

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 25 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591471

研究課題名（和文）難治性アレルギー皮膚疾患の新規バイオマーカーと新規治療法の開発研究の新たな挑戦

研究課題名（英文）Challenge to the developmental study of new biomarker and new treatment in recalcitrant allergic skin disease

研究代表者：

池澤 善郎 (IKEZAWA ZENRO)

国際医療福祉大学 熱海病院 皮膚科

研究者番号：90046128

研究成果の概要（和文）：第1に、皮膚の黄色ブドウ球菌（黄ブ菌）により刺激・活性化された表皮角化細胞（KC）から遊離されるとされる免疫活性物質の IL-18 を測定するために、tape-stripping 法による角層 NGF の非侵襲的な測定方法に順じて角層 IL-18 の測定法を確立し、そのバイオマーカーとしての意義について検討した。その結果、AD 患者の血清 IL-18 値が健常人より優位に高いのに一致して、角層 IL-18 値も AD 患者の無疹部の方が健常人の無疹部より有意に高値であり、AD 患者では皮疹スコアに相関して有意に上昇し、治療に伴う皮膚症状の改善に一致して有意に低下した。また皮疹部の角層 IL-18 値は血清 IL-18 値や AD の病状指標として広く使用されている SCORAD と有意に相関するだけでなく、末梢血好酸球数や血清中の IgE 値、LDH 値、TARC (thymus and activation-regulated chemokine) 値など各種指標と有意に相関した。AD の症状指数として知られる SCORAD、血清 TARC 値、末梢好酸球数、血清総 IgE 値などの通常の臨床検査値の中で、特に、AD の重症度や再燃・悪化をよく反映するとされる血清 TARC 値により顕著な相関が認められた。さらにこの角層 IL-18 値は皮膚黄ブ菌叢の定着有り群が無し群より有意に高く、血清総 IgE 値から便宜的に高値 AD 群と低値・中等値 AD 群の2群に分けて検討すると、血清総 IgE の低値中等値 AD 群でより有意な関連が認められた。従って、角層 IL-18 値は恐らく皮膚黄ブ菌叢の定着に関連して活性化された表皮角化細胞 (KC) により産生遊離されて上昇し、血清総 IgE 値が相対的に高値な extrinsic AD 患者群よりは血清総 IgE 値が相対的に低値な intrinsic AD に該当すると思われる患者において super Th1 細胞の活性化を介した AD の発症・悪化に重要な役割を果たしていると考えられる。第2に、痒みの強い尋常乾癬病変においても Semaphorin 3A (Sema3A) と神経線維の表皮内伸長を誘導する nerve growth factor (NGF) が果たす役割を検討し、神経線維の分枝・伸張と NGF の発現が相関関係にあるのに対して Sema3A の発現は逆相関の関係にあることを免疫染色と PCR によるその遺伝子発現の解析により明らかにした。また鼻水を伴う痒いアレルギー性鼻炎の粘膜下層で NGF が発現が増加して鼻腔洗浄液中で NGF の量が増加し NGF の産生に好酸球が関与することが報告されていることから、卵白由来のオボアルブミン (OVA) をアラム加腹腔内注射して感作した BALB/c マウスに鼻腔内投与して実験的アレルギー性鼻炎を作製して、鼻粘膜上皮における Sema3A の発現低下と NGF の発現増強を免疫組織学的染色と PCR で明らかにし、この鼻腔内に Sema3A を点鼻投与することにより、対照の生食投与群に比べてマウスの鼻引掻き行動や鼻分泌中の好酸球数を減少させ、組織学的にも鼻粘膜の肥厚や粘膜上皮内の神経線維の数を減少させることを明らかにした。従って、Sema3A は、痒みの強いアレルギー性鼻炎に対しても新規治療薬となることが期待される。第3に、これまでの痒みを誘発するドライスキンの治療は保湿のスキンケアと抗炎症のステロイドや免疫抑制薬の外用が基本であったが、コラーゲン由来のトリペプチド (CTP) は真皮内の繊維芽細胞に働いてヒアルロン酸 (HA) の産生を促すことから、実験的ドライスキンに対して大量の CTP を経口投与することで、皮膚の HA 含量を高めて亢進した TEWL を抑え、皮膚の NGF の低下と Sema3A の増加を伴って掻破行動が有意に抑えられることを明らかにした。新しい視点に基づいた痒みのあるドライスキンに対する新規治療法であり、今後の臨床応用が期待される。

