

III. 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

英語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Matsumoto K, <u>Saito H</u>	Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases -per-"eczema"tous sensitization drives the allergy march	Allergol Int	62 (2)	291-296	2013
<u>Kubo A</u> , Shiohama A, <u>Sasaki T</u> , Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J-i, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, <u>Niizeki H</u> , Kabashima K, Mitsuhashi Y, <u>Amagai M</u>	Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis	Am J Hum Genet	93 (5)	945-856	2013
Kayama S, Shigemoto N, Kuwahara R, Ishino T, Imon K, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, <u>Sugai M</u>	The first case of septicemia caused by imipenem-susceptible, meropenem-resistant Klebsiella pneumoniae	Ann Lab Med	88 (1)	182-184	2013
Hisatsune J, Hirakawa H, Yamaguchi T, Fudaba Y, Oshima K, Hattori M, Kato F, Kayama S, <u>Sugai M</u>	Emergence of Staphylococcus aureus carrying multiple drug resistance genes on a plasmid encoding exfoliative toxin B	Antimicrob Agents Chemother	57 (12)	6131-6140	2013
Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, <u>Kido H</u> , Takahashi T, <u>Ohya Y</u> , <u>Saito H</u> , Matsumoto K	Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2.	J Allergy Clin Immunol	131 (2)	590-592	2013
<u>Sasaki T</u> , Shiohama A, <u>Kubo A</u> , Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, Hachiya T, Shimizu A, Okano H, Kudoh J, <u>Amagai M</u>	A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis	J Allergy Clin Immunol	132 (5)	1111-1120	2013
Yoshida K, Yokouchi M, <u>Nagao K</u> , Ishii K, <u>Amagai M</u> , <u>Kubo A</u>	Functional tight junction barrier localizes in the second layer of the stratum granulosum of human epidermis	J Dermatol Sci	71 (2)	89-99	2013
Hata T, Nishimoto S, <u>Nagao K</u> , Takahashi H, Yoshida K, Ohyama M, Yamada T, Asano K, <u>Amagai M</u>	Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus.	J Immunol	191 (1)	83-90	2013

Kobayashi K, Hayashi I, Kouda S, Kato F, Fujiwara T, Kayama S, Hirakawa H, Itaha H, Ohge H, Gotoh N, Usui T, Matsubara A, <u>Sugai M</u>	Identification and characterization of a novel aac(6')-Iag associated with the blaIMP-1-integron in a multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa	PLoS One	8 (8)	e70557	2013
<u>Kubo A</u> , Ishizaki I, Kubo A, Kawasaki H, <u>Nagao K</u> , Ohashi Y, <u>Amagai M</u>	The stratum corneum comprises three layers with distinct metal-ion barrier properties	Sci Rep	3	1731	2013
Kanda S, <u>Sasaki T</u> , Shiohama A, Nishifuji K, <u>Amagai M</u> , Iwasaki T, Kudoh J	Characterization of canine filaggrin gene structure and protein expression in dog skin	Vet Dermatol	24 (1)	25-31	2013
Kamemura N, Kawamoto N, Nakamura R, Teshima R, Fukao T, <u>Kido H</u>	Low-affinity allergen-specific IgE in cord blood and affinity maturation after birth.	J Allergy Clin Immunol	133 (3)	904-905	2014

日本語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
久恒順三, 達川伸行, 佐藤祐介, 加藤文紀, 鹿山鎮男, 菅井基行	黄色ブドウ球菌	感染症内科	1(3)	275-285	2013
<u>久保亮治</u>	皮膚バリア機能障害からみたアトピー性疾患の病態解明	日本小児科医学会報	45	31-37	2013
<u>久保亮治</u>	バリア異常からみたアトピー性皮膚炎の病態と治療	日本皮膚科学会雑誌	123 (13)	2702-2706	2013
<u>久保亮治</u> , 天谷雅行	経皮感作はなぜ重要か? 皮膚バリア障害からみたアトピー疾患	皮膚アレルギーフロンティア	11 (3)	131-135	2013
川崎洋, <u>天谷雅行</u>	フィラグリン欠損による角層バリア障害とアトピー性皮膚炎	臨床免疫・アレルギー科	59 (2)	153-159	2013
<u>大矢幸弘</u>	経皮感作とアレルギー スキンケアによるアトピー性皮膚炎の発症予防	臨床免疫・アレルギー科	59(5)	581-586	2013
<u>佐々木貴史</u> , 天谷雅行	アトピー性皮膚炎の皮膚バリアからみた病態	臨床免疫・アレルギー科	60 (3)	276-281	2013

