

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野)  
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名：(日本語) アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいた革新的な核酸医薬外用療法の医師指導型臨床研究  
(英語) Analysis of the pathogenesis of refractory atopic dermatitis and a trial of clinical research of novel nucleic acid based topical therapy for atopic dermatitis.

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学 教授 横関 博雄  
所属 役職 氏名：(英語) Hiroo Yokozeki, Professor and Chairman,  
Department of Dermatology, Tokyo Medical and Dental University

実施期間：平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) アトピー性皮膚炎の機序解析  
開発課題名：(英語) Molecular mechanism of atopic dermatitis  
研究開発分担者 (日本語) 烏山 一 東京医科歯科大学 免疫アレルギー学分野 教授  
所属 役職 氏名：(英語) Hajime Karasuyama

分担研究 (日本語) 共刺激分子を標的とした新規核酸医薬品開発  
開発課題名：(英語) Development of a novel nucleic acid medicine targeting co-signal molecules  
研究開発分担者 (日本語) 東 みゆき 東京医科歯科大学 分子免疫学分野 教授  
所属 役職 氏名：(英語) Miyuki Azuma , Professor and Chairman, Department of Molecular Immunology, Tokyo Medical and Dental University

分担研究 (日本語) IgE 依存性慢性アレルギー反応における好塩基球浸潤の解析  
分担課題名: (英語) Mechanisms for basophil recruitment into the skin in IgE-mediated chronic allergic inflammation  
補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤貴浩  
所属 役職 氏名: (英語) Takahiro Satoh, Professor and Chairman, Department of Dermatology, National Defense Medical College

分担研究 (日本語) 痒みのメカニズムの解明・夜間搔爬行動と睡眠習慣の関連  
開発課題名: (英語) Mechanism of itch: Relation between nocturnal itch and sleep disturbance  
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学 教授 片山一朗  
所属 役職 氏名: (英語) Osaka university school of medicine, professor, Ichiro Katayama

分担研究 (日本語) 外因性・内因性アトピー性皮膚炎における敏感肌の程度差の解析  
開発課題名: (英語) Analysis of difference in the extent of sensitive skin between extrinsic and intrinsic atopic dermatitis  
研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学 医学部 皮膚科学講座 教授 戸倉新樹  
所属 役職 氏名: (英語) Yoshiki Tokura, Professor and Chairman, Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine

分担研究 (日本語) 表皮バリア機能制御による皮膚への高分子導入法を利用した皮膚疾患治療薬開発  
開発課題名: (英語) Development of skin disease therapeutics using drug delivery system which can overcome epidermal barrier  
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学系研究科・教授・金田安史  
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Osaka University, Professor, Yasufumi Kaneda

分担研究 (日本語) 表皮バリア機能制御による皮膚への高分子導入法を利用した皮膚疾患治療薬開発  
開発課題名: (英語) Development of nucleic acid delivery system for treating skin diseases.  
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学・大学院医学系研究科・教授・森下竜一  
所属 役職 氏名: (英語) Professor of Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Ryuichi Morishita

## 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：東京医科歯科大学・大学院・横関 博雄 総括研究報告を参照。

「アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいた革新的な核酸医薬外用療法の医師主導型臨床研究」という我々の研究テーマについて、本年も病態の解析と、新規核酸医薬外用剤開発の両面からの研究を遂行した。

主たるテーマである「新規 Stat6 decoy ODN 含有軟膏の開発とそれを用いた臨床研究の試み」については、前年度までに ILTS®技術を利用した基剤を用いた新規軟膏の開発が終了し、マウスを利用した前臨床研究が開始となった。本年度は、継続して前臨床研究を遂行し、また、主剤である核酸の毒性試験をおこなった。

マウスの接触過敏反応モデルを利用した新規軟膏の治療効果検討では、新規軟膏の事前投与によってマウス接触過敏反応の抑制（30%から 50%）がみられ、さらに、旧来の軟膏と比較すると、核酸の含有量が 1/10～1/20 量で同等の抑制効果を認めた。さらに、炎症を起こした後に治療的に投与したところ、炎症を抑制できた。また、IgE-related late phase reaction マウスモデルを用いて、同軟膏の効果を検討したところ、抑制効果がみられた（70%から 80%）。さらに、新規技術である ILTS®を用いた基剤そのものによる皮膚刺激反応は、ワセリンと同程度（ない）であることを確認した。

