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

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
---------- ?
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**
---------- ?
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**
---------- ?
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
---------- ?
椛島健治 (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**
---------- ?
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**
---------- ?
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ー**
---------- ?
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**
---------- ?
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**
---------- ?
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**
---------- ?
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　---------- ?

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等予防・治療研究事業免疫アレルギー分野)
総括研究者報告書

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≦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、頚部色素沈着、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ΔdblGATA 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

ΔdblGATA 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。ΔdblGATA マウスから骨髄、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-γ (IFN-γ)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 AD21 例（男 5、女 16）、外因性 AD153 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、頚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℃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 マウスと比べると掻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γδT 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(椛島)。HVJ-E と IL12 の組み合わせで脾臓細胞からの interferon-γ (IFN-γ)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、類部色素沈着の合併、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 の関与しる外因性 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。ΔdblGATA 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、ΔdblGATA 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ΔdblGATA 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-γ 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-γ 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 ΔdblGATA 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-γ 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，薬理学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. Acrosyringeal 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. α(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 eddects of topical crotamiton, 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. TGFß/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.
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 γδ 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, Rõõm T, Nagel U. One-way transparency of four-coloured spin-wave excitations in multiferroic materials. ***Nat Commun.*** 2014;5:3203.
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,
17. Suzuki T, Hirakawa S, Shimauchi T, Ito T, Sakabe J, Detmar M, Tokura Y. VEGF-A promotes IL-17A-producing γδ 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.

椛島健治 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, 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.
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 αßT 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. Shimizuhira 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 γδ 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

Jan;133(1):139-46.e1-10.

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 porphyrus 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.
7. 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 tumourigenic 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-□ 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.

烏山 一 Karasuyama H.

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-1ß 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,

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 cereberal 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合分担研究報告書

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

研究分担者　烏山　一
東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　免疫アレルギー学分野　教授

研究要旨
好塩基球はアレルギー病態に関わることが知られているが、どのような好塩基球エフェクター分子がアレルギー炎症の誘導・制御に寄与しているのかはよくわかっていなかった。本研究では、アトピー性皮膚炎のマウスモデルである IgE 依存性皮膚慢性アレルギー炎症（IgE-CAI）において、活性化好塩基球が分泌するプロテアーゼが炎症誘導に寄与していることを明らかにした。一方、好塩基球由来の IL-4 は、皮膚組織に浸潤した炎症性単球が作用することで、M2 マクロファージ生成を誘導して炎症を終焉に向かわせることが判明した。また、転写因子 GATA-1 が好塩基球の発生・機能に重要な役割を果たしており、好塩基球欠損マウスとして汎用されているΔdblGATA マウスでは好酸球だけでなく好塩基球の異常も存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

私たちは、これまでの研究で、生体内で好塩基球がマスト細胞とは明らかに異なる機能を担っていることを明らかにしてきた。しかし、その機能の違いが何に起因するのかは不明であった。そこで、本研究では、マスト細胞に比べて好塩基球に選択的に発現している分子として、セリン・プロテアーゼ mMCP-8 とサイトカイン IL-4 に注目して、アレルギー炎症反応における役割を解析した。また、好塩基球とマスト細胞の発生・分化の経路分岐に関わる分子として転写因子 GATA ファミリーに注目して、解析を進めた。

B. 研究方法

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。

IgE-CAI 皮膚病変部に浸潤・集積している細胞の種類を Flow cytometry で解析した。ケモカイン受容体 CCR2 を欠損するマウスにおいて IgE-CAI を誘導し、炎症の程度、浸潤細胞の種類を調べた。CCR2 欠損マウスに、野生型マウス由来の細胞を移入し、炎症の程度、浸潤細胞の変化を調べた。

ΔdblGATA マウスから骨髄、脾臓、末梢血を採取し、好塩基球・好塩基球前駆細胞の数ならびに機能を野生型マウスと比較検討した。

（倫理面への配慮）動物実験はすべて東京医科歯科大学動物実験指針に則り、実験動物委員会の承認を得ておこなった。

C. 結果

mMCP-8 を皮内投与した予備実験では、明確な血管透過性亢進は認められなかったが、好中球を主とした細胞浸潤をともなう皮膚腫脹が観察された。

IgE-CAI 皮膚病変部において IgE とアレルゲンによって活性化された好塩基球から分泌された IL-4 が、浸潤してきた炎症性単球に作用して M2 マクロファージへと分化誘導すること、この炎症性単球の M2 への分化が抗炎症作用発揮には必須であることが明らかとなった。

ΔdblGATA マウスを解析したところ、好酸球の欠損だけではなく好塩基球の減少がみとられ、*in vitro* での好塩基球生成も低下しており、IgE とアレルゲンの刺

激によって誘導される好塩基球の脱顆粒ならびにサイトカイン産生も低下していた。

D. 考察

好塩基球に選択的に発現している mMCP-8 が炎症惹起分子として機能している可能性が強く示唆された。

炎症性単球が末梢組織に浸潤すると炎症性の１型マクロファージ（M1）に分化することは、これまでよく知られていたが、本研究では好塩基球由来の IL-4 の作用によって炎症性単球が M2 マクロファージに分化するという新事実が明らかとなった。

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、ΔdblGATA 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。

E. 結論

好塩基球は、マスト細胞とは異なるエフェクター分子を使ってアレルギー炎症の誘導・制御に寄与していることが明らかとなった。これらの分子を標的とした新規アレルギー治療法開発が期待される。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M.: Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction. ***J. Dermatol. Sci***. 67: 181-189, 2012.
6. 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.
7. 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***. 190: 539-548, 2013.
8. 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 an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. ***Immunity*** 38: 570-580, 2013.

9. Ramadan, A., Pham, Van L., Machavoine, F., Dietrich, C., Alkan, M., Karasuyama, H., Schneider, E., Dy, M., Thieblemont, N.: Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation. ***Allergy*** 68: 732-738, 2013.
10. Torrero, M.N., Morris, C.P., Mitre, B.K., Hübner, M.P., Mueller, E., Karasuyama, H., and Mitre, E.: Basophils help establish protective immunity induced by irradiated larval vaccination for filariasis. ***Vaccine*** 31: 3675-3682, 2013.
11. Reber, L.L., Marichal, T., Mukai, K., Roers, A., Hartmann, K., Karasuyama, H., Nadeau, K.C., Tsai, M., and Galli, S.J.: Selective ablation of mast cells or basophils reduces peanut-induced anaphylaxis in mice. ***J. Allergy Clin. Immunol***. 132: 881-888, 2013.
12. Noti, M., Tait Wojno, E.D., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Giacomin, P.R., Nair, M.G., Benitez, A.J., Ruymann, K.R., Muir, A.B., Hill, D.A., Chikwava, K.R., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.J., Alex, A., Zhou, C., Yearley, J.H., Menard-Katcher, P., Kubo, M., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Comeau, M.R., Brown-Whitehorn, T., de Waal Malefyt, R., Sleiman, P.M., Hakonarson, H., Cianferoni, A., Falk, G.W., Wang, M-L., Spergel, J.M., and Artis, D.: TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. ***Nat. Med***. 19: 1005-1013, 2013.
13. Anyan, W.K., Seki, T., Kumagai, T., Obata-Ninomiya, K., Furushima-Shimogawara, R., Kwansa-Bentum, B., Akao, N., Bosompem, K.M., Boakye, D.A., Wilson, M.D., Karasuyama, H., and Ohta, N.: Basophil depletion downregulates Schistosoma mansoni egg-induced granuloma formation. ***Parasitol. Int***. 62: 508-513, 2013.
14. Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Tsutsui, H., Nei, Y., Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., Ohta, N., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.: The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. ***J. Exp. Med***. 210: 2583-2595, 2013.
15. Nei, Y., Obata-Ninomiya, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K, Miyasaka, M., Matsumoto, K., Nakae, S., Kanuka, H., Inase, N., and Karasuyama, H.: GATA-1 regulates the generation and function of basophils. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*** 110: 18620-18625, 2013.
16. Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Michea, P., Karasuyama, H., Chan, S., Soumelis, V., and Li, M.: Skin TSLP initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. ***Nat. Commun***. 4:2847, 2013.
17. 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***. 44: 1823-1834, 2014.
18. Morshed, M., Hlushchuk, R., Simon, D., Walls, A.F., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Djonov, V., Eggel, A., Kaufmann, T., Simon, H-U, and Yousefi, S.: NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils. ***J. Immunol***. 192: 5314-5323, 2014.
19. Reber, L., Marichal, T., Sokolove, J., Starkl, P., Gaudenzio, N., Iwakura, Y., Karasuyama, H., Schwartz, L.B., Robinson, W.H., Tsai, M., and Galli, S.J.: Mast cell-derived IL-1β contributes to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice. ***Arthritis Rheum***. 66: 2881-2891, 2014..

20. Karasuyama, H., and Yamanishi, Y.: Basophils have emerged as a key player in immunity. ***Curr. Opin. Immunol***. 31: 1-7, 2014.
21. Tsai, S.H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada Y., Takeda A., Yoshikawa, S., Obata-Ninomiya, K., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H., and Takeda, K.: The ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells. ***Immunity*** 42: 279-293, 2015.
22. **江川真由美、烏山一：「好塩基球研究のアップデート」実験医学** 30(6)：905-911, 2012
23. **壱岐美紗子、烏山 一：「好塩基球研究の進展」特集「自然免疫** Update**-研究最前線」 医学のあゆみ** 243(1): 78-83, 2012
24. **烏山 一：「免疫系における好塩基球の重要性」免疫学** Update **–分子病態の解明と治療への展開 南山堂** pp46-51, 2012
25. **吉川 宗一郎、烏山 一：「好塩基球とアレルギー」 アレルギー** 62(7)：797-804, 2013.
26. **壹岐美紗子、烏山 一：「好塩基球による慢性アレルギー炎症の誘導機構」炎症と免疫** 21 (6): 78-82, 2013.
27. **江川真由美、烏山 一：「好塩基球とマクロファージによるアレルギー炎症の鎮静化」別冊** BIO Clinica **慢性炎症と疾患** 2 (2): 63-68, 2013
28. **烏山 一：炎症の抑制・終焉機構「序」 炎症と免疫** 22 (2): 71, 2014
29. **二宮（小畑）一茂、筒井英充、烏山 一：消化管寄生虫感染防御免疫応答における好塩基球の新たな役割 感染・炎症・免疫** 44(1): 30-39, 2014
30. **烏山 一：好塩基球の光と影「はじめに」 医学のあゆみ** 250(12): 1079, 2014
31. **太田卓哉、吉川宗一郎、烏山 一：マダニ感染防御と好塩基球 医学のあゆみ** 250(12): 1114-1118, 2014
32. **三宅健介、烏山 一：最近明らかになってきた好塩基球の役割 臨床免疫・アレルギー科** 63 (2): 164-169, 2015

2. **学会発表**

1. Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in immunity: a neglected minority gains new respect. The 2012 Spring Conference of the Korean Association of Immunologists, Seoul, Korea. 2012.04.13.
2. Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in protective and pathological immune responses. Innovation Summit Tokyo 2012-Chronic Inflammation and Autoimmune Diseases. Tokyo, 2012.04.18.
3. **烏山 一：特別講演「アレルギーならびに生体防**御における好塩基球の新たな役割～山椒は小粒**でもぴりりと辛い」第24回アレルギー学会春季臨床大会 大阪** 2012.05.12.
4. Karasuyama, H.: The role of basophils revisited. EAACI Congress 2012. Geneva, Switzerland, 2011.06.17.
5. **烏山 一：「皮膚のアレルギー炎症ならびに寄生虫感染症における好塩基球の役割」第** 42 **回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 軽井沢** 2012.07.14.
6. **烏山 一：「アレルギー疾患ならびに寄生虫感染**症における好塩基球の役割～山椒は小粒でもぴ**りりと辛い」第51回日本鼻科学学会 幕張** 2012.09.27.
7. Karasuyama, H.: Critical roles for basophils in allergy and protective immunity as revealed by the basophil-engineered mice. 29th Symposium CIA. Jeju, Korea, 2012. 10.19.
8. **烏山 一：教育講演「アレルギー疾患ならびに生**体防御における好塩基球の役割～日陰者が一気**に檜舞台に」第74回日本血液学会学術集会**. 2012. 10.21.
9. **烏山 一：特別講演「アレルギーならびに生体防**御における好塩基球の新たな役割～日陰者が一**気に檜舞台に」第76回小児アレルギー同好会** 2012.11.10.

10. **烏山　一：教育講演「新たな脚光を浴びる好塩基球～山椒は小粒でもぴりりと辛い」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会** 2012.11.30.
11. Karasuyama, H.: Emerging roles for basophils in immunity: a neglected minority gains new respect. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium. Fukuoka, 2012. 12.04.
12. Karasuyama, H.: Non-redundant roles of basophils in immunity. EAACI-WAO Congress, Milan, Italy. 2013.06.23.
13. **烏山　一：特別講演「アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割～山椒は小粒でもぴりりと辛い」第34回ゲノム創薬フォーラム 東京** 2013.07.25.
14. Karasuyama, H.: Role of basophils in allergic responses and protective immunity. German-Japan Immunology Seminar. Shizuoka, Japan, 2013.12.08.Karasuyama, H.: Non-redundant roles of basophils in immunity-a neglected minority gains new respect. The 24th Congress of Interasma Japan/North Asia. Nagoya, 2014.07.19.
15. Karasuyama, H.: Basophils have emerged as a key player in immunity. Cold Spring Harbor Asia Conference "Frontiers of Immunology in Health & Diseases" Suzhou, China, 2014.09.04
16. Karasuyama, H.: Basophils have emerged as a key player in immunity. **第24回九州大学生体防御医学研究所国際シンポジウム　福岡** 2014.11.08
17. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in allergy and protective immunity. Medical Research Institute 40th Anniversary Symposium. Tokyo 2014.11.28
18. Karasuyama, H.: Non-redundant roles for basophils in allergy and protective immunity. British Society for Immunology Congress 2014. Briton, UK, 2014.11.02
19. Karasuyama, H.: Non-redundant roles of basophils in Th2-type protective immunity and allergy. Cell Symposium "The multifaceted roles of type 2 immunity" Bruges, Belgium 2014.12.11.
20. **烏山　一：教育講演「アレルギーに関連する新規の免疫細胞～ILC2 細胞と好塩基球を中心として～」第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 京都** 2014.05.10
21. **烏山　一：アレルギーならびに生体防御における好塩基球の役割　第 79 回インターフェロン・サイトカイン学会　札幌**　2014.06.19
22. **烏山　一：アレルギー疾患ならびに生体防御における好塩基球の新たな役割　第 41 回本郷呼吸器研究会　東京**　2014.06.24
23. **烏山　一：教育講演「アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御」第 42 回日本臨床免疫学会　東京**　2014.09.25
24. **烏山　一：アレルギーならびに生体防御における好塩基球の新たな役割 日本眼科アレルギー研究会 東京**　2014.10.04
25. **烏山　一：生体内での好塩基球の役割解明とアレルギー治療への応用**　CREST「免疫機構」第三回公開シンポジウム　**東京**　2014.10.08
26. **烏山　一：アレルギー発症における好塩基球の役割とその制御　第 74 回臨床アレルギー研究会 東京** 2014.11.01
27. **烏山**　一：好塩基球研究のめざましい進展～日陰者がいっきに檜舞台に躍り出た！ **第 78 回日本皮膚科学会東京支部学術大会　東京** 2015.02.21

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

無し。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服　研究事業）
総合研究報告書

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

研究分担者　安東嗣修　富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学　准教授
研究協力者　中林　数馬　富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学　大学院生
羽座沙都美　富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学　大学院生
辻井　謙一郎　富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学　大学院生
倉石　泰　富山大学大学院医学薬学研究部応用薬理学　教授
烏山　一　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー分野　教授

