

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08756

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎におけるセマフォリン3Aの発現変動機序の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of change in Sema3A expression in atopic dermatitis

研究代表者

鎌田 弥生 (Kamata, Yayoi)

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00410035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、アトピー性皮膚炎(AD)類似表皮角化細胞及び三次元培養表皮モデルを確立し、セマフォリン(Sema)3Aの発現変動機序を解明することを目的とした。その結果、正常ヒト表皮角化細胞におけるSema3Aの発現はTh2サイトカインによって増加すること、FLGノックダウンはSema3Aの発現を減少させ、上記サイトカインの作用も消失させること、三次元培養表皮モデルの角層バリア破壊実験ではバリア破壊後、一過性にSema3Aの発現減少が認められることが明らかとなった。以上の結果より、AD病変部におけるSema3Aの発現減少は、炎症よりも、表皮バリア機能低下の影響を強く受けることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究より、セマフォリン(Sema)3Aはアトピー性皮膚炎(AD)病態の鍵分子の一つであると考えられている。本研究では、AD病変部におけるSema3Aの発現減少要因には炎症よりも表皮バリア機能異常が関与することを明らかにした。本研究成果はSema3Aタンパク質軟膏に代わるSema3A発現調節剤の開発を加速させ、将来的にADの難治性がゆみに苦しむ国民のQuality of Lifeの向上につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the mechanisms of change in semaphorin 3A (Sema3A) expression in lesional skin of atopic dermatitis. Sema3A expression in normal human epidermal keratinocyte (NHEK) was increased by interleukin (IL)-4, IL-13, and tumor necrosis factor (TNF)- α , but was not affected by the other cytokines tested. The combination of IL-4, IL-13, IL-22, and TNF- α significantly increased Sema3A mRNA expression. Meanwhile, filaggrin (FLG) silencing in NHEK suppressed mRNA expression of Sema3A. FLG silencing suppressed the upregulation of Sema3A by the above-mentioned cytokine combination. In addition, Sema3A expression was decreased in reconstructed human epidermis after barrier disruption by application of detergent. Collectively, these results suggest that the suppression of Sema3A expression is influenced by skin barrier defects, but not by cytokines.

研究分野：皮膚科学、生化学

キーワード：セマフォリン3A 表皮角化細胞 アトピー性皮膚炎 かゆみ 表皮バリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (Atopic dermatitis: AD) の痒みは既存薬が奏功し難い難治性であり、不眠・就労障害・抑うつなど患者の Quality of life を著しく低下させる。そのため、AD に対する鎮痒薬の開発は必要不可欠であり、国民の関心も高い。AD 病変部の表皮角化細胞では神経軸索の退縮に關与する神経反発因子 (例: セマフォリン 3A [Sema3A]) が減少、神経軸索の伸長に關与する神経伸長因子 (例: nerve growth factor [NGF], amphiregulin [AREG]) が増加することで、神経線維が角層直感で伸長・増生し、外部刺激を受容しやすくなる (Tominaga and Takamori, J Dermatol, 41: 205-212, 2014)。表皮内に神経線維が増生すると、外部からの起痒刺激を受容しやすくなり、引っかけくことで知覚神経を興奮させ、さらに痒みを悪化させると考えられる。

研究分担者らの先行研究では、AD に対する Sema3A タンパク質を配合した軟膏 (以下、Sema3A 軟膏) の有効性が示唆されたが、生産コストの面や長期連用による接触皮膚炎の可能性など臨床応用に向けて多くの問題点が残されている。そこで我々は、AD 病変部で Sema3A の発現を誘導できれば、Sema3A 軟膏に匹敵する鎮痒効果を得られると考えた。そのためには、「AD 病変部でなぜ Sema3A の発現が変動するのか」という疑問を解決する必要がある。これまでの研究で、ヒト Sema3A 遺伝子の転写開始点の上流に位置するプロモーター領域を解析し、レチノイド関連オファン受容体 (ROR) α が Sema3A の発現制御に關与すること (Kamata et al, J Dermatol Sci, 79: 84-86, 2015)、抗菌ペプチド LL-37 が正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK) における Sema3A の発現を促進することを報告した (Umehara and Kamata et al, J Invest Dermatol, 135: 2887-2890, 2015)、これらの研究成果により、NHEK における Sema3A の発現制御メカニズムの一端が明らかになりつつある。しかし、AD 病変部で Sema3A の発現がなぜ変動するのか? どうすれば発現を正常化できるのか? 発現を正常化すればかゆみと皮膚炎は治まるのか? という疑問の解決には至っていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト AD 病変部における Sema3A 発現変動機序を解明し、内在性 Sema3A の発現量を正常化することで、AD の痒みに対する新しい治療法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK) は KGM-Gold Single Quots を添加した KBM-Gold (Lonza, Switzerland) を用いて、37 °C、5% CO₂ 存在下で培養した。三次元培養表皮モデルは LabCyte EPI-MODEL (J-TEC, Aichi, Japan) とキット付属のアッセイ培地を用いて、37 °C、5% CO₂ 存在下で培養した。