新規に薬剤を開発する際に必須となる毒性試験について、non GLP レベルではあるが、主剤である核酸について施行した。単回大量投与試験（皮下投与）と、反復投与試験（2 週間、皮下投与）をおこない、特記すべき異常所見を得られず、施行した投与量、期間において、同主剤（核酸）による毒性はマウスにおいて認められない、という結果を得た。

「共刺激分子を標的とした新規核酸医薬品開発」については、ILTS®技術を利用した外用剤作成、同外用剤のマウスモデルにおける検討を行い、良好な結果を得ている。

「アトピー性皮膚炎の機序解析」については、mMCP-11 が好塩基球依存性アレルギー炎症に密接に関与することを見出し報告している。

「IgE 依存性慢性アレルギー反応における好塩基球浸潤の解析」については、CD49b(+)/c-kit (+)細胞の重要性を明らかにしてさらなる検討を続けている。

「痒みのメカニズムの解明・夜間搔爬行動と睡眠習慣の関連」については、小型加速度計を利用した搔爬行動の把握が可能となり、研究が進行している。

「表皮バリア機能制御による皮膚への高分子導入法を利用した皮膚疾患治療薬開発に関する研究」については、火薬を用いた核酸医薬の新しい DDS を開発中である。

「表皮バリア機能制御による皮膚への高分子導入法を利用した皮膚疾患治療薬開発に関する研究」については、ナノ粒子を利用した核酸の皮膚への導入法を開発中である。

以上のように、順調に研究は進行しており、最終年度においてさらなる成果を期待できると考えている。

## Summary

On the basis of our research theme "Analysis of the pathogenesis of refractory atopic dermatitis (AD) and a trial of clinical research of novel nucleic acid based topical therapy for atopic dermatitis.", this year, also we analyzed the pathogenesis of AD and developed novel nucleic acid containing ointment. Regarding the main theme "Development of a new Stat6 decoy ODN ointment and clinical research using that ointment", development of a new Stat6 decoy ODN ointment using a base using ILTS® technology has been completed, and preclinical studies using a new ointment started in the previous fiscal year. In this fiscal year, we continued to conduct preclinical studies and also conducted the toxicity test of the Stat6 decoy.

In the study of the therapeutic effect of a new Stat6 decoy ointment utilizing murine contact hypersensitivity model, an obvious inhibitory reaction (30% to 50% of positive control) was found by a prior administration of the ointment, and furthermore, compared with a conventional ointment, the equivalent inhibitory effect was observed when the Stat6 decoy content was 1/10 to 1/20 of conventional ointment. In addition, when administered therapeutically, an inflammatory reaction was clearly inhibited. When examining the effect of the same ointment using the IgE-related late phase reaction mouse model, an inhibitory effect was observed (70% to 80% of positive control). Furthermore, it was confirmed that the skin irritation by the base itself using ILTS® was comparable to petrolatum. The toxicity tests for Stat6 decoy ODNs, although non-GLP level, were performed. A single large-dose administration test (subcutaneous administration) and repeated dose test (2 weeks, subcutaneous administration) were conducted to obtain no abnormal findings to be noted. As results, the toxicity by Stat6 decoy ODNs using this study was not observed in mice.

"Development of a novel nucleic acid medicine targeting co-signal molecules.": We examined the effects of topical application of ILTS®-CD86 siRNA ointment in a murine hapten-induced contact hypersensitivity model and had good results. "Molecular mechanism of atopic dermatitis.": A basophil-derived mMCP-11 could be a promising therapeutic target for allergy treatment. "Mechanisms for basophil recruitment into the skin in IgE-mediated chronic allergic inflammation.": CD49b(+)/c-kit(+) cells thus seems to be essential for the basophil recruitment and development of IgE-mediated chronic allergic inflammation. "Mechanism of itch: Relation between nocturnal itch and sleep disturbance.": A small wrist-accelerometer which monitored a movement of a forearm and a scratching behavior can be estimated objectively. "Development of skin disease therapeutics using drug delivery system which can overcome epidermal barrier.": A pyrotechnic device using gunpowder which can be a new DDS were developed. "Development of nucleic acid delivery system for treating skin diseases.": A nanoparticles containing nucleic acids might be a good delivery system for ODN into skin.

