

080150) に則り遂行する。遺伝子改変動物の取り扱いにおいては、第二種使用等拡散防止措置確認申請を行い、そのプロトコールに従って研究を遂行する。

臨床検体を用いる研究では、京都大学の医の倫理委員会に申請し承認を得ており（承認番号 E778番）、研究に参加していただく作業には文書および口頭で今回の研究内容についての説明を行い、承諾書（検体の取り扱い・個人情報の保護・解析結果の公表・解析後の検体の取り扱い、協力した場合の利益・不利益などに関する項目など）を得た後に研究を遂行した。

#### C. 研究結果

Flaky tail マウスの皮膚では PH が上昇しており（図 1A）、これにより表皮ケラチノサイトの protease activated receptor-2 (PAR-2) 活性が上昇することを確認した。さらにこの PAR-2 の上昇が、表皮ケラチノサイトの TSLP 産生を上昇させ（図 1B）、好塩基球の皮膚局所への浸潤を促進している（図 1C）ことが確認出来た (Moniaga CS et al, *Am J Pathol*, 2012, in press)。

フィラグリン変異を有するマウスを C57BL/6 マウスへバッククロス (99.9%以上) した。本マウスでは、自然発症の皮膚炎、皮膚組織への好酸球や好塩基球および肥満細胞の浸潤、TSLP 発現の上昇、Th2 および Th17 サイトカイン発現の上昇や、血清 IgE 値の上昇を認めた。また、sclaba real を用いた解析により、掻破行動を起こしていることも明らかとなった。

#### D. 考察

フィラグリン遺伝子異常を有する flaky tail マウスを C57BL/6 マウスへバッククロスすることにより、C57BL/6 マウスをコントロールとした解析、あるいは、各種遺伝子変異マウスを用いた解析を行うことを可能とした。本マウスはそう痒を認めるため、今後 IL-31、semaphorin の影響を検証するのみならず、好酸球や好塩基球、肥満細胞などの各種因子や IL-17A などの炎症性サイトカインが掻痒を含めた AD の病態形成にどのように関与しているかの検討が各種遺伝子改変マウスと掛け合わせるにより可能となる。

#### E. 結論

C57BL/6 を遺伝背景とするフィラグリン遺伝子異常を有する flaky tail マウスを作成した。本マウスは、マウスアトピー性皮膚炎モデルとして重要な役割を果たすことが期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, Miyachi Y. 2012. Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide uptake. *J Exp Med* 209: 1743-52
- 2) Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sahara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. 2012. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J* 26: 211-8
- 3) Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. PGD2 induces eotaxin-3 via PPARgamma from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol* 129: 536-43
- 4) Nakahigashi K, Otsuka A, Doi H, Tanaka S, Okajima Y, Niizeki H, Hirakiyama A, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Prostaglandin E2 Increase in Pachydermoperiostosis without 15-hydroprostaglandin Dehydrogenase Mutations. *Acta Derm Venereol* 2012 Jun 27. [Epub ahead of print]
- 5) Nakajima S, Igyarto BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K. 2012. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol* 129: 1048-55 e6
- 6) Ono S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. No filaggrin gene mutation in a patient with a combination of atopic dermatitis, alopecia areata and food allergy. *Eur J Dermatol* 2012 Nov 20.

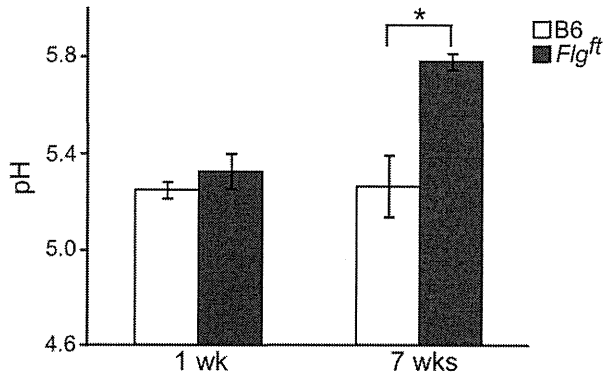
[Epub ahead of print]

- 7) Tanizaki H, Ikoma A, Fukuoka M, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Effects of bepotastine and fexofenadine on histamine-induced flare, wheal and itch. *Int Arch Allergy Immunol* 158: 191-5

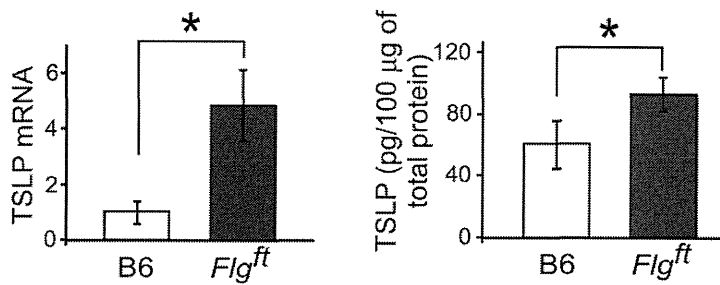
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当せず

図 1

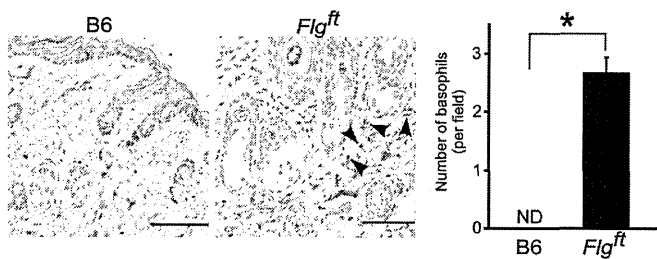
A Flaky tail マウス (*Flg<sup>ft</sup>*) の皮膚 pH