研究要旨　自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデル（NC マウス）を用い、自発的な痒み反応への好塩基球の関与と痒み発生機序に関して検討した。皮膚炎マウスの皮膚では、好塩基球数の増加が観察され、さらに、好塩基球除去抗体 Ba103 の投与により、皮膚炎マウスの自発的痒み反応が抑制された。これらのことから、皮膚炎マウスの自発的掻き動作に好塩基球が関与することが明らかとなった。好塩基球からは、セリンプロテアーゼの mMCP-11 が遊離されることが知られている。mMCP-11 のマウスへの皮内注射に痒み反応が生じ、この行動はプロテアーゼ活性化受容体 2（PAR_2）の中和抗体により抑制された。また、皮膚炎マウスでは、表皮の剥離に関与しているセリンプロテアーゼ kallikrein 5（KLK5）の発現と酵素活性が増加していた。KLK5 のマウスへの皮内注射により痒み反応が誘発され、さらに、PAR_2 拮抗薬で抑制された。KLK5 の免疫活性は、表皮ケラチノサイトに加え、好塩基球にも認められた。皮膚炎マウス皮膚において、内因性 KLK5 の阻害因子 Lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI)の発現が減少していた。以上の結果より、自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデルの痒み反応には、好塩基球が一部関与しており、好塩基球より遊離されるセリンプロテアーゼ（mMCP-11 など）が PAR_2 を介して痒み反応を起こしていることが示唆される。

A．研究目的

アトピー性皮膚炎は、難治性の瘙痒（「痒み」）を伴う慢性瘙痒皮膚疾患である。本疾患における痒みには、従来痒みの第一選択薬である抗ヒスタミン薬が無効である場合が多く、有用な治療薬が無い為そのコントロールは困難を極めている。

新規鎮痒薬の開発や治療戦略を立てる上で、アトピー性皮膚炎の痒みの発生機序を理解する必要があるが、未だ、その発生機序の詳細は明らかにされていない。

ところで、近年、好塩基球が様々なアレルギー疾患の発生に関与していること、また、アトピー性皮膚炎患者皮膚で増加していることが報告されてきた。そこで、本研究では、アトピー性皮膚炎の痒みへの好塩基球の関与と好塩基球を介した痒みの発生機序に関して、自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデルを用いて検討した。

B．研究方法

1) 実験動物

実験には、雄性自然発症アトピー性皮膚炎マウスモデル（NC マウス）を用いた。NC マウスは、specific pathogen free（SPF）環境下で飼育した場合は、皮膚炎の発症は認められない健常状態を維持する。一方、微生物等制御されていない conventional 環境下で飼育した場合は、アトピー様の皮膚炎と自発的掻き動作を示すようになる。

2) 行動実験

マウスを行動撮影ケージ（13×9×40 cm/セル）に少なくとも 1 時間放置し、馴化した。その後、無人環境下にビデオカメラでその後の行動を撮影した。行動評価は、ビデオの再生により、後肢による全身或いは一部の実験では吻側背部への掻き動作数をカウントした。マウスは、1 秒間に数回掻くので、足を挙げてから降ろすまでの一連の動作を掻き動作の 1 回としてカウントした。

3) 免疫組織化学染色

マウス皮膚凍結切片を作製し、1 次抗体として TUG8 抗体（好塩基球検出抗体)、mMCP-7 抗体（マスト細胞検出用抗体)、及び KLK5 抗体を用い、2 次抗体として蛍光標識した抗体を用いて染色した。その後、共焦点レーザー顕微鏡で蛍光シグナルを観察した。

4) リアルタイム PCR

除毛したマウス皮膚より TRIzol 試薬を用いて total RNA を抽出し、DNase I 処理を行った。この total RNA を用い、KLK5 に特異的なプライマーを用いてリアルタイム PCR を行った。

5) ウエスタンブロッティング

除毛した吻側背部皮膚よりタンパク質を抽出し、抗 Lympho-epithelial Kazal-type inhibitor (LEKTI)抗体を用い、ウエスタンブロッティングを行った。

6) KLK5 の活性

皮膚における KLK5 の酵素活性は、特異的基質である、Bz-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilide を用い、切断され遊離した p-nitroanilide を 420nm の吸光度を測定することで評価した。

C．研究結果

1) 皮膚炎マウス皮膚におけるマスト細胞及び好塩基球数

皮膚炎マウス皮膚では、健常マウス皮膚と比べ、マスト細胞は約 3 倍、好塩基球は約 60 倍増加していた。

2) 皮膚炎マウスの自発的掻き動作に対する好塩基球除去抗体 Ba103 の効果

Ba103 及びコントロール抗体の尾静脈単回注射により、皮膚炎マウスの自発的掻き動作が減少した。Ba103 抗体処置マウス皮膚では、マスト細胞数に影響することなく好塩基球数を減少していた。

3) 健常マウスへの mMCP-11 皮内注射による掻き動作

予め除毛しておいた健常マウスへ mMCP-11 を皮内注射すると掻き動作が惹起され、熱処理した mMCP-11 の皮内注射では掻き動作は溶媒注射群と同程度であった。また、mMCP-11 誘発痒み反応は、プロテアーゼ活性化受容体 2（PAR2）の中和抗体の処置により抑制された。

4) 皮膚炎マウス皮膚における KLK5 mRNA の発現と酵素活性

KLK5mRNA の発現は、皮膚炎マウス皮膚において、健常マウス皮膚に比べ有意に増加していた。また、皮膚炎マウスの皮膚において、KLK5 の酵素活性も増加していた。KLK5 の酵素活性は、セリンプロテアーゼ阻害薬ナファモスタットメシル

酸塩で抑制された。

5）皮膚炎マウス皮膚における LEKTI の発現

LEKTI 発現は、皮膚炎マウス皮膚において、健常マウス皮膚に比べ減少していた。

6）皮膚炎マウス皮膚における KLK5 の発現分布

KLK5 の免疫活性は、主に表皮ケラチノサイトに認められ、さらに、皮膚内浸潤細胞にも求められた。真皮に認められた KLK5 免疫活性細胞の一部が TUG8 免疫活性を示す好塩基球であった。

D．考察

自然発症アトピー性皮膚炎マウスでは、健常マウスと比べ、皮膚でのマスト細胞数の増加に加え、好塩基球も増加していた。皮膚炎マウス皮膚での好塩基球数は、健常マウスの皮膚と比べ 60 倍多かった。さらに、皮膚炎マウスへの好塩基球除去抗体の処置により皮膚でのマスト細胞数に影響することなく、好塩基球数を減少させ、痒み反応も減少させた。これらの結果より、皮膚炎マウスの痒み反応に好塩基球が関与することが示唆される。

好塩基球からは、IL-4、IL-13 等のサイトカイン、ヒスタミン、mMCP-11 等のプロテアーゼ等が産生遊離される。今回使用したマウスは、ヒスタミンの皮内注射により痒み反応は惹起されない。また、皮膚炎マウスの自発的痒み反応においても抗ヒスタミン薬が無効である。これまでの研究から IL-4、IL-13 の皮内注射では痒み反応は認められない。そこで、皮膚炎マウスの自発的掻き動作が PAR2 の中和抗体やセリンプロテアーゼによって抑制されることから、好塩基球から遊離される mMCP-11 に着目した。mMCP-11 の皮内注射により痒み反応が惹起され、この反応は PAR_2 の中和抗体によって抑制された。したがって、mMCP-11 が好塩基球を介した皮膚炎マウスの自発的痒み反応に一部関与することが示唆される。

皮膚炎マウス皮膚では、表皮のバリア破壊が認められる。皮膚の角質の剥離には、KLK5 が関与することが報告され、KLK5 のトンスジェックマウスではアトピー様の皮膚炎が惹起されることが知られている。KLK5 もセリンプロテアーゼあるため、KLK5 が皮膚炎マウスの痒み反応に関与しているか調べた。皮膚炎マウス皮膚で KLK5 の発現や酵素活性の増加が認められ、KLK5 自身の皮内注射により痒み反応が惹起された。この行動は PAR_2 拮抗薬で抑制された。KLK5 は、これまでに PAR_2 を活性化することが報告されている。以上のことから、KLK5 が皮膚炎マウスの痒み反応に関与し、PAR_2 を介した反応系で痒みが発生することが示唆される。ところで、KLK5 の活性は、内因性の阻害因子である LEKTI によって制御されている。皮膚炎マウス皮膚では、LEKTI の発現は、健常マウスと比べ減少していた。したがって、皮膚炎マウスの KLK5 の活性化機構の一部に LEKTI の発現減少が関係しているかもしれない。また、KLK5 は表皮での発現が知られているが、皮膚炎マウス皮膚での免疫組織学染色により、好塩基球にも KLK5 の免疫活性が認められた。今後詳細な検討は必要であるが、好塩基球も KLK5 の発生源であるかもしれない。

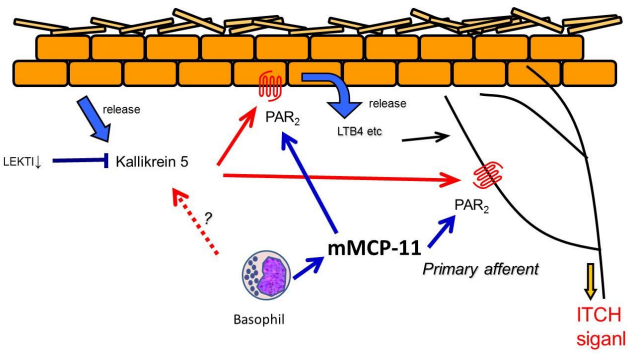


図　本研究成果から想定される好塩基球を介したアトピー性皮膚炎の痒みの発生機序

E．結論

アトピー様皮膚炎マウスの自発的痒み反応は、好塩基球が一部関与し、好塩基球から遊離される

mMCP-11 等のセリンプロテアーゼを介して痒みが発生している可能性が示唆される。したがって、セリンプロテアーゼ阻害薬或いは PAR_2 拮抗薬が新たな痒みの治療薬になりうるかもしれない。

G．研究発表

1.論文発表

1) **Andoh T,** Yoshida T, Lee JB, Kuraishi Y. Cathepsin E induces itch-related response through the production of endothelin-1 in mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 686: 16-21, 2012.
2) **Andoh T,** Takayama Y, Yamakoshi T, Lee JB, Sano A., Shimizu T., Kuraishi Y. Involvement of serine protease and proteinase-activated receptor 2 in dermatophyte-associated itch in mice. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 343: 91-96, 2012.
3) **安東嗣修**，倉石　泰：温清飲による痒みの抑制機序．phil 漢方　40: 26-28, 2012.
4) Yamakoshi T, **Andoh T**, Makino T, Kuraishi Y, Shimizu T. Clinical and histopathological features of itch in alopecia areata patients. ***Acta Derma. Venereol.*** 93: 575-576, 2013.
5) Inami Y, **Andoh T**, Kuraishi Y. Prevention of topical surfactant-induced itch-related responses by chlorogenic Acid through the inhibition of increased histamine production in the epidermis. ***J. Pharmacol. Sci.*** 121: 242-245, 2013.
6) Yamakoshi T, **Andoh T**, Makino T, Kuraishi Y, Shimizu T. Clinical and histopathological features of itch in alopecia areata patients. ***Acta Derma. Venereol.*** 93: 575-576, 2013.
7) Sasaki A, Adhikari S, **Andoh T**, Kuraishi Y. BB2 receptor-expressing spinal neurons transmit herpes-associated itch by BB2 receptor-independent signaling. ***Neuroreport*** 24: 652-656, 2013.
8) **Andoh T**, Gotoh Y, Kuraishi Y. Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord. ***J. Pharmacol. Sci.*** 123: 199-202, 2013.
9) **安東嗣修**：内因性起痒物質と発痛物質．***ペインクリニック***　34: 467-473, 2013.
10) 井浪義博，**安東嗣修**，佐々木淳，倉石泰：界面活性剤によって誘発される痒みとクロロゲン酸の鎮痒効果．***アレルギーの臨床*** 446: 754-756, 2013.
11) **Andoh T**, Yoshida T, Kuraishi Y. Topical E6005, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates spontaneous itch-related responses in mice with chronic atopy-like dermatitis. ***Exp. Dermatol.*** 23: 359-361, 2014.
12) **Andoh T**, Takayama Y, Kuraishi Y. Involvement of leukotriene B_4 in dermatophyte-related itch in mice. ***Pharmacol. Rep.*** 66: 699-703, 2014.
13) Inami Y, Sasaki A, **Andoh T**, Kuraishi Y. Surfactant-induced chronic pruritus: Role of L-histidine decarboxylase expression and histamine production in epidermis. ***Acta Derm. Venereol***. 94: 645-650, 2014.
14) **Andoh T**, Kuraishi Y. Antipruritic mechanisms of topical E6005, a phosphodiesterase 4 inhibitor: Inhibition of responses to proteinase-activated receptor 2 stimulation mediated by increase in intracellular cyclic AMP. ***J. Dermatol. Sci.*** 76: 206-213, 2014.
15) **安東嗣修**：かゆみ解析の動物モデル．***MB. Derma.*** 214：6-11, 2014.

2.学会発表

1) **安東嗣修**，桑園　崇，倉石泰：マウスおけるガストリン遊離ペプチド誘発の痒みへのマスト細胞の関与．第 85 回日本薬理学会年会，2012，3，14-16，京都.
2) 吉田哲郎，**安東嗣修**，倉石泰：マウスおいてカテプシン E がエンドセリン-1 を介して痒み関連反応を誘発する．第 85 回日本薬理学会年会，2012，3，14-16，京都.
3) 歌　大介，後藤義一，**安東嗣修**，倉石　泰，井本敬二，古江秀昌：In vivo パッチクランプ記録法を用いた成熟ラット脊髄後角ニューロンにおける興奮性シナプス伝達．第 89 回日本生理学会大会．2012，3，29-31，長野.
4) **安東嗣修**：どうしても止めたい「かゆみ」。でも「かゆみ」ってどうやって起こるの？平成 24 年度富山大学　富山駅前サテライト公開講座．2012，5，19，富山.
5) **Andoh T,** Harada A, Kuraishi Y. Interleukin-31-induced pruritus: involvement of leukotriene B_4 released from epidermal keratinocytes in mice. 42nd Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, 2012, 9, 19-22, Venice, Italy.
6) 高山祐輔，**安東嗣修**，倉石　泰：Keratin 分解酵素 keratinase の proteinase-activated receptor-2 を介した痒み誘発機序．第 63 回日本薬理学会北部会，2012，9，14，新潟.
7) **安東嗣修**，倉石　泰：ホスホジエステラーゼ４阻害薬 E6005 はマウスの痒み関連反応を抑制する．第 22 回国際痒みシンポジウム，2012，10，6，東京.
8) 佐々木淳，アディカリスバース，**安東嗣修**，倉石泰：マウス帯状疱疹性掻痒の薬理学的特徴．第 22 回国際痒みシンポジウム，2012，10，6，東京.
9) **Andoh T,** Kuraishi Y. Inhibitory effects of a phosphodiesterase 4 inhibitor (E6005) on itch-related behavior and cutaneous nerve activity in mice. The 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2012, 10, 13-17, New Orleans, USA.
10) Uta D, **Andoh T,** Imoto K. Furue H. In vivo puritic synaptic responses elicited by cutaneous 5-HT application in the superficial spinal dorsal horn of adult rats. The 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2012, 10, 13-17, New Orleans, USA.
11) **安東嗣修**，高山祐輔，倉石　泰：皮膚糸状菌抽出物誘発掻痒反応へのアラキドン酸代謝産物 leukotriene B_4 の関与．第 86 回日本薬理学会年会，2013，3，21-23，福岡.
12) Bahar MA, **Andoh T**, Kuraishi Y. Mechanisms of Breast Cancer-Induced Itch. The 3rd International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Sciences, 2013, 6, 18-19, Yogyakarta, Indonesia.
13) 歌　大介，**安東嗣修**，倉石泰，井本敬二，古江秀昌：痒み求心性入力を受けるラット脊髄後角細胞の in vivo 発火パターン解析．第 36 回日本神経科学大会，2013，6，20-23，京都.
14) **安東嗣修**：動物を用いた痒み研究と和漢薬．第 18 回和漢医薬学総合研究所夏季セミナー，2013，8，22，富山.
15) 井浪義博，**安東嗣修**，佐々木淳，倉石泰：アニオン性界面活性剤ラウリン酸ナトリウム誘発の急性痒み反応に対するクロロゲン酸の効果．第 30 回和漢医薬学会学術大会，2013，8，31-9，1，金沢.
16) 髙橋遼平，**安東嗣修**，宮本隆行，倉石　泰：乾燥性皮膚掻痒症マウスの表皮ケラチノサイトにおける choline acetyltranferase の発現誘導．第 64 回日本薬理学会北部会，2013，9，13，旭川.

17) **真野陽介，<u>安東嗣修</u>，二宮（小畑）一茂，烏山　一，倉石　泰：蚊アレルギーの痒みにおける好塩基球の関与とプロテアーゼを介した痒みの発生機序. 第 64 回日本薬理学会北部会,** 2013，9，13，**旭川**.

