

# 皮膚科学

## 1 構成員

	平成 14 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
助教授	1 人
講師（うち病院籍）	2 人（ 2 人）
助手（うち病院籍）	4 人（ 2 人）
医員	1 人
研修医	2 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	0 人（ 人）
研究生	3 人
外国人客員研究員	0 人
技官（教務職員を含む）	1 人
その他（技術補佐員等）	2 人
合 計	17 人

## 2 教官の異動状況

- 瀧川 雅浩（教授）（H. 2 .10.16 現職）  
 戸倉 新樹（助教授）（H.12. 3 . 1 現職）  
 橋爪 秀夫（講師）（H.11. 1 . 1 現職）  
 八木 宏明（講師）（H.13. 1 . 1 現職）  
 瀬尾 尚宏（助手）（H. 7 . 7 . 1 現職）  
 松本賢太郎（助手）（H13.12.31 浜松医科大学医学部 H14. 1 . 1 国立東静岡病院医師）  
 伊藤 泰介（助手）（H14. 1 .31 より海外研修）  
 津嶋 友央（助手）（H13. 6 .30 榛原総合病院医員 H13. 7 . 1 浜松医科大学医学部助手）  
 高城 倫子（助手）（H13. 6 .30 渥美病院医師 H13. 7 . 1-10.31 浜松医科大学医学部附属病院  
 医 H13.11. 1 浜松医科大学医学部附属病院助手）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6 編（ 1 編）
そのインパクトファクターの合計	7.58
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2 編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	16 編（12 編）
そのインパクトファクターの合計	7.32

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	8編	( 8編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	9編	( 4編)
そのインパクトファクターの合計	3.71	
(6) 国際学会発表数	3編	

(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. Seo N., Hayakawa S., Takigawa M., Tokura Y. : Interleukin-10 expressed at early tumor sites induces subsequent generation of CD4+ T-regulatory cells and sustemic collapse of antitumour immunity. Immunol. 103 : 449-457, 2001.
2. Tokura Y., Seo N., Fujie M., Takigawa M. : Quinolone-photoconjugated major histocompatibility complex class II-binding peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. J. Invest. Dermatol. 117 : 1206-1211, 2001.
3. 松本賢太郎, 橋爪秀夫 : アトピー性皮膚炎教育入院. 臨皮 55(11) : 831-835, 2001.  
インパクトファクターの小計 [6.83]

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. Moriwaki S., Misawa J., Yoshinari Y., Yamada I., Takigawa M., Tokura Y. : Analysis of photosensitivity in japanese cancer-bearing patients receiving photodynamic therapy with porfimer sodium (PhotofrinTM) Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 17:241-243, 2001.

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. 廣井彰久, 伊藤泰介, 古川福実 : NZB/KN マウスにおける脱毛病変の免疫病理学的研究. 和歌山医学 52(4) : 377-383, 2001.
2. Ohshima A., Takigawa M., Tokura Y. : CD8+cell changes in psoriasis associated with roxithromycin-induced clinical improvement. Eur. J. Dermatol. 11 (5): 410-415, 2001.  
インパクトファクターの小計 [0.75]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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

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)

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. 秦 まき, 田中正人, 佐地良文, 戸倉新樹 : 町立浜岡総合病院におけるスポロトリコーシスの4例. 静岡真菌・真菌アレルギー懇話会 No.9, 53, 2001.
2. 浦野聖子, 白井滋子, 鈴木陽子, 菅谷圭子, 森脇真一, 望月 隆 : Trichophyton tonsurans

による頭部白癬の1例. 静岡真菌・真菌アレルギー懇話会 No.9 51, 2001.

### (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. Takigawa M., Tokura Y., Hashizume H., Seo N. : Percutaneous peptide immunization via corneum barrier-disrupted murine skin for experimental tumor immunoprophylaxis. Ann. New York Acad. Sci. 941 : 139-146, 2001.
2. Tokura Y., Ishihara S., Tagawa S., Seo N., Ohshima K., Takigawa M. : Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 45 (4): 569-578, 2001.
3. Tokura Y., Rocken M., Clark R. A. F., Maurer M., Grabbe S., Haliasos E., Takigawa M., Sinha A. A. : What are the most promising strategies for the therapeutic immunomodulation of allergic diseases? Exp. Dermatol. 10 : 128-140, 2001.
4. Tokura Y., Seo N., Yagi H., Takigawa M. : Photoactivational cytokine-modulatory action of 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A in lymphocytes, monocytes, and cutaneous T cell lymphoma cells. Ann. New York Acad. Sci. 941 : 185-193, 2001.
5. 橋爪秀夫 : 補助代替療法. MB Derma 54 : 113-118, 2001.
6. 橋爪秀夫 : アトピー性皮膚炎と不安. 臨皮 55(5) : 163-165, 2001.
7. 瀬尾尚宏 : ケモカインによる抗腫瘍免疫抑制性細胞の腫瘍浸潤メカニズム. 臨床免疫 36(4) : 630-637, 2001.
8. 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎の基礎. バリアーが壊れるとアレルギーはどうなるか? 花王ヘルスケアフォーラム 1-3, 2001.
9. 瀧川雅浩 : 知っておきたい全身疾患 アトピー性皮膚炎. デンタルハイジーン 120-121, 2001.
10. 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎が消える日を夢みて. 日皮会誌 111(12) : 1716-1718, 2001.
11. 戸倉新樹 : アトピー性皮膚炎での感染症の役割. 日医師会誌 126(1) : 32, 2001.
12. 戸倉新樹 : アトピー性皮膚炎の増悪因子. マルホ皮膚科セミナー No.15520-23, 2001.
13. 戸倉新樹 : 薬剤性光線過敏症の免疫機構. 伊豆カンファレンス記録集 60-76, 2001.
14. 戸倉新樹 : アトピー性皮膚炎と細菌感染. アレルギーナビゲーター 82-83, 2001.

