

NMF を解析し、ステロイド長期外用に伴う皮膚 NMF の変化について検討を行った。同時に、皮膚 pH、経皮的水分蒸散量 (Trans-epidermal water loss: TEWL) およびセラミド含有量についても評価を行った。

#### C. 結果

ステロイド長期外用後の皮膚における NMF は長期外用しなかった皮膚と比較して著明に低下していた。NMF の主要な構成成分であるピロリドンカルボン酸 (PCA) も同様の傾向を認めた。一方で、角質間脂質の一つとして知られるセラミドについてはステロイドの長期外用による影響を認めなかった。経皮的水分蒸散量および pH はステロイド長期外用により共に低下した。

#### D. 考察

これまで侵襲的な方法でしか測定出来なかった皮膚 NMF 含有量を非侵襲的に測定し、ステロイド長期外用の皮膚バリア機能に及ぼす影響について検討を行った。ステロイド長期外用により NMF は低下する一方、細胞間脂質の一つであるセラミドは低下しなかった。

#### E. 結論

共焦点ラマン分光装置を用いて、非侵襲的に皮膚における NMF 含有量を測定した。ステロイド長期外用により NMF は低下し、皮膚バリア機能が低下していることが明らかとなった。共焦点ラマン分光装置を用いた NMF を中心とするアトピー性皮膚炎の皮膚病態の解析により、皮膚バリア機能に焦点を当てた新規治療法の探索が可能となることが期待される。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Honda T, Kabashima K. Prostanoids in allergy. *Allergol Int.* 2015 Jan;64(1):11-16.
2. Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K. Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol.* 2015 Jan;37(1):73-80.
3. Dainichi T, Hanakawa S, Kabashima K. Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders

of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity. *J Dermatol Sci.* 2014 Nov;76(2):81-9.

4. Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y. The panoply of  $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J Dermatol Sci.* 2014 Oct;76(1):3-9.
5. Nakashima C, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Nakamizo S, Arita M, Kubo M, Miyachi Y, Kabashima K. Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):100-7.
6. Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, Otsuka A, Honda T, Hanakawa S, Amano W, Iwakura Y, Nakae S, Kubo M, Miyachi Y, Kabashima K. IL-17A as an inducer for Th2 immune responses in murine atopic dermatitis models. *J Invest Dermatol.* 2014 Aug;134(8):2122-30.
7. Otsuka A, Doi H, Egawa G, Maekawa A, Fujita T, Nakamizo S, Nakashima C, Nakajima S, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan;133(1):139-46.e1-10.

#### 2. 学会発表

1. H. Tanizaki, Kenji Kabashima. Effect of topical steroid on the stratum corneum compositions by using confocal Raman microscopy. 11th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, June 11-14, 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当無し
2. 実用新案登録  
該当無し
3. その他  
該当無し

アトピー性皮膚炎患者における血清中および汗中ニッケル濃度と  
ニッケル高濃度含有食品負荷後の変動に関する研究

研究分担者 戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科 教授  
研究協力者 山口隼人 浜松医科大学皮膚科 診療従事者  
平澤典保 東北大学大学院生活習慣病治療薬学分野 教授

研究要旨 内因性アトピー性皮膚炎の発症要因として金属の関与が推測されている。今回、内因性アトピー性皮膚炎の患者の血清中のニッケル濃度が、外因性および正常人に比べて有意に高いことを見出した。汗中のニッケル濃度は3群間で差を認めなかった。一日当たりの日本人のニッケル摂取量にほぼ相当する量を4日間負荷したチョコレートを用いた経口負荷試験前後では、汗および血清中のニッケル濃度の変化は、試験前後で有意な上昇は認めなかった。血清中に高濃度に存在するニッケルが、内因性アトピーの発症に寄与している可能性が推測された。体液中の金属という新しい着眼で検討を続けている。

A. 研究目的

我々は、内因性アトピー性皮膚炎を外因性アトピー性皮膚炎と比較し、臨床的特徴、免疫学的特徴を検討してきた。これまでIADのニッケル、コバルト、クロムに対する金属パッチテスト陽性率は、いずれか1つ以上の金属に陽性を示す割合は汗中のニッケル濃度がEADに比べて高いことを示した。IADの組織中で認められたTh1サイトカインの発現や高い金属パッチテスト陽性率を説明するものとして、金属やハプテンなどの小分子の関与したアレルギーはTh1に変調しやすいことから、IADの発症に金属アレルギーが何らかの形で関与していることを推測した。今回我々は、その仮説を検証するために、通常日本人の経口摂取するニッケルにほぼ相当する量を経口負荷し、その前後で血清および汗中のニッケル濃度を比較し、IADにおける金属アレルギーの関与を解明することを試みた。

B. 研究方法

当皮膚科アトピー性皮膚炎外来を受診したADの患者のうち16歳以上で、かつ同意を得られた10名と健常ボランティア17名を対象に経口負荷試験前後の血清および汗中のニッケル濃度を測定した。経口金属負荷の方法として、ニッケルを高濃度で含有する食品を用いた。簡便に入手できかつニッケルの含有量が測定(470 $\mu$ g/1枚)されているLindt chocolate excellence 85% cacao® (Lindt & Sprungli, Kilchberg, Switzerland)を使用し、1

日あたり1/2枚を4日間摂取させた。血清の回収は経口負荷前後に1回ずつ実施した。末梢血から血液を採取し、血清を分離した。負荷後血清の採取は、最終摂取してから約3-6時間後に実施した。採取した汗および血清中のニッケル濃度は東北大学にてICP-MS法により測定した。

