

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臨床応用可能なSema3A導入法やかゆみを引き起こす汗抗原と常在真菌のかかわりなど臨床応用可能な物質を同定、一部はすでに製剤化も果たしエチル。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、8つの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。本研究の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、より患者視点からの改良を行うため、患者会と協力し、一般・患者向け教育ウェブサイトのリニューアルを行った。

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（理化学研究所統合生命医科学研究センター呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー）、竹内聡（九州大学病院特別教員）

研究協力者

富永光俊、鎌田弥生（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、平郡隆明、平郡真記子、石井香（広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学）、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、佐藤純子、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、夏目統、近藤麻伊、山本貴和子、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）、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 統合生命医科学研究センター呼吸器・アレルギー

一疾患研究チーム研究員）、中原剛士（九州大学大学院医学研究院皮膚科学）、蜂須賀淳一、江崎仁一、林亜矢子（九州大学大学院医学研究院皮膚科学大学院生）、林純、古庄憲浩（九州大学大学院感染環境医学分野）、天谷雅行、海老原 全（慶應義塾大学医学部皮膚科学）、工藤 純（慶應義塾大学生命情報学センター）、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講究科）

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（<http://www.dermjapan.org/kayumi/index.html>）を2007年5月10日に公開した。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（http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html）を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)基礎的な研究では、マウスモデルを用いた掻痒発現機序の解析と治療戦略の構築(稲垣)バリア機能破綻に起因するAD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)(高森)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検証(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)表皮ケラチノサイトに関連するADの痒み関連因子の検討(浜崎)を行う。

(2)ADの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600~800名の0-6歳児童の検診、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年度に小児のIgE産生の疫学、平成25年度に血中monocyte-derived chemokine(MDC)値の推移とADの発症に関する疫学、MDC値と予後ならびに皮膚感染症の合併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に関する研究(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生活における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、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NC/NgaマウスのTNF-誘導性の起痒物質NGFがsiRNA+invivofectamine2の局所注射で強く抑制されることを示した。現在効率の良い経皮的な投与経路の開発中である(稲垣)。アトピーマウスモデルで皮膚炎および掻破抑制に有効なSema3Aを効率よく発現させるプロモーター領域としてROR領域を同定し、同作動薬によるSema3A発現誘導が確認された(高森)。アトピーマウスでFK506の抗かゆみ効果が、ハプテン再チャレンジに対して外用中止後3日までは効果が持続し、その後4-6日目で徐々に消失することを確認した。臨床的なADでの外用中止後のかゆみ再発の中央値(3日目)と一致し(既報告)興味深い(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、機械刺激にも応答する多様式ニューロンであることが確認された(古江)。また、アレルギー性接触皮膚炎モデルマウスでは、抗IL-33抗体治療がAD様皮膚炎(表皮肥厚、好酸球浸潤)を抑制することがわかった。

(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べ7856人の保育園児調査の結果、平均有病率は6.3%、本人の気管支喘息と卵アレルギー、父親や同胞のADが罹患危険因子であり、卵アレルギーを合併するAD園児は、非合併のD園児より重症であることが分かった。一方でミルクや小麦など他の3大食物アレルギーやダニアレルギーの有無ではそのような差は見られなかった。また、AD園児でのTh2ケモカインMDC値は健常群より高いことも分かった。また、石垣島コホートにおいて、フィラグリン遺伝子変異の有無がアトピー性皮膚炎の発症に必ずしも寄与しないことを見出した(古江、竹内、天谷)。AD集団のimmunochip解析、遺伝子発現解析、eQTL解析にて、あらたにRAG1,2、SOCS1、NGFR、NLRP10、CCR4の関与が示された(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)AD患者の労働生産性の障害度(TWPI)は32.8±23.7%で重症度スコアや皮膚疾患QOLスコア(DLQI)と相関した。また、睡眠の質障害度(PSQI)も同様にこれらと相関した。(佐伯)。東京大学皮膚科アトピー外来に通院中の患者では、か

ゆみ関連物質 GRP と autotaxin がいずれも健常群より上昇していることが分かった(菅谷)。AD 患者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 MDC の産生能を示すことがわかった(中村)。外来の AD 患者の血液検査で、重症度マーカー TARC が SCORAD、掻痒 VAS、好酸球数、LDH と関連することを確認した。IL-31 と LDH に相関がみられた(相馬)。AD 患者での発汗によるかゆみの原因物質として、常在真菌であるマラセチア (*Malassezia globosa*) の分泌タンパク MGL1304 を同定した(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を摂取する対照群に分け、両群とも、1 歳まで卵を含む食品の摂取を制限する。また、この間の湿疹治療においては保護者の希望に応じて、ステロイド外用薬を用いた proactive 療法を行うか、スキンケアのみ実施する 2 群に分ける。現在 83 名の登録があり、50 名の負荷試験が終了しており、登録も継続中である(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さらに完成度を高めたい。

