

皮膚科学

1 構 成 員

	平成23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 (2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	4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)	0人
その他(技術補佐員等)	3人
合計	14人

2 教員の異動状況

- 戸倉 新樹(教授) (H.23.1.1～現職)
 橋爪 秀夫(准教授) (H.15.2.1～H.19.3.31 助教授；H.19.4.1～現職)
 伊藤 泰介(講師) (H.19.4.1～現職)
 秦 まき(講師) (H.22.4.1～H.23.3.31 辞職)
 瀬尾 尚宏(助教) (H.8.4.1～H.19.3.30 助手；H.19.4.1～現職)
 藤山 俊晴(助教) (H.21.3.1～現職)
 鬼頭 由紀子(助教) (H.21.9.1～現職)
 金林 純子(診療助教) (H.22.4.1～H.22.11.30 辞職)

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	5編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	18.98
(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)	18編 (16編)

そのインパクトファクターの合計	7.43
(4)著書数(うち邦文のもの)	9編 (9編)
(5)症例報告数(うち邦文のもの)	8編 (3編)
そのインパクトファクターの合計	5.81

(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, Hansen A, Poulsen LK, Thomsen AR, Takigawa M, Thestrup-Pedersen K: In vitro propagation and dynamics of T cells from skin biopsies by methods using Interleukins-2 and -4 or anti-CD3/CD28 antibody-coated microbeads. Acta Derm Venereol 90: 468-473, 2010.

インパクトファクターの小計 [3.00]

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, Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Kaida Y, Fujisawa T, Imokawa S, Yasuda K, Hashizume H, Yokomura K, Toyoshima M, Koshimizu N, Suganuma H, Shirai T, Hashimoto D, Inui N, Colby T V, and Chida K: Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Respir Med 104:1527-1534, 2010.

インパクトファクターの小計 [2.33]

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. Yamashiro H, Yoshizaki S, Tadaki T, Egawa K, Seo N: Stimulation of human butyrophilin 3 molecules results in negative regulation of cellular immunity. J Leukoc Biol, 88: 757-767, 2010.
2. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y: Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. J Dermatol Sci 62: 118-123, 2011.
3. Ito N, Sugawara K, Bodó E, Takigawa M, van Beek N, Ito T, Paus R: Corticotropin-releasing hormone stimulates the in situ generation of mast cells from precursors in the human hair follicle mesenchyme. J Invest Dermatol 130:995-1000, 2010.

インパクトファクターの小計 [13.65]

(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: 薬疹のメカニズム、ファーストステップ皮膚免疫学、戸倉新樹 (編) 中外医学社 142-149, 2010.
2. 橋爪秀夫: "モルトリンフォーマ. " 皮膚アレルギーフロンティア 8: 128, 2010.
3. 橋爪秀夫: 重症薬疹の治療. 臨床免疫・アレルギー科 53: 292-300, 2010.
4. 橋爪秀夫: 薬疹はどのようにして起こるか - 薬疹発症メカニズムの不思議 -. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 4: 67-75, 2010.

5. 橋爪秀夫：貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012, 48, 2011.
6. 金林純子、八木宏明、平塚恵、伊東充宏、香川二郎、池谷健、坂口公祥、堀越泰雄、工藤寿子：出生時より多発する皮疹がみられた Langerhans 細胞組織球症 日本小児皮膚科学会雑誌 29: 41-44, 2010.
7. 橋爪秀夫：皮膚悪性リンパ腫 . 今日の治療方針 1053-1054, 2011.
8. 橋爪秀夫：薬剤アレルギーの発症メカニズム 薬疹診療のフロンティア 22-26, 2011.
9. 戸倉新樹、宮地良樹：いま , 接触皮膚炎は . 皮膚アレルギーコンパクトセミナー 6:4-7, 2011.
10. Ito T: Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions. J Dermatol Sci 60:67-73, 2010.
11. 伊藤泰介：【治療にてこずる皮膚疾患】円形脱毛症 内服全身 PUVA と内服ステロイド併用療法 . 皮膚科の臨床 52: 1676-1678, 2010.
12. 伊藤泰介：円形脱毛症のお客様を目の前にしたら 理美容師の方のために . 皮膚と美容 42: 8-13, 2010.
13. 伊藤泰介：内服全身 PUVA と内服ステロイド併用療法 皮膚臨床 52(11): 1676-1678, 2010.
14. 伊藤泰介：子どもにみられる脱毛 (円形脱毛症) の治療ならびに患者指導を教えてください (Q&A). 日本小児皮膚科学会雑誌 29: 65-66, 2010.
15. 藤山俊晴：皮膚病変から学ぶアレルギーの鑑別、皮膚アレルギーフロンティア 8: 129-131, 2010.

