

アトピー性皮膚炎の二大分別法とバリア異常及び金属アレルギーの関わり

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 μ 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, μ g/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。

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1. 論文発表

1. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAP S). *J Dermatol Sci* 66: 82-84, 2012.
2. 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 Dermatol Sci* 67: 37-43, 2012.
3. Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma. *Cell in Cancer Res* 18: 3772-3779, 2012.
4. Bito T, Sawada Y, Tokura Y: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* 61: 539-544, 2012.
5. Nishida K, Tateishi C, Tsuruta D, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Contact urticaria caused by a fish-derived elastin-containing cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 67: 171-172, 2012.
6. 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.
7. Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 51: 196-199, 2012.
8. 戸倉新樹：皮膚バリアからみるアトピー性皮膚炎の全体像．*臨床免疫・アレルギー科* 58: 295-299, 2012.
9. 戸倉新樹：IgE値正常の内因性アトピー性皮膚炎の成因は如何に．*皮膚アレルギーフロンティア* 10: 19-23, 2012.
10. 龍野一樹，戸倉新樹：慢性痒疹と皮膚搔痒症の病態と治療／慢性痒疹・皮膚搔痒症の光線療法．*アレルギー・免疫* 19: 944-949, 2012.
11. Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H, Takigawa M, Tokura Y: CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase. *J Dermatol Sci* 69: 140-147, 2013.
12. 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.
13. Sakabe J, 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.
14. 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.
15. Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, Sakabe JI, 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.
16. 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.
 17. 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.
 18. 戸倉新樹：フィラグリン異常とアレルギー疾患の進展 .*モダンフィジシャン* 33:193-197 , 2013.
 19. 坂部純一, 戸倉新樹：知っておきたい基礎用語 / フィラグリンとは . *日小皮会誌* 32 : 70-71 , 2013.
 20. 戸倉新樹:アトピー性皮膚炎の分別 Up-to-Date . *日本臨床皮膚科医会雑誌* 30 : 23-27 , 2013.
 21. 戸倉新樹：コリン性蕁麻疹に伴う発汗異常とアセチルコリン受容体発現異常 . *発汗学*20 : 29-32 , 2013.
 22. 戸倉新樹：アトピー性皮膚炎の治療Overview . *臨床免疫・アレルギー科* 60 : 290-294 , 2013.
 23. 戸倉新樹：アトピー性皮膚炎：皮膚バリアの破綻によるアレルギー . *実験医学* 31 : 143-149 , 2013.
 24. 山口隼人, 久保利江子, 尾藤利憲, 戸倉新樹：アトピー性皮膚炎と金属アレルギー . *臨床免疫・アレルギー科* 60 : 681-686 , 2013.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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* 134: 1912-1921, 2014.
 31. 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* 134: 957-967.e8, 2014.
 32. 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.
 33. Kasuya A, Tokura Y: Attempts to accelerate wound healing. *J Dermatol Sci* 76: 169-172, 2014.
 34. 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.
 35. 戸倉新樹：皮膚疾患の病態 / 内因性アトピー性皮膚炎 . *臨床皮膚科* 68 : 38-41 , 2014.
 36. 山口隼人, 船井尚子, 坂部純一, 戸倉新樹：顕著な爪囲炎を伴ったフィラグリン遺伝子変異陽性アトピー性皮膚炎の1例 . *皮膚科の臨床* 56 : 784-785 , 2014.

37. 坂部純一, 山口隼人, 福家辰樹, 池谷茂樹, 神谷浩二, 龍野一樹, 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異と手掌皸亢進・尋常性魚鱗癬との関連. 日小皮会誌 33: 27-31, 2014.
38. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎の病態 (内因性vs外因性). Monthly Book Derma 224: 9-17, 2014.
39. 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.
40. Ito T, Tatsuno K, Fujiyama T, Sakabe J, Tokura Y: Antihistaminic drug olopatadine downmodulates T cell chemotaxis toward CCL17 in patients with atopic dermatitis. Allergol Int (in press)
41. 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. Allergol Int (in press)
42. 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. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎治療 overview. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29. 大阪市
2. 山口隼人, 久保利江子, 尾藤俊憲, 坂部純一, 龍野一樹, 平澤典保, 小笠原康悦, 戸倉新樹: 内因性アトピーと金属アレルギー. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2013.5.11-12. 横浜市
3. 山口隼人, 坂部純一, 久保利江子, 尾藤利憲, 中村元信, 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎患者における金属アレルギーの有病率 (フィラグリン遺伝子解析も含めて). 第112回日本皮膚科学会総会. 2013.6.15. 横浜市
4. Tokura Y, Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, Sakabe J, Tatsuno K, Hirasawa N: The intrinsic type of atopic dermatitis differs from the extrinsic type in high frequencies of nickel/cobalt allergy with high levels of circulating Th1 cells. EAACI-WAO World Allergy & Asthma Congress. 2013.6.24. Milano, Italy
5. 坂部純一, 山口隼人, 福家辰樹, 龍野一樹, 平川聡史, 戸倉新樹: フィラグリン遺伝子変異に基づくアトピー性皮膚炎の特徴. 第37回日本小児皮膚科学会. 2013.7.14. 東京
6. 森木睦, 戸倉新樹: 著明な多形皮膚萎縮を伴いフィラグリン遺伝子変異 (S2889X) を有するアトピー性皮膚炎の1例. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 2013.9.21. さいたま市
7. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎の基礎から臨床まで / 臨床例からみる皮膚バリアとアトピー性皮膚炎. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会. 2013.9.22. さいたま市
8. 中澤慎介, 森木睦, 池谷茂樹, 坂部純一, 戸倉新樹: ポイキロデルマを症状としフィラグリン遺伝子変異を認めたアトピー性皮膚炎. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29. 金沢市
9. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎の新たなステージ: 基礎と臨床の視点から / アトピー性皮膚炎のタイプからみた外用療法の考え方. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.30. 金沢市
10. Tokura Y: Proteome analysis of corneum from atopic dermatitis patients. World Rendez-vous on Dermatology. 2014.3.11. Tokyo, Japan
11. 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, USA
12. 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, UK
13. 戸倉新樹: アトピー性皮膚炎を紐解く. 第66回皮膚科学会西部支部学術大会. 2014.11.8. 高松市
14. Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Waki M, Tokura Y: TSLPR expressing CD4+ T cells produce enhanced IL-4 by directly responding to TSLP in atopic dermatitis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2014.12.12. Suita, Japan
15. Sakabe J, Kamiya K, Tokura Y: Proteome analysis of stratum corneum from atopi

c dermatitis patients by hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2014.12.13. Suita, Japan

16. 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。