

2014/4010B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

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

平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 27 年(2015 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

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

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成27年(2015年)3月

# 【目 次】

I. 平成24－26年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
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	5
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）	
III. 総合分担研究報告	
1. アトピー性皮膚炎モデルを用いた好塩基球の機能解析研究	17
烏山 一（東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野）	
2. アトピー性皮膚炎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に関する研究	22
安東嗣修（富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学）	
3. 共焦点ラマン分光装置を用いた非侵襲的な皮膚バリア機能の解析	29
梶島健治（京都大学医学研究科皮膚科学）	
4. 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	34
戸倉新樹（浜松医科大学皮膚科学）	
5. 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	39
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室）	
室田浩之（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室）	
6. 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－	48
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）	
佐藤貴浩（防衛医科大学校皮膚科学講座）	
7. 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	54
井川 健（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）	
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	56
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）	
9. 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	58
野老翔雲（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）	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	63

I. 平成24－26年度構成員名簿

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

平成24年度

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	片山 一朗 金田 安史 鳥山 一 佐藤 貴浩 戸倉 新樹 宮地 良樹 安東 嗣修 室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 防衛医科大学校皮膚科学講座 浜松医科大学皮膚科学 京都大学医学研究科皮膚科学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	教授 教授 教授 教授 教授 教授 准教授 助教
研究協力者	高森 建二 塩原 哲夫 三橋 善比古 森田 栄伸 椛島 健治 坂部 純一 山口 隼人 龍野 一樹 羽座 沙都美 倉石 泰 中島 沙恵子 井川 健 高山 かおる 西澤 綾 宇賀神 つかさ 端本 宇志	順天堂大学浦安病院 杏林大学皮膚科 東京医科大学皮膚科 島根大学皮膚科 京都大学医学研究科皮膚科学 浜松医科大学皮膚科学 浜松医科大学皮膚科 浜松医科大学皮膚科 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 京都大学医学研究科皮膚科学 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 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 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 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 防衛医科大学校皮膚科学講座	院長 教授 教授 教授 准教授 特任助教 診療従事者 助教 大学院生 教授 研究員 講師 講師 助教 助教 助教

## 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

平成25年度

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	片山 一朗 金田 安史 烏山 一 佐藤 貴浩 戸倉 新樹 宮地 良樹 安東 嗣修 室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 防衛医科大学校皮膚科学講座 浜松医科大学皮膚科学 京都大学医学研究科皮膚科学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	教授 教授 教授 教授 教授 教授 准教授 講師
研究協力者	高森 建二 塩原 哲夫 三橋 善比古 森田 栄伸 椛島 健治 坂部 純一 山口 隼人 龍野 一樹 羽座 沙都美 倉石 泰 中島 沙恵子 井川 健 野老 翔雲 端本 宇志	順天堂大学浦安病院 杏林大学皮膚科 東京医科大学皮膚科 島根大学皮膚科 京都大学医学研究科皮膚科学 浜松医科大学皮膚科学 浜松医科大学皮膚科 浜松医科大学皮膚科 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 京都大学医学研究科皮膚科学 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 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 防衛医科大学校皮膚科学講座	院長 教授 教授 教授 准教授 特任助教 診療従事者 助教 大学院生 教授 研究員 講師 助教 助教

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

平成26年度

区分	氏名	所属等	職名
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
研究分担者	片山 一朗 金田 安史 鳥山 一 佐藤 貴浩 戸倉 新樹 栂島 健治 安東 嗣修 室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座 東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学分野 防衛医科大学校皮膚科学講座 浜松医科大学皮膚科学 京都大学医学研究科皮膚科学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	教授 教授 教授 教授 教授 准教授 准教授 准教授
研究協力者	端本 宇志 西澤 綾  平澤 典保 山口 隼人  中島 沙恵子  中林 数馬 羽座 沙都美 辻井 謙一郎 倉石 泰  井川 健 野老 翔雲 宇賀神つかさ  塩原 哲夫 加藤 則人 矢上 晶子 足立 厚子 高山 かおる	防衛医科大学校皮膚科学講座 防衛医科大学校皮膚科学講座  東北大学大学院生活習慣病治療薬学分野 浜松医科大学皮膚科  京都大学医学研究科皮膚科学  富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学 富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学  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 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 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  杏林大学医学部皮膚科学教室 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 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	助教 講師  教授 診療従事者  研究員  大学院生 大学院生 大学院生 教授  講師 助教 特任助教  教授 教授 准教授 部長 講師