インパクトファクターの小計 [3.71]

- 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. 荒瀬誠治、坪井良治、山崎正視、板見智、乾重樹、勝岡憲正、斉藤典充、真鍋求、伊藤雅章、橋本剛、荻谷直之、成澤寛、秋山真志、植木理恵、伊藤泰介、中村元信、幸野健：日本皮膚科学会 . 日本皮膚科学会円形脱毛症診療ガイドライン 2010. 日本皮膚科学会雑誌 120: 1841-1859, 2010.
 2. 古川福実、伊豆邦夫、橋爪秀夫：小児の発疹の診かた 川崎病にみられる発疹 . 小児内科 42:93-98, 2010.
 3. Nakamura M, Tokura Y: Epithelial-mesenchymal transition in the skin. J Dermatol Sci 61:7-13, 2011.

インパクトファクターの小計 [3.71]

(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. 秦 まき：粉瘤 . 皮膚疾患最新の治療 2011-2012. 瀧川雅浩、渡辺晋一. 南江堂 240, 2011.
 2. 戸倉新樹：熱傷 . 皮膚疾患最新の治療 2011-2012. 瀧川雅浩、渡辺晋一. 南江堂 117, 2011.
 3. 橋爪秀夫：薬剤アレルギーの発症メカニズム 薬疹診療のフロンティア , 22-26, 2011.
 4. 戸倉新樹：アトピー性皮膚炎における獲得免疫の異常 . 皮膚科臨床アセット 1 アトピー性皮膚炎 . 古江増隆、中村晃一郎編 . 中山書店 130-135, 2011.

5. 戸倉新樹：類乾癬・菌状息肉症. 高齢者の皮膚トラブル FAQ. 宮地良樹, 北徹. 診断と治療社 266-267, 2011.
6. 戸倉新樹：薬疹におけるリンパ球刺激試験 (DIST) の意義. 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット 2 薬疹診療のフロントライン. 中山書店 42-47, 2011.

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. 松山幸弘、長谷川智彦、伊藤泰介：掌跡膿疱症に伴う脊椎炎 アトラス骨・関節画像診断 5 脊椎・脊髄 76-77, 2011.

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. 織茂弘志、戸倉新樹：皮膚科用薬. 高久史磨 監, 堀正二, 菅野健太郎, 門脇孝, 乾賢一, 林昌洋 編. 治療薬ハンドブック 2011. じほう 226-232, 2011.
2. 島内隆寿、戸倉新樹：皮疹を呈するその他のリンパ腫. 1冊でわかる皮膚がん. 斎田俊明, 宮地良樹, 清水宏. 真興社 349-356, 2011.

(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. Ito T, Hashizume H, Takigawa M: Contact immunotherapy-induced Renbok phenomenon in a patient with alopecia areata and psoriasis vulgaris. Eur J Dermatol 20:126-127, 2010.
2. 金林純子, 榎田和美、橋爪秀夫：スポロトリコーシスの1例 Visual Dermatol 10:74-75, 2011.
3. 藤山俊晴, 渡邊佑子、橋爪秀夫：皮膚浸潤 CD4 陽性細胞中に HHV-6 抗原を証明しえた drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 皮膚病診療 32: 891-894, 2010
インパクトファクターの小計 [2.25]

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. Fusasaki T, Narita R, Hiura M, Abe S, Tabaru A, Hiro R, Matsuyama A, Shimajiri S, Tokura Y, Sasaguri Y, Harada M: Acute hepatic failure secondary to extensive hepatic replacement by metastatic amelanotic melanoma: an autopsy case report. Clin J Gastroenterol 3: 327-331, 2010.
2. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with T-helper cell 2 cytokine inhibitor suplatast tosilate. J Dermatol 38:300-2, 2011.
3. Sugita K, Kabashima R, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y: Therapeutic efficacy of mizoribine for discoid lupus erythematosus with normalized frequency of circulating T helper 17 cells. Clin Exp Dermatol 36:315-7, 2011.
4. Bito T*, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with Th2 cytokine inhibitor suplatast tonsilate. J Dermatol 38:300-2, 2011.

