

皮膚科学

1 構成員

	平成17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（1人）
医員	4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（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	16人

2 教官の異動状況

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）
大島 昭博（講師）	（H.15. 4. 1～現職）
瀬尾 尚宏（助手）	（H. 8. 7. 1～現職）
伊藤 泰介（助手）	（H.16. 2. 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）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	7編（4編）
そのインパクトファクターの合計	12.44
(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）	16編（13編）
そのインパクトファクターの合計	20.82
(4) 著書数（うち邦文のもの）	6編（6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	0.00
-----------------	------

(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. Hashizume H., Horibe T., Yagi H., Seo N., Takigawa M. : Compartmental imbalance and aberrant immune function of blood CD123+ (Plasmacytoid) and CD11c+ (Myeloid) dendritic cells in atopic dermatitis. J. Immunol. 174, 2396-2403, 2005.
2. 橋爪秀夫, 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎のそう痒に対するロラタジン (クラリチン錠) の臨床効果の検討。アレルギーの臨床24(14); 43-49, 2005.
3. Hashizume H., Takigawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation : immunological characterization of pathogenic T cells. Acta Derm Venereol. 2005; 85(1) : 47-50.
4. 橋爪秀夫 (浜松医科大学皮膚科), 瀧川雅浩, 杉浦丹, 田中正人, 高城倫子, 松本賢太郎, 古川富紀子, 富田浩一, 小出まさよ, 石川学 : 皮膚搔痒性疾患に対する2種の抗ヒスタミン薬切り替え投与における効果の検討。Pharma Medica (0289-5803) 22巻7号 Page111-117, 2004
5. 飯田晴康 (浜松医科大学皮膚科学教室), 橋爪秀夫, 芦川大介, 金林純子, 北河垂希, 島田信一郎, 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎に対するステロイド外用剤とタクロリムス軟膏のSequential 療法。日本皮膚アレルギー学会雑誌 (0919-679X) 12巻1号 Page20-25, 2004

インパクトファクターの小計 [8.25]

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. Takahashi Y., Moriwaki S., Sugiyama Y., Endo Y., Yamazaki K., Mori T., Takigawa M. : Decreased gene expression responsible for post-ultraviolet DNA repair synthesis in aging : A possible mechanism of age-related reduction in DNA repair capacity. J. Invest. Dermatol. 124; 435-442, 2005.
2. 戸倉新樹, 森 智子, 伊豆邦夫, 瀧川雅浩 : 尋常性乾癬に対する活性型ビタミンD3軟膏治療における吉草酸ジフルコルトロン軟膏の併用効果。西日皮66 (2); 188-191, 2004.

インパクトファクターの小計 [4.19]

(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. Hashizume Hideo : Skin aging and dry skin. J. Dermatol. 31(8) ; 603-609, 2004.
2. 橋爪秀夫 : アトピー性皮膚炎。MB Derma 93 ; 15-24, 2004.
3. 橋爪秀夫 : スキンケアとメンタルケア。アレルギーの臨床24 (6) ; 438-442, 2004.
4. 橋爪秀夫 : アトピー性皮膚炎の期待される補助代替療法。AD Forum32 ; 1-6, 2004.
5. 橋爪秀夫, 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎におけるストレスマネジメントの効果。日皮会誌 114 (5) ; 959-966, 2004.
6. 大島昭博 : 全身疾患 血液疾患。総合臨床53 (5) ; 1668-1672, 2004.
7. 瀧川雅浩 : アトピー性皮膚炎治療のアプローチ。Physicians' Therapy Manual 8月号5, 2004.

8. 八木宏明, 瀧川雅浩: レーザー照射によるnonablativeなしわ取り方法。臨皮58 (5); 161-163, 2004.
9. 八木宏明: 光接触皮膚炎。皮膚アレルギーフロンティア3 (1); 11-15, 2005.
10. 大島昭博: 脂漏性皮膚炎。アレルギーの臨床25 (3); 180-183, 2005.
11. 橋爪秀夫, 瀧川雅浩: アトピー性皮膚炎の治療戦略: アトピー性皮膚炎におけるストレスマネージメントの効果。Medcom 2004.
12. 伊藤泰介: Lab Report University of Hamburg, University Hospital Hamburg-Eppendorf. 皮膚アレルギーフロンティア2 (4); 242-243, 2004.

