

機関番号： 32620

研究種目： 基盤研究 (C)

研究期間： 2008 ~ 2010

課題番号： 20591354

研究課題名 (和文) アトピー性皮膚炎における知覚神経線維の基底膜侵入メカニズムの解明と治療への応用

研究課題名 (英文) Elucidation of penetration mechanisms of sensory nerve fibers on a basement membrane in atopic dermatitis and application to intractable pruritus

研究代表者

高森 建二 (TAKAMORI KENJI)

順天堂大学・医学部・特任教授

研究者番号： 40053144

研究成果の概要 (和文): 本研究 (1) では、基底膜成分を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) に着目し、神経線維の基底膜侵入メカニズムの解明を目指した。我々が考案したユニークなボイデンチャンバーを用いた後根神経節 (DRG) 細胞培養系により、NGF 誘導性膜結合型 MMP-2 が微小ドリルとして機能することで基底膜を局所的に分解し、AD における神経線維の基底膜侵入を可能にすることが示唆された。本研究 (2) では、上述した DRG 細胞培養系により、間質コラーゲンを分解する MMPs に着目し、知覚神経線維の真皮内伸長・増生機序の解明を目指した。その結果、MMP-8 が神経線維から分泌され、真皮の主要マトリックス成分であるコラーゲン分子を分解し、AD における真皮内神経線維の増生に関与することが示唆された。

研究成果の概要 (英文): This study was performed to investigate mechanisms of penetration of sensory nerve fibres into the basement membrane of the skin. A rat dorsal root ganglion neuron culture system consisting of Matrigel and a Boyden chamber containing a nerve growth factor (NGF) concentration gradient was used, and membrane-associated MMP-2 contributes to penetration of nerve fibres into Matrigel through modulation by axonal guidance molecules and/or extracellular matrix components. Another study was performed to investigate elongation mechanisms of dermal nerve fibers within interstitial collagen matrix. Our study using the neuron culture system suggested that MMP-8 is involved in sensory nerve growth within interstitial collagen matrix.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード: 痒み、知覚神経、アトピー性皮膚炎、細胞外マトリックス、MMP-2、MMP-8

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎 (AD) は増悪、寛解を繰り返す痒みのある湿疹を主病変とする疾患であり、その痒みの発生機序の解明および特異的治療法の開発は社会的急務である。これまでヒスタミンが痒みの主たるメディエーターとして考えられていたため、痒み治療には抗ヒスタミン薬 (H₁ 受容体拮抗薬) が使用されてきた。しかし、臨床的知見から抗ヒスタミン薬が奏功しない痒みがあることが知られ、最近では抗ヒスタミン薬抵抗性の痒みは難治性痒みと呼ばれている。この難治性痒みを呈する皮膚疾患には、AD、乾皮症、乾癬、結節性痒疹、腎疾患、胆汁うっ滞性肝障害などがあり、難治性痒みの原因の1つに、知覚神経線維の表皮内侵入・伸長による痒み閾値の低下が挙げられる。従って、表皮内神経線維の制御機構の解明は、難治性の痒みを呈する皮膚疾患の新規治療や止痒薬の開発に貢献することが期待される。

表皮内神経線維侵入は、ケラチノサイトが産生する神経伸長因子 (nerve growth factor (NGF)、amphiregulin (AR)、gelatinase) と神経反発因子 semaphorin 3A、anosmin-1) の量的バランスによって制御される。しかし、知覚神経線維が表皮内へ侵入するためには、表皮-真皮境界部に位置する基底膜を何らかの方法で通過する必要がある。また、ADではNGFの作用により真皮内知覚神経線維も増生する。真皮で神経線維が伸長・増生するには、主にI型、III型コラーゲンで構成される細胞外マトリックス (ECM) を分解することも必要である。

2. 研究の目的

本研究では、我々が考案したユニークな後根神経節 (DRG) 細胞のボイデンチャンバー培養系により、基底膜及び間質 ECM を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) に着目し、1) 知覚神経線維の基底膜侵入機序及び 2) 真皮