5. 川村哲也、山本真由美、藤山俊晴、伊藤泰介、橋爪秀夫、深水秀一：術後 15 年後に再発した悪性黒色腫 . 臨床皮膚科 64: 951-955, 2010.

インパクトファクターの小計 [3.56]

4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	1件

1. 戸倉新樹：掻痒抑制剤 . 国際出願番号 PCT/JP2010/068695

5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (550万円)
(2) 厚生科学研究費	5件 (200万円)
(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	1件 (30万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	22件 (1827万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 橋爪秀夫 基盤研究(C) 薬剤アレルギー発症を規定する薬剤抗原認識機構に関する研究 60万円(継続)
- 瀬尾尚宏 基盤研究(C) 制御性T細胞が表皮ランゲルハンス細胞の動態に及ぼす影響に関する研究 100万円(継続)
- 鬼頭由紀子 若手研究(B) マイクロニードルによるワクチン法の理論的根拠の確立 160万円(新規)
- 戸倉新樹 基盤研究(B) 皮膚T細胞性リンパ腫におけるAID関連microRNA-155によるモニタリングシステムの構築と治療への試み 産業医大より本学への移行額 1,644,416円(継続)
- 戸倉新樹 挑戦的萌芽研究 コレシストキニン塗布によるかゆみの制御と新規治療薬への応用 産業医大より本学への移行額 652,155円(新規)

(2) 厚生科学研究費

- 橋爪秀夫(分担者) 厚労省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「金属アレルギーの革新的診断・予防・治療法の開発研究(H22-免疫-一般-004)」100万円(継続) 代表者 東北大学加齢医学研究所・加齢生体防御学研究分野・教授・小笠原康悦
- 橋爪秀夫(分担者) 厚労省難知性疾患克服研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究(H22-難治-一般-003)」100万円(新規) 代表者 杏林大学医学部皮膚科・教授・塩原哲夫
- 戸倉新樹(分担者) 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予防・

- 治療法の開発及び確立に関する研究 (H21 - 免疫 - 一般 - 003)」(産業医大より本学への移行額 0 円)(継続) 代表者 北海道大学大学院医学研究科・教授・清水宏
4. 戸倉新樹(分担者) 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「難治性痒疹・皮膚痒痒症の病態解析及び診断基準・治療指針の確立 (H22 - 難治 - 一般 - 179)」(産業医大より本学への移行額 0 円)(継続) 代表者 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授・横関博雄
5. 戸倉新樹(分担者) 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類提言(H23 - 難治 - 一般 - 098)」(産業医大より本学への移行額 0 円)(新規) 代表者 京都大学大学院医学研究科皮膚科学・教授・宮地良樹

(5) 受託研究または共同研究

1. 橋爪秀夫:受託研究 445 レミケード点滴静注用 100 特定使用成績調査、田辺三菱製薬(株)、2010/2/12 ~ 2013/1/31、30 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	1件	0件
(2)シンポジウム発表数	0件	9件
(3)学会座長回数	0件	4件
(4)学会開催回数	0件	3件
(5)学会役員等回数	0件	14件
(6)一般演題発表数	2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

Tokura Y: The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL), The 5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas, Berlin (Germany), January 2011.

- 5) 一般発表

口頭発表

Taisuke Ito, Analysis of antigen-specific CTL to melanin-associated protein in the patients with recalcitrant alopecia areata, 6th World Congress for Hair Research, June 2010, Cairns (Australia).

ポスター発表

Toshiharu Fujiyama, Chromogranin A negatively correlates severity of atopic dermatitis, New trends in allergy and 6th Georg Rejka symposium, July 2010, Munich (Germany).