研究成果の概要 (英文) : 1) **IL-18 levels in the horny layer were significantly higher in the skin lesions of patients with AD than in healthy controls** and correlated with SCORAD, levels of serum IL-18, IgE, lactate dehydrogenase (LDH), thymus and activation-regulated chemokine (TARC), blood eosinophils and transepidermal water loss (TEWL). In the AD group with serum IgE < 1500 IU mL, significantly higher IL-18 levels were observed in the horny layer of patients colonized with *S. aureus* compared with those who were not. From these results, it may be concluded that epidermal IL-18 production is associated with the severity of AD, that staphylococcus aureus colonization seems to contribute to this IL-18 production, especially in the AD group with relatively low IgE production, and that tape stripping provides an easy and noninvasive method to assess epidermal IL-18 production by ELISA. 2-1) **Pruritus is a common symptom of psoriasis, which affects quality of life.** This symptom accompanies the hyperinnervation of sensory C-fibres in psoriatic lesions. Two extracellular molecules, nerve growth factor (NGF) and semaphorin-3A, regulate C-fibre extension. In this study, the expression levels of these 2 molecules in biopsy specimens from psoriatic and healthy skin were quantified by immune-histochemistry and quantitative reverse-transcription PCR. Semaphorin-3A expression was lower in the psoriatic samples compared with the healthy samples, whereas NGF was higher. C-fibre innervation in the epidermis was also increased in psoriatic skin. Semaphorin-3A mRNA expression was negatively correlated with itch intensity and severity of psoriasis. We propose that decreased semaphorin-3A and increased NGF expression levels may trigger the outgrowth of C-fibres, leading to pruritus. 2-2) **Sneezing and persistent itching of the nasal mucosa are distressing symptoms of allergic rhinitis (AR).** Recent studies have revealed that hyperinnervation of sensory neurons in the nasal turbinate is one of the underlying causes of sneezing and itching. Since Semaphorin-3A (Sema3A) has been previously shown to restrict innervation of sensory neurons, it is presumed that reduced Sema3A expression in the nasal mucosa might contribute to the hypersensitivity. Analysis of the mouse model of ovalbumin-sensitized AR demonstrated a decreased expression of Sema3A in the nasal epithelium, which was accompanied by an increased nerve fiber density in the lamina propria of the turbinate. In rescue experiments, intranasal administration of recombinant Sema3A in the AR model mice alleviated sneezing and nasal rubbing symptoms. In addition, histological examinations also revealed that nerve fiber density was decreased in the lamina propria of the Sema3A-treated nasal turbinate. These results suggest that the nasal hypersensitivity of AR may be attributed to reduction of Sema3A expression and intranasal administration of Sema3A may provide a novel approach to alleviate the allergic symptoms for AR treatment. 3) **CTP enhanced hyaluronic acid production in human dermal fibroblasts in vitro and in murine skin in vivo.** Oral administration of CTP in acetone-induced dry skin model mice significantly decreased TEWL and suppressed scratching behavior. Intraepidermal nerve growth was dramatically inhibited in CTP-treated mice. Quantitative PCR analysis and immunohistochemical study revealed that CTP abolished the increased NGF and decreased Sema3A levels induced by acetone treatment. From these results, it may be concluded that oral administration of CTP improves dry skin and normalizes axon-guidance factors in the epidermis in addition to reducing pruritus. CTP may be used in a new therapeutic strategy against dry skin and pruritus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科、細目：内科系臨床医学、皮膚炎症・再生学、

キーワード：アトピー性皮膚炎、ドライスキン、痒み、皮表の黄色ブドウ球菌叢、IL-18、NGF、Semaphorin 3A (Sema3A)、アレルギー性鼻炎、コラーゲントリペプチド(CTP)