内神経伸長・増生機序の解明を目指した。

3. 研究の方法

1) 知覚神経線維の基底膜侵入機序の解明

1. DRG細胞を用いた基底膜侵入モデルの作製
マトリゲルをポイデンチャンバーのメンブレン (pore size 0.4 μ m) にコートし、その上にラットDRG細胞を撒いた。このポイデンチャンバーを24 well plate に置き、ポイデンチャンバー内の培地には0.1 ng/ml NGFを、well内の培地には10 ng/ml NGFを添加し、培養を行った。培養24時間後にメンブレン上のDRG細胞を4% パラフォルムアルデヒド溶液で固定し、その後、ポイデンチャンバーのメンブレンを切り出し、マトリゲルを通過した神経線維を抗 Tau 抗体で染色した。染色済みメンブレンは共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。さらに、本実験系でNGFとMMPインヒビター (GM6001) の両方を添加した培地を使用し、神経線維のマトリゲル通過に対する影響について検討した。

2. 基底膜分解に関与する神経細胞由来 MMP-2 の同定

ラット DRG 細胞を用いて、NGF によって発現誘導される MMPs を同定するために、ポイデンチャンバー培養系で培養した DRG 細胞から RNA を調製し、MMP-1, 2, 3, 8, 9 遺伝子に対する特異的プライマーを用いて定量的 RT-PCR 解析を行った。また、MMP-2 インヒビターをポイデンチャンバー培養系に添加することで、神経線維の基底膜侵入に対する MMP-2 の関与について検討した。

3. DRG細胞におけるMMP-2の局在検討

免疫染色法、SDS-PAGE、ゼラチンザイモグラフィ法、及びDQ-type IV collagenを用いた *in situ* ザイモグラフィ法により、ラットDRG細胞におけるMMP-2 蛋白及び活性の局在を解析した。

4. DRG細胞におけるproMMP-2活性化分子群の発現及び局在検討

マトリゲルをコートしたポイデンチャンバー培養系において、DRG細胞でのproMMP-2の活性化に関与する分子群 (MT1-MMP、MT5-MMP、TIMP-1, -2) の発現および局在を定量的RT-PCR、免疫染色法で検討した。

5. 神経線維のマトリゲル侵入に対するSema3Aの影響

NGFとSema3Aの両方を添加したポイデンチャンバー培養系を用いて、マトリゲルを通過した神経線維数を既述した方法で測定した。また、Sema3AのMMP-2、MT5-MMP 発現に対する影響について定量的RT-PCR法で検討した。

6. ECM成分のMMP-2 発現に対する影響

種々のECM成分でコートされたポイデンチャンバー培養系で培養したDRG細胞からRNAを調製し、MMP-2プライマーを用いて、定量的RT-PCRを行った。

2) 真皮内神経伸長・増生機序の解明

1. DRG細胞を用いた真皮内神経線維伸長モデルの作製

ブタ由来I型コラーゲン (CoL1) をポイデンチャンバーのメンブレン (pore size 0.4 μ m) にコートし、その上にラットDRG細胞を撒いた。ポイデンチャンバーは24 well plateに置き、ポイデンチャンバー内の培地には0.1 ng/ml NGFを、well内の培地には10 ng/ml NGFを添加し、培養を48時間行った。神経細胞を4% パラフォルムアルデヒド溶液で固定し、ポイデンチャンバーのメンブレンを切り出し、CoL1ゲルを通過した神経線維を抗Tau抗体で染色した。そのメンブレンは共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。さらに、本実験系でNGFとMMP8インヒビター-1の両方を添加した培地

を使用し、神経線維のCoL1ゲル通過に対する影響について検討した。

2. CoL1ゲル内神経線維伸長に関与するMMPsの同定

NGF濃度勾配によってDRG細胞で発現誘導されるMMPsを定量的RT-PCR法で検討した。さらに、DRG細胞の培養上清を回収し、培地中に分泌されたMMP量をウェスタンブロッティングで検討した。