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

- 第 97 回日本皮膚科学会静岡地方会 2010.6 静岡市
第 98 回日本皮膚科学会静岡地方会 2010.10 三島市
第 99 回日本皮膚科学会静岡地方会 2011.2 浜松市

3) シンポジウム発表

- 戸倉新樹：外因性・内因性という分別はアトピー性皮膚炎に必要なか. 第 16 回アトピー性皮膚炎治療研究会シンポジウム 2011.2 小倉市
戸倉新樹、杉田和成、川上千佳、中島大毅、中村元信：成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における正常 CD8 陽性 T 細胞による苔癬型皮疹の多様性 西部支部地区日本皮膚科学会第 53 回愛媛地方会 2011.3 松山市
戸倉新樹：ATLL 患者に起こる CAD の機序は？ UV-ABClub-40. 2011.3 熱海市
橋爪秀夫：薬疹の検査指針とその読み方 第 109 回日本皮膚科学会総会、2010.4 大阪
橋爪秀夫：薬疹に関する情報収集および提供を目的とした網羅的な情報データベースの構築、第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 2010.12 広島
伊藤泰介：内分泌と毛組織、脱毛症 第 61 回 日本皮膚科学会中部支部学術大会 シンポジウム 4 脱毛症 2010.9 大阪市
伊藤泰介：脱毛症の病態 第 74 回 日本皮膚科学会東京支部学術大会 シンポジウム 2 脱毛症の病態と治療 2011.2 東京都
伊藤泰介：尋常性乾癬における低容量シクロスポリンの短期間・反復療法の有用性の検討. 第 25 回日本乾癬学会 2010.9 山口市
秦 まき：尋常性乾癬に対するドボネックス軟膏とアンテベート軟膏の併用療法の臨床的検証. 第 25 回日本乾癬学会 2010.9 山口市

4) 座長をした学会名

- 戸倉新樹：第 99 回日本皮膚科学会静岡地方会 2011.2 浜松市
戸倉新樹：太陽紫外線防御研究委員会 第 21 回シンポジウム「太陽光の生体への作用を知る」 2011.3 京都市
橋爪秀夫：第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 2010.12 広島市
橋爪秀夫：第 74 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2010.11 仙台市

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 戸倉新樹 日本研究皮膚科学会 理事長
戸倉新樹 日本皮膚科学会 代議員
戸倉新樹 日本皮膚アレルギー 接触皮膚炎学会 理事
戸倉新樹 日本アレルギー学会 代議員
戸倉新樹 日本光医学・光生物学会 理事

戸倉新樹 太陽紫外線防御研究委員会 理事
 戸倉新樹 日本皮膚悪性腫瘍学会 評議員
 戸倉新樹 日本乾癬学会 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 評議委員
 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)	1件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

戸倉新樹：The Journal of Dermatology(the Japanese Dermatological Association, Japan), Editor-in-Chief Pubmed 登録有 インパクトファクター 1.35

(2) 外国の学術雑誌の編集

戸倉新樹：Experimental Dermatology(the European Immunodermatology Society, the Australasian Hair and Wool Research Society, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung and Hidradenitis Suppurativa Foundation, Inc., Germany, Australia, USA) , Editorial Board Pubmed 登録有 インパクトファクター 4.15

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

戸倉新樹：J Allergy Clin Immunol 1回 (USA)
 戸倉新樹：J Invest Dermatol 2回 (USA)
 戸倉新樹：J Dermatol Sci 2回 (日本)
 戸倉新樹：Exp Dermatol 2回 (ドイツ)
 戸倉新樹：Eur J Dermatol 3回 (フランス)
 戸倉新樹：J Dermatol 16回 (日本)
 橋爪秀夫：Acta Derm-Venerol 3回 (スウェーデン)
 橋爪秀夫：J Dermatol Sci 2回 (日本)
 橋爪秀夫：J Invest Dermatol 1回 (USA)
 橋爪秀夫：J Eur Acad Dermatol Venereol 1回 (UK)
 橋爪秀夫：Allergol Int 1回 (日本)
 瀬尾尚宏：Cell Immunol 2回 (USA)
 瀬尾尚宏：Int J Cancer 1回 (ドイツ)
 瀬尾尚宏：Immunology 1回 (UK)

