

# 皮膚科学

## 1 構成員

|                          | 平成21年3月31日現在 |
|--------------------------|--------------|
| 教授                       | 1人           |
| 准教授                      | 1人           |
| 講師（うち病院籍）                | 2人（2人）       |
| 助教（うち病院籍）                | 3人（1人）       |
| 助手（うち病院籍）                | 0人（0人）       |
| 特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む） | 0人           |
| 医員                       | 2人           |
| 研修医                      | 0人           |
| 特任研究員                    | 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                      | 11人          |

## 2 教員の異動状況

- 瀧川 雅浩（教授）（H2. 10. 16～現職）  
 橋爪 秀夫（准教授）（H19. 4. 1～現職）  
 八木 宏明（講師）（H13. 1. 1～H21. 3. 31辞職）  
 伊藤 泰介（講師）（H19. 4. 1～現職）  
 瀬尾 尚宏（助教）（H19. 4. 1～現職）  
 堀部 尚弘（助教）（H19. 4. 1～H21. 2. 28辞職）  
 川村 哲也（助教）（H20. 1. 1～現職）  
 藤山 俊晴（助教）（H20. 11. 1～H21. 2. 28医員 H21. 3. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

|                     | 平成20年度   |
|---------------------|----------|
| (1) 原著論文数（うち邦文のもの）  | 2編（0編）   |
| そのインパクトファクターの合計     | 8.57     |
| (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）    | 12編（12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)   | 5編 ( 5編) |
| (5) 症例報告数 (うち邦文のもの) | 6編 ( 6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. Hashizume H., Seo N., Ito T., Takigawa M., Yagi H.: Promiscuous interaction between gold-specific T cells and APCs in gold allergy. J. Immunol. 181 (11); 8096-102, 2008.
2. Ito T., Ito N., Hashizume H., Takigawa M.: Roxithromycin inhibits chemokine-induced chemotaxis of Th1 and Th2 cells but regulatory T cells. J. Dermatol. Sci. 54 (3); 186-191, 2009.

インパクトファクターの小計 [8.57]

(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. 橋爪秀夫: 薬剤アレルギーの発症メカニズム. 臨床免疫50 (5); 551-559, 2008.
2. 橋爪秀夫: 【樹状細胞とアレルギー】 樹状細胞とアトピー性皮膚炎. 皮膚アレルギーフロンティア 6 巻: 171-176, 2008, [0]
3. 橋爪秀夫: 【薬疹の新しい展開】 薬疹における抗原認識. 炎症と免疫16巻: 413-418, 2008
4. 橋爪秀夫: 職業性皮膚障害 金属による皮膚障害. 日本皮膚科学会雑誌113巻: 2593-2596, 2008.
5. 伊藤泰介: 皮膚疾患最新の治療2009-2010 円形脱毛症 242南江堂 2009. 1
6. 伊藤泰介: 毛髪疾患の見方を教えてください. 皮膚臨床50; 1476-1481, 2008.
7. 伊藤泰介: ストレスと毛髪-神経・免疫・内分泌と皮膚・毛髪の関係-. 日本香粧品学会誌32(3); 203-206, 2008.
8. 伊藤泰介: 難治性円形脱毛症の治療 (IV) 海外の情報, トピックス. MB Derma 145; 39-42, 2008.
9. 瀧川雅浩: 小児アトピー性皮膚炎の治療~効果と眠気, そしてインペアード・パフォーマンス~. 日小皮会誌27(2); 155-159, 2008.
10. 八木宏明: 皮膚悪性リンパ腫. 皮膚科典型アトラス560 117-123, 2008.
11. 八木宏明: 紫外線による病的皮膚障害(III)獲得性光線過敏症-光線過敏型薬疹. MB Derma, 138; 25-30, 2008.
12. 八木宏明: 皮膚悪性リンパ腫診療ガイドライン2008-成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL): 皮膚のみに病変を有する病型-. Skin Cancer23(3); 302-307, 2008.

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. 瀧川雅浩, 渡辺晋一 (編) 皮膚疾患最新の治療2009-2010 南江堂 2009. 1
2. 瀧川雅浩 (分担) 今日の治療薬2009 南江堂 2009.

3. 橋爪秀夫：脱毛症-特に円形脱毛症。今日の治療指針906-907, 2009.
4. 橋爪秀夫：どうしておチンチンをかゆがるの？ 天廣豊，宮地良樹編 小児の皮膚トラブル FAQ 診断と治療社 pp.78-80 2009.
5. 橋爪秀夫：帯状疱疹の上手な治し方 静岡新聞社編 早期発見でのばそう健康寿命 浜松医科大学公開講座第9弾 静岡新聞社 pp40-45 2009.

