

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592653

研究課題名(和文) アレルギー性結膜炎の痒みにおける肥満細胞トリプターゼの役割

研究課題名(英文) The effect of Mast cell Tryptase to the Expression of Eotaxin-1/CCL11, Eotaxin-2/CCL24 and Eotaxin-3/CCL26 by Conjunctival Fibroblasts.

研究代表者

海老原 伸行 (Ebihara, Nobuyuki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：20255699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト春季カタル巨大乳頭組織においても正常結膜組織に比較して神経線維の分布が多く、トリプターゼ陽性肥満細胞が多数浸潤していた。培養ヒト結膜線維芽細胞をIL-4/IL-13 + TGF- β 1で刺激するとeotaxin-1, -3を産生した。トリプターゼを添加するとeotaxin-1, -3が検出できなくなる。トリプターゼは病的結膜組織で増加・伸長した神経線維に発現しているPAR2を介し痒みを惹起する。一方トリプターゼはeotaxin-1, -3を分解し、結膜局所への好酸球浸潤を抑制する。トリプターゼには痒みを惹起する作用と好酸球遊走を抑制するアレルギーの病態にとって相反する病態を起こす作用がある。

研究成果の概要(英文)：To investigate the effect of mast cell tryptase to the expression of eotaxin-1, eotaxin-2 and eotaxin-3 by conjunctival fibroblasts. The production of eotaxin-1, -2 and -3 by conjunctival fibroblasts stimulated with or without IL-4/IL-13 or/and TGF- β 1 was estimated by ELISA and PCR. Conjunctival fibroblasts produced eotaxin-1 and -3, but not eotaxin-2. Stimulation with IL-4/IL-13 and TGF- β 1 synergistically increased eotaxin-1 and -3 productions. Tryptase reduced the immunoreactivity of eotaxin-1 and -3, but not eotaxin-2, due to the proteolysis of these eotaxins, but not the inhibition of its m-RNA expression. Mast cell tryptase decreases the eotaxin-1 and -3 produced by conjunctival fibroblasts, resulting the inhibition for the excessive accumulation of eosinophils in the conjunctiva. Therefore, eotaxin-2 in the tear may be a biomarker of severity of allergic conjunctival disease.

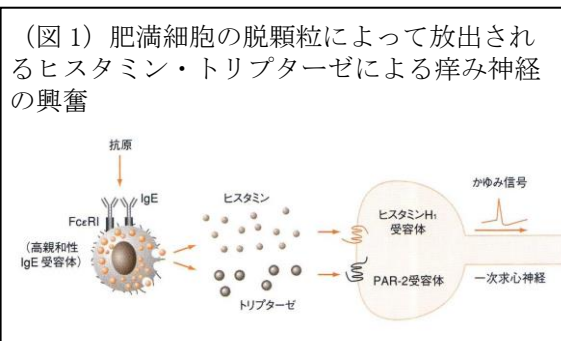
研究分野：角結膜疾患、眼免疫学、眼アレルギー学

 キーワード：痒み(itch) トリプターゼ(tryptase) エオタキシン(eotaxin) 結膜線維芽細胞 春季カタル
Nc/Ngaマウス

1. 研究開始当初の背景

肥満細胞はその産生プロテアーゼにより T 型と TC 型に分類出来、T 型からはセリンプロテアーゼであるトリプターゼが、TC 型からはトリプターゼ・キマーゼが放出される。私たちのグループではアレルギー性結膜炎患者涙液中に高活性のトリプターゼ・キマーゼが検出出来ることを報告している (Ebihara N et al. *Curr Eye Res* 28: 417-420, 2004)。キマーゼ活性は患者重症度と相関するがトリプターゼ活性は相関ない。また、キマーゼは *in vitro* 実験にて培養結膜上皮細胞をアポトーシスに誘導したり、角膜上皮細胞の産生するフィブロネクチンを分解し、角膜上皮細胞の進展やバリアー機能を低下させる。