9 共同研究の実施状況

	平成22年度
(1)国際共同研究	0件
(2)国内共同研究	3件
(3)学内共同研究	0件

(2) 国内共同研究

秦まき：超小型可搬型イオンフォレーシス装置の研究開発、(株)ロジフル、2009/12/9～2011/3/31、200万円

橋爪秀夫：近赤外スペクトルイメージングに基づく皮膚炎症の解析手法の確立

橋爪秀夫、藤山俊晴：遠赤外線分光解析による皮膚内情報検出の試み 豊橋技術大学 中内茂樹

10 産学共同研究

	平成22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. 藤山俊晴、橋爪秀夫、伊藤泰介、瀧川雅浩、戸倉新樹：悪性黒色腫に対する経皮免疫療法の臨床評価

悪性黒色腫は皮膚悪性腫瘍の中でも悪性度が高く、早期の手術が行えない場合には化学療法にも抵抗性で予後不良な疾患である。2003年より当科では、進行期の悪性黒色腫患者に対して皮膚の角層を剥離してランゲルハンス細胞などの抗原提示細胞（樹状細胞）を活性化した後、HLA依存性のペプチドワクチンを皮膚に貼付して腫瘍特異的細胞障害性T細胞を誘導することを目的とした経皮免疫療法を行ってきた。2011年3月時点までの患者のデータを集計し多変量解析を行ったところ、計測可能なCTLが全て誘導された治療反応群では、CTL誘導が不完全であった非反応群に比して、生命予後が有意に延長していることが示された。

2. 戸倉新樹：接触皮膚炎

接触過敏症あるいは光接触過敏症のメカニズムは、多岐に亘る方向から研究しており、樹状細胞、ケモカイン、一酸化窒素、感作相、惹起相、バリア破壊など一つひとつ重々しいテーマを扱っている。UVB照射皮膚での免疫変調は、樹状細胞の変調に焦点を当てた。とくにUVB照射ケラチノサイトがRANKLを産生し、Langerhans細胞上のRANKに結合して、IL-10産生性の成熟Langerhans細胞となり、制御制T細胞を誘導することを見出している。表皮細胞の自然免疫は、TLRやインフラマゾームについて調べており、インフラマゾーム刺激性の物質についての新たな知見を得ている。

3. 戸倉新樹：皮膚悪性リンパ腫

臨床研究を、特に菌状息肉症や成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)について行っている。

とくに ATL について 119 例を解析し、皮疹型は 6 型に分けられ、各皮疹タイプによって生存率が異なることを明らかにした。さらに皮疹型は、他の予後に関わると考えられる因子と多変量解析した結果、独立した予後因子であることが明確となった。加えて、ATL において AID 発現はキャリアから顕現化したリンパ腫への移行にとって重要なイベントであることを示した。

4. 戸倉新樹：アレルギー性皮膚疾患：

アトピー性皮膚炎、特に内因性アトピー性皮膚炎の機序解明を金属アレルギーとの関連において研究した。またコリン性蕁麻疹の発症機序について研究を行った。

アトピー性皮膚炎 (AD) は外因性 (extrinsic) と内因性 (intrinsic) に分けることができる。外因性は IgE が媒介するアレルギー機序によって発症した通常のタイプであり、IgE 高値である。一方、内因性 AD は IgE が正常域であり、AD の約 20% を占め、女性が多い。内因性 AD は、皮膚バリア機能が正常で、フィラグリン遺伝子変異率が外因性 (44%) に比べ低い (9%)。免疫学的には、末梢血 IL-4、IL-5 陽性 T 細胞割合が外因性ほど高くなく、逆に IFN- γ 産生細胞割合が高い。すなわち Th2 細胞だけでなく Th1 細胞も内因性では反応している。Th2 細胞は蛋白抗原に反応するため、一般に AD は蛋白抗原に対するアレルギーを示し Th2 病と称される。しかしこれはバリア機能が破綻した AD でのことであり、バリアが健全である内因性 AD では蛋白抗原が表皮を通過することは少ない。従って内因性 AD では金属などの、非蛋白抗原に Th1 細胞が反応することになる。

