

皮膚科学

1 構成員

	平成19年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	1人（1人）
助手（うち病院籍）	5人（2人）
医員	3人
研修医	1人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	14人

2 教員の異動状況

瀧川 雅浩（教授）	（H. 2. 10. 16～現職）
橋爪 秀夫（助教授）	（H. 15. 2. 1～現職）
八木 宏明（講師）	（H. 13. 1.1～現職）
伊藤 泰介（講師）	（H. 18. 4.1～現職）
瀬尾 尚宏（助手）	（H. 8.7. 1～現職）
堀部 尚弘（助手）	（H. 16.2. 1～現職）
吉成 康（助手）	（H. 16. 4. 1～現職）
伊藤なつ穂（助手）	（H. 18. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	8編（2編）
そのインパクトファクターの合計	23.53
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	10編（10編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（2編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	1編（1編）

そのインパクトファクターの合計	0
-----------------	---

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Yagi H., Seo N., Ohshima A., Itoh T., Itoh N., Horibe T., Yoshinari Y., Takigawa M., Hashizume H.: Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: Immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. *Am. J. Surg. Pathol.* 30(9); 1111-1119, 2006.
2. Yagi H., Hashizume H., Horibe T., Yoshinari Y., Hata M., Ohshima A., Ito T., Takigawa M., Shibaki A., Shimizu H., Seo N.: Induction of therapeutically relevant cytotoxic T lymphocytes in humans by percutaneous peptide immunization. *Cancer Res.* 66(20);10136-10144, 2006.
3. Hashizume H., Yagi H., Ohshima A., Ito T., Horibe T., Yoshinari Y., Takigawa M., The Shizuoka Topical Immunomodulator Study Group: Comparable risk of herpes simplex virus infection between topical treatment with tacrolimus and corticosteroids in adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 154; 1204-1205, 2006.
4. Hashizume H., Takigawa M.: Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 6; 335-339, 2006.
5. 瀧川雅浩, 伊藤泰介, 浦野聖子, 大島昭博, 影山葉月, 杉浦 丹, 橋爪秀夫, 秦 まき, 古川富紀子, 堀部尚弘, 八木宏明, 吉成 康, 戸倉新樹, 伊豆邦夫, 椛島健司, 古賀千津子, 島内隆寿, 杉田和成, 野見山朋彦, 益雪浩一, 村田宏爾: アトピー性皮膚炎に対する1日2回投与の抗ヒスタミン薬の有効性および安全性の検討. *臨皮* 60(11); 1071-1077, 2006.
6. 橋爪秀夫, 堀部尚弘, 伊藤なつ穂: アロスタティック負荷が皮膚免疫に与える影響—精神的ストレスがアドレナリンを介してアトピー性皮膚炎にもたらす免疫学的作用の検討—. *日本リディアオロジー協会年報* 30号43-48, 2007.

インパクトファクターの小計 [15.13]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Suda T., Hashizume H., Aoshima Y., Yokomura K., Sato J., Inui N., Nakamura Y., Fuisawa T., Enomoto N., Chida K.: Management of interleukin-2-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 29(3); 612-613, 2007.

インパクトファクターの小計 [5.07]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Hiroi A., Ito T., Seo N., Ueda K., Yoshimasu T., Ito M., Nakamura K., Ito N., Paus R., Furukawa F.: Male New Zealand Black/NK mice: a novel model for autoimmune-induced permanent alopecia.? *Br. J. Dermatol.*, 155; 437-445, 2006.

インパクトファクターの小計 [3.33]

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 八木宏明, 大塚幹夫, 大野貴司, 河井一浩, 瀬戸山 充: 皮膚のリンパ腫 II. 病期分類と診療ガイドライン作成に向けて. 医薬の門47(2); 207-234, 2007.
2. 橋爪秀夫: アレルギーの基礎: アトピー性皮膚炎におけるCD25+CD4+調節T細胞の関与(1) - アトピー性皮膚炎の免疫学的機序と調節T細胞 -. Q&Aでわかるアレルギー疾患 3(2); 200-203, 2007.
3. 橋爪秀夫: 薬疹の発症機序-不思議な現象に焦点をあてて. 医学のあゆみ 220(11);879-883, 2007.
4. 伊藤泰介, 橋爪秀夫: 免疫調整薬による内服療法. アレルギーの臨床 26(9) 703-708, 2006.
5. 伊藤泰介: ここまでわかった円形脱毛症の病因・病態. 日皮会誌 116(13); 2134-2139, 2006.
6. 八木宏明: 菌状息肉症とセザリー症候群の診療ガイドライン. 日皮会誌, 116(13); 1911-1915, 2006.
7. 瀧川雅浩: 新しいコンセプトに基づく drug delivery system. 日皮会誌, 116(13); 2171-2173, 2006.
8. 瀧川雅浩: 経皮ペプチド免疫療法 ベンチサイドからベッドサイド 臨皮, 60(5); 148-151, 2006.
9. 吉成 康, 八木宏明: 免疫グロブリン・T細胞受容体遺伝子の再構成. 皮膚臨床, 48(10); 1393-1397, 2006.
10. 橋爪秀夫: アトピー性皮膚炎の診断と治療. Medicament News, 1870,1-3, 2006.
インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 八木宏明, 橋爪秀夫, 伊藤泰介: 新・皮膚悪性リンパ腫アトラス. 瀧川雅浩(編)文光堂 2006.
2. 八木宏明: 痛風. 皮膚疾患最新の治療 2007-2008 瀧川雅浩, 渡辺晋一(編)南光堂146, 2006.