As described above, our project proceeded smoothly, and we believe that further results can be expected in the final year.

## II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌10件、国際誌13件）

1. Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity. *Semin. Immunopathol.* 38: 615-622, 2016.
2. Iki, M., Tanaka, K., Deki, H., Fujimaki, M., Sato, S., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Basophil tryptase mMCP-11 plays a crucial role in IgE-mediated, delayed-onset allergic inflammation in mice. *Blood* 128: 2909-2918, 2016.
3. Miyake, K., Shiozawa, N., Nagao, T., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., and Karasuyama, H.: Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting ability on basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114: 1111-1116, 2017.
4. Tsutsui, H., Yamanishi, Y., Ohtsuka, H., Sato, S., Yoshikawa, S., and Karasuyama, H.: Basophil-specific protease mMCP-8 provokes an inflammatory response in the skin with microvascular hyperpermeability and leukocyte infiltration. *J. Biol. Chem.* 292: 1061-1067, 2017.
5. 三宅健介、鳥山 一：アレルギーにおける好塩基球の役割 臨床免疫アレルギー科 67: 74-81, 2017
6. Kobayashi Y, Hüge J, Kubota H, Akiyama H, Chikazawa S, Satoh T, Miyake T, Uhara H, Okuyama R, Nakagawara R, Aihara M, Hamada-Sato N. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. *Allergy* 71 (5): 720-723, 2016.
7. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, nakamura T, Nakayama A, Higashino T, Naito M, Suma S, Hishida A, Satoh T, Sakurai Y, Takeda T, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. The effects of URA1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci Rep* 6: 20148, 2016
8. Hashimoto T, Watanabe R, Satoh T. Persistent supraveneous erythematous eruption-like changes from antibiotics. *J Dermatol*43(9): 1093-1094, 2016.
9. Ono K, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Tajima S. Accumulation of C-reative protein in basal keratinocytes of normal skin. *J Dermatol Sci* 83(1): 26-33, 2016.
10. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2017;66:8-13.
11. Chang CY, Tai JA, Li S, Nishikawa T, Kaneda Y. Virus-stimulated neutrophils in the tumor microenvironment enhance T cell-mediated anti-tumor immunity. *Oncotarget* 7 (27), 42195-42207, 2016.
12. Jiang Y, Saga K, Miyamoto Y, Kaneda Y. Cytoplasmic calcium increase via fusion with inactivated Sendai virus induces apoptosis in human multiple myeloma cells by downregulation of c-Myc oncogene. *Oncotarget* 7(24):36034-36048, 2016.
13. .Li, Y-T., Nishikawa, T., and Kaneda, Y. Platelet-cytokine Complex Suppresses Tumour Growth by Exploiting Intratumoural Thrombin-dependent Platelet Aggregation. *Scientific Reports*, 26:25077, 2016.
14. 佐藤貴浩：3 痒疹 皮膚科 研修医ノート シリーズ総編集 永井良三 編集 佐藤伸一 藤本学 診断と治療社 東京 pp278-279, 2016
15. 佐藤貴浩：好酸球増多症候群 膠原病・リウマチ・アレルギー 研修ノート 総監修 永井良三 責任編集 上坂等 診断と治療社 東京 pp513-515, 2016