減汗性コリン性蕁麻疹の無汗性・低汗性部位において受容体発現を検討し、無汗部位では汗腺上皮細胞と肥満細胞上の受容体発現が低下し、低汗部位では中等度発現していることを見出した。これを踏まえ、仮説として以下のことを考えた。汗腺と肥満細胞は近傍に存在する。運動などによって神経から分泌されたアセチルコリンは汗腺に結合する。しかし汗腺上皮細胞上の受容体発現が低下しているために、一部のアセチルコリンは結合の行き場を失う。そして近傍の肥満細胞は過剰なアセチルコリンに曝される。低汗部位の肥満細胞はある程度受容体を発現しているために、アセチルコリンの結合を許し、脱顆粒しヒスタミンを放出する。

5. 戸倉新樹：かゆみ

かゆみのメカニズムは、ケラチノサイトがどのようにかゆみに関わるか、ヒスタミン受容体、PAR2 受容体を刺激することによって産生されるかゆみ関連物質やサイトカイン/ケモカインは何か、神経成長因子や神経反撥因子の産生に与える要因は何か、研究した。最近、コレシストキニンの受容体が末梢性かゆみ抑制に繋がっていることを解明し、創薬への道を開いた。すなわちコレシストキニンの受容体 CCK2R を刺激するとサブスタンス P 誘発性のかゆみは抑制される。加えて CCK8S は外用にてかゆみ抑制効果をモデルマウスで発揮する。

6. 戸倉新樹：乾癬

生物学的製剤が我国でも使用することができるようになったため、その治療効果及び副作用のモニタリングとして、Th17細胞などのマーカーを検討した。とくに、IL-17、IL-22、IL-23、plasmacytoid 樹状細胞、IFN- α 、ケメリンのモニタリングは有用であることを示した。

7. 橋爪秀夫：薬剤性過敏症症候群の発症メカニズムの解明

A. 研究目的

薬疹の多くは、薬剤抗原に対して反応する T 細胞を介した免疫反応であると理解されているが、重症薬疹である DIHS やスティーブンス・ジョンソン症候群 / 中毒性表皮壊死融解症は、抗原認識 T 細胞の反応として一元的に理解することが難しい。我々は、重症薬疹に関与する薬剤反応性 T 細胞は、通常の抗原認識と違い promiscuous な結合によって活性化される可能性を示してきた (Hashizume et al, J Immunol 2008)。薬疹に関与する T 細胞は、通常の抗原認識で説明できない、特有な反応および現象を含んでいる可能性を我々は想定している。今回は DIHS に焦点をあてて、患者の末梢血および皮膚の中での免疫担当細胞を経時的に調べ、本症における免疫反応の詳細を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は 2006 年～ 2010 年間に浜松医科大学皮膚科に受診した DIHS26 症例（男性 12 例：女性 14 例、平均年齢 55.3 歳）で本邦 DIHS 診断基準を満たした症例である。検体の採取に関しては対象者より許可を得てから採取した。それぞれの疾患の発症から経時的に末梢血を採取し、単核細胞を調整して、その発現分子をフローサイトメーター解析した。また、皮膚組織は一部凍結保存し、後に免疫蛍光染色によって浸潤細胞を明らかにした。また一部は我々の開発した皮膚浸潤 T 細胞増幅法 (Hashizume et al, Acta Derm-Venol 2010) によって、皮膚内浸潤細胞の発現分子を解析した。

C. 研究結果

DIHS 発症早期 3 週間以内では、末梢血中に単球よりフローサイトメータ上やや SSC の高い細胞群が存在し、これが増加した後に ($9.8 \pm 5.0\%$) 減少する ($2.5 \pm 1.0\%$) ことが判明した ($p < 0.004$)。この分画は、CD11b+CD13+CD14^{dim}CD16 で、CXCR4,CCR4,CLA を種々の程度で発現し、皮膚親和性が想像された。CD163 は殆ど発現していなかった。皮膚病変部の免疫蛍光染色にて、本症では CD13+ 細胞が多数真皮上層に浸潤していることが確認され、本細胞が皮膚内へとリクルートする可能性を示した。この単球様細胞を調整し、解析すると HHV-6 抗原陽性であり、PCR 法にて HHV-6 DNA が内在することが確認された。また、皮膚浸潤 T 細胞を免疫蛍光染色したところ、CD4 陽性細胞内のみ HHV-6 抗原を検出した。この HHV-6+ 単球様細胞が T 細胞に HHV-6 を感染させる能力が存在するか、in vitro の系で調べた。発症早期の患者末梢血から単球様細胞を調整し、健常人 T 細胞と 5 日間共培養したところ、健常人 CD4 陽性細胞内にはのみ HHV-6 抗原を認め、CD8 陽性細胞内には認めなかった。この結果から、DIHS 早期に一過性に循環する CD13+CD14^{dim}CD16+ 細胞は、HHV-6 を