(5) 症例報告

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し, 共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

1. 太田麻由美, 町田秀樹, 堀部尚弘, 大島昭博, 八木宏明, 橋爪秀夫: Acute generalized exanthematous pustulosisの1例. 臨皮, 61(2); 135-138, 2007.
インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数(出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (1,700万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (20万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	8件 (367.2万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	21件 (1,690万円)

(1) 文部科学省科学研究費

瀧川雅浩(代表者) 基盤研究(A) 経皮ペプチド免疫療法によるヒトの悪性黒色腫治療 1,110万円(新規)

橋爪秀夫(代表者) 基盤研究(C)(2) 薬剤アレルギー発症からみた免疫における反応系-抑制系の存在と意義 170万円(継続)

瀬尾尚宏(代表者) 基盤研究(C)(2) メラノーマを用いた腫瘍内抑制性T細胞と神経系細胞網とのシナプスに関する研究 170万円(継続)

伊藤泰介(代表) 若手研究(B) 成長期毛包における免疫特殊環境と円形脱毛症の病態の解明 130万円(継続)

伊藤なつ穂(代表) 若手研究(B) 円形脱毛症における調節性T細胞の関与と局所免疫療法との関連について 120万円(新規)

(2) 厚生科学研究費

瀧川雅浩(協力者) 厚生労働省がん研究助成金 悪性黒色腫の新しい診断及び治療法の開発に関する研究(継続) 代表者 信州大学皮膚科 斎田俊明

(5) 受託研究または共同研究

受託研究223 20.8万円

受託研究375 22.8万円

受託研究394 0.6万円

受託研究408 108.2万円

受託研究417 54万円

受託研究418 44.4万円

受託研究419 44.4万円

受託研究421 72万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	2件

(3) 学会座長回数	0件	11件
(4) 学会開催回数	0件	4件
(5) 学会役員等回数	1件	11件
(6) 一般演題発表数	0件	

(2) 国内学会等開催・参加

1) 主催した学会名

第22回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 2006. 4 京都市

第85回日本皮膚科学会静岡地方会 2006. 6 静岡市

第86回日本皮膚科学会静岡地方会 2006. 10 三島市

第87回日本皮膚科学会静岡地方会 2007. 2 浜松市

2) 学会における特別講演・招待講演

瀧川雅浩：会長講演「皮膚リンパ腫のケモカインレセプター発現」第22回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 2006. 4 京都市

3) シンポジウム発表

瀧川雅浩：教育講演「新しいコンセプトに基づく drug delivery system」第105回日本皮膚科学会総会 2006. 6 京都市

瀧川雅浩：「アトピー性皮膚炎：かゆみの治療を考える」第58回日本皮膚科学会西部支部学術大会 2006. 11 佐賀市

橋爪秀夫：アトピー性皮膚炎-いやしを科学する 第22回日本臨床皮膚科医会学術大会 2006. 5 札幌市

4) 座長をした学会名

瀧川雅浩：第22回日本皮膚悪性腫瘍学会 2006. 4 京都市

瀧川雅浩：第105回日本皮膚科学会総会 2006. 6 京都市

瀧川雅浩：第31回日本接触皮膚炎学会 (JSCD) 総会 2006. 7 淡路市

瀧川雅浩：第21回日本乾癬学会学術大会 2006. 9 高知市

瀧川雅浩：第57回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2006. 10 名古屋市

瀧川雅浩：第70回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2006. 10 弘前市

瀧川雅浩：第6回慶北-浜松合同医学シンポジウム 2006. 10 浜松市

橋爪秀夫：第105回日本皮膚科学会総会 2006. 6 京都市

橋爪秀夫：第70回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2006. 10 弘前市

八木宏明：第105回日本皮膚科学会総会 2006. 6 京都市

八木宏明：第70回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2006. 10 弘前市

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

瀧川雅浩 世界皮膚リンフォーマ学会 理事

瀧川雅浩 日本皮膚科学会 代議員
 瀧川雅浩 日本皮膚悪性腫瘍学会 理事
 瀧川雅浩 日本皮膚アレルギー学会 理事
 瀧川雅浩 日本乾癬学会 理事
 橋爪秀夫 日本皮膚科学会 代議員
 橋爪秀夫 日本皮膚アレルギー学会 評議員
 橋爪秀夫 日本研究皮膚科学会 評議員
 八木宏明 日本研究皮膚科学会 評議員
 八木宏明 日本皮膚悪性腫瘍学会 評議員
 瀬尾尚宏 日本研究皮膚科学会 評議員
 瀬尾尚宏 日本ヒト細胞学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	2件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