インパクトファクターの小計 [18.78]

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. 森脇真一, 青島有美: 皮膚腫瘍に対する光線力学診断。臨皮58 (5); 80-83, 2004.
2. 森脇真一, 藤山俊晴: 皮膚科領域におけるPhotodynamic TherapyとPhotodynamic Diagnosis. 日皮会誌114 (13); 2153-2154, 2004.
3. Biro T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, Bigliardi P, Siebenhaar F, Hashizume H, Misery L, Bergasa NV, Kamei C, Schouenborg J, Roostermann D, Szabo T, Maurer M, Bigliardi-Qi M, Meingassner JG, Hossen MA, Schmelz M, Steinhoff M. How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. Exp Dermatol. 2005 Mar;14(3): 225-40.
4. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T: A "hairy" privilege. Trends Immunol 26: 32-40, 2005.

インパクトファクターの小計 [2.04]

(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, 瀧川雅浩: 980nm半導体レーザー装置TERABYTE2000typeB®. 葛西健一郎, 宮地良樹, 瀧川雅浩 (編) 皮膚科診療プラクティス文光堂163-164, 2004.
2. 橋爪秀夫: Raynaud現象 皮膚疾患最新の治療2005-2006 瀧川雅浩, 渡辺晋一 (編) 南江堂45, 2005.
3. 大島昭博: 毛孔性苔癬, 顔面毛包性紅斑黒皮症。皮膚疾患最新の治療2005-2006瀧川雅浩, 渡辺晋一 (編) 南江堂128, 2005.
4. 瀧川雅浩: 皮膚科用剤一覧 皮膚疾患最新の治療2005-2006 瀧川雅浩, 渡辺晋一 (編) 南江堂235-257, 2005.
5. 八木宏明: 日光角化症。皮膚疾患最新の治療2005-2006 瀧川雅浩, 渡辺晋一 (編) 南江堂195, 2005.
6. 橋爪秀夫: 小児のアトピー性皮膚炎 皮膚科医からみた治療 西間三馨 (監修) 現代医療社105-118, 2004.

(5) 症例報告

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. 増田邦男（聖隷三方原病院皮膚科）、白濱茂穂、松本賢太郎、橋爪秀夫、青島有美、藤田弘：
アジスロマイシンが有効であったMycobacterium avium による非結核性抗酸菌症の姉妹例。
臨床皮膚科（0021-4973）58巻6号 Page455-458 2004.

インパクトファクターの小計 [0]

4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. アポトーシス阻害育毛薬（出願中）伊藤泰介、瀧川雅浩

5 医学研究費取得状況

	平成16年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件（ 630万円）
(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（ 452.4万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	26件（ 2,406万円）

(1) 文部科学省科学研究費

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 120万円（継続）

八木宏明（代表者）基盤研究（C）(2) 経皮免疫療法で誘導される腫瘍特異的細胞障害性T細胞のケモカイン受容体と走化の調節 220万円（新規）

瀬尾尚宏（代表者）若手研究（A）抑制系免疫反応除去に注目した近未来的メラノーマ免疫治療法の基礎構築に関する研究 290万円（継続）

(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

治験（326） 1,012,000円

治験（327） 940,000円

治験（344） 600,000円

治験（345） 400,000円

治験（355） 204,000円

治験 (356)	768,000円
治験	400,000円
市販後	200,000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	1件	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	1件
(3) 学会座長回数	0件	8件
(4) 学会開催回数	0件	3件
(5) 学会役員等回数	1件	13件
(6) 一般演題発表数	8件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

Takigawa M.

演題：Chemokine Receptor Expression in CTCL

International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphoma

2005 2/2-2/6 Berlin (Germany)

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Yagi H., Hashizume H., Ohshima A., Takigawa M., Seo N.

Induction of HIV gag-specific cytotoxic T cells by percutaneous peptide immunization in humans

65th Society for Investigative Dermatology Annual Meeting

2004 4/27-5/3 Providence (US)

5) 一般発表

口頭発表

Ito N., Ito T., Bettermann A., Takigawa M., Paus R.

Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol

North American Hair Research Society

2004. 5/2 Providence (USA)

ポスター発表

Ito T., Ito N., Stampachiachiere B., Bettermann A., Takigawa M., Nickoloff BJ, Paus R

Immunology of the human nail apparatus : evidence that the infantile nail matrix is a site of relative immune privilege

65th Society for Investigative Dermatology Annual Meeting
2004 4/27-5/3 Providence (US)

Ito T., Ito N., Bettermann A., Tokura Y., Paus R., Takigawa M.