内包していて、これが皮膚に侵入することによってウイルスのリプリケーションに重要であるといわれる CD4 陽性細胞への HHV-6 感染を生じさせる可能性を示した。

D. 考察

DIHS に高頻度に生じる HHV-6 再活性化は、そのメカニズムの不思議と同時に、疾患の重症化にも関与する点からも注目されている。HHV-6 活性化のひとつの要因として、DIHS の経過中に生じる免疫抑制状態が挙げられているが、どこから HHV-6 は運ばれてくるのかは全く不明であった。我々が注目した患者の病初期にみられる末梢血中の単球様分画は、その発現分子の類似性からおそらく最近注目されている CD14^{dim} 単球と呼ばれる内皮細胞をパトロールする細胞と類縁のものと考えられる (Cros et al, Immunity 2010)。この細胞の本来の機能はまだ明らかでないが、少なくとも本細胞は骨髄に存在する HHV-6 のリザーバーであり、薬剤かまたはそれによって生じる炎症反応によって、末梢血中に現れ、皮膚へ移入すると考えられる。以前から HHV-6 再活性化には、CD4 陽性細胞への感染が必要であることが示されているが、本症においても CD4 陽性細胞への HHV-6 の感染が再活性化の重要な契機となっていると考えられる。なぜ、このような単球様細胞の循環がみられるのかという疑問に対しては、明確な答えは見つかっていない。最近注目されている内因性 damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) は、障害された細胞から放出され、組織修復や炎症反応に関与している。我々は単球に対して遊走活性をもつ DAMPs である high mobility group box(HMGB)-1 の血中レベルを数名の DIHS 患者において測定したところ、高値を示した。この HMGB-1 が単球様細胞の皮膚への移送を促している可能性があるが、さらなる検討が必要である。

E. 結論

DIHS における HHV-6 再活性化には、末梢血に一過性に出現する CD13+CD14^{dim}CD16+ の単球様細胞が関与している。

8. 伊藤泰介：円形脱毛症、Trichoimmunology

円形脱毛症の病態は不明な点が多く、また治療法も確立していない。病理学的には毛包周囲に著明な単核球浸潤がみられ、何等かの自己抗原を細胞障害性 T 細胞 (CTL) が認識していると考えられる。我々の研究を通して下記の様な病態を考えている。環境要因と遺伝的背景によって病変部毛包周囲に Th1 ケモカイン、Th1 サイトカインの発現が亢進する。そして毛包周囲の免疫寛容状態が破綻し Th1 細胞が集簇する。それにより自己抗原が認識されやすくなり、結果として CTL による毛包障害が起き、脱毛症状へとつながる。自己抗原はおそらくはメラニン関連蛋白である。我々の研究では患者末梢血においてメラノーマ関連抗原を特異的に認識する CTL 数が健常コントロールと比較して有意に多いことがわかった。またその他の研究として、ストレスホルモンである CRH は毛包周囲に多数ある肥満細胞を増殖させ、かつ脱顆粒させることがわかった。そこには SCF 産生が絡んでいるようである。精神的ストレスが脱毛症状につながる病態解明につながった。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 橋爪秀夫：視点 少数の患者を見捨てるのか. 朝日新聞 4月16日2010.
2. 橋爪秀夫：がん治療薬突然の供給停止. しんぶん赤旗 8月8日2010.
3. 橋爪秀夫：アトピー性皮膚炎の状態が安定しない. 静岡新聞 7月21日2010.
4. 秦 まき：夏の皮膚病. 静岡新聞 6月29日2010.