インパクトファクターの小計 [7.32]

#### 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）

#### 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. 鈴木健司, 大島昭博, 藤沢伸次, 瀧川雅浩 : 静岡県「皮膚がん無料検診」静岡県医師会報 1306 : 7-10, 2002.
2. 森 茂郎, 細根 勝, 竹内賢吾, 長谷哲男, 戸倉新樹, 瀧川雅浩 : 血液疾患と皮膚病変. 血

液・免疫・腫瘍 7(1) : 5-8, 2002.

#### (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. 戸倉新樹 : スーパー抗原. アトピー疾患用語ハンドブック 宮地良樹, 岡本美孝, 高村悦子 (編) メディカルレビュー社 128-129, 2001.
2. 戸倉新樹 : リンパ腫の研究. 清水 宏 (編) 皮膚科研修医ノート診断と治療社139-143, 2001.
3. 戸倉新樹 : 斑状類乾癬. EMB 皮膚科 真鍋 求, 宮地良樹 (編) 文光堂 153-160, 2001.
4. 戸倉新樹 : Th1, Th2. アトピー疾患用語ハンドブック 宮地良樹, 岡本美孝, 高村悦子 (編) メディカルレビュー社 189, 2001.
5. 戸倉新樹 : 多形滲出性紅斑, Stevens-Johnson 症候群. 宮地良樹, 古川福実 (編) 皮膚科診療実践ガイド 文光堂 278-282, 2001.
6. 戸倉新樹 : リンフォーマ. 宮地良樹 (編) 皮膚科専門医サバイバル戦略ガイド 診断と治療社 124-131, 2002.
7. 戸倉新樹 : 光アレルギー性接触皮膚炎. 玉置邦彦 他 (編) 最新皮膚科学大系 3 19-23, 2002.
8. 戸倉新樹 : 結節性紅斑. 多賀谷幸男 他 (監) 今日の治療指針 医学書院 741, 2002.

##### 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)

##### 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

#### (5) 症例報告

##### 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. 松本賢太郎, 大場 操, 櫻井みち代 : AIDS 患者にみられた Sweet 病の 1 例. 臨皮 22(12) : 921-923, 2001.
2. 津嶋友央, 八木宏明 : ピアス型イヤリング部に生じた皮膚リンパ球腫. 皮膚診療 24(3) : 313-316, 2002.

##### 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)

##### 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. Hata M., Tokura Y., Takigawa M. : Erythema multiforme-like eruption associated with contact dermatitis to cutting oil. Eur. J. Dermatol. 11 (3) : 247-248, 2001.
2. Inuzuka M., Tomita K., Tokura Y., Takigawa M. : Lupus erythematosus profundus with unusual skin manifestation: subcutaneous nodules coexisting with eyelid plaque. J. Dermatol. 28 (8) : 437-441, 2001.

3. Inuzuka M., Tomita K., Tokura Y., Takigawa M. : Acquired ichthyosis associated with dermatomyositis in a patient with hepatocellular carcinoma. Br. J. Dermatol. 144:416-417, 2001.
4. Ohtake T., Kobayashi S., Honjou Y., Shirai T., Takayanagi S., Tohyama K., Tokura Y., Kimura M. : Generalized Wegener's granulomatosis responding to sulfamethoxazole-trimethoprim monotherapy. Int. Med. 40 (7): 66-670, 2001.
5. Suzuki K., Konishi N., Tokura Y., Takigawa M. : Telangiectasia macularis eruptiva perstans in polycythemia rubra vera. Eur. J. Dermatol. 12 (2): 201-203, 2002.
6. 東芝輝臣, 富田浩一, 深水秀一, 山中克二, 田中正人, 戸倉新樹 : 顔面に生じた巨大な基底細胞上皮腫 側頭筋膜弁を用いて再建した 1 例. 臨皮 55(11) : 900-902, 2001.
7. 三澤淳子, 橋爪秀夫, 秦 まき, 影山葉月, 森脇真一 : Myelodysplastic syndrome を合併した壊疽性膿皮症 - 血中 G-CSF 値と皮疹との間に関連を認めた 1 例 -. 臨皮 5(4) : 345-348, 2001.

インパクトファクターの小計 [3.71]

#### (6) 国際学会発表

1. Yagi H., Ohshima A., Tokura Y., Takigawa M. (2001.5) Functional characterization of a CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> malignant T cell line derived from a patient with unusual CD8<sup>+</sup>Sezary syndrome. 62th Society for Investigative Dermatology
2. Hashizume H., Tokura Y., Takigawa M. (2001.5) Phenobarbital-induced eruption : the drug preponderantly stimulates Th2 cells bearing particular TCRV $\beta$ s without its proceeding. 62th Society for Investigative Dermatology
3. Ito T., Seo N., Tsujimura M., Takigawa M., Tokura Y. (2001.5) Barrier disruption and UVB irradiation have an opposite effect on antigen-presenting function of Langerhans cells but a synergistic effects on cytokine production by keratinocytes in mice. 62th Society for Investigative Dermatology