1. 研究開始当初の背景

第1に、痒みの強い苔癬化等の湿疹病変では肥厚した表皮内に多くの神経線維が侵入しているため、末梢神経の伸張・成長を促すNGFがアトピー性皮膚炎(AD)の病勢や痒みに果たす役割が注目され、血液、尿、唾液を用いて間接的に評価されているが、皮膚のNGFを直接測定する方法は、皮膚生検組織検体やsuction blister fluid法等、侵襲的な方法しかなかった(1)。私達は、ヒト皮膚NGFの非侵襲的な測定方法としてtape-stripping法により角層内のNGFを定量する方法を確立して測定された角層NGF値はAD患者の痒痒や皮疹の状態を反映することから、痒みの強い皮膚病変における末梢神経の表皮内侵入に関係し、その測定がADの病勢や治療効果の評価法として有用な検査となる成績を得ている(2)。ADはTh2細胞優位の疾患とされていたが、近年慢性期の病態形成にTh1細胞の関与が示唆され、血清IgE値が高いextrinsic型と血清IgE値が余り上昇しないintrinsic型に分類されている。中西らは、皮表ダニの増加と血清総IgE値の高値を伴うことで知られるADのモデルマウスのNC-Ngaも、界面活性剤のSDS処理で皮膚バリア機能を低下させた皮膚に連日黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)由来のproteinA(SpA)を連日塗布すると、皮表ダニの増加や血清IgE値の上昇を伴うことなく血清IL-18値と血清ヒスタミン値の上昇を伴ってAD様皮疹が発症し、抗IL-18抗体でIL-18を中和するとAD様皮疹の発症が抑制されたことから、黄ブ菌のような局所の微生物が表皮角化細胞によるIL-18の産生を誘導し、そのIL-18の作用でIL-13やIFN γ を産生するsuper Th1が誘導され、AD様皮疹が生じると報告している(3)。私達は、AD様皮疹が皮表の黄ブ菌の増加を伴って自然発症するDS-Nhマウスは、Staphylococcal enterotoxin B(SEB)による所属リンパ節細胞

の刺激培養でIL-4でなくIFN- γ とIL-13の産生が上昇して、血清総IgE値の軽度上昇を伴ってAD様皮疹が発症・悪化することから、前述したintrinsic型に類似しており、このDS-Nhマウスは、血清IL-18値が皮疹スコアと有意に相関するため、前述したsuper Th1細胞が主役のAD自然発症マウスに相当し、AD患者の血清IL-18値もADの皮疹のスコアと有意に相関するため、ヒトADの病態においてもDS-Nhマウスと同様にsuper Th1細胞が関与している可能性が高いと考えている(4)(5)。第2に、富永らはADでSema3Aの産生が低下していると報告し(5)、山本らはSema3Aは受容体のPlexin-A4を介してT細胞や樹状細胞(DCs)に働きT細胞性の免疫応答を免疫調節していると報告しており(6)、私達は反発性神経軸索ガイダンス分子のSemaphorin 3A (Sema3A)をADのモデルマウスNC/NgaのAD様皮疹部に連日局所注射することにより搔破行動を抑制することでAD様皮疹を改善させることに成功した(5)。改善したAD様皮疹では神経線維の表皮内侵入の減少とCD4+T細胞等の炎症性細胞浸潤の減少が認められ、Sema3AがADの新規治療薬として期待される。第3に、皮膚の主要細胞外コンポーネントであるコラーゲンからコラーゲナーゼ消化により高度に精製・調整されるcollagen tripeptide (CTP)はアレルギー性が殆どなく、最近、このCTPを含むcollagen peptidesが創傷治癒や組織再生を促進し、血管新生や骨折からの回復を促進させる作用があることから注目されている。私達は、既に予備的研究からマウスの実験的ドライスキンとそれに伴う搔破行動に対するCTPの経口投与による改善効果を観察している(8)(9)。

文献：(1)Toyoda M et al, BrJ Dermatol, 147:71-9, 2002、(2)Yamaguchi J et al, J Dermatol Sci. 2009 Jan;

53(1):48-54、(3)Terada M et al, PNAS, 2006 Jun 6 ;103(23):8816-8821、(4)池澤善郎、アレルギー、57:968-88、2008、(5)Tominaga M et al, Br J Dermatol, 158:842-4、2008、(6)Yamamoto M et al, International Immunol, 2008; 20:413-420、(7)Yamaguchi J et al, J Invest Dermatol. 2008 Dec;128(12):2842-2849、(8)Tsuruoka N et al: Biosci Biotechnol Biochem 2007;71:2680-2687、(9)Watanabe-Kamiyama M et al: J Agric Food Chem, 2010;58:835-841.

