

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

研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨 本研究は重症型アトピー性皮膚炎（AD）における**難治性皮膚病変（痒疹、紅皮症、顔面紅斑）**などの発症頻度及びアトピー性皮膚病変の難治性皮膚病変の診療ガイドラインを作成して適切な標準的治療法の確立を目指している。今年度はADを**内因性と外因性**に分類して各病型における痒疹結節、難治顔面紅斑、紅皮症、異汗性湿疹様病変の発症頻度を各班員の施設にてアンケート調査した。その結果、**結節性痒疹、顔面紅斑、紅皮症、脱毛**などが**外因性AD**に多く、**手湿疹、亜急性痒疹**が**内因性AD**に多いことが明らかになった。また、2つの病型間で金属アレルギーの陽性率を検討したところ有意差をもって**内因性AD**が高率であった。さらに、**内因性AD**の汗中にニッケル、コバルトが外因性ADの汗中より大量に含まれていることより**内因性AD**の発症に、**ニッケルとコバルトアレルギー**が深く関与していることが示された。ADの難治性皮膚症状である**痒疹**は治療には非常に難渋することが多い。IgE-CAIを持続させることによりマウスに痒疹類似病変を惹起出来る。その病態を解析した結果、**痒疹様反応**は**Th2 優位**であるが、STAT6 シグナルは抑制的に作用していることが示された。さらに、好酸球欠損 Δ dblGATA マウスにみとめられたIgE-CAI 炎症の減弱は、**好塩基球の異常**に起因することが強く示唆された。また、自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデルを用いた研究から、健常マウス皮膚に比べ、皮膚炎皮膚において好塩基球が増加していることまた、好塩基球から遊離される**mMCP-11**がアトピー性皮膚炎の痒みの誘発に関与している可能性が示唆された。今後の将来的展望として**好塩基球をターゲットとした痒疹型AD病変の新規治療法**の開発する予定である。**神経栄養因子アーテミン**が熱痛覚過敏に与える影響をマウスによって確認した。**IL-17A** はマウスアトピー性皮膚炎モデルにおけるTh2 誘導に促進的に作用した。アトピー性皮膚炎においてIL-17A は新規治療ターゲットとなることが期待される。遺伝子を導入するために開発したSendai virus (hemagglutinating virus of Japan; HVJ) を紫外線等で不活化した粒子に mild detergent と遠心で遺伝子や 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HVJ-Eベクターを一本鎖IL12蛋白質と併用するとIFN- が産生増強される。これを1つのベクターで解決したのが**IL12 結合型HVJ-E**であり、この**IL12 結合型HVJ-E**は強力なアトピー性皮膚炎の治療剤になりうる。さらに、ヒトiPS細胞を利用して、フィラグリンなどの遺伝子変異が実際の病態形成に与える影響について詳細に検討できるシステムの構築を作成中である。

研究分担者

佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授
片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学 教授
戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科 教授
鳥山 一 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー分野 教授
安東嗣修 富山大学大学院応用薬理学 准教授
宮地良樹 京都大学医学研究科皮膚科 教授
室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座皮膚科学 講師
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

研究協力者

梶島健治 京都大学医学研究科皮膚科学 准教授
坂部純一 浜松医科大学皮膚科学 特任助教
山口隼人 浜松医科大学皮膚科 診療従事者
龍野一樹 浜松医科大学皮膚科 助教
端本宇志 防衛医科大学校皮膚科 助教
井川 健 東京医科歯科大学医学部 講師

A. 研究目的

本研究は重症型アトピー性皮膚炎（AD）における**難治性皮膚病変（痒疹、紅皮症、顔面紅斑）**などの発症頻度及びアトピー性皮膚病変の難治性皮膚病変の診療ガイドラインを作成して適切な標準的治療法の確立を目指している。今年度はADを内因性と外因性に分類して各病型における痒疹結節、難治顔面紅斑、紅皮症の発症頻度を明らかにするためのアンケート調査を施行し検討する。さらに、各病型ADの汗を解析して金属の濃度を測定する。各種のADの皮膚病変のモデルマウス（痒疹モデルマウス、TNP 特異的IgE産生マウス、好酸球欠損マウスとして広く用いられている Δ dblGATA マウス、flaky tail マウス、IL-17欠損マウス、雄性NC系マウス）を用いてADの発症機序を解析する。何故HVJ-Eが効果があるのか、その作用機構を解明し、さらに適した治療剤へと改良することを