(Ebihara N et al. *Curr Eye Res* 30: 429-435, 2005; Ebihara N et al. *Curr Eye Res* 30: 1061-1069, 2005)。しかし、トリプターゼの役割は明らかではない。トリプターゼは肥満細胞の脱顆粒後放出される因子としては最も代表的な分子であるにもかかわらず、アレルギー性結膜炎疾患との関連は明らかではない。花粉性結膜炎の目の痒みは肥満細胞膜上の Fc \cdot RI (高親和性 IgE 受容体) が抗原特異的 IgE を介し多価抗原で架橋され、凝集し、脱顆粒を起こし、ヒスタミンをはじめとする多くの起痒物質 (プロスタグランジン、ロイコトリエン \cdot トリプターゼ、TNF- α etc) が放出され、痒みの神経を刺激することによって生じると考えられる。(図 1)



それらの起痒分子の力価を比較した報告によると、健常 ICR 系マウスの皮膚にそれぞれの分子を皮下注射した時に、マウスが 1 時間に約 80~100 回の掻き行動を起こすのに必要な濃度を検討している。ヒスタミンが 100nmol に対し、セロトニンは 10nmol、ロイコトリエン B4 は 0.03nmol、トリプターゼは 0.7fmol であった。以上のように結膜組織の肥満細胞が脱顆粒したときには、ヒスタミン以外の起痒分子も目の痒みに重要な役割を演じている可能性が高い。実際にアレルギー性結膜炎患者の痒みに対する治療で、抗ヒスタミン H1 受容体拮抗薬の点眼液のみではとれない痒みに、肥満細胞膜安定化薬点眼液を併用すると痒みがとれることがある。以上の事は、アレルギー性結膜炎疾患の目の痒みにおいてもヒスタミン以外の起痒物質が関与していることを示している。しかし、花粉性結

膜炎において、ヒスタミン以外の起痒物質がどのようなメカニズムで痒みを惹起しているかは明らかではない。トリプターゼは肥満細胞が産生する起痒物質中で最も強力で、ヒスタミンの何千倍に及ぶと言われている。前述したように、花粉症患者やアトピー性角結膜炎患者の涙液中にはトリプターゼが高活性に検出出来、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬点眼では効かない痒みの原因になっていると考えられる。そこで、その痒みのメカニズムを明らかにすることで、多くの花粉症患者を眼の痒みから解放することやアトピー性皮膚炎の眼合併症を予防することを目的とし、研究を開始する。

2. 研究の目的

今や国民の 3 割以上が罹患し、国民病と呼ばれる花粉症。その眼の痒みのために仕事や勉強に集中できず、その経済的損失 (医療費、労働効率) が社会的問題となっている。また、アトピー性皮膚炎患者は眼の痒みに伴う眼叩打行動によって、白内障や網膜剥離を生じる。顔面に重度のアトピー性皮膚炎を認める成人型アトピー性皮膚炎患者の増加により、その眼合併症 (白内障、網膜剥離) が臨床で大問題になっている。そこで、花粉性結膜炎やアトピー性角結膜炎の目の痒みにおける肥満細胞トリプターゼの役割を明らかに。ヒスタミン H1 受容体拮抗薬点眼では抑制出来ない痒みのメカニズムを解明し、新しい抗アレルギー薬の開発に寄与することを目標とする。

アトピー性皮膚炎・眼瞼炎・結膜炎モデルである Nc/Nga マウスを使用し、その結膜組織のトリプターゼ活性、痒みの神経の数・分布・上皮層内進展度を正常マウスと比較する。また、手術時得られるアトピー性皮膚炎患者の結膜や治療目的で切除した春季カタル患者巨大乳頭における痒み神経の数・分布・上皮層内進展度を正常結膜と比較する。また、トリプターゼのインヒビターを用い、痒みが抑制できるか検討する。さらに、痒みの神経にトリプターゼ受容体が発現しているかどうか検討する。マウスにトリプターゼを点眼・結膜下注射することにより惹起される眼引掻き行動の程度をヒスタミンによるものと比較する。トリプターゼのサイトカイン・ケモカイン分解能について *in vitro* で検討する。上記を検討することにより、トリプターゼが眼の痒みをにどのようなメカニズムで関与しているか明らかにする。また、患者や Nc/Nga マウスの結膜においてトリプターゼ反応性の知覚神経が増加して痒みに対する閾値が低下するような組織リモデリングが生じているのかも明らかにする。国民病である花粉性結膜炎やアトピー性角結膜炎の目の痒みのメカニズムにヒスタミン以外の起痒物質であるトリプターゼの関与に注目した今までにない独創的な研究と考える。ヒスタミン H1 受容体拮抗薬点眼抵