B Flaky tail マウスの TSLP 発現 (mRNA、蛋白)



C 皮膚への好塩基球浸潤



## 外因性・内因性アトピー性皮膚炎における臨床症状、かゆみ関連因子の比較検討

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部皮膚科学 教授  
研究協力者 坂部純一 浜松医科大学医学部皮膚科学 特任助教  
山口隼人 浜松医科大学医学部皮膚科 診療従事者  
龍野一樹 浜松医科大学医学部皮膚科 助教

研究要旨 アトピー性皮膚炎(AD)は外因性と内因性に分別することができる。外因性は IgE 高値で、AD の約 80%を占め、IgE 介在性のアレルギー機序によるタイプである。一方、内因性 AD は IgE が正常域であり、IgE に依存しない反応に基づき、AD の約 20%を占め、女性が多い。外因性 AD はフィラグリン欠乏などにより皮膚バリア機能が障害されており、内因性 AD は皮膚バリア機能が正常でフィラグリン遺伝子変異頻度が高くない。外因性と内因性の AD において皮疹の違いを検討した結果、外因性 AD に有意に頻度が高いものは、尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity であった。内因性 AD に有意に高頻度のものは痒疹であり、過去の報告で高頻度と言われていた Dennie-Morgan fold は両者に有意差はなかった。フィラグリン遺伝子変異は外因性が内因性に有意に高頻度であった。金属パッチテストにおいて、内因性 AD は外因性 AD に比べ、ニッケルとコバルトに有意に高頻度で陽性を示した。

### A. 研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)は外因性と内因性に分別することができる。外因性は通常型であり、IgE 高値で、AD の約 80%を占め、IgE 介在性のアレルギー機序によるタイプである。一方、内因性 AD は IgE が正常域であり、IgE に依存しない反応に基づき、AD の約 20%を占め、女性が多い。外因性 AD はフィラグリン欠乏などにより皮膚バリア機能が障害されており、内因性 AD は皮膚バリア機能が正常でフィラグリン遺伝子変異頻度が高くない。日常診療の段階で、皮疹の性状から、両者を鑑別することはほぼ困難である。我々両者の違いを臨床症状、かゆみ関連因子において明らかにし、内因性 AD の本質的事項を浮き上がらせることを試みた。

### B. 研究方法

浜松医大皮膚科通院中の AD 患者および産業医大皮膚科にて戸倉が診察した AD 患者において、以

下の項目について調査・検討した。

- 1) 臨床症状重症度: SCORAD, VAS (かゆみ)
- 2) 特徴的臨床症状: Dennie-Morgan fold, 尋常性魚鱗癬, palmar hyperlinearity
- 3) 合併症: アレルギー性鼻炎、喘息
- 4) 不安度: STAI (特性, 状態)
- 5) 一般血液検査: LDH, 総 IgE 値, 特異的 IgE (Df, Dp), TARC, 好酸球数
- 6) 先進的検査(倫理委員会承認): フィラグリン遺伝子変異, 血中 CCK8
- 7) 金属パッチテスト: ニッケル (Ni), コバルト (Co), クロム (Cr) など

### C. 研究結果

内因性 AD を、「血清 IgE 値 200 IU/L 未満」または「血清 IgE 値 500 IU/L 未満かつ Df または Dp 特異的 IgE が class 0 または 1」と定義した。AD 患者は、48 人の外因性 AD (29.4±16.2 歳、M:F 36:14、VAS 53.6、血清 IgE 13221±15249 IU/L、好

酸球 10.1%、LDH 276 IU/L)、14人の内因性 AD (36.1±10.0 歳、M:F 4:10、VAS 52.3、血清 IgE 136.7±151.7IU/L、好酸球 7.4%、LDH 206 IU/L) であった。

Dennie-Morgan fold は有意差がないものの内因性で高頻度 (25%)、魚鱗癬と palmar hyperlinearity は外因性で高頻度 (18%)、痒疹は内因性で高頻度 (21% vs 6%)、フィラグリン遺伝子変異は外因性で高頻度、喘息と鼻炎は外因性で高頻度であった。

金属パッチテストは、Co で内因性 AD が有意に高頻度 (42% vs 13%)、Ni でも内因性で高頻度 (31% vs 26%) の傾向があった。さらに IgE 値を層別化すると、IgE 100 以下でのグループで Co 63%、Ni 63%、Cr 38%に陽性率を示し、IgE 500 以上のグループでのそれぞれの陽性率 (Co 13%、Ni 26%、Cr 22%) と対比された。

#### D. 考察

今回の調査で内因性 AD は女性に多く、その特徴的皮疹として痒疹があることが示唆された。内因性 AD では Ni、Co パッチテストの陽性率が有意に高かった。また我々の今回の調査ではフィラグリン遺伝子変異は外因性であっても 20%を越えるものではなかった。

#### E. 結論

内因性 AD、痒疹、金属アレルギーの関連が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### ①原著論文

- 1) Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> Sézary syndrome. Br J Dermatol [in press].
- 2) Shimauchi T, Sasada K, Kito Y, Mori T, Hata M,

Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: CD8<sup>+</sup> Sézary syndrome with IL-22 production modulated by bacterial sepsis. Br J Dermatol [in press].