3. DRG細胞におけるMMP-8の局在検討

免疫染色法により、ラットDRG細胞におけるMMP-8 蛋白の発現分布について検討した。

4. 神経線維のCoL1ゲル侵入に対するSema3Aの影響

NGFとSema3Aの両方を添加したポイデンチャンバー培養系を用いて、CoL1ゲルを通過した神経線維数を既述した方法で測定した。また、Sema3AのMMP-8発現に対する影響について定量的RT-PCR法で検討した。

5. ECM成分のMMP-8発現に対する影響

種々のECM成分でコートされたポイデンチャンバー培養系で培養したDRG細胞からRNAを調製し、MMP-8プライマーを用いて、定量的RT-PCR法で検討した。

4. 研究成果

1) 知覚神経線維の基底膜侵入機序の解明

1. ポイデンチャンバー培養系において、プレート内培地への10 ng/ml NGF添加は、コントロール (0.1 ng/ml NGF) と比較し、マトリゲルを通過した神経線維数を有意に増加させた。一方、MMPインヒビターGM6001添加はNGF濃度勾配による神経線維のマトリゲル通過を濃度依存的に抑制した。

2. 定量的RT-PCR解析の結果、NGF濃度勾配により、DRG細胞でのMMP-2 mRNAの発現が増加した。さらに、ポイデンチャンバー培養系にMMP-2インヒビターを添加すると、NGF添加による神経線維のマトリゲル通過を有意に抑制した。

3. DRG細胞におけるMMP-2蛋白質の局在を免疫組織学的に検討した結果、DRG神経の先端 (成長円錐) にMMP-2 蛋白質が局在することが観察された。次に、SDS-PAGE ゼラチンザイモグラフィ法で、ポイデンチャンバー培養系の培養上清中及び細胞可溶化物中のMMP-2活性を解析した。その結果、コントロール (0.1 ng/ml NGF) と比較し、10 ng/ml NGF添加条件では、培養上清中MMP-2 活性が低下し、細胞可溶化物中MMP-2 活性が増加することが明らかとなった。さらに、DQ-type IV collagenを用いた *in situ* zymographyでは、typeIV collagenase 活性がDRG神経の成長円錐において検出された。

4. NGFは、DRG細胞でのMT5-MMP、TIMP-2 mRNAの発現を誘導した。また、これら分子はMMP-2とともにDRG細胞の成長円錐に局在した。

5. ポイデンチャンバー培養系において、プレート内培地へのSema3A 添加は、NGFによって誘導されたマトリゲル通過神経線維の数を有意に減少させた。また、この培養系において、Sema3AはDRG細胞でのMMP-2、MT5-MMP mRNAの発現増加を抑制した。

6. ECMのMMP-2 発現に対する影響を定量的RT-PCRで検討した結果、NGFによるMMP-2の発現増加は、MMP-2 自身の基質であるCoL4、ラミニン、フィブロネクチンにより増強された。一方、ポリ-D-リジン、CoL1ではこのようなMMP-2の発現増強は確認されなかった。

2) 真皮内神経伸長・増生機序の解明

1. ポイデンチャンバー培養系において、プレート内培地への10 ng/ml NGF添加は、コント

ロール(0.1 ng/ml NGF)と比較し、CoL1ゲルを通過する神経線維数を有意に増加させた。

2. 定量的RT-PCR解析の結果、NGF濃度勾配により、DRG細胞でのMMP-8 mRNAの発現が増加した。さらに、ボイデンチャンバー培養系にMMP-8インヒビターを添加すると、NGF濃度勾配による神経線維のCoL1ゲル通過を濃度依存的に抑制した。
3. DRG細胞におけるMMP-8蛋白質の局在を免疫組織学的に検討した結果、DRG神経及びその先端部(成長円錐)にMMP-8蛋白質が局在した。また、MMP-8産生するDRG神経は、NGF受容体であるTrkAを発現した。
4. ボイデンチャンバー培養系において、プレート内培地へのSema3A添加は、NGFによって誘導されたCoL1ゲル通過神経線維の数を有意に減少させた。また、この培養系において、Sema3AはDRG細胞でのNGFで誘導されるMMP-8 mRNAの発現増加を抑制した。
5. ECMのMMP-8発現に対する影響を定量的RT-PCRで検討した結果、NGFによるMMP-8の発現増加は、それ自身の基質であるCoL1により有意に増強された。また、CoL3はMMP-8発現に対して増強傾向を示した。一方、ポリ-D-リジン、フィブロネクチンではこのようなMMP-8の発現増強は認められなかった。