抗性の痒みに対する新しい治療戦略を示すことが出来る。将来多くの花粉症患者を眼の痒みから解放することが出来る可能性がある。また、アトピー性皮膚炎患者に生じる白内障や網膜剥離を予防することにも寄与すると思われる。

3. 研究の方法

トリプターゼの起痒メカニズムとケモカイン/サイトカインに対する分解作用の2点に絞り検討する。

- ・正常結膜・アトピー性皮膚炎患者の結膜・春季カタル患者の巨大乳頭における知覚神経（痒みの神経）の数・分布・上皮層内進展度・PAR-2の発現を明らかにする。（免疫組織染色）

- ・トリプターゼのケモカイン・サイトカイン分解能について *in vitro* で検討する。

（ELISA）

- ・アトピー性眼瞼・結膜炎発症 Nc/Nga マウスの結膜組織における痒み神経の分布・PAR2の発現・トリプターゼ活性を測定する。（免疫組織染色・ELISA）

- ・マウスにトリプターゼ点眼することにより惹起される眼引っ掻き行動をビデオに撮って回数を測定する。また、トリプターゼ阻害薬点眼の眼引っ掻き行動抑制効果を検討する（ビデオ装置による画像解析）

①倫理委員会の承認を受け、十分なインフォームドコンセントの上、アトピー患者の白内障・網膜剥離手術時に得られる結膜組織や治療目的で切除した春季カタル患者巨大乳頭組織の c-fiber（痒みの神経）の数・分布・上皮内進展度について免疫組織学的に検討し、正常結膜のそれと比較・検討する。

②痒みの神経にトリプターゼ受容体である PAR-2 が発現しているか二重免疫染色で検討する。

③トリプターゼによるサイトカイン/ケモカインの分解を *in vitro* で検討する。トリプターゼは多くのサイトカインやケモカインを分解し、その作用を減弱又は無効にする作用が報告されている。

a) 培養結膜線維芽細胞又は角膜実質細胞に TGF- β 1、IL-4、IL-13、TGF- β 1 + IL-4/IL-13 をそれぞれ添加後、エオタキシンの産生がトリプターゼによって低下するか ELISA にて検討する。（Pang L, et al. J Immunol 176: 3788-3795, Saunders R, et al. Allergy 63: 1148-1155）

b) トリプターゼによるエオタキシン抑制か合成阻害か又は産生後の分解亢進によるものかを判定するため、上皮細胞におけるエオタキシンの PCR。また、recombinant エオタキシンにトリプターゼを各濃度で添加し、エオタキシンが分解されるかどうか ELISA で測定する。

c) a)、b) 同様の実験を IL-8、SCF、TARC、RANTES、MCP-1 で検討する。

d) 培養結膜上皮細胞・角膜上皮細胞に

TNF- α + IL-4/IL-13 を添加後の RANTES、TARC、SCF の産生がトリプターゼによって低下するか ELISA にて検討する。

e) b) と同様の手法で、トリプターゼが上皮系細胞が産生する RANTES、TARC、SCF を合成抑制するのか、産生後分解するのかを RT-PCR、ELISA にて検討する。

④アトピー性皮膚炎・アトピー性眼瞼結膜炎マウスモデルである Nc/Nga マウスの結膜組織における痒みに神経の数・分布・上皮層内深達度を免疫組織学的に検討し、正常マウス又はアトピー発症前の Nc/Nga マウスのそれと比較する。（図 2）

（図 2）アトピー性皮膚炎自然発症モデルマウス（Nc/Nga マウス）



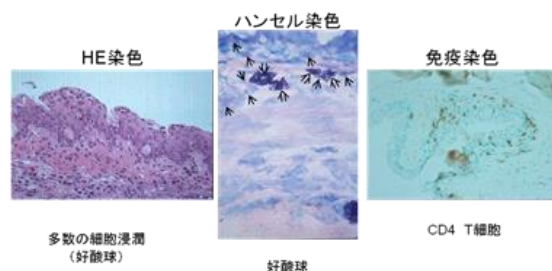
（未発症）



（発症）

背中にアトピー性皮膚炎・掻破痕を認める

（結膜組織）



（発症したマウスの結膜には多数の好酸球・CD4 T細胞の浸潤を認める）

⑤Nc/Nga マウスの結膜組織内のトリプターゼ活性を測定する。（ELISA）

⑥コントロールマウスにトリプターゼを点眼又は結膜下注射し、経時的にその眼引っ掻き回数を測定する。ヒスタミン点眼のそれと比較する。（眼引っ掻き行動の回数はビデオに撮影し、解析する）

