura K, Fujii Y, Matsutani T, Shirai K, Suzuki S, Takasaki T, Shimada S, Kametani Y, Shiina T, Takabayashi S, Katoh H, Ogasawara K, Kurane I, Suzuki R.	A new method for quantitative analysis of the T cell receptor V region repertoires in healthy common marmosets by microplate hybridization assay.	J Immunol Methods.	384	81-91	2012	
9	Yamada H, Hamada Y, Fujihara H, Fukami K, Mishima K, Nakaoka K, Kumagai K, Imamura E.	Solitary fibrous tumor of the buccal space resected in combination with coronoidectomy.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.	114 (1)	9-14	2012	
10	Kitaura K, Fujii Y, Hayasaka D, Matsutani T, Shirai K, Nagata N, Lim CK, Suzuki S, Takasaki T, Suzuki	High clonality of virus-specific T lymphocytes defined by TCR usage in the brains of mice infected with West Nile virus.	J Immunol.	187 (8)	3919-30	2011	*

	R, Kurane I.						
11	Kurane I, Matsutani T, Suzuki R, Takasaki T, Kalayanarooj S, Green S, Rothman AL, Ennis FA.	T-cell responses to dengue virus in humans.	Trop Med Health.	4	45-51	2011	
12	Fujii Y, Hayasaka D, Kitaura K, Takasaki T, Suzuki R, Kurane I.	T-Cell Clones Expressing Different T-Cell Receptors Accumulate in the Brains of Dying and Surviving Mice After Peripheral Infection with Far Eastern Strain of Tick-Borne Encephalitis Virus.	Viral Immunol.	24 (4)	291-302	2011	
13	Kumagai K, Horikawa T, Gotoh A, Yamane S, Yamada H, Kobayashi H, Hamada Y, Suzuki R.	Up-regulation of EGF receptor in keratinocytes and its ligands in infiltrating lymphocytes in the lesions of oral lichen planus.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.	110 (6)	748-54	2010	
14	Kumagai K, Hamada Y, Gotoh A, Kobayashi H, Kawaguchi K, Horie A, Yamada H, Suzuki R.	Evidence for the changes of antitumor immune response during lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.	110 (3)	341-50	2010	
15	Kumagai K, Hamada Y, A. Holmlund, Gotoh A, Nakaoka K, Arai Go, Yamane S, Suzuki R.	The levels of vascular endothelial growth factor in the synovial fluid correlated with the severity of arthroscopically observed synovitis and clinical outcome after temporomandibular joint irrigation in patients with chronic closed lock.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.	109 (2)	185-90	2010	
16	Hu WW, Fang Q, Xu ZH, Yan HJ, He P, Zhong K, Fan	Chronic H1-Antihistamine Treatment Increases Seizure Susceptibility After	CNS Neurosci. Ther.	18	683-690	2012	

	YY, Yang Y, Zhang XN, Zhang CY, Ohtsu H, Xu TL, Chen Z.	Withdrawal by Impairing Glutamine Synthetase.					
17	Matsushita, A. Seike, M. Okawa, H. Kadawaki, Y. Ohtsu, H.	Advantages of histamine H4 receptor antagonist usage with H1 receptor antagonist for the treatment of murine allergic contact dermatitis	Exp Dermatol	21	714-715	2012	*
18	Chepkova, A. Yanovsky, E. Parmentier, R. Ohtsu, H. Haas, H. L. Lin, J. S. Sergeeva, O. A.	Histamine Receptor Expression, Hippocampal Plasticity and Ammonia in Histidine Decarboxylase Knockout Mice.	Cell Mol Neurobiol	32	17-25	2012	
19	He, G. Hu, J. Li, T. Ma, X. Meng, J. Jia, M. Lu, J. Ohtsu, H. Chen, Z. Luo, X.	The arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia.	Mol Med	18	1-9	2012	
20	Ohtsu, H.	Pathophysiologic Role of Histamine; Evidence Clarified by Histidine Decarboxylase Gene Knockout Mice.	Int Arch Allergy Immunol (minireview)	158	2-6	2012	
21	Nijjima-Yaoita, F. Tsuchiya, M. Ohtsu, H. Yanai, K. Sugawara, S. Endo, Y. Tadano, T.	Roles of Histamine in Exercise-Induced Fatigue: Favouring Endurance and Protecting Against Exhaustion.	Biol Pharm Bull	35	91-97	2012	
22	Krusong, K. Ercan-Sencicek, A. G. Xu, M. Ohtsu, H. Anderson, G. M. State, M. W. Pittenger, C.	High levels of histidine decarboxylase in the striatum of mice and rats.	Neurosci Lett.	495	110-114	2011	
23	Tanaka, R. Goi, Y. Ishihara, K. Ueda, K. Narushima, T. Ohtsu, H. Hiratsuka, M.	Enhancement of nickel elution by lipopolysaccharide-induced inflammation.	J Dermatol	62	50-57	2011	

