

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Asai J, Harada Y, Beika M, Takenaka H, <u>Katoh N</u> , Takamatsu T	Photodynamic diagnosis of metastatic lymph nodes using 5-aminolevulinic acid in mouse squamous cell carcinoma	<b>J Dermatol Sci</b>	74 (2)	171-173	2014
<u>Sasaki T</u> , Furusyo N, Shiohama A, Takeuchi S, Nakahara T, Uchi H, Hirota T, Tamari M, Shimizu N, <u>Ebihara T</u> , <u>Amagai M</u> , Furue M, Hayashi J, Kudoh J	Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate	<b>J Dermatol Sci</b>	76 (1)	10-15	2014
Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, <u>Ebihara T</u> , <u>Amagai M</u> , Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T	An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population	<b>J Dermatol Sci</b>	76 (2)	149-160	2014
Harada-Hada K, Harada K, Kato F, Hisatsune J, Tanida I, Ogawa M, Asano S, <u>Sugai M</u> , Hirata M, Kanematsu T	Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of Staphylococcus aureus infecting mouse embryonic fibroblasts	<b>PLoS One</b>	9 (5)	e98285	2014
Wada M, Horinaka M, Yamazaki T, <u>Katoh N</u> , Sakai T	The dual RAF/MEK inhibitor CH5126766/RO5126766 may be a potential therapy for RAS-mutated tumor cells	<b>PLoS One</b>	9 (11)	e113217	2014
Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, <u>Ohya Y</u> , <u>Saito H</u> , Matsumoto K	Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies	<b>Allergy</b>	70 (3)	334-337	2015
Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Ueta M, Kinoshita S, <u>Katoh N</u>	Toll-like receptor 3 increases allergic and irritant contact dermatitis	<b>J Invest Dermatol</b>	135 (2)	411-417	2015
Kido-Nakahara M, <u>Katoh N</u> , Saeki H, Mizutani H, Hagihara A, Takeuchi S, Nakahara T, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Nakagawa H, Omoto Y, Matsubara K, Furue M	Comparative Cut-off Value Setting of Pruritus Intensity in Visual Analogue Scale and Verbal Rating Scale	<b>Acta Derm Venereol</b>	95 (3)	345-346	2015
Kayama S, Shigemoto N, Kuwahara R, Oshima K, Hirakawa H, Hisatsune J, Jove T, Nishio H, Yamasaki K, Wada Y, Ueshimo T, Miura T, Sueda T, Onodera M, Yokozaki M, Hattori M, Ohge H, <u>Sugai M</u>	Complete Nucleotide Sequence of the IncN Plasmid Encoding IMP-6 and CTX-M-2 from Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan	<b>Antimicrob Agents Chemother</b>	59 (2)	1356-1359	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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, <u>Katoh N</u>	Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8	<b>Br J Dermatol</b>	172 (1)	272-275	2015
Yokouchi M, <u>Kubo A</u> , Kawasaki H, Yoshida K, Ishii K, Furuse M, <u>Amagai M</u>	Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum	<b>J Dermatol Sci</b>	77 (1)	28-36	2015
<u>Matsui T</u> , <u>Amagai M</u>	Dissecting the formation, structure, and barrier function of the stratum corneum	<b>Int Immunol</b>	Epub ahead of print DOI: 10.1093/intimm/dxv013		2015