目的とする。また、ヒト iPS 細胞を利用して、アトピー性皮膚炎におけるフィラグリン遺伝子変異の影響について検討を行なった。

B. 方法

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

東京医科歯科大学、京大、阪大、浜松医大皮膚科通院中の 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, 痒疹, 顔面紅斑, 異汗性湿疹 (3) 合併症: アレルギー性鼻炎, 喘息 (4) 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: Ni, Co, Cr など

2) 浜松医大、神戸大学、産業医大の AD 患者を内因性 AD (31 名) と外因性 AD (55 名) の 2 群に分別した。外因性 AD 患者 12 人と内因性 AD 患者 5 名の患者の汗中のニッケルイオンを測定した。患者の前腕をビニール袋で覆い、運動により発生した汗を回収し、ニッケルイオン濃度を計測した。

3) 痒疹モデルの作成

TNP 特異的 IgE 産生マウス (TNP-IgE マウス) の耳介皮内、あるいは背部皮内に TNP-OVA を反復して 3 回投与し、IgE-CAI を持続させた。STAT6 欠損マウスを用いて解析した。

4) IgE-CAI における好酸球の機能解析

Δ dblGATA マウスを IgE で受動感作した後に耳介皮膚にアレルゲンを投与し、耳介腫脹ならびに浸潤細胞を経時的に測定した。 Δ dblGATA マウスから骨髓、脾臓、末梢血を採取し、好塩基球・好塩基球前駆細胞の数を野生型マウスと比較検討した。

5) AD でみられる痒み過敏選択的な治療戦略の確立

近年、神経栄養因子アーテミンの皮膚局所への蓄積が全身皮膚の熱感受性を増感させることを見出した。アーテミンが熱痛覚過敏に与える影響をマウスによって確認する。

6) AD マウスモデルの自発的痒み関連動作への皮膚好塩基球の関与

実験には、AD マウスモデルである雄性 NC 系マウス

を用いた。痒み反応の評価は、8mm ビデオカメラでその行動を撮影し、ビデオの再生により行った。一部の実験では、mMCP-11 を SPF 飼育下健常マウスに皮内注射して、注射部位への後肢による掻き動作回数をカウントした。

7) フィラグリン遺伝子に変異を有する flaky tail マウスの解析

マウスアトピー性皮膚炎モデルを用いて IL-17A のアトピー性皮膚炎において果たす役割を検討する。マウスアトピー性皮膚炎モデルとして、ハプテン反復塗布モデル、フィラグリン遺伝子異常を有する flaky tail マウスを用いる。

8) 生体皮膚への機能性高分子導入法の開発に関する研究

HVJ-E(不活性化センダイウイルスエンベロープ)は免疫細胞に作用して Th1 シフトを起こすためアレルギー疾患の治療に適していると考えられる。そこで、さらにその作用を強力にするために一本鎖 IL12 ポリペプチドと HVJ-E を併用することにより、樹状細胞や脾臓細胞からの Interferon- γ (IFN- γ)の産生が亢進するかどうかを、ELISA 法で測定した。

9) iPS 細胞を用いたフィラグリン遺伝子の役割解析

ヒト iPS 細胞において遺伝子ターゲティングをある程度自在に行うために TALENs (TAL Effector Nucleases) を利用するシステムを構築。