18) **<u>Andoh　T</u>**, Suzuki K, Kuraishi Y. Pharmacological characterization of a surgically induced mouse model of cholestatic pruritus. 7th World Congress on Itch. 2013, 9, 21-23, Boston, USA.

19) Inami Y, **<u>Andoh T</u>**, Sasaki A, Kuraishi Y. Involvement of keratinocyte-produced histamine in acute and chronic itch-related behaviors induced by topical application fo anionic surfactants in mice. 7th World Congress on Itch. 2013, 9, 21-23, Boston, USA.

20) **<u>安東嗣修</u>，本間あずさ，近藤詠子，倉石　泰：マウスにおける眼アレルギーによる痒み反応へのマスト細胞由来セリンプロテアーゼの関与．第 23 回国際痒みシンポジウム，**2013，10，26，**大阪.**

21) Shimizu K, **<u>Andoh T</u>**, Yoshihisa Y, Shimizu T. The histamine release from epidermal keratinocytes is involved in α-melanocyte-stimulating hormone-induced itching in mice. The 44th Annual ESDR (European Society for Dermatological Researchthe) meeting; 2014 Spe 10-13; Copenhagen, Denmark.

22) Yoshihisa Y, **<u>Andoh　T</u>**, Matsunaga K, Shimizu T. Efficacy of astaxanthin in a murine model of atopic dermatitis. The 44th Annual ESDR (European Society for Dermatological Researchthe) meeting; 2014 Spe 10-13; Copenhagen, Denmark.

23) Uta D, **<u>Andoh　T</u>**, Kuraishi Y, Imoto K, Furue H. Firing pattern of spinal dorsal horn neurons receiving pruriceptive afferents in the adult rat spinal cord. The 91th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan ; 2014 Mar 16-18 ; Kagoshima.

24) **<u>Andoh　T</u>**. Proteases and itch. The 87th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society; 2014 Mar 19-21；Sendai**.**

25) Inami Y, **<u>Andoh　T</u>**, Sasaki A, Kuraishi Y. Involvement of epidermal histamine in itch-associated responses induced by repeated sodium dodecyl sulfate in murine skin. The 87th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society; 2014 Mar 19-21；Sendai**.**

26) **井浪義博，<u>安東嗣修</u>，倉石　泰．アニオン性界面活性剤誘発の急性そう痒には水溶液のアルカリ性よりも皮膚表面 pH のアルカリ化が関与．日本薬学会第 134 年会．**2014 Mar 27-30**；熊本.**

27) **<u>安東嗣修</u>，高橋遼平，倉石　泰．マウスにおける乾皮症の痒みへの** proteinase-activated receptor 2 **の関与．第 10 回加齢皮膚医学研究会**; 2014 Sep 6-7; **富山.**

28) Uta D, **<u>Andoh　T</u>**, Kuraishi Y, Imoto K, Furue H. Electrophysiological analysis of spinal dorsal horn neurons receiving pruriceptive afferents in the adult rat spinal cord. The 37rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society; 2014 Sep 11-13 ; Kanagawa.

29) **中村まり，<u>安東嗣修</u>，佐々木　淳，倉石　泰．マウスにおけるリゾホスファチジン酸の痒み関連動作誘発作用へのマスト細胞の関与．第 65 回日本薬理学会北部会**; 2014 Sep 26-27 ; **福島**.

30) **<u>Andoh T</u>**, Tsujii, Kuraishi Y. Involvement of

kallikrein 5 in spontaneous itch-related responses in mice with atopy-like dermatitis. The 24th International Symposium of Itch; 2014 Oct 18; Tokyo.

31) Uta D, **Andoh T**, Kuraishi Y, Imoto K, Furue H. In vivo spinal excitatory synaptic responses and scratching behaviors evoked by cutaneous 5-HT application. The 24th International Symposium of Itch; 2014 Oct 18; Tokyo.

32) **安東嗣修：痒みの発生機序の最近の知見と鍼治療.（公社）全日本鍼灸学会　第 32 回中部支部学術集会**; 2014 Nov 9; **富山.**

33) **白鳥（林）美穂, 長谷川あゆみ, 豊永穂奈美, 安東嗣修, 倉石　泰, 井上和秀, 津田　誠. 痒み発症における一次求心性神経 P2X3 受容体の関与. 第 67 回日本薬理学会西南部会**; 2014 Nov 23；**北九州**.

34) Yoshihisa Y, **Andoh T**, Matsunaga K, Shimizu T. Therapeutic effect of astaxanthin on atopy-like dermatitis in NC/Nga mice. The 39th Annual meeting of the Japanese Society for Invetigative Dermatology; 2014 Dec 12-14; Osaka.

35) Shimizu K, **Andoh T**, Yoshihisa Y, Shimizu T. The histamine release from epidermal keratinocytes is involved in α-melanocyte-stimulating hormone-induced itching in mice. The 39th Annual meeting of the Japanese Society for Invetigative Dermatology; 2014 Dec 12-14; Osaka.

H.知的財産権の出願・登録状況

特許登録：

（発明の名称）

アレルギー性疾患のバイオマーカーおよびその利用

（発明者）

安東嗣修, 倉石　泰, 中野　祐

（出願人）

国立大学法人富山大学

（登録番号）

5297389 (平 25.6.21)

特許出願：

（発明の名称）

スルホニルを有するフィトスフィンゴシン誘導体

（発明者）

安東嗣修、矢倉隆之、南部寿則、藤原朋也、金田英亨

（出願人）

国立大学法人富山大学

（出願番号）

特願 2014-225684（**平成** 26.11.6）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

総合分担研究報告書

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

研究分担者　椛島　健治　京都大学　医学研究科　皮膚科学　准教授
研究協力者　中島沙恵子　京都大学　医学研究科　皮膚科学　研究員

研究要旨

我々は、アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis:AD）の難治性病変の病態解明を目指し研究を遂行した。具体的には、平成 23 年度は、フィラグリン変異を有するマウスを C57BL/6 マウスへバッククロス（99.9%以上）した。本マウス（FlakyB6 マウス）では、自然発症の皮膚炎、皮膚組織への好酸球や好塩基球および肥満細胞の浸潤、TSLP 発現の上昇、Th2 および Th17 サイトカイン発現の上昇や、血清 IgE 値の上昇を認めた。また、掻破行動を起こしていることも明らかとなり、本マウスの、マウス AD モデルとしての有用性を示した。平成 24 年度は、炎症性サイトカインの一つである IL-17A に着目し、IL-17A 欠損マウス、またこれを前年度作製した FlakyB6 マウスと交配し、フィラグリン欠損下での IL-17A の AD 病態に果たす役割についても解析を行った。その結果、IL-17A はマウス AD モデルにおいて Th2 誘導に促進的に作用した。本成果により、IL-17A の AD の新規治療ターゲットとしての可能性を示唆できた。平成 25 年度は、非侵襲的に皮膚天然保湿因子（Natural moisturizing factor:NMF）を測定しうる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を行った。共焦点ラマン分光装置を用いて、非侵襲的に同一アトピー性皮膚炎患者のステロイド長期外用部位と非外用部位の皮膚における 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。

本研究成果を更に発展させることにより、AD 難治性病変の病態機序解明、さらには病態に基づいたピンポイントな治療が可能になると期待できる。

A. 研究目的

（平成 23 年度）

アトピー性皮膚炎（Atopic dermatitis:AD）の瘙痒の特徴を考える際に、小動物を用いて解析し、その結果をヒトの臨床との整合性を検証するという作業が重要である。そこで、ヒトの病態に近いフィラグリン遺伝子変異によるマウスアトピー性皮膚炎モデルを開発し、そう痒の評価系を形成し、IL-31 などのそう痒誘発分子の影響を検証することを本研究の目的とする。本年度は、フィラグリン遺伝子のみの変異を有するマウスを作製し、免疫学的な解析を実施し、アトピー性皮膚炎モデルとしての可能性を検証する。

（平成 24 年度）

炎症性サイトカインの一つである IL-17A はアトピー性皮膚炎の病態に関与していることが示唆されるが、その詳細なメカニズムは不明であった。

そこで、本研究では AD における IL-17A の果たす役割を、マウス AD モデルおよび IL-17A 欠損マウスを用いて検討することを目的とする。

（平成 25 年度）

フィラグリンは角層内でケラチン繊維から遊離し、アミノ酸にまで分解され、天然保湿因子（Natural Moisturising Factor:NMF）として角層間に放出される。NMF は皮膚バリア機能の維持に重要な役割を果たす。NMF の測定はこれまで、テープストリッピングによる表皮剥離や皮膚生検といった侵襲を伴う方法でしか測定することができず、同一個体・同一部位での評価や経時的な評価は困難であった。そこで本研究では、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を目的とする。

B. 方法

（平成 23 年度）
近年アトピーモデルとして用いられているフィラグリン遺伝子に変異を有する flaky tail マウス (Moniaga CS et al. Am J Pathol.2010) を C57BL/6 マウスでバッククロスし、本マウスの詳細な解析の施行を可能にする。本マウスの免疫学的特徴と痒みの評価を実施する。

（平成 24 年度）
IL-17A 欠損マウスと野生型マウスにマウス AD モデルを適用し、IL-17A の AD 病態に果たす役割を詳細に検討する。マウス AD モデルとしてハプテン反復塗布モデル、およびフィラグリン遺伝子変異を有する Flaky tail マウスを用いる。

（平成 25 年度）
ステロイド長期使用歴のある AD 患者の皮膚と、同一患者でステロイド長期使用していない皮膚の NMF を共焦点ラマン分光装置を用いて測定し、ステロイド長期使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。

具体的には、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。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
（平成 23 年度）
フィラグリン変異を有するマウスを C57BL/6 マウスへバッククロス（99.9%以上）した。本マウスでは、自然発症の皮膚炎、皮膚組織への好酸球や好塩基球および肥満細胞の浸潤、TSLP 発現の上昇、Th2 および Th17 サイトカイン発現の上昇や、血清 IgE 値の上昇を認めた。また、sclabareal を用いた解析により、掻破行動を起こしていることも明らかとなった。

（平成 24 年度）
IL-17A はマウス AD 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。*In vitro* においても IL-17A は Th2 細胞の IL-4 産生ならびに B 細胞の IgE 産生を促進した。また、IL-17A の主な産生細胞は γδT 細胞であった。

（平成 25 年度）
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
AD 難治性病変の病態機序解明を、小動物を用いた解析、さらには実際のヒトサンプルを用いた解析を行い、多角的に解明しようと試みた。AD モデルマウスはこれからも様々な遺伝子改変マウスを交配することにより病態解明のためのツールとして非常に有用である。また、非侵襲的に NMF を測定しうる共焦点ラマン分光装置はさらなる症例の蓄積により、ヒト AD での病態解明の一助となり得ると期待できる。

E .結論
本研究成果を更に発展させることにより、AD 難治性病変の病態機序解明、さらには病態に基づいたピンポイントな治療、ひいては新規治療薬開発が可能になると期待できる。

F．健康危険情報
該当無し

G．研究発表（2012.4～2015.3））
1. 論文発表

1. Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, Miyachi Y. 2012. Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide uptake. J Exp Med 209: 1743-52
2. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. 2012. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. FASEB J 26: 211-8

3. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. PGD2 induces eotaxin-3 via PPARgamma from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. J Allergy Clin Immunol 129: 536-43
4. Nakahigashi K, Otsuka A, Doi H, Tanaka S, Okajima Y, Niizeki H, Hirakiyama A, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Prostaglandin E2 Increase in Pachydermoperiostosis without 15-hydroprostaglandin Dehydrogenase Mutations. Acta Derm Venereol
5. Nakajima S, Igyarto BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K. 2012. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. J Allergy Clin Immunol 129: 1048-55 e6
6. Ono S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. No filaggrin gene mutation in a patient with a combination of atopic dermatitis, alopecia areata and food allergy. Eur J Dermatol
7. Tanizaki H, Ikoma A, Fukuoka M, Miyachi Y, Kabashima K. 2012. Effects of bepotastine and fexofenadine on histamine-induced flare, wheal and itch. Int Arch Allergy Immunol 158: 191-5
8: 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. 2013 Nov 22.
9: Ono S, Nakajima S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Pigmented purpuric dermatitis with high expression levels of serum TARC/CCL17 and epidermal TSLP. Eur J Dermatol. 2013 Oct 30.
10: Sugita K, Ikenouchi-Sugita A, Nakayama Y, Yoshioka H, Nomura T, Sakabe J, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu S, 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. 2013 Oct 17;3:2973.
11: 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. 2013 Sep 19.
12: 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. 2013 Jul 29;8(7):e69599.

13: Akagi A, Kitoh A, Moniaga CS, Fujimoto A, Fujikawa H, Shimomura Y, Miyachi Y, Kabashima K. Case of Netherton syndrome with an elevated serum thymus and activation-regulated chemokine level. J Dermatol. 2013 Sep;40(9):752-3.

14: Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, Nomura T, Hanakawa S, Sagita Moniaga C, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, Kabashima K. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. Nat Commun. 2013;4:1739.

15: Nomura T, Kayama T, Okamura E, Ogino K, Uji A, Yoshimura N, Kikuchi T, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. Severe atopic dermatitis accompanied by autoimmune retinopathy. Eur J Dermatol. 2013 Apr 1;23(2):263-4.

16: Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. Skin tape stripping and cheek swab method for a detection of filaggrin. J Dermatol Sci. 2013 Mar;69(3):263-5.

17: Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, Nakajima S, Hara-Chikuma M, Jeon JE, Lee SH, Hibino T, Miyachi Y, Kabashima K. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. Am J Pathol. 2013 Mar;182(3):841-51.

18: Honda T, Kabashima K. Prostanoids in allergy. Allergol Int. 2015 Jan;64(1):11-16.

19: 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.

20: 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.

21: Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y. The panoply of αβT cells in the skin. J Dermatol Sci. 2014 Oct;76(1):3-9.

22: 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.

23: 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.

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

2. Saeko Nakajima, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. New role of Promotive role of IL-17A for inductionas an inducer of for Th2 in murine models of atopic dermatitis. International Investigative Dermatology 2013. Edinburagh, UK May, 2013
3. Saeko Nakajima, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. Role of IL-17A for induction of Th2 in a murine model of atopic dermatitis. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okinawa, Japan December, 2012
4. Saeko Nakajima, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. Role of IL-17A for induction of antigen specific IgE in a murine model of atopic dermatitis. 2012 Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Kobe, Japan December, 2012

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合分担研究報告書

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（470μg/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±SD, ng/ml）は IAD で 3.48±1.27, EAD で 2.13±2.39, HC で 0.40±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±SD，ng/ml）は，IAD で 62.39±13.86, EAD で 106.05±154.88, HC で 142.32±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 receptorassociated oeriodic syndrome (TRAPS). 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. Clin 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 tumour 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：慢性痒疹と皮膚掻痒症の病態と治療／慢性痒疹・皮膚掻痒症の光線療法．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. モダンフィジジャン** 33:193-197, 2013.

19. **坂部純一，戸倉新樹：知っておきたい基礎用語／フィラグインとは．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 γδ T cells. J Invest Dermatol 134: 1912-1921, 2014.

31. Sakabe J, Kamiya K, Yamagichi 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皺亢進・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，副家辰樹，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 staratum 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 enchanced 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合分担研究報告書

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しられている。実際にアトピー性皮膚炎では通常疼痛に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。

B．方法：

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、申請者らが近年見出した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する。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。

皮膚表面の刺激が中枢あるいは末梢神経の影響を受け増感されることで通常はかゆみに感じられない刺激がかゆみに感じられることがある（アロネシス）。私達は近年、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 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（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: Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I. Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent mechanism in a mouse model of scleroderma. **PLoS One**. 2012;7(7):e41994.

2: Schmitt J, Spuls P, Boers M,et al (**３５名中27番目**). Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. **Allergy**. 2012 Sep;67(9):1111-7.

3: Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis**.** **Allergol Int**. 2012 Sep;61(3):469-73.

4: Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S,Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol.** 2012 Sep;130(3):671-682.

5: Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. **Exp Dermatol.** 2012 Jul;21(7):515-9.

6: Kondo Y, Umegaki N, Terao M, Murota H, Kimura T, Katayama I. A case of generalized acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis nigricans? **Case Rep Dermatol**. 2012 Jan;4(1):85-91.

7: Ontsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y,Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. **Exp Dermatol**. 2012 May;21(5):331-6.

8: Arase N, Igawa K, Senda S, Terao M, Murota H, Katayama I. Morphea on the breast after a needle biopsy. **Ann Dermatol.** 2011 Dec;23(Suppl 3):S408-10.