	Hirasawa, N.						
24	Wang, K. Y. Tanimoto, A. Guo, X. Yamada, S. Shimajiri, S. Murata, Y. Ding, Y. Tsutsui, M. Kato, S. Watanabe, T. Ohtsu, H. Hirano, K. Kohno, K. Sasaguri, Y.	Histamine deficiency decreases atherosclerosis and inflammatory response in ApoE-KO mice independently on serum cholesterol level.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	31	800-807	2011	
25	Fan, Y. Y. Hu, W. W. Dai, H. B. Zhang, J. X. Zhang, L. Y. He, P. Shen, Y. Ohtsu, H. Wei, E. Q. Chen, Z.	Activation of the central histaminergic system is involved in hypoxia-induced stroke tolerance in adult mice.	J Cereb Blood Flow Metab.	31	305-314	2011	
26	Tanaka, R. Goi, Y. Ishihara, K. Ueda, K. Narushima, T. Ohtsu, H. Hiratsuka, M. Hirasawa, N.	Assessment of the release of nickel from biomaterials in vivo and in vitro: enhancement by lipopolysaccharide.	Inflam. Regene	31	302-306	2011	
27	Shen, Y. He, P. Fan, Y. Y. Zhang, J. X. Yan, H. J. Hu, W. W. Ohtsu, H. Chen, Z.	Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knock-out mice through reducing glutamate excitotoxicity.	Free Radic Biol Med.	48	727-735	2010	
28	Gong, Y. X. Shou, W. T. Feng, B. Zhang, W. P. Wang, H. J. Ohtsu, H. Chen, Z.	Ameliorating effect of histamine on impairment of cued fear extinction induced by morphine withdrawal in histidine decarboxylase gene knockout mice.	Acta Pharmacol Sin	31	1431-1437	2010	
29	Hirasawa, N. Goi, Y. Tanaka, R. Ishihara, K. Ohtsu, H. Ohuchi, K.	Involvement of prostaglandins and histamine in nickel wire-induced acute inflammation in mice.	J Biomed Mater Res A	95	1306-1311	2010	

30	Seike, M. Furuya, K. Omura, M. Hamada-Watanabe, K. Matsushita, A. Ohtsu, H.	Histamine H4 receptor antagonist ameliorates chronic allergic contact dermatitis induced by repeated challenge.	Allergy	65	319-326	2010	
31	Ohsawa, Y., Hirasawa, N.	The antagonism of histamine H1 and H4 receptors ameliorates chronic allergic dermatitis via anti-pruritic and anti-inflammatory effects in Nc/Nga mice.	Allergy	67	1014-1022	2012	*
32	Satou, N., Ishihara, K., Hiratsuka, M., Tanaka, H., Endo, Y., Saito, S., Iwatate, Y., Leonard, W.J., Hirasawa, N.	Induction of thymic stromal lymphopoietin production by xylene and exacerbation of picryl chloride-induced allergic inflammation in mice.	Int. Arch. Allergy Immunol.	157	194-201	2012	
33	Mizuno, N., Suzuki, T., Hirasawa, N., Nakahata, N.	Hetero-oligomerization between adenosine A1 and thromboxane A2 receptors affects cellular signal transduction on stimulation with high and low concentrations of agonists for both receptors.	Eur. J. Pharmacol.	677	5 - 14	2012	
34	Tanaka, R., Goi, Y., Ishihara, K., Ueda, K., Narushima, T., Ohtsu, H., Hiratsuka, M., Hirasawa, N.	Enhancement of nickel elution by lipopolysaccharide-induced inflammation.	J. Derm. Sci.	62	50-57	2011	
35	Tanaka, R., Goi, Y., Ishihara, K., Ueda, K., Narushima, T., Ohtsu, H., Ohuchi, K., Hiratsuka, M., Hirasawa, N.	Assessment of the release of nickel from biomaterials in vivo and in vitro: enhancement by lipopolysaccharide.	Inflam. Regene.	31	302-306	2011	
36	Sato, N., Ishihara, K., Hiratsuka, M.,	Induction of thymic stromal lymphopoietin by chemical	Inflam. Regene.	31	184-188	2011	