C. 研究結果

金属負荷前血清ニッケル濃度(mean $\pm$ SD, ng/ml)はIADで3.48 $\pm$ 1.27, EADで2.13 $\pm$ 2.39, HCで0.40 $\pm$ 0.93であった。IADはHCより有意に高く、約8.7倍の濃度であった。金属負荷後の血清ニッケル濃度は負荷前と同様であった。負荷前後で金属濃度の有意な上昇は認めなかった。金属負荷前汗中濃度(mean $\pm$ SD, ng/ml)は、IADで62.39 $\pm$ 13.86, EADで106.05 $\pm$ 154.88, HCで142.32 $\pm$ 136.71であり、3群間で有意差は認めなかった。3群とも金属負荷後の汗中ニッケル濃度に有意な増加は認めなかった。負荷試験中、経口摂取金属により全身性金属アレルギー様の症状が出現したものが2例(顔面の紅斑が増悪したIAD患者1例、手掌の異汗性湿疹が増悪したEAD患者1例)あった。

D. 考察

本研究では、IADの患者では嗜好品としてコーヒーやナッツをよく摂取していることに着目し、趣味嗜好の程度で摂取されるであろう経口摂取量を再現し、皮疹の発生の機序を検討したが、直接的

な濃度の上昇は認めなかった。しかし, IAD では, ニッケルは EAD や HC よりも血清中に高濃度に存在していることが示されたことから, IAD の発症機序の 1 つとして, 金属アレルギーとの結びつきをより考えることができるであろう。高濃度に存在する金属が, 血管内でより感作されやすい状況にあること, もしくは近年, ニッケルやコバルトは, 樹状細胞を始めとした抗原提示細胞上にある TLR4 を直接刺激する機序を持っていることが明らかになっており, 表皮内において抗原提示細胞を直接刺激し, 皮疹の形成を担っていることも可能性の一つとして考えられた。

F. 健康危険情報  
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakabe JI, Yamamoto M, Hirakawa S, Motoyama A, Ohta I, Tatsuno K, Ito T, Kabashima K, Hibino T, Tokura Y: Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes. *J Biol Chem* 288: 17179-17189, 2013.
- 2) Mori T, Kabashima K, Fukamachi S, Kuroda E, Sakabe J, Kobayashi M, Nakajima S, Nakano K, Tanaka Y, Matsushita S, Nakamura M, Tokura Y: D1-like dopamine receptors antagonist inhibits cutaneous immune reactions mediated by Th2 and mast cells. *J Dermatol Sci* 71: 37-44, 2013.
- 3) Shiraishi N, Nomura T, Tanizaki H, Nakajima S, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: Prostaglandin E2-EP3 Axis in Fine-tuning Excessive Skin Inflammation by Restricting Dendritic Cell Functions. *PLoS ONE* 8: e69599, 2013.
- 4) Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, Sakabe J-I, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Hirasawa N, Ogasawara K, Tokura Y: High frequencies of positive nickel/cobalt patch tests and high sweat nickel concentration in patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 72: 240-245, 2013.
- 5) Sugita K, Nomura T, Ikenouchi-Sugita A, Sakabe JI, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu U, Nakamura J, Akira S, Nakamura M, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K: Prostaglandin E2 is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. *Sci Rep* 3: 2973, 2013.
- 6) Yamaguchi H, Tatsuno K, Sakabe J, Tokura Y: Second report of FLG R501X mutation in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 40: 498-499, 2013.
- 7) Sakabe J, Kamiya K, Yamaguchi H, Ikeya S, Suzuki T, Aoshima M, Tatsuno K, Fujiyama T, Suzuki M, Yatagai T, Ito T, Ojima T, Tokura Y: Proteome analysis of stratum corneum from atopic dermatitis patients by hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134: 957-967.e8, 2014.
- 8) Yamaguchi H, Hata M, Fujiyama T, Ito T, Hashizume H, Tokura Y: Psychological aspects of patients with intrinsic atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 24: 253-254, 2014.
- 9) Fujiyama T, Kawakami C, Sugita K, Kubo-Kabashima R, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Shimauchi T, Ito T, Kabashima K, Hashizume H, Tokura Y: Increased frequencies of Th17 cells in drug eruptions. *J Dermatol Sci* 73:85-88, 2014.
- 10) Kasuya A, Sakabe J, Tokura Y: Potential application of in vivo imaging of impaired lymphatic duct to evaluate the severity of pressure ulcer in mouse model. *Sci Rep* 4: 4173, 2014.
- 11) Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, Yoshioka H, Ohmori S, Malissen B, Tokura Y, Nakamura M: IL-2 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cells. *J Invest Dermatol* 134: 1912-1921, 2014.
- 12) Fujiyama T, Ito T, Ogawa N, Suda T, Tokura Y, Hashizume H: Preferential infiltration of interleukin-4-producing CXCR4+ T cells in the lesional muscle but not skin of patients with dermatomyositis. *Clin Exp Immunol* 177: 110-120, 2014.
- 13) Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, Maekawa M, Hashizume H: IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol* 171: 959-967, 2014.
- 14) Ito T, Tokura Y: The role of cytokines/chemokines in T cell-mediated autoimmune inflammation: Lessons from hair loss in alopecia areata. *Exp Dermatol* 23: 787-791, 2014.
- 15) Kasuya A, Tokura Y: Attempts to accelerate wound healing. *J Dermatol Sci* 76(3): 169-172, 2014.
- 16) Nakazawa S, Moriki M, Ikeya S, Sakabe J-I, Tokura Y: Atopic dermatitis presenting as

- generalized poikiloderma with filaggrin gene mutation. *J Dermatol* 41: 230-231, 2014.
- 17) Kuriyama S, Kasuya A, Fujiyama T, Tatsuno K, Sakabe J, Yamaguchi H, Ito T, Tokura Y: Leukoderma in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 42: 215-218, 2015.
  - 18) Kamiya K, Kamiya E, Kamiya Y, Niwa M, Saito A, Natsume T, Niwa H, Tokura Y: Drug eruption to clavulanic acid with sparing of cellulitis-affecting site. *Allergology Int* (in press)
  - 19) Ito T, Tatsuno K, Fujiyama T, Sakabe J, Tokura Y: Antihistaminic drug olopatadine downmodulates T cell chemotaxis toward CCL17 in patients with atopic dermatitis. *Allergology Int* (in press).
  - 20) Yamaguchi H, Hirasawa N, Asakawa S, Okita K, Tokura Y: Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration. *Allergol Int* (in press).