9: Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. **Eur J Dermatol**. 2012 Jan-Feb;22(1):140-2.

10: Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. **Pigment Cell Melanoma Res**. 2012 Mar;25(2):219-30.

11: Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of

scleroderma. **Am J Pathol.** 2012 Jan;180(1):165-76.

12: Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11ß-HSD1 in epidermis. Exp Dermatol. 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284

13: Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. Allergol Int. 2013 Sep 25.

14. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11ß-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Oct 18;440(2):265-70.

15: 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. 2013 Aug 8. doi: 10.2340/00015555-1678.

16: 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 GSK3ß Activation. J Invest Dermatol. 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.

17: 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. 2013 Jul 1. doi: 10.2340/00015555-1648.

18: Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. J Invest Dermatol. 2013 Nov;133(11):2555-65.

19: Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. Clin Exp Immunol. 2013 Jun;172(3):507-12.

20: Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T, Araki T,Yasui T. In vivo visualization of dermal collagen fiber in skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. J Biomed Opt. 2013 Jun;18(6):61231.

21: Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite

laser. J Biomed Opt. 2013 Mar;18(3):031108.

22: Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. Exp Dermatol. 2013 Feb;22(2):98-101. doi: 10.1111/exd.

23: Murota H, Katayama I. Reply: To PMID 22770266. J Allergy Clin Immunol. 2013 Mar;131(3):928-9.

24: Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. J Biomed Opt. 2013 Mar;18(3):31108.

25: 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.

26: 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.

27: 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.

28: 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.

29: **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.

30: 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.

31: 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.

32: 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.

33: 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.

34: Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, **Murota H**, Katayama I. 11β-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 アレルギー皮膚疾患日常診療トピックス　アトピー性皮膚炎における生活指導と蕁麻疹の薬物使用戦略：高崎医学** (0916-121X)62： 82-86,(2012.08)

2. **室田浩之【小児アトピー性皮膚炎】 小児アトピー性皮膚炎の痒みの管理と指導(解説/特集) 臨床免疫・アレルギー科** 57 :663-667, 2012.

3. **室田浩之 【慢性痒疹と皮膚そう痒症の病態と治療】 慢性痒疹・皮膚そう痒症の疫学と労働生産性 アレルギー・免疫** 19 920-925, 2012.

4. **片山一朗：包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか？．日本小児皮膚科学会雑誌** 30（1）：1-7,2011

5. **片山一朗：アトピー性皮膚炎の病因．日本医師会雑誌**，140（5）：978-982,2011

6.**片山一朗 ：アトピー性皮膚炎の診断と治療．日本医師会雑誌**，140（5）：945-958,2011

7.**片山一朗 ：アレルギー性皮膚炎と診療ガイドライン．アレルギア**，40：2011

8.**片山一朗 ：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方．日本臨床皮膚科医会雑誌**，28(5)：2011

9.**片山一朗 ：中毒疹・紅斑の考え方と治療の進め方**．Asahi Medical 40(11):2011

10.片山一朗：序～「アトピー性皮膚炎の病態と治療 アップデート」特集にあたって.**アレルギー免疫**,18（10）：9.2011

11.**片山一朗：アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン.アレルギー免疫**,18（10）：10-20.2011

12.**片山一朗：神経原性炎症の増幅のメカニズムとアトピー性皮膚炎**,**アレルギーと神経ペプチド**,**日本医学館**,7,12,2011

13.**片山一朗:皮膚バリア機能とアレルギー.アレルギーと神経ペプチド.日本医学館**,7,28-31,2011

14.**片山一朗：皮膚科からみた総合アレルギー医.アレルギー免疫**,**医薬ジャーナル社**,18（7）34-41.2011

15. 室田 浩之:【アトピー性皮膚炎の病態と治療】アトピー性皮膚炎の悪化因子対策. 臨床免疫・アレルギー科　臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)60巻3号Page302-308

16.木嶋 晶子, 室田 浩之, 熊谷 一代, 瀧原 圭子, 片山 一朗 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査：CAMPUS HEALTH(1341-4313)50巻1 Page313-315(2013.03)

17. 室田浩之他. 【アトピー性皮膚炎治療の新たな展開】 汗とアトピー性皮膚炎(解説/特集). 臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)59巻2号 Page187-190(2013.02)

18. 木嶋晶子、室田浩之、片山一朗　【総合アレルギー診療を目指して】《アレルギー疾患の病因・病態における最近の話題》　思春期アレルギー疾患の悪化因子とその対策. Modern Physician(0913-7963)33巻2号 Page189-192(2013.02)

19. 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

20. 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

21.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

22.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

23.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

24.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

25.室田浩之　新・皮膚科セミナリウム　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

26. 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

27. 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）北場俊、室田浩之、高橋　彩、松井佐起、片山一朗. 乳児期早期のスキンケアによるアトピー性皮膚炎発症予防効果の検討. 第２４回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

2）楊　伶俐、室田浩之、仲　哲治、片山一朗　リモデリングの新たな視点　アレルギー疾患と組織リモデリング　ペリオスチンの新たな役割　第２４回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

3）　1）片山一朗、生体の恒常性とアレルギー. 第２４回アレルギー学会春季臨床大会、2012, 5

4）Murota H. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, similar to

warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. 38th Japanese Siciety of Investigative Dermatology annual meeting. 2012, 12

5) **木嶋晶子、室田浩之、他．思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査．第２5 回アレルギー学会春季臨床大会、**2013, 5

6) **小野慧美、室田浩之他．アトピー性皮膚炎患者を対象とした発汗に関する実態調査アンケート　第２5 回アレルギー学会春季臨床大会、**2013, 5

7) **永田 由子**, **中野 真由子**, **松井 佐起**, **木嶋 晶子**, **高橋 彩**, **室田 浩之**, **片山 一朗アトピー性皮膚炎におけるネコアレルギーとイヌアレルギーの影響第２5 回アレルギー学会春季臨床大会、**2013, 5

8) **中野真由子、室田浩之他．アトピー性皮膚炎の診断基準から見た高齢者紅皮症の臨床的検討と問題点　日本皮膚科学会総会** 2013, 5

9) **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**

10)**室田浩之　アトピー性皮膚炎** up-to-date **アトピー性皮膚炎と汗　発汗は増悪因子か?　日本臨床皮膚科学会** 2013 5

11) **室田浩之　皮膚科からみた生活指導**　PAD **フォーラム　大阪**　3/21

12)　**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**　2/15-2/16

13) **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　　一から考えるアトピー性皮膚炎の痒みとその対策**　5/10-5/11

14)　**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**　5/30-6/1

15)　**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)**　5/30-6/1

16)　**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：皮膚ー脳相関の視点からアトピー性皮膚炎と対比する**　9/19-9/20

17)　**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**　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

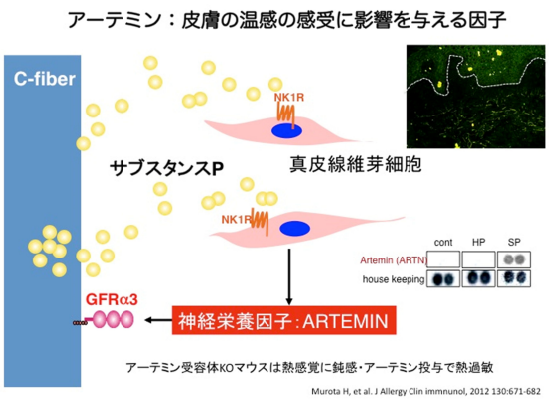


図２（下）：痒みを伴う皮膚疾患におけるアーテミンの発現パターン。アトピー性皮膚炎と貨幣状湿疹で顕著。

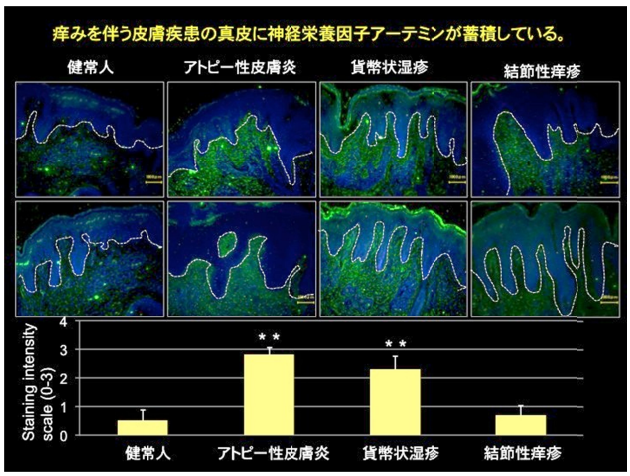


図３（下）：アーテミンを投与したマウスを３８℃の環境におくと全身を掻破する動作を見せる。

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？

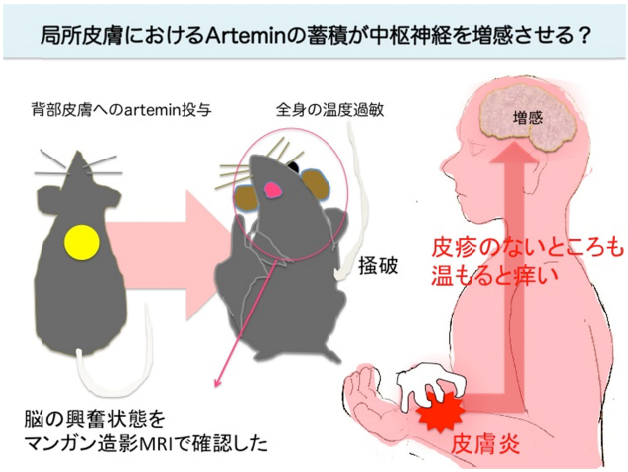


図５(下):アーテミンの中和抗体は脳の異常な興奮を抑制できる

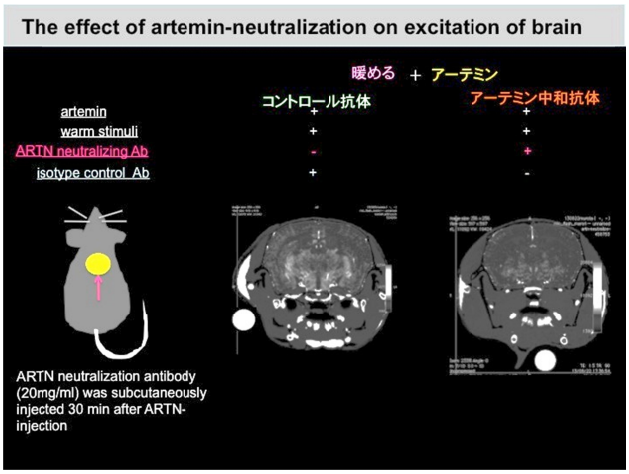
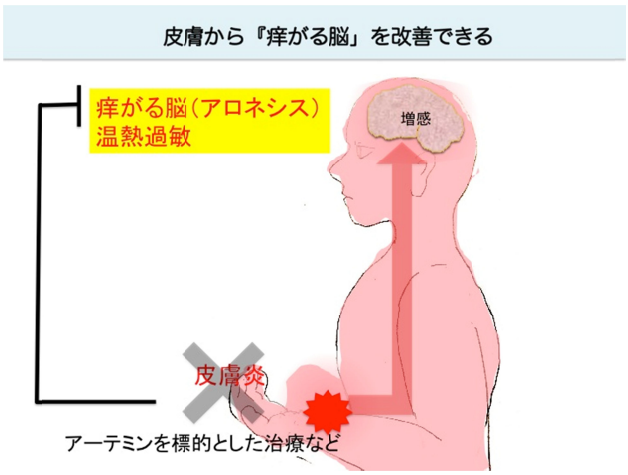


図６（下）：アーテミンの中和が痒がる脳を改善する



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合分担研究報告書

痒疹の免疫学的動態と臨床病型に関する研究

研究分担者　横関博雄　東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野　教授
佐藤貴浩　防衛医科大学校皮膚科学講座　教授
西澤　綾　防衛医科大学校皮膚科学講座　講師
端本宇志　防衛医科大学校皮膚科学講座　助教

研究要旨　痒疹は頑固な痒みをともなう難治性皮膚疾患の一つである。しかしその病態は全く分かっていない。今回はその病態を解明すべく、痒疹マウスモデルの作成に成功し、その病変成立機序を免疫学的に解析した。その結果、マウス痒疹モデルは好塩基球依存性であること、また Th2 型サイトカインはM２マクロファージを介して抑制的に作用しうることが明らかとなった。ヒト痒疹部にも好塩基球が多く浸潤しており、病変の成立に好塩基球が関与し治療の標的となりうることが考えられた。

Ａ：研究目的

痒疹は代表的な難治性そう痒性皮膚疾患であり、慢性的な痒みは患者のＱＯＬを大きく損なう。しかしその病態はいまだ明らかでない。痒疹は慢性腎不全をはじめとする種々の基礎疾患に関連して生じることが多いが、アトピー性皮膚炎患者にもしばしば痒疹病変が形成される。痒疹病変の特徴は痒みを伴う孤立性の丘疹である。多くは蕁麻疹様病変ではじまりやがて持続性の丘疹ないし結節性病変へと変化する。今回はこの現象に着目して IgE 依存性に痒疹病変マウスモデルの作成を試み、その病態の解明を試みた。あわせてヒト痒疹の病型について検討を行った。

Ｂ：研究方法

IgE トランスジェニックマウス(IgE-Tg マウス)の耳介や背部皮膚に TNP(trinitrophenyl)-OVA(ovalbumin)を反復皮下または皮内投与し、その肉眼的および組織学的変化、さらには局所のサイトカイン・ケモカイン産生や神経分布、掻破行動などを観察した。加えて C57BL/6、さらに STAT6 欠損マウス(STAT6 (-/-)マウス)を TNP(trinitrophenyl)-特異 IgE にて繰り返し授動感作することで同様の反応を誘導し、Th2 型サイトカインの関与に関して検討した。

一方、ヒト痒疹に関しては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

IgE-Tg マウスの耳介に TNP-OVA を day 1,4,7 に反復皮下投与したところ強い耳介腫脹反応がみられ、その反応は１か月以上持続した。Wild-type である BALB/c マウスでは軽度の耳介腫脹がみられたが、その反応はすみやかに収束した。次に IgE-Tg マウス背部皮膚に同様に TNP-OVA を皮内投与したところ丘疹性病変が形成された。組織学的には不規則な表皮肥厚、真皮の単核球、好酸球浸潤がみられ、またマスト細胞が増加していた。さらに真皮や表皮内に mast cell protease 8 陽性好塩基球の浸潤がみられた。さらにこれらのマウスでは病変部への自発的掻破行動が確認された。病変部では IL-4, IL-5, IL-13, IL-17,IL-18, IL-22, IL-33, TSLP, CCL-11, CCL-24, TGFβ などのサイ

トカイン・ケモカイン産生が確認された。さらに Type I collagen や nerve growth factor、そして痒みサイトカインである IL-31 mRNA も増加していた。病変部周辺表皮では PGP9.5 (+)神経線維の sprouting が観察された。またこの病変の反応は好塩基球除去抗体によってすみやかに収束した。

類似する痒疹反応は、day 0, 3, 6 に TNP-IgE を C57BL/6 マウスに投与後 TNP-OVA を反復皮下投与することでも誘導可能であった。そこで Th2 型サイトカインの関与を検討するため、STAT6(-/-)を用いて痒疹反応を誘導したところ、意外なことに WT（C57BL/6)マウスに比してその耳介腫脹は大きく増強していた。WT マウスで誘導される痒疹病変は STAT6siRNA の局所投与によっても増強した。STAT6(-/-)マウスの病変部では WT マウスに比して多くの好塩基球が浸潤し表皮肥厚も著明であったが、好酸球はほとんどみられなくなっていた。局所では IL-4, IL13, IL-33, TSLP 産生が WT マウスより増加していた。また STAT6(-/-)マウスではＭ２マクロファージの浸潤が減少していた。そして STAT6 (-/-)マウスに WT マウス由来の骨髄単核球を移入すると炎症増強が抑制された。このことから、STAT6 (-/-)マウスでは抑制的な機能をもつＭ２マクロファージ産生が低下することで炎症が悪化することが明らかとなった。

一方、ヒト痒疹病変においてもマウスモデルと同様に好酸球浸潤のみならず好塩基球浸潤がみられた。また臨床病型を検討したところ、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例はどちらとも分類しがたい症状を呈していた。

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。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。