4. 研究成果

春季カタル患者より採取した巨大乳頭組織中の C-fiber の数・分布などを検討したところ、正常結膜に比較して数は増加していたが、分布の違いは明らかではなかった。以上より、春季カタルの痒みは、知覚神経の増加による可能性が示唆された。ヒト結膜線維芽細胞を培養し、IL-4 + TGF- β 、IL-13 + TGF- β で刺激したところ、Eotaxin 1, Eotaxin 3 の発現は、IL-4、IL-13 の単独刺激に比較して相乗的に増加した。Eotaxin 2 は産生を認

めなかった。トリプターゼは線維芽細胞よりの Eotaxin 1 の産生を抑制しなかったが、産生後の Eotaxin 1 を分解した。Eotaxin 3 の産生・分解には影響を与えなかった。以上より、トリプターゼは Eotaxin 1 を分解し、結膜局所の好酸球浸潤を抑制している。アトピー性皮膚炎モデルマウスである Nc/Nga マウスの結膜組織では、正常マウスと比較して知覚神経の分布が多く、かつ神経線維が結膜上皮層内へより伸長していた。Nc/Nga マウス結膜組織ではトリプターゼ陽性肥満細胞数が増加しており、組織中のトリプターゼ活性も増強していた。正常マウスにトリプターゼを点眼すると痒みに伴うと思われる眼引掻き行動が惹起出来た。以上の内容が本研究の成果である。以前私達は、ヒト春季カタル巨大乳頭組織においても正常結膜組織と比較して神経線維の分布が多く、かつ結膜上皮層内への神経線維の伸長が多い事や、トリプターゼ陽性肥満細胞が多数浸潤していることを明らかにしている。そして伸長している神経線維にはトリプターゼの受容体である protease activated receptor2 が発現していることも明らかにしている。一方 in vitro での検討では、ヒトトリプターゼは好酸球を遊走させるケモカインである eotaxin-1, -3 を分解し、好酸球遊走能を低下・消失させることも明らかにした。培養ヒト結膜線維芽細胞を IL-4/IL-13+TGF- β 1 で刺激すると eotaxin-1, -3 を産生する。そこにトリプターゼを添加すると eotaxin-1, -3 が検出できなくなる。またリコンビナント eotaxin-1, -3 にトリプターゼを作用させるとその好酸球遊走活性が消失する。以上の事よりトリプターゼは結膜線維芽細胞の産生する eotaxin-1, -3 を分解し、局所への好酸球浸潤を抑制していると考えられる。以上の結果を臨床に照らし合わせてみる。春季カタル患者涙液中に検出される eotaxin の subtype の量は eotaxin-2 \gg eotaxin-3 $>$ eotaxin-1 である。春季カタル患者の組織中には Th2 サイトカイン (IL-4, IL-13) を産生する多数の Th2 細胞・肥満細胞が浸潤している。また TGF- β 陽性好酸球も多数浸潤している。IL-4/IL-13+TGF- β で刺激された結膜常在線維芽細胞からは eotaxin-1, eotaxin-3 が大量に産生されているはずだが、涙液中には eotaxin-2 に比較して少量の eotaxin-3, eotaxin-1 しか検出できない。今回の検討で、トリプターゼが eotaxin-1, eotaxin-3 を分解することが明らかになり、トリプターゼが eotaxin-1, eotaxin-3 を分解したため涙液中の検出量が低下していたと考えられる。一方 eotaxin-2 は、結膜線維芽細胞ではなく浸潤している T 細胞や単球より産生されることが知られている。eotaxin-2 が測定中に高濃度で検出されたのは、トリプターゼにより分解されなかったためと考えられる。以上のことより、春季カタル患者涙液中の病勢を測るバイオマーカーとしては、eotaxin-2 が適当と

