

201414008A

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

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの  
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森田 栄伸  
平成 27(2015)年 3 月

# 目次

I. 研究班 班員名簿 -----	1
II. 総括研究報告 -----	2
研究代表者 森田栄伸	
III. 分担研究報告 -----	9
相原道子 横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学 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皮膚科学 教授	
岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	
塩飽邦憲 島根大学 理事	
千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	
松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授	
秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門皮膚科学 教授	
福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室長	
藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授	
横関博雄 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 教授	
松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 病態解析治療学 教授	
IV. 班会議 -----	56
第1回プログラム、議事録	
OAS 分科会議事録	
第2回プログラム、議事録	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	70

# I. 研究班班員名簿

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの  
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定 研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	森田栄伸	島根大学医学部皮膚科	教授
研究分担者	相原道子	横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	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皮膚科学	教授
	岸川禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科	医長
	塩飽邦憲	島根大学	理事
	千貫祐子	島根大学医学部皮膚科	講師
	松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科学	教授
	秀 道広	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	教授
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室	室長
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
	横関博雄	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	教授
	松尾裕彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究科病態解析治療学	教授
研究協力者	足立厚子	兵庫県立加古川医療センター皮膚科	部長
	堀川達弥	西神戸医療センター皮膚科	部長
	伊藤浩明	あいち小児保健医療センター	部長
	矢上晶子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	准教授
	平郡真記子	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	助教
	北場 俊	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	特任研究員
	松井佐起	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	大学院生
	小野慧美	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	医員
	宇賀神つかさ	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	特任助教
	芝間さやか	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	大学院生
	大澤陽子	福井赤十字病院耳鼻咽喉科	副部長
	中村政志	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	研究生
	杉山晃子	国立病院機構福岡病院皮膚科	医師
	高橋 仁	島根大学医学部皮膚科	助教

## Ⅱ. 総括研究報告

総括研究報告書

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 森田 栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

本研究では、近年本邦にて多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて、重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) と口腔アレルギー症候群 (OAS) の本邦における診断基準の作成、治療指針の策定を行うことを目的とした。

平成 26 年度は、日本アレルギー学会特別委員会との協力による加水分解コムギアレルギーの実態調査を完了した。平成 26 年 10 月現在、国内で 2111 名 (女性 2025 名、男性 86 名) の患者が確認された。加水分解コムギ含有石鹸の使用中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギ特異的 IgE 抗体価が低下し、平成 26 年 10 月時点での予後調査では略値の中央値は 65.3 ヶ月であることが判明した。一方、重篤な症状を呈した症例および  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE の高値症例は略値しにくいことが明らかになった。アスピリンの服用が経皮感作を促進した可能性、加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

小麦による FDEIA と OAS の診断基準を作成した。それぞれの診断基準の感度は、80.0%、58.1%と算定された。小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第 3 の小麦アレルギーの存在が示唆された。併せて、診断精度の向上を目指して抗原解析および検査法の開発のための基礎研究を実施した。その結果、モモアレルゲン peamaclein の同定、新規エビアレルゲン p75 protein、furoctose 1,6-bisphosphoate aldolase の同定、メタロチオネインを指標とした好塩基球の活性試験の有用性、OAS の原因抗原解析における免疫ブロット法の有用性、小児の OAS の罹患は 10%程度であることが明らかになった。

研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授
片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授
岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室長
塩飽邦憲 島根大学 理事	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授
松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病態解析治療学 教授	

研究協力者

足立厚子 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長	平郡真記子 広島大学医学部皮膚科 大学院生
高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教	伊藤浩明 あいち小児保健医療センター 部長
堀川達弥 西神戸医療センター皮膚科 部長	矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授

## A. 研究目的

本研究は、本邦において多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて成人の重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) および口腔アレルギー症候群 (OAS) の診断基準および治療指針を確立し、それを啓発することを目的とした。この目的のため平成26年度は以下の4課題についての検討を行った。

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査
2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成
3. OAS の実態調査と診断基準の作成
4. 抗原解析および診断法の開発
5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

## B. 研究方法

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

この課題については日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」と密接に連携し活動した。加水分解コムギアレルギーの診断基準は平成 24 年度作成の基準 (平成 24 年度報告書に記載) を使用し、症例のオンライン登録を継続して行い、日本全国から症例を集積した。島根大学病院、国立病院機構相模原病院、広島大学病院、福岡病院、藤田保健衛生大学病院、横浜市立大学病院、大阪大学病院、東京医科歯科大学病院、国立病院機構福岡病院、兵庫県立加古川医療センター、西神戸医療センターで経過観察した加水分解コムギアレルギー患者の予後調査、予後に関与する要因を調査した。通常の食事および日常生活を行い、3ヶ月以上即時型アレルギー症状のない場合を略値として判定した。

2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成

分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を 2009～2011 年の間に受診した FDEIA 症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準を作成し感度を調査した。

3. OAS の実態調査

分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を 2009～2011 年の間に受診した OAS 症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準を作成し感度を調査した。

