

201229020A

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）

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古江 増隆

平成25（2013）年3月

目 次

I. 総括研究報告書(平成24年度)

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究 -----1
研究代表者 古江増隆

II. 分担研究報告書(平成24年度)

バリア機能破綻に起因するアトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムの解明—知覚神経と
表皮ケラチノサイトの相互作用の観点から— ----- 11
研究分担者 高森建二
研究協力者 富永光俊、加茂敦子

アトピー性皮膚炎のかゆみに影響する各種パラメータの解析—治療前後の比較について— 15
研究分担者 相馬良直
研究協力者 川上民裕、京谷樹子

アトピー性皮膚炎における汗アレルギーの解析と有効性の高いスキンケア方法の開発 ----- 17
研究分担者 秀 道広

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析とアトピー性皮膚炎が睡眠や就労に
与える影響に関する研究 ----- 20
研究分担者 佐伯秀久
研究協力者 石地尚興、石氏陽三、堀田健人、佐藤純子、東福有佳里

アトピー性皮膚炎のかゆみと相関する生理活性物質の同定及び
日常生活におけるかゆみ対策の気づきと実践 ----- 23
研究分担者 菅谷 誠

マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と治療戦略の構築 -----	25
研究分担者 稲垣直樹	
研究協力者 田中宏幸、山下弘高	
小児アトピー性皮膚炎に対するproactive 治療に関する研究 -----	28
研究分担者 大矢幸弘	
研究協力者 樺島重憲、中里純子、世間瀬基樹、山本貴和子、成田雅美	
ケラチノサイトから産生される炎症性サイトカインとAA代謝産物の役割についての研究-----	31
研究分担者 浜崎雄平	
研究協力者 山本修一、谷口一登	
アトピー性皮膚炎のかゆみの発症機序と治療に関する研究	
樹状細胞の病態への役割に関する研究 -----	33
研究分担者 中村晃一郎	
研究協力者 滝口光次郎、宮野恭平	
アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析 -----	35
研究分担者 玉利真由美	
研究協力者 広田朝光	
痒み・掻破行動と皮膚炎増悪メカニズムに関するアトピーモデルを用いた研究-----	38
研究分担者 竹内 聡	
研究協力者 古江増隆、江崎仁一	
脊髄内痒み神経の同定に関する研究及び石垣島コホート研究-----	39
研究分担者 古江増隆	
研究協力者 竹内聡、蜂須賀淳一、江崎仁一、三雲亜矢子	
本土・琉球クラスターにおけるアトピー関連遺伝子の探索に関する研究-----	40
研究分担者 古江増隆	
研究協力者 竹内聡、林純、古庄憲浩、玉利真由美、広田朝光、天谷雅行、海老原全 工藤純、佐伯秀久	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 43

平成24年度 総括研究報告書

アトピー性皮膚炎の発症・症状の制御および治療法の確立普及に関する研究

研究代表者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野教授

研究要旨

アトピー性皮膚炎の効果的な治療と患者QOLの改善のためには、増悪因子でもある“炎症性痒みメカニズム”の解明が重要である。我々は免疫・神経生理学的方面双方から病態の理解と制御をすすめ、かゆみ抑制検証モデルの確立やSema3A軟膏やタンニン酸製剤、自然物抽出フェノール類など臨床応用可能な物質を同定、一部はすでに製剤化している。また、皮膚炎の発症原因、増悪因子に関して従来の知識に問われない遺伝学的アプローチを試み、MDCなど、新たな候補遺伝子を同定し、コホート研究では卵アレルギーと重症度の関連性も認識された。最終目標としてアトピー性皮膚炎治療の標準化と普及のため、本研究結果も含め一般・患者向け教育ウェブサイトのアップデートを行う。

研究分担者

高森建二(順天堂大学医学部附属浦安病院)、相馬良直(聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)、秀道広(広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学教授)、佐伯秀久(東京慈恵会医科大学皮膚科准教授)、菅谷 誠(東京大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授)、稲垣直樹(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室教授)、大矢幸弘((独)国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 アレルギー科医長)、浜崎雄平(佐賀大学医学部小児科学教授)、中村晃一郎(埼玉医科大学皮膚科教授)、玉利真由美(理化学研究所ゲノム医科学研究センターチームリーダー)、竹内 聡(九州大学大学院医学研究院皮膚科学共同研究員)

研究協力者

富永光俊(順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)、加茂敦子(順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)、川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)、京谷樹子(聖マリアンナ医科大学皮膚科助教)、信藤肇(広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学講師)、石地尚興(東京慈恵会医科大学皮膚科准教授)、石氏陽三(東京慈恵会医科大学皮膚科助教)、堀田健人(東京慈恵会医科大学皮膚科)、佐藤純子(東京慈恵会医科大学皮膚科)、東福有佳里(東京慈恵会医科大学皮膚科)、田中宏幸(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学研究室准教授)、山下弘高(岐阜薬科大学機能分子学大講座薬理学教室助教)、樺島重憲((独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科)、中里純子((独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科)、山本貴和子((独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科)、成田雅美((独)国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科)、山本修一(佐賀大学医学部小児科学講師)、谷口一登(佐賀大学地域医療支援学助教)、滝口光次郎(埼玉医科大学皮膚科助

教)、宮野恭平(埼玉医科大学皮膚科助教)、広田朝光(理化学研究所ゲノム医科学研究センター研究員)、蜂須賀淳一(九州大学大学院医学研究院皮膚科)、江崎仁一(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、三雲亜矢子(九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生)、古庄憲浩(九州大学大学院医学研究院感染環境医学)、認定 NPO 法人日本アレルギー友の会、小河祥子(千葉大学大学院看護学研究科)

A. 研究目的

我々は、これまでに厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及に関する研究」(平成14～16年度)の成果を「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-Based Medicineとデータ集」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)としてウェブサイト上に公開した。また、厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の症状の制御および治療法の普及に関する研究」(平成17～19年度)では、ホームページ「アトピー性皮膚炎、かゆみをやっつけよう」というウェブサイト(2007年5月10日に公開した(<http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html>))。さらに「アトピー性皮膚炎のかゆみの解明と治療の標準化に関する研究」(平成20～22年度)では上記EBMウェブサイト(2010年版)としてアップデートし、治療薬の明確な効能・効果をエビデンスに基づいて詳述した。これらのウェブサイトでは多くの患者を悩ましQOLの低下を招いているアトピー性皮膚炎(AD)の痒みの具体的な治療法、家庭での対策などに関して、患者の視点からよりわかりやすく解説し、開設以来、患者を中心に非常に多くのアクセスを記録している。本研究では、(1)ADの発症に関与する諸因子をコホート研究にて明らかにするとともに、(2)ADの重要な症状である痒みと炎症の機序を生物学的ならびに遺伝学的に解明し、(3)これらの研究成果を踏まえ、標準治療とその工夫・治療効果を分かりやすく具体的に国民に普及させることを目的とする。

B. 研究方法

(1) 痒みの機序と抑制に関する基礎的研究(稲垣、高森、竹内、浜崎、古江)