#### 4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数 (出願中含む)	3 件

1. 瀧川雅浩, 瀬尾尚宏 キラー T 細胞賦活剤 (欧州 : United Kingdom, France, Belgium, Spain, Germany, Switzerland/Liechtenstein, Italy, Netherlands) 特許取得
2. 瀧川雅浩, 瀬尾尚宏 キラー T 細胞賦活剤 (日本) 特許出願中
3. 瀧川雅浩, 瀬尾尚宏 キラー T 細胞賦活剤 (米国) 特許出願中

#### 5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	4 件 ( 930 万円)
(2) 厚生科学研究費	2 件 ( 725 万円)

(3) 他政府機関による研究助成	0件 ( 万円)
(4) 財団助成金	0件 ( 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 ( 万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	24件 (2,500万円)

(1) 文部科学省科学研究費

瀧川雅浩(代表者) 基盤研究(B)(2)「経皮的がんワクチン法のヒトがん治療への応用に関する研究」520万円(継続)

八木宏明(代表者) 基盤研究(C)(2)「悪性黒色腫細胞におけるシグナル伝達系を介した走化と細胞接着の誘導, 抑制の検討」180万円(継続)

瀬尾尚宏(代表者) 奨励研究(A)「キラー T 細胞活性化と抑制性細胞除去によるメラノーマ免疫治療法の確立に関する研究」140万円(継続)

伊藤泰介(代表者) 奨励研究(A)「バリアー破壊皮膚を利用した経表皮のワクチン法に対する紫外線の影響」90万円(継続)

(2) 厚生科学研究費

瀧川雅浩(分担者) 厚生労働省厚生科学研究費感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業「アトピー性皮膚炎の病因病態の解明及び新治療法の開発に関する研究」700万円(継続) 代表者 東京医科歯科大学大学院環境皮膚免疫学分野 西岡清

瀧川雅浩(分担者) 厚生労働省がん研究助成金「新しい技術を導入した悪性黒色腫の診断と治療法の確立に関する研究」25万円(継続) 代表者 国立がんセンター中央病院皮膚科 山本明史

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

## 7 学会活動

	平成13年度
(1) 特別講演・招待講演回数	6件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	7件
(3) 学会座長回数	17件
(4) 学会開催回数	4件
(5) 学会役員等回数	14件

(1) 学会における特別講演・招待講演

瀧川雅浩: 皮膚リンパ腫-その軌跡と展望. 第223回岡山地方会 2001.5 岡山市

瀧川雅浩: Recent advances in topical immunomodulator treatment in atopic dermatitis. アトピー性皮膚炎治療薬研究会議 2001.6 マルタ

瀧川雅浩: 21世紀の皮膚アレルギーを考える. 第31回日本皮膚アレルギー学会 2001.7 浜松

瀧川雅浩: Recent advances in topical immunomodulator treatment in atopic dermatitis. アトピー性皮膚炎治療の展望 2001.9 オレゴン

瀧川雅浩：マクロライドの止痒効果. かゆみシンポジウム 2001.9 豊中市  
瀧川雅浩：医師はいまどのように処方しているか－患者とのかかわりの中で－. 第53回日本皮膚科学会西部支部学術大会 2001.10 長崎市  
瀧川雅浩：What's new in cutaneous lymphomas. 第12回日韓合同皮膚科学会 2001.11 東京  
瀧川雅浩：Presidential Address in ISCL. 第60回アメリカ皮膚科学会 2002.2 ニューオーリンズ  
戸倉新樹：Drug photoallergy: photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptens. (JSID Award Lecture) 第26回日本研究皮膚科学会 2001. 9 松山市

(2) 国際・国内シンポジウム発表

瀧川雅浩：日本皮膚アレルギー学会のながれ. 第51回日本アレルギー学会 2001.10 福岡市  
瀧川雅浩：From mosquito hypersensitivity to NK cell. 皮膚リンフォーマ国際シンポジウム 2002.1 ベルリン  
Tokura Y., Matsumoto K., Takigawa M. : Clinico-Pathologic Conference. The 12th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology 2001. 9 Tokyo  
戸倉新樹：乾癬と T 細胞：V $\beta$ 2 あるいは V $\beta$ 8 陽性 T 細胞はトリガー部位と皮膚病変の橋渡しをする. 日本乾癬学会学術大会 2001.9

(3) 座長をした学会名

瀧川雅浩：第100回日本皮膚科学会総会・学術大会 2001.4 東京  
瀧川雅浩：第116回静岡県皮膚科医会 2001.4 静岡市  
瀧川雅浩：第17回皮膚悪性腫瘍学会 2001.5 東京  
瀧川雅浩：第31回日本皮膚アレルギー学会 2001.7 浜松市  
瀧川雅浩：第20回皮膚リンフォーマ研究学会 2001.8 新潟市  
瀧川雅浩：第26回日本研究皮膚科学会 2001.9 愛媛  
瀧川雅浩：第65回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2001.9 札幌市  
瀧川雅浩：第52回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2001.11 京都市  
瀧川雅浩：第117回静岡県皮膚科医会 2001.11 静岡市  
瀧川雅浩：第26回日本接触皮膚炎学会 2001.12 大阪市  
瀧川雅浩：第65回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2002.2 東京  
戸倉新樹：第100回日本皮膚科学会総会・学術大会 2001.4 東京  
戸倉新樹：第20回皮膚リンフォーマ研究学会 2001.8 新潟市  
戸倉新樹：第26回日本研究皮膚科学会 2001.9 愛媛  
戸倉新樹：第65回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2001.9 札幌市  
戸倉新樹：第72回日本皮膚科学会静岡地方会 2002.2 浜松市  
橋爪秀夫：第65回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2001.9 札幌市