4. 抗原解析および診断法の開発

患者血清を用いた免疫ブロット法、質量分析法による抗原解析を行った。好塩基球活性化に関与する分子の探索を行った。小児の OAS のアレルギーコンポーネント特異的 IgE 検査の診断における有用性を検討した。

5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

これまでの成果をもとに FDEIA および OAS の診療の手引きを作成し、パンフレットにして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した。

## C. 結果

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

(1) 日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」のオンライン登録を継続し、症例を集積した。平成 26 年 10 月 20 日時点で確実例は 2111 例、うち女性 2025 例 (96%)、男性 86 例 (4%) であった。年齢は 1 歳 (男児) から 93 歳 (女性)、平均 45.8 歳で、多くは 20 代から 60 代の女性であった。登録患者の都道府県別症例数は、福岡県 311 例、東京都 125 例、北海道 124 例、大阪府 123 例、広島県 110 例が上位であった。都道府県別の石鹼出荷個数と症例数はよく相関していた。加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

(2) 分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を受診した加水分解コムギアレルギー患者 350 例の予後調査を行った。石鹼使用中止 12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後の略治割合はそれぞれ 3.1%、12.2%、21.4%、30.5% であった。略値の推定中央値は 65.3 ヶ月と予測された。臓器症状のあった症例やショック症例、 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査陽性例は治癒しにくいことが判明した。

(3) アスピリンを負荷したマウスの皮膚を採取し、

バリア機能の観察を行ったところ、アスピリン負荷したマウスにおいて、皮膚の透過性が亢進していた。アスピリン内服によって経皮感作が促進される可能性が考えられた。

## 2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を受診した通常型 FDEIA 症例 192 例 (成人 143 例、小児 49 例) を解析した。その症状は、蕁麻疹 (89%)、呼吸器症状 (57%)、ショック (52%) などであった。192 例の原因食物の内訳は、小麦 61.9%、エビ・カニ 11.9%、果物 8.4% であった。小麦が原因となる FDEIA における特異的 IgE 検査の陽性率は、小麦 23.7%、グルテン 56.0%、 $\omega$ -5 グリアジン 72.0% であった。

(2) 小麦が原因となる FDEIA の診断基準を「① 小麦製品の摂取後に、運動などの\*二次的要因により蕁麻疹などの即時型アレルギー症状を生じる (\*二次的要因には非ステロイド系抗炎症薬の服用やアルコール飲料の摂取などを含む)。(② 経口小麦負荷試験 (小麦摂取+運動負荷、アスピリン+小麦摂取あるいはアスピリン+小麦摂取+運動負荷) で即時型アレルギー症状が誘発される。(③ 血清中に小麦蛋白質 ( $\omega$ -5 グリアジンを含む) 特異的 IgE が証明される。(④ 小麦蛋白質のプリックテストが陽性を示す」とし、確定診断は「①と②を満たす。または①を複数回繰り返す、③または④、あるいは両者を満たす」とした。この診断基準の感度は 80.0% であった。

(3) 小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第 3 の小麦アレルギーの存在が示唆された。

## 3. OAS の実態調査と診断基準の作成

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を受診した 179 症例 (成人 135 例、小児 43 例、不明 1 例) を解析した。原因食品 (計 401 食品) の内訳はリンゴ 53 件 (13.2%)、モモ 45 件 (11.2%)、キウイ 41 件 (10.2%)、メロン 28 件 (7.0%)、大豆 21 件 (5.2%)、サクランボ 15 件 (3.7%)、バナナ 15 件 (3.7%) などであった。OAS の原因食品を植物学的な分類 (科) に基づいて分類すると、その内訳は、バ

ラ科 152 件 (37.9%)、ウリ科 48 件 (12.0%)、マタタビ科 41 件 (10.2%)、マメ科 (大豆、ピーナッツ) 28 件 (7.0%) であった。

(2) OAS の診断基準を「① 特定の食物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す。② ①の食物によるプリックテストが陽性を示す。③ 血清中に①の食物特異的 IgE が証明される」とし、基準を満たす条件を「①を必須として、②または③を満たす場合を OAS と診断する」とした。この診断基準の感度は 58.1% であった。ショック (11.7%)、眼症状 (8.0%)、鼻症状 (7.9%) であった。合併症の有病率は、花粉症 (59.6%)、アトピー性皮膚炎 (22.1%)、気管支喘息 (13.5%) であった。

## 4. 抗原解析および診断法の開発

(1) ELISA 法による Peamaclein の特異的 IgE 抗体測定の結果、モモアレルギー 30 例中 11 例で陽性となり、本邦における新規モモアレルゲンであると考えられた。また、Peamaclein は全身症状群の 64.3% (9/14 例)、口腔症状群の 12.6% (2/16 例) で陽性を示し、全身症状群と Peamaclein 陽性の間には統計学的に有意な相関がみられた ( $p < 0.01$ )。

(2) エビ FDEIA 患者の原因抗原解析を行い、70 kDa Muscle-specific protein 300 (Nesprin-1)、および、40 kDa の fructose 1,6-bisphosphate aldolase を抗原候補として同定した。