基礎的研究では、マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と治療戦略(稲垣)、バリア機能破綻による痒みメカニズムの解明(知覚神経と表皮ケラチノサイトの相互作用)(高森)、マウスモデルによる痒み・掻破行動と皮膚炎増悪メカニズム解析(竹内)、セロトニン感受性痒み伝達神経の起痒物質感受性の探索(古江)、慢性皮膚炎モデルにおけるIL-33の役割(浜崎)を行う。

(2) AD発症に寄与する諸因子の解明(古江、竹内、玉利)
2001年から我々が樹立した石垣島児童検診コホート(KIDS)では、毎年約700名の0-6歳児童検診、アンケート、採血を行っている。本研究では、平成23年度に卵アレルギーとAD発症の疫学調査、平成24-25年度に小児のIgE産生の疫学、および血中 monocyte-derived chemokine (MDC)値の推移とADの発症ならびに予後、合併症に関する疫学調査を行う。加えてフィラグリン遺伝子多型を有してはいるもののADを発症していない児の背景因子を調査したい(古江、竹内)。また遺伝学的研究では平成20-22年度に集積したAD患者919例、健常人1032例の遺伝子サンプルを含むAD患者1472名、非ADコントロール7971名を対象にして、遺伝子多型とAD発症の関連性を3年間にわたり順次明らかにしたい(玉利)。

(3) 痒みの機序と抑制に関する臨床的研究(佐伯、菅谷、中村、相馬、秀、大矢)

臨床的な研究では、ADが睡眠や就労に与える影響(佐伯)、ADのかゆみと相関する生理活性物質の同定及び日常のかゆみ対策の気づきと実践(菅谷)、(IL-31など)ADのかゆみの理解とその対策に関する包括的研究(相馬)、ADにおける汗アレルギーの解析とスキンケアの方法の開発(秀)、ADのかゆみにおける樹状細胞の役割に関する研究(中村)、小児ADに対するproactive治療に関する研究(大矢)を行う。

(4) 標準的治療を普及させるウェブサイトのリニューアルと公開(古江、大矢、浜崎、患者の会)

開設以来多くのアクセスを得ている「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」というウェブサイトを、標準治療とその工夫・治療効果を中心に患者の立場に立ってリニューアルするべく検討を開始した(古江、患者の会)。本研究で明らかとなった痒みのメカニズム、質的違い、遺伝背景などの研究成果も踏まえながら、患者の会とも協力してこれらのウェブサイトのリニューアルをすすめていく。また、作成されたウェブサイトに対する保護者のアクセス行動に関する調査研究も行う(浜崎)。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる臨床試験、動物実験、ゲノム・遺伝実験はすべて施行施設での倫理委員会の承認を受けており、ヒト関連研究では同意の上で施行されている。

C. 研究結果

(1) 痒みの機序と抑制に関する基礎的研究(稲垣、高森、竹内、浜崎、古江)

ICRマウスの受け身アナフィラキシー、BALB/cマウスのDNFB反復塗布モデルで、タデアイのメタノール抽出物は皮膚反応を抑制し、分画解析から10数種のフェノール類を同定した(稲垣)。かゆみに有効な中波紫外線治療法であるエキシマランプは、NGFやSema3Aのような神経ガイド分子でなく、直接作用(bleb形成)して神経変性を起こすことがわかった(高森)。アトピー性皮膚炎モデルで上昇する血清総IgE値やIL-17陽性細胞数、IL-17a、TSLP、IL-6 mRNAはかゆみが抑制されるBV、FK外用群でのみ有意に減少し、掻破行動に関連している可能性がある。抗IgE抗体治療を試みたが、完全なブロッキングができず、掻破行動は抑制できなかった。(竹内)。セロトニン感受性かゆみ伝達神経は、脊髄後索の浅層に入力し、機械的刺激にも応答した(古江)。また、慢性皮膚炎モデルマウスでは抗IL-33抗体が奏功し、その誘導因子であるIFN- γ への抗体や抗TNF- α 抗体が表皮肥厚およびIL-33産生に抑制的に働くことがわかった。

(2) アトピー性皮膚炎の発症に寄与する諸因子の解明(古江、竹内、玉利)

石垣島コホートでのアンケート多変量解析の結果、AD患児の罹患危険因子として、本人の気管支喘息と卵アレルギー、父親や同胞のADが挙げられた。またGWASで関連が明らかになったTh2ケモカインMDCが幼児AD群でコントロール群に対して有意に高値を示し、さらに卵アレルギー歴があるとより重症である可能性が示唆された(古江、竹内)。第1集団(AD患者1472名、非AD患者7971名)および独立した第2集団(AD患者1856名、非AD患者7021名)SNP解析を行い、これまでヨーロッパや中国のGWASで確認された7領域に加え、新たに8領域を同定した。欧州や中国のGWASの既報領域の再現性も確認している(玉利)。

(3) 慈恵医大病院皮膚科のAD患者100名に対してAD患者を対象とした仕事の生産性および活動障害質問票(WPAI-AD)調査を実施し、WPAI-ADはAD重症度スコアと有意に相関し、重症ほど睡眠障害がおこることが判った(佐伯)。東京大学皮膚科アトピー患者でのアンケート調査および採血結果から、かゆみと相関する血清中の生理活性物質としてTARCが、逆相関する物質としてI-TACが候補として考えられた(菅谷)。AD重症度マーカーであるTARC産生細胞の一つが樹状細胞であり、AD患者末梢血由来の樹状細胞は健常人に比して有意に高いTh2ケモカインTARCの産生能を示し、LPS刺激によりさらに高まり、Sema3Aにて抑制されないことが判った(中村)。途中経過であるが(男4名、女2名、)最近注目されているIL-31がAD皮膚症状と掻痒の推移と関連している可能性が示されている(相馬)。AD患者では汗は重要な悪化因子であり、タンニン酸がそのような汗抗原を不活化することを見出した。AD患者を対象にタンニン酸配合入浴剤を4週間使用するクロスオーバー二重盲検試験を行い、同入浴剤でかゆみが低

下することを確認した(秀)。生後6ヶ月で湿疹あり児では湿疹なし児と比較して、食物アレルギー発症が高く(既報)、また近年では食物の早期摂取が食物アレルギーの発症を抑制するという報告がある。そこで、AD乳幼児において、生後6ヶ月から1歳まで粉末化加熱卵タンパクの連日摂取をする群とプラセボ対照群に分け、両群とも、1歳まで卵を含む食品の摂取を制限する。本試験に用いる試験食品の製造プロセス開発を完了した。1歳時点で食物負荷試験を実施し、卵アレルギーの有無を調べる予定である(大矢)。(4) 標準的治療を普及させるウェブサイトのリニューアルと公開(古江、患者の会)

開設以来、多くのアクセスを得ている「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」というウェブサイトを、標準治療とその工夫・治療効果を具体的に患者の立場で解説する仕様にリニューアルするよう検討中である(古江、患者の会)。本研究で明らかとなった痒みのメカニズム、質の違い、遺伝背景などの研究成果も踏まえながら、患者の会とも協力して完成させたい。