16. 佐藤貴浩:皮膚—経皮感作の重要性 アレルギー疾患のすべて 日本医師会雑誌 145(特別号1)S74-S75, 2016
17. 佐藤貴浩:好塩基球と皮膚疾患 臨床検査 60(8): 842-847, 2016
18. 佐藤貴浩:特集 痒みのメカニズム IX. 痒み治療のガイドライン アレルギー・免疫 23(9): 1252-1256, 2016
19. 佐藤貴浩:痒疹 皮膚疾患ペディア 日本医師会雑誌 145(特別号2): S68-69, 2016
20. 室田浩之、田原真由子、片山一朗. 痒みの新しい治療戦略 アレルギー・免疫 2016; 9: 1258-1265
21. 片山一朗 痒みのメカニズム 2016 アレルギー・免疫 2016; 9: 1185-1192
22. 片山一朗 成人のアトピー性皮膚炎 2016;145:S209-216.
23. 片山一朗 痛み・かゆみの科学 かゆみの種類・分類 JOHNS 2016;32:560-563.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils and IgE in allergy and immunity. FASEB Conference “IgE and Allergy”. 2016. 07.26, Florida. (国外)
2. Tsutsui, H., Yamanishi, Y., Yoshikawa, S., Sato, S., Karasuyama, H.: mMCP-8, a basophil specific protease, triggers an inflammatory response by stimulating fibroblasts to produce chemokines. The 16th International Congress of Immunology. 2016.08.21-26. Melbourne. (国外)
3. Yoshikawa, S, Oh-hora, M., Adachi, T., Yamanishi, Y., Karasuyama, H.: STIM1/2 plays essential roles in basophil activation and development of IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 16th International Congress of Immunology. 2016.08.21-26. Melbourne. (国外)
4. Nagao, T., Takahashi, S., Kawawa, M., Miyake, K., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Karasuyama, H.: Sugar modification of carrier protein in allergen determines the magnitude of IgE- and basophil-mediated allergic inflammation. The 16th International Congress of Immunology. 2016.08.21-26. Melbourne. (国外)
5. Miyake, K., Shiozawa, N., Nagao, T., Kawawa, M., Yoshikawa, S., Yamanishi, Y., Karasuyama, H.: Basophils gain the capacity of antigen presentation by acquiring MHC class II molecules from dendritic cells through trogocytosis. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the JSI. 2016.12.05-07, Okinawa. (国内)
6. Yoshikawa, S, Oh-hora, M., Yamanishi, Y., Karasuyama, H.: STIM2 plays an essential role in IL-4 production by IL-33-stimulated basophils. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the JSI. 2016.12.05-07, Okinawa. (国内)
7. Karasuyama, H.: Emerging roles of basophils in allergy and immunity. 41th JSID Annual Meeting. 2016.12.09, Sendai. (国内)
8. Karasuyama, H.: Basophils in immune-related disease. Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017.02.16, Hawaii. (国外)
9. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Generalized pruritus in primary sclerosing cholangitis: implications of histamine release by lysophosphatidic acid. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Karuizawa 13/ October/2016.

10. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in scabies infestation: implications of Th2 immunity and IL-31. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Post Congress in Tokyo, Tokyo 15, October 2016.
11. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Implication of amphiregulin in basophil-dependent prurigo-like skin reactions. The 46th Annual Meeting for the European Society for Dermatological Research. Munich, Germany 8, September 2016.
12. Ishikawa T, Satoh T, Saeki K, Yokozeki H: Basophils require interaction with CD49b (+)/c-kit (+) cells through L-selectin for the induction of IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 41st Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai 9, December, 2016
13. 佐藤貴浩：皮膚そう痒症と痒疹のかゆみ イブニングセミナー 第 115 回日本皮膚科学会総会 京都市 2016/6/4
14. 佐藤貴浩：痒疹ってなに 三重皮膚科専門医会学術講演会 三重市 2016/10/20
15. Development of a new anti-cancer immunotherapy using Sendai virus envelope (HVJ-E). 口頭発表、Kaneda, Y., ISCGT 2016, Seoul, 2016 年 11 月 14 日、国外
16. Multiple anti-cancer strategies using inactivated Sendai virus particle (HVJ-E). 口頭発表、Kaneda, Y., 第 75 回日本癌学会学術集会、横浜、2016 年 10 月 8 日、国内
17. Mission of JSGCT for gene therapy prosperity in future. 口頭発表、Kaneda, Y., 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会、東京、2016 年 7 月 28 日、国内
18. ヒトゲノム編集の課題と展望、口頭発表、金田安史、第 28 回日本生命倫理学会、大阪、2016 年 12 月 3 日、国内

#### 【ポスター】

1. Iki, M., Tanaka, K., Deki, H., Nagao, T, Horibe, M., Sato, S., Yoshikawa, S., Yamanishi Y., Karasuyama, H.: Basophil-selective mMCP-11 plays crucial roles in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation in the skin. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the JSI. 2016.12.05-07, Okinawa. (国内)

#### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

烏山 一：

##### 1. Blood 2016論文に関する情報発信

###### (1) Web掲載

##### 1) 大学HPにてプレス発表

(<http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20161028.pdf>) 2016. 10. 28