瀧川雅浩： Journal of Dermatological Science, Editorial Board, IF 2.63
 瀧川雅浩： Journal of Dermatology, Editorial Board, IF 0.61

(2) 外国の学術雑誌の編集

瀧川雅浩： Acta Dermato-Venereologica (Stockholm), Editorial Board, IF 1.83
 瀧川雅浩： Experimental Dermatology (UK), Editorial Board, IF 2.44

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

瀧川雅浩：
 Acta Dermato-Venereologica (Stockholm) (Sweden) 3回
 Experimental Dermatology (UK) 2回

橋爪秀夫：
 Journal of Dermatology (日本) 3回
 Journal of Dermatological Science (日本) 2回
 Epilepsia (Belgium) 1回
 Journal of Psychosomatic Research (US) 1回
 Psychoneuroendocrinology (US) 1回

八木宏明：
 Journal of Dermatology (日本) 3回
 Journal of Dermatological Science (日本) 2回
 Neoplasia (US) 1回

伊藤泰介

British Journal Dermatology (UK) 3回
Journal of Investigative Dermatology (USA) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

近赤外線画像による革新的皮膚内水分量解析装置の開発 豊橋技術短期大学

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 経皮ペプチド免疫療法による細胞障害性T細胞の誘導と悪性黒色腫の治療（八木宏明，橋爪秀夫）

経皮ペプチド免疫療法は、物理的に角層を剥離した皮膚に抗原ペプチド溶液を貼付することにより表皮に常在するランゲルハンス細胞を介して強力な細胞障害性T細胞を誘導する簡便で非侵襲的な免疫方法である。我々は、健常人における試験により角層剥離は、単純に皮膚のバリア機能が低下させて薬剤の吸収を亢進させるのみではなく、ランゲルハンス細胞への効果として活性化分子を強く発現させ機能的に成熟させた後に真皮への遊走を促すことを示した。健常人における、HLAクラスI拘束性のHIV関連抗原ペプチドをもちいた試験によりMHC-ペプチドテトラマー/ペンタマー陽性で抗原特異的にIFN- γ を産生するCD8+細胞が末梢血中に出現した。そこで悪性黒色腫関連抗原ペプチドを用いた臨床試験を実施したところ、7人の患者のうち4人で腫瘍の縮小や腫瘍新生の抑制効果が見られた。これらの効果は患者の病巣にテトラマー/ペンタマー陽性で抗原特異的に細胞障害活性を発揮する細胞障害性T細胞が浸潤することにより得られていることを示した。治療の副作用としては悪性黒色腫患者における白斑の出現以外に、全身的な毒性や自己免疫性は出現しなかった。これらの結果から経皮ペプチド免疫療法は癌やウイルス性疾患の臨床における安全で簡便な治療法となり得ることが示された。

2. アトピー性皮膚炎におけるノルエピネフリンを介した精神的ストレスの免疫学的病態への関与に関する研究（伊藤なつ恵，橋爪秀夫）

近年、免疫と精神、内分泌との相互連関が示唆され、精神および内分泌に関わる物質が直接免疫担当細胞を制御するという、新たな事実が蓄積されている。ノルエピネフリン (NE) およびエピネフリン (E) の受容体であるアドレナリン受容体 (AR) が、メモリーCD4陽性細胞のうちで、Th1細胞のみに発現していることが動物モデルで確認された。我々はこれに着目し、アトピー性皮