2. 研究目的

第1に、ADの皮表から採取した角層蛋白質由来のIL-18等の各種活性物質及び末梢血好酸球数、血清中のIgE、thymus and activation-regulated chemokine(TARC)、IL-13、IL-18などを測定し、これらの測定値が皮表の黄色ブドウ球菌叢、Th1/Th2サイトカインバランス、ADの各種臨床病型とどう関係するのかを検討し、ADの病型診断・重症度診断・治療判定に有用な新規バイオマーカーとなるかを研究する。**第2に**、反発性神経軸索ガイダンス分子のSemaphorin3A(Sema3A)がADのモデルマウスの皮疹に対して皮内注射することで搔爬行動を抑制して肉眼的にも組織学的にも改善し、神経線維の表皮内侵入を抑えることが判明したため、痒みの強い尋常乾癬においても表皮内における神経線維の分枝・伸張とNGFやSema3Aの発現を免疫染色やPCRでその遺伝子発現を検討することにより乾癬の皮膚症状や痒みの重症度との関連を検討する。また卵白由来のオボアルブミン(OVA)を用いて実験的アレルギー性鼻炎のマウスモデルを作製して鼻粘膜上皮におけるSema3AとNGFの発現を検討し、この鼻腔内にSema3Aを点鼻投与することによりマウスの鼻引搔き行動と粘膜上皮内の神経線維に対する効果を検討した。**第3に**、マウスに作製した実験的ドライスキンと搔破行動に対して大量のCTPを経口投与することにより、皮膚の保湿因子であるHA含量と皮膚のバリアー機能の指標とされるTEWLに対する効果を検討すると共に、皮膚におけるNGFとSema3Aの発現に対する効果を検討し、痒みのあるドライスキンに対する新規経口治療薬を開発する。

3. 研究方法

研究方法は、個々の研究目的と研究成果の項目のところで研究テーマ別に記述されているので省略する。

4. 研究成果

1) ADの病型診断・重症度診断・治療判定に有用な新規バイオマーカーの開発：皮表の

黄色ブドウ球菌(黄ブ菌)により刺激・活性化された表皮角化細胞(KC)から遊離されるとされる免疫活性物質のIL-18を測定するために、tape-stripping法による角層NGFの非侵襲的な測定方法に順じて角層IL-18の測定法を確立し、そのバイオマーカーとしての意義について検討した。その結果、AD患者の血清IL-18値が健常人より優位に高いのに一致して、角層IL-18値もAD患者の無疹部の方が健常人の無疹部より有意に高値であり、それは免疫組織学的染色によっても確認された。AD患者では皮疹スコアに相関して有意に上昇し、治療に伴う皮膚症状の改善に一致して有意に低下した。また皮疹部の角層IL-18値は血清IL-18値やADの病状指標として広く使用されているSCORADと有意に相関するだけでなく、末梢血好酸球数や血清中のIgE値、LDH値、TARC(thymus and activation-regulated chemokine)値など各種指標と有意に相関した。平成22年度も引き続き症例を重ねて検討し、同様の成績が得られ、super Th1細胞のinducerとされるIL-18の角層蛋白質中の濃度がNGFよりもっと高いレベルで検出された。ADの症状指数として知られるSCORAD、血清TARC値、末梢好酸球数、血清総IgE値などの通常の臨床検査値の中で、特に、ADの重症度や再燃・悪化をよく反映するとされる血清TARC値により顕著な相関が認められた。

さらにこの角層IL-18値は皮表黄ブ菌叢の定着有り群が無し群より有意に高く、血清総IgE値から便宜的に高値AD群と低値・中等値AD群の2群に分けて検討すると、血清総IgEの低値中等値AD群でより有意な関連が認められた。従って、角層IL-18値は恐らく皮表黄ブ菌叢の定着に関連して活性化された表皮角化細胞(KC)により産生遊離されて上昇し、血清総IgE値が相対的に高値なextrinsic AD患者群よりは血清総IgE値が相対的に低値なintrinsic ADに該当すると思われる患者においてsuper Th1細胞の活性化を介したADの発症・悪化に重要な役割を果たしていると考えられる。しかも、この角層IL-18値の測定は、非侵襲的な検査であることから、ADの病型診断・重症度診断・治療判定、そして病態・病勢の評価に有用かつ重要な新規バイオマーカーとなることが期待される(Inoue Y et al: Br J Dermatol, 2010 Mar;164(3):560-567)。この研究成果は2011(H23)年度 World congress of Dermatology 2011のE-Poster Gold prizeを受賞し、乳児に対する早期のスキンケア介入がADの発症予防に繋がり、角層IL-18だけ

でなく血清中の IL-18 値も AD のバイオマーカーとして有用であることを明らかにした研究に引き継がれている (井上雄介他、侯健全他: 第 61 回日本アレルギー学会秋季臨床大会, 2011. 11. 10-12, Kou K et al: Arch Dermatol Res, 2012 May;304(4):305-312, Epub 2011 Dec 7)。

2) Semaphorin 3A(Sema3A)の痒み治療薬としての開発研究:平成 21 年度までの基礎研究から反発性神経軸索ガイダンス分子の Sema3A が AD のモデルマウスの皮疹に対して皮内注射することで神経線維の表皮内侵入を抑えることにより掻爬行動を抑制して肉眼的にも組織学的にも顕著に改善することを明らかにしたので、平成 22 年度からは、痒みの強い尋常乾癬病変においても Sema3A と神経線維の表皮内伸長を誘導する nerve growth factor (NGF) が果たす役割を検討した。その結果、神経線維の分枝・伸張と NGF の発現が相関関係にあるのに対して Sema3A の発現は逆相関の関係にあることを免疫染色と PCR によるその遺伝子発現の解析により明らかにした (Kou K et al: Acta Derm Venereol. 2012 May 8, doi: 10.2340/00015555-1350, Epub)。また鼻水を伴う痒いアレルギー性鼻炎の粘膜下層で NGF が発現が増加して鼻腔洗浄液中で NGF の量が増加し NGF の産生に好酸球が関与することが報告されていることから、卵白由来のオボアルブミン(OVA)をアラム加腹腔内注射して感作した BALB/c マウスに鼻腔内投与して実験的アレルギー性鼻炎を作製して、鼻粘膜上皮における Sema3A の発現低下と NGF の発現増強を免疫組織学的染色と PCR で明らかにし、さらにこの鼻腔内に Sema3A を点鼻投与することにより、対照の生食投与群に比べてマウスの鼻引掻き行動や鼻分泌中の好酸球数を減少させ、組織学的にも鼻粘膜の肥厚や粘膜上皮内の神経線維の数を減少させることを明らかにした (Sawaki H et al: J Pharmacol Sci. 2011; 117(1):34-44)。従って、Sema3A は、痒みの強いアレルギー性鼻炎に対しても新規治療薬となることが期待される。

3) 実験的ドライスキンとその痒みに対するコラーゲン由来トリペプチド(CTP)経口投与の改善効果:これまでの痒みを誘発するドライスキンの治療は保湿のスキンケアと抗炎症のステロイドや免疫抑制薬の外用が基本であったが、コラーゲン由来のトリペプチド(CTP)は真皮内の繊維芽細胞に働いてヒアルロン酸 (HA)の産生を促すことから、実験的ドライスキンに対して大量の CTP を経口

投与することで、皮膚の HA 含量を高めて亢進した TEWL を抑え、皮膚の NGF の低下と Sema3A の増加を伴って掻爬行動が有意に抑えられることを明らかにした (J Dermatol Sci. 2012 May;66(2):136-43)。新しい視点に基づいた痒みのあるドライスキンに対する新規治療法であり、今後の臨床応用が期待される。

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 31 件)

- 1) Kou K, Nakamura F, Aihara M, Chen H, Seto K, Komuri-Yamaguchi J, Kambara T, Nagashima Y, Goshima Y and Ikezawa Z: Decreased Expression of Semaphorin-3A, a Neurite-Collapsing Factor, is Associated With Itch in Psoriatic Skin, Acta Derm Venereol, 2012; 92: XX-XX., Accepted December 17, 2011.
- 2) Okawa T, Yamaguchi Y, Takada S, Sakai Y, Numata N, Nakamura F, Nagashima Y, Ikezawa Z, Aihara M: Oral administration of collagen tripeptide improves dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin model, J Dermatol Sci, 2012 May; 66(2):136-143, 2012 Feb 19; Epub, PMID: 22410290.
- 3) Kou K, Aihara M, Matsunaga T, Chen H, Taguri M, Morita S, Fujita H, Yamaguchi Y, Kambara T, Ikezawa Z: Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis (学位論文), Arch Dermatol Res. 2011 Dec 7. PMID: 22146836.
- 4) Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, Inasaka M, Kuwana M, Ikezawa Z: Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical

- characteristics in Japanese patients, *J Dermatol*, 2011 Oct; 38(10):973-979 (2011年度 J Dermatology 優秀論文賞)
- 5) Sawaki H, Nakamura F, Aihara M, Nagashima Y, Komori-Yamaguchi J, Yamashita N, Nakazawa M, Goshima Y, Ikezawa Z: Intranasal administration of semaphorin-3A alleviates sneezing and nasal rubbing in a murine model of allergic rhinitis, *J Pharmacol Sci*. 2011; 117(1):34-44, Epub 2011 Aug 18, PMID: 21852750.
- 6) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nakamura Y: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population, *Hum Mol Genet.*, 2011 Mar 1; 20 (5):1034-1041.
- 7) Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Harada I, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, Nagashima Y, Ikezawa Z: Interleukin-18 is elevated in the horny layer in atopic dermatitis patients and associated with *Staphylococcus aureus* colonization; 2011年度 World congress of Dermatology 2011 E-Poster Gold prize), *Br J Dermatol*. 2011 Mar; 164(3):560-567.
- 8) Fujita H, Teng A, Nozawa R, Takamoto-Matsui Y, Katagiri-Matsumura H, Ikezawa Z, Ishii Y: Production of both IL-27 and IFN- γ after the treatment with a ligand for invariant NK T cells is responsible for the suppression of Th2 response and allergic inflammation in a mouse experimental asthma model., *J Immunol*, 2009. Juli.; 183(1):254-260.
- 9) Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H, Yoshioka Y, Hayashi Y, Sakai S, Ito S, Yamakawa Y, Ohgiya S, Ikezawa Z, Teshima R.: Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen, *J Allergy Clin Immunol*. 2009 May; 123(5):1157-1162,
- 10) Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z: Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis, *J Dermatol Sci*, 2009 Jan; 53(1):48-54.
- 11) Ikezawa Z, Komori J, Ikezawa Y, Inoue Y, Kirino M, Katsuyama M, Aihara M: A Role of *Staphyococcus aureus*, Interleukin-18, Nerve Growth Factor and Semaphorin 3A, an Axon Guidance Molecule, in Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2010 Oct; 2(4):235-246.
- 12) 松倉節子、相原道子、池澤善郎: 経皮感作による食物アレルギー、特集II 食物アレルギー研究のこれからの展望、臨床免疫・アレルギー科、2011 Dec; 56(6): 684-693.
- 13) 松倉節子、相原道子、池澤善郎: 食物アレルギーの発症と経皮感作、アレルギー疾患～感作と発症のからくり～ 臨床現場からとらえた感作と発症、アレルギー・免疫、2011 Dec;19(1): 46-55.
- 14) 池澤善郎: ALLAZINE Live アレルギー最前線「感作と発症アレルギーの隠された関