D：考察

今回 IgE 依存性反応を利用してマウス皮膚に持続性のアレルギー炎症を誘導し、肉眼的に丘疹を作成することに成功した。その組織所見はヒト慢性痒疹病変に類似していた。局所のサイトカインでは IL-4, 17, 22, 31 の増加がみられた。このサイトカインプロフィールはヒト慢性痒疹のものと一致している（Park K, et al., Eur J Dermatol, 2011)。また表皮における神経分布もヒト痒疹と類似点が多く、明らかな掻破行動も確認できたことから、われわれがマウスで誘導した反応はヒト痒疹のモデルに相当すると考えられた。

痒疹反応モデルでは IL-4, IL-5, IL-13 産生がみられることから病変の形成に Th2 型サイトカインが重要であると予測した。しかし意外なことに STAT6(-/-)マウスや STAT6siRNA 投与時における皮膚反応は増強した。その増強機序は STAT6 依存性に産生される抑制的Ｍ２マクロファージの産生不全によるものであることが明らかとなった。ヒト痒疹病変部にもＭ２マクロファージが存在するとの報告もあるが、これらは反応を誘導するのではなく収束させるために浸潤している可能性がある。そして Th2 型サイトカインを標的とした治療法は病変を悪化させるリスクがあることを示している点で興味深い。さらに STAT6(-/-)マウスでは反応増強にもかかわらず好酸球浸潤は著減していた。炎症における好酸球の意義についてはいまだ結論をみないが、少なくともマウス痒疹反応においては炎症増強に関わっておらず、むしろ抑制的に働いている可能性のあることが示唆される。一方、病変部では好塩基球浸潤がみられ、好塩基球除去抗体で反応が収束した。すでにヒト痒疹は好塩基球浸潤を多く伴う皮膚疾患であることをわれわれは報告しており、(Ito Y, et al., Allergy 66: 1107, 2011)、今回の臨床的研究においても再確認している。このことはヒト痒疹において好塩基球が大きく関わっており、好塩基球が痒疹治療の新たな標的となりうる可能性を示唆している。

今回ヒト痒疹に関して、その臨床病型を再検討した。結節性痒疹とも多形慢性痒疹とも判断しがたい群が多いこと、そしてこれらは病変の範囲が広いことや、蕁麻疹様紅斑病変が目立っていることに特徴があった。蕁麻疹紅斑病変と丘疹性病変との混在ないし移行という観点からはやはりマウスモデルの成立過程と類似している。また分類不能な痒疹群は、個疹の反応は多形慢性痒疹に類似している面もあり、多形慢性痒疹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。 一方、いずれの病型においても悪性腫瘍の合併例が極めてすくなかったことは注目に値する。

Ｅ：結論

IgE **依存性の反応を用いて痒疹反応マウスモデルを作成した。このモデルは痒疹病態の理解と今後の治療薬の開発において有用であると考えられる。**

Ｆ：健康危険情報

なし

Ｇ：研究発表

１論文発表

1. Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H: Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency. Acta Derm Venereol 92: 158-159, 2012.
2. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. Mol Immunol 49: 304-310, 2012.
3. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H. Congenotal insensivitity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. Br J Dermatol 166: 888-891, 2012.
4. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. Exp Dermatol 21: 201-204, 2012.
5. Kanai Y, Satoh T, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. Acta Derm-Venereol 92: 367-371, 2012.
6. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab. Acta Derm Venereol 92: 360-361, 2012.
7. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal involvement of palmoplantar lesions of eosnophilic pustular folliculitis. Acta Derm Venereol 93: 99, 2013.
8. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. J Eur Acad Derm Venereol 27: 231-234, 2013.
9. Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, Saeki H, Augustin M, Reich A, Szepietowski J, Fleischer A, Blome C, Phan N-Q, Weisshaar E, Yosipovitch G, Staonder S. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus- a consensus statement-. Acta Derm-Venereol 93: 214-215, 2013.
10. Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal changes. J Dermatol 40: 212-214, 2013.
11. Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin

lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis. Eur J Dermatol 23: 255-256, 2013.

12. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. Int J Dermatol 53(2): e94-95, 2014.
13. 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 140: 78-86, 2013.
14. 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 Sci 70: 26-33, 2013.
15. Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. α(1,3) fucosyltransferases-IV and VII are essential for initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. J Invest Dermatol 133: 2161-2169, 2013.
16. 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 149: 1-10, 2013.
17. Sakiyama M, Maeda M, Fujimoto N, Satoh T. Eruptive syringoma localized on intertriginous area. J Dtsh Dermatol Ges 12: 72-73, 2014.
18. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. Diffuse disseminated lichenoid-type sarcoidosis mimicking erythroderma. Int J Dermatol 53: e369-370, 2014
19. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. Acta Derm Venereol Acta Derm Venereol 94: 86-87, 2014.
20. 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.
21. 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.
22. Fujimoto N, Iwasaki J, Satoh T. Scrotal calcinosis may arise from cyst wall apoptosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 28: 128-130, 2014.
23. 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.
24. 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.
25. Shiba Y, Satoh T. Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis. Int J Dermatol 53: e397-398, 2014.

26. 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.
27. 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 amyloidgenesis of primary localized cutaneous amyloidosis. J Biol Chem 289: 29195-29207, 2014
28. 佐藤貴浩: アトピー性皮膚炎　今日の小児治療指針　第１５版　総編集　大関武彦　古川　漸　横田俊一郎　水口　雅　医学書院　東京　pp777-778, 2012
29. 佐藤貴浩: 好酸球・好中球　１冊でわかる皮膚アレルギー　ゲスト編集　塩原哲夫　常任編集　宮地良樹　清水宏　文光堂　東京　pp 29-31, 2012
30. 佐藤貴浩：結節性痒疹　今日の皮膚疾患治療指針　第 4 版　編集　塩原哲夫　宮地良樹　渡辺晋一　佐藤伸一　医学書院　東京　pp313-314, 2012
31. 佐藤貴浩：妊娠性痒疹　今日の皮膚疾患治療指針　第 4 版　編集　塩原哲夫　宮地良樹　渡辺晋一　佐藤伸一　医学書院　東京　pp315-316, 2012
32. 佐藤貴浩：好酸球性血管性浮腫の病態と治療　診る・わかる・治す　皮膚科臨床アセット：１６蕁麻疹・血管性浮腫パーフェクトマスター　総編集　古江増隆　中山書店　東京　pp280-282, 2013
33. 佐藤貴浩：皮膚瘙痒症　高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイント―　編集　横関博雄　片山一朗　医薬ジャーナル　大阪　pp12-13, 2013
34. 佐藤貴浩：多形慢性痒疹　高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイント―　編集　横関博雄　片山一朗　医薬ジャーナル　大阪　pp41-43, 2013
35. 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
36. 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
37. 佐藤貴浩：虫刺され、ストロフルス、痒疹　今日の治療指針―私はこうしているー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
38. 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
39. 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
40. 佐藤貴浩：皮膚瘙痒症．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. 宇賀神つかさ，佐藤貴浩:ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化　第４２回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会　軽井沢 7 月 14 日 2012　（シンポジウム）
2. 佐藤貴浩：痒疹の考え方と諸問題　日本皮膚科学会岩手地方会学術大会第 360 回例会　盛岡　１１月１１日, 2012　（特別講演）
3. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Inhibition of STAT6 signals exacerbates IgE-mediated, basophil-dependent prurigo-like reactions. International

Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, 11, May 2013.

4. Hirai A, Kataoka N, Satoh T, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2: Proposal of a mechanism of action for eosinophilic pustular folliculitis. International Investigative Dermatology 2013. Edinburgh, 10, May 2013.
5. **端本宇志, 片岡直子,佐藤貴浩, 横関博雄: インドメタシンが奏功した木村氏病, 第４２回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢,** 2012/7/13
6. **端本宇志,佐藤貴浩, 横関博雄**: IgE **と好塩基球によって誘導されるマウス痒疹反応モデルの解析, 第２４回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪,** 2012/5/13
7. **佐藤貴浩：好塩基球と皮膚炎症　第３回** Saitama Allergy Workshop **（川越）** **７月１１日**, 2013
8. **佐藤貴浩: アトピー性皮膚炎–基礎の側面からー　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
9. **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
10. Satoh T: What is prurigo? –a mysterious disease with pruritic papules of unknown etiology- The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka, 14/12/2014
11. **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
12. **佐 藤 貴 浩 :** Pathological etiology and therapeutic approaches for prurigo Invited lecture **国際かゆみシンポジウム大阪市　１０月２６日**, 2013

H：知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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。これまで、遺伝的要因の関与が推測されている炎症性皮膚疾患においても、その遺伝子変異の保有率が有意に高い頻度でみられることや、in vitro での間接的な evidnce の積み重ねのみでしか論ずることは不可能であった。KO マウスを作成することにより、より近い evidence を得ることはできるが、種の違いという厳然とした壁が存在し、この方面での直接的な evidence を得ることはこれまで不可能といって差し支えない状況であった。この状況を打開するためにヒト iPS 細胞を利用することを考えた。これまで報告された遺伝子変異を挿入することにより、遺伝子変異を挿入しない細胞との厳密な比較が可能となり、その遺伝子変異がもつ意味を正確にとらえることが可能である。我々をこの方法をアトピー性皮膚炎でその変異が報告されているフィラグリン遺伝子に適応することとした。

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。

C. 結果

① TALENs を利用するシステムの構築ならびにケラチン遺伝子発現可視化システムの構築
Voytas らにより確立しされている Golden Gate Methods を modify した方法を用いて、TALENs を作製するシステムを構築し、それを用いて、ヒト iPS 細胞において、K14 遺伝子の下流に eGFP 遺伝子をノックインすることに成功した。
② 上記システムが稼働することの確認
上記のヒト iPS 細胞より表皮角化細胞を誘導し eGFP が発現することを確認した。
③ 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。
④ TALENs は作成が容易であるが、DNA の切断効率はせいぜい数%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、ということを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.

8: Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. Clin Exp Immunol. 2013 Jun;172(3):507-12.

9: Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I. Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report. J Dermatol. 2013 Feb;40(2):124-5.

10: 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.

11: Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. α(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.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括分担研究報告書

“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：HVJ-EのF蛋白質がマクロファージに作用してIL-18産生を誘導する。このIL18とIL12がT cellに作用して、T-bet, IL12 receptorなどのTh1関連遺伝子の発現を高め、Interferon-γ (IFN-γ)の発現を増強できることが分かった。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。

A．研究目的

HVJ-E は Sendai virus (hemaggutinating 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。すでにアレルギー性鼻炎マウスモデルでアレルゲン（卵白アルブミン）の封入 HVJ-E の鼻腔内投与による IgE 産生の抑制、STAT6 を抑制するデコイオリゴ核酸を封入して、アトピー皮膚炎のモデルマウスで治療効果が検証されている。この粒子と IL12 の組み合わせが、免疫システムを Th1 優位にシフトできるが、その分子機構を解明し、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で解析し、Interferon-γ (IFN-γ)の産生が亢進するかどうかを、ELISA法で測定した。次にIL12蛋白質をウイルス粒子表面に有する高機能型HVJ-Eの構築を試みた。

（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のみを樹状細胞やマウス脾臓細胞に加えてもIFN-γの産生はほとんど認められなかった。0.1 ng/mlのsclIL12ではIFN-γの産生は検出できなかった。しかしsclIL12(0.1 ng/ml)とHVJ-Eを併用すると150~200 pg/mlのIFN-γが脾臓細胞から産生された。HVJ-EとIL12の組み合わせは脾臓細胞からのIL12 receptor, T-bet, IL18の発現もIL12単独よりも有意に亢進させた。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。IFN-γの発現が増強されるのは、T cellであり、そのためにはmacrophageからのIL-18の産生が必要であった。次にsclIL12とHVJ-Eを併用する代わりにIL12結合型HVJ-Eの機能について解析した。IL12結合型HVJ-E (1.5 x 10^7粒子)を脾臓細胞(2 x 10^5粒子)にかけると24時間後に120~150 pg/mlのIFN-γの産生が検出された。マウス樹状細胞に加えると24時間で40 pg/mlのIFN-γが分泌された。IL12結合型HVJ-Eに含まれるIL12と同じ量のZZ-sclIL12や

sclIL12ではIFN-γはほとんど検出されなかった。

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-γ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-γ産生亢進のpositive feedback loopができると考えられる。IL12結合型HVJ-Eはこのような分子機構でIFN-γ産生を増強させ、免疫系をTh1優位に導くことができる。

E．結論

IL12とHVJ-Eの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**

1) Tanemura A, Kiyohara E, Katayama I, Kaneda Y. Recent advances and developments in the antitumor effect of the HVJ envelope vector on malignant melanoma: from the bench to clinical application. Cancer Gene Ther. 599-605, 2013.

2) Kaneda, Y.: Future directions for gene therapy. E-book on "Gene therapy: Technologies and applications" (Ed. By Morishita, R and Nakagami, H.) Future Science Group (London, UK), doi:10.2217/EBO.12.155, 2012.

2. **学会発表**

1) **金田安史：新規抗癌剤としての不活化ウイルス粒子のポテンシャル　日本脳神経外科学会第71回学術集会（特別医学セミナー）平成24年10月18日 大阪**
2) **金田安史：第19回日本遺伝子治療学会　理事長講演** "What will be needed for gene therapy in Japan?" 2013/07/04 **岡山**
3) **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**
4) **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 vrus envelope (HVJ-E)and current status of clinical applications to treat cancer patients " 2014/8/7 **東京**
5) **第8回韓国遺伝子細胞治療学会　招待講演** Kaneda, Y. "Virosome-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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究報告書

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≦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≦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、頚部色素沈着、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

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

1. 論文発表

1. Yamamoto T, Yokozeki H. Scalp sarcoidosis mimicking organoid nevus. Eur J Dermatol. 2014 Dec 16.
2. 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
3. Yamamoto T, Yokozeki H. Subcutaneous sarcoidal granuloma underlying porokeratosis in a patient with sarcoid-lymphoma syndrome. Eur J Dermatol. 2014 Dec 3.
4. 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 Dis

eases; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. Allergol Int. 2014 Sep;63(3):421-42

5. Yokozeki H. The research for atopic dermatitis: up to date. Nihon Rinsho. 2014 Aug;72(8):1503-9.
6. 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
7. 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
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, Hagiyama 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. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Sep;28(9):1260-2
13. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. J Dermatol. 2013 Nov;40(11):886-90
14. Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. JAMA Dermatol. 2013 Nov;149(11):1308-13
15. 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
16. Tanaka K, Mori H, Okazaki M, Nishizawa A, Yokozeki H. Long-term treatment outcome after only popliteal lymph node dissection for nodal metastasis in maligna

nt melanoma of the heel: the only "inter val node" dissection can be an adequate surgical treatment. Case Rep Oncol Med. 2013

17. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen -specific T cells in patients with drug er uptions. Acta Derm Venereol. 2014 Jan;9 4(1):86-7
18. Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. α(1,3) Fu cosyltransferases IV and VII are essentia l for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. J Invest Dermatol. 2013 Sep;133(9):2161-9
19. Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ue da N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic pl asmacytosis. Eur J Dermatol. 2013 Apr 1;23(2):255-6
20. Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosino phil migration to prostaglandin D2：ther apeutic potential of CRTH2 desensitizatio n for eosinophilic pustular folliculitis. Im munology. 2013 Sep;140(1):78-86
21. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yoko zeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocal ization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. J Dermat ol Sci. 2013 Apr;70(1):26-33
22. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyper keratotic variant of inflammatory dissemi nated superficial porokeratosis with liche noid reaction and extensive amyloid depo sition. Int J Dermatol. 2014 Feb;53(2):e9 4-5
23. Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atro phic fibrous hamartoma of infancy with e pidermal and adnexal changes. J Dermat ol. 2013 Mar;40(3):212-4-+

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: アトピー性皮膚炎の病態と治療 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. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会　京都市　2014年5月9－11日**