考察・結論

1. NGF誘導性MMP-2は、神経線維の成長円錐に局在し、活性型となる。このproMMP-2の活性化には、MT5-MMP、TIMP-2が関与することが示唆された。また、MMP-2発現は、Sema3AおよびECM基質成分によって変調した。このような複雑な制御下で、成長円錐の膜結合型MMP-2は基底膜を局所的に崩壊し、ADにおける神経線維の基底膜侵入を可能にすることが示唆された。

2. Sema3A及びECM基質成分の制御下で、神経線維から分泌されるNGF誘導性MMP-8が真皮の主要マトリックス成分であるコラーゲン分子を分解し、真皮内神経線維の伸長・増生に与する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計30件)

1. Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducible nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in press.
2. Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevent dry skin-inducible intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci*. 2011, in press.
3. Tominaga M, Takamori K. Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch. *Expert Rev Dermatol*. 5, 197-212, 2010
4. Maruyama M, Yoshitake H, Tsukamoto H, Takamori K, Araki Y. Molecular expression of Ly6K, a putative glycosylphosphatidy-inositol-anchored membrane protein on the mouse testicular germ cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 402, 75-81, 2010
5. Tengara S, Tominaga M, Kamo A, Taneda K, Negi O, Ogawa H, Takamori K. Keratinocyte-derived anosmin-1, an extracellular glycoprotein encoded by X-linked Kallmann syndrome gene, is involved in modulation of epidermal nerve density in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 58, 64-71, 2010
6. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, Kajiwara N, Saito H, Nagacka I, Ogawa H, Okumura K. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37

induce the secretion of a pruritogenic cytokine interleukin-31 by human mast cells. *J Immunol*. 184, 3526-34, 2010

7. Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Clin Exp Dermatol*. 35, 73-77, 2010
8. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, naltrafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 25, 1251-1257, 2010
9. Iwabuchi K, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K. Significance of glycosphingolipid fatty acid chain length on membrane microdomain-mediated signal transduction. *FEBS Lett*. 584, 1642-52, 2010
10. Kawasaki H, Ikeda K, Shigenaga A, Baba T, Takamori K, Ogawa H, Yamakura F. Mass spectrometric identification of tryptophan nitration sites on proteins in peroxynitrite-treated lysates from FCL2 cells. *Free Radic Biol Med*. 2010, in press.
11. Yamatoya K, Yoshida K, Ito C, Maekawa M, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y, Miyado K, Toyama Y, Toshimori K. Equatorin: identification and characterization of the epitope of the MN9 antibody in the mouse. *Biol Reprod*. 81: 889-97, 2009
12. Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 27: 260-6, 2009
13. Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Ros RM, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK. Autoantibody to NAI4 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome. *Front Biosci*. 14: 3733-9, 2009
14. Shirai Y, Yoshitake H, Maruyama M, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Araki Y. Distribution of molecular epitope for Ts4, an anti-sperm auto-monoclonal antibody in the fertilization process. *J Reprod Dev*. 55: 240-6, 2009
15. Tominaga M, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. *In vitro* model for penetration of sensory nerve fibers on a Matrigel basement membrane: Implications for possible application to intractable pruritus. *Br J Dermatol*. 161: 1028-1037, 2009
16. Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, Shimizu H. ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol*. 129: 2306-9, 2009
17. Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 129: 2901-2905, 2009
18. Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 55: 40-46, 2009
19. Tominaga M, Takamori K. The penetration mechanisms of nerve fibers into the epidermis of atopic dermatitis. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. Vol. 3 No.2: 70-77. 2009
20. Hosokawa R, Deng X, Takamori K, Xu X, Urata M, Bringas P Jr, Chai Y. Epithelial-specific requirement of FGFR2 signaling during tooth and palate development. *J Exp Zool*. 312B (4), 343-350, 2009
21. Tominaga M, Ogawa H, Takamori K.