- 3) Fukamizu H, Fujiwara M, Kim T, Matsushita Y, Tokura Y: Development of a Three-Microneedle Device for Hypodermic Drug Delivery and Clinical Application. Plastic Reconstr Surg 130 : 451-455, 2012.
- 4) Sawada Y, Shimauchi T, Hama K, Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Tajiri M, Kubo-Kabashima R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y: Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. Leuk Lymphoma [in press].
- 5) 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.
- 6) Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y: 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.
- 7) Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford) 51: 196-199, 2012.
- 8) Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H, Takigawa M, Tokura Y: CXCL10 produced from hair follicles induces infiltrates of Th1 and Tc1 cells in the acute phase of alopecia

- areata followed by sustained accumulation of Tc1 cells in the chronic phase. *J Dermatol Sci* [in press].
- 9) 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* 22:272-3, 2012.
  - 10) Sugita K, Kabashima K, Tokura Y: Characterization of Peripheral Natural Killer Cells and their Reduction in Drug-induced Hyper-sensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92: 83-84, 2012.
  - 11) Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Ogasawara K, Tokura Y: Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* 22:268-269, 2012.
  - 12) Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 51: 196-199, 2012.
  - 13) Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Dermatol Sci* 66:82-4, 2012.
  - 14) Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, Tokura Y: Clearance Efficacy of Autoantibodies in Double Filtration Plasmapheresis for Pemphigus Foliaceus. *Acta Derm Venereol* [in press].
  - 15) Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8+ CD56+ Sézary syndrome. *Br J Dermatol* [in press].
- ②総説
- 1) 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.
  - 2) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K: Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol* [in press].
  - 3) Bito T, Sawada Y, Tokura Y: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* [in press].
2. 学会発表
- 1) Tokura Y: Mechanism of Photo-Allergic Contact Dermatitis from Ketoprofen. 11th Congress of The European Society of Contact Dermatitis (ESCD 2012). 2012.6.13. Malmö, Sweden
  - 2) Tokura Y: Innate immunity of the epidermis toward bacterial and fungal infection : lessons from Th17-dysregulated conditions. The 10th Symposium of the Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine. 2012.9.8. Seoul, Korea
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
該当せず

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

アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいたピンポイントな新規治療の開発

研究分担者 片山一郎 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授  
室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 講師

研究要旨 アトピー性皮膚炎において痒みは主要な症状の1つとして知られる。既存の痒み治療に抵抗性を示す症例は多く、難治化メカニズムの解明と対策方法の立案が患者しいては社会に貢献できるものと期待される。アトピー性皮膚炎の痒み誘起因子には引用可能な報告があり、「温熱、発汗」が最大の悪化因子とされている。本研究ではこれらの悪化因子が誘導する痒みを選択的に抑制するアトピー性皮膚炎の新しい治療戦略確立を目的とする。

A.研究目的

「温もるとかゆい」は皮膚科の日常診療でよく聞かれる訴えの一つであるとともに、経験的に制御困難な症状でもある。アトピー性皮膚炎の痒み誘起因子には引用可能な報告があり、アトピー性皮膚炎患者の96%は「温熱、発汗」が誘起因子と考えており最大の誘因とされている。本研究は温熱が痒みを誘発するメカニズムに着目した。

アトピー性皮膚炎で見られる異常なかゆみ過敏が存在する。このように通常はかゆみに感じられない刺激をかゆみに感じる現象がアロネシスと表現され存在することが知られている。実際にアトピー性皮膚炎では通常疼痛に感じる熱刺激やアセチルコリン投与でかゆみが誘発されると報告されている。しかしこれまでにアロネシスが生じるメカニズムは明らかにされていない。

B.研究方法

本研究ではアロネシスと増感因子が温もった時の痒みを誘発するという仮説をもとに、申請者らが近年見出した神経栄養因子アーテミンに焦点を当てた検討を行う。アーテミンの発現メカニズムを

*in vitro* の細胞培養系で確認し、増感作用アーテミンが熱痛覚過敏に与える影響を *in vivo* における動物実験によって確認する。

C.研究結果

アーテミンはサブスタンス P 刺激によって真皮線維芽細胞から発現誘導され、*in vitro* において神経芽細胞の増殖活性を亢進させることを見出した(図1)。さらにアーテミンはアトピー性皮膚炎病変部真皮に蓄積し(図2)、末梢神経の sprouting を誘導することを確認しており、

アーテミンがヒトのアトピー性皮膚炎の皮膚病変部真皮に蓄積していることが確認された。アーテミンを皮下投与したマウスは38度の環境下で全身を wipng する行動が確認された。ところが42度の環境下では飛び跳ねるなどの異常な行動が確認された。

D.考察

artemin は皮膚の温度過敏および痒みの誘発に関与すると考えられた。また artemin を皮下注射したマウスは暖かい環境下で搔破行動と思われる異常

を示したことから artemin が「温もるとかゆい」メカニズムにおいて重要な役割を果たしているものと想像された。しかし、artemin を注射した場所ではなく、顔面付近を搔破したことは以外な結果であり、現時点でその原因を説明するデータはないが、末梢神経全体あるいは中枢神経系に作用した結果ではないかと推察している。