英語書籍

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	ページ	出版年
<u>Kubo A</u> , <u>Nagao K</u> , <u>Amagai M</u>	3D visualization of epidermal Langerhans cells	Has C., Sitaru C	Methods in Molecular Biology 961: Molecular Dermatology Methods and Protocols	Humana Press	NY	119-127	2013

IV. 平成 25 年度班会議プログラム

平成25年度
厚生労働省科学研究費補助金
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 免疫アレルギー研究分野)

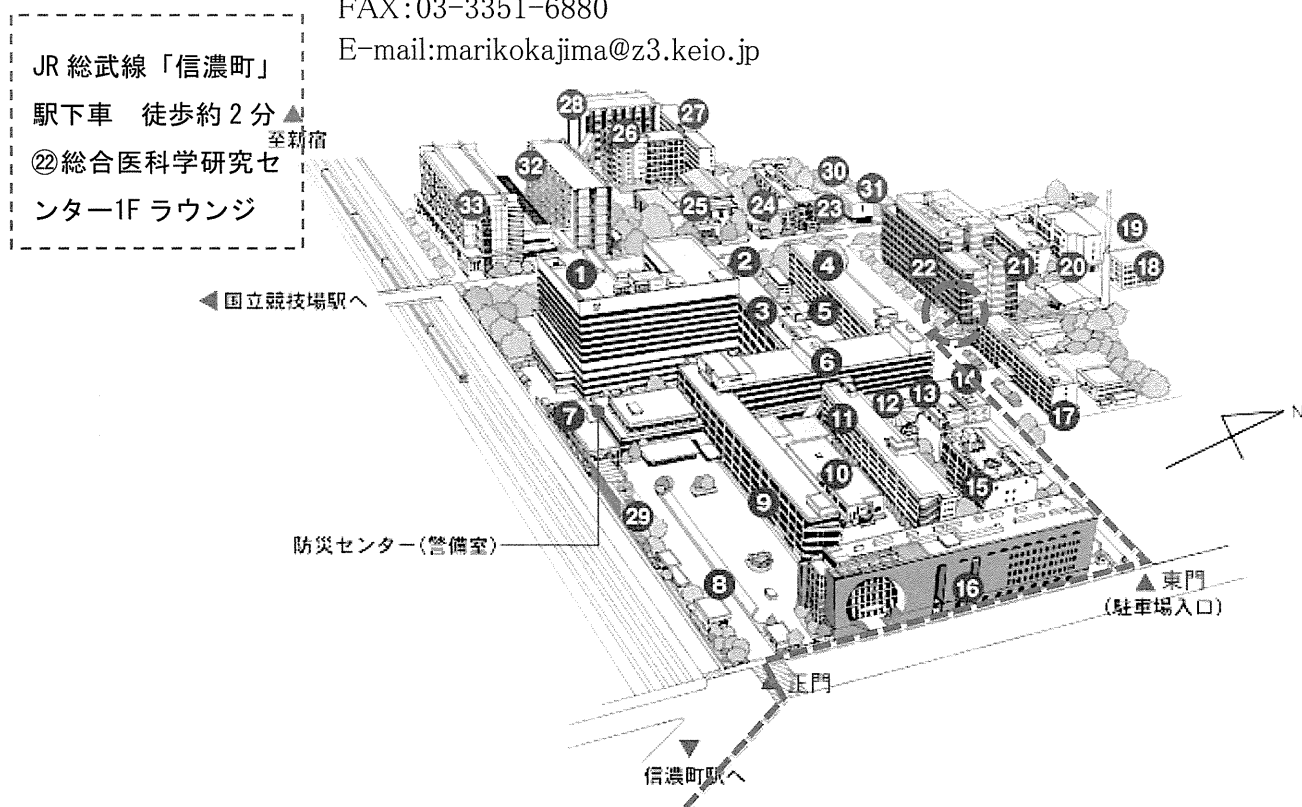
『アトピー性皮膚炎発症機序の解明と皮膚バリアケアによる予防法の
開発に関する研究』
班会議