## 2. 学会発表

- 1) Tokura Y: Proteome analysis of corneum from atopic dermatitis patients. World Rendez-vous on Dermatology. 2014.3.11. Tokyo, Japan.
- 2) Tokura Y: Proteome analysis of stratum corneum from atopic dermatitis patients by hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer. 8th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis. 2014.5.22. Nottingham, United Kingdom.
- 3) Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Tokura Y: High expression of TSLP receptors in circulating CD4+ T cells in atopic dermatitis. 2014 Annual Meeting Society for Investigative Dermatology. 2014.5.9. Albuquerque, United States of America.
- 4) Sakabe J, Kamiya K, Tokura Y: Proteome analysis of stratum corneum from atopic dermatitis patients by hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2014.12.13. Suita, Japan
- 5) Yuki T, Kusaka A, Komiya A, Tobiishi A, Ota T, Tokura Y: IL-17A weakens the tight junction (TJ) barrier in a human-skin-equivalent model: A possible mechanism of impaired TJ in atopic dermatitis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2014.12.13. Suita, Japan

## 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。

## アトピー性皮膚炎でみられる痒み過敏選択的な治療戦略の確立にむけて

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講座皮膚科学教授  
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准教授

**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を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。本研究では温熱によるアロネシスの原因を解明し、治療に応用することを目的とする。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、私たちは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してきた。またアーテミン投与と暑熱環境、熱刺激が中枢神経の興奮に与える影響を MRI によって検討した。本年度は、皮膚からアーテミンを中和することで中枢神経の異常な活動に伴うアロネシスが抑制できるかについて検討した。

### B. 方法：

皮膚炎に伴う神経栄養因子アーテミンの皮膚での蓄積が中枢神経の増感を誘導する結果、全身皮膚の熱感受性を誘導することを見出した。皮膚炎が中枢神経を増感させるメカニズムについてマウス

を用いたマンガン造影 MRI で検討を行った。さらにこれらの反応が皮膚にアーテミン中和抗体を投与することでどのような影響を受けるかを検討した。

### C. 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（図3）。アーテミンは背部皮膚に投与したにも関わらずマウスは全身の熱過敏を来したことから、皮膚への限局的なアーテミンの蓄積が中枢神経の増感を介して全身の温度過敏を誘導しているのではないかと考えた（図3）。実際に背部皮膚限局的にアーテミンを投与したマウスを室温あるいは暑熱環境下におき、脳の興奮状態を MRI にて評価した（図4）。アーテミン投与マウスは室温でも中枢神経が増感しており、その興奮程度は暑熱環境下でより顕著になった。皮膚へのアーテミン投与、あるいはホットプレートによる熱刺激を加えたところ、いずれもマンガン造影 MRI で視床下部、扁桃体に造影効果が確認された。次にアーテミン投与群に熱刺激を加えたところ、各々の単独あるいは熱刺激単独刺激よりも視床下部、扁桃体、皮質感覚野にさらに強い造影効果が確認された。この現象は皮膚からアーテ

ミン中和抗体の投与によって減弱した (図5)。

#### D. 考察 :

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 (図6)。

#### E. 結論 :

アーテミンはアトピー性皮膚炎の既存治療に抵抗性を示す痒みの分子標的となりうると考えられた (図6)。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1: Lee J, Shin Y, Murota H. Oligonol Supplementation Modulates Plasma Volume and Osmolality and Sweating After Heat Load in Humans. *J Med Food*. 2015 Jan 20. PubMed PMID: 25602687.
- 2: Nakano-Tahara M, Terao M, Nishioka M, Kitaba S, Murota H, Katayama I. T Helper 2 Polarization in Senile Erythroderma with Elevated Levels of TARC and IgE. *Dermatology*. 2015 Jan 8. PubMed PMID: 25572944.
- 3: Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-830.
- 4: Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I. Atopic Diathesis in Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2014 Oct 1. doi: 10.2340/00015555-1978.
- 5: Murota H, Matsui S, Ono E, Kijima A, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Sweat, the driving force behind normal skin: An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms. *J Dermatol Sci*. 2015;77:3-10.
- 6: Kurata R, Futaki S, Nakano I, Tanemura A, Murota H, Katayama I, Sekiguchi K.

Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. *Cell Struct Funct*. 2014;39:101-12.

- 7: Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, Mimori T, Takeuchi T, Katayama I, Naka T. Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):349-58.
- 8: Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Katoh N. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol*. 2015, 172:272-5.
- 9: Yang F, Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I. Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 2014, 23:568-72.
- 10: Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation. *PLoS One*. 2014 25;9:e93051.