	Hirasawa, N.	compounds in vivo and exacerbation of allergy.					
37	Hong, J., Aoyama, S., Hirasawa, N, Zee, O., Ishihara, K., Hashida, C., Kimura, M., Seyama, T., Ohuchi, K.	Suppression of intracellular calcium levels and inhibition of degranulation in RBL-2H3 mast cells by the sesquiterpene lactone parthenolide.	Planta Medica	77	252-256	2011	
38	Tamaki, Y., Honda, M., Muroi, Y., Arai, T., Sugimura, H., Matsubara, Y., Kanno, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N, Hiratsuka, M.	Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 gene in Japanese individuals.	Drug Metabolism & Pharmacokinetics	26	544-547	2011	
39	Tamaki, Y., Arai, T., Sugimura, H., Sasaki, T., Honda, M., Muroi, Y., Matsubara, Y., Kanno, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M.	Association between Cancer Risk and Drug Metabolizing Enzyme Gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) Polymorphisms in Japanese Cases of Lung Cancer.	Drug Metabolism & Pharmacokinetics	26	516-522	2011	
40	Honda, M., Muroi, Y., Tamaki, Y., Saigusa, D., Suzuki, N., Tomioka, Y., Matsubara Y., Oda, A., Hirasawa, N., Hiratsuka, M.	Functional characterization of CYP2B6 allelic variants in demethylation of anti-malarial artemethete.	Drug Metab. Dispos.	39	1860-1865	2011	
41	Ishihara, K., Okuyama, S., Kumano, S., Iida, K., Hamana, H., Murakoshi, M., Kobayashi, T., Usami, S., Ikeda, K,	Salicylate restores transport function and anion exchanger activity of missense pendrin mutations.	Hearing Research	270	110-118	2010	

	Haga, Y., Tsumoto, K., Nakamura, H., Hirasawa, N., Wada, H.						
42	Kudo, M., Sasaki, T., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M.	Kinetic of 6-thioxanthine metabolism by allelic variants of xanthine oxidase.	Drug Metabo. Pharmacokinetic.	25	361-366	2010	
43	Kudo, M., Sasaki, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M.	Functional characterization of genetic polymorphisms identified in the promoter region of the xanthine oxidase gene.	Drug Metabo. Pharmacokinetic.	25	599-604	2010	
44	Watanabe, T., Sakuyama, K., Sasaki, T., Ishii, Y., Ishikawa, M., Hirasawa, N., Hiratsuka, M.	Functional characterization of 26 CYP2B6 allelic variants (CYP2B6.2-CYP2B6.28, except CYP2B6.22).	Pharmacogenetic. Genom.	20	459-462	2010	
45	Hirasawa, N., Goi, Y., Tanaka, R., Ishihara, K., Ohtsu, H., Ohuchi, K.	Involvement of prostaglandins and histamine in Nickel wire-induced acute inflammation in mice.	J. Biomedical Materials Research A	93	1306-1311	2010	
46	McGill N-K, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V:	HTLV-1 Associated Infective Dermatitis: Updates on the Pathogenesis.	Exp Dermatol.	21	815-821	2012	
47	Fukamizu H, Fujiwara M, Kim T, Matsushita Y, Tokura Y:	Development of three-microneedle device for hypodermic drug delivery and clinical application.	Plast Reconstr Surg.	130	451-455	2012	
48	Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura	A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible immunological state of the intrinsic type.	J Dermatol Sci.	67	37-43	2012	

	T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y:						
49	Atarashi K, Takano M, Kato S, Kuma H, Nakanishi M, Tokura Y:	Addition of UVA absorber butyl methoxy dibenzoylmethane topical ketoprofen formulation reduces ketoprofen photoallergic reaction.	J Photochem Photobiol B.	113	56-62	2012	
50	Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y:	Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma.	Clin Cancer Res.	18	3772-3779	2012	
51	Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinoshita S, Tokura Y, Katoh N:	Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis.	Am J Pathol .	181	2217-2224	2012	
52	Nagase H, Nakachi Y, Ishida K, Kiniwa M, Takeuchi S, Katayama I, Matsumoto Y, Furukawa F, Morizane S, Kaneko S, Tokura Y, Takenaka M, Hatano Y, Miyachi Y:	IL-4 and IL-12 Polymorphisms are Associated with Response to Suplatast Tosilate, a Th2 Cytokine Inhibitor, in Patients with Atopic Dermatitis.	Open Dermatol J.	6	42-50	2012	
53	Kasuya A, Fujiyama T, Shirahama S, Hashizume H, Tokura Y:	Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma.	Eur J Dermatol .	22	272-273	2012	
54	Sugita K, Kabashima K,	Characterization of Peripheral Natural Killer	Acta Derm Venereol .	92	83-84	2012	