- Decreased production of semaphorin 3A in the lesional skin of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 158, 842-844, 2008
22. Saito M, Masunaga T, Teraki Y, Takamori K, Ishiko A. Genotype-phenotype correlations in six Japanese patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa with the recurrent p.Glu2857X mutation. *J Dermatol Sci.* 52, 13-20, 2008
 23. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial.* 12, 355-9, 2008
 24. Yoshitake H, Shirai Y, Mochizuki Y, Iwanari H, Tsubamoto H, Koyama K, Takamori K, Ogawa H, Hasegawa A, Kodama T, Hamakubo T, Araki Y. Molecular diversity of TEX101, a marker glycoprotein for germ cells monitored with monoclonal antibodies: Variety of the molecular characteristics according to subcellular localization within the mouse testis. *J Reprod Immunol.* 79, 1-11, 2008
 25. Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Jung G, Sone S, Tanaka Y, Ogawa H, Takamori K. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 26, 261-7, 2008
 26. Yoshitake H, Tsukamoto H, Maruyama-Fukushima M, Takamori K, Ogawa H, Araki Y. TEX101, a germ cell-marker glycoprotein, is associated with lymphocyte antigen 6 complex locus k within the mouse testis. *Biochem Biophys Res Commun.* 372, 277-82, 2008
 27. Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int.* 28, 623-6, 2008
 28. Yoshizaki F, Nakayama H, Iwahara C, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Role of glycosphingolipid-enriched microdomains in innate immunity: microdomain-dependent phagocytic cell functions. *Biochim Biophys Acta.* 1780, 383-92, 2008
 29. Nakayama H, Yoshizaki F, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Takamori K, Ogawa H, Iwabuchi K. Lyn-coupled LacCer-enriched lipid rafts are required for CD11b/CD18-mediated neutrophil phagocytosis of nonopsonized microorganisms. *J Leukoc Biol.* 83, 728-41, 2008
 30. Iwabuchi K, Prinetti A, Sonnino S, Mauri L, Kobayashi T, Ishii K, Kaga N, Murayama K, Kurihara H, Nakayama H, Yoshizaki F, Takamori K, Ogawa H, Nagaoka I. Involvement of very long fatty acid-containing lactosylceramide in lactosylceramide-mediated superoxide generation and migration in neutrophils. *Glycoconj J.* 5, 357-74, 2008
全て査読有り。
- [学会発表] (計 45 件)
1. 富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月
 2. Tominaga M, Takamori K. Intractable itch and nerve fibers—Penetration mechanisms of nerve fibers into epidermis— Neuro2010, Kobe, Japan September 2-4, 2010
 3. 富永光俊. アトピー性皮膚炎の痒みのメカニズムに関する研究—表皮内神経線維の制御機構—. 第 40 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会, 広島, 2010 年 12 月
 4. 富永光俊, 高森建二. アトピー性皮膚炎の痒みの機序. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2010 年 12 月
 5. Suhandy Tenggara, 富永光俊, 加茂敦子, 種田研一, 根木治, 高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月
 6. 加茂敦子, 富永光俊, 高森建二. ドライスキングモデルマウスにおける表皮内神経線維に対する紫外線療法の影響. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月
 7. 種田研一, 富永光俊, 根木治, 加茂敦子, Suhandy Tenggara, 加茂敦子, 高森建二. 乾癬の痒みのメカニズム—表皮内神経とオピオイドシステムの影響—. 第 109 回日本皮膚科学会総会, 大阪, 2010 年 4 月
 8. 富永光俊, 高森建二. 皮膚の乾燥に由来する痒みのメカニズムと対策. 第 6 回 加齢皮膚医学研究会, 新潟, 2010 年 7 月
 9. 種田研一, 富永光俊, 根木治, Suhandy Tenggara, 加茂敦子, 須賀康, 高森建二. 乾癬におけるかゆみの解析. 第 25 回角化症研究会, 東京, 2010 年 7 月
 10. 富永光俊, 高森建二. アトピー性皮膚炎における知覚神経線維の基底膜侵入メカニズム—マトリックスペロテアーゼ-2 の関与—. 第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会, 大阪, 2010 年 8 月
 11. 加茂敦子, 富永光俊, 高森建二. 表皮内神経に対する光線療法, ステロイド軟膏, 保湿剤の効果. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月
 12. Suhandy Tenggara, 富永光俊, 加茂敦子, 種田研一, 根木治, 高森建二. ケラチノサイト由来 anosmin-1 はアトピー性皮膚炎における表皮内神経密度調節に関与する. 第 20 回国際痒みシンポジウム, 東京, 2010 年 10 月
 13. Tominaga M, Takamori K. Histological characterization of cutaneous nerve fibers containing gastrin-releasing peptide in NC/Nga mice, an atopic dermatitis model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月
 14. Tenggara S, Tominaga M, Kamo A, Negi O, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Thymic stromal lymphopoietin and tumor necrosis factor- α reduces the production of semaphorin 3A in cultured human epidermal keratinocytes. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月
 15. Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tenggara S, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Anti-nerve growth effects of topical photo(chemo)therapy, corticosteroid ointment and emollient in acetone-treated mice, an dry skin model. 第 35 回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010 年 12 月