## II. 総括研究報告



## 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、手湿疹）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。平成24年度から26年度にかけては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、**尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着の合併、結節性痒疹、顔面紅斑**などが外因性ADに高率であった。内因性ADは全体の12%で女性に多く、臨床的には**手湿疹の合併**が多い傾向がみられ、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。内因性ADの患者の血清中のニッケル濃度が、外因性ADおよび正常人に比べて有意に高いことも見出した。汗中のニッケル濃度は3群間で差を認めなかった。一方、**手湿疹診療ガイドライン委員会**を立ち上げ診療アルゴリズム案を策定している。26例の痒疹患者を分類したところ分類しがたい症状を呈した症例が認められた。本研究班で樹立した**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、慢性皮膚アレルギー炎症部位に浸潤した炎症性単球が、好塩基球由来のIL-4の働きによって、**M2マクロファージ**へと分化し、アレルギー炎症を終焉に向かわせることが明らかとなった。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。ADモデルマウスではアトピー性皮膚炎の痒みには、ケラチノサイトや好塩基球から遊離されるカリクレイン（KLK5）が関与している可能性があること好塩基球に特異的に発現し、脱顆粒にともなって細胞外に放出されるmMCP-8が、好塩基球によるアレルギー炎症の誘導に関与していること明らかになった。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。さらに**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されアーテミンの中和抗体で改善が認められた。Flaky tailマウス、IL-17欠損マウスなどを用いてフィラグリン、IL-17のADにおける役割の解析も試みた。さらに、非侵襲的にNMFを測定出来る共焦点ラマン分光装置を用い、アトピー性皮膚炎患者の疾患重症度や治療とNMFを中心とする皮膚バリア機能の関連について多変量的な視点での評価した。また、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った。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

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、手湿疹）**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た。3年度にわたり研究班員の大学に受診したAD患者を対象として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、手湿疹など皮膚病変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各皮膚病変の頻度を検討した。さらに、各病型ADの血液、汗を解析して金属の濃度を測定した。さらに、金属負荷試験も試行した。さらに、各種のADの皮膚病変のモデルマウスを用いてADの発症機序を解析した。特に**痒疹モデルマウス**を作成して**好塩基球**の役割の解析し好塩基球をターゲ

ットとした新規治療法の開発を目指した。さらに、HVJ-E(不活性化センダイウイルスエンベロープ)を用いたアレルギー疾患の新規治療法の開発。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、フィラグリン遺伝子変異の比較検討  
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。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、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、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、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。浜松医科大学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。

2) 平成 26 年度より本研究班の班員と京都府立医大皮膚科加藤則人教授、杏林大学塩原哲夫教授、藤田保健衛生大学矢上晶子准教授、兵庫県立加古川病院皮膚科足立厚子先生を加えて手湿疹治療ガイドライン委員会を立ち上げ 2 回委員会を開催、手湿疹の定義、病態、分類、診療アルゴリズムを検討した。

3) 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。

4) 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行った。本実験では吻側背部への掻き動作回数を数えた。一部の実験では、KLK5 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数えた。

5) Flaky tail マウス、好酸球欠損  $\Delta$ dblGATA マウス、IL-17 欠損マウス、STAT6 欠損マウス、などを用いて AD における T リンパ球、好塩基球の役割を解析した。

さらに好塩基球からクローニングした mMCP-8 cDNA を発現ベクターに組み込んで昆虫細胞に発現させて、リコンビナント蛋白を精製した。それをマウス耳介皮内に投与し、皮膚の腫脹、血管透過性亢進、細胞浸潤などを解析した。

6) 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。

7) IgE-CAI における好酸球の機能解析

$\Delta$ 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。 $\Delta$ 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。

8) River Diagnosis 社製共焦点ラマン分光装置を用いて、アトピー性皮膚炎患者のステロイド軟膏長期外用部位 (右示指先端指腹) および非外用部位の皮膚 (左示指先端指腹) の 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。

9) 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 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。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。

10) 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- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) の産生が亢進するかどうかを、ELISA 法で測定した。