研究代表者 天谷雅行

日時:平成 25 年 11 月 13 日(水)14:00 より

場所:慶應義塾大学 総合医科学研究センター(リサーチパーク)
1階ラウンジ

事務局連絡先: 〒160-8582 新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部皮膚科
TEL:03-3353-1211(代表)内線 62411
FAX:03-3351-6880
E-mail:marikokajima@z3.keio.jp



プログラム(発表時間 10 分、討論 10 分)

14:00 開会の辞 天谷雅行

第1部 (座長:菅井 基行)

14:10-14:30 新規マウス自然発症性皮膚炎原因遺伝子 *Tmem79* の同定とヒトアトピー性皮膚炎患者での *Tmem79* の解析

佐々木貴史^{1,2}、塩濱愛子³、久保亮治^{1,2}、天谷雅行^{1,4}
(¹慶大皮膚科、²慶大総合医科学研究センター、³慶大 MSD アレルギー研究寄附講座、
⁴理化学研究所)

14:30-14:50 表皮における ADAM17 の欠損はアトピー性皮膚炎に類似した病態を引き起こす

小林哲郎^{1,2}、永尾圭介¹
(¹慶大皮膚科、²日本学術振興会)

第2部 (座長:斎藤 博久)

14:50-15:10 皮膚角質バリア破綻モデルマウス 皮膚表皮タイトジャンクションバリア破綻モデルマウスの作成と解析

久保亮治¹、佐々木貴史¹、平野尚茂^{1,2}、天谷雅行^{1,3}
(¹慶大皮膚科、²(株)マルホ、³理化学研究所)

15:10-15:30 アトピー由来黄色ブドウ球菌 (AD 株) の皮膚定着能の解析

久恒順三、小島太郎、菅井基行
(広島大医歯薬学総合研究科細菌学)

— 休憩 (30 分) —

第3部 (座長:天谷 雅行)

16:00-16:20 バリアケアによるアトピー性皮膚炎発症・増悪予防に関する介入試験

齋藤博久 1、大矢幸弘 2、新関寛徳 1、木戸 博 3

(1 国立成育医療研究センター 研究所副所長、2 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、3 国立成育医療研究センター 感覚器運動器病態外科部皮膚科、4 徳島大学 疾患酵素学研究センター)

16:20-16:40 アトピー性皮膚炎治療法の確立

海老原 全
(慶大皮膚科)

16:40-17:00 臍帯血中の抗原特異的低親和性 IgE の発見と、生後の Affinity Maturation に関する抗原皮膚感作の病理学的意義の解明

木戸 博
(徳島大学疾患酵素学研究センター、生体防御・感染症病態代謝研究部門)

17:00-17:10 事務連絡 久保亮治

17:10 閉会の辞 齋藤博久

18:00- 懇親会
『LA VITA』
新宿区四谷 3-4-9 白井ビル 1F
TEL 03-3359-0456

抄録

第1部

新規マウス自然発症性皮膚炎原因遺伝子 *Tmem79* の同定とヒトアトピー性皮膚炎患者での *Tmem79* の解析

佐々木貴史^{1,2}、塩濱愛子³、久保亮治^{1,2}、天谷雅行^{1,4}
(¹慶大皮膚科、²慶大総合医科学研究センター、³慶大 MSD アレルギー研究寄附講座、⁴理化学研究所)

皮膚炎を自然発症する Flaky tail マウスは、*ft* (*Flg1* 塩基欠損変異) 及び *ma* 変異を有している。*FLG* KO マウスが皮膚炎を自然発症しないことから *ft* と *ma* を分離した結果、*ma* が自然発症性皮膚炎の原因変異であった。次世代シーケンサーを用いたゲノム解読の結果、*ma* 変異は *Tmem79* 遺伝子ナンセンス変異である事を明らかにした。*Tmem79* の遺伝子発現の結果、*Tmem79* は表皮顆粒層の最上層に発現し、皮膚バリア形成関連遺伝子である事を明らかにした。*TMEM79* 変異とヒトアトピー性皮膚炎(AD)患者の関連を明らかにするために、AD 患者 250 人・コントロール 100 人に対して解読を行ったが、AD 患者に有意な変異を見つける事はできなかった。しかし、英国 AD500 人コントロール 3000 人を対象とした解析により *TMEM79* 内多型と AD の弱い相関が報告されている事から、より詳細な解析が必要だと考えられる。