- 係、OAS (Oral Allergy Syndrome)」、
ALLAZINE, Allergy News, 2011 Spring.
- 15) 池澤善郎、他：アレルギーマーチの進展をどのように予防するか、皮膚科の立場から一乳児期早期スキンケアがAD重症化防止一、Medical Tribune、2011年8月4日、8面（第23回日本アレルギー学会春季臨床大会のシンポジウム3「アレルギーマーチの進展予防をめざして」の取材から）
- 16) 池澤善郎：アトピー性皮膚炎の病勢を示す検査について；TARC, IL-18, NGFなどの検討から、Info Allergy, No. 56: p. 5, 2011. 6.
- 17) 池澤善郎：重症薬疹と遺伝子型 update、医学のあゆみ、238 (7,8)：761-768, 2011. 8. 20.
- 18) 池澤善郎：5. 蕁麻疹、総合臨床、60巻増刊号：125-132, 2011. 5. 20.
- 19) 池澤善郎：アトピー性皮膚炎のもう一つ上のコントロールをめざして、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌、9 (3)：229-243, 2011.
- 20) 池澤善郎、井上雄介、池澤優子、蒲原毅：アトピー性皮膚炎とその痒みの病態と治療の展望、臨床免疫・アレルギー科、56 (3)：303-319, 2011.
- 21) 池澤善郎：血管性浮腫の診断と治療の進歩、臨床免疫・アレルギー科、55 (3)：312-321, 2011.
- 22) 池澤善郎：アレルギー性接触皮膚炎の発症機序と病型と診断・治療、アレルギー花粉症からアナフィラキシーまで、診断と治療（東京）、99 (2)：271-281, 2011. 2.
- 23) 池澤善郎：アトピー性皮膚炎の病勢を示す検査について；TARC, IL-18, NGFなどの検討から、Info Allergy, No. 56: p. 5, 2011. 6.
- 24) 池澤善郎：重症薬疹と遺伝子型 update、医学のあゆみ、238 (7,8)：761-768, 2011. 8. 20.
- 25) 池澤善郎：5. 蕁麻疹、総合臨床、60巻増刊号：125-132, 2011. 5. 20.
- 26) 池澤善郎：アトピー性皮膚炎のもう一つ上のコントロールをめざして、日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌、9 (3)：229-243, 2011.
- 27) 池澤善郎、井上雄介、池澤優子、蒲原毅：アトピー性皮膚炎とその痒みの病態と治療の展望、臨床免疫・アレルギー科、56 (3)：303-319, 2011.
- 28) 池澤善郎：血管性浮腫の診断と治療の進歩、臨床免疫・アレルギー科、55 (3)：312-321, 2011.
- 29) 池澤善郎：アレルギー性接触皮膚炎の発症機序と病型と診断・治療、アレルギー花粉症からアナフィラキシーまで、診断と治療（東京）、99 (2)：271-281, 2011. 2.
- 30) 池澤善郎、山口絢子、桐野実緒、松倉節子、池澤優子、蒲原毅、相原道子：アトピー性皮膚炎の病態と治療において黄色ブドウ球菌、神経成長因子、反発性軸索ガイダンス分子 Semaphorin 3A が果たす役割、皮膚の科学、7:24-32, 2008. 10.
- 31) 池澤善郎：アレルギー性皮膚炎疾患の病態と治療 —特に、アトピー性皮膚炎、重症薬疹、食物アレルギーに関する当教室の研究紹介を中心に—、アレルギー、57:968-988, 2008. 8

【学会発表】（計22件）

- 1) Zenro Ikezawa, Yuko Ikezawa, Setsuko Matsukura, Michiko Aihara: What's new in severe drug eruptions, **invited as speaker**, on "What's New" session on 27th, the 22nd World Congress of Dermatology 2011 (WCD 2011) on May 24-29th in Seoul, Convention and

- Exhibition (COEX) Center
- 2) Zenro Ikezawa, Maki Moriya, Kanako Izumi, Hiroko Kunimi, Yuko Ikezawa, Setsuko Matsukura, Michiko Aihara: Drug-induced urticaria and angioedema in Japan, **invited as speaker**, on Symposium " Urticarial Syndromes and Angioedema " on 25th, the 22nd WCD 2011 on May 24-29th in Seoul, Convention and Exhibition (COEX) Center
 - 3) Inoue Y, Aihara M, Kirino M, Komori-Yamaguchi J, Yamaguchi Y, Nagashima Y, Ikezawa Z: Interleukin-18 is elevated in the horny layer in patients with atopic dermatitis and is associated with Sraphylococcus aureus colonization (E-Poster Gold prize), the 22nd WCD 2011 on May 24-29th in Seoul, Convention and Exhibition (COEX) Center
 - 4) Kayoko Ito, Michiko Aihara, Zenro Ikezawa : Relationship between serum TARC levels and peripheral eosinophil counts or serum IgE levels in atopic dermatitis patients, the 22nd WCD 2011 on May 24-29th in Seoul, Convention and Exhibition (COEX) Center.
 - 5) Sawaki H, Nakamura F, Aihara M, Nagashima Y, Nakazawa M, Goshima Y, Ikezawa Z : Intranasal administration of Semaphorin3A alleviates murine allergic rhinitis. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010. 12.
 - 6) Ikeda N, Utsumi M, Yamaguchi Y, Takahashi K, Ikezawa Z : Contribution of Th17 cell in patient with Rheumatoid Vasculitis. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Wakayama, 2010. 12.
 - 7) Kou K, Nakamura F, Aihara M, Seto K, Komori J, Kambara T, Nagashima Y, Goshima Y, Ikezawa Z : Decreased expression of semaphorin3A in the lesional skin of psoriasis vulgaris with itch. 20th International Symposium of Itch, Tokyo, 2010. 10.
 - 8) Ikezawa Z, Inoue Y, Komori J, Kou K, Sawaki H, Nagashima Y, Aihara M : A probable role of Staphylococcus aureus and NGF/Semaphorin 3A in pathogenesis of atopic dermatitis(AD), Schweizerische Instituts für Allergien-uns Asthma forschung (SIAF) Seminar, **invited as speaker**, Davos (Schweiz), 2010. 6.
 - 9) Sawaki H, Nakamura F, Nagashima Y, Aihara M, Goshima Y, Ikezawa Z : Intranasal administration of Semaphorin3A alleviates murine allergic rhinitis. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar (Germany), 2010. 6. 9-12.
 - 10) Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z : Interleukin-18 in horney layer of atopic dermatitis(AD) patients is associated with the severity. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar (Germany), 2010. 6. 9-12.
 - 11) Ikeda N, Inasaka M, Yamaguchi Y, Takahashi K, Kuwana M, Ikezawa Z : Prevalence and clinical