ヒト iPS 細胞から表皮角化細胞を誘導する際のモニタリングシステムとして、ケラチン遺伝子の発現状況を可視化してモニターできるシステムを構築。

上記システムを導入したヒト iPS 細胞においてフィラグリン遺伝子に変異を導入する (TALENs)。

のヒト iPS 細胞を角化細胞に分化させ、検討を行う。

C. 結果

1) 対象: 168 名 (男性 95、女性 73) で内因性 AD と外因性 AD に分類して臨床的な特徴を検討したところ結節性痒疹、顔面紅斑、紅皮症、脱毛などが外因性 AD に多く、手湿疹、亜急性痒疹が内因性 AD に多いことが明らかになった。

2) 内因性 AD 患者は、外因性 AD よりいずれの金属に関してもパッチテスト陽性率は高いが、特に Ni と

Co に関して、内因性 AD のほうが有意差をもって陽性率が高かった。今回の研究ではフィラグリン遺伝子変異の有無でのパッチテスト陽性率に有意差を認めなかった。内因性 AD 患者の汗中のニッケル濃度の平均は 333.8 (ng/g)であったのに対し、外因性 AD 患者では 89.4 (ng/g)であり、有意差を認めた(Yamaguchi H et al: J Dermatol Sci, in press)。

3) TNP-OVA を耳介皮内に反復投与した STAT6 欠損マウスでは、耳介腫脹は WT マウスに比べて著明に増悪していた。さらに、WT マウスの耳介に STAT6 siRNA を投与すると、耳介腫脹は scramble siRNA に比べて増悪した。

次に、STAT6 欠損マウスの背部皮膚に TNP-OVA を反復投与して痒疹様病変を作成したところ、WT マウスに比べて、表皮の肥厚や好酸球、好塩基球の浸潤が極めて顕著となっていた。さらに、病変部では IL-4、IL-13 産生が著明に増加していた。STAT6 欠損マウスの病変部には M2 マクロファージマーカーである CD163(+)細胞、CD206(+)細胞はほとんど存在しなかった。

4) Δ dblGATA マウスでは、IgE-CAI における耳介腫脹が野生型マウスの 2/3 程度に減弱し、皮膚に浸潤する好塩基球数が正常マウスの 1/3-1/2 と減少していた。その原因を探るため、未処置の Δ dblGATA マウスを解析したところ、好酸球の欠損だけではなく末梢好塩基球ならびに骨髄好塩基球前駆細胞の減少がみとられ、*in vitro* での好塩基球生成も低下していた。さらに、 Δ dblGATA 好塩基球では、IgE とアレルゲンの刺激によって誘導される脱顆粒ならびにサイトカイン産生が低下していた。 Δ dblGATA 好塩基球における GATA-1 発現を調べたところ、野生型好塩基球の約 1/4 であった。さらに、野生型好塩基球に IL-4 siRNA を発現させるとサイトカイン産生の低下がみとめられた。

5) 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 wiping 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。38 環境下でアーテミン投与マウスの脳の興奮状態を MRI にて観察したところ、通常ではみられない脳の興奮が確認された。

6) 健常 NC マウスと比べて、AD 誘発 NC マウスで

は、明らかな皮膚炎及び自発的搔き動作が誘発した。また、好塩基球から遊離される因子の 1 つに、mMCP-11 がある。健常マウスへの mMCP-11 の皮内注射は書き動作を誘発した。一方、熱処理した mMCP-11 では、搔き動作は誘発されなかった。

7) Flaky tail マウスは、フィラグリン遺伝子異常を有し、皮膚炎や血清中の IgE 上昇を自然発症するマウスである (Moriya CS et al. Am J Pathol.2010)。IL-17A 欠損 flaky tail マウスは、flaky tail マウスと比較して、皮膚炎の軽減や血清中の IgE 産生の低下を認めた。

8) HVJ-E のみを樹状細胞やマウス脾臓細胞に加えても IFN- γ の産生はほとんど認められなかった。0.1 ng/ml の sclIL12 では IFN- γ の産生は検出できなかった。しかし sclIL12(0.1 ng/ml)と HVJ-E を併用すると 150~200 pg/ml の IFN- γ が脾臓細胞から産生された。次に sclIL12 と HVJ-E を併用する代わりに IL12 結合型 HVJ-E の機能について解析した。IL12 結合型 HVJ-E (1.5×10^7 粒子)を脾臓細胞(2×10^5 粒子)にかけると 24 時間後に 120~150 pg/ml の IFN- γ の産生が検出された。