(4) 主催する学会名

第70回日本皮膚科学会静岡地方会 2001.7 静岡市  
第31回日本皮膚アレルギー学会 2001.7 浜松市  
第71回日本皮膚科学会静岡地方会 2001.10 三島市  
第72回日本皮膚科学会静岡地方会 2002.2 浜松市

(5) 役職についている学会名とその役割

瀧川雅浩 世界皮膚リンフォーマ学会 理事長  
瀧川雅浩 日本皮膚科学会 理事  
瀧川雅浩 日本研究皮膚科学会 理事  
瀧川雅浩 日本皮膚悪性腫瘍学会 理事  
瀧川雅浩 皮膚リンフォーマ研究学会 代表世話人  
瀧川雅浩 日本皮膚アレルギー学会 理事長  
瀧川雅浩 日本乾癬学会 理事  
瀧川雅浩 日本アレルギー学会 評議員  
戸倉新樹 日本皮膚科学会 代議員  
戸倉新樹 日本研究皮膚科学会 評議員  
戸倉新樹 日本皮膚悪性腫瘍学会 評議員  
戸倉新樹 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  
瀬尾尚宏 日本研究皮膚科学会 評議員  
瀬尾尚宏 和歌山県立医科大学 非常勤講師

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成13年度
学術雑誌編集数	9件

1. 瀧川雅浩 Journal of Investigative Dermatology, Editorial Board
2. 瀧川雅浩 Acta Dermato-Venereologica (Stockholm), Editorial Board
3. 瀧川雅浩 Journal of Dermatology, Editorial Board
4. 瀧川雅浩 臨床皮膚科 編集委員
5. 瀧川雅浩 皮膚病プラクティス 編者
6. 瀧川雅浩 皮膚のリンフォーマ 編者
7. 瀧川雅浩 皮膚疾患最新の治療 2001-2002 編者
8. 瀧川雅浩 標準皮膚科 編者
9. 戸倉新樹 Journal of Dermatological Science, Associate Editor

## 9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	1 件
(3) 学内共同研究	0 件

### (1) 国際共同研究

Ralf Paus (Humboldt Unibversity) 毛周期と皮膚免疫の関連に関する研究

### (2) 国内共同研究

田川 進 (大阪市立大学 血液内科 助教授), 大島孝一 (福岡大学 第一病理 助教授) 蚊アレルギーに伴う EB ウイルス関連 NK 細胞白血病についての研究

## 10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	2 件

1. 日東電工 腫瘍関連抗原を用いた経皮的癌免疫療法を目的とするキラー T 細胞賦活剤 (テープ剤) の開発
2. 鐘紡 光線過敏症患者における DNA 修復関連遺伝子の SNPs 解析

## 11 受賞 (学会賞等)

1. 戸倉新樹: 第 2 回日本研究皮膚科学会賞 (JSID 賞)

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 経皮的がん免疫治療法に関する研究

瀧川雅浩, 瀬尾尚宏

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は直接の腫瘍傷害において最も強力なエフェクター細胞となることが知られている。この CTL は正常生体でナイーブ型の不活性な状態で存在するが、樹状細胞 (DC) による腫瘍抗原特異的な初期刺激 (プライミング) を受けメモリー/エフェクター型の活性化 CTL となる。したがってこの過程が効率良く進行するれば、生体はがんに対する抵抗性を獲得することができる。一方、担がん状態における生体では DC 機能の低下があり、腫瘍特異的な CTL プライミングが成立しにくく強い抗腫瘍免疫反応は起こらない。したがってこれを修正することががんの免疫治療に重要だと考えられている。

近年、腫瘍特異的な CTL エピトープペプチドが種々同定され、それを用い担がん生体で人工的に腫瘍特異的 CTL をプライミングする治療法が大きく注目されている。特に免疫原性の高いメラノーマにおいては多種の抗原ペプチドが既に同定されており、近年増加の一途を辿っているメラノーマに対する免疫治療法は極めて実現性が高く、皮膚科領域を越えて注目されている。方法としてはメラノーマ抗原ペプチドをパルスまたはメラノーマ抗原ペプチド領域をコードした遺伝子を導入した DC を担がん生体に移入する方法が一般的であるが、これに最も適した DC 培養