## C. 結果

174 例が登録された。内因性 AD 21 例 (男 5、女 16)、外因性 AD 153 例 (男 91、女 62)。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。臨床的には手湿疹の合併が多い傾向がみられ、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病型にかかわらず尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity の合併が多かった。(横関)。手湿疹診療ガイドラインは委員会で概念、定義、分類、診療アルゴリズムを策定した(横関)。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)。しかし、金属負荷前血清ニッケル濃度 (mean±SD, ng/ml) は内因性 AD で 3.48±1.27, 外因性 AD で 2.13±2.39, 正常人で 0.40±0.93 であった(戸倉)。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(井川)。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°C 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。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みられアーテミン中和抗体の投与によって減弱することが確認された(片山、室田)。AD 誘発 NC マウスでは、健常 NC マウスと比べると搔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。健常 NC マウスへの KLK5 の皮内注射により痒み反応が惹起され、この反応は PAR2 拮抗薬により抑制された。皮膚において KLK5 mRNA の発現や KLK5 の活性が、健常マウスに比べ、皮膚炎マウスで増加していた(安東)。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。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。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。さらに、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(梶島)。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(金田)。

#### D. 考察

外因性 AD は重症型の発疹である紅皮症、頸部色素沈着の合併、結節性痒疹、顔面紅斑が多く見られた。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。血清中に高濃度に存在するニッケルが、内因性 AD の発症に寄与している可能性が推測された。IgE の関与する外因性 AD では重症型の病変である顔面紅斑、痒疹の頻度が高くこのような皮膚病変にピンポイントな診療ガイドラインの必要性が高い。痒疹診療ガイドラインがすでに策定されているが AD 顔面病変の診療ガイドラインの必要性も高い。また、このような病変に特異的に効果のある治療法の樹立が急務である。また、AD モデルマウスを用いた解析ではアトピー性皮膚炎の痒みに、ケラチノサイトや好塩基球から遊離される KLK5、好塩基球由来 mMCP-11 が関与している可能性があること好塩基球に特異的に発現し、脱顆粒にもなって細胞外に放出される mMCP-8 が、好塩基球によるアレルギー炎症の誘導に関与していること明らかになった。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。慢性皮膚アレルギー炎症部位に浸潤した炎症性単球が、好塩基球由来の IL-4 の働きによって、M2 マクロファージへと分化し、アレルギー炎症を終焉に向かわせることが明らかとなった。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。 $\Delta$ dblGATA 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、 $\Delta$ dblGATA 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  $\Delta$ 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。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。AD 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。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。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。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。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。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。外因性ADは重症が多く難治性病変である痒疹、手湿疹診療ガイドラインを作成してピンポイントに治療することは可能である。また、外因性ADで頻度の高い顔面紅斑などは IgE をターゲットとした STAT6 デコイ軟膏療法、抗 IgE 抗体療法が適応となる。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。内因性 AD では金属の制御をターゲットとした治療法が可能である。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、好塩基球の産生する IL-4 も M2 マクロファージを誘導し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  $\Delta$ 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、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- $\gamma$  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。AD モデルマウスを用いた研究では、mMCP-8 が重要な役割を果たす可能性が示唆された。また、PAR2 は、本研究成果に加え、痒み反応発生に重要な役割を担っていることが明らかな為、現在、低分子の PAR2 拮抗薬の候補リード化合物の合成を進めており、薬理的にスクリーニングが必要である。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。IL12 と HVJ-E nF 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。さらに、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) 国内 口頭発表 125 件  
原著論文による発表 65 件  
それ以外（レビュー等）の発表 12 件

そのうち主なもの

1. 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
2. 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.
3. 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.