9) (1) TALENs を利用するシステムの構築ならびにケラチン遺伝子発現可視化システムの構築

Voytas らにより確立されている Golden Gate Methods を modify した方法を用いて、TALENs を作製するシステムを構築し、それを用いて、ヒト iPS 細胞において、K14 遺伝子の下流に eGFP 遺伝子をノックインすることに成功した。

(2) フィラグリン遺伝子変異挿入のための TALENs の作製

同様に、上記システムを利用して、ヒトフィラグリン遺伝子を切断する TALENs を作製した。

D. 考察

外因性 AD は重症型の発疹である紅皮症、結節性痒疹、顔面紅斑、脱毛が多く見られた。IgE の関与する外因性 AD の方が重症 AD の傾向が示された。内因性 AD の発症機序の一つの可能性として、摂取された**金属**が汗を通じて経皮的に排泄され、正常な表皮バリアをも通過することで、金属アレルギーを発症し、皮疹が生じていると推測した。ヒトにおける痒疹については既に、病変皮膚において IL-4, 17, 22, 31 の mRNA 発現が増加し、病変部の表皮核内に pSTAT3, pSTAT6 が局在していることが報告されている。今回作成した痒

疹モデルマウスの皮膚病変は、組織学的にも局所サイトカインプロファイルもヒト痒疹と類似していた。また、STAT6 欠損マウスを用いて同様の反応を惹起させたところ、意外なことに反応が増強した。この結果より**痒疹様反応は Th2 優位**であるが、STAT6 シグナルは抑制的に作用していることが示された。さらに、GATA-1 が好塩基球の生成ならびに活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。ΔdblGATA マウスでは好塩基球の減少症ならびに機能低下が存在することが判明した。したがって、ΔdblGATA マウスで認められた表現型を解釈する際には、好酸球だけでなく好塩基球の異常も考慮する必要がある。好酸球欠損ΔdblGATA マウスにみとめられた IgE-CAI 炎症の減弱は、好塩基球の異常に起因することが強く示唆された。アトピー性皮膚炎では皮膚局所におけるアーテミンの蓄積がなんらかの形で中枢神経を増感させることによって痒みが誘導されるのではないかと考えられた。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。また、AD 誘発 NC マウスでは、健常 NC マウスと比べると掻くことのできる皮膚炎発症部位において、好塩基球の増加が認められた。好塩基球から遊離される mMCP-11 がアトピー性皮膚炎の痒みの誘発に関与している可能性が示唆される。IL-17A はマウスアトピー性皮膚炎モデルにおいて、病変部および所属リンパ節において Th2 促進的に作用することが示された。また、これらの部位での IL-17A の主な産生細胞は $\gamma\delta$ T 細胞であった。HVJ-E と一本鎖 IL12 蛋白質の併用により脾臓細胞や樹状細胞からの IFN- γ 産生が、各々を単独で用いる時よりもはるかに強く増強されることが明らかになった。このとき HVJ-E の膜融合能は必要なかったことから、HVJ-E に含有されるウイルス RNA 断片が細胞質に導入されて RIG-I/MAVS の経路を活性化するという可能性は否定された。膜融合能のない HVJ-E で IFN- γ 産生増強がおり、HN 蛋白質のない IL12 結合型 HVJ-E で同じく IFN- γ の産生が増強されることから、HVJ-E の F 蛋白質を認識する受容体が脾臓細胞の表面にあり、これが刺激されて起こるシグナル経路によって産生された因子が IL12 と共存することにより IFN- γ の産生を活性化させることが示唆される。ヒト iPS 細胞を利用して、フィラグリンなどの遺伝子変異が実際の病態形成に与える影響について詳細に検討できるシステムの構