(2) リアルタイム PCR

Total RNA は RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて抽出後、PrimeScript RT Reagent Kit (Takara, Shiga, Japan) を用いて cDNA に逆転写した。定量リアルタイム PCR は TB Green Premix Ex Taq II (Takara) と遺伝子特異的プライマーを用い、QuantStudio 5 リアルタイム PCR システム (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) で解析した。mRNA 量は ribosomal protein S18 で補正後、対照群に対する相対比として示した。

(3) タンパク質量の定量及び Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

タンパク質量は BCA protein assay kit (Thermo Fisher Scientific) を用いた。Sema3A タンパク質の定量は、Human Sema3A ELISA kit (Elabscience, Houston, TX, USA) を用いて行った。

(4) サイトカイン添加による *in vitro* AD モデルの作製

細胞密度が 70~80% の NHEK に各種サイトカイン (TSLP, IL-4, IL-13, IL-31, TNF- α , IFN- γ , IL-1, GM-CSF, IL-22, IL-17A, IL-25 など) 10 ng/mL を単独または組合せて添加し、24 時間後に細胞から total RNA を抽出した。Sema3A などの軸索ガイダンス分子やフィラグリン (FLG) などの発現はリアルタイム PCR で解析した。

また、三次元培養表皮モデルの培地に上記サイトカインを組合せて添加し、24 時間後に表皮シートから total RNA を抽出した。Sema3A などの軸索ガイダンス分子や FLG などの発現はリアルタイム PCR で解析した。

(5) FLG のノックダウンによる *in vitro* AD モデルの作製

単層培養系

40 nM siGENOME SMARTpool FLG siRNA または Control siRNA (Horizon Discovery, Waterbeach, UK) は Lipofectamine RNAi Max (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) を用いて、NHEK に導入した。48 時間培養後、total RNA を抽出、リアルタイム PCR で解析した。サイトカインを併用する実

験では siRNA を細胞に導入して 48 時間後にサイトカインを組合せて添加し、その 24 時間後に total RNA を抽出した。

三次元培養系

40 nM siGENOME SMARTpool FLG siRNA または Control siRNA (Horizon Discovery) は Lipofectamine RNAi Max (Invitrogen) を用いて、LabCyte EPI-KIT に付属している NHEK に導入した。トランスフェクション後の NHEK をカルチャーインサートに播種し、アッセイ培地を 1 日おきに交換しながら培養を 10-14 日間継続した。培養終了後に TEWL を測定し、バリア機能を評価後、表皮シートを回収した。表皮シートの total RNA はリアルタイム PCR、タンパク質抽出液は Sema3A ELISA に用いた。

(6) 三次元培養表皮の角層バリア破壊モデル

三次元培養表皮は一晚、アッセイ培地中で前培養し、その翌日にバリア破壊処理を行った。バリア破壊処理は三次元培養表皮の角層表面に界面活性剤 0.2% Triton X-100 溶液を 25 μ L 滴下し、15 分間静置することで行った。15 分経過後、リン酸緩衝生理食塩水で表皮モデルを洗浄し、培養を継続した。一定時間経過ごとに、表皮シートを採取し、total RNA を抽出した。Sema3A などの軸索ガイダンス分子や FLG などの発現はリアルタイム PCR で解析した。また、バリア破壊前後で三次元培養皮膚水分蒸散量計 Tewitro24 を用いて経表皮水分蒸散量 (TEWL) を測定し、バリア機能を評価した。

4. 研究成果

(1) サイトカイン添加による *in vitro* AD モデル

NHEK に対し、単一のサイトカイン刺激を行った時、IL-4 及び IL-13 などの Th2 サイトカイン添加により Sema3A の mRNA 発現が増加した。これらのサイトカインに AD の急性病変及び慢性病変で増加している他のサイトカインを組合せても、結果は同様であった。NGF や AREG の発現も Th2 サイトカインによって増加した。一方、FLG の発現は減少した。次に三次元培養表皮モデルの培地に Th2 サイトカインを組合せて加える実験も実施したところ、結果は同様で、Sema3A mRNA 発現は増加した。