(3) メタロチオネインは、ヒト好塩基球における IgE 刺激依存性の活性化やメディエーター産生に必要な制御因子であることが判明した。さらに好塩基球においてメタロチオネインは CD203c の発現と高い相関性を示し、好塩基球活性化試験の新たな指標となりうる可能性が示唆された。

(4) OAS 患者において、症状を呈した食物のプリックテストの陽性率は 81.6% であった。特異的 IgE 抗体検査の陽性率は 61.4%、免疫ブロット法、ELISA 法はそれぞれ約半数で陽性を示した。

(5) 福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上 15 歳未満の患者を対象に、OAS 症状を記述式アンケートにて確認し、花粉抗原と相同性抗原を有する食物のアレルゲンコンポーネント IgE との関係を検討した。有効回答を得た 392 例のうち、OAS は男児



11.3%、女児 11.6%であった。花粉症と OAS の発症時期の検討では、OAS 先行が 42.2%、同時期発症が 15.6%、花粉症先行が 15.6%、花粉症なしが 15.6%であった。

#### 5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

3 年間の調査結果に基づいて、加水分解コムギアレルギー、FDEIA、OAS の特殊型食物アレルギーの診療の手引きを作成した。その内容はパンフレット「特殊型食物アレルギーの診療の手引き 2015」にして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した（資料参照）。

#### D. 考察

日本アレルギー学会特別委員会との密接な連携による調査で、加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの患者実態を明らかにすることができた。オンライン登録システムにおいて、2014 年 10 月時点で日本全国からの 2000 名を超える確定症例が把握された。本年度は、加水分解コムギアレルギー患者 350 名（オンライン登録患者の 17%に相当）の予後調査を実施し、石鹼使用中止後 5 年後の略治率は約 40%、略値期間の推定中央値は 5.3 年と推定された。このことは経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短期間で感作が低下することを示唆しており、通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。一方、臓器症状をきたした重篤例では治癒しにくいことも判明した。これらの治癒遷延例に対しては、NPO 法人生活習慣病予防研究センターにて管理される医師主導臨床研究にて、抗 IgE 抗体療法の有用性の調査が行われており、その成果が期待される。

併せて本年度は、FDEIA および OAS の診断基準を作成した。FDEIA の診断基準については、原因として最多の小麦による FDEIA の診断基準とした。本研究班で集積した FDEIA 患者での感度は 80%であった。OAS の診断基準の感度は、本研究班で集積した患者では 58.1%であり、それほど高くなかった。OAS では抗原特異的 IgE 検査の陽性率がそれほど

高くないこと、またプリックテストには生の果物や野菜が必要なため実施率が低いことが感度の低い要因となっていると考えられる。今後 OAS や FDEIA の診断のための感度の高い検査法の開発が必要である。このため本研究では、患者血清を用いたアレルギー解析を行い、新規モモアレルギー pemaclain や新規エビアレルギー 70 kDa Muscle-specific protein 300 (Nesprin-1)および 40 kDa の fructose 1,6-bisphosphate aldolase を同定した。こうした精製抗原をもちいた抗原特異的 IgE 検査は、粗抗原を使用した IgE 検査より感度、特異度とも向上することが知られており、今後の臨床応用が期待される。さらに、新規診断法の開発として患者血清を用いた免疫ブロット法や好塩基球活性化試験の検定を行い、一定の有用性を示唆する成果を得ている。

本研究のもうひとつの重要な成果は、小麦による FDEIA の中にイネ科花粉症に合併する FDEIA 患者が含まれることが明らかになったことである。これらの患者は、小麦製品摂取後の運動負荷にて眼瞼の腫脹を来し、その後に全身の蕁麻疹を生じている。また、通常型の小麦 FDEIA では  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査が高率に陽性になるのに対してこれらの患者は陰性を示し、かつイネ科花粉に対する特異的 IgE が著明高値である。加水分解コムギ含有石鹼の使用歴はなく、加水分解コムギアレルギーではない。従来の FDEIA が腸管感作された病態、加水分解コムギアレルギーは経皮感作された病態と理解すると、これらの患者は経粘膜感作された病態と考えられ、第 3 の小麦アレルギーとも呼ぶべき病型である。その病態解明は今後の課題として残された。

本研究の最大の問題は、本研究の最終目標であった FDEIA および OAS の治療指針の策定がほとんど手つかずの状態となった点である。現時点では、原因食物の摂取禁止や運動等の 2 次的要因を避ける対症療法が行われており、根治療法は確立されていない。今後 FDEIA および OAS の根治を目指す新規治療法の開発が望まれる。また、発症予防として食物抗原による経腸管感作、経皮感作、経粘膜感作の予防法も確立する必要がある。

## E. 結論

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイク実態およびその予後を明らかにすることができた。また従来型の小麦 FDEIA および OAS の診断基準の作成を行い、その感度を検定した。今後は、治療指針の策定と精度の高い診断法の開発が課題である。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表 (森田栄伸)

1. Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, Valenta R, Morita E, Hedlin G, Borres MP, Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 26: 119-25, 2015.
2. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, Werich M, Darsow U, Matsuo H, Morita E, Ring J. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep 27. [Epub ahead of print]
3. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: correlation of its titer and clinical severity. *Allergol Int.* 63: 243-9, 2014.
4. Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H. Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2014. (in press)

### (1) 論文発表 (足立厚子)

1. 福田佳奈子、足立厚子：蜂刺傷によりアナフィラキシーショックを起こした7例に対する急速免疫

療法. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌.* 2014;8:88-94.