築を作成中である。この iPS 細胞を用いた 3 次元表皮シートモデルにより遺伝子変異が表皮全体の構築、サイトカインなどにどのような影響を与えるか明らかにできる。

E. 結論

難治性皮膚病変の痒疹と外因性 AD, 内因性 AD、金属アレルギーの関連が明らかとなった。マウスに IgE-CAI を反復して惹起させることにより、ヒトの痒疹と類似するマウスモデルを作成した。これを痒疹モデルマウスとして解析することで、STAT6 シグナルは抑制的に作用していることが示された。さらに、好酸球欠損ΔdblGATA マウスにみとめられた IgE-CAI 炎症の減弱は、**好塩基球の異常**に起因することが強く示唆された。また、アトピー性皮膚炎の痒みに好塩基球—mMCP-11 系が関与している可能性があることも明らかになった。IL-17A はマウスアトピー性皮膚炎モデルにおける Th2 誘導に促進的に作用した。アトピー性皮膚炎において IL-17A は新規治療ターゲットとなることが期待される。

その他、アーテミンも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。HVJ-E を一本鎖 IL12 蛋白質と併用すると IFN- γ が産生増強される。これを 1 つのベクターで解決したのが IL12 結合型 HVJ-E であり、この IL12 結合型 HVJ-E は強力なアトピー性皮膚炎の治療剤になりうる。本研究により、フィラグリン遺伝子変異が与える影響を検討するシステムの構築が完了した。今後、分化誘導して得られた表皮角化細胞において、フィラグリン遺伝子変異の有無のみが違う状況の比較検討をすることにより、アトピー性皮膚炎においてフィラグリン遺伝子変異が存在することの意味合いについて、これまでと違った面よりアプローチができると考えられる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol.*

- 10;93(1).2013.
- 2) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol*. 70(1):26-33.2013.
 - 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol*. 40(11) 886–890.2013.
 - 4) Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol*. 2013 Nov 1;149(11):1308-13.
 - 5) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol*. 2013 Oct;149(1):1-10.
 - 6) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 Ligand Expression to Detect Antigen-specific T Cells in Patients with Drug Eruptions. *Acta Derm Venereol*. 2013 May 27
 - 7) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. $\alpha(1,3)$ Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol*. 2013 Sep;133(9):2161-9.
 - 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology*. 2013 Sep;140(1):78-86.
 - 9) 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. *Arthritis Rheum*. 64(11): 3741-9.2012.
 - 10) 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: 201-204.2012.
 - 11) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 92: 367-371.2012.
 - 12) Kishi Y, Higuchi T, Phoon S, Sakamaki Y, Kamiya K, Riemekasten G, Akiyoshi K, Weigert MG, Tsubata T. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7811-6. doi: 10.1073/pnas.1204509109. Epub 2012 Apr 30.
 - 13) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol*. 2011 304-310.
 - 14) Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. Fc ϵ RI, but not Fc γ R, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol*. 2011 179:775-82. 2011.
 - 15) 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* 179:302-14. 2011
 - 16) 横関博雄、アクセサリーオーガンとオーラルケアの香粧品学 エチケットのサイエンス 発汗の機序と発汗異常を伴う疾患、日本香粧品学会誌、36 巻 2 号 Page108-113、2012.
 - 17) 横関博雄、接触皮膚炎診療ガイドラインダイジェスト、最新の疾患別治療マニュアル、19-20、2012
 - 18) 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 新樹, 朴紀央, 椛島健治, 中溝 聡, 高森建二, 塩原哲夫, 三橋善比古, 森田栄伸、日本皮膚科学会ガイドライン慢性痒疹診療ガイドライン： Source：日本皮膚科学会雑誌 122： 1-16、2012.
 - 19) 横関博雄：【最新の膠原病診療-そのパラダイムシフト】ステロイド外用薬の使い方と留意点、日本医師会雑誌：140、2331-2335、2012.
 - 20) 横関博雄：皮膚アレルギー疾患における核酸医薬療法、Jpn J Clin Immunol,35(2)107-111,2012
- (2) 学会発表