D. 考察

基礎研究では NGF siRNA の in vivo での治療の可能性を示し、至適条件を検討して臨床応用が期待される。タクロリムス(FK)の抗かゆみ効果は外用中止後 3 日目までは効果が持続し、臨床結果とも一致した。AD のプロアクティブ療法の外用間隔の調整を考えるうえで重要な知見である。また、プロモーター領域制御による抗炎症・かゆみ物質 Sema3A の発現調節技術は低コストの新薬開発につながる可能性ある。最近報告された AD と関連する IL-33 抗体治療が、マウスでの慢性皮膚病変部を改善しており、病態への関連が示唆される。5-HT (マウスでの主要な起痒物質)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脳 MRI 解析など中枢での痒み知覚研究の推進に寄与すると思われる。

石垣島コホートおよび遺伝子解析では新規の AD 患児の罹患危険因子の同定や卵アレルギーと AD 罹患および重症度との関わりが示唆され昨年報告した Th2 ケモカイン MDC (CCL-22)など 8 領域に加え RAG1,2、

SOCS1,NGFR、NLRP10.CCR4 の関与が示唆された。AD の主要な遺伝的罹患危険因子である天然保湿因子フィラグリンは、Th2 環境下でその発現が低下するため、日本人では約 7 割に達するフィラグリン遺伝子変異のない AD 患者での発症メカニズムの観点からもこの Th2 ケモカイン MDC との関連は注目に値し、またかゆみと関連の深い NGF の受容体 NGFR があらたに同定されたことも興味深い。

臨床的研究では AD 患者の労働生産性障害や睡眠障害度は重症度 SCORAD や QOL スコアと有意な正の相関が認められ、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。またかゆみと関連する血清中の生理活性物質としてあらたに GRP と autotaxin が同定された。適正治療による病状や起痒物質のコントロールの重要性が示唆される。また、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 に有意な上昇がみられることを確認した。重症度マーカー TARC が SCORAD、掻痒 VAS、好酸球数、LDH と関連することを確認した。また、かゆみの悪化因子である汗抗原として常在真菌である *Malassezia globosa* の分泌タンパク MGL1304 を同定した。真菌と AD の関連を示すものとして臨床的に注目される。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現在 83 名と登録が進み、50 名で負荷試験が終了している。引き続き研究を進め、食物アレルギーを含め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。

E. 結論

平成25年度の本研究によって基礎的、臨床的に多くの新知見が得られ、また現在も成果を得るべく継続中である。患者教育ウェブサイトは患者会の協力のもの、患者側からの視点でも再構成した。本研究の新知見も踏まえながら、成果を整理し、科学論文や患者教育ウェブサイトの充実を通してアトピー性皮膚炎の正しい治療の普及を図りたい。

F. 健康危険情報：特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 2013 Mar 27;93(2):214-5.

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara

- J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J Dermatol Sci*. 2013 Oct;72(1):9-15.
- Chiba T, Tatematsu S, Nakao M, Furue M. Urinary biopyrrin: a potential inflammatory marker of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Feb;112(2):182-3. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.011.
- 川島 眞、古江増隆、秀 道広、佐藤伸一、宮地良樹、慢性蕁麻疹における標準治療不応例に対するベポタスチンベシル酸塩増量の有油性の検討(UPDATE trial)、*臨床医薬* 29:1057-1070, 2013
- 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 (TSLP) genotype. *Allergol Int*. 2013;62:123-130.
- Himes BE, Sheppard K, Berndt A, Leme AS, Myers RA, Gignoux CR, Levin AM, Gauderman WJ, Yang JJ, Mathias RA, Romieu I, Torgerson DG, Roth LA, Huntsman S, Eng C, Klanderma B, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Boushey H, Chinchilli VM, Israel E, Mauger D, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Litonjua AA, Tantisira KG, Raby BA, Bleecker ER, Meyers DA, London SJ, Barnes KC, Gilliland FD, Williams LK, Burchard EG, Nicolae DL, Ober C, DeMeo DL, Silverman EK, Paigen B, Churchill G, Shapiro SD, Weiss ST. Integration of mouse and human genome-wide association data identifies KCNIP4 as an asthma gene. *PLoS One*. 2013;8:e56179.
- Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45:808-812.
- Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:305-312.
- Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int*. 2013 in press
- Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2013:S0091-6749(13)01486-3. in press
- Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies HLA-C in a Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8:e80941.
- Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiujii Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2013: S0923-1811(13)00381-2. in press
- 英文総説
Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide

- association studies of allergic diseases. *Allergol Int.* 2013;62;21-28.
- Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology.* 2013 in press.
- 日本語総説
玉利真由美, 田中翔太, 角大治朗, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患. *呼吸*, 32(3):274-279, 2013.
- 広田朝光, 玉利真由美: 疾患概念と病因論 ゲノム解析. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 病態解明から治療まで 最新医学 1072-1078, 2013.
- 広田朝光, 玉利真由美: 日本人の遺伝的背景とアレルギー. *実験医学増刊号*, 31:2872-2878, 2013.
- 広田朝光, 玉利真由美: ゲノム解析と気管支喘息. *呼吸と循環*, 61:906-913, 2013.
- 玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患. 第1章 病態生理に関する最新の基礎的研究別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患 Ver.6 state of arts, 61-63, 2013.
- 玉利真由美, 広田朝光: 遺伝的アプローチから見た小児気管支喘息. *日本小児アレルギー学会誌*, 539-547, 2013.
- 中村晃一郎. 負荷試験の実際 2013 薬物アレルギー負荷テスト. *小児内科*. 45 (5), 987 - 988 , 2013 (05)
- 中村晃一郎. ステロイド外用薬の薬理学・薬物動態学的視点. ステロイド外用薬の構造と薬理活性. *薬局* (64(6): 1885-1888, 2013(5)
- Yamashita H, Makino T, Inagaki N, Nose M, Mizukami H: Assessment of relief from pruritus due to Kampo medicines by using murine model of atopic dermatitis. *J Trad Med* 30: 114-123, 2013.2.
- Kagami S, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Kai H, Ohmatsu H, Fujita H, Tsunemi Y, Sato S. Serum gastrin-releasing peptide levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 133: 1673-5, 2013.
- Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, Kagami S, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. Serum visfatin levels in patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 23: 629-35, 2013.
- Nakao M, Sugaya M, Suga H, Kawaguchi M, Morimura S, Kai H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. Serum autotaxin levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* in press.
- Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci* 71: 148-50, 2013.
- Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiujji Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H: Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 40: 736-9, 2013.
- Hayashi M, Saeki H, Ito T, Fukuchi O, Umezawa Y, Katayama H, Tanito K, Igarashi A, Etoh T, Hasegawa T, Nakagawa H: Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* 72: 188-91, 2013.
- Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiujji Y, Sato J, Tofuku Y, Nakagawa H: Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 72: 195-7, 2013.
- Hiragun T, et al. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 132: 608-615, 2013.
- Hiragun M, et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergol Int*, in press.
- Kamo A, Negi O, Tengara S, Kamata Y, Noguchi A, Ogawa H, Tominaga M, Takamori K. Histamine H4 Receptor Antagonists Ineffective against Itch and Skin Inflammation in Atopic Dermatitis Mouse Model. *J Invest Dermatol.* 2013, in press.
- Tominaga M, Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol Pharm Bull.* ,

36(8): 1241-7, 2013.

Kamo A, Tominaga M, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated dry-skin mouse model. *Clin Exp Dermatol.* 38(6): 665-8, 2013.

Akiyama T, Tominaga M, Takamori K, Carstens MI, Carstens E. Roles of glutamate, substance P, and gastrin-releasing peptide as spinal neurotransmitters of histaminergic and nonhistaminergic itch. *Pain*, 2013, in press.

Shibata A, Sugiura K, Kimura U, Takamori K, Akiyama M. A novel ATP2C1 early truncation mutation suggests haploinsufficiency as a pathogenic mechanism in a patient with Hailey-Hailey disease. *Acta Derm Venereol.*, 93(6): 719-20, 2013.

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.* 93(2): 214-5, 2013.

Yanagida M, Kawasaki M, Fujishiro M, Miura M, Ikeda K, Nozawa K, Kaneko H, Morimoto S, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Serum proteome analysis in patients with rheumatoid arthritis receiving therapy with tocilizumab: an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Biomed Res Int.* 2013: 607137, 2013.