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。

別紙４

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
Kaneda Y.	Future directions for gene therapy	Morishita R, Nakagami H.	E-book on “Gene Therapy; Technologies and	Future Science Group	London	2012	[in press]
烏山　一	免疫系における好塩基球の重要性	審良静男、熊ノ郷淳、竹田潔	免疫学 Update –分子病態の解明と治療への展開–	南山堂	東京	2012	46-51
椛島健治	アレルギー疾患研究最前線	審良静男、熊ノ郷淳、竹田潔	免疫学 UPDATE	南山堂	東京	2012	146-151
椛島健治	アレルギー	熊ノ郷淳	免疫学コア講義	南山堂	東京	2012	219-224
宮地良樹	一冊でわかる皮膚アレルギー	塩原哲夫、宮地良樹、清水宏	一冊でわかる皮膚アレルギー	文光堂	東京	2012	
宮地良樹	抗ヒスタミン薬:増量か変更か	宮地良樹、岡本美孝、谷内一彦	ファーマナビゲーター抗ヒスタミン薬	メディカルレビュー社	東京	2012	226-228
戸倉新樹	皮膚科用薬	高久史麿、堀正二、菅野健太郎、森脇孝、乾賢一、林冒洋	治療薬ハンドブック　2012	じほう	日本	2012	234-238
戸倉新樹	アダパレンの作用に関する最新の知見	古江増隆、林伸和	皮膚科臨床アセット８　変貌するざ瘡マネージメント	中山書店	日本	2012	288-291
戸倉新樹	ステロイド外用剤を長く使う場合に気を付けること	塩原哲夫	正しいステロイドの使い方　２.外用剤編　改訂３版	医薬ジャーナル社	日本	2012	74-79
戸倉新樹	光線過敏テスト	塩原哲夫	１冊でわかる皮膚アレルギー	文光堂	日本	2012	65-67
戸倉新樹	外因性アトピー性皮膚炎と内因性アトピー性皮膚炎	塩原哲夫	１冊でわかる皮膚アレルギー	文光堂	日本	2012	125-126
戸倉新樹	光線過敏症はなぜ起こる	塩原哲夫	１冊でわかる皮膚アレルギー	文光堂	日本	2012	193-197

戸倉新樹	職業アレルギー	塩原哲夫	1冊でわかる皮膚アレルギー	文光堂	日本	2012	282-286
戸倉新樹	全身の潮紅と落屑(紅皮症)をきたす疾患　Diseases presenting with generalized diffusescaly	塩原哲夫	今日の皮膚疾患治療指針 第4版	医学書院	日本	2012	41-43
戸倉新樹	光アレルギー性接触皮膚炎 Photoallergic contact dermatitis	宮地良樹	今日の皮膚疾患治療指針 第4版	医学書院	日本	2012	285-287
戸倉新樹	原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	渡辺晋一	今日の皮膚疾患治療指針 第4版	医学書院	日本	2012	746-747
戸倉新樹	リンパ腫様丘疹症 Lymphomatoid papulosis	佐藤伸一	今日の皮膚疾患治療指針 第4版	医学書院	日本	2012	748-749
戸倉新樹	Chapter2 抗ヒスタミン薬の薬理作用　5.抗アレルギー作用	宮地良樹、岡本美孝、谷内和彦	ファーマナビゲーター　抗ヒスタミン薬編	メディカルレビュー社	日本	2012	68-73
戸倉新樹	Chapter3 抗ヒスタミン薬の適応疾患　8.接触皮膚炎	宮地良樹、岡本美孝、谷内和彦	ファーマナビゲーター　抗ヒスタミン薬編	メディカルレビュー社	日本	2012	130-137
戸倉新樹	薬物治療と副作用の指針／光接触皮膚炎の診断・治療指	中村耕三	運動器診療　最新ガイドライン	総合医学社	日本	2012	74-75

戸倉新樹	５．乾癬の病態（2）―T 細胞（Th17）を中心に）―	大槻マミ太郎、古江増隆	診る・わかる・治す皮膚科臨床アセット 10　ここまでわかった乾癬の病態と治療	中山書店	日本	2012	20-25
戸倉新樹	４．皮膚リンパ腫の診断手順	岩月啓氏	皮膚科臨床アセット１３　皮膚のリンパ腫　最新分類に基づく診療ガイ	中山書店	日本	2012	16-22
島内隆寿、戸倉新樹	母乳でうつる皮膚疾患にはどんなものがある？	宮地良樹	女性の皮膚トラブルＦＡＱ	診断と治療社	日本	2012	147-150

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
Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I.	Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of	Br J Dermatol.	163	128-37	2010
Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I.	Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice.	Int Arch Allergy Immunol.	153	121-32	2010
Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya -Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I.	Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases.	Allergol Int.	59	345-54	2010
Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I.	Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students.	Eur J Dermatol.	20	410-1	2010
Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, et al.	Characterization of dsRNA -induced pancreatitis model revealsthe regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription.	Proc Natl Acad Sci U S A.	108	18766-71	2011

Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H.	Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis.	Allergy.	66	124-131	2011
Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H.	Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases.	Allergy.	66	1107-1113	2011
Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H.	Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.	Mol Immunol.	49	304-10	2011
Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L,Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ.	AMPkinase-related kinase NUAK2 affects tumor growth, migration, and clinical outcomeof human melanoma.	Proc Natl Acad Sci U S A.	108	6597-602	2011
Okiyama N, Kitajima T, Ito Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H.	Addition of the collagen binding domain of fibronectin potentiates the biochemical availability of hepatocyte	J Dermatol.	61	215-7	2011
Satoh T, Ito Y, Miyagishi C, Yokozeki H.	Basophils infiltrate skin lesions of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease)	Acta Derm Venereol,	91	371-372	2011
Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I.	11β-Hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair.	PLoS One.	6(9)	e25039	2011
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.	17	775-82	2011

Yamagishi H, Mochizuki Y, Hamakubo T, Obata K, Ugajin T, Sato S, Kawano Y, Minegishi Y, Karasuyama H.	Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-indepnendent manner.	Biochem Biophys Res Commun.	415	709-13	2011
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	302-314	2011
Andoh T, Takayama Y, Yamakoshi T, Lee J.B, Sano A, Shimizu T, Kuraishi Y.	Involvement of serine protease and proteinase-activated receptor 2 in dermatophyte-associated itch in mice.	J Pharmacol Exp Ther.	343	91-96	2012
Andoh T, Yoshida T, Lee J.B, Kuraishi Y.	Cathepsin E induces itch-related response through the production of endothelin-1 in mice.	Eur J Pharmacol.	686	16-21	2012
Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K.	PCR-RFLP analysis for S2889X in filaggrin harbors the risk of a typing error.	Journal of Dermatological science.	[in press]		2012
Etori M, Yonekubo K, Sato E, Mizukami, 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
Fukamachi S, Kawasami C, Kabashima R, Sawada Y, Sugita K, Nakamura M, Yatera K, Tokura Y.	Tuberculosis verrucosa cutis with elevation of circulating T-helper 1 and 17 cells and their reductions after successful treatment.	J Dermatol.	39	507-509	2012
Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, Miyachi Y.	Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3 -mediated hydrogen peroxide uptake.	Journal of experimental medicine.	209(10)	1743-1752	2012

Hayami C, Ishiguro N, Fukuya Y, Tokura Y, Kawashima M.	Churg-Strauss syndrome presenting with severe cutaneous and intestinal ulcers.	Eur J Dermatol.	22	397-399	2012
Ikawa T, Kasuya A, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y.	Intramuscular metastasis of malignant melanoma mimicking leg cellulitis.	Eur J Dermatol.	22	156	2012
Ito T, Tokura Y.	Alopecia areata triggered or exacebated by swine fluvirus infection.	J Dermatol.	39	863-864	2012
Jin, G., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., Le Huu, D., Ishii, T., Hasegawa, M., Obata, K., Karasuyama, H., Takehara, K., and Fujimoto, M.	Basophils and Mast Cells Play Critical Roles for Leukocyte Recruitment in IgE-Mediated Cutaneous Reverse Passive Arthus Reaction.	J. Dermatol. Sci.	67	181-189	2012
Kanai Y, Satoh T,Yokozeki H.	Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.	ActaDerm-Venereol.	92(4)	367-371	2012
Kasuya A, Hashizume H, Hirakawa S, Tokura Y.	Haemodialysis-induced pseudoporphyria successfully treated with glutathione.	Eur J Dermatol.	22	137-138	2012
Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y.	Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: Transformation from indolent to aggressive phase in association with CCR7-positive conversion.	Dermatol Online J.	18	5	2012
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
Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I.	Abnormal axon reflex mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis.	Allergol Int.	61	469-73	2012

Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I.	Blockade of interleukin -6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma.	Am J Pathol.	180	165-76	2012
Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H.	Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.	MolImmunol.	49	204-310	2012
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
Murota H, Izumi M, Abd El -Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I.	Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth provoked pruritus in atopic dermatitis.	J Allergy Clin Immunol.	130	671-682	2012
Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.	PGD(2) induces eotaxin-3 via PPARγ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.	Journal of allergy and clinical immunology.	129(2)	536-543	2012
Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K.	Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling.	Journal of allergy and clinical immunology.	129(4)	1048-55	2012
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
Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H.	Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab.	ActaDermVenereol.	92	360-361	2012

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	Biochem. Biophys. Res. Commun.	420	114-118	2012
Ohmori S, Mori T, Haruyama S, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y.	Occupational skin cancer arising in a patient with a high frequency of circulating regulatory T cells.	Int J Dermatol.	51	1104-1106	2012
Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H.	T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model.	H.Arthritis Rheum.	64(11)	3741-9	2012
Ono S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.	No filaggrin gene mutation in a patient with a combination of atopic dermatitis, alopecia areata and food allergy.	European jounal of dermatology.	22(6)	809-811	2012
Sakabe JI, Yoshiki R, Sygita K, Haruyama S, Sawada Y, Kabashima R, Bito T, Nakamura M, Tokura Y.	Connexin 26 (GJB2) mutations in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome presenting with squamous cell carcinoma.	J Dermatol.	39	814-815	2012
Sasada K, Sakabe JI, Tamura A, Kasuya A, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y.	Photosensitive drug eruption induced by bicalutamide within the UVA action spectrum.	Eur J Dermatol.	22	402-403	2012
Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H.	Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.	Acta Derm Venereol.	[in press]		2012
Sawada Y, Nakamura M, Hama K, Hino R, Tokura Y.	A high serum concentration of chemerin in pustular dermatitis paradoxically induced by etanercept.	J Am Acad Dermatol.	66	e182-184	2012
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

Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H.	Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior.	Exp Dermatol.	21(3)	201-4	2012
Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H.	Congenotalinsensivitity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation.	Br J Dermatol.	166	888-891	2012
Tanizaki H, Ikoma A, Fukuoka M, Miyachi Y, Kabashima K.	Effects of Bepotastine and Fexofenadine on Histamine-Induced Flare, Wheal and Itch.	Internal Archives of Allergy and immunology.	158(2)	191-195	2012
Tatsuno K, Yagi H, Tokura Y.	Eruptive milium-like Syringoma showing eccrine duct origin of milia.	J Dermatol.	39	878-879	2012
Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, Isogai Z, Matsui S, Ikehara S, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A.	An Ex Vivo Model Employing Keloid-Derived Cell-Seeded Collagen Sponges for Therapy Development.	Journal of Investigative Dermatology.	133(2)	386-393	2012
Yu R, Satoh T, Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H.	isseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency.	ActaDermVenereol.	92	158-159	2012
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]		
Ikeya S, Urano S, Tokura Y.	Linear IgA bullous dermatosis following human papillomavirus vaccination.	Eur J Dermatol.	[in press]		
Ito T, Shimomura Y, Ogai M, Sakabe J-I, Tokura Y.	Identification of a novel heterozygous mutation in the first Japanese case of Marie Unna hereditary hypotrichosis.	J Dermatol.	[in press]		

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]		
坂部純一，黒田悦史，戸倉新樹	PI3 キナーゼ経路による好塩基球における Th2 サイトカインの産生制御	臨床免疫・アレルギー科	56	622-627	2011
池谷茂樹，浦野聖子，小出まさよ，戸倉新樹	顕著な炎症を伴った汗孔角化症	皮膚病診療	33	813-816	2011
澤田雄宇，戸倉新樹	成人Ｔ細胞性白血病／リンパ腫皮疹型と予後判定への重要性	日本皮膚科学会雑誌	121	3091-3093	2011
安東嗣修，倉石　泰	温清飲による痒みの抑制機序	phil 漢方	40	26-28	2012
壱岐美紗子,烏山　一	好塩基球研究の進展	医学のあゆみ	243(1)	78-83	2012
鬼頭由紀子，笹田久美子，八木宏明，大島昭博，戸倉新樹	アトピー性皮膚炎との鑑別を要した若年発症ＳｅＺａｒｙ症候群	Visual Dermatology	11	912-914	2012
吉木竜太郎，中村元信，戸倉新樹	紫外線による皮膚における免疫抑制とその役割	J UOEH（産業医科大学雑誌）	34	77-83	2012
戸倉新樹	Bowen 病と好酸球性膿疱性毛包炎	皮膚科の臨床	54	7-12	2012
戸倉新樹	低悪性度 T 細胞性リンパ腫に対する薬物療法-菌状息肉症	臨床腫瘍プラクティス	8	258-261	2012
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
戸倉新樹	Th17 細胞と皮膚疾患	日本臨床免疫学会会誌	35	388-392	2012
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
戸倉新樹，小林美和	掌蹠膿疱症の治療／ロキシスマイシン内服療法	Visual Dermatology	11	1071-1072	2012
戸倉新樹，澤田雄宇，島内隆寿	成人Ｔ細胞性白血病／リンパ腫（adlt T-cell leukemia/lymphoma：ATLL）	Visual Dermatology	11	940-945	2012

江川真由美,烏山　一	好塩基球研究のアップデート	実験医学	30(6)	905-911	2012
佐藤孝浩，横関博雄，片山一朗，室田浩之，戸倉新樹，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	慢性痒疹診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	122	1-16	2012
坂部純一，秦 まき，平川聡史，戸倉新樹	PCR 法による単純および帯状疱疹ウイルス感染症の迅速診断：成人および小児例	日小皮会誌	31	47-50	2012
菅谷誠，河井一浩，大塚幹夫，濱田利久，米倉健太郎，島内隆寿，谷 守，古賀弘志，野崎浩二，伊豆津宏二，戸倉新樹，瀬戸山充，長谷哲男，岩月啓氏	皮膚リンパ腫診療ガイドライン２０１１年改訂版	日本皮膚科学会雑誌	122	1513-1531	2012
大日輝記，川口淳，上田説子，内小保理，占部和敬，小林美和，下田貴子，十亀良介，高守史子，田中倫子，寺原慶子，中園亜矢子，文森健明，師井美樹，山本有紀，渡邉徹心，須賀康，古江増隆，戸倉新樹，川名誠司，古川福実，山元 修，橋本 隆	サリチル酸マクロゴーグルピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果　-多施設無作為化二重盲検ハーフサイド対照比較試験-	Aesthetic Dermatology（日本美容皮膚科学会雑誌）	22	31-39	2012
中島沙恵子,椛島健治	Langerhans 細胞への TSLP の作用とアトピー性皮膚炎	臨床免疫・アレルギー科	58(3)	334-340	2012
田村愛子，冨田浩一，鈴木陽子，戸倉新樹	小児の顔面に生じた Mycobacterium chelonae 感染症の１例	日小皮会誌	31	59-61	2012
島内隆寿，戸倉新樹	感染性肉芽腫との鑑別を要した肉芽腫性菌状息肉症	Visual Dermatology	11	922-923	2012
鈴木健晋，鈴木陽子，冨田洋一，平川聡史，戸倉新樹	Osler 病との鑑別を要した抗セントロメア抗体高値陽性の多発毛細血管拡張	皮膚病診療	34	481-484	2012
中島沙恵子,椛島健治	マスターレギュレーターとしての TSLP	Modern Physician	33(2)	198-202	2013

別紙４

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	2.紅斑の発症メカニズム	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p7-11
○高山かおる	17.成人Still病に伴う紅斑の症状・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p91-95
○岡　恵子	27.点状紅斑の概念・病態・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p149-152
○沢田泰之	28.手掌紅斑の概念・病態・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p153-157
○佐藤貴浩	30.痒疹の定義・分類	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p166
○宇賀神つかさ	31.痒疹発症における好塩基球の役割.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p167-171
○佐藤貴浩	32.急性痒疹・亜急性痒疹の概念・病態・症状.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p172-173
○西澤　綾	33.急性痒疹・亜急性痒疹の診断・治療・生活指導.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p174-178
○横関博雄	34.慢性痒疹の定義・分類・症状・病理・診断・鑑別診断	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	p179-183
○佐藤貴浩	第1章　各疾患の診断と治療.　I.湿疹と類症.　1.皮膚瘙痒症	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p12.
○高山かおる	第1章　各疾患の診断と治療.　I.湿疹と類症.　2.接触皮膚炎	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p14.
○井川　健	第1章　各疾患の診断と治療.　I.湿疹と類症.　6.ビダール苔癬.	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p28.
○佐藤貴浩	第1章　各疾患の診断と治療.　I.湿疹と類症.　9.多形慢性痒疹.	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p41-43.