4. 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) 海外

口頭発表 154 件

原著論文による発表 86 件

それ以外 (レビュー等) の発表 12 件

そのうち主なもの

横関博雄 Yokozeki H/佐藤貴浩 Satoh T

1. 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. *Allergol Int*. 2014 Sep;63(3):421-42.
2. Yokozeki H. [The research for atopic dermatitis: up to date]. *Nihon Rinsho*. 2014 Aug;72(8):1503-9. Review. Japanese.
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. 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. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Jul;27(4):540-51.
5. Yokozeki H. A nucleic acid-based medication for allergic skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2014 Aug;75(2):75-81.
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*. 2014 Jan;94(1):86-7.
7. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringial Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol*. 10;93(1).2013.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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.
13. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotonon, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 21: 201-204.2012.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol*. 2011 179:775-82. 2011.
18. 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
- 片山一朗 Katayama I/室田浩之 Murota H
1. 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 Oct;134(4):824-830.
2. 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.
3. 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*. 2014 Sep 6.
4. 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 Aug;23(8):568-72.
5. Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating. *J Dermatol Sci*. 2014 Jun;74(3):260-1.
6. 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*. 2014 Aug;134(8):2105-13.
7. 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 GSK3β activation. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):326-34.
8. Murota H, El-latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride decreases tissue interleukin-31 levels in an atopic dermatitis mouse model. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jan;94(1):78-9.
9. Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Katayama I. Periostin Facilitates Skin Sclerosis via PI3K/Akt Dependent Mechanism in a Mouse Model of Scleroderma. *PLoS One*. 2012;7:e41994.
10. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, 130(3):671-682.e4. (査読あり)
11. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Katayama I, (12名中8番目) Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest*. 2012, 122(2):722-32.
12. Terao M, Katayama I (11名中11番目) Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*. 2012, 80(1):165-76.
13. Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, Katayama I, (17名中9番目) Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in

trypsinogen5 gene transcription.

戸倉新樹 Tokura Y

1. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):957-60.e8.
2. Sheng ZG, Nakamura M, Koshibae W, Makino T, Tokura Y, Kawasaki M. Magneto-tunable photocurrent in manganite-based heterojunctions. *Nat Commun*. 2014 Aug 1;5:4584.
3. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, Maekawa M, Hashizume H. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):959-67.
4. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2014 Nov;23(11):787-91.
5. Kasuya A, Hoshino T, Aoshima M, Tatsuno K, Fujiyama T, Tokura Y. TGF $\beta$ /SMAD4 signalling is inhibited in tumour cells and infiltrating lymphocytes of a patient with colon cancer-associated dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 May 23.
6. Fujiyama T, Oze I, Yagi H, Hashizume H, Matsuo K, Hino R, Kamo R, Imayama S, Hirakawa S, Ito T, Takigawa M, Tokura Y. Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in malignant melanoma with percutaneous peptide immunization. *J Dermatol Sci*. 2014 Jul;75(1):43-8.
14. Checkelsky JG, Takahashi KS, Kawasaki M, Tokura Y. Dirac electron states formed at the heterointerface between a topological
15. Zhou SY, Langner MC, Zhu Y, Chuang YD, Rini M, Glover TE, Hertlein MP, Gonzalez AG, Tahir N, Tomioka Y, Tokura Y, Hussain Z, Schoenlein RW. Glass-like recovery of antiferromagnetic spin ordering in a photo-excited manganite Pr $_{0.7}$ Ca $_{0.3}$ MnO $_3$ . *Sci Rep*. 2014 Feb 13;4:4050.
16. Kézsmárki I, Szaller D, Bordács S, Kocsis V,
7. Yamaguchi H, Hata M, Toshiharu F, Ito T, Hashizume H, Tokura Y. Psychological aspects of patients with intrinsic atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2014 Mar-Apr;24(2):253-4.
8. Ito T, Mori T, Fujiyama T, Tokura Y. Dramatic exacerbation of palmoplantar pustulosis following strongly positive nickel patch testing. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):e327-9.
9. Ito T, Furukawa F, Iwatsuki K, Matsue H, Shimada S, Takigawa M, Tokura Y. Efficacious treatment of psoriasis with low-dose and intermittent cyclosporin microemulsion therapy. *J Dermatol*. 2014 May;41(5):377-81.
10. 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*. 2014 Jul;177(1):110-20.
11. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, Yoshioka H, Ohmori S, Malissen B, Tokura Y, Nakamura M. IL-23 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*. 2014 Jul;134(7):1912-21.
12. 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*. 2014 Feb 25;4:4173.
13. Yoshimi R, Tsukazaki A, Kikutake K, insulator and a conventional semiconductor. *Nat Mater*. 2014 Mar;13(3):253-7.
- Tokunaga Y, Taguchi Y, Murakawa H, Tokura Y, Engelkamp H, Rößm T, Nagel U. One-way transparency of four-coloured spin-wave excitations in multiferroic materials. *Nat Commun*. 2014;5:3203.
17. Suzuki T, Hirakawa S, Shimauchi T, Ito T, Sakabe J, Detmar M, Tokura Y. VEGF-A promotes IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cell

accumulation in mouse skin and serves as a chemotactic factor for plasmacytoid dendritic cells. *J Dermatol Sci*. 2014 May;74(2):116-24.