#### E. 結論

アーテミンはアトピー性皮膚炎の痒みの治療標的になりうると考えられた。

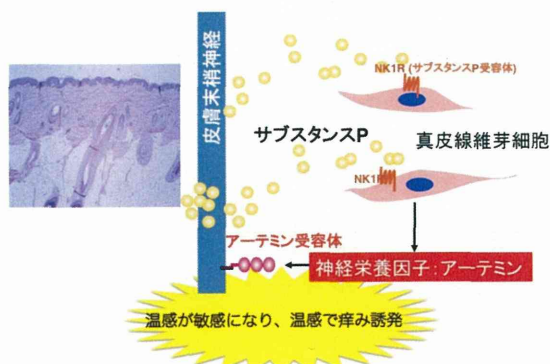


図 1 : 真皮線維芽細胞からサブスタンス p によってアーテミンが分泌される。

ヒト健常部皮膚とアトピー性皮膚炎病変部におけるアーテミンの免疫組織学的検討結果。  
アトピー性皮膚炎の真皮にアーテミンが蓄積している。

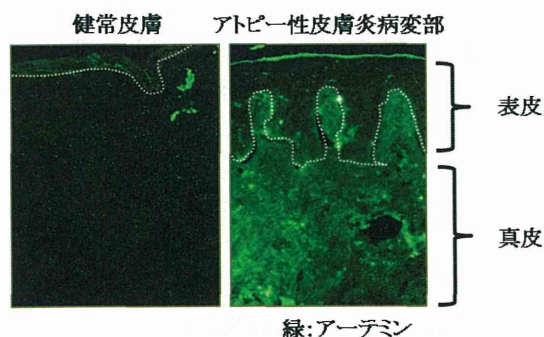


図 2 : アトピー性皮膚炎病変部の真皮内にアーテミンの沈着を認める。

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(7):e41994.
- 2) Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al (35名中27番目). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. Allergy. 2012 Sep;67(9):1111-7.
- 3) Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. Allergol Int. 2012 Sep;61(3):469-73.
- 4) 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 Sep;130(3):671-682.
- 5) 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 Jul;21(7):515-9.
- 6) Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I. A case of generalized

- acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrobial antibody: autoimmune acanthosis nigricans? Case Rep Dermatol. 2012 Jan;4(1):85-91.
- 7) Otsuka 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 May;21(5):331-6.
- 8) Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. Ann Dermatol. 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.
- 9) Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. Eur J Dermatol. 2012 Jan-Feb;22(1):140-2.
- 10) 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 Mar;25(2):219-30.
- 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 Jan;180(1):165-76.
- (日本語論文)
- 1) 室田浩之：アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略：高崎医学 (0916-121X)62： 82-86,(2012.08)
- 2) 室田浩之：【小児アトピー性皮膚炎】小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科 57 :663-667, 2012.
- 3) 室田浩之：【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性. アレルギー・免疫 19 920-925, 2012.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 片山一朗：序へ「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
- 11) 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



- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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

## 2.学会発表

- 1) 北場俊、室田浩之、高橋 彩、松井佐起、片山一朗. 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 2) 楊 伶俐、室田浩之、仲 哲治、片山一朗 リモデリングの新たな視点 アレルギー疾患と組織リモデリング ペリオスチンの新たな役割 第24回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5
- 3) 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
- 4) Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38<sup>th</sup> Japanese Society of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12

## H.知的財産権の出願・登録状況

なし

### 痒疹マウスモデル作成と病態に関する研究

研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 教授

研究分担者 佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科学講座 教授

研究協力者 端本宇志 防衛医科大学校皮膚科学講座 助教

**研究要旨** IgE 依存性の痒疹反応マウスモデルを作成した。反応は持続性で丘疹性変化が誘導され、組織学的には不規則な表皮肥厚と単核球、好酸球、好塩基球の浸潤、さらにマスト細胞の増加から成っていた。また病変部では IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-31, TGF $\beta$ , nerve growth factor の産生が観察された。この反応は好塩基球除去抗体によってほぼ完全に抑制された。本研究で確立されたモデルはヒト痒疹の病態の理解と新規治療法の確立において有用である。

#### A. 研究目的

痒疹は痒みを伴う孤立性の丘疹である。慢性的に続く痒みにより患者のQOLは著しく損なわれる。しかしその病態はいまだ明らかでない。痒疹は慢性腎不全をはじめとする種々の基礎疾患に関連して生じることが多いが、アトピー性皮膚炎患者にもしばしば痒疹病変が形成されることが知られている。痒疹の一部は蕁麻疹様病変ではじまりやがて持続性の丘疹ないし結節性病変へと変化する。今回はこの現象に着目して IgE 依存性に痒疹病変マウスモデルの作成を試みた。

#### B. 研究方法

IgE トランスジェニックマウス(IgE-Tg マウス)の耳介や背部皮膚に TNP(trinitrophenyl)-OVA(ovalbumin)を反復皮下または皮内投与し、その肉眼的および組織学的変化を観察した。

#### C. 研究結果

IgE-Tg マウスの耳介に TNP-OVA を Day 1,4,7 に反復皮下投与したところ強い耳介腫脹反応がみられ、その反応は1か月以上持続した。Wild-type である BALB/c マウスでは軽度の耳介腫脹がみられたが、その反応はすみやかに収束した。次に IgE-Tg マウ

ス背部皮膚に同様に TNP-OVA を皮内投与したところ丘疹性病変が形成された。組織学的には不規則な表皮肥厚、真皮の単核球、好酸球浸潤がみられ、またマスト細胞が増加していた。さらに真皮や表皮内に mast cell protease 8 陽性好塩基球の浸潤がみられた。さらにこれらのマウスでは病変部への自発的搔破行動が確認された。病変部組織抽出蛋白を用いて ELISA 法による解析を行ったところ、IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-22, TGF $\beta$  などのサイトカイン産生が確認された。さらに Type I collagen や nerve growth factor、そして痒みサイトカインである IL-31 mRNA も増加していた。病変部周辺表皮では PGP9.5 (+)神経線維の sprouting が観察された。またこの病変の反応は好塩基球除去抗体によってすみやかに収束した。

