

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10257

研究課題名(和文)慢性特発性蕁麻疹における自己反応抗体の役割の解明

研究課題名(英文)Analyze of the role of autoreactive antibodies in chronic spontaneous urticaria

研究代表者

照井 正 (TERUI, Tadashi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30172109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性特発性蕁麻疹(CSU)患者血清中に、IgEに対する自己抗体(抗IgE抗体)や高親和性IgE受容体(Fc RI)鎖に対する自己抗体(抗鎖抗体)が検出されるが、これらの抗体の臨床的意義は明確ではない。本研究において我々はCSU患者群の方が健常群に比べ抗IgE自己抗体によるFc RI架橋能が有意に高いことから、CSUの病態には抗IgE自己抗体が関与していることを示した。オマリズマブを使用した43例の患者のデータを解析したが、抗IgE抗体や他の項目も治療効果や再発を予測する因子にはならなかった。別の治療薬であるシクロスポリンにおいて自己血清皮内テストが有効なバイオマーカーになることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性特発性蕁麻疹は難治性であり、患者の生活の質を著しく障害する。難治性の場合オマリズマブの使用を検討する。しかし高価な薬剤であり、患者に経済的な負担を強いる。本研究では抗IgE自己抗体の病態生理への関与を示したが、オマリズマブとの関係ははまだ不明である。しかし研究を継続することにより、バイオマーカーが分かり重症化しやすい患者を判定できる可能性がある。またシクロスポリンも同様に高価な薬剤であり、副作用も多い。本研究の結果によりシクロスポリンが有効な患者を予測でき、不要な治療や検査などを削減することができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the serum of patients with chronic idiopathic urticaria (CSU), autoantibodies against IgE (anti-IgE antibody) and autoantibodies against high-affinity IgE receptor (Fc RI) chain (anti-chain antibody) are detected. The clinical significance of these antibody is still unclear. We have shown that the group of CSU patient had significantly higher Fc RI cross-linking ability of anti-IgE autoantibodies than the healthy group. It suggests that anti-IgE autoantibodies plays an important role in the pathogenesis of CSU. We analyzed data from 43 CSU patients who treated with omalizumab, but anti-IgE antibodies and other factors did not predict treatment efficacy or recurrence of CSU. It has been shown that autologous serum test is an effective biomarker for cyclosporin for CSU.

研究分野：皮膚科学

キーワード：慢性特発性蕁麻疹 マスト細胞 オマリズマブ Fc RI IgE

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

慢性特発性蕁麻疹(chronic spontaneous urticarial, CSU)は、原因が不明な 6 週間以上持続する蕁麻疹であり、マスト細胞の活性化が病態の本態であるが、マスト細胞の活性化機構は解明されていない。私達は、CSU に関しては、substance P の新規受容体 MrgX2 が重症 CSU 患者のマスト細胞に高発現していることおよび substance P のみならず好酸球顆粒タンパクが皮膚マスト細胞上の MrgX2 を介して活性化することを報告した<sup>1)</sup>。一方、CSU 患者血清の 5~10% に IgE に対する自己抗体(抗 IgE 抗体)、30~45% に高親和性 IgE 受容体(FcεRI)α 鎖に対する自己抗体(抗 α 鎖抗体)が存在することが報告されているが<sup>2)</sup>、これら自己抗体によるマスト細胞活性化能は明らかにされていない。さらにこれら自己抗体のマスト細胞活性化能と臨床症状との関連性は不明である。また、自己血清を皮内に注射する Autologous Serum Skin Test (ASST)は患者の一部で陽性となることから、血清中に誘発因子が存在すると考えられている。この原因として前述の自己抗体の関与が推測されているが、ASST とこれら自己抗体の関係は不明である。抗ヒスタミン薬の治療に抵抗性である重症な CSU 患者においてオマリズマブやシクロスポリンが投与される。オマリズマブの治療反応性のバイオマーカーとして血清 IgE が高値であること<sup>3)</sup>や ASST が陰性であること<sup>4)</sup>が報告されている。しかし、シクロスポリンの治療反応性のバイオマーカーは報告されていない。

### 2. 研究の目的

CSU 患者の抗 IgE 抗体、抗 α 鎖抗体のマスト細胞活性化能と臨床的特徴の関連性およびその役割を調べることを第一の目的とした(i自己抗体の研究)。また、CSU のシクロスポリンの治療効果を予測するためのバイオマーカーを調べることを第二の目的とした(iiシクロスポリンのバイオマーカーの研究)。