「アレルギー炎症を引き起こす新たな鍵分子を発見」好塩基球の放出する蛋白分解酵素がアレルギー発症に大きく関与

##### 2) マイナビニュース (<http://news.mynavi.jp/news/2016/10/28/068/>) で報道。

「好塩基球の放出するタンパク分解酵素がアレルギーを引き起こす - TMDU」

##### 3) The Science News (<http://sci-news.co.jp/news/アレルギー炎症の新たな鍵分子発見/>) で報道 「アレルギー炎症の新たな鍵分子発見」

###### (2) 新聞掲載

##### 1) 日経産業新聞 2016. 10. 31掲載 (添付資料参照)

「炎症を起こす酵素特定」東京医科歯科大 アレルギー治療に道

##### 2) 科学新聞 2016. 11. 18掲載 (添付資料参照)

「好塩基球が放出する蛋白分解酵素、アレルギー炎症発症に関与。世界初東京医科歯科大が解明」

## 2. PNAS 2017論文に関する情報発信

### (1) Web掲載

#### 1) 大学HPにてプレス発表

(<http://www.tmd.ac.jp/archive-tmdu/kouhou/20170117.pdf>) 2017.01.17

「希少細胞である好塩基球によるアレルギー誘導の謎が解けた！」驚くべき離れ業「トロゴサイトーシスを駆使」

#### 2) マイナビニュース (<http://news.mynavi.jp/news/2017/01/17/163/>) 等で報道。

「好塩基球がアレルギー誘導型 T 細胞を生み出す仕組みを解明 - TMDU」

### (2) 新聞掲載

日経産業新聞 2017.01.20掲載 (添付資料参照)

「アレルギー 他から奪う」東京医科歯科大 免疫細胞、働き解明

1. 佐藤貴浩：痒疹—診断の困難な症例と鑑別 マルホ皮膚科セミナー ラジオ NIKKEI 2016/8/25

2. 金田安史：加速する遺伝子治療製品の実用化とゲノム編集への対応、口頭発表、リスクコミュニケーションシンポジウム、東京、2016年7月23日、国内

### (4) 特許出願

## 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (免疫アレルギー疾患等実用化研究補助事業) 成果報告書

平成28年4月1日付け「27医研開4003号」で交付決定のありました平成28年度医療研究開発推進事業費補助金(免疫アレルギー疾患等実用化研究補助事業)の平成28年度における成果について、医療研究開発推進事業費補助金(研究者用)取扱要領第18条第1項の規定により、下記のとおり報告します。

### I. 基本情報

事業名：(日本語)免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)  
(英語)Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology (Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名：(日本語)アトピー性皮膚炎の難治性皮膚病変の病態解析と病態に基づいた革新的な核酸医薬外用療法の医師指導型臨床研究  
(英語)Analysis of the pathogenesis of refractory atopic dermatitis and a trial of clinical research of novel nucleic acid based topical therapy for atopic dermatitis.

補助事業担当者 (日本語) 東京医科歯科大学 教授 横関 博雄

所属 役職 氏名：(英語) Hiroo Yokozeki, Professor and Chairman,  
Department of Dermatology, Tokyo Medical and Dental University

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) IgE 依存性慢性アレルギー反応における好塩基球浸潤の解析

分担課題名：(英語) Mechanisms for basophil recruitment into the skin in IgE-mediated chronic allergic inflammation

補助事業分担者 (日本語) 防衛医科大学校 皮膚科学講座 教授 佐藤貴浩

所属 役職 氏名：(英語) Takahiro Satoh, Professor and Chairman, Department of Dermatology,  
National Defense Medical College

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者： 東京医科歯科大学・大学院・横関 博雄 総括研究報告を参照。

### 和文

IgE 依存性慢性アレルギー反応(IgE-mediated chronic allergic inflammation)は好塩基球依存性の皮膚反応である。好塩基球を含む CD49b 陽性骨髄細胞を TNP-IgE で授動感作した FcR $\gamma$  (-/-)マウスに移入することで確かに IgE-CAI を誘導できた。しかしこの細胞群から純度の高い好塩基球細胞を調整して (>85%) を移入したところ IgE-CAI は誘導されなかった。細胞の調整の際に CD3, B220 または NK1.1 陽性細胞をそれぞれ単独で除去しても影響をうけなかったが、c-kit 陽性細胞を除去したときのみ IgE-CAI は誘導されなくなった。このことから IgE-CAI に CD49b(+)/c-kit (+)細胞が必要であることがわかった。この細胞が未熟な好塩基球であるのか、好塩基球浸潤を可能にする新たな細胞であるのか今後検討の予定である。