#### D. 考察

今回 IgE 依存性反応を利用してマウス皮膚に持続性のアレルギー炎症を誘導し、肉眼的に丘疹を作成することに成功した。その組織所見はヒト慢性痒疹病変に類似していた。局所のサイトカインでは IL-4, 17, 22, 31 の増加がみられた。興味深いことにこのサイトカインプロファイルはヒト慢性痒疹のものと一致している(Park K, et al., Eur J

Dermatol 2011)。以上のことからわれわれがマウスで誘導した反応はヒト痒疹のモデルに相当すると考えられた。

病変部では好塩基球浸潤がみられ、好塩基球除去抗体で反応が収束した。すでにわれわれの研究室において、ヒト痒疹は好塩基球浸潤を多く伴う皮膚疾患であることを報告している (Ito Y, et al., Allergy 66: 1107, 2011)。このことはヒト痒疹においても好塩基球が大きく関わっており、好塩基球が痒疹治療の新たな標的となりうる可能性を示唆していた。

## E. 結論

IgE 依存性の反応を用いて痒疹反応マウスモデルを作成した。このモデルは痒疹病態の解明と治療薬の開発において有用であると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H: Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency. ActaDermVenereol92: 158-159, 2012.
- 2) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. MolImmunol 49: 304-310, 2012.
- 3) Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. Br J Dermatol 166: 888-891, 2012.
- 4) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. ExpDermatol 21: 201-204, 2012.
- 5) Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired

expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. ActaDerm-Venereol 92: 367-371, 2012.

- 6) Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab. ActaDermVenereol 92: 360-361, 2012.

### 2. 学会発表

- 1) 宇賀神つかさ, 佐藤貴浩: ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 軽井沢 7月14日 2012 (シンポジウム)
- 2) 佐藤貴浩: 痒疹の考え方と諸問題 日本皮膚科学会岩手地方会学術大会第360回例会 盛岡 11月11日, 2012 (特別講演)
- 3) 端本宇志, 片岡直子, 佐藤貴浩, 横関博雄: インドメタシンが奏功した木村氏病, 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012/7/13
- 4) 端本宇志, 佐藤貴浩, 横関博雄: IgE と好塩基球によって誘導されるマウス痒疹反応モデルの解析, 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012/5/13

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 生体皮膚への機能性高分子導入法の開発に関する研究

研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座 教授

研究要旨 HVJ-Eは樹状細胞からのinterferon- $\beta$ の誘導を促し、これにより脾臓細胞よりinterferon- $\gamma$ を産生させる。Interferon- $\beta$ の産生はToll-like receptor非依存性でRIG-I依存性である。HVJ-Eは、Th1シフトを促進するため、アトピー性皮膚炎治療には適したベクターである。

### A. 研究目的

HVJ-E ベクターは Sendai virus (hemagglutinating virus of Japan; HVJ)を紫外線等で不活化した粒子に遺伝子や siRNA を封入し、膜融合作用によって直接細胞質内に導入できるベクターである。何故このベクターがアトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患に効果があるのか、その作用機構の解明を目指した。

### B. 研究方法

アレルギー性-鼻炎マウスや健常マウスの鼻腔内にHVJ-Eのみを滴下して脾臓細胞からのサイトカイン産生をELISA法で評価した。脾臓細胞や骨髄由来の樹状細胞を健常マウスやMyd88<sup>-/-</sup>TRIF<sup>-/-</sup>マウスから分離してHVJ-Eを作用させ、サイトカインの産生をELISAで測定した。Polyethylene imine法を用いてRIG-I siRNAを樹状細胞に導入した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、大阪大学医学系研究科で承認された実験計画に基づいて行った。

### C. 研究結果

アレルギー性鼻炎マウスの鼻腔内にHVJ-Eのみを滴下して脾臓細胞からのinterferon (IFN)- $\gamma$ の産生が上昇し、interleukin (IL)-4, IL-5の産生は抑制された。一方、健常マウスの鼻腔内にHVJ-Eのみを滴下しても脾臓細胞でのIFN- $\gamma$ の産生は誘導さ

れず、またIL-4, IL-5の産生もなかった。健常マウスの脾臓細胞にHVJ-EをかけてもIFN- $\beta$ ,  $\gamma$ は産生されないが、骨髄由来の樹状細胞からはIFN- $\beta$ は産生された。そこでHVJ-E処理した樹状細胞の培養液で脾臓細胞を培養するとIFN- $\gamma$ の産生が見られた。HVJ-Eによる樹状細胞からのIFN- $\beta$ の産生機構を解析するため、Myd88<sup>-/-</sup>TRIF<sup>-/-</sup>マウスの樹状細胞にHVJ-Eをかけたが、野生型マウスの樹状細胞と同じように産生が見られた。一方、RIG-I siRNAを導入した樹状細胞ではHVJ-EによるIFN- $\beta$ 産生は著明に抑制された。

### D. 考察

HVJ-E は樹状細胞から IFN- $\beta$ 産生を促し脾臓細胞に IFN- $\gamma$ を産生させると考えられる。鼻炎マウスでは、炎症部位の鼻粘膜における樹状細胞の集積があり、HVJ-E の鼻腔内滴下で脾臓細胞からの IFN- $\gamma$ 産生を促した可能性がある。HVJ-E による樹状細胞からの IFN- $\beta$ 産生は Toll-like receptor 非依存性で RIG-I 依存性であることが分かった。