D. 考察

基礎研究ではタデアイのメタノール抽出物が皮膚のアレルギー反応(受け身アナフィラキシー、Th2慢性皮膚炎)を抑制することを見出し、分画解析から10数種のフェノール類を同定した。新薬として臨床応用が期待される。複雑なタクロリムス(FK)の抗かゆみ効果は各種シグナル伝達阻害薬を用いることで、IL-17AやIgE上昇の制御を介して起こっている可能性が示唆された。また、臨床的に有効なエキシマランプ(中波紫外線)は直接作用で神経変性を起こし、かゆみと表皮内神経伸長を抑制している可能性が示されている。最近報告されたADと関連するIL-33およびその誘導因子IFN γ やTNF α に対する抗体治療が、マウスでの慢性皮膚病変部を改善しており、皮膚免疫反応と合わせてIL-33のかゆみや病態への関連が示唆される。5-HT(マウスの主な起痒物質)誘発によるかゆみ特異的神経の同定と上位伝達ニューロン分布の決定は、かゆみ知覚の受容の観点から中枢での痒み知覚研究に寄与すると思われる。

石垣島コホート解析ではいくつかのアトピー患児の罹患危険因子の同定や合併の多い卵アレルギーとAD罹患率、および重症度との関わりが示唆され、KIDS検体を含む複数の独立集団での遺伝子SNPを用いた遺伝子分析ではTh2ケモカインCCL-22(MDC)など新たに8領域、さらに欧州および中国GWASで同定されたC11orf30、TNFRSF6Bなどの7領域でも強い関連を認めた。これらの一部は喘息関連遺伝子と一致した。アトピーの主要な遺伝的罹患危険因子であるフィラグリンは、Th2環境下でその発現が低下することが知られており、日本人では約7割に達するフィラグリン遺伝子変異を有さないAD患者での発症メカニズムの観点からも注目される。

臨床的研究ではAD患者の仕事の生産性および活動障害は重症度スコアSCORADと有意な正の相関が認められ、ま

たかゆみと関連する血清中の生理活性物質としてAD重症度マーカーTARCが同定された。重症であるほどかゆみが強く、生産活動性、患者QOLが落ちることに他ならない。これらの観点からも適正治療による病状コントロールの重要性が示唆される。また、詳細不明であったAD重症度マーカーTARCの産生細胞として樹状細胞が見出され、AD患者末梢血由来の樹状細胞からは前述の遺伝子解析でも指摘されたTh2ケモカインのMDCや重症度マーカーであるTARC産生能に有意な上昇がみられることを確認した。最近のマウス研究でADの搔痒関連因子として注目されるIL-31はADの皮膚症状とかゆみに関連していることが判明した。また、かゆみの悪化因子である汗抗原を不活化するタンニン酸配合入浴剤では、クロスオーバー二重盲検試験を行い、使用によりAD患者のかゆみが低下することが確認され、スキンケア療法の可能性が広がった。さらに乳幼児ADへのプロアクティブ療法介入が食物アレルギーの合併率に与える影響をしらべる前向き研究では試験食品の製造プロセスが完成した。アレルギー疾患全般のコントロールからみた皮膚局所のAD治療の意義を問いたい。

これまでに公表した「アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう」、「かゆみをやっつけよう」などのウェブサイトはアクセス数も多く、ADやその病態、治療の標準化、社会問題化する不適切治療の抑制などに大きな役割を果たしてきたと思われ、本研究によって得られる成果を踏まえて、さらにリニューアルしていく予定である。

E. 結論

平成24年度の本研究によって基礎的、臨床的に多くの新発見が得られ、一部は近く臨床応用の可能性が高いものも含まれる。これらの新発見も踏まえながら、患者教育ウェブサイトの充実を図りたい。

F. 健康危険情報:特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kashiwakura J, Okayama Y, Furue M, Kabashima K, Shimada S, Ra C, Siraganian RP, Kawakami Y, Kawakami T. Most Highly Cytokinergic IgEs Have Polyreactivity to Autoantigens. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 Nov;4(6):332-40.

Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 Oct 7;44(11):1222-6.

- Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepletowski J, Fleischer A, Blome C, Phan NQ, Weisshaar E, Yosipovitch G, Ständer S. Verbalizing Extremes of the Visual Analogue Scale for Pruritus: A Consensus Statement. *Acta Derm Venereol.* 2012 Aug 29. doi:10.2340/00015555-1446. [Epub ahead of print]
- Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Rookevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven W, Langan S, Lewis-Jones S, Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y, Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A, Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy.* 2012 Sep;67(9):1111-7.
- Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J, Furue M, Saeki H, Yosipovitch G. Questionnaires to assess chronic itch: a consensus paper of the special interest group of the international forum on the study of itch. *Acta Derm Venereol.* 2012 Oct 10;92(5):493-6.
- Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koike K, Ono J, Noshiro H, Furue M, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest.* 2012 Jul 2;122(7):2590-600.
- Chiba T, Takeuchi S, Esaki H, Yamamura K, Kurihara Y, Moroi Y, Furue M. Topical application of PPAR α (but not β / δ or γ) suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Allergy.* 2012 Jul;67(7):936-42.
- Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H, Tsunemi Y, Torii H, Nakamura K, Kawakami T, Soma Y, Gyotoku E, Hide M, Sasaki R, Ohya Y, Kido M, Furue M. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2012 May;24(2):144-50.
- Nishie H, Kato M, Kato S, Odajima H, Shibata R, Nishima S, Kishikawa R, Koto E, Furue M. The Relationship between Symptom Flare of Atopic Dermatitis and Airborne Japanese Cedar and Cypress Pollen Counts: A Self-Scoring Diary Study. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:218538.
- Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:372384.
- Furue M, Matsumoto T, Yamamoto T, Takeuchi S, Esaki H, Chiba T, Yamaguchi H. Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2012 Apr;66(1):60-3.
- Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One.* 2012;7(1):e29387.
- Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One.* 2011;6(11):e26987.
- Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepletowski JC. Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012 Oct 10;92(5):497-501.
- Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of Ketoconazole as an AhR-Nrf2 Activator in Cultured Human Keratinocytes: The Basis of Its Anti-Inflammatory Effect. *J Invest Dermatol.* 132(1):59-68, 2011.
- Furue M, Chiba T, Takeuchi S. Current status of atopic dermatitis in Japan. *Asia Pac Allergy.* 2011 Jul;1(2):64-72.