表皮における ADAM17 の欠損はアトピー性皮膚炎に類似した病態を引き起こす

小林哲郎^{1,2}、永尾圭介¹
(¹慶大皮膚科、²日本学術振興会)

A disintegrin and metalloprotease 17 (ADAM17)は EGFR ligands や TNF- α などの膜型蛋白を切断(シェディング)することで生体内の様々な機能を調節している生物の生存に必須の蛋白分解酵素である。我々は ADAM17 を表皮において欠損させた *Adam17^{flox/flox}/SOX9-Cre* (Adam17 cKO)マウスを作成し、皮膚における ADAM17 の機能解析を行った。

Adam17 cKO マウスは3週齢頃より搔痒行動を現し皮膚炎を発症した。皮膚のバリア機能の指標である TEWL は高値を示し、さらには血清総 IgE および TARC/CCL17 値も顕著に上昇した。所属リンパ節においては IFN- γ を産生する T_H1 および IL-4 を産生する T_H2 に加えて、IL-17A を産生する T_H17 の数が増加しており、様々なサイトカイン産生細胞が関わるアトピー性皮膚炎の免疫学的な病態に類似していた。特に皮膚においては IL-17A を産生する $\gamma\delta$ T cell が著明に増加しており、これが Adam17 cKO マウスの皮膚炎において中心的な役割を担っている可能性が示唆された。これらの結果から ADAM17 は皮膚恒常性を保つ上で必須の分子であると考えられ、今後 Adam17 cKO マウスはアトピー性皮膚炎の病態を解明する上で重要なモデルとなることが期待される。

第2部

皮膚角質バリア破綻モデルマウス 皮膚表皮タイトジャンクションバリア破綻モデルマウスの作成と解析

久保亮治 1、佐々木貴史1、平野尚茂 1,2、天谷雅行 1,3
(1慶大皮膚科、2(株)マルホ、3理化学研究所)

皮膚は、最表層を覆う頑丈な角質バリアによって空気環境から我々の身体を守っている。角質バリアの内側には細胞と細胞の隙間をシールするタイトジャンクション(TJ)バリアが存在する。近年、角質バリアの先天性障害が、アトピー疾患の発症要因となることが明らかとなった。角質バリア不全が外来抗原の経皮侵入の増加を招き、経皮感作が成立することでアトピー疾患を引き起こすというモデルが考えられている。我々はこれまでに、角質バリア障害そのものは TJ バリア機能に影響を及ぼさないが、炎症は TJ バリアを障害することを明らかにしている。一方、クローディン 1KO マウスの解析より、TJ バリアの破綻は角質形成異常を引き起こすことが予想されている。しかし、クローディン 1KO マウスは生後1日で死亡するため、これまで TJ バリア破綻の病態は十分に解析されてこなかった。成体マウスにおける TJ バリア破綻の病態を解明するために、我々はクローディン 1flox マウスを樹立し、タモキシフェン誘導性に表皮特異的にクローディン 1 を KO する系を構築する。

アトピー由来黄色ブドウ球菌 (AD 株) の皮膚定着能の解析

久恒順三、小島太郎、菅井基行
(広島大医歯薬学総合研究科細菌学)

私どもは、様々な疾患由来の黄色ブドウ球菌株を用いて、B6 (野生型) または FLG-KO マウスでの皮膚付着・定着解析を行ってきた。AD 株は比較的短時間での皮膚表面への付着は B6 及び FLG-KO 新生児マウス共に同程度であるが、長時間での菌の定着性では FLG-KO で顕著に強かった。これは他の由来株にはなく、AD 株に特徴的な性状であった。また、ヘアレス成獣マウスを用いた解析においても同じ傾向を示した。次の課題として、何故 AD 株は FLG-KO で皮膚固着性が強いのか？ 固着に関わる菌側の因子は何なのか？を究明したい。菌側の因子を解析する上で遺伝子改変は必須である。かなりの時間を費やして試みた AD 株の遺伝子改変はことごとく不成功だった。現在、全く新しいアプローチを試みている。加えて、由来の異なる黄色ブドウ球菌臨床分離株の比較ゲノム解析から見出された AD 株に特徴的な病原因子候補とともに紹介する。