2. 指宿千恵子、西岡美南、福田佳奈子、白井成抗、佐々木祥人、足立厚子、上田正登. ピロカルピン塩酸塩内服が有効であった特発性分節性無汗症の1例. *皮膚科の臨床.* 2014; 56(3):365-369.
3. 足立厚子. 吸血マダニによって感作された  $\alpha$ -gal が原因と推定される、獣肉アレルギー、カレイ魚卵アレルギーおよびセツキシマブアレルギーの最近の知見について. *加古川医師会報.* 2014;94:14-15.
4. 足立厚子. 金属除去食が著効を示した著明な過角化を伴った汗疱状湿疹. *皮膚病診療.* 2014;36(8):717-720.
5. 足立厚子、竹森千尋、指宿千恵子、佐々木よしひと、松尾正文、上田正登、干谷奈穂. ナッツアレルギーの7例におけるマイクロアレイ法を用いたアレルゲンコンポーネントの検討. *臨床皮膚科.* 2014;68(10):762-769.
6. 足立厚子. 接触皮膚炎 接触皮膚炎診療の質を高めるために必要なこと—Q I を考える. *Visual Dermatology.* 2014;13:1172.
7. 足立厚子、指宿千恵子、福田佳奈子、佐々木祥人、三瀬美也子、森あゆみ、佐々木和美. 塩化ビニル手袋中 224-トリメチル 13 ペンタジオイソブチレートによるアレルギー性接触皮膚炎. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌.* 2014;56:1407-1407.
8. 足立厚子. 口腔アレルギー症候群. 食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発. 2015;20-25.

### (2) 学会発表 (足立厚子)

1. 足立厚子: 金属接触アレルギーと全身型金属アレルギー. 第113回日本皮膚科学会総会. 京都. 2014年5月30日-6月1日.
2. 足立厚子、森山達哉: 成人における大豆アレルギー追加報告14例のまとめ. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
3. 足立厚子: 金属アレルギーにおける食物の関与について. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎

学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.

4. 足立厚子: アトピー性皮膚炎における金属アレルギーの関与について. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.
5. 井上友介、足立厚子: 日本製携帯電話による接触皮膚炎. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.
6. 山本篤志、足立厚子: 葛根湯エキス製剤による薬疹 湯液の内服テストは陰性でエキス製剤の内服テストで陽性を示した1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.

(1) 論文発表 (堀川達弥)

1. 堀川達弥: Breast feeding anaphylaxis. 臨床アレルギー科, 2014;62:189-172.

(2) 学会発表 (堀川達弥)

1. 織田好子、一角直行、堀川達弥、猪又直子: ポリガンマグルタミン酸によるアナフィラキシーの1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 仙台, 2014年11月21日-23日.

(1) 論文発表 (伊藤浩明)

1. Tsuge I, Ito K, Kando N, Ohye T, Kondo Y, Nakjima Y, Inuo C, Kurahasi H, Urisu A. Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(3):E52-55.
2. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):399-419.
3. Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Borres MP, Ito K. The predictive relationship of peanut- and Ara h 2-specific serum IgE concentrations to peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol in Practice*. 2015; 3(1): 131-132.
4. 中田如音、佐々木溪円、松井照明、中川朋子、杉

浦至郎、漢人直之、伊藤浩明. 当科で処方したアドレナリン自己注射薬 (エピペン) の使用事例報告. *日本小児アレルギー学会誌*. 2014. 28(5):796-805.

(2) 学会発表 (伊藤浩明)

1. 伊藤浩明. 学校におけるアナフィラキシー対応: どのように啓発を進めるか?. 第117回日本小児科学会学術集会. 名古屋. 2014年4月11日~13日
2. Ito K. Diagnosis of food allergies based on oral food challenges and allergen components. *East Asia Allergy Symposium 2014*. 京都. 2014年5月11日
3. 松井照明、杉浦至郎、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明. 食物負荷試験陰性例における最終負荷量の自宅摂取での安全性について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
4. 杉浦至郎、松井照明、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明. 小麦経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
5. 中川朋子、佐々木溪円、松井照明、中田如音、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験後1g摂取開始指導の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
6. 伊藤浩明、漢人直之、羽根田泰宏. 食物アレルギーで誘発される呼吸器症状に対するロイコトリエン受容体拮抗薬の抑制効果. 第24回国際喘息学会日本・北アジア部会. 名古屋. 2014年7月18日~19日.
7. Sugiura A, Matsui T, Sasaki K, Nakagawa T, Nakata J, Kando N, Ito K. Development of a prediction model of severe reaction in oral food challenge. *Food Allergy and Anaphylaxis Meeting 2014*. Dublin. 2014年10月9日~11日.
8. 杉浦至郎、酒井一徳、林直史、佐藤有沙、佐々木溪円、松井照明、中川朋子、漢人直之、伊藤浩明.