- Aoki T, Yoshida H, Furue M, Tagami H, Kaneko F, Ohtsuka F, Nishioka K, Toda K, Mizoguchi M, Ichihashi M, Ueki H, Nakayama H, Ikezawa Z, Takigawa M, Arata J, Koro O, Yamamoto S, Tanaka Y, Ishigaki M, Kusunoki T, Yoshikawa K. English version of the concluding report published in 2001 by the Advisory Committee on Atopic Dermatitis Severity Classification Criteria of the Japanese Dermatological Association. *J Dermatol.* 2011 Jul;38(7):632-44.
- Yoshida H, Aoki T, Furue M, Tagami H, Kaneko F, Ohtsuka F, Nishioka K, Toda K, Mizoguchi M, Nakayama H, Ikezawa Z, Takigawa M, Arata J, Yamamoto S, Tanaka Y, Ishigaki M, Kusunoki T, Yoshikawa K. English version of the interim report published in 1998 by the members of the Advisory Committee on Atopic Dermatitis Severity Classification Criteria of the Japanese Dermatological Association. *J Dermatol.* 2011 Jul;38(7):625-31.
- Terada Y, Nagata M, Murayama N, Nanko H, Furue M. Clinical comparison of human and canine atopic dermatitis using human diagnostic criteria (Japanese Dermatological Association, 2009): proposal of provisional diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2011 Aug;38(8):784-90.
- Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol.* 2011 Apr;38(4):310-20.
- Chen H, Takahara M, Xie L, Takeuchi S, Tu Y, Nakahara T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Lipoxin A(4), a potential anti-inflammatory drug targeting the skin. *J Dermatol Sci.* 2011 Apr;62(1):67-9.
- Kido M, Takeuchi S, Sugiyama N, Esaki H, Nakashima H, Yoshida H, Furue M. T cell-specific overexpression of interleukin-27 receptor α subunit (WSX-1) prevents spontaneous skin inflammation in MRL/lpr mice. *Br J Dermatol.* 2011 Jun;164(6):1214-20.
- Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011 Mar;61(3):180-6.
- Schmitt J, Williams H; HOME Development Group. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1166-8.
- Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M. Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011 Jan;61(1):78-9.
- Hayashida S, Furusho N, Uchi H, Miyazaki S, Eiraku K, Gondo C, Tsuji G, Hachisuka J, Fukagawa S, Kido M, Nakahara T, Moroi Y, Hayashi J, Hagihara A, Furue M. Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis? *J Dermatol Sci.* 2010 Dec;60(3):173-8.
- Nishie H, Kato M, Furue M. Symptom flares of atopic dermatitis during the Japanese cedar pollen season—a Website questionnaire study. *Eur J Dermatol.* 2010 Jul-Aug;20(4):537-8.
- Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol.* 2010 Jul;104(1):271-9.
- Kido M, Takeuchi S, Esaki H, Hayashida S, Furue M. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting or inflammatory cell infiltration. *J Dermatol Sci.* 2010 May;58(2):130-5.
- Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI. Collared mice: a model to assess the effects of scratching. *J Dermatol Sci.* 2010 Jan;57(1):44-50.
- Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology.* 2012;17:164-171.
- Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM,

Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet.* 2012 ;8:e1002824.

Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;160:287-296.

Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One.* 2012;7:e44507.

Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68:92-100.

Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int.* 2013 in press.

田中翔太, 富田かおり, 広田朝光, 玉利真由美: 特集, 呼吸器病学 TOPICS 2012 2. アレルギー・免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.

広田朝光, 富田かおり, 田中翔太, 玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息のゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.

玉利真由美, 広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか?. 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.

広田朝光, 田中翔太, 玉利真由美: 解説(基礎) GWASによる疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.

玉利真由美, 田中翔太, 広田朝光: 特集 多遺伝子疾患呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. *BioClinica*, 27(11):1044-1048, 2012.

Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K, Sato S, Nakamura K. Cetirizine hydrochloride suppresses the CCL17 production of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Int J Dermatol.* ; 51(8): 1003-5, 2012

Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, Nakaya M, Takagi R, Hashimoto K, Nakagome K, Nakamura K, Kohno Y, Matsushita S. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *Int Immunol.* 23(12): 741-9. 2011.

中村晃一郎. 樹状細胞、Langerhans 細胞。1冊でわかる皮膚アレルギー。文光堂。13-17, 2012 (02)

中村晃一郎. 接触皮膚炎。ステロイド外用治療はどこ効く。文光堂。146-149, 2012 (02)

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012。アトピー性皮膚炎の薬物療法。監修:片山一朗、河野陽一。61-71, 2012(11)

中村晃一郎. 抗ヒスタミン薬の適応疾患:その他の湿疹・皮膚炎。ファーマナビゲーター 抗ヒスタミン薬編。メディカルレビュー社。138-149, 2012 (04)

中村晃一郎. 抗ヒスタミン薬:第1章ポジショニング・定義。(1)アトピー性皮膚炎の患者さん全員に抗ヒスタミン薬は必要か。メディカルレビュー社。2012.

Shah MM et al., *Lactobacillus acidophilus strain L-92* Induces CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells and Suppresses Allergic Contact Dermatitis. *Biol Pharm Bull* 35: 612-616, 2012.

Yamada Y et al., Inhibition of mouse allergic dermatitis by an extract from a mushroom, *Ganoderma lucidum*. (submitted).

Sugaya M, TARC and I-TAC are sensitive markers reflecting pruritus in atopic dermatitis

Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H,

- Tsunemi Y, Torii H, Nakamura K, Kawakami T, Soma Y, Gyotoku E, Hide M, Sasaki R, Ohya Y, Kido M, Furue M: A randomized, open-labeled, multicenter trial of topical tacrolimus for treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 24: 144-50, 2012.
- Chang W-C, Lee C-H, Hirota T, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen W-C, Juo S-H, Chiu Y-C, Hong C-H, Yu H-S, Chang W-P, Nakamura Y, Tamari M: ORA11 genetic polymorphisms in the patients with atopic dermatitis in the Japanese and Taiwanese population. *PLoS ONE* 7(1): e29387, 2012.
- Kamo A, Tominaga M, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated mouse dry skin model. *Clin Exp Dermatol*. 2013. In press.
- Negi O, Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Taneda K, Suga Y, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 66(1):37-43, 2012.
- Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepietowski J, Fleischer A, Blome C, Phan NQ, Weisshaar E, Yosipovitch G, Ständer S. Verbalizing Extremes of the Visual Analogue Scale for Pruritus: A Consensus Statement. *Acta Derm Venereol*. 2012. In press.
- Yanagida M, Jung G, Tanaka Y, Sone S, Fujishiro M, Ikeda K, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Serum proteome analysis in patients with rheumatoid arthritis receiving therapy with etanercept, a chimeric tumor necrosis factor- α receptor. *Int J Rheum Dis*. 15(5):486-95, 2012.
- Fu L, Kitamura T, Iwabuchi K, Ichinose S, Yanagida M, Ogawa H, Watanabe S, Maruyama T, Suyama M, Takamori K. Interplay of neuropilin-1 and semaphorin 3A after partial hepatectomy in rats. *World J Gastroenterol*. 18(36):5034-41, 2012.
- Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, Kuwae Y, Ono Y, Okumura K, Negi O, Kon Y, Takeuchi K, Takamori K, Ikeda S, Suga Y. Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial*. 16(5):445-8, 2012.
- Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Suzuki F, Takamori K, Ogawa H, Takasaki Y, Sekigawa I. CC motif chemokine ligand 13 is associated with rheumatoid arthritis pathogenesis. *Mod Rheumatol*. 2012. In press.
- Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Miyasato K, Muramatsu T, Nakamoto H, Kurihara M, Yanagita T, Suzuki H. Efficacy and safety of a novel κ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol*. 36(2):175-83, 2012.
- Watanabe S, Higashi H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi K. Involvement of ganglioside GT1b in glutamate release from neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*. 517(2):140-3, 2012.
- Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 39(12):1071-2, 2012. In press.
- Iwabuchi K, Nakayama H, Masuda H, Kina K, Ogawa H, Takamori K. Membrane microdomains in immunity: glycosphingolipid-enriched domain-mediated innate immune responses. *Biofactors*. 38(4):275-83, 2012.
- Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol*. 11(4):496-504, 2012.

Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y. Estrogen inhibits apoptosis and promotes CC motif chemokine ligand 13 expression on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 34(5):852-7, 2012.

Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol.* 39(3):253-9, 2012.

Fujishiro M, Nozawa K, Kawasaki M, Yamaguchi A, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Fukui H, Kaneko K, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I. Regenerating gene (REG) 1 alpha promotes pannus progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 22(2):228-37, 2012.

Nishioka J, Iwahara C, Kawasaki M, Yoshizaki F, Nakayama H, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces production of inflammatory molecules in human macrophages. *Inflamm Res.* 61(1):69-78, 2012.

Kimura U, Kinoshita A, Haruna K, Mizuno Y, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Generalized pustular psoriasis-like eruptions induced after the first use of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 39(3):286-7, 2012.

2. 学会発表

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第85回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 2012, 京都. 玉利真由美

Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 2012, 兵庫. 玉利真由美

呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第40回箱根呼吸

討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 2012, 滋賀. 玉利真由美

好塩基球と皮膚アレルギー疾患 ゲノムワイド関連解析 (GWAS)によるアレルギー関連遺伝子の同定と好塩基球. 第42回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 2012, 長野. 玉利真由美

Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 2012, 韓国済州島. Mayumi Tamari

アレルギーの病態解析の現況—気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に—, 東大医科研勉強会, 2012, 東京. 玉利真由美

金森佑太, 他: ダニ抗原誘発マウスアトピー性皮膚炎モデルにおける遺伝子発現の検討. 第58回日本薬学会東海支部大会, 静岡, 2012.7.7.

山内丈史, 他: ICR マウスの特徴を有するヘアレスマウスの基礎的研究. 第22回国際痒みシンポジウム, 東京, 2012.10.6.

稲垣直樹: ダニ抗原曝露によって誘発する NC/Nga マウス皮膚炎に伴う搔破行動の特徴. 第22回国際痒みシンポジウム, 東京, 2012.10.6.

稲垣直樹: ケラチノサイトが産生する液性因子. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012.11.29.-12.1.

第37回日本研究皮膚科学会学術大会・総会 (2012年12月7日~9日)にてPruritus in atopic dermatitis is positively correlated with serum TARC levels and negatively correlated with serum I-TAC levelsという演題で発表。

佐伯秀久:教育講演:アトピー性皮膚炎診療ガイドラインのポイント. 第111回日本皮膚科学会総会、京都、2012年6月1-3日

Takamori K, Negi O, Kinoshita A, Kamo A, Tominaga M:Topically applied semaphoring 3A ointment inhibits scratching behaviour and improves skin inflammation in model mice with atopic dermatitis. 21st EADV, Prague,

Sep 27-30, 2012.

高森建二. 皮膚科医として遅れをとるな新しい常識—かゆみのメカニズム—. 第 12 回城東皮膚科女医会, 銀座, Jun 7, 2012.

高森建二. オピオイドとかゆみ. 第 7 回知っておきたい皮膚疾患研究会, 盛岡, Jun 26, 2012.

高森建二. 腎透析に伴うかゆみのメカニズムと対策. 透析患者のかゆみを考える会, 厚木, Feb 16, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みを科学する. 第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 新宿, Feb 18-19, 2012.

高森建二. 透析のかゆみを科学する—メカニズムと対策—. 鹿児島 Itch Seminar 2012, 鹿児島, Feb 23, 2012.

高森建二. 難治性痒みについて考える. 日本医師会生涯教育講座, 新宿, May 10, 2012.

高森建二. かゆみを科学する—難治性かゆみのメカニズムと対策—. 北九州市皮膚科医会研修会, 小倉, May 17, 2012.

高森建二. 難治性皮膚搔痒症—特に透析に伴うかゆみについて—. 第 2 回長野県かゆみ対策研究会, 松本, May 20, 2012.

高森建二. 神経線維とアトピー性皮膚炎. かゆみシンポジウム 2012, 名古屋, Aug 25, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎における難治性かゆみの発現メカニズムと対策. 第 4 回順天堂眼アレルギー研究会, 千代田区, Sep 12, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎のかゆみをやっつけよう. アトピー性皮膚炎・ぜんそく「身につけよう最新治療とその実践」～講演会と Q&A～, 日本アレルギー友の会講演会, 千代田区, Nov 18, 2012.

高森建二. 腎透析に伴うかゆみを科学する, 第 9 回長崎腎と薬剤研究会, 長崎, Nov 20, 2012.

高森建二. 難治性かゆみを科学する, 第 35 回川崎市皮膚科医会, 川崎, Nov 29, 2012.

高森建二. 透析患者さんのかゆみのメカニズムと治療. 第 15 回日本腎不全看護学会学術集会・総会, 松山,

Dec 1, 2012.

高森建二. かゆみのメカニズムの最近の進歩. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月.

高森建二. 大震災と皮膚科 災害に対する医療の役割 東日本大震災に対する順天堂大学浦安病院の対応. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月.

高森建二. アトピー性皮膚炎治療の新たな展開 痒みのメカニズムと新たな治療戦略. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012 年 5 月.

Kamata Y, Tominaga M, Kamo A, Tengara S, Takamori K. Regulatory mechanisms for semaphorin 3A in human epidermal keratinocytes. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Effects of excimer lamp irradiation on rat dorsal root ganglion nerve fibers: implications for possible application to intractable pruritus. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Tominaga M, Kawasaki H, Shigenaga A, Kamo A, Kamata Y, Yamakura F, Takamori K. Identification of nitrotryptophan-containing proteins in the lesional skin of atopic NC/Nga mice. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Akiyama T, Tominaga M, Carstens MI, Carstens E. Bombesin-responsive superficial dorsal horn neurons non-selectively respond to pruritic and noxious stimuli in the mouse. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

Tominaga M, Akiyama T, Davoodi A, Nagamine M, Blansit K, Horwitz A, Carstens MI, Carstens E. Cross-sensitization of histamine-independent scratching behavior and sensory neurons: role of substance P and gastrin releasing peptide in spinal itch transmission. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

Carstens E, Akiyama T, Tominaga M, Carstens MI. Site- and state-dependent inhibition of pruritogen-responsive spinal neurons by scratching. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

富永光俊. 抗ヒスタミン薬の効く痒みと効かない痒み.