16. Negi O, Tominaga M, Taneda K, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topically applied semaphorin 3A ointment inhibits scratching behavior and improves skin inflammation in NC/Nga mice with atopic dermatitis. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
17. Taneda K, Tominaga M, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Neurotrophin inhibits both capsaicin-induced substance P release and nerve growth factor-induced neurite outgrowth in cultured rat dorsal root ganglion neurons. 第35回日本研究皮膚科学会, 和歌山, 2010年12月
18. 川崎広明, 富永光俊, 重永綾子, 加茂敦子, 小川秀興, 高森建二, 山倉文幸. アトピー性皮膚炎モデル・NC/Nga マウスの皮膚における6-ニトロトリプトファン含有タンパク質の生成. 第32回トリプトファン研究会, 滋賀, 2010年12月
19. Takamori K, Tominaga M. Recent advances in the pathophysiology of itch in atopic dermatitis. 19th EADV, Gothenburg, October, 2010
20. 富永光俊. オピオイドと痒み. 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009年4月
21. 富永光俊, 高森建二. アトピー性皮膚炎マウスにおけるガストリン放出ペプチド含有神経の組織学的特性化. 第19回国際痒みシンポジウム, 大阪, 2009年10月
22. 富永光俊, 高森建二. *In vitro* model for penetration of sensory nerve fibers on a Matrigel basement membrane: Implications for possible application to intractable pruritus. 第34回日本研究皮膚科学会, 福岡, 2009年12月
23. 種田研一, 富永光俊, 根木治, 加茂敦子, Suhandy Tengara, 高森建二. 乾癬の痒みに関する研究ー痒みを伴う乾癬皮膚疹における表皮内神経線維の関与ー. 第64回日本皮膚科学会山梨地方会, 山梨, 2009年12月
24. Takamori K, Tominaga M, Taneda K, Negi O: Regulation of itch in atopic dermatitis-Involvement of Sema3A-. 10th International Congress of Dermatology, Czech, May 21, 2009
25. Tominaga M, Takamori K. Implications for peripheral opioid systems to pruritus. 5th International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009
26. Tengara S, Tominaga M, Takamori K. Epidermal nerve density is modulated by keratinocyte-produced anosmin-1. 5th International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009
27. Taneda K, Tominaga M, Negi O, Kamo A, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. 5th International Workshop for the Study of Itch, Tokyo, Japan October 25-28, 2009