牛乳経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.

9. 中川朋子、酒井一徳、林直史、佐藤有沙、佐々木 溪円、武藤太一郎、杉浦至郎、松井照明、漢人直之、伊藤浩明. 食物依存性運動誘発試験の陽性 26 症例. 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.
10. Ito K. Management of food allergies: Dietary instruction and oral immunotherapy. 第 51 回日本小児アレルギー学会 International Pediatric Allergy Symposia. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.

#### G. 知的財産の出願・登録状況

なし

#### H. 健康危険情報

加水分解コムギ (グルパール19S®) 含有石鹼の継続的な使用により、経皮的に吸収された加水分解コムギに感作され、小麦製品の摂取による即時型アレルギー症状をきたすことが明らかとなった。

### Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患等実用  
化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))  
分担研究報告書

重症モモアレルギー診断における Peamaclein の重要性

研究分担者 相原 道子 横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学  
教授  
研究協力者 猪又 直子 横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学  
准教授  
宮川 まみ 横浜市立大学附属病院 指導診療医

研究要旨

モモは重症アナフィラキシーの原因食品として知られているが、本邦の重症モモアレルギー患者を適切にスクリーニングするための検査法は確立していない。そこで本研究では、我々が重症マーカー候補として、新規に精製したピマクレイン Peamaclein について、そのアレルギー性を検討した。結果について、ヨーロッパの重症マーカーとされる rPru p 3 は、ImmunoCAP で全身症状群の 1 例のみが陽性であった。一方、ELISA 法による Peamaclein の特異的 IgE 抗体測定の結果、モモアレルギー 30 例中 11 例で陽性となり、本邦における新規モモアレルギーであると考えられた。また、Peamaclein は全身症状群の 64.3% (9/14)、口腔症状群の 12.6% (2/16) で陽性を示し、全身症状群と Peamaclein 陽性の間には統計学的に有意な相関がみられた ( $p < 0.01$ )。本研究の成果から、ピマクレイン (Peamaclein, Pru p 7) が、本邦のモモアレルギーにおける重症マーカーの 1 つであることが明らかになった。

A. 研究目的

近年、花粉症の増加とともに、口腔アレルギー症候群 (Oral allergy syndrome: OAS) という食物アレルギーの一型に注目が集まっている。これまで、OAS 研究はヨーロッパがリードしてきたため、アレルギー検査は、ヨーロッパの知見に基づいて行われてきた。しかし、我々は、本邦の OAS の実態を解析する過程で、日本の重症果物アレルギーの抱える課題に気付き、本研究を計画するに至った。

まず、我々は、OAS の実態を明らかにするため、2006 年に、横浜在住の OAS 症例 63 例 (2000-2005) 原因食物を解析したところ、原因食品は 1 位がリンゴ、2 位がモモとキウイであることが明らかになった (猪又直子ほか: アレルギー 56: 1276-1284, 2007)。OAS は、近年増加する花粉症との関連が深く、花

粉抗原との交差反応性により発症することが想定されたため、カバノキ花粉であるハンノキ花粉やシラカンバ花粉、その主要抗原 Bet v 1 や Bet v 2 に対する特異的 IgE 抗体の陽性率を調べ、上位食品による OAS 発症との相関を確認した。その結果、リンゴやモモは、カバノキ科花粉感作と有意な相関がみられ、リンゴやモモの OAS の多くは、カバノキ科花粉に感作されたことが原因である可能性が示唆された (守田亜希子, 猪又直子ほか: アレルギー 57(2): 138-146, 2008. Maeda N, Inomata N, et al. Ann Allergy Asthma Immunol.; 104(3): 205-10, 2010.)。花粉との交差反応で生じる OAS は、一般に軽微な口腔症状しか現れず、軽症とされているが、モモ OAS 症例の一部には、カバノキ科花粉の感作がなく、アナフィラキシーに至る重症例が

潜在することをつきとめた。興味深いことに、このような重症例は、一般に頻用されるアレルギー検査法の一つ、ImmunoCAP ではスクリーニングできないことも判明した。すなわち、モモアレルギー重症例では、モモや、ヨーロッパのモモアレルギーの重症マーカーと称される Pru p 3 に対する IgE が ImmunoCAP で検出されない（前田修子，猪又直子ほか：アレルギー58(2):140-7，2009，Asero R, et al. : Allergy. 2002; 57: 900-906.）。したがって、このような本邦の現状では、適切なスクリーニング法がないために、重篤例が診断でされない恐れがある。そこで、我々は、本邦の重症モモアレルギー患者を適切にスクリーニングするための検査法の確立を目指し、本邦の重症マーカーを特定することを試みることにした。今回の研究では、我々が重症マーカー候補として、新規に精製したタンパク質（ピマクレイン Peamaclein）について、そのアレルギー性を検討した。

## B. 研究方法

対象は、当科に通院するモモアレルギー患者30例とした。臨床症状から、2つ以上の臓器症状を伴う全身症状群と口腔症状単独群に大きく分けられた。全身症状群は男女比 7 : 7 平均年齢32.0 歳、口腔症状群は 男女比 4 : 12、平均年齢32.3歳であった。