考えられた。

本研究を通して明らかになったことは、結膜組織に浸潤した肥満細胞より放出されるトリプターゼは病的結膜組織で増加・伸長した神経線維に発現している PAR2 を介し痒みを惹起する。一方トリプターゼは eotaxin-1, -3 を分解し、結膜局所への好酸球浸潤を抑制する。トリプターゼには痒みを惹起する作用と好酸球遊走を抑制するアレルギーの病態にとって相反する病態を起こす作用があることが明らかになった。

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 23 件)

1. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, Deshpande GA, Ebihara N, Murakami A: Comparative efficacy of pure yellow (577-nm) and 810-nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with yellow (561-577-nm) direct photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 59(1):21-28, 2015. 査読有 doi: 10.1007/s10384-014-0361-1.
2. Yamaguchi M, Shima N, Kimoto M, Ebihara N, Murakami A, Yamagami S: Markers for Distinguishing Cultured Human Corneal Endothelial Cells from Corneal Stromal Myofibroblasts. *Curr Eye Res.* Dec 29:1-7. [Epub ahead of print] 2014. 査読有 [Epub ahead of print]
3. Takakuwa K, Hamanaka T, Mori K, Chin S, Shinmei Y, Funaki T, Ebihara N, Ono K, Murakami A, Matsuda A: Atopic Glaucoma: Clinical and Pathophysiological Analysis. *J Glaucoma.* Nov 20. [Epub ahead of print] 2014. 査読有 [Epub ahead of print]
4. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, Deshpande GA, Ebihara N, Murakami A: Subthreshold Micropulse Photocoagulation for Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion including Best-Corrected Visual Acuity Greater Than 20/40. *J Ophthalmol.* Epub Sep 4, 2014. 査読有 doi: 10.1155/2014/251257
5. Fukushima A, Ebihara N: Efficacy of Olopatadine versus Epinastine for Treating Allergic Conjunctivitis Caused by Japanese Cedar Pollen: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 31:1045-1058, 2014. 査読有 doi: 10.1007/s12325-014-0156-2.
6. Asada Y, Ebihara N, Funaki T, Yokoi N, Murakami A, Matsuda A: Vernal keratoconjunctivitis with giant papillae on the inferior tarsal conjunctiva. *Cornea.* 33:32-34, 2014. 査