28. 高森建二. 医療訴訟を防ぐために. 第71回日本皮膚科学会第817回東京地方会, 東京, Jan 19, 2008
29. 高森建二. 難治性そう痒症の新たな展開. 第53回日本透視医学会学術集会, 神戸市, Jun 22, 2008
30. 種田研一, 富永光俊, 根木治, 須賀康, 高森建二. 乾癬の痒みに関する研究ー痒みを伴う乾癬皮膚疹における表皮内神経線維の関与ー. 第23回日本乾癬学会学術大会, 旭川市, Sep 5-6, 2008
31. 木村有太子, 松葉祥一, 水野優起, 千見寺貴子, 木下綾子, 金子礼志, 関川巖, 高森建二, 須賀康. エタネルセプトが奏功した難治性壊疽性膿皮症の2例. 第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 秋田市, Sep 20-21, 2008
32. 木村有太子, 松葉祥一, 千見寺貴子, 春名邦隆, 須賀康, 高森建二. アトピー性皮膚炎患者に対するロラタジン治療下におけるTARC, CTACKの治療マーカーとしての有用性の検討. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, Nov 27-29, 2008
33. 種田研一, 富永光俊, 根木治, 須賀康, 高森建二. 表皮内でのSema3Aの発現の低下と表皮内神経伸長を認めたアミロイド苔癬. 第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 秋田市, Sep 20-21, 2008
34. 高森建二. 皮膚疾患の診断学の向上と治療学の確立, 第10回岐阜臨床皮膚科懇話会, 岐阜市, Jan 17, 2008
35. 高森建二. 難治性痒みを制御するー特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについてー, タリオンOD錠発売記念講演会, 宮崎県皮膚科医会, 仙台市, Apr 3, 2008
36. 高森建二. 難治性痒みを制御するー特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについてー, 第50回愛知県皮膚科医会総会, 名古屋市, May 10, 2008
37. 高森建二. 難治性痒みを制御するー特に透析を伴う痒みとアトピー性皮膚炎の痒みについてー, 札幌市医師会五支部合同学術講演会, 札幌市, Aug 26, 2008
38. 高森建二. 「乾燥肌を呈する疾患の痒みー老人性乾皮症と透析に伴う痒みについてー」, 北多摩皮膚科医会学術講演会, 武蔵野市, Oct 15, 2008
39. 高森建二. 「難治性痒みを制御するーアトピー性皮膚炎と透析に伴う痒みのメカニズムとその対策についてー」, 城南区医師会学術講演会, Nov 12, 2008
40. 高森建二. 難治性痒みを制御するー特に透析患者の痒みのメカニズムとその対策についてー, 第53回神戸皮膚科臨床研究会, Dec 6, 2008
41. 高森建二. 透析患者の痒みのメカニズムとその対策について, 香川県臨床工学技士会サテライトセミナー, 高松市, Dec 7, 2008
42. 高森建二. 性感感染症について, 第41回東総産婦人科医会講演会, 旭市, Dec 11, 2008
43. Tominaga M, Takamori K. Mechanism of itch in atopic dermatitis-Involvement of opioid systems-. 5th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis (5th ISAD), Kyoto, Japan, May 11-13 2008
44. Tominaga M, Takamori K. Involvement of keratinocyte-derived semaphorin 3A in epidermal innervation of atopic dermatitis. 5th International Investigative Dermatology (IID), Kyoto, Japan, May 14-17 2008
45. 高森建二. ポーランド皮膚科学会及びポーランド科学アカデミー実験免疫学研究所での招待講演. ポーランド(ヴロツワフ), Sep 7-15, 2008