まず、日本産モモ抽出液から、抗体を用いた精製技術によりピマクレイン Peamaclein (Pru p 7) を精製した。次に、Peamaclein に対する特異的IgEをELISA法にて測定し、Peamacleinのアレルギー性、及び全身症状との相関を統計学的に解析した。また、ImmunoCAP (Thermo Fisher Inc.) によりモモ、rPru p 1, rPru p 3, rPru p 4の特異的IgEを測定した。

(倫理面への配慮)

本研究について、横浜市立大学附属病院当院の研究倫理委員会の審査の承認を得た上で実施した。また、患者に書面にて説明し、同意を得たのちに行った。

## C. 結果

モモの ImmunoCAP は、全身症状群では 42.8% (6/14)、口腔症状群では 81.3% (13/16) と、全身症状群で低い傾向があった。rPru p 1 と rPru p 4 は、花粉との交差反応の可能性を示唆するマーカーであるが、口腔症状群では各々 68.7%、56.2%で、全身症状群では 28.6%、0%で陽性を示し、口腔症状との関連性が推察された。ただし、この中で統計学的に有意な相関がみられたのは、口腔症状群と rPru p 4 陽性の関係であった( $p<0.05$ )。また、ヨーロッパの重症マーカーとされる rPru p 3 は、全身症状群の 1 例のみが陽性であった。一方、我々が精製した Peamaclein は全身症状群の 64.3% (9/14)、口腔症状群の 12.6% (2/16) で陽性を示し、全身症状群と Peamaclein 陽性の間には統計学的に有意な相関がみられた ( $p<0.01$ )。

## D. 考察

ELISA 法による Peamaclein の特異的 IgE 抗体測定の結果、モモアレルギー30 例中 11 例で陽性となり、本邦における新規モモアレルギー性であると考えられた。特に、全身症状群との間に相関がみられたことから、本邦における重症マーカーの候補と推察された。

Peamaclein は 63 アミノ酸から構成される 7 kDa のタンパク質であり、食物アレルギーの中では比較的分子量が小さいアレルギー性であるが、消化耐性が高く、抗原性が安定しているために、経消化管感作を引き起こし、強い全身症状を誘発するものと推察される。

## E. 結論

モモは重症アナフィラキシーの原因食品として知られているが、本研究の成果から、ピマクレイン(Peamaclein, Pru p 7)が、本邦のモモアレルギーにおける重症マーカーの1つであることが明らかになった。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Inomata N, Nagashima M, Hakuta A, Aihara M. Food allergy preceded by contact urticarial due to the same food : involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol Int.* 2015;64:73-78.
2. Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Yamaguchi Y, Honjo T, Kawamura Y, Narita H, Aihara M. Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):175-177.
3. Inomata N, Chin K, Aihara M. Anaphylaxis caused by ingesting jellyfish in a subject with fermented soybean allergy: Possibility of epicutaneous sensitization to poly-gamma-glutamic acid by jellyfish stings. *J Dermatol.* 2014;41:752-774.
4. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: Correlation of its titer and clinical severity. *Allergol Int.* 2014;63:243-249.
5. 山川有子, 山野朋子, 相原道子, 穂山 浩, 池澤善郎. フランス製赤色マカロンに含まれるコチニール色素が原因と思われるアナフィラキシーの1例-最近のコチニールアレルギーについて-. *皮膚臨床.* 2014;

56(9):1241-1245.

6. 中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 池澤優子, 相原道子, 中村政志, 矢上晶子, 松永佳世子, 蒲原 毅. 加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症した小麦アレルギーの臨床経過についての検討. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 2014;8:264-270.
7. 篠田純子, 松倉節子, 久田恭子, 守田亜希子, 中村和子, 山川有子, 相原道子, 蒲原毅. オレンジと多種の果物による pollen-food allergy syndorome の1例. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌.* 2014; 17:58-60.
8. 白田阿美子, 松浦みどり, 藤村奈緒, 猪又直子, 松倉節子, 池澤善郎, 北村 薫, 中山 哲, 相原道子. ラテックスアレルギーコンポーネントの臨床的検討. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌.* 2014;17:85-90.
9. 種子島智彦, 池田信昭, 井上雄介, 相原道子. トニックウォーターによる固定疹の1例. *臨皮.* 2014;68(3):207-210.

### 著書

1. 相原道子, 池澤善郎. 1 問診による食物アレルギーの原因の推定. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの検査・診断. *食物アレルギー A to Z* (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他7名編): 7-9, 第一出版(東京), 2014.
2. 相原道子, 池澤善郎. 2 食物アレルギーの検査と意義-. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの検査・診断. *食物アレルギー A to Z* (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他7名編): 9-11, 第一出版(東京), 2014.
3. 相原道子, 池澤善郎. 3 まとめ. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの



検査・診断. 食物アレルギー A to Z (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他 7 名編): 11-12, 第一出版(東京), 2014.