第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月

富永光俊、加茂敦子、高森建二. 老人性乾皮症の痒み発生機序の解明と治療法の開発. 第 8 回 加齢皮膚医学研究会, 高知, 2012 年 7 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. エキシマランプによる止痒機序の解明と治療への応用. 第 22 回国際かゆみシンポジウム, 東京, 2012 年 10 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. 光線療法の出番は? 第 17 回アトピー性皮膚炎治療研究会, 東京, 2012 年 2 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:

特願2012-192247(平成24年8月31日出願)一塩基多形に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法。(玉利)

2. 実用新案登録:なし。

3.その他:なし。

バリア機能破綻に起因するアトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムの解明
 — 知覚神経と表皮ケラチノサイトの相互作用の観点から —

研究分担者 高森建二 (順天堂大学医学部附属浦安病院)

研究協力者 富永光俊 (順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)
 加茂敦子 (順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所)

研究要旨

アトピー性皮膚炎 (AD) における痒みは、抗ヒスタミン薬などの既存治療が奏功し難い痒みである。その難治化の一因には、知覚神経線維の表皮内侵入・増生による痒み閾値の低下が推定される。表皮内への神経線維の侵入・伸長は、表皮角化細胞が産生する神経伸長因子と神経反発因子の発現バランスが破綻することで引き起こされる。これまで我々は、表皮内神経線維の増生が認められる動物モデルに対して、臨床で用いられている各種紫外線療法の影響を検討した結果、エキシマランプは神経ガイダンス分子の発現に影響を及ぼさずに、強力な表皮内神経線維の消退効果を示した。そこで、本研究ではエキシマランプによる表皮内神経線維の消退メカニズムを解明するために、ラット後根神経節 (DRG) 細胞の Axon Investigation System (AXIS) 培養系を用いて神経線維に対するエキシマランプ照射の影響を検討した。その結果、エキシマランプ照射は神経線維に直接的に作用することで神経変性を引き起こした。従って、エキシマランプは神経変性を誘導し、表皮内神経線維を消退させることで、止痒効果を発揮している可能性が示唆された。

て検討した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎 (AD) の痒みは、搔破行動により、皮膚炎の増悪と更なる痒みを引き起こすため、itch-scratch cycle を形成することが知られている。また、その痒みは抗ヒスタミン薬など、従来の治療法が奏功し難い痒み (難治性の痒み) である。

AD の難治性痒みの発現には、知覚神経線維の表皮内侵入・増生による痒み閾値の低下が関与している。表皮内への神経線維の侵入・伸長は、表皮角化細胞が産生する神経伸長因子 (NGF など) と神経反発因子 (Sema3A など) の発現バランスが破綻することで引き起こされるため、近年ではこれらの神経ガイダンス分子を標的にした痒み治療法の開発が進んでいる。これまでに我々は、表皮内神経線維の増生が認められる急性ドライスキンモデルマウスに対して、臨床で使用されている各種紫外線療法 (PUVA、NB-UVB、エキシマランプ) の影響を検討した。その結果、エキシマランプは神経ガイダンス分子の発現に影響を及ぼさずに、強力な表皮内神経線維の消退効果を示すことが明らかとなった。そこで、本研究ではエキシマランプによる表皮内神経線維の消退機序の解明を目指し、ラット後根神経節 (DRG) 細胞の Axon Investigation System (AXIS) 培養系を用いて神経線維に対するエキシマランプ照射の影響につい

B. 研究方法

AXIS を用いて 20 ng/ml NGF 添加無血清培地でラット DRG 細胞を 10 日間培養し、DRG 細胞の細胞体と神経線維を空間的に分離した。

細胞体側をアルミホイルで遮蔽後、石英スライドガラスの下側からエキシマランプ照射 (100、250 mJ/cm²) を行った。その照射過程で、エキシマランプに含まれる 290 nm 前後の細胞毒性の強い短波長をカットするフィルターを用いて、神経変性の形態学的変化である小疱 (bleb) 形成及び神経変性マーカー蛋白 Nmnat2 を指標にエキシマランプ照射による神経線維に対する影響をフィルター装着群と非装着群で比較検討した。

C. 研究結果

DRG 線維にエキシマランプを照射した結果、フィルター装着群と非装着群の両方の神経線維において照射量依存的な bleb 数の増加が認められた。また、フィルター装着群では、その bleb 数の増加率は非装着群より低かった。

次に、Nmnat2 を指標に、エキシマランプ照射による DRG 線維の変性に対する影響を検討した。その結果、エキシマランプを照射したフィルター装着群及び非装着群の神経線維において Nmnat2 の発現低下が認められ

た。

D. 考察・E. 結論

エキシマランプ照射は神経線維に直接的に作用することで神経変性を引き起こした。このことから、エキシマランプは直接的な神経変性作用により表皮内神経線維を消退させ、痒みを軽減することが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamo A, Tominaga M, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated mouse dry skin model. *Clin Exp Dermatol*. 2013. In press.

Negi O, Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Taneda K, Suga Y, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 66(1):37-43,2012.

Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepletowski J, Fleischer A, Blome C, Phan NQ, Weisshaar E, Yosipovitch G, Ständer S. Verbalizing Extremes of the Visual Analogue Scale for Pruritus: A Consensus Statement. *Acta Derm Venereol*. 2012. In press.

Yanagida M, Jung G, Tanaka Y, Sone S, Fujishiro M, Ikeda K, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Serum proteome analysis in patients with rheumatoid arthritis receiving therapy with etanercept, a chimeric tumor necrosis factor-alpha receptor. *Int J Rheum Dis*. 15(5):486-95, 2012.

Fu L, Kitamura T, Iwabuchi K, Ichinose S, Yanagida M, Ogawa H, Watanabe S, Maruyama T, Suyama M, Takamori K. Interplay of neuropilin-1 and semaphorin 3A after partial hepatectomy in rats. *World J Gastroenterol*. 18(36):5034-41, 2012.

Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, Kuwae Y, Ono Y, Okumura K, Negi O, Kon Y, Takeuchi K, Takamori K, Ikeda S, Suga Y. Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial*. 16(5):445-8, 2012.

Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Suzuki F, Takamori K, Ogawa H, Takasaki Y, Sekigawa I. CC motif chemokine ligand 13 is associated with rheumatoid arthritis pathogenesis. *Mod Rheumatol*. 2012. In press.

Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Miyasato K, Muramatsu T, Nakamoto H, Kurihara M, Yanagita T, Suzuki H. Efficacy and safety of a novel κ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol*. 36(2):175-83, 2012.

Watanabe S, Higashi H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi K. Involvement of ganglioside GT1b in glutamate release from neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*. 517(2):140-3, 2012.

Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 39(12):1071-2, 2012. In press.

Iwabuchi K, Nakayama H, Masuda H, Kina K, Ogawa H, Takamori K. Membrane microdomains in immunity: glycosphingolipid-enriched domain-mediated innate immune responses. *Biofactors*. 38(4):275-83, 2012.

Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol*. 11(4):496-504, 2012.

Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y. Estrogen inhibits apoptosis and promotes CC motif chemokine ligand 13 expression on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 34(5):852-7, 2012.

Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol*. 39(3):253-9, 2012.

Fujishiro M, Nozawa K, Kawasaki M, Yamaguchi A, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Fukui H, Kaneko K, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I. Regenerating gene (REG) 1 alpha promotes

pannus progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 22(2):228-37, 2012.

Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepletowski JC. Visual Analogue Scale: Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 92(5):497-501, 2012.

Nishioka J, Iwahara C, Kawasaki M, Yoshizaki F, Nakayama H, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces production of inflammatory molecules in human macrophages. *Inflamm Res.* 61(1):69-78, 2012.

Kimura U, Kinoshita A, Haruna K, Mizuno Y, Sekigawa I, Takamori K, Suga Y. Generalized pustular psoriasis-like eruptions induced after the first use of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 39(3):286-7, 2012.

2. 学会発表

Takamori K, Negi O, Kinoshita A, Kamo A, Tominaga M: Topically applied semaphoring 3A ointment inhibits scratching behaviour and improves skin inflammation in model mice with atopic dermatitis. 21st EADV, Prague, Sep 27-30, 2012.

高森建二. 皮膚科医として遅れをとるな新しい常識ーかゆみのメカニズムー. 第 12 回城東皮膚科女医会, 銀座, Jun 7, 2012.

高森建二. オピオイドとかゆみ. 第 7 回知っておきたい皮膚疾患研究会, 盛岡, Jun 26, 2012.

高森建二. 腎透析に伴うかゆみのメカニズムと対策. 透析患者のかゆみを考える会, 厚木, Feb 16, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みを科学する. 第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 新宿, Feb 18-19, 2012.

高森建二. 透析のかゆみを科学するーメカニズムと対策ー. 鹿児島 Itch Seminar 2012, 鹿児島, Feb 23, 2012.

高森建二. 難治性痒みについて考える. 日本医師会生涯教育講座, 新宿, May 10, 2012.

高森建二. かゆみを科学するー難治性かゆみのメカニズムと対策ー. 北九州市皮膚科医会研修会, 小倉,

May 17, 2012.

高森建二. 難治性皮膚搔痒症ー特に透析に伴うかゆみについてー. 第 2 回長野県かゆみ対策研究会, 松本, May 20, 2012.

高森建二. 神経線維とアトピー性皮膚炎. かゆみシンポジウム 2012, 名古屋, Aug 25, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎における難治性かゆみの発現メカニズムと対策. 第 4 回順天堂眼アレルギー研究会, 千代田区, Sep 12, 2012.

高森建二. アトピー性皮膚炎のかゆみやっつけよう. アトピー性皮膚炎・ぜんそく「身につけよう最新治療とその実践」～講演会と Q&A～, 日本アレルギー友の会講演会, 千代田区, Nov 18, 2012.

高森建二. 腎透析に伴うかゆみを科学する, 第 9 回長崎腎と薬剤研究会, 長崎, Nov 20, 2012.

高森建二. 難治性かゆみを科学する, 第 35 回川崎市皮膚科医会, 川崎, Nov 29, 2012.

高森建二. 透析患者さんのかゆみのメカニズムと治療. 第 15 回日本腎不全看護学会学術集会・総会, 松山, Dec 1, 2012.

高森建二. かゆみのメカニズムの最近の進歩. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月.

高森建二. 大震災と皮膚科 災害に対する医療の役割 東日本大震災に対する順天堂大学浦安病院の対応. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月.

高森建二. アトピー性皮膚炎治療の新たな展開 痒みのメカニズムと新たな治療戦略. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012 年 5 月.

Kamata Y, Tominaga M, Kamo A, Tengara S, Takamori K. Regulatory mechanisms for semaphorin 3A in human epidermal keratinocytes. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Effects of excimer lamp irradiation on rat dorsal root ganglion nerve fibers: implications for possible application to intractable pruritus. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Tominaga M, Kawasaki H, Shigenaga A, Kamo A,

Kamata Y, Yamakura F, Takamori K. Identification of nitrotryptophan-containing proteins in the lesional skin of atopic NC/Nga mice. 第 37 回日本研究皮膚科学会, 那覇, 2012 年 12 月

Akiyama T, Tominaga M, Carstens MI, Carstens E. Bombesin-responsive superficial dorsal horn neurons non-selectively respond to pruritic and noxious stimuli in the mouse. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

Tominaga M, Akiyama T, Davoodi A, Nagamine M, Blansit K, Horwitz A, Carstens MI, Carstens E. Cross-sensitization of histamine-independent scratching behavior and sensory neurons: role of substance P and gastrin releasing peptide in spinal itch transmission. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

Carstens E, Akiyama T, Tominaga M, Carstens MI. Site- and state-dependent inhibition of pruritogen-responsive spinal neurons by scratching. Neuroscience 2012, New Orleans, LA, USA, Oct 13-17, 2012.

富永光俊. 抗ヒスタミン薬の効く痒みと効かない痒み. 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012 年 6 月

富永光俊、加茂敦子、高森建二. 老人性乾皮症の痒み発生機序の解明と治療法の開発. 第 8 回 加齢皮膚医学研究会, 高知, 2012 年 7 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. エキシマランプによる止痒機序の解明と治療への応用. 第 22 回国際かゆみシンポジウム, 東京, 2012 年 10 月

加茂敦子、富永光俊、高森建二. 光線療法の出番は? 第 17 回アトピー性皮膚炎治療研究会, 東京, 2012 年 2 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

(著書)

高森建二. 乾燥が引き起こすお肌のアレルギー. AERA, 30-31, 2012.

高森建二. 乾燥から肌を守る「冬のスキンケア」. ホームヘルスケア情報誌けあ・ふる Vol. 70 WINTER, 2-4, 2012.

高森建二. 乾燥とかゆみ. 婦人公論「女性の病気がわかる本」, 116-117, 2012.

富永光俊, 高森建二. レミッチはアトピー性皮膚炎にも有効か. Derma No 190, 60-65, 2012.

高森建二. 尋常性白斑について. NHK テレビテキスト きのうの健康, 5, 126, 2012.

熊谷裕生, 丸山資郎, 江畑俊哉, 高森建二, 中元秀友, 鈴木洋通. 血液透析患者のかゆみの治療. 透析合併症, 195-206, 2012.

高森建二. 慢性痒疹・皮膚搔痒症の痒みのメカニズム. アレルギー免疫, Vol. 19, No. 6, 35-40, 2012.

高森建二, 種田研一, 根木治. 透析の痒み その病態. Visual Dermatology, Vol. 11, No.7, 708-713, 2012.

熊谷裕生, 丸山資郎, 江畑俊哉, 高森建二, 中元秀友, 鈴木洋通. ナルフラフィン塩酸塩. Visual Dermatology Vol. 11, No. 7, 718-725, 2012.

加茂敦子, 富永光俊, 根木治, Suhandy Tenggara, 種田研一, 高森建二. ドライスキンマウスの表皮内神経線維に対する紫外線療法、ステロイド軟膏、保湿剤の効果の検討. 加齢皮膚医学セミナー Vol. 7, 41-45, 2012.

高森建二. 難治性痒みを制御する. 東京都医師会雑誌, Vol. 65, No. 7, 33-41, 2012.

加茂敦子, 高森建二. 乾燥肌とかゆみ. Derma, No. 196, 41-45, 2012.

(取材)

高森建二. 肝硬変と糖尿病のかゆみ. 読売新聞, Feb 26, 2012.