Collapse and restoration of MHC class I-dependent immune privilege :

Exploiting the human hair follicle as a model

Joint meeting of JSID and GIRSDE (日本イタリア合同研究皮膚科学会)

2004 5/24-5/28 (イタリア)

Ito T., Ito N., Saathoff M., Stampachiachiere B., Bettermann A., Takigawa M., Nickoloff B. J.,
Paus R.

Immunohistochemical similarities and differences between human hair and nail
apparatus.

International meeting of hair research (国際毛髪研究学会)

2004 6/15-6/21 (ドイツ ベルリン)

Ito N., Ito T., Bettermann A., Takigawa M., Paus R.

Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal
axis and synthesize cortisol

International meeting of hair research (国際毛髪研究学会)

2004 6/15-6/21 (ドイツ ベルリン)

Ito N., Ito T., Langenbuch, C., Masahiro Takigawa M., Paus R.

Is corticotropin-releasing hormone (CRH) a maturation factor for human skin mast cells?

XXXII. Annual meeting of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung

2005 3/3-3/5 Innsbruck, Austria

Ito N., Ito T., Bettermann A., Takigawa M., Paus R.

Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal
axis and synthesize cortisol

65th Society for Investigative Dermatology Annual Meeting

2004 4/27-5/3 Providence (US)

Yagi H., Takigawa M.

Selective nonablative wrinkle reduction by TERABYTE 2000 typeB

34th The European Society for Dermatological Research

2004 9/8-9/13 Vienna (Austria)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第79回日本皮膚科学会静岡地方会 2004. 6 静岡市
第80回日本皮膚科学会静岡地方会 2004. 10 三島市
第81回日本皮膚科学会静岡地方会 2005. 2 浜松市

2) 学会における特別講演・招待講演

瀧川雅浩：第68回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2004. 10 新潟市

3) シンポジウム発表

橋爪秀夫：アトピー性皮膚炎治療研究会 第10回シンポジウム 2005. 1 豊中市

4) 座長をした学会名

瀧川雅浩：第103回日本皮膚科学会総会・学術大会 2004. 4 京都市
瀧川雅浩：第20回日本皮膚悪性腫瘍学会 2004. 5 熊本市
瀧川雅浩：第34回日本皮膚アレルギー学会 2004. 7 富山市
瀧川雅浩：第29回日本研究皮膚科学会 2004. 4 京都市
瀧川雅浩：第29回日本小児皮膚科学会 2004. 5 福島市
瀧川雅浩：第68回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2004. 10 新潟市
橋爪秀夫：第68回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2004. 10 新潟市
八木宏明：第68回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2004. 10 新潟市

(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 理事
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・監事
瀧川雅浩 日本研究皮膚科学会 監事
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
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（レフリース数は除く）	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 1.2

瀧川雅浩：Journal of Dermatology, Editorial Board, IF 0.63

(2) 外国の学術雑誌の編集

瀧川雅浩：Acta Dermato-Venereologica (Stockholm), Editorial Board, IF 1.55

瀧川雅浩：Experimental Dermatology (UK), Editorial Board, IF 2.04

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

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) 2回

Journal of Dermatological Science (日本) 1回

Epilepsia (Belgium) 1回

八木宏明：Journal of Dermatology (日本) 2回

Journal of Dermatological Science (日本) 3回

大島昭博：Journal of Dermatological Science (日本) 1回

伊藤泰介：British Journal of Dermatology (UK) 3回

Journal of Investigative Dermatology (USA) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成16年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	2件

1. 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

2. 地域イノベーション促進研究開発事業：人間のからだに優しい高機能性医用材料および環境適応型新規な医薬品活性物質の研究開発

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. アトピー性皮膚炎における末梢血中樹状細胞の数および機能異常について

橋爪秀夫

樹状細胞は、ヒトにおいて少なくとも2種類のDC, すなわち骨髄由来の myeloid DC (mDC) とリンパ球由来である plasmacytoid DC (pDC) が存在し、共に第2次リンパ臓器以外に、循環血液にも存在する。前者は、CD11c を高発現し、ナイーブCD4陽性細胞をTh1細胞に誘導するためDC1とも呼ばれる。