法が今だ確立されていないこと、またがん患者血液の幹細胞を用いた培養による DC の大量分取が困難なことなど、多くの問題点がある。

我々はこれまでに表皮 DC であるランゲルハンス細胞 (LC) に注目し、それを皮膚常在のまま利用する安全で簡便ながん免疫治療法をマウスメラノーマ細胞ばかりでなく、種々の実験がん細胞を用い研究してきた。その結果、テープストリッピングなどにより急性に角質層破壊した皮膚では種々の物質の透過性が高まるのみならず、LC が活性化し CTL への強いプライミング能を獲得すること、またその皮膚へ腫瘍抗原ペプチドを塗布すれば、生体内で特異的 CTL 活性を増強できることを証明した。この研究成果はヒトに応用可能であると考えられる。我々の初期的な研究では、角質層破壊したヒト皮膚の表皮 LC は CD40, CD80, CD86 分子の発現ばかりでなく HLA 分子の発現をも増強させていることを見い出している。そこで本研究では、角質層破壊皮膚を用いたがんワクチン法をヒトに応用するための基礎的研究を行う。具体的には 1) ヒト皮膚角質層破壊した表皮 LC を用いた *in vitro* CTL 感作実験、2) 種々のヒト腫瘍抗原ペプチド特異的 CTL 頻度を計算し、経皮的免疫法に適した抗原ペプチドの選択、さらには 3) ボランティアによる経皮ペプチド免疫 (この場合既に安全性が確認されているペプチドを用いる) の実施などを行い、ヒトへの臨床応用のための第一歩を踏み出す。4) さらに可能であれば、ヒトメラノーマ患者を対象としてペプチドによる経皮的免疫法を実施し、特異的 CTL 誘導と抗腫瘍効果を見たい、メラノーマの多くは皮膚原発であるため、この免疫法の効果判定が容易に行える利点がある。

これまでの国内外で行なわれた研究によって、CD34 陽性細胞を単離培養後に得られる樹状細胞は、CTL への強力な抗原提示細胞となることが判明し、これを用いた抗腫瘍または抗ウイルス治療法が飛躍的に進歩した。また我々のマウスを用いたこれまでの研究によって、角質層をテープストリッピングにより物理的に破壊した皮膚では、表皮ランゲルハンス細胞が CTL への抗原提示能を高めること、さらには、角質層破壊皮膚への癌抗原ペプチド塗布により、生体内で抗原特異的 CTL 活性が高まることを明らかにした。ところがこの経皮的 CTL 誘導法における予備的な実験から、一年齢を過ぎたマウスでは、若齢マウスに比べテープストリッピングによるランゲルハンス細胞活性化に至る時間が長くなることや、表皮ランゲルハンス細胞の CTL への抗原提示能が極端に低下すること、CTL の活性化に時間を要すること、など加齢に応じ CTL の誘導効率が低下する問題が生じた。癌という病気は高齢で多発するので、高齢者への樹状細胞を用いた癌免疫治療を実施するにあたり大変興味深いものである。そこで、本年度研究では、加齢に伴う経皮的 CTL 誘導効率の変化を詳細に検討したい。

## 2. ニューキノロン光線過敏症：リジンを含む MHC class II 結合性ペプチドはキノロンと光共有結合し抗原性を発揮する

戸倉新樹，瀬尾尚宏，大島昭博，瀧川雅浩

我々はニューキノロンの光アレルギー性機序を解明するために、キノロン光産物特異的なモノクローナル抗体 (ST-Q-9) とマウスモデルを作製し、キノロンはランゲルハンス細胞 (LC) 上の細胞膜に光共有結合し、こうしてできたキノロン光修飾 LC は T 細胞受容体 V $\beta$ 13 を有する T 細胞を感作・惹起して光アレルギー反応を引き起こすことを示してきた。今回キノロンの抗原生成についてオフロキサシン (OFLX) を使って検討した。

OFLX と牛血清アルブミン (BSA) をリン酸バッファーに溶解し、UVA を照射した。こうしてできた OFLX-BSA 光結合産物をアミノ酸分析したところ、リジン (K) のみその含有量は 33% 低下し同アミノ酸の化学的変化を認めた。次にヒスチジン (H) 12 個のペプチド (H12) と 7 番目の H を K に換えただけのペプチド (H6KH5) とを合成し、この 2 種類のペプチドをそれぞれ OFLX と混合し UVA を照射した。この 2 種の照射液を ST-Q-9 をリガンドとする affinity chromatography 操作し、結合した物質を酸で溶出した。溶出分画中の OFLX およびヒスチジンを定量したところ、単位ペプチド当たり OFLX-H6KH5 は OFLX-H12 の約 2 倍の OFLX を含んでおり、OFLX はリジンに光結合する選択性が高く、恐らくアミノ基に結合することが示唆された。マウス MHC クラス II 分子である I-Ad に結合性がありリジンを含む合成ペプチドを OFLX 光修飾し、これを LC に負荷した。OFLX 光感作マウスのリンパ節 CD4+ T 細胞を、この OFLX-ペプチド負荷 LC と培養したところ、T 細胞増殖反応を認めた。さらに OFLX-class II 結合性ペプチドを、バリア破壊したマウスの皮膚に塗布し感作を試みたところ、OFLX 全身投与と UVA 照射によりマウス耳介腫脹を誘導することができた。以上の結果は、キノロンは LC 上の class II 分子に結合した自己ペプチドにリジンを介して光結合し、その抗原性を発揮することを示唆した。

### 3. 蚊アレルギー、EBV 感染、NK 細胞白血病/リンパ腫を 3 主徴とする疾患：58 例の総括と自験例での NK 細胞の性状

戸倉新樹、瀬尾尚宏、瀧川雅浩 (浜松医大)、石原重彦 (市立柏原病院小児科)、田川進一 (大阪市立大血液内科)、大島孝一 (福岡大病理)