第3部

バリアケアによるアトピー性皮膚炎発症・増悪予防に関する介入試験

齋藤博久¹、大矢幸弘²、新関寛徳¹、木戸博³

(1国立成育医療研究センター 研究所副所長、2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、3国立成育医療研究センター 感覚器運動器病態外科部皮膚科、
4徳島大学 疾患酵素学研究センター)

アトピー性皮膚炎の発症及び抗原感作に皮膚バリア障害が関与している可能性が示唆されている。そこで本臨床研究グループは生後1週間未満の新生児期から保湿剤を使用したスキンケアを予防的に行うことで、アトピー性皮膚炎の発症予防および抗原感作の予防効果が得られるかどうかを実証するランダム化比較試験を開始した。保湿剤を連日塗布するプロアクティブ群と乾燥肌の出現時にのみ白色ワセリンまたは保湿剤を塗布するリアクティブ群に割り付けを行い、参加者をフォロー中である。現在の参加者数は107名で、転帰の明らかになった75名について中間解析を行った。生後32週時点まで病的皮疹を生じなかった未発症者はプロアクティブ群の20名に対してリアクティブ群は10名であり、プロアクティブなスキンケアにより有意に発症を抑制できていた。

アトピー性皮膚炎治療法の確立

海老原全

(慶大皮膚科)

アトピー性皮膚炎について、病態におけるフィラグリン遺伝子変異などのバリア機能異常の関与が指摘され、バリアを保つ治療の必要性が認識されている。プロアクティブ療法はその点から適した方法と考えられるが、従来のリアクティブ療法からの移行をどうするかなど細部については検討がなされていない。今回、まずは移行方法など実際的な方法について検討し、今後、病態についての基礎的な研究結果を考え合わせた治療法の確立をめざしていきたい。

臍帯血中の抗原特異的低親和性IgEの発見と、生後のAffinity Maturationに関する抗原皮膚感作の病理学的意義の解明

木戸博

(徳島大学疾患酵素学研究センター、生体防御・感染症病態代謝研究部門)

これまで知られていた抗原特異的高親和性IgE以外に、臍帯血中には抗原特異的低親

和性 IgE が存在し、生後 6 ヶ月以内の繰り返される経皮膚、経口からの抗原感作で Affinity Maturation が起きる結果、抗原特異的高親和性 IgE に変化することを証明した(J. Allergy Clin Immunol. 2013, in press)。生後 6 ヶ月以後は、ほぼ全ての IgE が高親和性 IgE に変換されてしまっていた。今年度は、高感度 Diamond-like Carbon (DLC)アレルゲンチップを用いた高親和性、低親和性 IgE の検出方法について紹介する。さらに抗原メモリーを持った抗原特異的低親和性 IgE 産生 B 細胞が、どのようにして高親和性 IgE 産生細胞に変化するかについて、さらに高親和性 IgE 産生細胞への変換抑制とアトピー性皮膚炎発症予防について議論したい。

V. 平成 25 年度構成員名簿

班員構成

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	天谷雅行	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	教授
研究分担者	斎藤博久	(独) 国立成育医療研究センター研究所・ 小児アレルギー学	副所長
	木戸 博	徳島大学疾患 酵素学研究センター 酵素分子化学部門	特任教授
	菅井基行	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細菌学	教授
	大矢幸弘	(独) 国立成育医療研究センター研究所・ アレルギー科	医長
	新関寛徳	(独) 国立成育医療研究センター研究所・ 皮膚科学	医長
	海老原 全	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	専任講師
	久保亮治	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	専任講師 (学部内)
	永尾圭介	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	専任講師
	佐々木貴史	慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター	特任講師
事務局	岡嶋万里子	慶應義塾大学医学部 皮膚科学 〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3823 FAX: 03-3351-6880 E-mail: marikokajima@z3.keio.jp	教授秘書
経理事務連絡 担当責任者	光永明弘	慶應義塾大学医学部 信濃町学術研究支援課 〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3879 FAX: 03-5363-3507 E-mail: ras-shinanomachi-kourou@adst.keio.ac.jp	