Araki Y, Nonaka D, Hamamura K, Yanagida M, Ishikawa H, Banzai M, Maruyama M, Endo S, Tajima A, Lee LJ, Nojima M, Takamori K, Yoshida K, Takeda S, Tanaka K. Clinical peptidomic analysis by a one-step direct transfer technology: its potential utility for monitoring of pathophysiological status in female reproductive system disorders. *J Obstet Gynaecol Res.*, 39(10): 1440-8, 2013.

Nakayama H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi K. GSL-enriched membrane microdomains in innate immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).*, 61(3): 217-28, 2013.

Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ikeda K, Morimoto S, Iwabuchi K, Yanagida M,

Ichinose S, Morioka M, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I. Inhibition of connective tissue growth factor ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 65(6):1477-86, 2013.

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.*, 23(5): 856-63, 2013.

(和文原著、総説、著書)

高森建二. 全身性皮膚癢痒症. *JIM.* Vol.23, No.2, 132-134, 2013.

高森建二, 富永光俊. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムと新たな治療戦略. *臨床免疫・アレルギー科*, 59(2), 191-197, 2013.

高森建二. STIとかゆみ. *日本性感染症学会誌*, Vol.24, No.1, 28-34, 2013.

根木 治, 須賀 康, 高森建二, 高原久嗣, 林野久紀, 鈴木敏江, 矢萩理恵. 透析患者のかゆみに対するツバキ油スプレーの有用性および安全性の検討. *皮膚の科学*, Vol.11, No 6, 538-547, 2012.

富永光俊, 高森建二. バリア機能の痒み. *アレルギーの臨床*, No440, 39-43, 2013.

根木 治, 富永光俊, 高森建二. かゆみとスキンケア. *Monthly Book Derma.* No. 210, 23-30, 2013.

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開発. *加齢皮膚医学セミナー.* Vol. 8, 23-28, 2013.

富永光俊, 高森建二. バリア機能と痒み. *アレルギーの臨床.* Vol. 33, No. 2, 39-43, 2013.

大泉亜美, 春名邦隆, 寒竹正人, 大日方薫, 高森建二, 須賀 康. 単純型先天性表皮水疱症の2例の臨床経験. *日本小児皮膚科学会雑誌* Vol.32, No.1, 35-40, 2013.

木下綾子, 高森建二, 須賀 康. 順天堂大学浦安病院を受診した新規HIV感染者における皮膚症状の検討. *日本性感染症学会誌*, Vol. 24, No.1, 140-147, 2013.

木村有太子, 竹内かおり, 木下綾子, 高森建二, 比留間政太郎, 須賀 康. 爪白癬に対するロングパルスNd:

YAGレーザー治療 . 日本美容皮膚科学会雑誌Vol.23
No.4 , 280-288 , 25 , Dec , 2013

川上民裕:皮脂欠乏症の病態と保湿の意義 日経メ
ディカル Clinical Lecture 2013 No.3 71-75

Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, Inada Y, Suyama
Y, Sugioka T, Hamasaki Y. Interleukin 33 is induced
by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma
in keratinocytes and contributes to allergic
contact dermatitis. J Invest Allergol Clin
Immunol 2013;23(6):428-434

Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, Inada Y, Sugioka
T, Hamasaki Y. Blockade of Interleukin-33
attenuates allergic contact dermatitis in model
mice: possible mechanism via eosinophil
infiltration. Clin Exp Dermatol Res
2013;4(3):1000183

Takeuchi S, Esaki H, Furue M. Epidemiology of atopic
dermatitis in Japan. (Review) J Dermatol. 2013
accepted for publication.

Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuj
Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya
M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi
E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue
M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2
gene is associated with psoriasis vulgaris in a
Japanese population. J Dermatol Sci. 2013 Dec 10.
pii: S0923-1811(13)00381-2. doi:
10.1016/j.jdermsci.2013.11.012. [Epub ahead of
print]

竹内聡 アトピー性皮膚炎 -ステロイド外用剤に抵
抗性のかゆみ- Dermatology Today, 2014 (in press)
(総説)

2. 学会発表

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析-アトピー関
連領域と成人喘息関連領域-, 第53回日本呼吸器学会学
術講演会 シンポジウム 閉塞性肺疾患の多様性とフ
ェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美

Genetic Study of Allergic Diseases, Taiwan-Japan
Joint Symposium on BioBank and Genomic Medicine in
Academia Sinica 2013, 台北 台湾. Mayumi Tamari

ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連遺
伝子の同定, 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演23

アトピー性皮膚炎:バリア障害による表皮と免疫のク
ロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World
Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European
Academy of Allergy and Clinical Immunology & World
Allergy Organization World Allergy & Asthma
Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第34回日本
炎症・再生医学会 シンポジウム4 炎症性疾患の再生
のゲノム・エピゲノム解析の現状と展望 2013, 宝ヶ
池 京都. 玉利真由美

アトピー性皮膚炎のゲノム解析の現状, 特別講演 九
州大学皮膚科学教室 かゆみ研究会 2013, 博多 福
岡. 玉利真由美

Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases,
8th RCI-JSI International Symposium on Immunology
2013, Interface between Immune System and
Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari

アレルギー疾患の遺伝的要因 ゲノムワイド関連解析を
中心に, 第64回東海小児アレルギー談話会 特別講演
2013, 名古屋 愛知. 玉利真由美

Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases,
Pleanary Lecture 1 第50回日本小児アレルギー学会
2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

中村晃一郎. アトピー性皮膚炎と外用療法. 治療のモ
チベーション持続の工夫. 日本臨床皮膚科医会雑誌 .
30 (2)203, 2013

稲垣直樹: アトピーの慢性化と最新研究について. ア
レルギーケアフォーラム, 東京, 2013.6.13.

稲垣直樹: アトピー性皮膚炎とかゆみ. 日本薬学図書
館協議会研究集会, 名古屋, 2013.8.8.

佐伯秀久、谷野千鶴子、石地尚興、石氏陽三、佐藤純
子、東福有佳里、中川秀己: アトピー性皮膚炎患者で
は重症なほど睡眠の質が低下する. 第 64 回日本皮膚科
学会中部支部学術大会、名古屋、2013 年 11 月 2-3 日

佐伯秀久、谷野千鶴子、石地尚興、石氏陽三、佐藤純
子、東福有佳里、中川秀己: アトピー性皮膚炎患者で
は重症なほど労働生産性や日常活動が低下する. 第 63
回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2013 年 11

月 28-30 日

Hiragun M, et al. Establishment of a method to quantify the specific IgE against sweat antigen in sera of patients with atopic dermatitis. 第37回日本研究皮膚科学会 2012年12月7-9日 那覇市

Hiragun M, et al. The specific IgE against sweat antigen in sera of patients with allergic diseases. International Investigative Dermatology 2013, May 8-11, 2013, Edinburgh, UK.

平郡真記子ほか．精製汗抗原特異的IgEのELISA法の確立とその臨床的意義の検討．第112回日本皮膚科学会総会 2013年6月14-16日 横浜市

平郡隆明．アトピー性皮膚炎における汗抗原の同定とその解析．第10回広島免疫アレルギー研究会 2013年6月28日 広島市

平郡隆明ほか．アトピー性皮膚炎患者における汗抗原の同定とその解析．第3回汗と皮膚の研究会 2013年8月10日 東京都

平郡隆明ほか．アトピー性皮膚炎患者における汗抗原の同定とその解析．第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013年11月28-30日 東京都

平郡真記子ほか．MGL_1304特異的IgEのELISA法の確立とその臨床的意義の検討．第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013年11月28-30日 東京都

Takamori K: Mechanism of itch in Atopic Dermatitis, The first Annual Scientific Meeting of Cambodia Dermatological Society (1st ASMCDS), Cambodia, Jan11, 2013

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Eximer lamp induces directly cutaneous nerve degeneration in animal models for pruritus. 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Istanbul, Turkey, October 2-6, 2013.

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Noguchi A, Kimura U, Osamu N, Taneda K, Takamori K. Anti-pruritic effects of Neurotrophin in NC/Nga mice with atopic dermatitis-like symptoms. 7th World Congress on Itch, Boston, USA, September 21-23, 2013.

Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Kamo A, Takamori K. Transcriptional regulation of human semaphorin

3A gene in normal epidermal keratinocytes: implication of application to intractable itch in atopic dermatitis. 7th World Congress on Itch, Boston, USA, September 21-23, 2013.

Tominaga M, Kamo A, Osamu N, Tengara S, Kamata Y, Noguchi A, Takamori K. Histamine H4 receptor antagonists ineffective against itch and skin inflammation in atopic dermatitis mouse model. 7th World Congress on Itch, Boston, USA, September 21-23, 2013

Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, Takamori K. Excimer lamp irradiation induces reduction of intraepidermal nerve fibre: implications for possible application to intractable pruritus International Investigative Dermatology (IID) 2013, Edinburgh, Scotland, May 8-11, 2013.