### 3. 研究の方法

#### (1) 倫理的考慮

生命倫理に関しては、日本大学医学部倫理委員会および臨床研究委員会に研究倫理および臨床研究審査申請書を提出し、当委員会の承認を得ている(RK-15908-12 および RK-160112-2)。安全対策に関しては、日本大学医学部バイオセーフティ委員会の承認を受けて実施した。

#### (2) プロトコール

CSU 患者は蕁麻疹診療ガイドラインに従って診断した。CSU 患者 108 人、健常者コントロール(NC) 56 人の血清から IgG 分画を精製した。

抗ヒスタミン薬の 2 倍量の加療にて効果不十分の CSU 患者 34 名を対象とした。シクロスポリンは 3 mg/kg/day で 4 週間の投与を行った。治療前後の蕁麻疹の重症度は UAS7 を用いて評価した。治療後の UAS7 が 6 以下を効果ありとした。

いずれのプロトコールでも ASST の陽性群と陰性群の間の罹病期間、血清 IgE 値、末梢血好塩基球数、抗核抗体陽性率、抗サイログロブリン抗体陽性率、抗マイクロゾーム抗体陽性率、抗 FcεRIα 鎖自己抗体および抗 IgE 抗体自己濃度を比較した。

#### (3) 重症度 (Urticaria Activity Score 7; UAS7)

UAS7 とは患者の痒みの程度と(0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe)膨疹の数(0 = none, 1 = 1~20, 2 = 21~50, 3 = 50 以上)によるスコアを 1 日ごとに合計し(スコア: 0~6)、さらにそのスコアを 1 週間分合計したものである(スコア: 0~42)。

#### (4) 自己血清皮内テスト(ASST)

静脈血を採取し 15 分静置した後、3000 rpm で 15 分遠心分離し血清を回収した。1mL シリンジと 27G 針を用い、血清 50 μL を前腕屈側に皮内注射した。陰性コントロールとして血清注射部位から 3~5 cm 離れた部位に生理食塩水を 50 mL 皮内注射した。30 分後に判定し、膨疹の直径が陰性コントロールより 1.5 mm 以上あるものを陽性とした。

#### (5) 抗 IgE 自己抗体濃度の測定

Ab-Rapid SPiN EX を用いて、患者の血清から IgG 分画を精製した。maxisorp plate に 1 μg/mL のヒト IgE、myeloma を 100 μL 添加し、4°C で一晚静置して固相化した。洗浄液 (Tween 20 を 0.1% になるように加えた TBS) でプレートを 4 回洗浄した。非特異的な結合を防ぐため、100 μL のブロッキング液 (FBS を PBS に溶解し 10% FBS とした) を加え、室温で 1 時間ブロッキングした。洗浄液でプレートを 4 回洗浄した。PBS で 10 倍に希釈した精製 IgG 分画を 100 μL 加え、室温で 2 時間静置した。洗浄液でプレートを 4 回洗浄し、PBS で 1 万倍に希釈した horseradish peroxidase (HRP) 標識マウス抗ヒト IgG モノクローナル抗体を 100 μL 加え、室温で 1 時間反応させた。洗浄液でプレートを 4 回洗浄した後、3、3'、5、5'-tetramethylbenzidine (TMB) microwell peroxidase substrate system を用い発色させた。2N H2SO4 で反応を停止させ、Multiskan Go microplate spectrometer を用いて、450 nm の吸光度を測定した。また定量的に行うために、ヒト IgG を倍々希釈し、HRP 標識マウス抗ヒト IgG モノクローナル抗体で検出された吸光度をもとに検量曲線作成し、基準となる精製 IgG に含まれる抗 IgE 抗体濃度を ELISA で測定した。プ

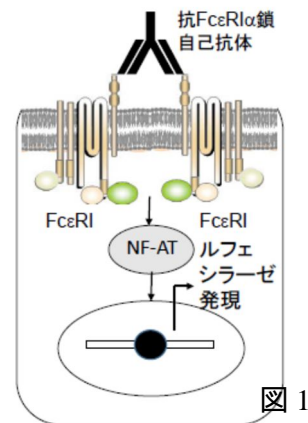
レート間の補正のため、この基準となる精製 IgG の抗 IgE 抗体で毎回検量線を作成し、検体の精製 IgG に含まれる抗 IgE 抗体濃度を算出した。