膚炎（AD）を含むアレルギー疾患における精神的ストレスによる病勢悪化の機序について、検討してきた。健常人からそれぞれTh1, Th2, 制御性T細胞（Tr）の細胞ラインを作成し、その発現の有無をreal-time PCR法およびフローサイトメーター解析によって調べた。すべてのT細胞のうち、発現するARは $\beta 2$ タイプで、 $\beta 1$ および $\beta 3$ のものは見られなかった。Real-time PCR法による解析では、Th1細胞は、Th2およびTr細胞と比較し200倍以上の $\beta 2$ ARのmRNA発現を認めた。一方、健常人新鮮血液からTh2細胞の20%を占めるCRTH2陽性細胞をMACSによって単離し、このARの発現をみたところ、Th1細胞の約半分程度のmRNAの発現が見られた。一方、NE添加によって、濃度依存性にTh1細胞の高発現mRNAは減弱したが、CRTH2陽性細胞のmRNA発現は変化しなかった。我々は、これまでAD患者におけるリンパ球のAR発現が蛋白レベルで健常人に比べて減弱していることを明らかにしていたが、これがストレスの高いAD患者リンパ球がNEに長期間曝されていることによって生じている可能性を示した。また、リンパ球の遊走に対するNEの影響を、real-time horizontal chemotaxis assay法によって調べると、NE負荷によってTh1細胞は対応するケモカインであるIP-10による遊走は阻害されるのに対し、Th2細胞は対応するTARCに対する遊走活性が増強する傾向があることがわかった。Tr細胞は不変であった。従って、ストレスのためにNEに曝されることによって、リンパ球はTh2細胞が優位に局所へ遊走することが推測される。これまで、ストレスにおけるTh2へのパラダイムシフトは、サイトカイン産生においてのみ焦点が当てられてきたが、局所への遊走においてもTh2細胞優位となることが示唆され、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患におけるストレスによる悪化のメカニズムのひとつと考えられる。

3. 金製剤による薬疹患者における金特異的Tリンパ球の解析（橋爪秀夫）

金製剤は、免疫調節作用をもち、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患治療に用いられるが、薬疹をおこしやすいという特徴をもっている。我々は、金製剤による薬疹患者の末梢血から金特異的Tリンパ球のラインまたはクローンを作成し、その特徴を解析した。樹立されたラインまたはクローンは15個で、金による増殖指数は2.0から99.0であった。細胞はCD4陽性のものCD8陽性のもの両者ほぼ半数であったが、T細胞受容体V鎖に大きな偏りがみられた。産生サイトカインから、CD4陽性細胞は、Th0型、Th2型であり、CD8陽性細胞は細胞障害活性をもちIFN- γ を産生するTc1型であった。金に対する増殖反応におけるMHCの拘束性を調べたところ、CD4陽性細胞においては、MHCクラス2に対する抗体で完全に抑制されるものもあったが、抗MHCクラス1抗体、抗MHCクラス2抗体ともに半分程度の増殖しか抑えない細胞もあった。驚くべき事に、抗MHCクラス1抗体によってのみ増殖が抑えられるCD4陽性細胞もあった。CD8陽性細胞においては、アレルの異なるAPCによって過剰な増殖反応を示すものもあった。これらのあるものは、抗クラス1抗体で殆ど増殖反応は抑制されなかった。したがって、金特異的T細胞は、古典的なハプテン化抗原を認識するものと、スーパー抗原のように、MHCグループとは異なる場所における抗原提示によって認識するものがあることが判明した。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 経皮ペプチド免疫療法を確立し、悪性黒色腫の治療に適応し、その成果を海外の雑誌に発表した。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 研究の先端性と独創性

悪性腫瘍と感染の治療における樹状細胞を用いた従来の方法における重要な問題点として，体外での樹状細胞の生成と誘導には，in vitroで操作した細胞を体内に戻すことによる安全性の問題と，その複雑なプロセスのために高い費用と長い時間がかかることが挙げられ，臨床応用にとっては大きな障害となっている。有効な樹状細胞が生体内で生成されることが理想的である。また近年の医療全般における傾向として，治療や検査を非観血的に行うことが好まれる方向に開発が進んできている。

経皮免疫療法は，従来の樹状細胞をベースとした方法に比較して1) 特別な技術を必要としない，2) 細胞や組織を取り出すことなくすべて生体内で利用する，3) 抗原ペプチド以外の薬剤を必要としない，つまり副作用が少ない，4) ヒトにおける試験で高い臨床効果が得られているなどの点において優位である。

ランゲルハンス細胞は，ユニークな解剖学的局在と免疫機能のため，効率的なワクチンのための標的として非常に魅力的な免疫細胞である。経皮ペプチド免疫療法では，このランゲルハンス細胞をサイトカインなどの薬剤を使用することなく物理的に角質層を剥がすことによって体内で活性化させ利用し，細胞障害性T細胞を誘導する世界的にも他に例を見ない独特で新しい免疫方法である。

研究の応用性

我々の方法は，腫瘍のみならず感染症も含めた全ての種類の抗原ペプチドがワクチンとして利用可能である。特に，手技に特別な技術を必要としないことと従来の注射による方法に比較して効率良く免疫が行えることから，在宅での悪性腫瘍治療や，医療レベルの低い地域において急速に蔓延する感染症対策などに対して有効な方法となる可能性がある。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 瀧川雅浩：眠くなりにくく，集中力や判断力を低下させにくい抗ヒスタミン薬。週朝プラス 2006.
2. 橋爪秀夫：アトピー性皮膚炎の診断と治療。Medicament News 1870, 1-3, 2006.