- 読有 doi: 10.1097/ICO.0000000000000009.
7. Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N, Shoji J, Takamura E, Nakagawa Y, Namba K, Fujishima H, Miyazaki D: Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol.* 98:1023-1027, 2014. 査読有 doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304453.
 8. Iwamoto S, Asada Y, Ebihara N, Hori K, Okayama Y, Kashiwakura J, Watanabe Y, Kawasaki S, Yokoi N, Inatomi T, Shinomiya K, Murakami A, Matsuda A: Interaction Between Conjunctival Epithelial Cells and Mast Cells Induces CCL2 Expression and Piecemeal Degranulation in Mast Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54:2465-2473, 2013. 査読有 doi: 10.1167/iovs.12-10664.
 9. Kitazawa K, Kawasaki S, Shinomiya K, Aoi K, Matsuda A, Funaki T, Yamasaki K, Nakatsukasa M, Ebihara N, Murakami A, Hamuro J, Kinoshita S: Establishment of a Human Corneal Epithelial Cell Line Lacking the Functional TACSTD2 Gene as an In Vitro Model for Gelatinous Drop-Like Dystrophy: *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54:5701-5711, 2013. 査読有 doi: 10.1167/iovs.12-11043.
 10. Fukuda K, Ishida W, Tanaka H, Harada Y, Matsuda A, Ebihara N, Fukushima A: Alarmins from corneal epithelial cells up-regulate CCL-11 snf VCAM-1 in corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54:5817-5823, 2013. 査読有 doi: 10.1167/iovs.13-11969.
 11. Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A, Sasaki-Sakamoto T, Nunomura S, Yokoi N, Ebihara N, Kuroda K, Ohmori K, Saito H, Ra C: Highly expressed cytoplasmic Fc ϵ RI β in human mast cells functions as a negative regulator of the FcR γ -mediated cell activation signal. *Allergy* 67:1241-1249, 2012. 査読有 doi: 10.1111/cea.12210.
 12. Iwamoto S, Ebihara N, Hori K, Funaki T, Asada Y, Yokoi N, Inatomi T, Kawasaki S, Murakami A, Matsuda A: Filaggrin mutations are not associated with chronic allergic keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 96:1272-1273, 2012. 査読有 doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301990.
 13. Ebihara N, Ohashi Y, Fujishima H, Fukushima A, Nakagawa Y, Namba K, Okamoto S, Shoji J, Takamura E, Uchio E, Miyazaki D: Blood level of tacrolimus in patients with severe allergic conjunctivitis treated by 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension. *Allergol Int* 61:275-282, 2012. 査読有 doi: 10.2332/allergolint.11-0A-0349.
 14. Hori K, Matsuda A, Ebihara N, Imai K, Mori K, Funaki T, Watanabe Y, Nakatani S, Okada K, Matsuo O, Murakami A: Involvement of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Pathogenesis of Atopic Cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1846-1851, 2012. 査読有 doi: 10.1167/iovs.11-8380.
 15. Tamura K, Yokoyama T, Ebihara N, Murakami A: Histopathologic Analysis of the Internal Limiting Membrane Surgically Peeled from Eyes with Diffuse Diabetic Macular Edema. *Jpn J Ophthalmol* 56:280-287, 2012. 査読有 doi: 10.1007/s10384-012-0130-y.
 16. Inomata T, Ebihara N, Funaki T, Matsuda A, Watanabe Y, Ning L, Xu Z, Murakami A, Arikawa-Hirasawa E: Perlecan-Deficient Mutation Impairs Corneal Epithelial Structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1277-1284, 2012. 査読有 doi: 10.1167/iovs.11-8742.
 17. 臼井亜由美, 木村 至, 清川正敏, 佐久間俊郎, 伊藤玲, 海老原伸行: 血管新生緑内障を合併する重症増殖糖尿病網膜症の治療成績と予後不良因子についての検討. *眼科臨床紀要* 7(12):928-933, 2014. 査読有
 18. 渡邊慧, 木村至, 中澤有吾, 海老原伸行: 正常眼圧緑内障患者におけるタフルプロスト点眼液による治療成績の検討. *眼臨床紀* 7(8):597-602, 2014. 査読有
 19. 木村至, 中澤有吾, 渡邊慧, 海老原伸行: チューブシャント手術(EX-PRESS)の治療成績と術後合併症の検討. *眼科* 56(1):79-83, 2014. 査読有
 20. 中澤有吾, 木村至, 望月祐人, 佐久間葉子, 渡邊慧, 若狭玲, 田中稔, 村上晶, 海老原伸行: 三環系うつ薬の中止により眼圧正常化を認めた Posner-Schlossman 症候群の 1 例. *眼科臨床紀要* 7(6):566-569, 2013. 査読有
 21. 若狭玲, 溝田淳, 海老原伸行, 辻比呂志: 陽子線治療後長期にわたって良好な視力を維持できた脈絡膜悪性黒色腫の 1 例. *眼科臨床紀要* 6(5):368-372, 2013. 査読有
 22. 深川和己, 藤島浩, 福島敦樹, 角環, 岡本茂樹, 庄司純, 佐竹良之, 大野重昭, 南場研一, 北市伸義, 海老原伸行, 高橋浩, 熊谷直樹, 内野裕一, 内野美樹, 村山公一, 坂田実紀, 内尾英一, 高村悦子, 大橋裕一, 大久保公裕, 佐藤敏彦: アレルギー性結膜疾患特異的 quality of life 調査票の確立. *日本眼科学会雑誌* 116(5): 494- 502, 2012. 査読有
 23. 庄司純, 内尾英一, 海老原伸行, 大橋裕一, 大野重昭, 岡本茂樹, 熊谷直樹, 佐竹