18. Tokunaga Y, Taguchi Y, Arima T, Tokura Y. Magnetic biasing of a ferroelectric hysteresis loop in a multiferroic orthoferrite. *Phys Rev Lett*. 2014 Jan 24;112(3):037203. Epub 2014 Jan 23.
19. Hatano T, Sheng Z, Nakamura M, Nakano M, Kawasaki M, Iwasa Y, Tokura Y. Gate control of percolative conduction in strongly correlated manganite films. *Adv Mater*. 2014 May;26(18):2874-7.
20. Mochizuki M, Yu XZ, Seki S, Kanazawa N, Koshibae W, Zang J, Mostovoy M, Tokura Y, Nagaosa N. Thermally driven ratchet motion of a skyrmion microcrystal and topological magnon Hall effect. *Nat Mater*. 2014 Mar;13(3):241-6.
21. Sakabe J, Umayahara T, Hiroike M, Shimauchi T, Ito T, Tokura Y. Calcipotriol increases hCAP18 mRNA expression but inhibits extracellular LL37 peptide production in IL-17/IL-22-stimulated normal human epidermal keratinocytes. *Acta Derm Venereol*. 2014 Sep;94(5):512-6.
22. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M,

Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y: A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible immunological state of the intrinsic type. *J DermatolSci* 67: 37-43, 2012.

23. Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinoshita S, Tokura Y, Katoh N: Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis *Am J Pathol* 181: 2217-2224, 2012.
24. Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Ogasawara K, Tokura Y: Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* 22:268-269, 2012.
25. Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 51: 196-199, 2012.

Iwakura Y, Kubo M, Ng LG, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol*. 2014 Nov;15(11):1064-9.

栴島健治 Kabashima K

1. Nakagawa Y, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. A line of human keratin 5-Cre transgenic mice harbor a risk of ubiquitous Cre-recombination. *J Dermatol Sci*. 2014 Oct 29.
  2. Otsuka A, Kabashima K. Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy*. 2014 Sep 23.
  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. Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H,
5. Murata T, Honda T, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Epicutaneous detection of transepidermally eliminated collagen by multiphoton microscopy: a possible non-invasive diagnosis method for acquired reactive perforating dermatosis. *J Dermatol Sci*. 2014 Nov;76(2):158-60.
  6. Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y. The panoply of  $\alpha\delta$ T cells in the skin. *J Dermatol Sci*. 2014 Oct;76(1):3-9.
  7. Tomura M, Hata A, Matsuoka S, Shand FH, Nakanishi Y, Ikebuchi R, Ueha S, Tsutsui H, Inaba K, Matsushima K, Miyawaki A, Kabashima K, Watanabe T, Kanagawa O.