以上の結果から、Th2 サイトカインは NGF や AREG などの神経伸長因子の発現増加に一部関与するが、神経反発因子 Sema3A の発現減少機序には関与しない可能性が示唆された。

(2) FLG ノックダウンによる *in vitro* AD モデル

NHEK に FLG siRNA をトランスフェクションし、FLG の発現をノックダウンさせた。この FLG ノックダウン細胞では Sema3A の発現は減少した。前述のとおり、Th2 サイトカイン存在下で Sema3A の発現は増加するが、FLG ノックダウンにより、Th2 サイトカインによる発現亢進作用は消失した。次に三次元培養表皮の FLG ノックダウンモデルを作製した。Control siRNA または FLG siRNA をトランスフェクションした NHEK を重層化させ、10 日後と 14 日後に表皮シートを回収した。培養 10~14 日後では mRNA レベルで FLG ノックダウン効率がかかなり低下していたが、Sema3A タンパク質の発現は Control siRNA 群と比べて、FLG siRNA 群で減少していた。これらの結果より、FLG 産生低下によるバリア機能異常が Sema3A の発現減少機序に関わる可能性を考えた。

(3) 三次元培養表皮の角層バリア破壊モデル

界面活性剤で三次元培養表皮の角層表面を処理し、角層バリア破壊モデルを作製した。バリア破壊処理後、経時的に表皮シートを回収し、リアルタイム PCR で Sema3A やその他の分子の発現を解析した。その結果、Sema3A mRNA の発現はバリア破壊後、一過性に減少し、24 時間後以降は増加に転じた。反対に NGF や AREG の mRNA 発現は一過性に増加し、24 時間後以降は減少に転じた。FLG の発現は経時的な減少が認められ、クローディン - 1 (CLDN1) は経時的に増加した。経表皮水分蒸散量を測定した結果、一過性にバリア機能が悪化して TEWL が増加するが、再び減少傾向となり、バリアの回復が示唆された。以上のことから、AD 病変部における Sema3A の主な発現減少要因として、表皮バリア機能低下が大きく寄与していると考えられた。