PDCは、その形態が形質細胞に類似することから由来し、Th2タイプへの誘導機能を有するため、DC2とも呼ばれるが、ウイルス感染時には、大量のタイプ-1 インターフェロンが産生され、むしろTh1タイプの誘導機能をもつ。通常、活性化した pDCは、リンパ節内に遊走するが、鼻アレルギーの鼻腔内の抗原刺激を受けた粘膜や癌炎症部位にも侵入し、Th2への誘導を促すとの報告もある。pDCはTh2細胞誘導機能をもつことから、当初からアレルギー疾患との関連が注目されてきた。アレルギー疾患の抹消血中の pDC数は、健常人に比べて多いとする報告が多い。我々は、この pDCの増加が、血清総IgEレベルや抹消血中のTh1/Th2比、および病勢と関連することを明らかにしている。さらに、naive CD4+ T細胞を用いた allo-MLRによる検討から、AD由来の pDCは、Th2細胞以外にも、IFN- γ 産生細胞を誘導することを我々は明らかにした。また、AD病変の PNA_d を発現する真皮血管周囲に pDCが浸潤していることも明らかになった。pDCは炎症部位に recruit することが判明している。これらの研究から、おそらくADでは、pDCは常駐する場所や循環血液中から真皮内のアレルギー炎症部位に動員され、炎症を修飾していると考えられる。

2. ストレスによるアトピー性皮膚炎の悪化のメカニズムについて

橋爪秀夫

アトピー性皮膚炎 (AD) は、精神的ストレスによって悪化する。しかしながら、その機序については、まだ不明な点が多い。我々は、これを明らかにするため、85名のAD患者 (男33名, 女52名, 平均年齢 25 ± 8 歳) と58名の健常人 (男20名, 女38名, 平均年齢 24 ± 2 歳) の不安の高さを state-trait anxiety inventory (STAI) を用いて数値化した。AD患者はSCORAD値が $16.6 \sim 63.5$ (mean \pm SD, 38.1 ± 16.0), 痒みのVASが $0 \sim 70$ (mean \pm SD, 38.5 ± 23.9), 血清総IgE値が 23 to 32767 IU_A/ml (mean \pm SD, 7118 ± 8319 ; 正常値, < 250 IU_A/ml), 末梢好酸球数は $0 \sim 3596$ / μ l (mean \pm SD, 939.0 ± 712.9 ; 正常値, < 500 / μ l) であった。STAIは、Spielberger によって提唱された不安度を客観的に数値化する方法で、状況によって変化する不安状態、すなわち状態不安 (SA) と、比較的安定化している個人の不安状態を示す特性不安 (TA) とに分けてその質的な検討も可能な点で優れる。AD患者は健常人と比較してSA, TA共に有意に不安度が高かった (AD, 49 ± 8 and 44 ± 8 ; 健常人, 40 ± 7 , 40 ± 9 , 各々 $p < 0.0001$, $p < 0.005$ で有意差あり)。また、健常人においてSAとTAの値に差を認めないのに対し、AD患者では、有意にSAよりTAの値が高かった ($p < 0.0001$)。従って、AD患者は、健常人と比較して不安が高く、またTAが相対的に高いことに特徴づけられることが判明した。AD患者において、血清総IgE値はTA値と正に ($n=78$, $p < 0.01$, Spearman's correlation test), また、SA値と負に ($n=78$, $p < 0.02$, Spearman's correlation test) 相関した。さらに、TAとSAの比をとると (TA/SA比), 正の相関があった ($n=78$, $p < 0.0002$, Spearman's correlation test)。この結果より、SAと比較して相対的に高いTA値が血清総IgE値の高さと関連することが判明した。

IgE産生はTh1/Th2バランスによって支配されている。不安と血清総IgE値との関連は、不安によってTh1/Th2バランスが変調したことによる可能性がある。そこで、AD患者のTh1/Th2バランスと不安との関連を調べるために、AD患者の末梢血CD4陽性細胞を調整し、PMAで刺激後 intracytoplasmic cytokine staining を行い、IFN- γ 産生細胞 (Th1) と、IL-4産生細胞 (Th2) の割合をフローサイトメーターを用いて解析し、Th1/Th2比を求めて、TAおよびSA値とに関連があるかを検討した。その結果、TA値とTh1/Th2比には負の相関があることが判明した (n=20, p < 0.05, Kendall's correlation test)。SA値とTh1/Th2比には関連を認めなかった。さらに、TA/SA比はTh1/Th2比とより強い負の相関を認めた (n=20, p<0.005)。このことは、相対的TA高値がTh2シフトに関連することを意味すると考えられた。