- 1) 横関博雄:「花粉症とアトピー性皮膚炎」公益財団法人日本アレルギー協会 アレルギー研修会(賛助会員向け),2013年3月1日,東京(講演)
 - 2) 横関博雄:「スギ花粉皮膚炎アップデート」千代田区耳鼻科医会講演会,2013年3月22日,東京(招待講演)
 - 3) 横関博雄:「発汗異常を伴う皮膚アレルギー疾患:アップデート」つくば皮膚フォーラム,2013年4月25日,つくば市(招待講演)
 - 4) 横関博雄:「アトピー性皮膚炎の病態と新規治験法」第6回 NAGASAKI DERMATOLOGY FORUM,2013年7月4日,長崎市(招待講演)
 - 5) 横関博雄:「ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診療・考え方」第40回東三河皮膚科フォーラム,2013年9月5日,豊橋市(招待講演)
 - 6) 横関博雄:「スギ花粉症皮膚炎の病態と治療」第2回日本眼科アレルギー講習会,2013年10月5日,東京
 - 7) 横関博雄:「発汗異常と皮膚アレルギー:アップデート」第43回名古屋しゃちほこ皮膚科セミナー,2013年10月5日,名古屋市(招待講演)
 - 8) IGAWA K., HORIE K., YUSA K., YOKOZEKI H., KATAYAMA I., TAKEDA. J.: Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. International Investigative Dermatology. 8th - 11th May 2013, Edinburgh, Scotland
 - 9) IGAWA K.:Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. 第8回箱根カンファレンス 2013年8月24、25日 淡路島.(招待講演)
 - 10) Saeki K., Satoh T., Yokozeki H. : Basophils require interaction with CD49b(+)/c-kit(+) cells through L-selectin for induction of immunoglobulin E-mediated chronic allergic inflammation. 第42回日本免疫学会学術集会. 2013.12.11. 千葉.(一般演題)
 - 11) 高山 かつお:職業性アレルギー性皮膚疾患の診療のこつ アレルギーの臨床(0285-6379)34 巻 1 号 Page98-99(2014.01)
 - 12) 高山 かつお:臨床と基礎のクロストークから生まれる接触皮膚炎の新世界 接触皮膚炎ガイドラインを知っていますか? 活用方法について J EDCA (1882-0123)7 巻 5 号 Page379(2013.11)
 - 13) 高山 かつお, 横関 博雄, 戸倉 新樹, 松永 佳世子, 片山 一朗, 池澤 善郎, 矢上 晶子:職業アレルギーガイドライン 2013 刊行記念シンポジウム 職業性アレルギー皮膚疾患 日本職業・環境アレルギー学会雑誌(1349-5461)21 巻 1 号 Page33(2013.06)
 - 14) 高山 かつお:接触皮膚炎診療ガイドライン. 日本皮膚科学会第76回東京支部学術大会,2013年2月16-17日,東京
 - 15) 高山 かつお:接触皮膚炎診療ガイドラインを上手に使おう. 第112回日本皮膚科学会総会,2013年6月14-15日,横浜市(教育講演)
 - 16) 宇賀神つかさ:グローブアレルギー(型、型):キンバリークラーク株式会社.2013.9.6. 横浜市.(講演)
 - 17) 西田圭吾、宇賀神つかさ、山崎哲、鈴木純子、三田征治、久保允人、横関博雄、平野俊夫:亜鉛結合蛋白は好塩基球のサイトカイン産生を調節する. メタロバイオサイエンス研究会 2013.9.26. 静岡.
 - 18) 加藤恒平、西澤綾、佐藤貴浩、横関博雄:無汗性外胚葉形成不全症患者に対するアンケート調査 - アトピー性皮膚炎の合併との関連について - . 第21回日本発汗学会総会 . 2013.8.30 , 31 . 松本市 .(一般演題)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし