

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

**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**

研究代表者 天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

**研究要旨**

本研究では、皮膚バリア機能障害による経皮的抗原曝露の亢進がアトピー性皮膚炎をはじめとするアトピー性疾患 (AD) を発症、増悪させるという観点から、アトピー性皮膚炎発症機序を解明する基礎研究と、バリアケアによる AD 発症、増悪の予防法を確立するための疫学的臨床研究を行う。H26 年度において、基礎研究では、アトピー性疾患発症関連遺伝子として昨年新規同定された Tmem79 を欠損したマウス (Tmem79 KO マウス) を作成し、モデルマウスを確立した。また、ヒト皮膚におけるタイトジャンクション (TJ) バリアとランゲルハンス細胞 (LC) の挙動を観察し、アトピー性皮膚炎患者皮膚において認められる inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) は、LC よりも表皮内の深い場所に位置しており、その樹状突起を水平方向に伸ばし、TJ バリアとはドッキングしていないことを明らかにした。スキンケアによる乳児湿疹・AD 予防に関するランダム化介入試験においては、スキンケアが AD の発症予防に有効であることが世界で初めて示された。ハイリスク新生児 (両親兄弟に AD がある) 118 名を対象に、ランダムに介入群 59 名、コントロール群 59 名に割り付けし、介入群には連日全身に乳液タイプの保湿剤を塗布し、32 週までの AD の累積発症率をコントロール群 (沐浴と乾燥時のみの保湿剤塗布) と比較した。コントロール群では 28 名が発症しているのに対して、介入群では 19 名のみ AD を発症しており、介入群では AD の発症を 32% 減らすことができた。本年度は、ここ数年の本研究班での活動が大きな成果として形になった年であり、次年度以降の研究展開がさらに期待される。

**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 (IMS) ・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 総合医科学研究センター 特任講師

## A . 研究目的

本研究では、皮膚バリア機能障害による経皮的抗原曝露の亢進がアトピー性皮膚炎をはじめとするアトピー性疾患を発症、増悪させるという観点から、アトピー性皮膚炎発症機序を解明する基礎研究と、バリアケアによるアトピー性皮膚炎発症、増悪の予防法を確立するための疫学的臨床研究を行う。基礎研究では、フィラグリン以外の新規アトピー性皮膚炎発症関連新規候補遺伝子の探索、同定を行うとともに、アトピー性疾患モデルマウスの作成、解析を行い、発症機序の解明をめざす。臨床研究では、H22 年度から開始された「適切なスキンケア、薬物治療方法の確立とアトピー性皮膚炎の発症・増悪予防、自己管理に関する研究」を継続、発展させることにより、スキンケア、バリアケアによりアトピー性皮膚炎の発症、増悪を予防することが可能か、疫学的研究を行う。

## B . 研究方法

### 1) 角層バリア機能障害を有するアトピー性疾患発症関連新規候補遺伝子の同定

昨年度までの研究により、Flaky tail マウスの皮膚炎原因変異が Tmem79 p.Y280\* である事を同定した。この Flaky tail マウスは、CBA マウスコロニーから突然変異体として分離され C57BL/6 と交配されたマウスであるが、7 割程度しか C57BL/6 マウスゲノムと置き換えられていない事、Tmem79 が存在する染色体上の近接領域に FLG を含む皮膚分化に關与する遺伝子がクラスターする Epidermal Differentiation Complex 領域が存在し、皮膚の表現型にこの領域に含まれている未知の遺伝子変異が寄与している可能性を否定できない事から、Tmem79 ノックアウト (KO) マウスを作製した。さらに、Tmem79KO マウスと matted マウスの表現型の比較検討を行った。

### 2) 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 (TJ) と表皮内樹状細胞動態の解析

正常皮膚およびアトピー性皮膚炎患者より採取した紅斑部皮膚より単離した表皮シートを用いて、TJ 関連分子および各種

の表皮内樹状細胞マーカーを用いた whole mount 染色を行い、コンフォーカル顕微鏡を用いた 3 次元観察により、TJ バリアと樹状細胞の形態観察を行った。

### 3) アトピー由来黄色ブドウ球菌の新たな遺伝子改変法の開発及び病原因子候補遺伝子の解析

これまでに、フィラグリンノックアウトマウスを用いて、アトピー性皮膚炎患者由来黄色ブドウ球菌 (AD 株) がフィラグリン KO マウスの皮膚に選択的に定着する事を明らかにした。AD 株は常法による遺伝子改変が不可能だったため、新たな遺伝子改変法の開発を試みた。CRISPR/Cas9 技術を用いた黄色ブドウ球菌用プラスミドを作製し、本菌の宿主への固着に関わると考えられる関連遺伝子のノックアウト/ノックダウンを試みた。また、AD 株が特異的に保有するエンテロトキシン様タンパク毒素について、mRNA の発現量を AD 株と非 AD 株とで比較した。

### 4) スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関するランダム化介入試験

2010 年 11 月から 2013 年 11 月までの 3 年間にハイリスク新生児 (両親兄弟に AD がある) 118 名を対象に、ランダムに介入群 59 名、コントロール群 59 名に割り付けした。介入群には連日全身に乳液タイプの保湿剤を塗布し、32 週までの AD の累積発症率をコントロール群 (沐浴と乾燥時のみの保湿剤塗布) と比較した。また、皮膚バリア機能 (TEWL/SCH/pH)、抗原特異的 IgE 抗体価も比較した。

### 5) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成

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る診療ガイドラインを作成する。

## C . 研究結果

### 1) 角層バリア機能障害を有するアトピー性疾患発症関連新規候補遺伝子の同定

Tmem79 遺伝子の exon2,3 を欠失した

C57BL/6N ES 細胞の受精卵への注入によりキメラマウスを樹立し、C57BL/6N と交配する事により F1 世代のマウスを得た。PCR により Tmem79 exon2,3 を欠失するマウスをスクリーニングし、さらに交配し Tmem79 欠損マウスを得た。Tmem79 欠損マウスでの Tmem79 mRNA 及びタンパク質の発現を確認した結果、matted マウスでは野生型マウスと比較し mRNA が半減するが N 末側部分タンパク質が検出されたのに対し、Tmem79 欠損マウスでは Tmem79 mRNA 及びタンパク質は確認されず、Tmem79 遺伝子が完全欠損していた。樹立した Tmem79 欠損マウスは、matted マウスと同時期に類似部位に皮膚炎を発症することから、皮膚炎の程度を比較するために Tmem79 欠損マウスと matted マウスの skin severity score、搔爬回数、TEWL などを詳細に比較した結果、同程度の皮膚炎を発症していた。

## 2) 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と表皮内樹状細胞動態の解析

正常皮膚において、MHC class II が核周囲に集積している定常状態のランゲルハンス細胞は、常に TJ バリアの内側に存在していた。一方 MHC class II が細胞膜表面に移動した活性化 LC は、樹状突起を TJ バリアとドッキングさせており、その樹状突起の先端には langerin 分子の集積が観察され、TJ バリア外からの抗原取得が活性化していると考えられた。次に、アトピー性皮膚炎患者の紅斑部皮膚の観察を行った。アトピー性皮膚炎表皮には、LC の他に、langerin 陰性の inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) と呼ばれる樹状細胞が出現する。紅斑部では、TJ バリアのバリア機能が保たれた状態で、活性化して TJ バリアと樹状突起をドッキングさせた LC の数が増えていた。一方 IDEC は LC よりも表皮内の深い場所に位置しており、周囲のランゲルハンス細胞が活性化した状態においても、その樹状突起を水平方向に延ばし、TJ バリアとはドッキングしていなかった。LC と IDEC のいずれも、アトピー性皮膚炎皮膚では IgE に対する高親和性 FcεR1

レセプターを発現していた。活性化し TJ とドッキングした LC において、langerin が樹状細胞先端に集積したのに対し、FcεR1 は細胞膜全体に均等に分布し、樹状突起先端には濃縮していなかった。

## 3) アトピー由来黄色ブドウ球菌の新たな遺伝子改変法の開発及び病原因子候補遺伝子の解析

作製したゲノム編集プラスミドを黄色ブドウ球菌に導入することで Cas9 の mRNA が発現することを確認した。このプラスミドに *icaA* 特異的 guideRNA の配列を組み込み、目的の変異を含む一本鎖 DNA オリゴを共導入することで、*icaA* のノックアウト株が作製できたが、その効率は 2% 以下と非常に低かった。一方 CRISPRi は表層タンパク遺伝子上流配列を guideRNA として組み込むことで、RNA レベルで約 1/10、タンパクレベルで検出限界以下までその発現が低下し、菌の凝集能の低下を確認した。

AD 株では非 AD 株と比べ培養初期 (3h) での毒素の発現が高いことが明らかになった。また組換え毒素の投与群ではコントロール群と比べ、被験マウスの全身の皮膚表面の血管の拡張と紅潮が認められた。さらに、興味深い事に、被験動物の全身における産毛の消失が認められた。

## 4) スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関するランダム化介入試験

生後 32 週の時点で、介入群では 19 名が AD を発症しているのに対し、コントロール群では 28 名が発症しており、介入群ではアトピー性皮膚炎の発症を 32% 減らすことができた。(Log rank test  $p=0.012$ ) 卵白抗原への感作率は両群で有意差は認められなかったが、皮疹のある群と無い群で比較すると有意に皮疹のある群で感作率が高いことが分かった。牛乳抗原の感作率に有意差はなかったが、介入群が低い傾向が認められ、特異的 IgE 抗体価は介入群が有意に低かった。

## 5) アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成

本年度までに計 6 回の作成委員会を開催し、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重要臨床課題として 20 件程度設定し、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。また、これらのエビデンスをもとにした解説文を第1章として記載し、第4章には構造的抄録を付記した診療ガイドラインを作成中である。

## D . 考察

本年度、ヒト皮膚におけるタイトジャンクション (TJ) バリアとランゲルハンス細胞 (LC) の挙動を観察し、アトピー性皮膚炎患者における LC を含む表皮内樹状細胞の動態を解析することで、TJ バリアと表皮内樹状細胞がアトピー疾患の病態形成にどのように関わるについて解析した。ヒト表皮においても、マウスと同じく活性化した LC は TJ バリア外からの抗原取得を行うと考えられ、外来因子に対する先制免疫の獲得に役立つ一方で、外来抗原に対するアレルギー感作を引き起こしていることが考えられた。アトピー性皮膚炎皮膚では、本機構が活性化することにより、更なるアレルギー感作を促進し、皮膚炎のみならず食物抗原などへの感作の拡大を引き起こしアトピーマーチの成立に関わる可能性が示唆された。また、アトピー性皮膚炎患者皮膚において認められる inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) は、LC よりも表皮内の深い場所に位置しており、その樹状突起を水平方向に延ばし、TJ バリアとはドッキングしていないことが初めて観察された。LC と IDEC の 2 種類の樹状細胞の挙動の相違点を明らかにすることは、アトピー性皮膚炎発症機序の解明に重要な知見を与えた。

スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関するランダム化介入試験においては、スキンケアがアトピー性皮膚炎の発症予防に有効であることが世界で初めて示された。コントロール群では 28 名が発症しているのに対して、介入群では 19 名のみ AD を発症しており、介入群ではアトピー性皮膚炎の発症を 32% 減らすことができた。本介入試験において、成育医療センターでは出生児に全員白色ワセリンを 20g 配布しており、またコントロール

群でも倫理的な問題から保湿剤の使用を禁止しなかった。そのためコントロール群でも保湿剤を一部使用していたが、量は 0.101g/日と介入群(7.86g/日)に比較しわずかな量であり、保湿剤使用群と非使用群の比較として問題の無い量と判断した。保湿剤を一切使用しないコントロール群を設定することが可能であった場合は、介入群との差はさらに顕著になったと想像される。卵白感作に関しては、保湿剤塗布では予防効果は認められなかったが、本研究で使用した測定法は非常に感度の高い新測定法であり臍帯血でも特異的 IgE 抗体が検出されている。従って、必ずしも生後感作を受けたとは限らないこと、また食物アレルギーの有無については負荷試験による診断ができていないことから、さらなる精査が必要であるが、スキンケアによる AD 発症予防が食物アレルギーの予防にもつながる可能性は十分考えられた。

アトピー性皮膚炎ガイドラインの策定は、アトピー性皮膚炎の患者が、その居住する地域にかかわらず等しく科学的見地に基づく適切な医療を受けることができるようにするために喫緊の課題である。今後、アトピー性皮膚炎の診療の均霑化のためには、アトピー性皮膚炎の診療に携わるすべての医師が用いることを想定した新たなガイドラインの作成を視野に入れて準備を進めていくことが重要と考える。

## E . 結論

本年度は、皮膚炎発症に重要な役割を担う表皮樹状細胞の実態が明らかにされ、アトピー性皮膚炎発症病態の解明に寄与したのみならず、ランダム化介入試験により、スキンケア、バリアケアによりアトピー性皮膚炎の発症、増悪を予防すること可能であることが示された。皮膚バリア機能を補正することによりアトピー性疾患の発症、アレルギーマーチを予防、抑制する方法論を確立する上で大きな節目となる成果をあげることができた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表 (平成 26 年度)

< 論文発表 >

《英語論文》

1. Daito J, Harada Y, Dai P, Yamaoka Y, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Takamatsu T: Neutrophil Phagocytosis of Platelets in the Early Phase of 2,4,6-trinitro-1-chlorobenzene (TNCB)-induced Dermatitis in Mice. **Acta Histochem Cytochem** 47 (2), 67-74, 2014.
2. Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, Kodama M, Kabata H, Miyata J, Tanaka K, Fukunaga K, Sayama K, Oguma T, Kimura T, Amagai M, Betsuyaku T, Asano K: Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. **Allergol Int** 63 (Suppl 1), 13-22, 2014.
3. Tamagawa-Mineoka R, Okuzawa Y, Masuda K, Katoh N: Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. **J Am Acad Dermatol** 70 (5), 882-888, 2014.
4. Asai J, Harada Y, Beika M, Takenaka H, Katoh N, Takamatsu T: Photodynamic diagnosis of metastatic lymph nodes using 5-aminolevulinic acid in mouse squamous cell carcinoma. **J Dermatol Sci** 74 (2), 171-173, 2014.
5. Harada-Hada K, Harada K, Kato F, Hisatsune J, Tanida I, Ogawa M, Asano S, Sugai M, Hirata M, Kanematsu T: Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of Staphylococcus aureus infecting mouse embryonic fibroblasts. **PLoS One** 9 (5), e98285, 2014.
6. Sato'o Y, Omoe K, Naito I, Ono HK, Nakane A, Sugai M, Yamagishi N, Hu DL: Molecular epidemiology and identification of a Staphylococcus aureus clone causing food poisoning outbreaks in Japan. **J Clin Microbiol** 52 (7), 2637-2640, 2014.
7. Kan S, Konishi E, Arita T, Ikemoto C, Takenaka H, Yanagisawa A, Katoh N, Asai J: Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts aggressive behavior in melanoma. **J Cutan Pathol** 41 (7), 561-567, 2014.
8. 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** 134 (4), 824-830, 2014.
9. Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, Nomura T, Shimizu H, Kouyama K, Ebihara T, Nagao K, Amagai M: Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol** 134 (4), 856-864, 2014.
10. Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, Takeuchi S, Nakahara T, Uchi H, Hirota T, Tamari M, Shimizu N, Ebihara T, Amagai M, 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. **J Dermatol Sci** 76 (1), 10-15, 2014.
11. Matsumoto K, Saito H: Eczematous sensitization, a novel pathway for allergic sensitization, can occur in an early stage of eczema. **Journal of Allergy and Clinical Immunology** 134 (4), 865-866, 2014.
12. 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, Ebihara T, Amagai M, 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. **J Dermatol Sci** 76 (2), 149-160, 2014.
13. Hagiya H, Hisatsune J, Kojima T, Shiota S, Naito H, Hagioka S, Morimoto N, Otsuka F, Sugai M: Comprehensive analysis of systemically disseminated ST8/non-USA300 type community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. **Intern Med** 53 (8), 907-912, 2014.
14. Kayama S, Shigemoto N, Shimizu W, Kuwahara R, Ikeda M, Ikebe K, Maeda K, Hisatsune J, Ohge H, Sugai M: Tripoli metallo-beta-lactamase-I (TMB-1)-producing Acinetobacter spp. with decreased resistance to imipenem in Japan. **Antimicrob Agents Chemother** 58 (4), 2477-2478, 2014.
15. Wada M, Horinaka M, Yamazaki T, Katoh N, Sakai T: The dual RAF/MEK inhibitor CH5126766/RO5126766 may be a potential therapy for RAS-mutated tumor cells. **PLoS One** 9 (11), e113217, 2014.
16. 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** 172 (1), 272-275, 2015.
17. Yokouchi M, Kubo A, Kawasaki H, Yoshida K, Ishii K, Furuse M, Amagai M: Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. **J Dermatol Sci** 77 (1), 28-36, 2015.
  18. Kayama S, Koba Y, Shigemoto N, Kuwahara R, Kakuhama T, Kimura K, Hisatsune J, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M: Imipenem-Susceptible, Meropenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Producing OXA-181 in Japan. **Antimicrob Agents Chemother** 59 (2), 1379-1380, 2015.
  19. 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, Sugai M: Complete Nucleotide Sequence of the IncN Plasmid Encoding IMP-6 and CTX-M-2 from Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan. **Antimicrob Agents Chemother** 59 (2), 1356-1359, 2015.
  20. Nakamura N, Tamagawa-Mineoka R, Ueta M, Kinoshita S, Katoh N: Toll-like receptor 3 increases allergic and irritant contact dermatitis. **J Invest Dermatol** 135 (2), 411-417, 2015.
  21. Kido-Nakahara M, Katoh N, 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. **Acta Derm Venereol** 95 (3), 345-346, 2015.
  22. Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K: Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. **Allergy** 70 (3), 334-337, 2015.
  23. Matsui T, Amagai M: Dissecting the formation, structure, and barrier function of the stratum corneum. **Int Immunol** (epub, doi: 10.1093/intimm/dxv013), 2015.
- 《日本語論文》
1. 加藤則人: 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.
  2. 加藤則人: 皮膚疾患のQOL評価. **MB Derma**, 216 219-224, 2014.
  3. 佐々木貴史, 天谷雅行: フィラグリン ( filaggrin ) . **分子消化器病**, 11 (2), 88-93, 2014.
  4. 佐々木貴史, 塩濱愛子, 天谷雅行: 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 (第41回総会ポスター賞受賞記念論文掲載号)), 160-165, 2014.
  5. 加藤則人: 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.
  6. 加藤則人: 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.
  7. 加藤則人: 診療に生かしたいアトピー性皮膚炎の最近の話題. **日本臨床皮膚科医学会雑誌**, 31 (4), 494-496, 2014.
  8. 加藤則人: 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.
  9. 加藤則人: プロアクティブ療法. **MB Derma**, (224), 25-29, 2014.
  10. 加藤則人: 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.
  11. 久保亮治: 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.
  12. 久保亮治: 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.
  13. 久保亮治: 皮膚バリアとタイトジャンクション. **炎症と免疫**, 22 (4), 2014.
  14. 久保亮治: 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.
  15. 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.

< 学会発表 >  
《英語発表》

1. Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, Kodama M, Kabata H, Miyata J, Tanaka K, Fukunaga K, Sayama K, Oguma T, Amagai M, Asano K, Betsuyaku T: Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. **第54回日本呼吸器学会学術講演会**, 大阪, 2014. 4. 25- 27.
2. Atsugi T, Yokouchi M, Ohyama M, Amagai M, Kubo A: Tight junction barriers are functionally organized in hair follicles and sebaceous glands **73rd Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology**, Albuquerque, New Mexico, USA, 2014. 5. 7-10.
3. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M: Mutations in SERPINB7, encoding a serine protease inhibitor, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis **73rd Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology**, Albuquerque, New Mexico, USA, 2014. 5. 7- 10.
4. Amagai M: How much do we learn from mouse models for human atopic dermatitis? **11th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology**, Heidelberg, Germany, 2014. 6. 11- 14.
5. Hisatsune J, Murakami T, Tatsukawa N, Hayashi I, Sugai M: Skip, a cell wall protein of *S. aureus* for biphasic skin adhesion strategies. **16th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections (ISSSI)**, Chicago, USA, 2014. 8. 26- 29.
6. Tatsukawa N, Hisatsune J, Hayashi I, Sugai M: Regulatory mechanism of cell wall protein Skip in *S. aureus*. **16th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections (ISSSI)**, Chicago, USA, 2014. 8. 26- 29.
7. Ohya Y, Horimukai K, Morita K, Niizeki H, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Saito H: A randomized, controlled intervention trial of early emollient use in prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization during infancy. **30th Symposium of the Collegium Internationale allergologicum**, Petersberg, Germany, 2014. 9. 13- 18.
8. Amagai M: Skin barrier dysfunction and atopic dermatitis. **24th International Symposium of Itch**, 東京, 2014. 10. 18.
9. Amagai M: Dissecting function and dysfunction of skin barriers in atopic dermatitis. **The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Osaka, Japan, 2014. 12. 12- 14.
10. Hirano T, Yokouchi M, Atsugi T, Amagai M, Kubo A: Epidermis-specific ablation of claudin-1 in adult mice demonstrates the essential role of a tight junction barrier in skin homeostasis. **The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, 大阪, 2014. 12. 12- 14.
11. Suzuki Y, Kagawa S, Masaki K, Tanosaki T, Fukunaga K, Betsuyaku T, Amagai M, Asano K: Tape stripping of stratum corneum reduces airway eosinophilic inflammation in a murine asthma model. **2015 AAAAI Annual Meeting (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology)**, Houston, Texas, USA, 2015. 2. 20- 24.
12. Katoh N: Similarities and differences between American and Japanese guidelines for the management of atopic dermatitis. **73rd Annual Meeting of The American Academy of Dermatology**, San Francisco, USA, 2015. 3. 20- 24.
13. Amagai M: Skin Barrier Dysfunction and Atopic Dermatitis. **University of Minnesota Department of Dermatology Research Day and Grand Rounds**, Minnesota, USA, 2015. 3. 25.

《日本語発表》

1. 佐々木貴史, 塩濱愛子, 久保亮治, 川崎洋, 山本明美, 工藤純, 天谷雅行: 新規自然発症皮膚炎原因遺伝子Tmem79の同定. **第21回分子皮膚科学フォーラム**, 京都, 2014. 4. 11- 12.
2. 天谷雅行: 皮膚におけるバリア機能とその破綻. **第51回日本臨床分子医学会学術集会**, 東京, 2014. 4. 11- 12.
3. 天谷雅行: 皮膚バリア障害とアトピー性皮膚炎. **千葉県皮膚科医会総会・学術講演会**, 千葉, 2014. 4. 12.
4. 天谷雅行: 天疱瘡とアトピー性皮膚炎. **Advant Seminar Series on Microbiology & Immunology**, 大阪, 2014. 4. 24.
5. 加藤則人: アトピー性皮膚炎の最近の話題. **第30回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会**, 横浜, 2014. 4. 26- 27.

6. 正木克宜, 鈴木雄介, 加川志津子, 加畑宏樹, 福永興巻, 小熊剛, 天谷雅行, 別役智子, 浅野浩一郎: 経皮感作喘息モデルにおけるIL-23の役割. **第26回日本アレルギー学会春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 11.
7. 品原和加子, 亀村典生, 鈴木宏一, 窪田賢司, 木戸博: 抗体固定化チップによる食品中および生体成分中のアレルギー性食物抗原の測定検討. **第26回日本アレルギー学会・春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 13.
8. 木戸博, 亀村典生, 川本典生, 中村亮介, 手島玲子, 深尾敏幸: 臍帯血の抗原特異的低親和性IgE検出と, 生後6, 14ヶ月の高親和性IgEへの変化. **第26回日本アレルギー学会・春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 13.
9. 杉本眞弓, 亀村典生, 鈴木宏一, 窪田賢司, 長尾みづほ, 藤沢隆夫, 木戸博: 高感度定量測定法による, 急速経口免疫療法における抗原特異的免疫グロブリンの検討. **第26回日本アレルギー学会・春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 13.
10. 森田久美子, 堀向健太, 近藤麻伊, 成田雅美, 新関寛徳, 佐合治彦, 大矢幸弘, 斎藤博久: 新生児期からのスキンケアによる乳児アトピー性皮膚炎の発症予防. **第26回日本アレルギー学会・春季臨床大会**, 京都, 2014. 5. 9- 13.
11. 久保亮治: 角層の形成機構と先天性角層バリア破綻疾患. **第113回日本皮膚科学会総会**, 京都, 2014. 5. 30- 6. 1.
12. 加藤則人: アトピー性皮膚炎の治療の目標とゴール. **第113回日本皮膚科学会総会**, 京都市, 2014. 5. 30- 6. 1.
13. 加藤則人: 慢性皮膚疾患の治療のアドヒアランス向上を目指して. **第113回日本皮膚科学会総会**, 京都市, 2014. 5. 30- 6. 1.
14. 佐々木貴史, 古庄憲浩, 塩濱愛子, 竹内聡, 中原剛士, 内博史, 広田朝光, 玉利真由美, 清水信義, 海老原全, 天谷雅行, 古江増隆, 工藤純: 石垣島小児コホート(KIDS)でのFLG機能喪失変異解析及び次世代シーケンサを用いた新規FLG全配列解読法の確立. **第35回日本炎症再生医学会**, 沖縄, 2014. 7. 1- 4.
15. 塩濱愛子, 佐々木貴史, 久保亮治, 川崎洋, 山田健人, 天谷雅行: 新規自然発症皮膚炎原因遺伝子Tmem79ノックアウトマウスの確立. **第35回日本炎症・再生医学会**, 沖縄, 2014. 7. 1- 4.
16. 加藤則人: アトピー性皮膚炎とスキンケア. **第32回日本美容皮膚科学会総会・学術大会**, 浦安市, 2014. 7. 12- 13.
17. 久保亮治: 進化と疾患が教えてくれる皮膚バリア構造の「かたち」と機能. **第41回皮膚かたち研究学会**, 東京, 2014. 7. 26- 27.
18. 木戸博: 高性能タンパクチップの臨床応用: 減感作療法やアレルギー・アトピーの発症予防への応用. **第19回日本ラテックスアレルギー研究会**, 東京, 2014. 7. 27.
19. 久保亮治: 経皮感作とアレルギー疾患. **第16回日本褥瘡学会学術集会**, 名古屋, 2014. 8. 29- 30.
20. 天谷雅行: 皮膚バリア機能とその破綻. **LEGEND/Abcam Seminar**, 東京, 2014. 9. 18.
21. 林光葉, 広田朝光, 佐伯秀久, 中川秀己, 常深祐一郎, 佐藤伸一, 天谷雅行, 古江増隆, 玉利真由美: 日本人の尋常性乾癬およびアトピー性皮膚炎患者における36カ所の乾癬疾患感受性遺伝子部位の解析. **第29回日本乾癬学会学術大会**, 高知, 2014. 9. 19- 20.
22. 塩濱愛子, 佐々木貴史, 久保亮治, 川崎洋, 山田健人, 天谷雅行: 自然発症皮膚炎を起こすTmem79 KO マウスは層板顆粒の分泌異常を示す. **第42回日本臨床免疫学会総会**, 東京, 2014. 9. 25- 27.
23. 川崎洋, 久保亮治, 平野尚茂, 山田健人, 天谷雅行: フィラグリン欠損マウスの角層バリア機能破綻に対する乾燥環境因子の関与. **第42回日本臨床免疫学会総会** 東京, 2014. 9. 25- 27.
24. 加藤則人: 小児アトピー性皮膚炎の治療 - 親とこどもの心を動かすには. **第78回日本皮膚科学会東部支部学術大会**, 青森, 2014. 10. 4- 5.
25. 亀村典生, 川本典生, 中村亮介, 手島玲子, 深尾敏幸, 木戸博: 臍帯血中の抗原特異的Low Affinity IgEの検出と生後High Affinity IgE への変化. **第87回日本生化学会大会** 京都, 2014. 10. 15- 18.
26. 天谷雅行: 皮膚バリアとその破綻. **国立成育医療研究センター 第20回アレルギー臨床懇話会 / 第1回せたたま小児皮膚**



**フォーラム特別合同講演会**, 東京, 2014.  
10. 16.

27. 亀村典生, 川本典生, 中村亮介, 手島玲子, 下条直樹, 深尾敏幸, 木戸博: 新規蛋白チップによる臍帯血特異的 IgE の検出と, 離乳完了期までに見られる IgE 抗体の低親和性から高親和性への変化. **第51回本小児アレルギー学会**, 四日市市, 2014. 11. 8- 9.
28. 加藤則人: 小児アトピー性皮膚炎のアドヒアランスを高めるコミュニケーション. **第51回日本小児アレルギー学会**, 四日市市, 2014. 11. 8- 9.
29. 天谷雅行: 皮膚バリア機能障害とアトピー性皮膚炎. **第10回知っておきたい皮膚疾患研究会**, 盛岡, 2014. 11. 27.
30. 久保亮治: 皮膚バリアの構造と機能を可視化する ~バリア破綻疾患の病態解明へのアプローチ~. **第14回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム**, 東京, 2014. 12. 20.
31. 松井毅: 哺乳類皮膚表皮角質層の機能的進化. **第14回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム**, 東京, 2014. 12. 20.
32. 天谷雅行: イメージング技術により明らかにされた皮膚バリア機構. **免疫疾患イメージングシンポジウム**, 東京, 2015. 2. 12.
33. 天谷雅行: 皮膚バリア破綻とアトピー性皮膚炎. **第47回東京都皮膚科医会学術集会 / 第48回臨床研究会**, 東京, 2015. 3. 7.

## H . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

< 特許取得 >

《国内特許》

1. 出願番号: 特許出願 2012-4752  
出願日: 2012年3月5日  
公開番号: 特許公開 2013-179920  
公開日: 2013年9月12日  
出願人: 学校法人慶應義塾  
発明者: 天谷雅行、佐々木貴史、塩濱愛子、工藤純、久保亮治  
発明の名称: 自然発症皮膚炎の新規原因因子及び皮膚疾患モデル動物

《国際特許》

1. 国際出願番号: PCT/JP2009/002161  
国際出願日: 2009年5月15日  
国際公開番号: W02009/139191  
国際公開日: 2009年11月19日  
出願人: 学校法人慶應義塾  
発明者: 天谷雅行、久保亮治  
発明の名称: アレルギー疾患モデル動物

< 実用新案登録 >

なし