- Tracking and quantification of dendritic cell migration and antigen trafficking between the skin and lymph nodes. *Sci Rep*. 2014 Aug 12;4:6030.
8. Kabashima K, Egawa G. Intravital multiphoton imaging of cutaneous immune responses. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov;134(11):2680-4.
  9. Nakashima C, Tanizaki H, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Intractable prurigo nodularis successfully treated with combination therapy with a newly developed excimer laser and topical steroids. *Dermatol Online J*. 2014 Jun 15;20(6).
  10. Muto T, Fukuoka A, Kabashima K, Ziegler SF, Nakanishi K, Matsushita K, Yoshimoto T. The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously sensitized food allergy. *Int Immunol*. 2014 Oct;26(10):539-49.
  11. Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T. 12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J Exp Med*. 2014 Jun 2;211(6):1063-78.
  12. Yasukawa S, Miyazaki Y, Yoshii C, Nakaya M, Ozaki N, Toda S, Kuroda E, Ishibashi K, Yasuda T, Natsuaki Y, Mi-ichi F, Iizasa E, Nakahara T, Yamazaki M, Kabashima K, Iwakura Y, Takai T, Saito T, Kurosaki T, Malissen B, Ohno N, Furue M, Yoshida H, Hara H. An ITAM-Syk-CARD9 signalling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nat Commun*. 2014 May 7;5:3755.
  13. Shimizuhiro C, Otsuka A, Honda T, Kitoh A, Egawa G, Nakajima S, Nakashima C, Watarai H, Miyachi Y, Kabashima K. Natural killer T cells are essential for the development of contact hypersensitivity in BALB/c mice. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov;134(11):2709-18.
  14. Kurashima Y, Amiya T, Fujisawa K, Shibata N, Suzuki Y, Kogure Y, Hashimoto E, Otsuka A, Kabashima K, Sato S, Sato T, Kubo M, Akira S, Miyake K, Kunisawa J, Kiyono H. The enzyme Cyp26b1 mediates inhibition of mast cell activation by fibroblasts to maintain skin-barrier homeostasis. *Immunity*. 2014 Apr 17;40(4):530-41.
  15. 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.
  16. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, Yoshioka H, Ohmori S, Malissen B, Tokura Y, Nakamura M. IL-23 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*. 2014 Jul;134(7):1912-21.
  17. 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.
  18. Honda T, Kabashima K. Leukotrienes as key mediators and amplifiers in allergic inflammation: insights from the bench and clinic. *Exp Dermatol*. 2014 Feb;23(2):95-6.
  19. Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y, Tsuchiya S, Segi-Nishida E, Inazumi T, Kabashima K, Tanaka S, Murakami M, Narumiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E2-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192(3):1130-7.
  20. Sugita K, Nomura T, Ikenouchi-Sugita A, Ito T, Nakamura M, Miyachi Y, Tokura Y, Kabashima K. Influence of Th2 cells on hair cycle/growth after repeated cutaneous application of hapten. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Mar;39(2):213-5.
  21. 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

金田安史 Kaneda Y

1. Lai YY, Merzlyak Y, Yarborough JM, Winn K, Kaneda Y. Injection-locked operation of an optically pumped semiconductor laser. *Opt Lett.* 2014 Oct 1;39(19):5610-3.
2. Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R. Novel anti-microbial peptide SR-0379 accelerates wound healing via the PI3 kinase/Akt/mTOR pathway. *PLoS One.* 2014 Mar 27;9(3):e92597.
3. Yamauchi M, Honda N, Hazama H, Tachikawa S, Nakamura H, Kaneda Y, Awazu K. A novel photodynamic therapy for drug-resistant prostate cancer cells using porphyrin envelope as a novel photosensitizer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Mar;11(1):48-54.
4. Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. *Mallotus philippinensis* bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice. *Phytomedicine.* 2014 Feb 15;21(3):247-53.
5. Kaneda, Y. The RIG-I/MAVS signaling pathway in cancer cell-selective apoptosis. *Oncoimmunology*;2(4):e23566-1 ~3, 2013 Apr 1.
6. Takehara, Y., Satoh, T., Nishizawa, A., Saeki, K., Nakamura, M., Matsuzawa, M., Kaneda, Y., Katayama, I., and Yokozeki, H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clinical Immunology*, 149, 1-10, 2013.
1. Bakocevic N, Claser C, Yoshikawa S, Jones LA, Chew S, Goh CC, Malleret B, Larbi A, Ginhoux F, de Lafaille MC, Karasuyama H, Renia L, Ng LG. CD41 is a reliable identification and activation marker for murine basophils in the steady state and during helminth and malarial infections. *Eur J Immunol.* 2014 Jun;44(6):1823-34.
2. Karasuyama H, Yamanishi Y. Basophils have emerged as a key player in immunity. *Curr Opin Immunol.* 2014 Dec;31C:1-7.
3. Reber LL, Marichal T, Sokolove J, Starkl P, Gaudenzio N, Iwakura Y, Karasuyama H, Schwartz LB, Robinson WH, Tsai M, Galli SJ. Contribution of mast cell-derived interleukin-1 $\beta$  to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Oct;66(10):2881-91.
4. Morshed M, Hlushchuk R, Simon D, Walls AF, Obata-Ninomiya K, Karasuyama H, Djonov V, Hatano, K., Yamaguchi, S., Nimura, K., Murakami, K., Nagahara, A., Fujita, K., Uemura, M., Nakai, Y., Tsuchiya, M., Nakayama, M., Nonomura, N., and Kaneda, Y. Residual prostate cancer cells after docetaxel therapy increase the tumorigenic potential via constitutive CXCR4, ERK1/2 and c-Myc signalling loop activation. *Mol. Cancer Res.*, 11:1088-100. 2013.
8. Saga, K., Tamai, K., Yamasaki, T., and Kaneda, Y. Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- $\gamma$  production. *Clinical Cancer Research.*, 1;19(3):668-79, 2013.
9. Kaneda Y. Virosome A novel vector to enable multi-modal strategies for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 730-738, 2012.
10. Matsushima-Miyagi, T., Hatano, K., Nomura, M., Li-Wen, L., Nishikawa, T., Saga, K., Shimbo, T. and Kaneda, Y. TRAIL and Noxa are selectively up-regulated in prostate cancer cells downstream of the RIG-I/MAVS signaling pathway by non-replicating Sendai virus particles. *Clinical Cancer Research*, 18, 6271-83, 2012.
11. Kiyohara, E., Tamai, K., Katayama, I., Kaneda, Y. The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Therapy*, 19, 731-41, 2012.