Kamata Y, Tominaga M, Kamo A, Takamori K. Molecular mechanisms of Sema3A gene regulation in human epidermal keratinocytes. International Investigative Dermatology (IID) 2013, Edinburgh, Scotland, May 8-11, 2013.

Tominaga M, Kamo A, Negi O, Tengara S, Kamata Y, Noguchi A, Takamori K. Histamine H4 receptor antagonists exhibit insufficient anti-pruritic and anti-inflammatory effects on mite extract ointment-induced mouse model of atopic dermatitis. International Investigative Dermatology (IID) 2013, Edinburgh, Scotland, May 8-11, 2013.

高森建二．透析に伴うかゆみをコントロールする，第4回沖縄県腎不全看護研究会withかゆみフォーラム，沖縄，2013年2月．

高森建二．透析そう痒症の病態と治療，滋賀県皮膚科医会学術講演会，草津，2013年4月．

高森建二．かゆみのメカニズムと制御 保湿剤の有効性，第112回日本皮膚科学会総会教育講演30，横浜，2013年6月．

高森建二．皮膚研究の最前線～皮膚のバリア機能の解明は皮膚所見の見方をどう変えたか～，日本透析学会，福岡，2013年6月．

高森建二．透析そう痒症はなぜ痒い，透析患者のかゆみを考える夕べ，山形，2013年7月．

高森建二. 透析のかゆみを科学する メカニズムと対策 , 練馬区皮膚科医会講演会, 東京, 2013年7月.

高森建二. 小児アトピー性皮膚炎における積極的な治療介入の有用性, 第37回日本小児皮膚科学会学術大会モーニングセミナー, 東京, 2013年7月.

高森建二. かゆみの病態と治療の最近の話題 特にアトピー性皮膚炎のかゆみのメカニズムと対策について , 第63回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会, 東京, 2013年9月.

高森建二. 透析そう痒症はなぜ痒い メカニズムと対策 , 青森レミッチ講演会, 青森, 2013年9月.

高森建二. かゆみの病態と治療の最近の話題 特にアトピー性皮膚炎のかゆみのメカニズムと対策について , 日本臓器製薬東京第一・横浜支店社内研修会, 千代田区, 2013年10月.

富永光俊. かゆみと皮膚 セマフォリン他について . 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2013年6月.

加茂敦子, 富永光俊, 鎌田弥生, 高森建二. 乾燥皮膚で誘発される表皮内神経の増生に対する保湿性オリゴマーエステルD/DCの影響. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2013年6月.

加茂敦子, 富永光俊, 鎌田弥生, 野口篤, 木村有太子, 根木 治, 種田研一, 高森建二. 皮膚の乾燥を伴う痒みに対するノイロトロピンの有効性の検討. 第9回 加齢皮膚医学研究会, 山口, 2013年7月.

飯泉恭一, 富永光俊, 川崎広明, 重永綾子, 加茂敦子, 鎌田弥生, 高森建二, 山倉文幸. 6-ニトロトリプトフ

ァンはアトピー性皮膚炎患者の血漿バイオマーカーとなり得るか? 第35回日本トリプトファン研究会, 京都, 2013年9月.

鎌田弥生, 富永光俊, 梅原芳恵, 加茂敦子, 高森建二. 正常ヒト表皮角化細胞におけるセマフォリン3Aの発現制御機構. 第23回国際かゆみシンポジウム, 大阪, 2013年10月.

富永光俊. アトピー性皮膚炎 かゆみのメカニズム . 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会ランチョンセミナー, 金沢, 2013年12月.

川上民裕: プロアクティブ療法(アトピー性皮膚炎の新治療戦略)と食物アレルギー・アレルギーマーチを結ぶ点と線 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013年11月29日 東京 教育セミナー アレルギー 62巻(9, 10号) Page 1240, 2013

竹内聡. 基礎・臨床データから見た痒みのマネジメント タクロリムス軟膏の有用性 第29回日本臨床皮膚科医会総会 平成25年4月7日 ウェスティンナゴヤキャッスル 星雲の間西(第4会場)(名古屋市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:

セマフォリン 3A の発現調節方法(平成 25 年 5 月 2 日出願)特願 2013-097100, 鎌田弥生, 富永光俊, 高森建二(順天堂大学)

2. 実用新案登録: なし。

3. その他: なし。