### 英文

IgE-mediated chronic allergic inflammation (IgE-CAI) is a basophil-dependent immune response. Despite the fact that T cells, B cells, and natural killer (NK) cells were demonstrated to be dispensable for IgE-CAI, quite unexpectedly, wild-type CD49b(+) basophil-enriched cells that were depleted of CD3(+), B220(+), NK1.1(+), and c-kit(+) cells (basophil purity >85%) failed to induce IgE-CAI in FcR $\gamma$ (-/-) mice. While a single depletion of either CD3(+) cells, B220(+) cells or NK1.1(+) cells from the CD49b(+) basophil-enriched cells did not affect IgE-CAI in FcR $\gamma$ (-/-) mice, depletion of c-kit(+) cells resulted in almost complete abrogation of IgE-CAI. CD49b(+)/c-kit(+) cells thus seems to be essential for the basophil recruitment and development of IgE-CAI.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 6 件、国際誌 4 件)

1. Kobayashi Y, Huge J, Kubota H, Akiyama H, Chikazawa S, Satoh T, Miyake T, Uhara H, Okuyama R, Nakagawara R, Aihara M, Hamada-Sato N. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. *Allergy* 71 (5): 720-723, 2016.
2. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, nakamura T, Nakayama A, Higashino T, Naito M, Suma S, Hishida A, Satoh T, Sakurai Y, Takeda T, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N. The effects of URA1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci Rep* 6: 20148, 2016

3. Hashimoto T, Watanabe R, Satoh T. Persistent supraveneous erythematous eruption-like changes from antibiotics. J Dermatol43(9): 1093-1094, 2016.
4. Ono K, Fujimoto N, Akiyama M, Satoh T, Tajima S. Accumulation of C-reative protein in basal keratinocytes of normal skin. J Dermatol Sci 83(1): 26-33, 2016.
5. 佐藤貴浩：3 痒疹 皮膚科 研修医ノート シリーズ総編集 永井良三 編集 佐藤伸一 藤本学 診断と治療社 東京 pp278-279, 2016
6. 佐藤貴浩：好酸球増多症候群 膠原病・リウマチ・アレルギー 研修ノート 総監修 永井良三 責任編集 上坂等 診断と治療社 東京 pp513-515, 2016
7. 佐藤貴浩：皮膚—経皮感作の重要性 アレルギー疾患のすべて 日本医師会雑誌 145（特別号1）S74-S75, 2016
8. 佐藤貴浩：好塩基球と皮膚疾患 臨床検査 60(8): 842-847, 2016
9. 佐藤貴浩：特集 痒みのメカニズム IX. 痒み治療のガイドライン アレルギー・免疫 23 (9): 1252-1256, 2016
10. 佐藤貴浩：痒疹 皮膚疾患ペディア 日本医師会雑誌 145(特別号2): S68-69, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Generalized pruritus in primary sclerosing cholangitis: implications of histamine release by lysophosphatidic acid. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Karuizawa 13/ October/2016.
2. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in scabies infestation: implications of Th2 immunity and IL-31. The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Post Congress in Tokyo, Tokyo 15, October 2016.
3. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Implication of amphiregulin in basophil-dependent prurigo-like skin reactions. The 46th Annual Meeting for the European Society for Dermatological Research. Munich, Germany 8, September 2016.
4. Ishikawa T, Satoh T, Saeki K, Yokozeki H: Basophils require interaction with CD49b (+)/c-kit (+) cells through L-selectin for the induction of IgE-mediated chronic allergic inflammation. The 41st Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai 9, December, 2016
5. 佐藤貴浩：皮膚そう痒症と痒疹のかゆみ イブニングセミナー 第115回日本皮膚科学会総会 京都市 2016/6/4
6. 佐藤貴浩：痒疹ってなに 三重皮膚科専門医会学術講演会 三重市 2016/10/20

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 佐藤貴浩：痒疹—診断の困難な症例と鑑別 マルホ皮膚科セミナー ラジオ NIKKEI 2016/8/25

(4) 特許出願

なし