蚊アレルギーあるいは重症蚊刺過敏症と呼ばれる疾患は、1969年に本邦での最初の報告以来、長い間ミステリーに満ちたものであった。特に末期に悪性組織球症 (MH) で死に至る病態は謎とされていた。1990年に入り NK 細胞増多症を伴うこと、その NK 細胞に単クローン性に EBV が感染していることが明らかとなり、さらに MH も恐らく血球貪食症候群 (HPS) であったことが判明した。自験例を含めた 58 例 (男 26, 女 32) について検討したところ、蚊アレルギーの発症年齢は 18 歳 (平均 6.7 歳) であり、死亡例 (31 例) は 10~31 歳 (平均 16.3 歳) で亡くなっていた。その原因は 52% が HPS または MH であり、35% が顆粒リンパ球増多症または悪性リンパ腫であった。NK 細胞は正常の NK 細胞のフェノタイプを持つが、単クローン性 EBV 感染という所見からは白血病とみなし得た。この NK 細胞の特徴は CD94/NKG2 という NK 細胞に特徴的なレクチンタイプの抑制性受容体が正常より高発現し、Ig スーパーファミリーの抑制性受容体が低発現していることであった。本疾患での NK 細胞白血病は従来のタイプに当てはめることができず、そのユニークな臨床症状共々新しいタイプのものとして提唱したい。

### 4. ロキシシロマイシンの表皮免疫変調作用

戸倉新樹

マクロライド系抗生剤であるロキシシロマイシン (RXM) は、抗菌作用以外に種々の免疫変調作用があることが知られ、呼吸器・耳鼻科領域では広く炎症性疾患に使用されている。我々の実験結果をもとにすると表皮免疫担当細胞に対する作用は以下のようにまとめられる。1) ランゲルハンス細胞 (LC) に対する作用：マウス LC を RXM 処理すると、そのハプテン提示能もスー

パー抗原提示能も減弱する。さらに RXM は LC の MHC クラス II 分子発現, IL-1b 産生を低下させる。2) ケラチノサイト (KC) に対する作用: インターフェロン-g はヒト KC の MHC クラス II 発現, IL-1a 産生を亢進させるが, RXM はその亢進を抑える。加えて, クラス II を発現した KC は T 細胞に対してスーパー抗原提示能を持つが, RXM 前処理によりその抗原提示能は減弱する。以上の結果は, RXM が表皮細胞の抗原提示能を抑制することを示している。表皮細胞が抗原提示をすることにより成立・増悪する疾患において, こうした表皮免疫変調作用を持つ RXM は治療効果を発揮する潜在能力を持つ。

#### 5. 乾癬と T 細胞: V $\beta$ 2 あるいは V $\beta$ 8 陽性 T 細胞はトリガー部位と皮膚病変の橋渡しをする 戸倉新樹

T 細胞が乾癬の皮疹形成に関わることは広く認められている。T 細胞の乾癬における動態は, 1) トリガー部位 (例えば細菌感染した咽頭・扁桃) での活性化, 2) 末梢血への流入, 3) 皮膚への浸潤と病変形成, という流れが一つの基本であろう。それならば乾癬患者の末梢血中 T 細胞はすでに何らかの変化を示しているはずである。

乾癬患者の末梢血 CD4, CD8, T 細胞受容体 V $\beta$ 2 あるいは V $\beta$ 8 陽性細胞数は, 正常人と比較し有意差はない。しかし V $\beta$ 2 あるいは V $\beta$ 8 陽性でかつ CD8 陽性の細胞は低下している。以前より乾癬皮疹部の表皮内浸潤 T 細胞は多くが CD8 陽性であることが知られ, 加えて皮疹部浸潤 T 細胞は V $\beta$ 2+, V $\beta$ 8+ 細胞が比較的多いことが見い出されている。これらのことを総合すると, 乾癬病態には V $\beta$ 2, V $\beta$ 8 を有する CD8 陽性 T 細胞が重要であり, 末梢血から皮膚病変へ流出している映像が眼に浮かぶ。事実, 皮疹の改善に伴って, こうした CD8 陽性 T 細胞が末梢血中で増加することが観察される。

それでは流れを遡って, これら T 細胞がトリガーの洗礼を受けている証拠はあるだろうか。トリガーが明瞭であるのは滴状乾癬における *S. pyogenes* (A 群  $\beta$  連鎖球菌) の咽頭・扁桃感染であり, この細菌はスーパー抗原としての外毒素を放出する。従って, 活動性の滴状乾癬患者の末梢血 T 細胞は, すでにスーパー抗原に曝されていると推察される。滴状乾癬患者の末梢血 T 細胞は, *S. aureus* 由来スーパー抗原には十分反応するが, *S. pyogenes* 由来スーパー抗原に対しては低反応性で anergy の状態である。*S. pyogenes* 由来スーパー抗原は V $\beta$ 2 や V $\beta$ 8 を有する T 細胞を刺激する。よって低反応性は V $\beta$ 2, V $\beta$ 8+ T 細胞がすでにトリガーであるスーパー抗原に曝された名残りを観察していることになる。

#### 6. アトピー性皮膚炎におけるストレスの影響についての研究

瀧川雅浩, 橋爪秀夫

アトピー性皮膚炎 (AD) は現在でも革新的治療法がなく, 臨床家にとって難治性皮膚疾患の代表格である。経験的に AD が精神的ストレスによって悪化するということは良く知られているものの, 本疾患における心身医学的治療の正当性は, 科学的根拠も乏しい。我々は AD と精神的ストレスとの関連を調べることを目的として以下の研究をおこなっている。不安を Spielberger は特性不安と状態不安に分けて考えることを提唱した。状態不安 (State anxiety, A-STATE) とは, 緊張と懸念という主観的で意識的に認知できる感情および自律神経の興奮状態であり, 生体の一