(日本語論文)

1. 室田浩之 【アトピー性皮膚炎治療の最前線】痒み *Derma*. 2014.11(224);38-44
2. 室田浩之 診療の秘訣 アトピー性皮膚炎の汗対策指導 *Modern Physician* 2014.10;34(10);1231
3. 室田浩之 夏季のアトピー性皮膚炎悪化対策 *日本医事新報* 2014.09(4715);63
4. 室田浩之 アトピー性皮膚炎悪化因子の検証 汗と温度に関する最近の知見 *西日本皮膚科* 2014.06;76(3);189-193
5. 室田浩之 発汗能を制御し皮膚恒常性保持能力を回復させる試み *コスメトロジー研究報告* 2014.09;22;168-171
6. 室田浩之 アトピー性皮膚炎における発汗障害 *皮膚病診療* 2014.08;36(8);700-705



7. 室田浩之 新・皮膚科セミナーウム 汗 生理と病態の全て アトピー性皮膚炎における発汗障害 日本皮膚科学会雑誌 2014.06;124(7);1289-1293
8. 室田浩之 【最近のトピックス2014 Clinical Dermatology 2014】 皮膚疾患の病態 温まるとなぜかゆいのか? 臨床皮膚科 2014.04;68(5);47-50
9. 室田浩之 【痒疹の粘り強い治療】 内服・全身療法(かゆみ作働薬) Derma. 2014.02(214);41-47

2. 学会発表

- 1) 室田浩之 アトピー性皮膚炎の悪化因子対策 汗と温度の指導箋 日本皮膚科学会総会 2014.5
- 2) 室田浩之 皮膚科からみた生活指導 PAD フォーラム 大阪 2014.3/21
- 3) 室田浩之 発汗と温熱感覚の基礎研究から考えるアトピー性皮膚炎悪化因子対策 日本皮膚科学会東京支部学術大会 2014.2/15-2/16
- 4) 室田浩之 日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー ーから考えるアトピー性皮膚炎の痒みとその対策 2014.5/10-5/11
- 5) 室田浩之 日本皮膚科学会総会 教育講演 皮膚アレルギーの汗対策 2014.5/30-6/1
- 6) 室田浩之 日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー アトピー性皮膚炎(小児から成人まで) 2014.5/30-6/1
- 7) 室田浩之 日本乾癬学会学術大会 ランチョンセミナー 乾癬のかゆみの特徴:皮膚-脳相関の視点からアトピー性皮膚炎と対比する 2014.9/19-9/20
- 8) 室田浩之 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 セミナー アトピー性皮膚炎の痒みアップデート:皮膚と脳の対話 2014.11/22-23