### E. 結論

HVJ-E自身がサイトカイン産生に関与しTh1シフトを起こすため、アトピー性皮膚炎の治療に適したベクターである。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneda, Y.: Future directions for gene therapy.  
E-book on "Gene therapy: Technologies and applications" (Ed. By Morishita, R and Nakagami, H.) Future Science Group (London, UK)[ in press]

2. 学会発表

- 1) 金田安史:新規抗癌剤としての不活化ウイルス粒子のポテンシャル 日本脳神経外科学会第71回学術集会(特別医学セミナー)平成24年10月18日 大阪

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

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 書籍

| 著者氏名      | 論文タイトル名                            | 書籍全体の編集者名                  | 書籍名   | 出版社名                 | 出版地    | 出版年  | ページ        |
|-----------|------------------------------------|----------------------------|---|----------------------|--------|------|------------|
| Kaneda Y. | Future directions for gene therapy | Morishita R, Nakagami H.   | E-book on "Gene Therapy; Technologies and applications" | Future Science Group | London | 2012 | [in press] |
| 烏山 一      | 免疫系における好塩基球の重要性                    | 審良 静男、熊ノ郷淳、竹田潔             | 免疫学 Update -分子病態の解明と治療への展開-                             | 南山堂                  | 東京     | 2012 | 46-51      |
| 椛島健治      | アレルギー疾患研究最前線                       | 審良 静男、熊ノ郷淳、竹田潔             | 免疫学 UPDATE  | 南山堂                  | 東京     | 2012 | 146-151    |
| 椛島健治      | アレルギー                              | 熊ノ郷淳                       | 免疫学コア講義   | 南山堂                  | 東京     | 2012 | 219-224    |
| 宮地良樹      | 一冊でわかる皮膚アレルギー                      | 塩原哲夫、宮地良樹、清水宏              | 一冊でわかる皮膚アレルギー   | 文光堂                  | 東京     | 2012 |            |
| 宮地良樹      | 抗ヒスタミン薬:増量か変更か                     | 宮地良樹、岡本美孝、谷内一彦             | ファーマナビゲーター 抗ヒスタミン薬                                      | メディカルレビュー社           | 東京     | 2012 | 226-228    |
| 戸倉新樹      | 皮膚科用薬                              | 高久史磨、堀正二、菅野健太郎、森脇孝、乾賢一、林冒洋 | 治療薬ハンドブック 2012  | じほう                  | 日本     | 2012 | 234-238    |
| 戸倉新樹      | アダパレンの作用に関する最新の知見                  | 古江増隆、林伸和                   | 皮膚科臨床アセット 8 変貌するざ瘡マネジメント                                | 中山書店                 | 日本     | 2012 | 288-291    |
| 戸倉新樹      | ステロイド外用剤を長く使う場合に気を付けることは?          | 塩原哲夫                       | 正しいステロイドの使い方 2. 外用剤編 改訂3版                               | 医薬ジャーナル社             | 日本     | 2012 | 74-79      |
| 戸倉新樹      | 光線過敏テスト                            | 塩原哲夫                       | 1冊でわかる皮膚アレルギー   | 文光堂                  | 日本     | 2012 | 65-67      |
| 戸倉新樹      | 外因性アトピー性皮膚炎と内因性アトピー性皮膚炎            | 塩原哲夫                       | 1冊でわかる皮膚アレルギー   | 文光堂                  | 日本     | 2012 | 125-126    |
| 戸倉新樹      | 光線過敏症はなぜ起こる                        | 塩原哲夫                       | 1冊でわかる皮膚アレルギー   | 文光堂                  | 日本     | 2012 | 193-197    |
| 戸倉新樹      | 職業アレルギー                            | 塩原哲夫                       | 1冊でわかる皮膚アレルギー   | 文光堂                  | 日本     | 2012 | 282-286    |

| 著者氏名      | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名      | 書籍名                                     | 出版社名       | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|-----------|--|----------------|---|------------|-----|------|---------|
| 戸倉新樹      | 全身の潮紅と落屑(紅皮症)をきたす疾患<br>Diseases presenting with generalized diffusescaly erythema (reythroderma) | 塩原哲夫           | 今日の皮膚疾患治療指針 第4版                         | 医学書院       | 日本  | 2012 | 41-43   |
| 戸倉新樹      | 光アレルギー性接触皮膚炎 Photoallergic contact dermatitis  | 宮地良樹           | 今日の皮膚疾患治療指針 第4版                         | 医学書院       | 日本  | 2012 | 285-287 |
| 戸倉新樹      | 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫<br>Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma                             | 渡辺晋一           | 今日の皮膚疾患治療指針 第4版                         | 医学書院       | 日本  | 2012 | 746-747 |
| 戸倉新樹      | リンパ腫様丘疹症<br>Lymphomatoid papulosis   | 佐藤伸一           | 今日の皮膚疾患治療指針 第4版                         | 医学書院       | 日本  | 2012 | 748-749 |
| 戸倉新樹      | Chapter2 抗ヒスタミン薬の薬理作用 5. 抗アレルギー作用  | 宮地良樹、岡本美孝、谷内和彦 | 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 | 日本  | 2012 | 68-73   |
| 戸倉新樹      | Chapter3 抗ヒスタミン薬の適応疾患 8. 接触皮膚炎   | 宮地良樹、岡本美孝、谷内和彦 | 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 | 日本  | 2012 | 130-137 |
| 戸倉新樹      | 薬物治療と副作用の指針/光接触皮膚炎の診断・治療指針   | 中村耕三           | 運動器診療 最新ガイドライン                          | 総合医学社      | 日本  | 2012 | 74-75   |
| 戸倉新樹      | 5. 乾癬の病態(2) - T細胞(Th17)を中心に -  | 大槻マミ太郎、古江増隆    | 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療 | 中山書店       | 日本  | 2012 | 20-25   |
| 戸倉新樹      | 4. 皮膚リンパ腫の診断手順   | 岩月啓氏           | 皮膚科臨床アセット 13 皮膚のリンパ腫 最新分類に基づく診療ガイド      | 中山書店       | 日本  | 2012 | 16-22   |
| 島内隆寿、戸倉新樹 | 母乳でうつる皮膚疾患にはどんなものがある?  | 宮地良樹           | 女性の皮膚トラブル FAQ                           | 診断と治療社     | 日本  | 2012 | 147-150 |



| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                      | 巻号   | ページ       | 出版年  |
|---|--|---------------------------|------|-----------|------|
| Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I.   | Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes.      | Br J Dermatol.            | 163  | 128-37    | 2010 |
| Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I.   | Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice.  | Int Arch Allergy Immunol. | 153  | 121-32    | 2010 |
| Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya -Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I.  | Impact of sedative and non- sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases.            | Allergol Int.             | 59   | 345-54    | 2010 |
| Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I.   | Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students.   | Eur J Dermatol.           | 20   | 410-1     | 2010 |
| Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, et al.   | Characterization of dsRNA -induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription.  | Proc Natl Acad Sci U S A. | 108  | 18766-71  | 2011 |
| Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H.  | Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.   | Allergy.                  | 66   | 124-131   | 2011 |
| Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H.  | Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases.   | Allergy.                  | 66   | 1107-1113 | 2011 |
| Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H.  | Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.   | Mol Immunol.              | 49   | 304-10    | 2011 |
| 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. | AMPkinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma.   | Proc Natl Acad Sci U S A. | 108  | 6597-602  | 2011 |
| Okiyama N, Kitajima T, Ito Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H.  | Addition of the collagen binding domain of fibronectin potentiates the biochemical availability of hepatocyte growth factor for cutaneous wound healing. | J Dermatol.               | 61   | 215-7     | 2011 |
| Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H.  | Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease)  | Acta Derm Venereol.       | 91   | 371-372   | 2011 |
| Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I.  | 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair.                  | PLoS One.                 | 6(9) | e25039    | 2011 |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                               | 巻号         | ページ       | 出版年  |
|--|---|------------------------------------|------------|-----------|------|
| Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H.   | FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils.  | Am J Pathol.                       | 17         | 775-82    | 2011 |
| Yamagishi H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Obata K, Ugajin T, Sato S, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H.                                  | Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner.  | Biochem Biophys Res Commun.        | 415        | 709-13    | 2011 |
| Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T.                               | Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2.   | Am J Pathol.                       | 179        | 302-314   | 2011 |
| Andoh T, Takayama Y, Yamakoshi T, Lee J.B, Sano A, Shimizu T, Kuraishi Y.  | Involvement of serine protease and proteinase-activated receptor 2 in dermatophyte-associated itch in mice.   | J Pharmacol Exp Ther.              | 343        | 91-96     | 2012 |
| Andoh T, Yoshida T, Lee J.B, Kuraishi Y.   | Cathepsin E induces itch-related response through the production of endothelin-1 in mice.   | Eur J Pharmacol.                   | 686        | 16-21     | 2012 |
| Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K.  | PCR-RFLP analysis for S2889X in filaggrin harbors the risk of a typing error.   | Journal of Dermatological science. | [in press] |           | 2012 |
| Etori M, Yonekubo K, Sato E, Mizukami, Hirahara K, Karasuyama H, Maeda H, Yamashita M.   | Melanocortin Receptors 1 and 5 might mediate inhibitory effects of α-melanocyte-stimulating hormone on antigen-induced chronic allergic skin inflammation in IgE transgenic mice. | J Invest Dermatol.                 | 132        | 1925-1927 | 2012 |
| Fukamachi S, Kawasami C, Kabashima R, Sawada Y, Sugita K, Nakamura M, Yatera K, Tokura Y.  | Tuberculosis verrucosa cutis with elevation of circulating T-helper 1 and 17 cells and their reductions after successful treatment.   | J Dermatol.                        | 39         | 507-509   | 2012 |
| Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, Miyachi Y.  | Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3 -mediated hydrogen peroxide uptake.   | Journal of experimental medicine.  | 209(10)    | 1743-1752 | 2012 |
| Hayami C, Ishiguro N, Fukuya Y, Tokura Y, Kawashima M.   | Churg-Strauss syndrome presenting with severe cutaneous and intestinal ulcers.  | Eur J Dermatol.                    | 22         | 397-399   | 2012 |
| Ikawa T, Kasuya A, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y.  | Intramuscular metastasis of malignant melanoma mimicking leg cellulitis.  | Eur J Dermatol.                    | 22         | 156       | 2012 |
| Ito T, Tokura Y.   | Alopecia areata triggered or exacebated by swine flu virus infection.   | J Dermatol.                        | 39         | 863-864   | 2012 |
| Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M. | Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction.   | J. Dermatol. Sci.                  | 67         | 181-189   | 2012 |
| Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H.  | Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.  | ActaDerm-Venereol.                 | 92(4)      | 367-371   | 2012 |
| Kasuya A, Hashizume H, Hirakawa S, Tokura Y.   | Haemodialysis-induced pseudoporphyria successfully treated with glutathione.  | Eur J Dermatol.                    | 22         | 137-138   | 2012 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名  | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|---|--|---|--------|-----------|------|
| Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y.   | Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: Transformation from indolent to aggressive phase in association with CCR7-positive conversion. | Dermatol Online J.                          | 18     | 5         | 2012 |