- Eggel A, Kaufmann T, Simon HU, Yousefi S. NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils. *J Immunol.* 2014 Jun 1;192(11):5314-23.
5. Egawa, M., Mukai, K., Yoshikawa, S., Iki, M., Mukaida, N., Kawano, Y., and Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived IL-4. *Immunity* in press.
  6. Shiraishi, Y., Jia, Y., Domenico, J., Joetham, A., Karasuyama, H., Takeda, K., and Gelfand, E.W.: Sequential engagement of FcεRI on mast cells and basophil histamine H4 receptor and FcεRI in allergic rhinitis. *J. Immunol.* in press.
  7. Kawano, Y., Ouchida, R., Wang, J-Y, Yoshikawa, S. Yamamoto, M., Kitamura, D., and Karasuyama, H.: A novel mechanism for the autonomous termination of pre-B cell receptor expression via induction of lysosomal-associated protein transmembrane 5. *Mol. Cell. Biol.* 32: 4462-4471, 2012.
  8. Mukai, K., BenBarak, M., Tachibana, M., Nishida, K., Karasuyama, H., Taniuchi, I., Galli, SJ.: Critical role of P1-Runx1 in mouse basophil development. *Blood* 120: 76-85, 2012.
  9. Etori, M., Yonekubo, K., Sato, E., Mizukami, K., Hirahara, K., Karasuyama, H., Maeda, H., Yamashita, M.: Melanocortin Receptors 1 and 5 might mediate inhibitory effects of α-melanocyte-stimulating hormone on antigen-induced chronic allergic skin inflammation in IgE transgenic mice. *J. Invest. Dermatol.* 132: 1925-1927, 2012.
  10. Ogawa, H., Mukai, K., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Th2-inducing cytokines IL-4 and IL-33 synergistically elicit the expression of transmembrane TNF-α on macrophages through the autocrine action of IL-6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420: 114-118, 2012.
  11. Sawaguchi, M., Tanaka, S., Nakatani, Y., Harada, Y., Mukai, K., Matsunaga, Y., Ishiwata, K., Oboki, K., Kambayashi, T., Watanabe, N., Karasuyama, H., Nakae, S., Inoue, H., and Kubo, M.: Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 188:1809-1818, 2012.
  12. Yamagishi, H., Mochizuki, Y., Hamakubo, T., Obata, K., Ugajin, T., Sato, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415: 709-713, 2011.
  13. Porcherie, A., Mathieu, C., Peronet, R., Schneider, E., Claver, J., Commere, P-H., Kiefer-Biasizzo, H., Karasuyama, H., Milon, G., Dy, M., Kinet, J-P., Louis, J., Blank, U., and Mecheri, S.: Critical role of the neutrophil-associated high-affinity receptor for IgE in the pathogenesis of experimental cerebral malaria. *J. Exp. Med.* 208: 2225-2236, 2011.
  14. Karasuyama, H., Obata, K., Wada, T., Tsujimura, Y., and Mukai, K.: Newly appreciated roles for basophils in allergy and protective immunity. *Allergy* 66: 1133-1141, 2011

### Ⅲ. 総合分担研究報告