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

図1:アーテミンはサブスタンス P によって線維芽細胞から誘導される皮膚の温感の感受に影響を与える因子である

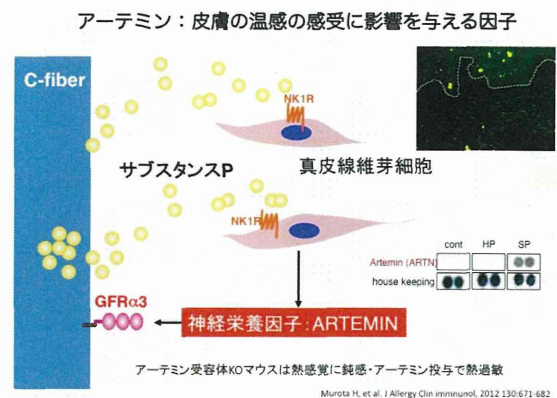


図2 (下):痒みを伴う皮膚疾患におけるアーテミンの発現パターン。アトピー性皮膚炎と貨幣状湿疹で顕著。

PROTOCOL

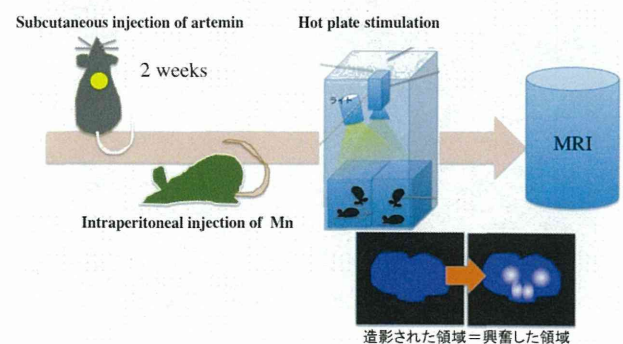


図3 (下):アーテミンを投与したマウスを38℃の環境におくと全身を搔破する動作を見せる。



図4 (下) : 皮膚炎局所でのアーテミン蓄積が脳を増感し、皮疹のないところも痒くなる？

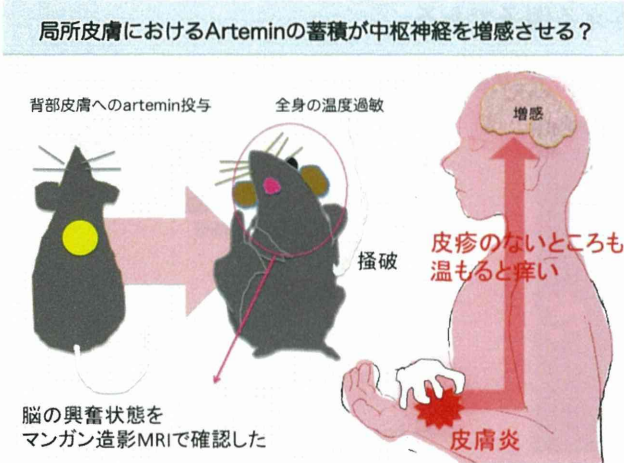


図5 (下) : アーテミンの中和抗体は脳の異常な興奮を抑制できる

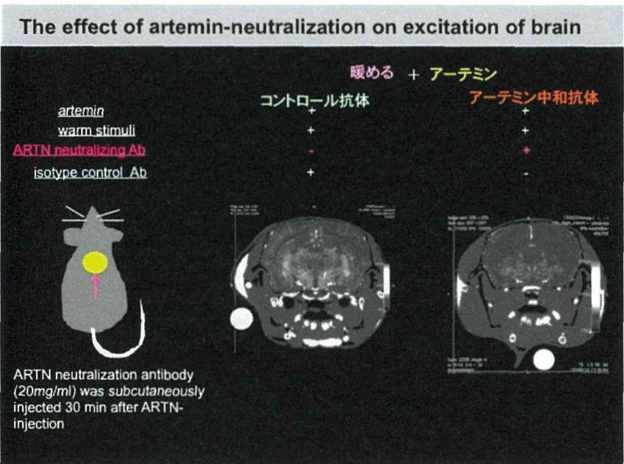
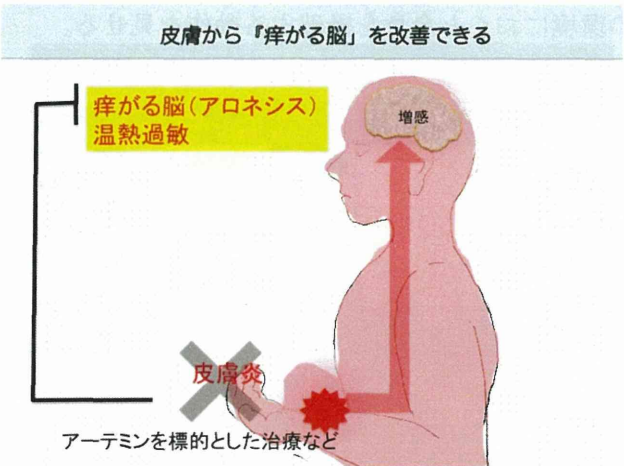


図6 (下) : アーテミンの中和が痒がる脳を改善する





## 慢性に経過する痒疹 26 例の検討—分類不能な痒疹の位置づけについて—

分担研究者	西澤 綾	防衛医科大学校皮膚科
	端本宇志	防衛医科大学校皮膚科
	佐藤貴浩	防衛医科大学校皮膚科
	横関博雄	東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野

**研究要旨** 慢性痒疹には結節性痒疹と多形慢性痒疹の二つが知られるが、いずれとも判断しがたい痒疹群を経験する。慢性に経過する痒疹患者 26 例について検討したところ、結節性痒疹 5 例、多形慢性痒疹 5 例であり、残りの 16 例はどちらも分類しがたい症状を呈していた。悪性腫瘍が誘因と考えられた例は極めて少なかった。分類不能な一群は、蕁麻疹様紅斑を伴って広範囲に病変をみる病型が主体であり、TARC 値が他の 2 型に比して高く、またステロイド全身投与歴のあるものが多かった。分類不能な痒疹の位置づけについてさらに検討する必要がある。

### A 研究目的

痒疹は急性痒疹、亜急性痒疹、慢性痒疹に分けられる。日本皮膚科学会における診療ガイドラインでは、慢性痒疹として結節性痒疹と多形慢性痒疹の二つをあげ、その概念を定義した。しかし多形慢性痒疹の定義にはいまだあいまいな点があるため皮膚科医によってとらえ方に差を生じている。また診療の現場では結節性痒疹とも多形慢性痒疹ともつけがたい痒疹群を経験する。

### B 方法

慢性に経過する痒疹患者 26 例についてその臨床病型と検査データ、原因などにつき検討した。

### C 結果

26 例の痒疹患者のうち結節性痒疹 5 例、多形慢性痒疹 5 例であり、残りの 16 例はどちらも分類しがたい症状を呈していた。いずれの痒疹においても悪性腫瘍が誘因と考えられた例は極めて少なかった。分類不能な一群

は、蕁麻疹様紅斑を伴って広範囲に病変をみる病型が主体であり、TARC 値が他の 2 型に比して高く、またステロイド全身投与歴のあるものが多かった。

### D 考察

痒疹患者では悪性腫瘍の検索が勧められているが、関連が確認される例は非常に少ないことは注目に値する。また分類不能な痒疹は病変の範囲が広いことや、紅斑性病変が目立っていることに特徴があるが、個疹の反応は多形慢性痒疹に類似している面もある。したがって多形慢性痒疹と病態は同じで、その重症型ないし悪化時の状態を見ている可能性もある。ステロイドの全身投与が表現型の修飾に関与しているかどうか検討が必要である。

### E 結論

分類不能な痒疹の位置づけ、そして多形慢性痒疹の定義と概念については今後検討の余地がある。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakiyama M, Maeda M, Fujimoto N, Satoh T. Eruptive syringoma localized on intertriginous area. *J Dtsch Dermatol Ges* 12: 72-73, 2014.
2. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. Diffuse disseminated lichenoid-type sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol* 53: e369-370, 2014
3. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shimono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. *Human Cell* 27: 1-4, 2014.
4. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol* 53: e94-95, 2014.
5. Fujimoto N, Iwasaki J, Satoh T. Scrotal calcinosis may arise from cyst wall apoptosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28: 128-130, 2014.
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* 94: 86-87, 2014.
7. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. *J Eur Acad Dermatol venereal* 28: 1260-1262, 2014.
8. Shiba Y, Satoh T. Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis. *Int J Dermatol* 53: e397-398, 2014.
9. Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Dermatol* 24: 512-513, 2014.
10. Ono K, Fujimoto E, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Maeda H, Fujii N, Tajima S. In vitro amyloidgenic peptides of galectin-7: possible mechanism of amyloidogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis. *J Biol Chem* 289: 29195-29207, 2014
11. 佐藤貴浩：高齢者のアレルギー性皮膚疾患 IV. 多形慢性痒疹とかゆみ アレルギー・免疫 21(2): 288-291, 2014
12. 佐藤貴浩：痒疹の粘り強い治療 /慢性痒疹の定義と分類 *Monthly Book Derma* 214(2): 1-4, 2014
13. 佐藤貴浩：虫刺され、ストロフルス、痒疹 今日の治療指針—私はこうしている—2014 Vol. 56 総編集 山口徹 北原光夫 福井次矢 医学書院 東京 pp1097-1098, 2014
14. 佐藤貴浩：痒疹はどのようにしてできる？ WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2014-2015 宮地良樹編 メディカルレビ