[図書] (計2件)

1. Tominaga M, Takamori K. Skin Biopsy.

- Intech. 2011, in press.
- 富永光俊、高森建二. 光と神経. からだと光の事典. 朝倉書店, 154-156, 2010
- [産業財産権]
○出願状況(計0件)
名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:
○取得状況(計◇件)
名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:
[その他]
ホームページ等
- 富永光俊、高森建二. アトピー性皮膚炎におけるかゆみの機序. Monthly Book Derma. 2011, in press.
 - 熊谷裕生、丸山資郎、中元秀友、江畑俊哉、高森建二、鈴木洋通. 既存治療に抵抗性のかゆみに対する、 κ 受容体作動薬ナルフラフインの効果. アレルギー免疫. 17巻9号, 1520-1529, 2010
 - 高森建二、根木治. 患者さんのための腎臓病学入門講座 透析患者さんのかゆみ そのメカニズムと対処法について. 腎不全を生きる, 41巻, 25-28, 2010
 - 富永光俊、高森建二. 痒みにおける表皮内神経の制御機構. アレルギー・免疫. Vol. 17, No. 9, 38-44, 2010
 - 種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 難治性かゆみの発現機序. 総合臨床. Vol. 59, No. 8, 1842-1844, 2010
 - 富永光俊. 光線療法による表皮内神経の制御—アトピー性皮膚炎の痒みについて—. 日本皮膚科学会雑誌. 120(13), 2010
 - 富永光俊、高森建二. 痒みとオピオイド、カンナビノイド. アレルギー・免疫. Vol. 17, No. 11, 66-72, 2010 11月号
 - 種田研一、根木 治、富永光俊、高森建二. 乾癬の痒みとオピオイドシステム. 皮膚病診療. Vol. 32, No. 11, 1154-1159, 2010
 - 富永光俊. オピオイドと痒み. 日本皮膚科学会雑誌. 119(13), 2502-2505, 2009
 - 富永光俊、種田研一、高森建二. 表皮内神経と痒み. アレルギーの臨床. Vol. 29, No. 10, 27-32, 2009
 - 高森建二. 痒み 難治性痒みの発現メカニズム 乾燥、透析、アトピー性皮膚炎について. 日本皮膚科学会雑誌, 118巻10号, 1931-1939, 2008
 - 高森建二、熊谷裕生、江畑俊哉、鈴木洋通. κ -オピオイド受容体アゴニストによる難治性掻痒の治療. アレルギー免疫, 医薬ジャーナル社 3, 74-79, 2008
 - 高森建二、種田研一、富永光俊. アトピー性皮膚炎のバリア機能異常と痒みの関係. アレルギーの臨床. 28, 28-33, 2008
 - 江畑俊哉、熊谷裕生、高森建二. 透析患者の痒みにオピオイド系薬剤は有効か?. EBM 皮膚疾患の治療, 中外医学社 2008-2009, 76-81, 2008

- 高森建二. 名医が解説する症状から分かる病気の本, 角川SSコミュニケーションズ 152-155, 2008
 - 高森建二. 最近の話題. Clinical Derma, 1-2, 2008
 - 松葉祥一、高森建二. 薬剤性脱毛症とその治療. Derma. No. 145, 50-54, 2008
 - 高森建二. かゆみへの包括的アプローチと抗ヒスタミン薬の役割. PROGRESS IN MEDICINE, Vol 27, No. 8, 9-12, 2008
 - 高森建二. 痒みを科学する—特に内因性オピオイド/ μ / κ 系システムを中心に—. 感染・炎症・免疫, Vol 138, 4, 82-86, 2008
 - 高森建二. 冬季に注意を要する高齢者の皮膚疾患. 治験 治療, No. 692, 34-39, 2008
 - 佐藤英里、松葉祥一、高森建二. 汎発性脱毛症患者に生じた皮様嚢腫の1例. 皮膚の臨床, 50巻3号, 430-431, 2008
 - 高森建二. 肌の乾燥を防ぐ. クック&ライフ1月号, 8-9, 2008
 - 高森建二. 寒冷じんましん(インタビュー記事). 月刊みすみ第497号, 2008
 - 高森建二. 入浴後こまめに保湿剤を 高齢者に多い皮膚のかゆみ(インタビュー記事). 十勝新聞, Feb 4, 2008
 - 高森建二. 乾燥性の皮膚トラブル(インタビュー記事). 月刊みすみ第504号, 2008
 - 高森建二. 抗ヒスタミン薬抵抗性の難治性痒みにオピオイド系が関与. Medical Tribune Vol 41-42, Oct 9, 2008
 - 高森建二. 肌のかゆみ(インタビュー記事). 読売新聞, Nov 22, 2008
6. 研究組織
- (1)研究代表者
高森 建二(TAKAMORI KENJI)
順天堂大学・医学部・特任教授
研究者番号:40053144
- (2)研究分担者
富永 光俊(TOMINAGA MITSUTOSHI)
順天堂大学・医学研究科・研究員
研究者番号:50468592