- characteristics of autoantibody profile in Japanese patients with dermatomyositis. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar (Germany), 2010. 6. 9-12.
- 12) Kou K, Nakamura F, Aihara M, Seto K, Kanbara T, Nagashima Y, Goshima Y, Ikezawa Z : Correlation between Semaphorin3A expression and the itch intensity and severity in patients with psoriasis. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar (Germany), 2010. 6. 9-12.
- 13) Nakagawara R, Kohno M, Matsukura S, Imai M, Kanbara T, Miura Y, Itagaki Y, Ikezawa Z : A case of anaphylaxis caused by soybean sprout. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar (Germany), 2010. 6. 9-12.
- 14) Ikezawa Z, Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y : A probable role of interleukin-18(IL-18) in pathogenesis of atopic dermatitis (AD) from the quantitative analysis of IL-18 in horny layer of AD patients. The 28th Symposium Collegium International Allergicum(CIA) Translational Science, Ischia (Italy), 2010. 4. 25-30.
- 15) Uchida T, Nakazawa M, Minami M, Ikezawa Z : TBT affects on Peyer's patches to reduce the number of cells and ability of IL-10 production and inhibit the induction of oral tolerance. 28th Symposium Collegium International Allergicum Translational Science, Ischia (Italy), 2010. 4. 25-30.
- 16) Ikeda N, Utsumi M, Uchida T, Onoda M, Takahashi K, Ikezawa Z : Antiphospholipid syndrome may induce arteritis as against conventional theory. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009. 12. 4-6.
- 17) Inoue Y, Aihara M, Harada I, Komori J, Kirino M, Nagashima Y, Ikezawa Z : Quantitative analysis of interleukin-18 in horny layer of atopic dermatitis patients in association with Staphylococcus aureus colonization. The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, 2009. 12. 4-6.
- 18) Ikezawa Z : Recent trends in food allergy (Symposium). The 17th International Contact Dermatitis Symposium, The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium, Kyoto, 2009. 11.
- 19) Kou K, Nakamura F, Aihara M, Kanbara T, Chin K, Nagashima Y, Goshima Y, Ikezawa Z : Decreased expression of semaphorin3A in the lesional skin of psoriasis with itch. 5th International Workshop for the Study of Itch (IWSI), Tokyo, 2009. 10. 25-28.
- 20) 松倉節子、池澤善郎、相原道子 : S3-3. 職業性皮膚炎の最近の動向、シンポジウム 3 「職業性アレルギー疾患の最近の動向」、第 61 回日本アレルギー学会秋季臨床大会、グランドプリンス新高輪 国際館パミール、2011. 11. 10-12.
- 21) 侯 健全、松永朋子、相原道子、長島真由美、大川智子、井上雄介、田栗正隆、蒲原毅、森田智視、池澤善郎 : MS20-1. 重症アトピー性皮膚炎における低用量シクロスポリン内服療法の効果と血清 IL-18 変動の

臨床的意義、第 61 回日本アレルギー学会
秋季臨床大会、グランドプリンス新高輪
国際館パミール、2011. 11. 10-12.

- 22) 井上雄介、蒲原 毅、中河原玲子、田中貴
美代、関 和男、榎本久子、野口恵美子、
相原道子、池澤善郎：05-4. フィラグリ
ン遺伝子変異を有する乳幼児アトピー性皮
膚炎におけるスキンケア有用性の検討、第
61 回日本アレルギー学会秋季臨床大会、グ
ランドプリンス新高輪 国際館パミール、
2011. 11. 10-12.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池澤 善郎 (IKEZAWA ZENRO)
国際医療福祉大学 熱海病院 教授
研究者番号：90046128