ュー社 東京 pp58-59, 2014

15. 端本宇志, 佐藤貴浩:慢性痒疹治療の決め手—慢性痒疹の診断はついたが治療の解決法は? 苦手な外来皮膚疾患の解決法 宮地良樹編 メディカルレビュー社 東京 pp64-65, 2014
16. 佐藤貴浩:皮膚瘙癢症. 診療ガイドラインUP-TO-DATE 監修 門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹 メディカルレビュー社 東京 pp631-633, 2014

2. 学会発表

1. 佐藤貴浩: アトピー性皮膚炎—基礎の側面から— モーニングセミナー 第44 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台市 23/11/2014
2. Satoh T: What is prurigo? -a mysterious disease with pruritic papules of unknown etiology- The 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, 14/12/2014
3. 佐藤貴浩: 好塩基球からみた痒疹の病態と治療 第44 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 仙台市 22/11/2014
4. 佐藤貴浩: 皮膚アレルギー疾患の薬物療法—ステロイド外用薬の使い方— 第1回総合アレルギー講習会 横浜市 20/12/2014

H: 知的財産権の出願・登録状況  
なし

ヒト iPS 細胞を利用してフィラグリン遺伝子変異が角化細胞に与える影響を  
in vitro で詳細に検討するシステム構築

研究協力者 井川 健 東京医科歯科大学皮膚科 講師  
研究代表者 横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科 教授

研究要旨 炎症性皮膚疾患は、その要因が多因子にわたり推測され、遺伝的要因もその一つと考えられる。しかしながら、その遺伝的要因が本当の意味でどのような機序をもって生体に影響を与えるのかをヒトの系で厳密に調べることは難しかった。KO マウスを作成することにより、その遺伝子の持つ意味についてある程度の理解をうることは可能であったが、種の違いは大きく、病態を完全に模倣することは難しいことが度々であった。我々はヒト iPS 細胞を利用すればこのような状況を打開できると考え、まず、アトピー性皮膚炎でその変異が大きく取り上げられているフィラグリン遺伝子をターゲットとした。前年度までに K14-eGFP-hiPS 細胞を作成した。本年度は、そのシステムが動くことを確認した上に、フィラグリン遺伝子の KO あるいは変異挿入に着手した。

A. 研究目的

皮膚疾患の多くは多因子性の疾患であると考えられ、遺伝的要因もそれに含まれると考えられる。これまでもアトピー性皮膚炎におけるフィラグリン遺伝子の変異についての報告は多数なされているが、それらの変異が実際に角化細胞の振る舞いにおいてどのような役割を果たしているのかをヒトの系で詳細に検討できるシステムはなかった。そこで、我々は、フィラグリン遺伝子の変異の有無のみに差異のある一組のヒト iPS 細胞を作成し、フィラグリン遺伝子変異の影響について検討を行うこととした。

B. 方法

目的を達成するために下記のような手順を踏むこととした。

- ① 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) あるいは CRISPR/Cas9 といった人工ヌクレアーゼを利用するシステムを構築。
- ② 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。
- ③ 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（人工ヌクレアーゼ）。
- ④ ③のヒト iPS 細胞を角化細胞に分化させ、検討を行う。

なお、使用するヒト iPS 細胞は研究協力者により、piggybac トランスポゾンシステムを利用して作製し、transgene-free かつ mutation-free であることが確認されたものを使用する。

本年度は、②の後半ならびに③、④について研究をおこなった。

C. 結果

- ① K14-eGFP のシステムが稼働することの確認  
K14-eGFP ヒト iPS 細胞より表皮角化細胞を誘導し、誘導された角化細胞が eGFP が発現することを確認した。
- ② フィラグリン遺伝子変異挿入のための人工ヌクレアーゼの作製と変異挿入の確認  
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。作成した hFLG-TALENs をヒト iPS 細胞にトランスフェクトし、コロニーをランダムに pick した。これらの iPS 細胞から genomic DNA を採取し、TALENs の認識サイトを中心とした部分を PCR にて増幅し、direct sequence を施行した。その結果、hFLG-TALENs によっては変異あるいは KO されたコロニーを得ることはできなかった。
- ③ TALENs は作成が容易であるが、DNA の切断効率はやせいで数%にとどまるとされる。今回、TALENs で変異コロニーを得ることができなかった理由はその切断効率の低さにあると考え、より新しい人工ヌクレアーゼである

CRISPR/Cas9 のシステムを利用することとした。ヒトフィラグリンをターゲットにした CRISPR/Cas9 をデザインし、作成した。

D. 考察 ならびに E. 結論

遺伝子の変異が本当の意味でどのような影響を与えるのか、ということヒトの系で検討する場合には、現状では、iPS 細胞を利用した本研究のようなシステムを利用するほかに方法がないと考えられる。フィラグリン遺伝子と表皮角化細胞をターゲットにした本研究であるが、対象を別にしての応用を広く求めうる研究と考えられる。

F. 健康危険情報  
なし

G. 論文発表

- 1: Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H. A case of sarcoidosis presenting as livedo. *Ann Dermatol*. 2014 Dec;26(6):773-4.
- 2: Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. Diffuse disseminated lichenoid-type cutaneous sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol*. 2014 Aug;53(8):e369-70.
- 3: Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J. Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2014 Sep;3(9):992-1001.
- 4: Kato K, Hanafusa T, Igawa K, Tatsumi M, Takahashi Y, Yamanaka T, Katayama I. A rare case of annular pustular psoriasis associated with pemphigus foliaceus. *Ann Dermatol*. 2014 Apr;26(2):260-1.
- 5: Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, Katayama I. Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work. *J Dermatol*. 2014 May;41(5):421-3.
- 6: Igawa K, Konishi M, Moriyama Y, Fukuyama K,

Yokozeki H. Erythroderma as drug eruption induced by intravesical mitomycin C therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Feb 25.