○沢田泰之	第1章　各疾患の診断と治療．III.物理的障害および薬剤による疾患　1.下腿潰瘍、静脈瘤、慢性色素性紫斑	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p70-78.
○高山かおる	第1章　各疾患の診断と治療．III.物理的障害および薬剤による疾患　6.胼胝・鶏眼	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p97-99.
○西澤　綾	第1章　各疾患の診断と治療．III.物理的障害および薬剤による疾患　8.扁平苔癬	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p104-107.
○高山かおる	第1章　各疾患の診断と治療．IV老化に伴う皮膚変化　6.爪の変化	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p127-129.
○高河慎介・沢田泰之	第1章　各疾患の診断と治療．　VIII.デルマドローム　1.糖尿病性皮膚症	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	p206-211.
○井川　健	第2章　外用剤の種類と使い方．I.ステロイド外用剤.	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	P224-230.
○井川　健	肉芽腫性皮膚疾患　サルコイドーシス・他の肉芽腫．　Vリポイド類壊死症．38.　リポイド類壊死症の治療と経過.	横関博雄 片山一朗	皮膚科臨床アセット 14	中山書店	東京	2013	P221-223.
椛島健治	アレルギー学への招待状	椛島健治	実験医学増刊・アレルギー疾患研究	羊土社	東京都	2013年	2698-2705
宮地良樹	保湿薬の使い方	五十嵐敦之、宮地良樹、清水宏	一冊で分かる最新皮膚科治療、皮膚科サブスペシャリティーシリーズ	文光堂	東京都	2013年	13-16
宮地良樹	抗ヒスタミン薬でかゆみを止める意義は？	宮地良樹	抗ヒスタミン薬：達人の処方箋	メディカルレビュー社	東京	2013年	24-25
宮地良樹	抗ヒスタミン薬の効果と眠気は相関するのか？	宮地良樹	抗ヒスタミン薬：達人の処方箋	メディカルレビュー社	東京	2013年	38-39
宮地良樹	なぜ血が出るまで掻いても掻破をやめないのか？	宮地良樹	抗ヒスタミン薬：達人の処方箋	メディカルレビュー社	東京	2013年	70-71
戸倉新樹	皮膚科疾患　最近の動向	山口徹，北原光夫，福井次矢	今日の治療指針2013年版	医学書院	東京	2013	pp1024-1026
織茂弘志，戸倉新樹	皮膚科用薬	高久史麿(監)，堀正二，菅野健太郎，門脇孝，乾賢一，林昌洋	治療薬ハンドブック2013	じほう	東京	2013	pp240-243
戸倉新樹	Gibertばら色粃糠疹	瀧川雅治，渡辺晋一	皮膚疾患最新の治療2013-2014	南江堂	東京	2013	P142

島内隆寿，戸倉新樹	FILE008 誤診？アトピー性皮膚炎→本当は 悪性リンパ腫（禁状息肉症）	宮地良樹	皮膚科フォトニクスシリーズ　誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー社	東京	2013	pp44-47
戸倉新樹	紅皮症	富田靖(監)，橋本隆，岩月啓氏，照井正	標準皮膚科学第10版	医学書院	東京	2013	pp119-123
戸倉新樹	皮膚悪性腫瘍／悪性リンパ腫とその類症	富田靖(監)，橋本隆，岩月啓氏，照井正	標準皮膚科学第10版	医学書院	東京	2013	pp380-398
戸倉新樹	抗ヒスタミン薬の抗炎症作用はどのようなものが期待できるのか？	宮地良樹	抗ヒスタミン薬～達人の処方箋Rx～	メディカルレビュー社	東京	2013	pp68-69
戸倉新樹	新しい血圧のお薬で光線過敏症が起こると聞きました。私の降圧薬は大丈夫でしょうか？	宮地良樹	続・患者さんから浴びせられる　皮膚疾患100の質問	メディカルレビュー社	東京	2013	pp84-85
戸倉新樹	職業性皮膚疾患の定義は？	（日本職業・環境アレルギー学会(監)）	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013	協和企画	東京	2013	p63
戸倉新樹	職業性皮膚疾患の分類は？	日本職業・環境アレルギー学会(監)）	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013	協和企画	東京	2013	pp63-64
戸倉新樹	職業性刺激性接触皮膚炎とは？	日本職業・環境アレルギー学会(監)）	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013	協和企画	東京	2013	pp64-65
戸倉新樹	接触皮膚炎□病態と治療戦略が見える□	田中良哉	免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド	羊土社	東京	2013	pp332-339

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
Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T.	Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal change.	*J Dermatol.*	40(3)	212-4	2013
Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H.	Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions.	*J Eur Acad Dermatol Venereol.*	27(2)	e231-4	2013
Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H.	Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.	*Acta Derm Venereol.*	10	93(1)	2013
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 Sci.*	70(1)	26-33.	2013
Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H.	Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis.	*J Dermatol.*	40(11)	886–890	2013

Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T.	Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatosis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332.	*Dermatol.*	149(11)	1308-13	2013
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.*	149(1)	1-10	2013
Saeki K, Satoh T, Yokozeki H.	α(1,3) Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation.	*J Invest Dermatol*	133(9)	2161-9	2013
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*	140(1)	78-86.	2013
Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H.	IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis.	*Eur J Dermatol.*	23(2)	255-6	2013
横関 博雄	**ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診方・考え方**	**東海花粉症研究会誌**	24	73-74	2013
横関 博雄	**【皮膚アレルギーの研究　アップデート～経皮感作とアレルギー～】 スギ花粉の経皮感作による皮膚炎.**	**アレルギー・免疫**	20	862-871	2013
横関 博雄	**【主訴から診断へ-臨床現場の思考経路】 全身的な訴え　発汗異常　発汗異常を訴える患者が来たら.**	**診断と治療**	101;Suppl	56-61	2013
横関 博雄	**【経皮感作とアレルギー】 スギ花粉の経皮感作による皮膚炎の病態と治療.**	**臨床免疫・アレルギー科**	59	591-597	2013
横関 博雄	**【日常診療に役立つ皮膚アレルギー入門forフレッシャーズ】**(Part3.)**アトピー性皮膚炎.アトピー性皮膚炎の問診と診断手順.**	Visual Dermatology	12	378-382	2013
横関 博雄	**【総合アレルギー診療を目指して】 《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》接触皮膚炎**	Modern Physician	33	183-187	2013
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***.	190	539-548	2013
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 an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4.	***Immunity***	38	570-580	2013
Ramadan, A., Pham, Van L., Machavoine, F., Dietrich, C., Alkan, M., Karasuyama, H., Schneider, E., Dy, M., Thieblemont, N.	Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation.	***Allergy***	68	732-738	2013
Reber, L.L., Marichal, T., Mukai, K., Roers, A., Hartmann, K., Karasuyama, H., Nadeau, K.C., Tsai, M., and Galli, S.J.	Selective ablation of mast cells or basophils reduces peanut-induced anaphylaxis in mice.	***J. Allergy Clin. Immunol***.	132	881-888	2013

Noti, M., Tait Wojno, E.D., Kim, B.S., Siracusa, M.C., Giacomin, P.R., Nair, M.G., Benitez, A. J., Ruymann, K.R., Muir, A.B., Hill, D.A., Chikwava, K.R., Moghaddam, A.E., Sattentau, Q.J., Alex, A., Zhou, C., Yearley, J.H., Menard-Katcher, P., Kubo, M., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Comeau, M.R., Brown-Whitehorn, T., de Waal Malefyt, R., Sleiman, P.M., Hakonarson, H., Cianferoni, A., Falk, G.W., Wang, M-L., Spergel, J.M., and Artis, D.	TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis.	***Nat. Med***.	19	1005-1013	2013
Obata-Ninomiya, K., Ishiwata, K., Tsutsui, H., Nei, Y., Yoshikawa, S., Kawano, Y., Minegishi, Y., Ohta, N., Watanabe, N., Kanuka, H., and Karasuyama, H.	The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths.	***J. Exp. Med***.	210	2583-2595	2013
Nei, Y., Obata-Ninomiya, K., Tsutsui, H., Ishiwata, K, Miyasaka, M., Matsumoto, K., Nakae, S., Kanuka, H., Inase, N., and Karasuyama, H.	GATA-1 regulates the generation and function of basophils.	***Proc. Natl. Acad. Sci. USA.***	110	18620-18625	2013
Leyva-Castillo, J.M., Hener, P., Michea, P., Karasuyama, H., Chan, S., Soumelis, V., and Li, M.	Skin TSLP initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade.	***Nat. Commun***.	4	2847	2013
Yamakoshi T, Andoh T, Makino T, Kuraishi Y, Shimizu T.	Clinical and histopathological features of itch in alopecia areata patients.	Acta Derma. Venereol.	93	575-576	2013
Andoh T Gotoh Y, Kuraishi Y.	Milnacipran inhibits itch-related responses in mice through the enhancement of noradrenergic transmission in the spinal cord.	J Pharmacol Sci.	123	199-202	2013
Inami Y, Andoh T, Sasaki A, Kuraishi Y.	Topical surfactant-induced pruritus: Involvement of histamine released from epidermal keratinocytes.	J Pharmacol Exp Ther.	344	459-466	2013
Inami Y, Andoh T, Kuraishi Y.	Prevention of topical surfactant-induced itch-related responses by chlorogenic Acid through the inhibition of increased histamine production in the epidermis.	J Pharmacol Sci.	121	242-245	2013
Sasaki A, Adhikari S, Andoh T, Kuraishi Y.	BB2 receptor-expressing spinal neurons transmit herpes-associated itch by BB2 receptor-independent signaling.	Neuroreport	24	652-656	2013
安東嗣修	**内因性起痒物質と発痛物質.**	**ペインクリニック**	34	467-473	2013
井浪義博, 安東嗣修, 佐々木淳, 倉石泰	**界面活性剤によって誘発される痒みとクロロゲン酸の鎮痒効果**	**アレルギーの臨床**	466	754-76	2013
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.	Clinical andExperimental Dermatology	**未定**	**未定**	2013**年**
Ono S, Nakajima S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.	Pigmented purpuric dermatitis with high expression levels of serum TARC/CCL17 and epidermal TSLP.	European Journal of Dermatology	**未定**	**未定**	2013**年**

Sugita K, Ikenouchi-Sugita A, Nakayama Y, Yoshioka H, Nomura T, Sakabe J, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu S, 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.	Scientific Reports			2013年
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.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	未定	未定	2013年
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			2013年
Akagi A, Kitoh A, Moniaga CS, Fujimoto A, Fujikawa H, Shimomura Y, Miyachi Y, Kabashima K.	Case of Netherton syndrome with an elevated serum thymus and activation-regulated chemokine level.	Journal of Dermatology	40(9)	752-753	2013年
Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, Nomura T, Hanakawa S, Sagita Moniaga C, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, Kabashima K.	Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens.	Nature Communications			2013年
Nomura T, Kayama T, Okamura E, Ogino K, Uji A, Yoshimura N, Kikuchi T, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K.	Severe atopic dermatitis accompanied by autoimmune retinopathy.	European journal of Dermatology	23(2)	263-264	2013年
Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K.	Skin tape stripping and cheek swab method for a detection of filaggrin.	Journal of Dermatological Science	69(3)	263-265	2013年
Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, Nakajima S, Hara-Chikuma M, Jeon JE, Lee SH, Hibino T, Miyachi Y, Kabashima K.	Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice.	American Journal of Pathology	182(3)	841-851	2013年
椛島健治	**総論：慢性炎症の理解へ向けて**	BIO Clinica	**28巻12号**	1108-1110	2013年
大塚篤司、椛島健治	**ハプテン反復塗布によるTh2型免疫応答の惹起**	**臨床免疫・アレルギー科**	**60巻4号**	419-427	2013年
椛島健治	**皮膚と全身免疫のクロストーク**	**感染炎症免疫**	**43巻2号**	20-29	2013年
Kasuya A, Hirakawa S, Hashizume H, Tokura Y:	Granulocyte-colony stimulating factor-producing cutaneous anaplastic large cell lymphoma with cerebral metastasis.	Acta Derm Venereol	93	87-88	2013
Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K:	Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group.	J Dermatol	40	2-14	2013
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

Sawada Y, Shimauchi T, Hama K, Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Tajiri M, Kubo-Kabashima R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y:	Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement.	Leuk Lymphoma	54	520-527	2013
Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, Tokura Y:	Clearance Efficacy of Autoantibodies in Double Filtration Plasmapheresis for Pemphigus Foliaceus.	Acta Derm Venereol	93	181-182	2013
Shimauchi T, Sasada K, Kito Y, Mori T, Hata M, Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y:	CD8+ Sezary syndrome with IL-22 production modulated by bacterial sepsis.	Br J Dermatol	168	881-883	2013
Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y:	Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8+ CD56+ Sézary syndrome.	Br J Dermatol	168	885-887	2013
Ito T, Shimomura Y, Ogai M, Sakabe J-I, Tokura Y:	Identification of a novel heterozygous mutation in the first Japanese case of Marie Unna hereditary hypotrichosis.	J Dermatol	40	278-280	2013
Ito T, Shimomura Y, Farooq M, Suzuki N, Sakabe J, Tokura Y:	Trichorhinophalangeal syndrome with low expression of TRPS1 on epidermal and hair follicle epithelial cells.	J Dermatol	40	396-398	2013
Ikeya S, Urano S, Sakabe JI, Ito T, Tokura Y:	Erythrokeratodermia variabilis: First Japanese case documenting GJB3 mutation.	J Dermatol	40	402-403	2013
Hiroike M, Sakabe J, Kobayashi M, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Inoh A, Tokura Y:	Acicular, but not globular, titanium dioxide nanoparticles stimulate keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines.	J Dermatol	40	357-362	2013
Ito T, Shimada S, Mori T, Tokura Y:	Alopecia areata possibly induced by autoimmune reaction in a patient with human T-cell lymphotropic virus-1-associated myelopathy.	J Dermatol	40	399-401	2013
Umayahara T, Shimauchi T, Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y:	Paediatric acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol with high serum levels of interleukin-8 and -22: a case report.	Acta Derm Venereol	93	362-363	2013
Fujiyama T, Tokura Y:	Clinical and histopathological differential diagnosis of eosinophilic pustular folliculitis.	J Dermatol	40	419-423	2013
Moriki M, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y:	Folliculosebaceous cystic hamartoma presenting as a subcutaneous nodule on the thigh.	J Dermatol	40	483-484	2013
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
Majima Y, Yagi H, Tateishi C, Groth S, Schmidt E, Zillikens D, Koga H, Hashimoto T, Tokura Y:	A successful treatment with ustekinumab in a case of anti-laminin-γ1 pemphigoid associated with psoriasis.	Br J Dermatol	168	1367-1369	2013
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
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
Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T, The Acne Study Group:	Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris.	J Dermatol	40	620-625	2013

McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, Ramot Y, Sundberg JP, Nakamura M, Bertolini M, Inui S, Tokura Y, King LE, Duque-Estrada B, Tosti A, Keren A, Itami S, Shoenfeld Y, Zlotogorski A, Paus R, Duque-Estrada B, Tosti A, McElwee KJ, Gilhar A, Keren A, Bertolini M, Shoenfeld Y, Nakamura M, Tokura Y, Sundberg JP, King LE, Ramot Y, Zlotogorski A, Tobin DJ, Paus R, Inui S, Itami S:	What causes alopecia areata?: Section Editors: Ralf Paus, Manchester/Lübeck and Raymond Cho, San Francisco.	Exp Dermatol	22	609-626	2013
Ito T, Fujiyama T, Hashizume H, Tokura Y:	Antihistaminic drug olopatadine downmodulates T cell chemotaxis toward CXCL10 by reducing CXCR3 expression, F-actin polymerization and calcium influx in patients with alopecia areata.	J Dermatol Sci	72	68-71	2013
Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M:	Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis.	Am J Hum Genet	93	945-956	2013
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
Yamaguchi H, Moriki M, Ito T, Tokura Y:	Cutaneous plasmacytosis as a skin manifestation of IgG4-related disease.	Eur J Dermatol	23	560-562	2013
Yasuma A, Shibagaki R, Yagyu R, Ito T, Tokura Y:	Coexistence of linear morphea and nodular mucinosis.	J Dermatol	40	937-938	2013
Moriki M, Tokura Y:	Unilateral widespread lichen planus following Blaschko lines after mycoplasma pneumoniae infection.	J Dermatol	40	929-930	2013
Kasuya A, Fujiyama T, Hashizume H, Inuzuka M, Tokura Y:	Histiocytoid Sweet's syndrome associated with t(9;22)(q34;q11)-positive chronic myelogenous leukemia: Immature granulocytic origin of histiocytic cells.	Int J Dermatol	52	1577-1579	2013
Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y:	Defective epidermal induction of S100A7/psoriasis associated with low frequencies of skin-infiltrating Th17 cells in dermatophytosis-prone adult T cell leukemia/lymphoma.	Clin Immunol	148	(in press)	
Suzuki T, Moriki M, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Yokura Y:	Subcutaneous granuloma annulare following influenza vaccination: Case report and review of the literature.	Dermatologica Sinica		(in press)	
Ito T, Mori T, Fujiyama T, Tokura Y:	Dramatic exacerbation of palmoplantar pustulosis following strongly positive nickel patch testing.	Int J Dermatol		(in press)	
Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Sakabe JI, Kabashima-Kubo R, Hino R, Kobayashi M, Tokura Y:	Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis.	J Invest Dermatol		(in press)	
Iwakura T, Ohashi N, Tsuji N, Naito Y, Isobe S, Ono M, Fujikura T, Tsuji T, Sakao Y, Yasuda H, Kato A, Fujiyama T, Tokura Y, Fujigaki Y:	A case of calcitriol-induced hypercalcemia by granulomatous mycosis fungoides with end-stage renal disease.	World J Nephrol		(in press)	
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		(in press)	
Sugita K, Nomura T, Ikenouchi-Sugita A, Ito T, Nakamura M, Miyachi,Tokura Y, Kabashima K:	Influence of Th2 cells on the hair cycle/growth after repeated cutaneous application of hapten.	Clin Exp Dermatol		(in press)	