## (2) 学会発表

1. Ikezawa Z, Isoda Y, Inomata N, Matsukura S, Aihara M. Clinical review of 18 patients with late-onset anaphylaxis after ingestion of *Bacillus subtilis*-fermented soybeans (natto). The 30<sup>th</sup> Symposium of CIA, Pertersberg, 2014年9月13日.
2. Inomata N, Kobayashi Y, Ito K, Shiomi K, Aihara M. Component-resolved diagnosis of Anisakis allergy using 9 Anisakis components. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, 2014年6月.
4. 猪又直子, 中河原怜子, 相原道子. 小鳥飼育者に発症した, 経気道感作による雑穀の食物アナフィラキシー: 気道症状単独例との抗原比較. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014年5月9日.
3. 猪又直子, 野村有希, 岡崎史子, 森山達哉, 成田浩史, 相原道子. モモ ImmunoCAP が陰性であった, モモアレルギー10例におけるピマクレイン Pru p 7 の感作率. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
4. 白田阿美子, 渡邊みどり, 猪又直子, 松倉節子, 蒲原 毅, 相原道子. 大豆, 果物アレルギーにおけるアレルギーコンポーネントの臨床的検討. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
5. 長島真由美, 中村和子, 久田恭子, 相原道子, 蒲原 毅. 経皮感作と考えられたキウイ・パイナップル・サルナシによる口腔アレルギー症候群の1例. 第19回日本ラテックスアレルギー研究会, 東京, 2014年7月27日.

6. 長島真由美, 中村和子, 久田恭子, 相原道子, 蒲原 毅. 経皮感作と考えられたキウイ・パイナップル・サルナシによる口腔アレルギー症候群の1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
7. 石田修一, 大川智子, 上原沙織, 白田阿美子, 相原道子. 睡眠不足が誘発増強因子となった小麦の食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例. 日本皮膚科学会第856回東京地方会, 横浜, 2014年9月20日.
8. 堀田亜紗, 猪又直子, 種子島智彦, 佐野沙織, 小田香世子, 宮川まみ, 井上雄介, 相原道子. モモ, ウメ等による食物依存性運動誘発アナフィラキシー. 日本皮膚科学会第857回東京地方会, 横浜, 2014年11月15日.
9. 片山美穂, 猪又直子, 稲川紀彰, 大川智子, 袋 秀平, 相原道子. ハチミツの洗顔・パックによる経皮感作の関与が疑われた, ハチミツアレルギーの1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月22日.

## G. 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

## H. 健康危険情報

なし

口腔アレルギー症候群 (花粉-食物アレルギー症候群) の診断における  
各種検査法の有用性に関する検討

研究分担者 片山 一朗 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教授  
研究協力者 室田 浩之 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学准教授  
北場 俊 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科  
特任研究員  
松井 佐起 地方独立行政法人 大阪府立行政機構 大阪府立呼吸器・  
アレルギー医療センター 皮膚科  
小野 慧美 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学  
大学院生

研究要旨

近年、果物や野菜の摂取後に、口腔粘膜に対するアレルギー反応を生じる口腔アレルギー症候群(OAS)が増加している。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物抗原により食物アレルギーを発症する花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome: PFAS)の増加や若年化が懸念されている。本研究では、OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行った。

OAS(PFAS)患者に対し、従来の検査法である原因食物に対する CAP-RAST 法による特異的 IgE 検査と Prick test を行い、それらの結果と食物抽出物をもちいた患者血清に対する immunoblot 法と ELISA 法の結果について検討を行った。

OAS 症状を呈した食物において、Prick test は 81.6%と高い陽性率を示した。特異的 IgE 抗体検査は 61.4%であり、immunoblot 法、ELISA 法は約半数の症例で陽性を示した。

本研究において、OAS(PFAS)の診断に対し、prick test が有用であるが、一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発のリスクもある。immunoblot 検査や ELISA 検査の併用が患者指導に有用であると考えられた。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome : OAS) は特定の食物摂取により口腔や咽頭に症状が出現する、IgE を介した即時型アレルギーである。従来の経粘膜感作で発症するクラス 1 食物アレルギーと花粉やラテックスなどの環境抗原によってまず感作が成立し、感作抗原と交差反応性を持つ野菜や果物を経口摂取することにより症状が誘発されるクラス 2 食物アレルギーの 2 つに分類される。近年、花粉症の増加に伴い、

感作された花粉と交差反応する野菜や果物により食物アレルギーを発症する花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome : PFAS)の増加が懸念されている。

OAS (PFAS) の診断は詳細な病歴の問診と疑わしい食物に対する特異的 IgE 抗体検査を参考に行われているが、特異的 IgE 抗体検査は偽陰性が多いため、新鮮な食物を用いた Prick test が有用とされている。しかし、侵襲を伴う Prick test を何度も患者に施行するのは困難である。よって本研究では、

OAS (PFAS) における非侵襲的な検査方法を確立する目的にて、一昨年度より各種検査方法の有用性について検討を行った。

## B. 研究方法

OAS(PFAS)患者 27 人 (男性 : 9 人、女性 : 18 人) に対し、CAP-RAST 法による特異的 IgE 抗体検査、Prick test、Immunoblot 法、ELISA 法にて検討した。さらに花粉との交差反応性を ELISA の阻害実験にて確認した。