過性の状態と概念化することができる。一方、特性不安 (Trait anxiety, T-STATE) とは、比較的安定化した不安傾向の個人差である。すなわち、脅威を与えると認知した状況に対して状態不安の強度を高めることによって反応する傾向における個人差としている。両者を区別して定量的に測定する方法として、State-Trait anxiety inventory (STAI) がある。

我々は、病勢指標において主観が介入せざるを得ない点を考慮し、客観的に評価できる AD の活動性パラメータとして血中の LDH, IgE, 好酸球数および visual analogue scale of itching (VAS) を選び、それらと STAI 値との関連を検討した。当院皮膚科入院時および外来初診時に AD 患者計 52 名を調査した結果では正常者より高い STAI 値を示した。各患者の入院時または初診時の A-STATE 値および T-STATE 値は互いに有意に相関していた (Kendall の順位相関  $p < 0.0015$ )。T-STATE 値は LDH 値と正相関した ( $p < 0.035$ )。また、T-STATE 値が高いものに IgE 値が高いものが多く、T-STATE 値 50 以上の例および 50 以下の例とで比較すると前者が有意に IgE 高値であった。好酸球数および VAS 値との関連は認めなかった。AD 重症度の標準化指標である Severity Scoring of AD index (SCORAD) と STAI 値との関連についての報告では、有意な相関を認めたという報告はないが、T-STATE 高値群では LDH の上昇と IgE 高値を示したという事実は、T-STATE 値が免疫学的変調と直接または間接的に関連していることを示唆する。一方、A-STATE 値は統計学的に有意ではなかったが、VAS 値が上昇している例で、高いものが多い傾向であった。さらに興味深いことに、A-STATE 値と IgE 値との関連を調べてみると、A-STATE 値が低いもの程、IgE が高かった ( $p < 0.05$ )。そこで T-STATE 値と A-STATE 値をプロットした中で、IgE 高値群 (IgE > 10000) と IgE 値中等度群 (1000 < IgE < 10000) および IgE 低値群 (IgE > 1000) に区別してみると、それぞれ特有の範囲内に分布することが明らかとなった。IgE 高値群における STAI 値の分布は、皮疹状態の認知的評価から A-STATE が引き出される過程において、なんらかの障害が存在することを想起させる。

これまで信じられていた免疫という独立したシステムが、実は内分泌系や神経系との有機的な関連をもっているという事実が明らかとなっているが、AD においても、精神的ストレスが皮疹の重症化に関与している可能性がある。今後、不安を含めた精神的ストレスが、AD の病態にどのように関与するのかを明らかにすることは、この難治な疾患治療の新たな方向性を提供すると考えられる。

## 7. アトピー性皮膚炎患者末梢樹状細胞のサブポピュレーションの検討

瀧川雅浩, 橋爪秀夫

樹状細胞 (DC) は、インターロイキン (IL) -12 産生の有無によってそれぞれ異なる lineage 群, DC1, DC2 および DC3 に分化することが知られている。特に、Th1 を介した反応を誘導する DC1 と Th2 を介した反応を誘導する DC2 の 2 つの lineage は、アレルギー疾患や感染および癌免疫の成立のための要となる APC である。これらの DC は、機能的に成熟した状態で、循環血液中に存在することが明らかとなっている。そこで、アトピー性皮膚炎患者と健常人の DC サブセットを比較し、Th2 シフトの代表的疾患であるアトピー性皮膚炎において、DC2 への偏りがあるのかどうかを検討した。

末梢循環 DC 数は AD 群および健常群で大きな差はなく、有核細胞の 0.3-0.4% を占めることが

わかった。DC1 の数は AD 群  $0.32 \pm 0.15\%$ 、健常群  $0.30 \pm 0.15\%$ と、有意な差を認めなかったが、DC2 の数は AD 群  $0.098 \pm 0.048\%$ と健常群  $0.065 \pm 0.046\%$ より有意に高かった。(Mann-Whitney 検定) DC1/DC2 比をとると、さらにこの傾向ははっきりとし、AD 群  $3.76 \pm 1.99$ と低値となるのに対し、健常群では  $7.90 \pm 7.47$ と有意に高値となった (Mann-Whitney の検定)。また、健常群では DC1/DC2 比が著明に高いものもあるのに対し、AD 群では比較的狭い範囲内にとどまっていることもわかった。この結果より、AD 患者の末梢循環 DC のサブセットは DC2 数の増加に伴って DC1/DC2 比の低下があることが判明した。このことは、AD が Th2 シフトをおこしている事実と符号する結果であり、末梢循環 DC が、その個体の局所の DC サブセットを反映するならば、AD の Th2 シフトは DC2 の割合の増加に伴って起きる可能性があると考えられた。個々の AD 患者において、Th2 シフトの程度が末梢循環 DC サブセットの比と相関するならば、DC2 の相対的増加が Th2 シフトのひとつの要因となりうる。そこで、われわれは、Th2 シフトを反映すると考えられる AD の疾患パラメータである血中 IgE 値と DC1/DC2 比との関連を検討してみた。DC1/DC2 比を Y 軸にとり、IgE の対数を X 軸にとって、個々の患者のデータをプロットしてみると、 $Y = -0.86X$  と負の強い相関がみられた。IgE の産生が DC1/DC2 比との強い関連がみられるということは、AD における IgE の過剰産生が DC2 の増加と関連することを示唆する。