以上の結果から、AD 病変部における Sema3A の発現減少は皮膚炎に伴うサイトカイン環境の変化よりも、表皮バリア機能低下に伴って生じている可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tsurumachi M, Kamata Y, Tominaga M, Ishikawa J, Hideshima T, Shimizu E, Kaneko T, Suga Y, Takamori K	4. 巻
2. 論文標題 Increased production of natural moisturizing factors and bleomycin hydrolase activity in elderly human skin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jdermsci.2023.03.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kishi R, Toyama S, Tominaga M, Kamata Y, Komiya E, Kaneko T, Suga Y, Takamori K	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Dupilumab on Itch-Related Events in Atopic Dermatitis: Implications for Assessing Treatment Efficacy in Clinical Practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells12020239.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshioka Y, Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Yoshida I, Matsuoka N, Takamori K	4. 巻 16
2. 論文標題 Extract of Scutellaria baicalensis induces semaphorin 3A production in human epidermal keratinocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0250663.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Kamikubo Y, Toyama S, Sakairi H, Honda K, Itoh T, Kamata Y, Tsurumachi M, Kishi R, Ohnuma K, Sakurai T, Morimoto C, Takamori K	4. 巻 149
2. 論文標題 Peripheral endomorphins drive mechanical allodynia under the enzymatic control of CD26/DPPIV	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 1085-1096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2021.08.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sato M, Suzuki T, Sakurai T, Toyama S, Kamata Y, Kondo S, Suga Y, Tominaga M, Takamori K	4. 巻 22
2. 論文標題 A Novel In Vitro Assay Using Human iPSC-Derived Sensory Neurons to Evaluate the Effects of External Chemicals on Neuronal Morphology: Possible Implications in the Prediction of Abnormal Skin Sensation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221910525.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurosaki Y, Tsurumachi M, Kamata Y, Tominaga M, Suga Y, Takamori K	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of 308 nm excimer light treatment on the skin microbiome of atopic dermatitis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photodermatol Photoimmunol Photomed.	6. 最初と最後の頁 185-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/phpp.12531.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamo A, Umehara Y, Negi O, Iwata M, Kamata Y, Suga Y, Ogawa H, Tominaga M, Takamori K	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of Kakato-tsurutsuru socks on dry heels in healthy volunteer subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 413-417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15235.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K	4. 巻 21
2. 論文標題 Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218406.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Honda K, Kamo A, Moniaga CS, Komiya E, Toyama S, Suga Y, Ogawa H, Takamori K	4. 巻 140
2. 論文標題 Calcium-inducible MAPK/AP-1 signaling drives semaphorin 3A expression in normal human epidermal keratinocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1346-1354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.01.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moniaga CS, Kamata Y, Ogawa H, Suga Y, Tominaga M, Takamori K	4. 巻 97
2. 論文標題 Hydrogen sulfide modulates the expression of axon-guidance molecules in human keratinocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 232-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.01.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosaki Y, Tsurumachi M, Kamata Y, Negi O, Tominaga M, Suga Y, Takamori K	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of 308 nm excimer light treatment on the skin microbiome of atopic dermatitis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photoderm Photoimmunol Photomed.	6. 最初と最後の頁 185-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/phpp.12531.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto S, Tominaga M, Kamata Y, Kawakami T, Osada T, Takamori K	4. 巻 2
2. 論文標題 Association Between Inflammatory Bowel Disease and Pruritus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Crohn's & Colitis 360	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/crocol/otaa012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Umehara Y, Toyama S, Tominaga M, Matsuda H, Takahashi N, Kamata Y, Niyonsaba F, Ogawa H, Takamori K	4. 巻 10
2. 論文標題 Robust induction of neural crest cells to derive peripheral sensory neurons from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60036-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamo A, Umehara Y, Negi O, Iwata M, Kamata Y, Suga Y, Ogawa H, Tominaga M, Takamori K	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of Kakato-tsurutsuru socks on dry heels in healthy volunteer subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 413-417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15235.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計26件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kamata Y, Fujita M, Tominaga M, Kaneko T, Suga Y, Ogawa H, Takamori K
2. 発表標題 Benzimidazole antiparasitics induce semaphorin 3A expression via JNK/AP-1 signaling in normal human epidermal keratinocytes
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Komiya E, Honda K, Toyosawa Y, Toyama S, Kojima G, Kamata Y, Tominaga M, Takamori K
2. 発表標題 A single administration of Neurotrophin reduces dry skin-induced mechanical allodynia in mice