(判定方法) ①Immunoblot 法 : 各種食物の原因抗原として知られているタンパクの有無を判定し、ELISA 法は吸光度を ROC 解析にて判定した (特異度 75%以上、感度 64~85%の陽性率)。②阻害実験 : ELISA 法において花粉添加にて 75%以下に低下したものを阻害されたと判定した。③特異的 IgE 抗体 : class2 以上を陽性と判定し、Prick test は生食と等しい反応を陰性、生食より大きくヒスタミンの 1/2 未満を 1+、1/2 以上で同等未満を 2+、同等の反応を 3+、2 倍以上の反応を 4+とし 2+以上で陽性と判定した。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、検査の危険性や利点などを説明し、同意を得た。

## C. 結果

OAS 症状を認めた食物に対する各種検査の陽性率は Prick test : 83.3%、特異的 IgE 抗体検査 : 68.2%、Immunoblot 法 : 45.5%、ELISA 法 : 55.6%であった。OAS 症状を認めた食物に対し高い陽性率を示す Prick test で陰性を示した症例において、Immunoblot 法や ELISA 法で陽性を示す症例 (Immunoblot 法 : 1 例、ELISA 法 : 2 例) を認めた。

検査時に OAS 症状は認めないが、花粉と交差反応を示す食物に対し、これらの検査を

行ったところ、すべての検査や一部の検査で陽性を示す症例を認めた。4 検査中 3 検査以上が陽性になる割合は 24.6%であった。

花粉抗原との交差反応性を検討する目的にて行った ELISA 法における阻害実験の陽性率は、48.2%であった。ELISA 法における阻害実験は花粉との交差反応性が確認でき、PFAS とクラス 1 食物アレルギーである経粘膜感作による OAS が鑑別できた。

## D. 考察、結論

近年、花粉症は増加傾向にあるため、今後 OAS (PFAS) も増加すると思われる。OAS (PFAS) の診断には、従来の特異的 IgE 抗体検査や Prick test は有用であるが、偽陰性を示す食物がある。また、Prick test は侵襲的で、一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発の危険もある。

Immunoblot 法や ELISA 法の陽性率は約 5 割であり、今後の改良が必要と思われるが、特異的 IgE 抗体検査や Prick test も偽陰性を示す食物があるため、これらの検査に Immunoblot 法や ELISA 法を併用する事が原因食物の同定、患者指導に有用であると考えられた。また、ELISA 法による阻害実験は花粉との交差反応性を確認するために有用であった。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Murota H, Ei-Latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride decreases tissue interleukin-31 levels in an atopic dermatitis mouse model. Acta Derm Venereol. 94(1): 78-79. 2014.
2. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Dynamic analysis of

- histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3 $\beta$  activation. *J Invest Dermatol.* 134(2): 326-334. 2014.
3. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective oral psoralen plus ultraviolet a therapy for digital ulcers with revascularization in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 94(2): 250-251. 2014.
  4. Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, Wataya-Kaneda M, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I. Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci.* 73(1):83-85. 2014.
  5. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 $\beta$ -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol.* 23(1): 68-70. 2014.
  6. Yamaga K, Hanafusa T, Azukizawa H, Tanemura A, Nii T, Nishide M, Narazaki M, Katayama I. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with adult-onset Still's disease. graft-versus-host-like skin reaction with possible asymptomatic human herpes virus reactivation during steroid tapering. *Eur J Dermatol.* 24(1): 101-103. 2014.
  7. Yamaoka T, Murota H, Tani M, Katayama I. Severe rosacea with prominent Demodex folliculorum in a patient with HIV. *J Dermatol.* 41(2):195-196. 2014.
  8. Hashimoto N, Tanemura A, Yamada M, Itoi S, Katayama I. Hepatitis C-related mixed type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome. *J Dermatol.* 41(2): 185-6. 2014.
  9. Suma A, Murota H, Kitaba S, Yamaoka T, Kato K, Matsui S, Takahashi A, Yokomi A, Katayama I. Idiopathic Pure Sudomotor Failure Responding to Oral Antihistamine with Sweating Activities. *Acta Derm Venereol.*2014; 723-724. 2014.
  10. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(10): 3787-3792. 2014.
  11. Yang L, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Kudo A, Naka T, Katayama I. Histamine Contributes to Tissue Remodeling via Periostin Expression. *J Invest Dermatol* 134(8): 2105-2113. 2014.
  12. Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, Katayama I. Systemic sclerosis with sarcoidosis. case report and review of the published work. *J Dermatol.* 41(5): 421-423. 2014.
  13. Tamiya H, Terao M, Takiuchi T, Nakahara M, Sasaki Y, Katayama I, Yoshikawa H, Iwai K. IFN- $\gamma$  or IFN- $\alpha$  ameliorates chronic proliferative dermatitis by inducing expression of linear ubiquitin chain assembly complex. *J Immunol.* 192(8): 3793-3804. 2014.
  14. Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating. *J Dermatol Sci.* 74(3): 260-261. 2014.
  15. Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I.