### 日本語論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の生活指導に生かしたい最近の知見	日本小児皮膚科学会雑誌	33 (1)	19-22	2014
<u>加藤則人</u>	皮膚疾患の QOL 評価	MB Derma	216	219-224	2014
<u>佐々木貴史</u> , <u>天谷雅行</u>	フィラグリン (filaggrin)	分子消化器病	11 (2)	88-93	2014
<u>佐々木貴史</u> , <u>塩濱愛子</u> , <u>天谷雅行</u>	皮膚バリア異常を示す自然発症皮膚炎マウスモデル	日本臨床免疫学会誌	37 (3)	160-165	2014
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の心身医学的な診療スキル-コミュニケーションスキルを中心に	臨床免疫・アレルギー科	61 (6)	633-637	2014
<u>加藤則人</u>	小児アトピー性皮膚炎の治療アドヒアランスを高めるために	日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌	8 (3)	143-146	2014
<u>加藤則人</u>	診療に生かしたいアトピー性皮膚炎の最近の話題	日本臨床皮膚科医会雑誌	31 (4)	494-496	2014
<u>加藤則人</u>	アトピー性皮膚炎の proactive 療法	アレルギーの臨床	34 (10)	841-845	2014
<u>加藤則人</u>	プロアクティブ療法	MB Derma	224	25-29	2014
<u>加藤則人</u>	アドヒアランスから考える外用薬の現状	Progress in Medicine	34 (12)	2095-2098	2014
<u>久保亮治</u>	皮膚表皮が持つバリア構造と機能からみたアレルギー疾患治療戦略	薬学雑誌	134 (5)	623-627	2014
<u>久保亮治</u>	皮膚バリア構造・機能のイメージング手法	感染・炎症・免疫	44 (2)	120-130	2014
<u>久保亮治</u>	皮膚バリアとタイトジャンクション	炎症と免疫	22 (4)	251-255	2014
<u>久保亮治</u>	角層の形成機構と先天性角層バリア破綻疾患	日本皮膚科学会雑誌・臨時増刊号	124 (13)	2672-2674	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
久保亮治, 天谷雅行	表皮バリア不全と経皮感作が招くアレルギー疾患	実験医学	33 (4)	563-569	2015

## 日本語書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
加藤則人	アトピー性皮膚炎	門脇孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイドライン Up-To-Date 2014-2015	メディカル レビュー 社	東京	606-611	2014
加藤則人	アトピー性皮膚炎の原因は何でしょうか	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	5-7	2014
海老原全	経費感作やアレルギーマーチについて教えてください	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	8-9	2014
加藤則人	ステロイドはどのような皮疹にいつまで塗るのにすればよいか教えてください	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	27-29	2014
加藤則人	成人アトピー性皮膚炎のステロイド外用薬のランクはどのような基準で決めるのですか	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	30-31	2014
大矢幸弘	小児アトピー性皮膚炎のステロイド外用薬のランクはどのような基準で決めるのですか？	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	32-33	2014
大矢幸弘	塗り薬を嫌がる子どもへの対処のポイントを教えてください	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	74-75	2014
海老原全	プロアクティブ療法について教えてください	加藤則人	エキスパートが答える！アトピー性皮膚炎 Q&A55	診断と治療社	東京	86-87	2014
加藤則人	アトピー性皮膚炎	山口徹 北原光夫 福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指診 2015年版 -私はこう治療している	医学書院	東京	1136-1138	2015
加藤則人	アトピー性皮膚炎	瀧川雅浩 渡辺晋一	皮膚疾患 最新の治療 2015-2016	南江堂	東京	31-33	2015

## IV. 平成 26 年度班会議プログラム

平成26年度  
厚生労働省科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業  
(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)))

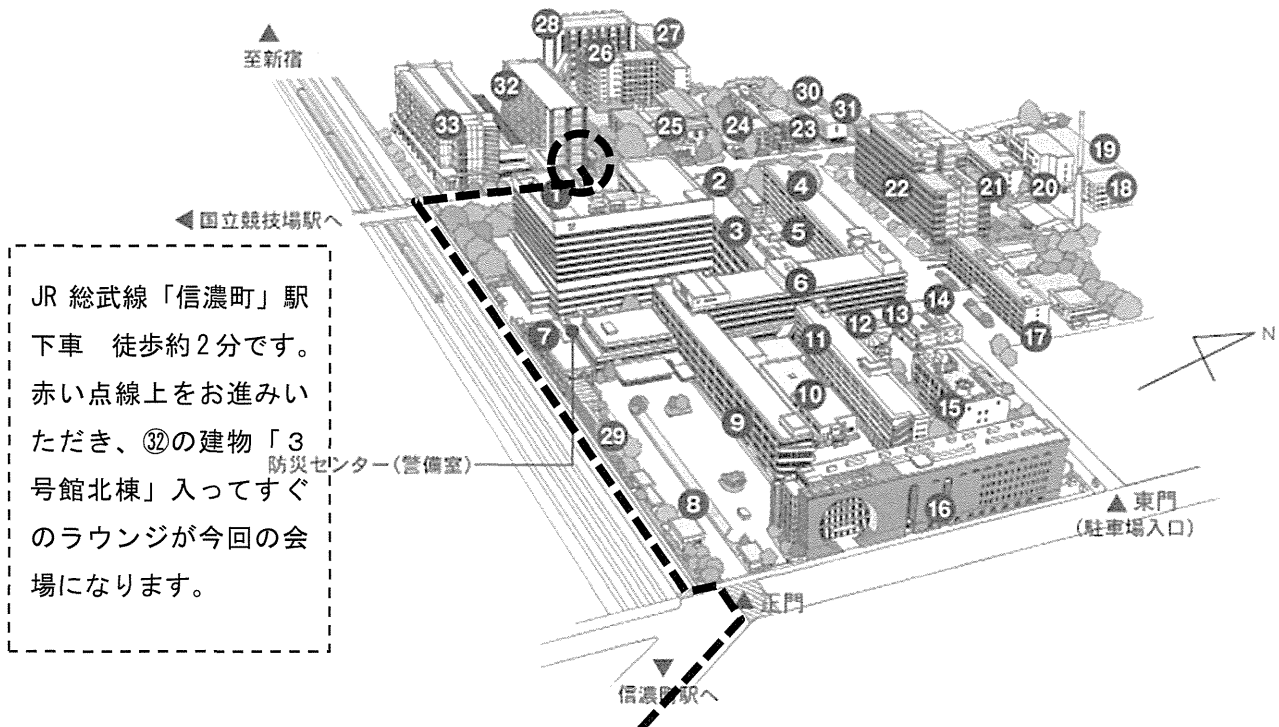
『アトピー性皮膚炎発症機序の解明と皮膚バリアケアによる  
予防法の開発に関する研究』  
班会議

研究代表者 天谷 雅行

日時：平成26年11月5日(水) 14:00より

場所：慶應義塾大学 信濃町キャンパス 3号館北棟  
1階ラウンジ

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



## プログラム（発表時間 10 分、討論 10 分）

14:00 開会の辞 天谷 雅行

### 第 1 部 （座長：菅井 基行）

14:10-14:30 角層バリア機能の微細構造解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明

平林 愛 1、松井 毅 2、天谷 雅行 2, 3  
(1 難病医学研究財団、2 理化学研究所、3 慶大皮膚科)

14:30-14:50 アトピー性皮膚炎におけるタイトジャンクションバリア破綻の病的意義

久保 亮治 1、横内 麻里子 1, 2、平野 尚茂 1, 3、天谷 雅行 1, 4  
(1 慶大皮膚科、2 練馬総合病院、3 (株) マルホ、4 理化学研究所)

14:50-15:10 自然発症性皮膚炎原因遺伝子 *Tmem79* 欠損マウスの確立と皮膚炎発症機構解析

佐々木 貴史 1, 2、塩濱 愛子 1, 3、久保 亮治 1、天谷 雅行 1, 2, 3  
(1 慶大皮膚科、2 慶大コーセースキンケア・アレルギー予防医学寄附講座、  
3 慶大 MSD アレルギー研究寄附講座)

－ 休憩 （10 分） －

### 第 2 部 （座長：大矢 幸弘）

15:20-15:40 アトピー由来黄色ブドウ球菌（AD 株）の新たな遺伝子改変法の開発と、病原因子の候補遺伝子の解析

久恒 順三 1、佐藤 祐介 1、新津 佳恵 1, 2、小島 太郎 3、菅井 基行 1  
(1 広島大医歯薬保健学研究院細菌学、2 同皮膚科、3 広島大学病院障害者歯科)

15:40-16:00 抗原特異的抗体の高感度定量法と血液と母乳中の抗原量測定法の開発、アレルギーの発症予防に向けた抗原 Affinity Maturation の抑制

木戸 博  
(徳島大 疾患酵素学研究センター)

－ 休憩 （10 分） －

### 第3部 (座長：久保 亮治)

16:10-16:30 アトピー性皮膚炎治療法の確立

海老原 全  
(慶大皮膚科)

16:30-16:50 スキンケアによる乳児アトピー性皮膚炎発症予防に関する研究  
斎藤 博久 1、大矢 幸弘 2、新関 寛徳 1、木戸 博 3  
(1 国立成育医療研究センター研究所、2 国立成育医療研究センターアレルギー科、  
3 国立成育医療研究センター皮膚科、4 徳島大 疾患酵素学研究センター)

16:50-17:10 アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成

加藤 則人  
(京都府立医大皮膚科)

17:10-17:15 厚生労働省よりご挨拶

川田 裕美  
(厚生労働省 健康局疾病対策課 主査)

17:15-17:20 事務連絡 久保 亮治

17:20 閉会の辞 斎藤 博久

# 抄録

## 第1部

### 角層バリア機能の微細構造解析によるアトピー性皮膚炎発症機序の解明

平林 愛<sup>1</sup>、松井 毅<sup>2</sup>、天谷 雅行<sup>2,3</sup>  
(<sup>1</sup> 難病医学研究財団、<sup>2</sup> 理化学研究所、<sup>3</sup> 慶大皮膚科)

アトピー性皮膚炎をはじめとするアトピー性疾患において、皮膚バリア機能障害による経皮的抗原曝露の亢進が、疾患の発症・増悪をさせていることが明らかになりつつある。皮膚バリアの3大要素として、角質層バリア、顆粒層のタイトジャンクション、ランゲルハンス細胞が存在する。しかし、表皮の顆粒層・角質層において、どのような微細構造レベルでの細胞生物学的現象が、皮膚バリア機能障害初期の兆候として認められるのかは不明な点が多い。本研究では、皮膚バリア機能障害モデルマウスの顆粒層・角質層における電子顕微鏡法による微細構造解析系の構築を行う。本年度は、マウス表皮上層（顆粒層～角質層）のサンプルを用いた加圧凍結・凍結置換法による新しい顆粒層・角質層の電子顕微鏡観察系について報告する。

### アトピー性皮膚炎におけるタイトジャンクションバリア破綻の病的意義

久保 亮治<sup>1</sup>、横内 麻里子<sup>1,2</sup>、平野 尚茂<sup>1,3</sup>、天谷 雅行<sup>1,4</sup>  
(<sup>1</sup> 慶大皮膚科、<sup>2</sup> 練馬総合病院、<sup>3</sup> (株) マルホ、<sup>4</sup> 理化学研究所)

皮膚表皮には、角質層バリアと顆粒層のタイトジャンクション (TJ) バリアの2つの物理的バリアが存在する。これら2つのバリアの内側では、表皮内のランゲルハンス細胞、真皮樹状細胞などが、侵入してきた外来抗原を捕らえるべく待機している。近年、先天的な角質層バリア障害により経皮感作が促進され、アトピー性疾患の原因となることが明らかとなってきた。一方 TJ バリアと皮膚炎との関係については、不明な点が数多く残されている。例えばフィラグリン変異による角層バリア障害により TJ バリア障害は誘発されるのか、皮膚炎症下で TJ バリアの性状はどのように変化するのか、逆に TJ バリア障害をプライマリに起こした時に皮膚にどのような変化が生じるのか、本研究ではこれらの疑問に答えるべく、角質バリア障害と TJ バリア障害、皮膚炎との相互関連性を解析した。



## 自然発症性皮膚炎原因遺伝子 *Tmem79* 欠損マウスの確立と皮膚炎発症機構解析

佐々木 貴史 1,2、塩濱 愛子 1,3、久保 亮治 1、天谷 雅行 1,2,3  
(1 慶大皮膚科、2 慶大コーセースキンケア・アレルギー予防医学寄附講座、  
3 慶大 MSD アレルギー研究寄附講座)

我々は Flaky tail マウス (*matted<sup>ma/ma</sup>/Flg<sup>ft/ft</sup>*) の自然発症皮膚炎原因変異が *ma* であり、*Tmem79* ナンセンス変異である事を同定した。Flaky tail マウスは、CBA 及び C57BL/6 マウスの複合遺伝背景をもつ事、また *Tmem79* タンパクはナンセンス変異よりも前半部分のタンパク質が発現している事から、C57BL/6N *Tmem79* 欠損マウスを作製した。

*Tmem79* exon2~3 を欠失した C57BL/6N マウス由来 ES 細胞を受精卵に注入しキメラマウスを作出した。キメラマウスを起点として交配、最終的に *Tmem79* 欠損マウスを作出し、RT-PCR 及び免疫組織染色法により *Tmem79* が完全欠損している事を確認した。得られた *Tmem79* 欠損マウスの皮膚炎の表現型を解析した結果、*Tmem79<sup>ma/ma</sup>* マウスと同じ時期に皮膚炎を発症し、その皮膚炎の程度な大きな差はなかった。以上の結果から、我々は単一遺伝背景を有し皮膚炎を自然発症する *Tmem79* 欠損マウスを確立した。現在、このマウスを用いた解析を進めており、皮膚炎発症機構解明についても併せて報告する。

## 第2部

### アトピー由来黄色ブドウ球菌 (AD 株) の新たな遺伝子改変法の開発と、 病原因子の候補遺伝子の解析

久恒 順三 1、佐藤 祐介 1、新津 佳恵 1,2、小島 太郎 3、菅井 基行 1  
(1 広島大医歯薬保健学研究院細菌学、2 同皮膚科、3 広島大学病院障害者歯科)

これまでに、AD 株は、FLG-KO マウス皮膚への定着性が強い事を報告した。これは他の由来株にはなく、AD 株に特徴的な性状である。AD 株の皮膚固着性に関わる因子を解析する為に遺伝子改変は必須であるが、AD 株は遺伝子改変実験が困難であった。そこで私どもは新たなゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 システムを導入し、本菌で利用可能な遺伝子改変用プラスミドの開発を進めている。加えて、比較ゲノム解析から見出された AD 株に特徴的な病原因子候補として、エンテロトキシンと相同性が高い遺伝子に着目した。組換えタンパクをヘアレス FKO 成獣マウスに腹腔内投与したところ、全身の血管拡張および体毛の脱毛が観察された。以上の2点について報告し、議論したい。

## 抗原特異的抗体の高感度定量法と血液と母乳中の抗原量測定法の開発、アレルギーの発症予防に向けた抗原 Affinity Maturation の抑制

木戸 博

(徳島大 疾患酵素学研究センター)

体内侵入抗原による繰返しの感作によって、抗原特異的抗体のクラススイッチと、各クラスの抗体種で Low から High Affinity へと成熟変換する。アレルギー、アトピーの発症には、High Affinity IgE が関与すると推定されるが、病態を正確に把握するためには体内抗原量の測定と、どのような Affinity を持つ抗体種が存在しているかを測定することが必要である。現状の方法では、未だ遊離抗原と抗原-抗体複合体の抗原量を正確に測定できない。本プロジェクトでは、Low から High Affinity IgE 変換の追跡調査と、母乳と血液中の抗原量測定法の開発を試みた。その結果、最近臍帯血で発見された Low Affinity IgE が乳幼児期にも見いだされる事、経口的抗原接種による減感作療法では Low Affinity IgE は減少することが見いだされた。さらに母乳中の抗原量測定では、抗原-抗体複合体から抗原を遊離させ、すでに遊離状態で存在している抗原と共に、ほぼ正確に抗原量を測定できることが明らかになった。

### 第 3 部

#### アトピー性皮膚炎治療法の確立

海老原 全

(慶大皮膚科)

前回報告したように、集中的な副腎皮質ステロイド外用により寛解したアトピー性皮膚炎症例において、寛解維持のためにタクロリムス軟膏によるプロアクティブ療法へ移行させたところ、継続が困難であった離脱例が相当数認められた。離脱を防ぐため、プロアクティブ療法移行への方法を変更したので、その結果について報告する。また黄色ブドウ球菌との関連性に注目し、次亜塩素酸を用いたブリーチバス療法も開始したので、その状況について述べる。

## スキンケアによる乳児アトピー性皮膚炎発症予防に関する研究

齋藤 博久<sup>1</sup>、大矢 幸弘<sup>2</sup>、新関 寛徳<sup>1</sup>、木戸 博<sup>3</sup>

(1 国立成育医療研究センター研究所、2 国立成育医療研究センターアレルギー科、  
3 国立成育医療研究センター皮膚科、4 徳島大 疾患酵素学研究センター)

本臨床研究グループは生後 1 週間未満の新生児期から保湿剤を使用したスキンケアを予防的に行うことで、アトピー性皮膚炎の発症予防および抗原感作の予防効果が得られるかどうかを実証するランダム化比較試験の中間報告を昨年行った。その後、118 名の参加者が得られたところで解析を行い、有意差が検出されたため、リクルートを打ち切り本研究は完了とした。ITT 解析でも PPA 解析でも、保湿剤を連日塗布する介入群が対照群に較べて有意にアトピー性皮膚炎の発症が少ないという結果であった。また、アトピー性皮膚炎発症者や皮疹経験者や非発症者に較べて有意に卵白特異的 IgE 抗体の陽性率が高かった。今後、さらに詳細なデータ解析を進めるとともに、さらなる発症率の抑制を目指してプロトコールの改定を行う予定である。

## アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成

加藤 則人

(京都府立医大皮膚科)

科学的なエビデンスに基づくアトピー性皮膚炎の診療の一助となるべく、皮膚科診療を専門とする医師を対象として、新たに公表された臨床研究データと既存の国内外のガイドラインとの関連性についてレビューし、これまでの推奨の根拠となっているエビデンスをより強化するなど存在するエビデンスギャップを埋め、AGREE II の評価に堪えうる診療ガイドラインを作成することを目指して、現在ガイドラインを作成中である。

具体的には、重要臨床課題を基に患者にとって重要なアウトカムを改善するために必要な問題を 20 件程度クリニカルクエスチョンとして設定し、文献を検索し、エビデンスの評価と統合で求められたエビデンスの強さ、益と害のバランスのほか、患者の価値観の多様性、経済学的な視点も考慮して、推奨とその強さを決定した。

## V. 平成 26 年度構成員名簿

## 班員構成

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	教授
研究分担者	斎藤 博久	(独) 国立成育医療研究センター研究所・ 小児アレルギー学	副所長
	木戸 博	徳島大学疾患 酵素学研究センター 酵素分子化学部門	特任教授
	菅井 基行	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 細菌学	教授
	加藤 則人	京都府立医科大学大学院医学研究科 皮膚科学	教授
	大矢 幸弘	(独) 国立成育医療研究センター研究所・ アレルギー科	医長
	新関 寛徳	(独) 国立成育医療研究センター研究所・皮膚科学	医長
	海老原 全	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	准教授
	松井 毅	(独) 理化学研究所・統合生命医科学研究センター 皮膚恒常性研究チーム	上級研究員
	久保 亮治	慶應義塾大学医学部 皮膚科学	専任講師
佐々木 貴史	慶應義塾大学医学部 コーセースキンケア・ アレルギー予防医学寄附講座	特任講師	
事務局	岡嶋 万里子	慶應義塾大学医学部 皮膚科学  〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3823 FAX: 03-3351-6880 E-mail: marikokajima@z3.keio.jp	教授秘書
経理事務連絡 担当責任者	小塚 喜之	慶應義塾大学医学部 信濃町キャンパス 学術研究支援課  〒160-8582 新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3879 FAX: 03-5363-3507 E-mail: ras-shinanomachi-kourou@adst.keio.ac.jp	