## (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. 藤山俊晴，津嶋友央，橋爪秀夫：非致死型幽門閉鎖症合併先天性表皮水疱症の1例。臨皮62; 811-813, 2008.
2. 川村哲也，龍野一樹，八木宏明：9歳の女兒に発症したerythema nodosum migrans. 臨皮，62(4); 285-288, 2008.
3. 川村哲也，秦 まき：マダニ刺症の3例。臨皮，62(7); 449-452, 2008.
4. 川村哲也：全身検索にて悪性腫瘍が明かでなかった匍行性迂回状紅斑と考えた1例。Visual Dermatology 7(7); 798-799, 2008

インパクトファクターの小計 [0.00]

### 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. 杉山由華，町田秀樹，橋爪秀夫：糖尿病性腎症による透析患者に続発したKyrle病。皮膚診療30; 651-654, 2008.
2. 馬場まゆみ，小楠浩二，杉本雄哉，三輪洋子，橋爪秀夫：再発を繰り返した成人Still病の1例。臨皮63, 41-44, 2009.

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20年度 |
|--------------|--------|
| 特許取得数（出願中含む） | 2件     |

1. 経皮投与方法，ニードル形成体及び経皮投薬装置  
番号：特願2008-111862，2008-142397，2009-005906  
取得年月日：平成20年4月22日，平成20年5月30日，平成21年1月14日（特許出願中）
2. EPIアゴニストを含有してなる免疫増強剤  
番号：特願2008-117825  
取得年月日：平成20年4月28日（特許出-005906願中）

## 5 医学研究費取得状況

|                | 平成20年度      |
|----------------|-------------|
| (1) 文部科学省科学研究費 | 3件（1,380万円） |
| (2) 厚生科学研究費    | 0件（0万円）     |

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| (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     | 3件 ( 310万円)   |
| (6) 奨学寄附金その他 (民間より) | 18件 (1,561万円) |

(1) 文部科学省科学研究費

- ・ 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 平成18-21年度 直接経費 1,040万円 間接経費 312万円
- ・ 基盤研究 (C) 悪性黒色腫患者の経皮免疫療法で誘導される細胞障害性T細胞のケモカインと走化の調節 平成19-20年度 直接経費 170万円 間接経費 51万円
- ・ 基盤研究 (C) Gタンパク質共役型受容体制御による新しいメラノーム免疫治療法の開発に関する研究 平成19-20年度 直接経費 170万円 間接経費 51万円

(5) 受託研究または共同研究

- ヤマハ発動機株式会社 867,350円
- 小野薬品工業株式会社 1,799,282円
- 田辺三菱製薬株式会社 432,000円 (平成20-23年 7月31日)

## 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   | 0件   |
| (2) シンポジウム発表数   | 2件   | 2件   |
| (3) 学会座長回数      | 2件   | 9件   |
| (4) 学会開催回数      | 1件   | 3件   |
| (5) 学会役員等回数     | 1件   | 9件   |
| (6) 一般演題発表数     | 3件   |      |

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

瀧川雅浩

第5回アトピー性皮膚炎国際シンポジウム 企画運営2008年5月11-13日 京都市300名

橋爪秀夫

第5回アトピー性皮膚炎国際シンポジウム 事務局長2008年5月11-13日 京都市300名

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

橋爪秀夫

Hideo Hashizume, "Education for AD adults" Preliminary meeting in 5<sup>th</sup> International Symposium on Atopic Dermatitis 平成20年5月9日 京都

Hideo Hashizume, "Stress management for atopic dermatitis treatment" 第8回アジア皮膚科学会 平成20年10月1日 - 4日 ソウル

4) 国際学会・会議等での座長

瀧川雅浩

第8回アジア皮膚科学会 シンポジウム座長 2008年10月1 - 4日 韓国ソウル市

橋爪秀夫

第5回アトピー性皮膚炎国際シンポジウム 座長 2008年5月11 - 13日 京都市

5) 一般発表

口頭発表

伊藤泰介

Combination therapy with oral PUVA and steroid for severe type alopecia areata 欧州毛髪研究学会 2008年7月ジェノバ (イタリア)