## 8. 薬剤アレルギーに関する研究

橋爪秀夫

薬剤アレルギーの問題は、臨床上避けられない問題であるが、現在に至ってもその機序は不明な点が多い。我々は、薬剤アレルギーの機序を解明するために、薬疹患者の末梢血より単核細胞を採取し、薬剤反応性の T 細胞クローンを樹立して、薬剤との反応を微細に解析することによって、薬剤がいかに T 細胞に認識されるのかを検討している。フェノバルビタール、金製剤、消炎鎮痛剤などによって薬疹を生じた複数の患者から血液を採取し、limiting dilution によって T 細胞クローン (TCC) を樹立した。また、抗原提示細胞として患者または健常人末梢血を EB ウィルスによって不死化させた blastoid lymphocyte (LCL) を用いた。フェノバルビタールによる薬疹においては、患者が異なると薬剤反応性 TCC は使用する  $V\beta$  や phenotype が異なっていたが、患者の HLA ハプロタイプに共通性を見出せないのに、高頻度に共通した  $V\beta$  をも TCC が樹立された。これらの  $V\beta$  共通性をもつ TCC の抗原認識反応においては、APC における processing を必要としないことも明らかになった。また、金反応性 TCC においては、異なるハプロタイプをもつ APC においても強く増殖反応を示す TCC が認められた。これらの研究から、薬剤アレルギーの機序は、従来いわれている薬剤がハプテンとなって認識されるという機序の他に、processing を必要としなかったり、HLA 非拘束性であったりする、風変わりな抗原認識の機構が存在することが明らかとなった。

## 9. 悪性黒色腫細胞におけるシグナル伝達系を介した走化と細胞接着の誘導、抑制

八木宏明

悪性黒色腫 (MM) は皮膚に生じる悪性度の高い腫瘍である。早期発見が治療成功の鍵であり、

進行した例では生存率が極めて低く、また一般的に化学療法に対する反応も悪い。臨床的、また病理組織学的に明瞭なステージに分類される。一般的に in situ 悪性新生物として発症した腫瘍は、緩やかに発育する radical growth phase (RGP) を経て、急速に発育し浸潤性の vertical growth phase (VGP) へと進行する。RGP と極めて初期の VGP は転移の能力が低い、それ以後のものは高い転移の可能性をもっている。それゆえ、この RGP から VGP への移行のメカニズムの解明は MM の進行様式を理解する上で重要である。

近年、多くの細胞機能がシグナル伝達機構の解明により説明されてきている。例えば mitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化は細胞の増殖にいたる経路において重要であると同時に、cytoplasmic phospholipase A2 (cPLA2) を経由しアラキドン酸の生成に関与する経路の活性化を促し走化、接着など多種の細胞機能に影響する。ras 蛋白はこの MAPK の上流においてシグナル伝達に関与する。ゆえに、この蛋白の活性化は下流に位置する多くのシグナル伝達物質の活性化を促し細胞機能に重要な影響を与える。正常細胞では、ras 蛋白は低活性状態に維持されているが、ras 遺伝子における変異はこの蛋白を持続的に高活性状態に保つことが知られている。臨床的には、この変異は多くの悪性腫瘍において発見され、更にその悪性度と深い関わりがあることが示され、この変異が引き起こす生物学的活性化が腫瘍細胞の活動性に強く関与していることが考えられ、MM においては、in situ MM では ras 変異が認められず、浸潤性の MM ではその 38% に ras 変異が認められたとの報告がある。

現在、MM 細胞株を用いて MM の活動性に与える ras 変異の役割について研究を進めている。その細胞株とは、ras 変異の認められない低活動性の in situ MM から得られた細胞株 (parent) に変異 ras 遺伝子を組み込んだもの (Ras 細胞株) であり、この Ras 細胞株はウエスタンブロット法により parent に比し著しく高い ras 蛋白活性をもつことが分かっている。現在までに Ras 細胞株は parent に比べ、高い細胞増殖能、高い cPLA2 活性を持ち、無刺激状態においても高い走化活性を持つことを証明した。さらに数種類の因子による刺激により parent は cPLA2 および走化の活性化を誘導できたが、同じ刺激に対して Ras 細胞株は無反応であった。以上から ras 変異は MM 細胞に対して常に最大活性を維持させるように働いていることが考えられた。また以上の細胞走化の研究を進めていくなかで、現在まで知られていなかった数種類の因子が強い走化因子として働くことを見出した。また高転移性 MM から得た細胞株は、無刺激でも著しく高い走化活性を持つ一方で数種の因子が低活動性 MM とは逆に走化に対して抑制的に働くことを見出した。

今後は他のいくつかの未知の因子による走化誘導について調べ、高い走化活性を持つ被刺激 MM および高転移性 MM (高 cPLA2 活性を有する) における走化抑制因子を調べ、特に各ポイントの酵素に対する阻害剤を使ってどの系のどのポイントが走化をつかさどるかを明らかにする。また細胞走化と細胞接着に影響を与える因子について各種の条件で調べることにより走化、attachment, detachment の関係を明らかにしていく。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

## 15 新聞，雑誌等による報道

1. 瀬尾尚宏：がん免疫治療に立ちはだかる壁．静岡新聞 2001．
2. 瀧川雅浩：水虫治る，治らない？．静岡新聞 4.29 2001．
3. 瀧川雅浩：アレルギーの除去スキンケアが大切．産経新聞 4.4 2001．
4. 瀧川雅浩：たかが水虫．されど水虫．静岡新聞 7.27 2001．