アドレナリン受容体は、樹状細胞、NK細胞、T細胞などの免疫系細胞にも発現が認められる。特にマウスTh細胞においては、Th1細胞にのみ β 2-adrenergic receptor (ARB2) が発現していることが確認されている。健常人 (13名) とAD患者 (19名) のCD4陽性細胞を調整し、このARB2発現をフローサイトメーター解析するとADにおいては有意に発現レベルが減弱していることが判明した。しかも、これらの患者の不安度との関連を調べると、SA値とARB2発現レベルとには関連を認めなかったが、TA値においては負の相関を認めた (n=19, p<0.03, Kendall correlation test)。これまで、AD患者は血中ノルエピネフリン値が高いということが報告されており、持続する不安がアドレナリンやノルエピネフリン産生を介して、リンパ球に影響を与えている可能性を示唆させる。

Th1細胞に発現するARB2を介したシグナルは、闘争か逃走かという一過性のストレス下では、その遊走や活性化を促し、免疫防衛的に働く合理的なメカニズムが想定される。しかし、慢性ストレス下においては、Th1細胞を逆に疲労させ、もともとTh2優位であるAD患者においては、さらなるTh2シフトをもたらすという仮説が想定される。この機構の詳細が明らかになれば、ADの病因のみならず、治療においても新たな視点からの戦略の展開が期待できるかもしれない。

2. 薬剤アレルギーの免疫機構について

橋爪秀夫

近代医療の中心となる薬物療法は、数多くの難治性疾患を克服し、病める者に対して多くの恩恵を与えてきたことに異論はない。しかしながら他方で、薬物療法は皮肉にも種々の医原性疾患を新たに産み出し、今日の医療問題をさらに複雑化させていることも事実である。薬疹などのいわゆる薬剤アレルギーは、薬剤投与者の約 1-5%程度の頻度でおこることが多く、臨床上よく遭遇するが、その成因や、予防に対する検討は、必ずしも充分に行われているとは思えない。我々は、薬剤アレルギー患者における薬剤に対する免疫反応を、患者から採取した単核細胞と薬剤を用いた ex vivo の環境下で詳しく解析することによって詳細に検討し、薬剤アレルギー反応の全体像を明かにすることを目的として、本研究を行った。

・薬剤過敏症候群 (DIHS) におけるT細胞の役割の検討

本疾患罹患患者 (n=3) から経時的に抹消血を採取し、その白血球分画の割合および循環リンパ球におけるフェノタイプの変化を調べた。3名の患者の検討において、いずれも症状の経過中に免疫学的異なる2相が認められた。すなわち皮疹発症早期にCD4陽性細胞の活性化を認め、遅れて

CD8陽性細胞の活性化がみられた。また、経過中に制御性T細胞と思われるCD4+CD25+CTLA+細胞数の減少を認め、これはCD8陽性細胞の活性化とほぼ同時にみられた。このことは、(治療の有無によらず)経過中に免疫学的な2つの event が連続して起こっている可能性を示唆させた。皮疹の極期のサイトメガロウィルスの再活性化を認めたDIHS患者から、CD4陽性細胞とCD8陽性細胞を調整し、その細胞がどのような抗原に反応するのかを解析した。原因薬剤刺激による増殖反応およびサイトカイン産生は、CD4陽性細胞にのみ起こり、CD8陽性細胞には見られなかった。また、CD8陽性細胞のT細胞受容体のレパトリーを調べると、サイトメガロウィルスの主要ペプチドである pp65反応性細胞障害性T細胞と同一のVβ鎖の増殖が認められ、このCD8陽性細胞は再活性化したウィルスに反応する細胞であることが示唆された。これらの結果から、DIHSの病因には、薬剤反応性のCD4陽性細胞と、引き続き起こった再活性化したヘルペスウィルス反応性のCD8陽性細胞が関わっていることが明らかになった。

・急性汎発性膿疱疹 (AGEP) におけるT細胞の役割

発熱とともに全身に好中球性膿疱を生じる重症型薬疹はAGEPと呼ばれている。本疾患の特徴として、白血球増多と発熱を伴っている点と、全身に多発性の膿疱を伴う点が挙げられる。本疾患の血液学および組織学的所見から、病因として好中球の役割が重要と考えられているが、最近の検討では、好中球の遊走に薬剤反応性のT細胞を介する可能性が指摘されている。我々は本症の既往のある3名から末梢血単核細胞を調整し、それぞれ原因薬剤に対して反応するT細胞クローンまたはラインを作成し、その特性を検討した。得られた薬剤反応性T細胞は、CD4陽性のものとCD8陽性のものとがあった。T細胞受容体に偏りは見られず、多様であった。また、ケモカインレセプターはCXCR-3を発現しているものが多かった。また、調べ得た薬剤反応性T細胞は、Th1またはTc1タイプであり、IFN-γを産生していた。また、他皮疹のタイプをもつ薬剤アレルギー患者から樹立された薬剤反応性T細胞と異なり、殆どの細胞は、共にTNF-αと好中球の走化性に関与するIL-8を高濃度に産生していた。この事実は、好中球浸潤を特徴とする本疾患の臨床症状を反映していると考えられた。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. メラノーマ関連抗原ペプチドを用いた免疫治療法の開発