| Kawano, Y, Ouchida, R, Wang, J-Y, Yoshikawa, S, Yamamoto, M, Kitamura D, and Karasuyama, H.   | A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression via induction of lysosomal-associated protein transmembrane 5.                | Mol Cell Biol.                              | 32     | 4462-4471 | 2012 |
| Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I.  | Abnormal axon reflex mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis.   | Allergol Int.                               | 61     | 469-73    | 2012 |
| Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I.                               | Blockade of interleukin -6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma.  | Am J Pathol.                                | 180    | 165-76    | 2012 |
| Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H.  | Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.   | MolImmunol.                                 | 49     | 204-310   | 2012 |
| Mukai K, BenBarak M, Tachibana M, Nishida K, Karasuyama H, Taniuchi I, Galli SJ.  | Critical role of P1-Runx1 in mouse basophil development.   | Blood.                                      | 120    | 76-85     | 2012 |
| 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.                     | 130    | 671-682   | 2012 |
| Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.                                  | PGD(2) induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.  | Journal of allergy and clinical immunology. | 129(2) | 536-543   | 2012 |
| Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K. | Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling.                            | Journal of allergy and clinical immunology. | 129(4) | 1048-55   | 2012 |
| Nishida K, Tateishi C, Tsuruta D, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y.   | Contact urticaria caused by a fish-derived elastin-containing cosmetic cream.  | Contact Dermatitis.                         | 67     | 171-172   | 2012 |
| Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H.   | Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab.   | ActaDermVener eol.                          | 92     | 360-361   | 2012 |
| Ogawa H, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, and Karasuyama H.  | Th2-inducing cytokines IL-4 and IL-33 synergistically elicit the expression of transmembrane TNF- $\alpha$ on macrophages through the autocrine action of IL-6.  | Biochem. Biophys. Res. Commun.              | 420    | 114-118   | 2012 |
| Ohmori S, Mori T, Haruyama S, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y.   | Occupational skin cancer arising in a patient with a high frequency of circulating regulatory T cells.   | Int J Dermatol.                             | 51     | 1104-1106 | 2012 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名   | 巻号         | ページ       | 出版年  |
|---|---|--|------------|-----------|------|
| Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H.  | T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model.                                      | H.Arthritis Rheum.                           | 64(11)     | 3741-9    | 2012 |
| Ono S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.  | No filaggrin gene mutation in a patient with a combination of atopic dermatitis, alopecia areata and food allergy.              | European journal of dermatology.             | 22(6)      | 809-811   | 2012 |
| Sakabe JI, Yoshiki R, Sygita K, Haruyama S, Sawada Y, Kabashima R, Bito T, Nakamura M, Tokura Y.  | Connexin 26 (GJB2) mutations in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome presenting with squamous cell carcinoma.                 | J Dermatol.                                  | 39         | 814-815   | 2012 |
| Sasada K, Sakabe JI, Tamura A, Kasuya A, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y.  | Photosensitive drug eruption induced by bicalutamide within the UVA action spectrum.  | Eur J Dermatol.                              | 22         | 402-403   | 2012 |
| Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H.   | Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.  | Acta Derm Venereol.                          | [in press] |           | 2012 |
| Sawada Y, Nakamura M, Hama K, Hino R, Tokura Y.   | A high serum concentration of chemerin in pustular dermatitis paradoxically induced by etanercept.                              | J Am Acad Dermatol.                          | 66         | e182-184  | 2012 |
| Sawaguchi M, Tanaka S, Nakatani Y, Harada Y, Mukai K, Matsunaga Y, Ishiwata K, Oboki K, Kambayashi T, Watanabe N, Karasuyama H, Nakae S, Inoue H, and Kubo M. | Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness.                                   | J. Immunol.                                  | 188        | 1809-1818 | 2012 |
| Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H.  | Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior.         | Exp Dermatol.                                | 21(3)      | 201-4     | 2012 |
| Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H.  | Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. | Br J Dermatol.                               | 166        | 888-891   | 2012 |
| Tanizaki H, Ikoma A, Fukuoka M, Miyachi Y, Kabashima K.   | Effects of Bepotastine and Fexofenadine on Histamine-Induced Flare, Wheal and Itch.   | Internal Archives of Allergy and immunology. | 158(2)     | 191-195   | 2012 |
| Tatsuno K, Yagi H, Tokura Y.  | Eruptive milium-like Syringoma showing eccrine duct origin of milia.  | J Dermatol.                                  | 39         | 878-879   | 2012 |
| Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, Isogai Z, Matsui S, Ikehara S, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A.  | An Ex Vivo Model Employing Keloid-Derived Cell-Seeded Collagen Sponges for Therapy Development.                                 | Journal of Investigative Dermatology.        | 133(2)     | 386-393   | 2012 |
| Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H.   | Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency.   | ActaDermVener eol.                           | 92         | 158-159   | 2012 |
| Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Mukaida N, Kawano Y, and Minegishi Y, and Karasuyama H.   | Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived IL-4.             | Immunity.                                    | [in press] |           |      |