ポスター発表

橋爪秀夫

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induced by plasmacytoid dendritic cells show unique cytokine profile. International Investigative Dermatology 2008 平成20年5月9日 京都市  
伊藤泰介 Combination therapy with oral PUVA and steroid for severe type alopecia areata 欧州毛髪研究学会 2008年7月ジェノバ (イタリア)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

第91回日本皮膚科学会静岡地方会 2008. 6 静岡市

第92回日本皮膚科学会静岡地方会 2008. 10 三島市

第93回日本皮膚科学会静岡地方会 2009. 2 浜松市

3) シンポジウム発表

橋爪秀夫：「重症薬疹2008」 薬疹は どうして おこるか 薬疹発症メカニズムの不思議

第38回日本皮膚アレルギー学会・日本接触皮膚炎学会 平成20年11月7日 - 9日 大阪

橋爪秀夫：金属による皮膚障害 第107回日本皮膚科学会総会 平成20年4月18日 - 20日 横浜市

4) 座長をした学会名

瀧川雅浩：第107回日本皮膚科学会総会 2008. 4 京都市

瀧川雅浩：第5回国際研究皮膚科学会 2008. 5 京都市

瀧川雅浩：第24回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 2008. 7. 4 - 5 岐阜市

瀧川雅浩：第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2008. 9 秋田市

瀧川雅浩：第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2008. 10 名古屋市

瀧川雅浩：第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2008. 11 大阪市

橋爪秀夫：第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2008.9 秋田市

橋爪秀夫：第32回皮膚脈管膠原病研究会 2009.1 京都市

伊藤泰介：第38回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2008.11 大阪市

(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 評議員

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 日本研究皮膚科学会 評議員

橋爪秀夫 日本皮膚アレルギー学会・日本接触皮膚炎学会 評議員

伊藤泰介 日本研究皮膚科学会 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 | 3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

橋爪秀夫：The Open Dermatology Journal (UK), Editorial Board, IF 0

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

瀧川雅浩：

Acta of Dermato-Venereologica 4回 (Sweden)

橋爪秀夫：

The Open Dermatology Journal 2回 (UK)

Acta of Dermato-Venereologica 2回 (Sweden)

Journal of Investigative Dermatology 2回 (USA)

Journal of Dermatological Science 1回 (Japan)

Clinical Experimental Dermatology 1回 (USA)

British Journal of Dermatology 1回 (UK)

伊藤泰介:

Yonsei Medical Journal (韓国) 1回

Clinical Experimental Dermatology (英国) 3回

International Journal of Dermatology (米国) 1回

Experimental Dermatology (ドイツ) 1回

## 9 共同研究の実施状況

|            | 平成20年度 |
|------------|--------|
| (1) 国際共同研究 | 0件     |
| (2) 国内共同研究 | 2件     |
| (3) 学内共同研究 | 0件     |

### (2) 国内共同研究

1) 橋爪秀夫: 遠赤外線および可視光の反射光を再構成することによって得られる情報による新たな皮膚科疾患の質的診断機器の開発。(豊橋技術大学情報工学系教授 中内茂樹氏との共同研究)

2) 橋爪秀夫: 金属アレルギーの克服へ向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究 (H19-免疫-一般-005) (東北大学加齢医学研究所教授 小笠原康悦氏との共同研究) 厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)

## 10 産学共同研究

|        | 平成20年度 |
|--------|--------|
| 産学共同研究 | 2件     |

1. アトピー性皮膚炎患者におけるアスタキサンチン内服の効果 ヤマハ発動機(株) 平成20年 6月
2. 各種プロスタグランジンE2受容体作動物質の抗腫瘍免疫増強効果の検討 小野薬品工業株式会社 平成20年 9月30日

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 金属アレルギーにおけるT細胞反応機構の解明 (橋爪秀夫)

金による薬疹患者から金反応性T細胞株を樹立し、その特性を調べた。金反応性T細胞のT細胞受容体は偏りがみられたが、CD4陽性のももCD8陽性のももみられた。それぞれの産生サイトカインを調べると、CD4陽性細胞は1型および2型のもの、CD8陽性細胞は1型のサイトカイン産生がみられた。また、発現するケモカインレセプターおよびケモカインに対する遊走能を調べても、それぞれ合致したパターンを認めた。皮疹浸潤細胞の解析においても、これらの末梢血から得られた金反応性T細胞と同様な特徴があったことを併せると、我々が樹立したこれらの細胞群は、病因に関与していると考えられた。この細胞のMHC拘束性およびハプロタイプ依存性を詳細に検討したところ、従来のハプテン化抗原の認識機構以外の抗原認識機構が関わっていることが推測された。これらの事実を併せると、金反応性T細胞は、必ずしもハプテン化抗原とならず、T細胞受容体に親和性を持ち、無作為に活性化を起こす機序の存在が想像される。この総和が金ア