- 7: 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*. 2014 Mar;94(2):250-1.

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



“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教授

研究要旨 前年度報告した一本鎖IL12ポリペプチドウイルス粒子表面に有する高機能型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シフトをおこすためアレルギー疾患治療に適していると考えられるが、今年度はその作用機構をさらに詳細に解析した。

A. 研究目的

HVJ-E 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。この粒子と IL12 の組み合わせが、何故、免疫システムを Th1 優位にシフトできるのかを解明し、アトピー等のアレルギー疾患治療剤としての優位性を明らかにする。

B. 研究方法

マウスの一本鎖IL12蛋白質をCHO細胞から精製する。膜融合能を有する、或いは欠失したHVJ-Eを作成する。これらを単独或いは併用して、マウス脾臓細胞全体、さらには脾臓細胞から選別したT cell, B cell, macrophageに作用させ、Th1関連遺伝子の発現をRT-PCRで解析する。

(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

HVJ-EとIL12の組み合わせで脾臓細胞からのinterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )のみならず、IL12 receptor, T-bet, IL18の発現もIL12単独よりも有意に亢進することがわかった。この中でIL18のみ、HVJ-E単独で同様に高い発現を得ることができた。その発現亢進は、膜融合能には左右されず、HVJ-EのF蛋白質に依存した。選別した免疫細胞を用いると、IL18はmacrophageにおいて発現が増強された。macrophageではHVJ-EによりCaspase 11, Caspase 1の発現も亢進した。一方IL12のみで低値ながら、有意にIFN- $\gamma$ の発現が増強されるのは、T cellであったがHVJ-Eを併用させてもIFN- $\gamma$ の発現は増強しなかった。しかしHVJ-Eを作用させたmacrophageの培養上清を用いると増強され、IL18

の抗体で阻害された。そこでIL12と組換えIL18蛋白質を併用するとT cellからのIFN- $\gamma$ の発現が増強された。IL12 receptor, T-betの発現はIFN- $\gamma$ がT cellに作用して増強された。

D. 考察

HVJ-EのF蛋白質がmacrophageからIL18を産生させ、IL12と共同でT cellに作用してIFN- $\gamma$ が産生され、これがT cellでのIL12 receptorの発現をT betを介して高めることで、免疫細胞間でIFN- $\gamma$ 産生亢進のpositive feedback loopができると考えられる。

E. 結論

IL12とHVJ-E n F蛋白質があれば強力なアトピー性皮膚炎の治療剤になりうる。

F 健康危険情報

異常なし

G 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 第11回日本中性子捕捉療法学会 教育講演 Kaneda, Y. “ウイルスに学ぶ癌治療戦略” 2014/7/6 大阪
- 第20回日本遺伝子治療学会 理事長講演 Kaneda, Y. “Development of anti-cancer strategies using Sendai virus envelope (HVJ-E) and current status of clinical applications to treat cancer patients” 2014/8/7 東京
- 第8回韓国遺伝子細胞治療学会 招待講演 Kaneda, Y. “Virus-mediated cancer

treatment ~from basic to clinic~” 2014/10/11  
Osong (Korea)

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

## アトピー性皮膚炎の病型と難治性皮膚病変の関連に関する疫学調査

研究協力者氏名 野老 翔雲 東京医科歯科大学皮膚科助教  
宇賀神つかさ 東京医科歯科大学皮膚科助教  
井川 健 東京医科歯科大学皮膚科講師  
研究責任者氏名 横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎(AD)は様々な要因が複雑に絡み合って発症する疾患であるが、近年いくつかの subgroup の集まりとする考え方が報告されるようになった。代表的には総 IgE 値により分類する方法がある。今回我々はアトピー性皮膚を IgE $\leq$ 200 の内因性と IgE $>$ 200 の外因性の病型に分類し、アトピー性皮膚炎にみられる皮膚症状、特に痒疹反応などを含めた難治性皮膚症状との関連を詳細に検討した。さらに病型や皮膚症状による検査値や金属アレルギー (Ni、Co、Cr) の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無に違いがないか調査を行った。尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着、結節性痒疹などの難治性皮膚症状は内因性 AD に比べて外因性 AD に多い傾向がみられた。内因性 AD は顔面難治性紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差は認めず、金属アレルギーやフィラグリン遺伝子変異を有する患者の割合が多かった。今後それらの病変の発症メカニズムを検討していくことでターゲットを絞った新規治療法につながっていくことが期待される。

### A. 研究目的

AD を IgE $\leq$ 200 の内因性と IgE $>$ 200 の外因性の病型に分類し、病型による臨床症状に違いがないか詳細に検討した。さらに病型や皮膚症状による検査値や金属アレルギー (Ni、Co、Cr) の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無についても違いがないか調査を行った。このような検討を多施設にわたって大規模に行った例はなく、今後アトピー性皮膚炎の病型と難治性皮膚病変の関連が明らかになれば、そのような病変の発症メカニズムを検討していく上で大きな利点となり、ひいては、ターゲットを絞った新規治療法の開発につながっていくことが期待される。