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田弥生, 富永光俊, 古宮栄利子, 外山扇雅, 本田耕太郎, 趙巧鳳, 飛田知央, 高森建二
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎病変部におけるセマフォリン3Aの発現減少要因の解明
3. 学会等名 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌田弥生, 吉岡康子, 富永光俊, 梅原芳恵, 吉田郁代, 松岡信也, 高森建二
2. 発表標題 プロモーターアッセイを用いた生薬抽出物中のセマフォリン3A発現誘導化合物の探索
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田未麗, 鎌田弥生, 富永光俊, 白杵靖剛, 向井克之, 高橋伸明, 五十嵐靖之, 高森建二
2. 発表標題 こんにゃく芋由来セラミド (kCer)の正常ヒト表皮角化細胞におけるセマフォリン 3A の発現誘導メカニズム
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鶴町宗大, 鎌田弥生, 富永光俊, 外山扇雅, 須賀康, 高森建二
2. 発表標題 皮膚の内因性老化におけるプロテアーゼとそのインヒビターの発現変動の解析
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田未麗, 鎌田弥生, 富永光俊, 臼杵靖剛, 向井克之, 高橋伸明, 五十嵐靖之, 高森建二
2. 発表標題 こんにゃく芋由来セラミド (kCer) は正常ヒト表皮角化細胞におけるセマフォリン3Aの発現を促進する
3. 学会等名 第14回セラミド研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古宮栄利子, 富永光俊, 波多野良, 外山扇雅, 伊藤匠, 鎌田弥生, 本田耕太郎, 大沼圭, 森本幾夫, 高森建二
2. 発表標題 CD26/ dipeptidyl-peptidase IVは機械的かゆみの調節因子である
3. 学会等名 第26回日本病態プロテアーゼ学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamata Y, Tominaga M, Suga Y, Ogawa H, Takamori K
2. 発表標題 Mechanisms underlying the suppression of semaphorin 3A expression in atopic dermatitis
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujita M, Kamata Y, Tominaga M, Usuki S, Mukai K, Takahashi N, Ogawa H, Igarashi Y, Takamori K
2. 発表標題 Konjac-ceramide (kCer) induces semaphorin 3A production in normal human epidermal keratinocytes
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Komiya E, Tominaga M, Hatano R, Itoh T, Honda K, Toyama S, Kamata Y, Otsuka H, Ohnuma K, Morimoto C, Takamori K
2. 発表標題 Mu-opioid ligand endomorphin induces alloknosis at the periphery
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tominaga M, Honda K, Kusube F, Komiya E, Yokota M, Kurosawa M, Takahashi N, Toyama S, Kamata Y, Fujita M, Zhao QF, Suga Y, Ogawa H, Takamori K
2. 発表標題 Spinal cholecystokinin 2 receptor is involved in induction of alloknosis
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌田弥生, 富永光俊, 本田耕太郎, Catharina Sagita Moniaga, 古宮栄利子, 外山扇雅, 高森建二
2. 発表標題 カルシウムイオン濃度は正常ヒト表皮におけるセマフォリン3A遺伝子の発現制御に関与する
3. 学会等名 第38回サイトプロテクション研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌田弥生, 富永光俊, 高森建二
2. 発表標題 分子標的薬ソラフェニブによる表皮細胞障害に対する細胞保護剤の探索
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kamata Y, Tominaga M, Kato R, Suga Y, Ogawa H, Takamori K
2. 発表標題 Exploration of cytoprotectant on sorafenib-induced hand-foot syndrome
3. 学会等名 The 45st Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本志穂, 富永光俊, 鎌田弥生, 長田太郎, 高森建二
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎のかゆみとドライスキンの評価
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 枝垂希子, 鈴木民恵, 桜井哲人, 鎌田弥生, 富永光俊, 根木治, 鶴町宗大, 須賀康, 高森建二
2. 発表標題 健常皮膚におけるFABP5の機能
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田祐太郎, 吉野崇, 鈴木民恵, 桜井哲人, 鎌田弥生, 富永光俊, 根木治, 鶴町宗大, 須賀康, 高森建二
2. 発表標題 皮膚バリア機能に関わる角層不溶性タンパク質の変動要因の解明
3. 学会等名 第119回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩本志穂, 富永光俊, 鎌田弥生, 長田太郎, 高森建二
2. 発表標題 炎症性腸疾患患者の痒みについての検討
3. 学会等名 第29回国際痒みシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Honda K, Kamo A, Toyama S, Suga Y, Takamori K
2. 発表標題 Elucidation of the signaling pathway involved in Sema3A gene expression in normal human epidermal keratinocytes
3. 学会等名 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosaki Y, Tsurumachi M, Kamata Y, Negi O, Tominaga M, Suga Y, Takamori K
2. 発表標題 Effect of 308 nm excimer light on skin microbiota in patients with atopic dermatitis
3. 学会等名 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komiya E, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Kamata Y, Honda K, Toyama S, Moniaga CS, Ohnuma K, Tominaga M, Morimoto C, Takamori K
2. 発表標題 Possible role for CD26/DPPIV in regulating mechanical itch (Alloknesis)
3. 学会等名 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamata Y, Tominaga M, Umehara Y, Honda K, Kamo A, Moniaga CS, Komiya E, Toyama S, Suga Y, Takamori K
2. 発表標題 Calcium/MEK1/2/AP-1 signaling axis induces semaphorin 3A expression in normal human epidermal keratinocytes
3. 学会等名 10th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwamoto S, Tominaga M, Kamata Y, Kawakami T, Osada T, Takamori K
2. 発表標題 Dry skin-associated pruritus in ulcerative colitis patients: implication of unnoticed complication
3. 学会等名 10th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komiya E, Hatano R, Itoh T, Otsuka H, Kamata Y, Honda K, Toyama S, Moniaga CS, Ohnuma K, Tominaga M, Morimoto C, Takamori K
2. 発表標題 Possible regulation of mechanical itch by CD26/DPP
3. 学会等名 10th World Congress on Itch (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌田弥生, 富永光俊, 梅原芳恵, 本田耕太郎, 高森建二
2. 発表標題 カルシウムによる正常ヒト表皮角化細胞の分化誘導はMAPK/AP-1経路を介してセマフォリン3Aの発現を一過性に促進する
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kamata Y, Tominaga M, Takamori K	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 277
3. 書名 Atopic Dermatitis: From Diagnosis to Treatment	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 セマフォリン3A発現促進剤	発明者 鎌田弥生, 藤田未麗, 富永光俊, 高森建二	権利者 学校法人順天堂
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-013425	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所 かゆみの研究 https://research-center.juntendo.ac.jp/kankyo_igaku/research/g1/ かゆみと真剣勝負、かゆみの克服を目指して！ https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kankyo_igaku/kayumi/ 順天堂かゆみ研究センター https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/kankyo_igaku/jirc/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高森 建二 (Takamori Kenji) (40053144)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32620)	
研究分担者	富永 光俊 (Tominaga Mitsutoshi) (50468592)	順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------