良之、南場研一、深川和巳、福島敦樹、藤島浩、高村悦子：アレルギー性結膜疾患診断における自覚症状、他覚所見および涙液総IgE検査キットの有用性の検討。日本眼科学会雑誌 116(5)：485-493, 2012. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. 海老原伸行：知らなきゃ損！ アレルギー性結膜炎治療の“最新知見”。第 68 回日本臨床眼科学会 モーニングセミナー15 (2014 年 11 月 15 日・神戸)
2. 海老原伸行：重症アレルギー性結膜疾患 (春季カタル) の寛解維持療法。第 68 回日本臨床眼科学会 モーニングセミナー6 (2014 年 11 月 14 日・神戸)
3. 海老原伸行：抗アレルギー点眼薬 こんな時はどう使う？「抗アレルギー点眼薬の使い分け」。第 68 回日本臨床眼科学会 ランチョンセミナー11 (2014 年 11 月 13 日・神戸)
4. 海老原伸行：抗アレルギー点眼薬とオキュラーサーフェス。第 32 回日本眼腫瘍学会イブニングセミナー (2014 年 7 月 11 日・静岡)
5. 海老原伸行：VKC の診断と治療のコツ。フォーサム 2014 東京 モーニングセミナー 2014 年 7 月 5 日・東京)
6. 海老原伸行：アレルギー性結膜疾患の病態と治療 UP to date (新しい治療の可能性)。第 67 回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー (2013 年 10 月 31 日・東京)。
7. 海老原伸行：免疫抑制点眼薬の寛解維持療法 (プロアクティブ療法)。第 67 回日本臨床眼科学会 SIG (2013 年 10 月 31 日・東京)。
8. 海老原伸行：角膜実質細胞と上皮由来アラミン分子。角膜カンファランス 2013 シンポジウム (2013 年 2 月 16 日・和歌山)
9. 海老原伸行：アレルギー性炎症と上皮由来サイトカイン-トラニラストの最近の話題から。第 66 回日本臨床眼科学会イブニングセミナー (2012 年 10 月 25 日・京都)。
10. 海老原伸行：円錐角膜とアトピー。第 48 回日本眼科学学会ランチョンセミナー (2012 年 9 月 2 日・東京)
11. 海老原伸行：ヒスタミン H1 受容体拮抗点眼薬による初期療法の現状と可能性。第 116 回日本眼科学会総会モーニングセミナー (2012 年 4 月 6 日・東京)
12. Nobuyuki Ebihara：The Epithelium takes the center stage in allergic keratoconjunctivitis (The role of Epithelial-derived Th2-driving cytokines). APAO2012 Symposium (2012. 4. 13, Busan, Korea)

[図書] (計 10 件)

1. 海老原伸行：春季カタルにおいて結膜と角膜の間でどのような分子の相互作用がありますか。眼科診療クオリファイ (角膜混濁のすべて), 編集 井上幸次, 中山書店, 東

京, 154-155, 2014.

2. 海老原伸行：アレルギー性結膜疾患。イチから知りたいアレルギー診療。編集 大久保公裕, 全日本病院出版会, 東京, 116-121, 2014.
3. 海老原伸行、村上晶：Terrien 角膜辺縁変性。眼科疾患最新の治療 2013-2015, 編集 大橋裕一, 南江堂, 東京, 124, 2013.
4. 海老原伸行：アレルギー性結膜疾患。今日の治療指針, 編集 坂本泰二, 医学書院, 東京, 1251-1253, 2013.
5. 海老原伸行：角膜変性 (角膜脂肪変性、Terrien 辺縁角膜変性)。眼科診療クオリファイ (メディカルオフサルモロジ-眼科薬物治療のすべて), 編集 村田敏規, 中山書店, 東京, 103-105, 2013.
6. 海老原伸行：糸状角膜炎。眼科診療クオリファイ (メディカルオフサルモロジ-眼科薬物治療のすべて), 編集 村田敏規, 中山書店, 東京, 95-96, 2013.
7. 海老原伸行：アトピー角結膜炎。眼科診療クオリファイ (メディカルオフサルモロジ-眼科薬物治療のすべて), 編集 村田敏規, 中山書店, 東京, 23-24, 2013.
8. 海老原伸行：季節性アレルギー性結膜炎の初期療法。臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック, 編集 西間三馨・秋山和男, 診断と治療社, 東京, 241, 2012.
9. 海老原伸行：血清・涙液中の IgE 抗体の定量・定性検査の有用性。臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック, 編集 西間三馨・秋山和男, 診断と治療社, 東京, 241, 2012.
10. 海老原伸行：アレルギー性結膜疾患の治療。臨床医のためのアレルギー診療ガイドブック, 編集 西間三馨・秋山和男, 診断と治療社, 東京, 255-260, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

海老原 伸行 (EBIHARA, Nobuyuki)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：20255699

(2) 研究分担者

松田 彰 (MATSUDA, Akira)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：00312348

舟木 俊成 (FUNAKI, Toshinari)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：80384121

村上 晶 (MURAKAMI, Akira)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：90157743