### B. 方法

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドラインの診断基準を満たし、東京医科歯科大学、浜松医科大学、京都大学、大阪大学、防衛医科大学の皮膚科外来通院中の AD 患者のうち同意が得られたものを対象とした。病型による臨床症状、検査値や金属アレルギー (Ni、Co、Cr) の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無に違いがないか調査を行った。臨床症状としては Dennie-Morgan fold、尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity、手湿疹、顔面難治性紅斑、紅皮症、頸部色素沈着、脱毛、Hertoghe 徴候、汗疱様発疹、亜急性痒疹、結節性痒疹の合併有無について調査を行った。

### C. 結果

前年の168例に新たに11例が加わり、計179例が登録された。内因性AD21例(男5、女16)、外因性AD158例(男95、女63)。内因性ADは全体の12%で女性に多く、喘息・鼻炎の既往歴や家族歴は少なかった。臨床的には顔面紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差は認めず、金属パッチテストが陽性の患者やフィラグリン遺伝子変異を有する患者の割合が高かった。一方外因性ADは喘息・鼻炎の既往歴や家族歴が多く、臨床的には内因性ADに比べ尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着の合併が多い傾向がみられた。痒疹は亜急性痒疹、結節性痒疹ともに外因性ADとの合併が多かったが、いずれも有意差はなかった。フィラグリン遺伝子変異を有する症例では尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearityの合併が多かった。

### D. 考察

今回の調査では1ポイントの血清IgEで病型を分けたため、将来的にIgEが上がってくる可能性のある軽症AD群を内因性アトピー性皮膚炎として集計した可能性がある。しかし、内因性ADの平均SCORADは37.8で内訳としては中等症以上の症例が多く、軽症例は少なかった。内因性ADは女性に多く、金属アレルギーを有する割合が高かった。原因として化粧品や装飾品などで感作された可能性を考えた。内因性ADの皮膚病変としては顔面紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差はなかった。外因性ADは内因性ADに比べて尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着の合併が多い傾向を認め、結節性痒疹も有意差はないものの外因性ADに多かった。フィラグリン遺伝子変異を有する症例では尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearityの合併が多かった。今回の我々の

調査ではフィラグリン遺伝子変異を有する患者の割合は内因性ADに多く、これまでの報告とは逆の結果となった。IgEが低く、アトピー素因が少ない内因性ADの発症にフィラグリン遺伝子変異によるバリア障害やそれに伴うアレルギー感作が関与していても矛盾はなく興味深い。しかし、今回の調査では内因性ADの症例数は21例と少なく、今後さらなる症例の集積をしていく予定である。

### E. 結論

今後さらにADの病型と難治性皮膚病変の関連を明らかにすることによって、ターゲットを絞った新規治療法の開発が期待される。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

- 論文発表
- Scalp sarcoidosis mimicking organoid nevus. Yamamoto T, Yokozeki H. *Eur J Dermatol.* 2014 Dec 16.
- A case of sarcoidosis presenting as livedo. Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H. *Ann Dermatol.* 2014 Dec;26(6):773-4
- Subcutaneous sarcoidal granuloma underlying porokeratosis in a patient with sarcoid-lymphoma syndrome. Yamamoto T, Yokozeki H. *Eur J Dermatol.* 2014 Dec 3.
- Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology. *Allergol Int.* 2014 Sep; 63(3):421-42
- The research for atopic dermatitis: up to date Yokozeki H. *Nihon Rinsho.* 2014 Aug;72(8):1503-9.
- Diffuse disseminated lichenoid-type cutaneous sarcoidosis mimicking erythroderma. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. *Int J Dermatol.* 2014 Aug;53(8):e369-70
- Removal of reprogramming transgenes im

proves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Sep;3(9):992-1001

8. Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during the hair cycle. Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jul;27(4):540-51
9. A nucleic acid-based medication for allergic skin diseases. Yokozeki H. *J Dermatol Sci.* 2014 Aug;75(2):75-81
10. Amicrobial pustulosis-like rash associated with systemic lupus erythematosus. Nakazono S, Nojima K, Kumagai J, Hagiyaama H, Yokozeki H, Namiki T. *J Dermatol.* 2014 Apr;41(4):359-60
11. Erythroderma as drug eruption induced by intravesical mitomycin C therapy. Igawa K, Konishi M, Moriyama Y, Fukuyama K, Yokozeki H. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar;29(3):613-4
12. Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Sep;28(9):1260-2

## 2. 学会発表

1. 野老翔雲、宇賀神つかさ、井川 健、戸倉新樹、宮地良樹、片山一朗、佐藤貴浩、横関博雄 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会

## 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。



#### 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
佐藤貴浩	虫刺され、ストロフルス、痒疹	山口徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針—私はこうしている—2014 Vol. 56 総編集	医学書院	東京	2014	pp1097-1098
佐藤貴浩	痒疹はどのようにしてできる？	宮地良樹	WHAT'S NEW IN 皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	2014	pp58-59
端本宇志, 佐藤貴浩	慢性痒疹治療の決め手—慢性痒疹の診断はついたが治療の解決法は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患の解決法	メディカルレビュー社	東京	2014	pp64-65
佐藤貴浩	皮膚癢痒症.	門脇 孝, 小室一成, 宮地良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メディカルレビュー社	東京	2014	pp631-633

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J.	Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology.	<i>Allergol Int.</i>	63(3)	421-42.	2014
Yokozeki H.	The research for atopic dermatitis: up to date].	<i>Nihon Rinsho.</i>	72(8)	1503-1509	2014
Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J.	Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells.	<i>Stem Cells Transl Med.</i>	3(9)	992-1001.	2014
Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK.	Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during the hair cycle.	<i>Pigment Cell Melanoma Res.</i>	27(4)	540-51.	2014
Yokozeki H.	A nucleic acid-based medication for allergic skin diseases.	<i>J Dermatol Sci.</i>	75(2)	75-81.	2014
Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H.	Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	94(1)	86-87	2014