八木宏明

近年、腫瘍特異的な細胞障害性T細胞 (CTL) エピトープペプチドが種々同定され、それと強力なCTL誘導能を持つ樹状細胞 (DC) とを用い人工的に腫瘍特異的CTLを誘導、増幅、活性化するDC治療法が大きく注目されている。メラノーマは免疫原性が高くこの治療法のターゲットになりやすいこともあり、メラノーマ関連抗原ペプチドを用いた免疫治療法は極めて実現性が高く、皮膚科領域を越えて免疫療法可能な腫瘍として世界的に注目されている。一般的な方法としては培養DCにメラノーマ抗原ペプチド、主要組織適合遺伝子複合体クラスI分子への結合能を高めたメラノーマ関連抗原修正ペプチド、メラノーマ関連ハプテン化ペプチド、など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ものを担がん生体に移入する方法が用いられるが、この方法の実施において、最適なDC培養法がいまだに曖昧なこと、またがん患者血液の造血幹細胞を用いた培養でのDCの大量分取が非常に困難なことなど、危険性も高く多くの問題

点が山積している。我々は表皮に常在する強力な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できる安全で、しかも簡便ながん免疫治療法の開発に関する研究を行ってきた。その結果、テープストリッピングや瞬間接着剤などを用い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、その一部は高いCTL活性を保持したまま近傍のリンパ節へ移動すること、またその皮膚へ腫瘍関連抗原ペプチドを塗布すれば、生体内でそれに特異的なCTL活性を増強活性化できること、このように腫瘍関連抗原で免疫されたマウスは腫瘍の移植に対する強い拒絶が見られること、を証明した。この研究成果はヒトに応用可能であることが判明しており、1) ヒトの角質層破壊には瞬間接着剤が有効であること、2) 角質層破壊したヒト皮膚の表皮LCでは活性化、刺激誘導補助因子の発現の誘導、増強が見られること、3) 角質層破壊から24時間後には表皮LC密度が減少し、間接的なリンパ節移動現象が見られることを見出した。さらに、ヒトメラノーマ治療の前段階としてエイズウイルス（HIV）gag ペプチドを用いて健常ボランティアによる実験を行った。その結果、角質層破壊後、HIV-gag ペプチドを塗布する操作によりHIV-gag 特異的なCTLポピュレーションが末梢血に出現することがわかった。そこで、倫理委員会の承認を得て第4期のメラノーマ患者に対してメラノーマ関連ペプチドによる経皮免疫の臨床試験を行い、良好な成績を得つつある。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 伊藤泰介：サンデークリニック・6時間スペシャル。SBS静岡放送7月4日 2004.
2. 伊藤泰介：シックハウス症候群。びぶれ7月8日 2004.
3. 瀧川雅浩：がん治療に期待。毎日新聞12.27 2004.
4. 瀧川雅浩：アトピー性皮膚炎の治療戦略：アトピー性皮膚炎における塩酸セチリジンの止痒効果。Medcom 2004.
5. 瀧川雅浩：今年の夏こそ、裸足のおしゃれを楽しもう！ぱど 2004.
6. 瀧川雅浩：日進月歩の皮膚科学を駆使し若々しく健康な皮膚を守る。サンデー毎日増刊 らくらく108-109, 2004.
7. 瀧川雅浩：がん治療に期待。毎日新聞 12月27日 2004.
8. 瀧川雅浩：AD Forum 2004 小児アトピー性皮膚炎患者アンケート結果報告。MPR Newsletter 2-4, 2004.
9. 瀧川雅浩：悪性黒色腫に対する経皮ペプチド免疫療法が良好な成績。日経バイオテック7月28日 2004.
10. 瀧川雅浩 他：浜松工技センターと浜松医大共同研究 「カテキンガーゼ」開発。静岡新聞 4月3日 2004.
11. 瀧川雅浩：キレイな素足をめざして、今から始めよう。リビング静岡2月12日 2005.
12. 瀧川雅浩：皮膚科専門医。週間文春 103, 2004.