Ito T, Bertolini M, Funakoshi A, Ito N, Takayama T, Biro T, Paus R, Tokura Y:	Birth, life, and death of the MAGE3 hypothesis of alopecia areata pathobiology.	J Dermatol Sci		(in press)	
Fujiyama T, Kawakami C, Suigita 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		(in press)	
Majima Y, Yagi H, Ito T, Tokura Y:	Two cases of lichen planus pigmentosus inversus: Possible causative role of tightly fitting underclothes.	Eur J Dermatol		(in press)	
Kasuya A, Hamaguchi Y, Fujimoto M , Tokura Y:	TIF1γ-overexpressing, Highly Progressive Endometrial Carcinoma in a Patient with Dermato-myositis Positive for Malignancy-associated Anti-p155/140 Autoantibody.	Acta Derm Venereol		(in press)	
Tokura Y, Sawada Y, Shimauchi T:	Skin manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma: clinical, cytological, and immunological features.	J Dermatol		(in press)	
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		(in press)	
Sakabe J-I, 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		(in press)	
Nakazawa S, Moriki M, Ikeya S, Sakabe J-I, Tokura Y:	Atopic dermatitis presenting as generalized poikiloderma with filaggrin gene mutation.	J Dermatol		(in press)	
Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Mori Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K:	Phase II study of intravenous interferon-γ in Japanese patients with mycosis fungoides.	J Dermatol		(in press)	
Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M:	Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma.	J Dermatol		(in press)	
Yamaguchi H,　Hata M, Fujiyama T, Ito T, Hashizume H, Tokura Y:	Psychological aspects of patients with intrinsic atopic dermatitis.	Eur J Dermatol		(in press)	
戸倉新樹	**フィラグリン異常とアレルギー疾患の進展.**	**モダンフィジジャン**	33	193-197	2013
坂部純一，戸倉新樹	**知っておきたい基礎用語／フィラグインとは.**	**日小皮会誌**	32	70-71	2013
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
戸倉新樹	**タクロリムス軟膏を用いたアトピー性皮膚炎の皮疹改善と** QOL **向上.**	**マルホ皮膚科セミナー[ラジオ** NIKKEI**]放送内容集**	222	21-23	2013
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
坂本慶子，影山葉月，田島巌，谷岡書彦，戸倉新樹	**新生児単純ヘルペス感染症の** 1 **例.**	**臨床皮膚科**	67	173-176	2013
坂本慶子，影山葉月，渡辺規矩夫，戸倉新樹	**外傷を契機に発症した塩酸ミノサイクリンによる色素沈着型薬疹の** 1 **例.**	**臨床皮膚科**	67	205-208	2013
吉澤真裕子, 尾藤利憲, 椛島利江子, 吉木竜太郎，中村元信，戸倉新樹	**背部に生じた皮膚平滑筋肉腫（皮膚型）の１例.**	Skin Cancer	27	318-321	2013
山本佳世，日野亮介，澤田雄宇，中村元信，戸倉新樹	**蚊唾液腺抽出物による刺激に対して** Th2 **細胞の増殖を認めた蚊刺過敏症.**	**臨床皮膚科**	67	297-301	2013

鈴木健晋，青島正浩，橋爪秀夫，伊藤泰介，戸倉新樹	ドロレス顎口虫血清抗体価が治療的効果判定に有用であった日本顎口虫によると考えられる皮膚爬行症の 1 例.	皮膚の科学	12	122-125	2013
戸倉新樹	皮膚アレルギー疾患とよく間違える疾患・鑑別疾患.	Visual Dermatology	12	350-353	2013
戸倉新樹	今もアトピー性皮膚炎に生きる太藤皮膚科学の潮流.	Visual Dermatology	12	510-516	2013
鬼頭由紀子，鬼頭芳子，戸倉新樹	小児アトピー性皮膚炎に対するジルテックドライシロップ（1.25%セチリジン塩酸塩）の臨床効果および患児ならびに保護者アンケートによる有用性の検討.	Progress in Medicine	33	1211-1214	2013
戸倉新樹	光線過敏型薬疹の原因薬剤と診断.	日本医師会雑誌	142	522-526	2013
澤田雄宇，戸倉新樹	成人 T 細胞性白血病／リンパ腫（ATLL）の皮膚病変.	Modern Physician	33	972-975	2013
戸倉新樹	各皮膚悪性リンパ腫の診断と治療　セザリー（Sēzary)症候群／(Sēzary)症候群の診断と治療.	日本臨牀増刊号　皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-.	71	786-788	2013
澤田雄宇，戸倉新樹	成人 T 細胞白血病・リンパ腫／成人 T 細胞性白血病・リンパ腫の診断法.	日本臨牀増刊号　皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-.	71	825-858	2013
澤田雄宇，戸倉新樹	成人 T 細胞白血病・リンパ腫／皮膚病変を有する成人 T 細胞性白血病・リンパ腫の治療.	日本臨牀増刊号　皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-.	71	829-832	2013
中島大毅，深町晶子，中村元信，戸倉新樹	地域発症率からみた好酸球性膿疱性毛包炎における衛生仮説の検証.	J UOEH（産業医科大学雑誌）	35	201-205	2013
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
戸倉新樹	抗ヒスタミン薬の多彩な薬理作用.	皮膚アレルギーフロンティア	11	27-31	2013
伊藤泰介，島内隆寿，平川聡史，八木宏明，馬屋原孝恒，馬場佑子，加茂真理子，糟谷啓，青島正浩，池谷茂樹，津嶋友央，秦まき，橋爪秀夫，浦野聖子，杉浦丹，戸倉新樹	膿疱性および関節症病型を中心とする乾癬に対するインフリキシマブの臨床効果と血清 IL-22 値と血清 VEGF 値によるモニタリング.	Progress in Medicine	33	2005-2011	2013
森達吉，伊藤泰介，目黒史織，馬場聡，犬塚学，戸倉新樹	Langerhans 細胞肉腫の１例.	臨床皮膚科	67	803-807	2013
島内隆寿，藤山俊晴，山口隼人，坂部純一，影山玲子，中澤慎介，星野友美，糟谷啓，青島正浩，池谷茂樹，龍野一樹，伊藤泰介，平川聡史，戸倉新樹	アトピー性皮膚炎に対するレボセチリジンの臨床効果とそれに伴う血中バイオマーカーと T 細胞サブセットの変動.	Progress in Medicine	33	2239-2244	2013
池谷茂樹，戸倉新樹	変動性紅斑角皮症（erythrokeratodermia variabilis)の臨床症状とコネキシン 31 遺伝子変異.	日小皮会誌	32	211-217	2013
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.		31	143-149	2013
Hanafusa T, Matsui S, Murota H, et al.	Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma.	Clin Exp Immunol	172	507-512	2013
Takahashi A, Murota H, et al.	Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa.	Allergol Int			2013

室田浩之	**汗とアトピー性皮膚炎**	**臨床免疫・アレルギー科**	59	187-190	2013
室田浩之	**アトピー性皮膚炎の治療と患者指導**	**日本医事新報**	4661	17-24	2013
室田浩之	**発汗とスキンケア**	**デルマ**	210	37-44	2013
Murota H, El-Latif MA, Tamura T, et al	Olopatadine Hydrochloride Decreases Tissue Interleukin-31 Levels in an Atopic Dermatitis Mouse Model.	Acta Derm Venereol.		doi: 10.2340/00015555-1648.	2013
室田浩之	**アトピー性皮膚炎**	**小児外科**	45	1139-1142	2013
Tanemura A, Kiyohara E, Katayama I, Kaneda Y.	Recent advances and developments in the antitumor effect of the HVJ envelope vector on malignant melanoma: from the bench to clinical application.	Cancer Gene Ther.	In press	In press	2013
Kaneda, Y.	The RIG-I/MAVS signaling pathway in cancer cell-selective apoptosis.	Oncoimmunology	2(4)	e23566-1~3	2013

別紙４

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	皮膚瘙痒症.	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.	*Allergol Int.*	63(3)	421-42.	2014
Yokozeki H.	The research for atopic dermatitis: up to date].	*Nihon Rinsho.*	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.	*Stem Cells Transl Med.*	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.	*Pigment Cell Melanoma Res.*	27(4)	540-51.	2014
Yokozeki H.	A nucleic acid-based medication for allergic skin diseases.	*J Dermatol Sci.*	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.	*Acta Derm Venereol.*	94(1)	86-87	2014
Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H	Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.	*Acta Derm Venereol.*	93(1).		2013
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.*	149(1)	1-10	2013
Saeki K, Satoh T, Yokozeki H.	α(1,3) Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation.	*J Invest Dermatol.*	133(9):	2161-2169	2013

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.*	140(1)	140(1)	2013
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.*	44	1823-1834	2014
Morshed, M., Hlushchuk, R., Simon, D., Walls, A.F., Obata-Ninomiya, K., Karasuyama, H., Djonov, V., Eggel, A., Kaufmann, T., Simon, H-U, and Yousefi, S.	NADPH oxidase-independent formation of extracellular DNA traps by basophils.	*J. Immunol.*	192	5314-5323	2014
Reber, L., Marichal, T., Sokolove, J., Starkl, P., Gaudenzio, N., Iwakura, Y., Karasuyama, H., Schwartz, L.B., Robinson, W.H., Tsai, M., and Galli, S.J.	Mast cell-derived IL-1□ contributes to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice.	*Arthritis Rheum.*	66	2881-2891	2014
Karasuyama, H., and Yamanishi, Y.	Basophils have emerged as a key player in immunity.	*Curr. Opin. Immunol.*	31	1-7	2014
Tsai, S.H., Kinoshita, M., Kusu, T., Kayama, H., Okumura, R., Ikeda, K., Shimada Y., Takeda A., Yoshikawa, S., Obata-Ninomiya, K., Kurashima, Y., Sato, S., Umemoto, E., Kiyono, H., Karasuyama, H., and Takeda, K.	The ectoenzyme E-NPP3 negatively regulates ATP-dependent chronic allergic responses by basophils and mast cells.	*Immunity*	42	279-293	2015
烏山　一	**炎症の抑制・終焉機構「序」**	**炎症と免疫**	22(2)	71	2014
二宮（小畑）一茂、筒井英充、烏山　一	**消化管寄生虫感染防御免疫応答における好塩基球の新たな役割**	**感染・炎症・免疫**	44(1)	30-39	2014
烏山　一	**好塩基球の光と影「はじめに」**	**医学のあゆみ**	250(12)	1079	2014
太田卓哉、吉川宗一郎、烏山　一	**マダニ感染防御と好塩基球**	**医学のあゆみ**	250(12)	1114-1118	2014
三宅健介、烏山　一	**最近明らかになってきた好塩基球の役割**	**臨床免疫・アレルギー科**	63 (2)	164-169	2015
Andoh T, Yoshida T, Kuraishi Y.	Topical E6005, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates spontaneous itch-related responses in mice with chronic atopy-like dermatitis.	*Exp Dermatol.*	23	359-361	2014
Andoh T, Takayama Y, Kuraishi Y.	Involvement of leukotriene B4 in dermatophyte-related itch in mice.	*Pharmacol Rep.*	66	699-703	2014
Inami Y, Sasaki A, Andoh T, Kuraishi Y.	Surfactant-induced chronic pruritus: Role of L-histidine decarboxylase expression and histamine production in epidermis.	*Acta Derm Venereol.*	94	645-650	2014
Andoh T, Kuraishi Y.	Antipruritic mechanisms of topical E6005, a phosphodiesterase 4 inhibitor: Inhibition of responses to proteinase-activated receptor 2 stimulation mediated by increase in intracellular cyclic AMP.	*J Dermatol. Sci*	76	206-213	2014
安東嗣修	**かゆみ解析の動物モデル**	*MB. Derma*	214	6-11	2014
Honda T, Kabashima K.	Prostanoids in allergy.	*Allergol Int.*	64(1)	11-16	2015

Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K.	Commensal bacteria and cutaneous immunity.	*Semin Immunopathol.*	37(1)	73-80.	2015
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.*	76(2)	81-89	2014
Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y.	The panoply of □□T cells in the skin.	*J Dermatol Sci.*	76(1)	3-9	2014
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.*	134(1)	100-107	2014
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.*	134(8)	2122-30.	2014
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.*	133(1)	139-146	2014
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
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
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
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
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
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
Sakabe J, Kamiya K, Yamagichi 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	2014
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

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
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
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 γδ T cells.	*J Invest Dermatol*	134	1912-1921	2014
Fujiyama T, Ito T, Ogawa N, Suda T, Tokura , 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
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
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
Kasuya A, Tokura Y:	Attempts to accelerate wound healing.	*J Dermatol Sci*	76(3)	169-172,	2014
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
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	2014
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
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
Yamaguchi H, Hirasawa N, Asakawa S, Okita K, Tokura Y	Intrinsic atopic dermatitis shows high serum nickel concentration.	*Allergology Int*			in press
Lee J, Shin Y, Murota H.	Oligonol Supplementation Modulates Plasma Volume and Osmolality and Sweating After Heat Load in Humans.	*J Med Food.*			2015
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
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
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
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.*	77	3-10	2015
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.*	39	101-112	2014

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).*	54(2)	349-358	2015
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	272-275	2015
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.*	23	568-572.	2014
Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I.	11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation.	*PLoS One.*	25	9	2014
室田浩之	**【アトピー性皮膚炎治療の最前線】 痒み**	*Derma.*	11(224)	38-44	2014
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*	34(10)	1231	2014
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***	09(4715)	63	2014
室田浩之	**アトピー性皮膚炎悪化因子の検証**	***西日本皮膚科***	76(3)	189-193	2014
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***	22	168-171	2014
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***	36(8)	700-705	2014
室田浩之	**新・皮膚科セミナリウム　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***	124(7)	1289-1293	2014
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***	68(5)	47-50	2014
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.*	214	41-47	2014
Sakiyama M, Maeda M, Fujimoto N, Satoh T.	Eruptive syringoma localized on intertriginous area.	*J Dtsh Dermatol Ges*	12	72-73	2014
Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H.	Diffuse disseminated lichenoid-type sarcoidosis mimicking erythroderma.	*Int J Dermatol*	53	369-370	2014
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*	72	1-4	2014
Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H.	Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition.	*Int J Dermatol*	53	94-95	2014
Fujimoto N, Iwasaki J, Satoh T.	Srcotal calcinosis may arise from cyst wall apoptosis.	*J Eur Acad Dermatol Venereol*	28	128-130	2014
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

Shiba Y, Satoh T.	Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis. I	*Int J Dermatol*	53	397-398	2014
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
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 amyloidgenesis of primary localized cutaneous amyloidosis.	*J Biol Chem*	289	29195-29207	2014
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
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
Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H.	A case of sarcoidosis presenting as livedo.	*Ann Dermatol.*	26(6)	733-734	2014
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.*	26(2)	260-261	2014
Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, Katayama I.	Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work.	*J Dermatol.*	41(5)	421-423.	2014
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
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.*	94(2)	250-251	2014