高森建二. かゆみって何 進むナゾ解明. 日本経済新聞, Mar 25, 2012.

高森建二. シミを防ぐ紫外線対策. クック&ライフ, Jul 1, 2012.

アトピー性皮膚炎のかゆみに影響する各種パラメータの解析 —治療前後の比較について

研究協力者氏名 川上民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授)
京谷樹子 (聖マリアンナ医科大学皮膚科助教)
分担研究者氏名 相馬良直 (聖マリアンナ医科大学皮膚科教授)

研究要旨

成人アトピー性皮膚炎、特にその痒痒における、Interleukin-31(IL-31)やIgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼとの関連を研究している。研究は進行中で、一部の結果を報告した。対象は、当大学病院を受診した20歳以上、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎の患者である。男性4人、女性2人、平均年齢30.8歳(23歳～51歳)で、全例、SCORAD、痒痒VASともアトピー性皮膚炎の治療に伴い、低下傾向を認めた。血中IL-31値は、血中白血球数と正の相関をし、血中白血球数はSCORADとも正の相関があり、血中IL-31値減少とSCORAD減少との関連が示唆された。同様に血中白血球数は痒痒VASとも正の相関があり、IL-31値減少が痒痒VAS改善とも関連を推測させた。一方、トリプターゼ値とTARC値に有意な正の相関関係がみられた。こうした結果は、アトピー性皮膚炎の症状、特に痒痒の原因の把握に繋がると考える。

A. 研究目的

成人アトピー性皮膚炎患者の痒痒において重要な役割を果たすとして最近、注目されているInterleukin-31(IL-31)に焦点をあて、併せてすでに一定の評価がなされているTARC(Thymus and activation-regulated chemokine)、IgE、好酸球、ヒスタミン、トリプターゼの血中濃度を、未治療アトピー性皮膚炎患者の治療前後で測定し、これらのmediatorがアトピー性皮膚炎の症状、特に痒痒の推移とどう関与するかを検討する。

IL-31値の変動が、アトピー性皮膚炎の病勢、特に痒痒の原因に反映することがわかれば、病状の把握に繋がる。さらに、健常人との比較から今後のアトピー性皮膚炎を含めた治療法の確立へとつながる可能性がある。

B. 研究方法

対象は、聖マリアンナ医科大学病院を受診した20歳以上、2週間以上未治療のアトピー性皮膚炎の患者である。アトピー性皮膚炎の診断は、Hanifin & Rajkaの診断基準を用い、皮膚科専門医が行う。重篤な合併症をもつ患者は、除外する。治療は、通常のアトピー性皮膚炎治療に順じ、担当医の判断で処方された抗ヒスタミン・アレルギー薬と副腎皮質ステロイド外用薬のみであり、ステロイド内服薬および注射薬、免疫抑制薬の併用はしない。保湿外用薬については、必要に応じて併用可とする。ただし、試験期間中は原則としてその薬剤の変更および用量の変更は、不可とする。

アトピー性皮膚炎の病状の評価は、医師サイドからのSCORAD(Severity Scoring of Atopic Dermatitis)と患者サイドからの痒痒のVAS(Visual Analogue Scale)を使用する。一方、エントリー時(治療前)と治療2週後、4週後に採血し、IL-31、好酸球、TARC、IgE、トリプターゼ、ヒスタミン値に測定する。加えて、健常人からも採血し、血中IL-31値を測定する。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

現在、アトピー性皮膚炎患者6人の結果が終了したので、中間報告をする。男性4人、女性2人、平均年齢30.8歳(23歳～51歳)、幼少時にアトピー性皮膚炎が発症したのが5人、診察時にアトピー性皮膚炎と診断されたのが1人であった。未治療期間は約1か月間(2週間～2か月間)で、既往歴は、アレルギー性鼻炎2人、気管支喘息1人、アトピー白内障1人であった。臨床研究中の治療薬は、内服薬が、オロパタジン4人、フェキソフェナジン2人、クロルフェニラミンマレイン酸塩2人、ヒドロキシジン2人、外用薬が、副腎皮質ステロイド6人、保湿外用薬6人、タクロリムス1人となっている。

全例、SCORAD、痒痒VASともアトピー性皮膚炎の上記治療に伴い、低下傾向を認めた。中間報告なので、

目立ったデータを中心に記載する。血中IL-31値は、血中白血球数と正の相関を示していた。血中白血球数はSCORADとも正の相関があり、血中IL-31値減少がSCORAD減少との関連性を示唆した。同様に、血中白血球数は痒痒VASとも正の相関があり、血中IL-31値減少が痒痒VAS改善との関連性を推測させた。一方、トリプターゼ値とTARC値に有意な正の相関関係がみられた。

D. 考察

われわれは以前、本研究と同様の形式で、治療前後の血中ヒスタミン値、トリプターゼ値を測定し、アトピー性皮膚炎患者の痒痒と関連し治療で低下すること (Imaizumi A, et al. J Dermatol Sci. 2003)、血中トリプターゼ値の抑制に成功したアトピー性皮膚炎患者ほど治療効果が良い (Kawakami T, et al. J Dermatol Sci. 2006) 等の有意なデータをだしてきた。

IL-31は、Th2型のCD4陽性T細胞から産生されるサイトカインとして発見された。その受容体はIL-6受容体を構成するglycoprotein130ファミリーに分類される。IL-31の効果に痒痒作用があることが提唱されたのはごく最近で、アトピー性皮膚炎との相関について調べたデータは少ない。しかし、実験動物レベルでは、遺伝子操作にてIL-31を過剰発現させると搔破行動を伴うアトピー性皮膚炎に類似した皮膚炎が発症し、その皮膚病理組織学的解析ではアトピー性皮膚炎に類似した所見が確認されている。さらに、IL-31受容体ノックアウトマウスでは、IL-31を投与しても搔破行動がない (Dillon SR, et al. Nat Immunol. 2004)。以上から、IL-31値が、アトピー性皮膚炎の痒痒、さらには病勢と相関している可能性が予想される。

今回の臨床研究では、中間報告であるが、血中IL-31値と臨床や痒痒のマーカーであるSCORAD値、痒痒VAS値との直接的な有意なデータがでない。しかし、血中白血球数を介して、血中IL-31値減少がSCORAD

値改善、痒痒VAS改善との関連性を推測させた。こうした結果は、血中IL-31値のアトピー性皮膚炎の症状、特に痒痒の推移との関連を思わせた。今後、データを集積していきたい。また、TARC値がアトピー性皮膚炎患者の病勢を反映することはよく知られた事実であり、血中トリプターゼ値と有意な相関を示した点は、アトピー性皮膚炎と血中トリプターゼ値との関連性をより示す点で興味深い。

E. 結論

中間報告ではあるが、血中IL-31値は、血中白血球数と正の相関を示していた。加えて、SCORADと痒痒VASについては、血中IL-31値の関連性を推測させた。また、トリプターゼ値とTARC値に有意な正の相関関係がみられた。血中IL-31値の変動がアトピー性皮膚炎の病勢や痒痒と関連する可能性が推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
現在のところなし。