レルギーの病態を形成しており、個々の患者による臨床症状のdiversityはそれを反映するのであろうと考えられた。

## 2. 腫瘍ペプチドによるメラノーマの経皮免疫療法（八木宏明，橋爪秀夫，藤山俊晴，瀧川雅浩）

これまで我々は、角層剥離によって活性化した表皮ランゲルハンス細胞に経皮的に腫瘍ペプチドを結合させることによって、腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導することに成功し、4年前から実際の第IIIおよび第IV期メラノーマ患者を対象に臨床試験を行ない、症例数は25例になった。そこで、本治療の効果に関して、統計的な調査を行い、その問題点を明らかにした。本研究ではHLA検査でHLA-0201およびA24のステージIVメラノーマ患者に対してHLA-A02ではMART-1ペプチド溶液，HLA-A24ではgp-100, tyrosinase, MAGE-2, MAGE-3を使用する。角層剥離の24時間後に剥離皮膚表面に上記ペプチドを24時間塗布し、がんの進行状況に応じて、この操作を一月に1回、計7回行う。これまで第III/IV病期の悪性黒色腫患者25名に対し、臨床試験を行った。PPI治療により多くのCTLが誘導された例は、腫瘍の縮小効果が顕著であった。第III病期であった78歳の女性例では、右下腿に多数の皮下結節を呈し、これがすべて悪性黒色腫の皮膚転移であったが、PPI療法施行後2回目より、これらの皮下結節はすべて消失していった。本患者の末梢血中のペプチド特異的CTLをテトラマーを用いてフローサイトメーター解析すると、200~300個/10000CD8陽性細胞と多数認めた。また、PPI施行中に皮下結節を採取し、その浸潤T細胞を調べると、浸潤細胞の5%以上がペプチド特異的CTLであった。患者プロファイルの偏りはあるが、従来の本施設における第IV病期8名とその予後を単純に比較すると、PPI治療群の方に延命効果がみられた。また、PPI治療の回数が7回以上である場合と7回未満とで比較すると、有意に7回以上免疫した群に延命効果がみられた（Kaplan-Meier法,  $p < 0.0001$ ）。内臓/骨転移群は、リンパ節にのみ転移がとどまる患者よりも予後が悪かった（Kaplan-Meier法,  $p = 0.0373$ ）。これらの結果より、PPI治療は、第III/IV期の悪性黒色腫の近未来的治療のオプションと成りうる可能性を示唆させる。

## 3. 薬剤過敏性症候群のHHV-6活性化の機序に関する研究（橋爪秀夫）

薬剤過敏性症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS）は高熱と臓器障害を伴う薬疹の重症型で、発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じることを大きな特徴としている。本疾患の発症メカニズムにおいて、薬剤反応性T細胞を中心とした免疫反応が重要であることに疑う余地はないが、経過中にほぼ必発するHHV-6をはじめとするヘルペスウィルスの再活性化がなぜおこるのかは、いまだ不明である。DIHSにおけるHHV再活性化は、治療や疾患によって生じる免疫抑制状態を反映するものではなく、疾患そのものの経過や予後に密接に関連することから、一連の現象として理解されるため、なかでも最も頻繁に再活性化をおこすHHV-6の由来がどこにあるのかを明らかにすることは、病態を理解する上で重要である。我々は、発症早期のDIHS患者10例において、詳細なる末梢血のフローサイトメーター解析を行った結果、単球-骨髄球系前駆細胞が一過性に循環することを見出した。この細胞群の多くはCLA陽性であり皮膚への親和性を示す点、かつHHV-6抗原を認めウィルスの運び屋として機能している点から、皮疹とHHV-6再活性化を特徴とするDIHSにおいて、この細胞群が極めて重要な役割を担っていると考えられる。

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 橋爪秀夫：带状疱疹の上手な治し方 病気の正しい情報を。静岡新聞 7月6日2008.
2. 瀧川雅浩：張る注射薬 開発着手。静岡新聞 2月2009.
3. 瀧川雅浩：ワクチン注射器不要。日経産業新聞 2月5日2009.