(6) 抗 FcεRIα 鎖自己抗体濃度測定

過去の報告の方法に従い精製 IgG に含まれる抗 FcεRIα 鎖自己抗体濃度を測定した。Maxisorp plates に 1 μg/mL のリコンビナント可溶性 α 鎖を 100 μL 加え、4°C で一晚静置し固相化した。固相化以降は、抗 IgE 自己抗体濃度測定と同様の方法を用いた。検量曲線はヒト化抗 FcεRIα 抗体 (clone CRA2) を用いて作成した。

(7) 抗 α 鎖抗体および抗 IgE 抗体による FcεRI の架橋能の測定(図 1)<sup>5)</sup>

IgE crosslinking-induced luciferase expression (EXiLE)法を用い、CSU 患者群と NC 群の抗 α 鎖抗体および抗 IgE 抗体による FcεRI の架橋能 (マスト細胞活性化能) を測定し、それぞれを比較した。図 1 は、改良型 EXiLE 法の原理である。ラット好塩基球白血病細胞にヒト高親和性 IgE 受容体 FcεRI と NF-AT-responsive ルシフェラーゼ reporter 遺伝子を強制発現させた細胞を用いると抗 FcεRI α 鎖自己抗体による FcεRI の架橋能を簡便かつ高感度に測定できる。抗 IgE 自己抗体の場合、IgE で感作した後、患者の精製 IgG を添加する。



(8) 統計解析

統計学的解析は、GraphPad Prism 7 (MDF, Tokyo, Japan) を使用した。2 群間の連続変数は Mann-Whitney U test、非連続変数は 2-sided Fisher's exact test を行った。p 値は、0.05 未満の場合、統計学的に有意な差があると判断した。

4. 研究成果

(1) 結果

抗 IgE 抗体濃度は、CSU 患者群の方が NC 群よりも統計学的に有意に高値だった (p < 0.0001, cutoff value: 0.558 μg/mL)。抗 IgE 抗体濃度の cutoff 値以上と未満の CSU 患者の臨床的特徴を比較すると、cutoff 値以上の患者で罹病期間が有意に長かった。抗 α 鎖抗体濃度は両者間に統計学的な有意差はなかった。EXiLE 法によるマスト細胞活性化能は CSU 患者群の抗 IgE 抗体の方が NC 群よりも統計学的に有意に高値であった (p = 0.0106、図 2)。

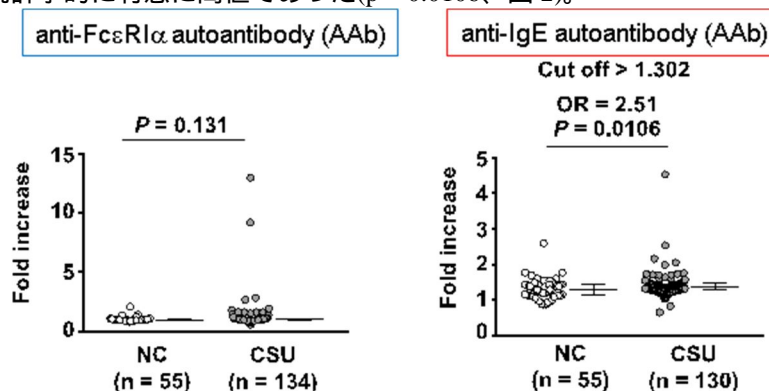


図 2 抗 α 鎖抗体と抗 IgE 抗体によるマスト細胞活性化能

CSU 患者の抗 IgE 自己抗体による FcεRI の架橋能が NC 群に比較して有意に高いことが判明した (B)。非刺激の fold increase を 1 とした。

シクロスポリン投与によって ASST 陽性群の UAS7/6 になった割合は、ASST 陰性群よりも有意に高値であった (p = 0.0048、図 3)。シクロスポリンの治療後 UAS7/6 群では治療後 UAS7 > 6 群と比較し、血清 IgE が有意に低値であった (p = 0.0003)。ROC 曲線から得られた最適なカットオフ値は 88.5 IU/mL であった。血清 IgE 値 < 88.5 群と血清 IgE 値 > 88.5 群の ASST 陽性率を比較したが、両群において有意な差はみられなかった (p = 0.727)。

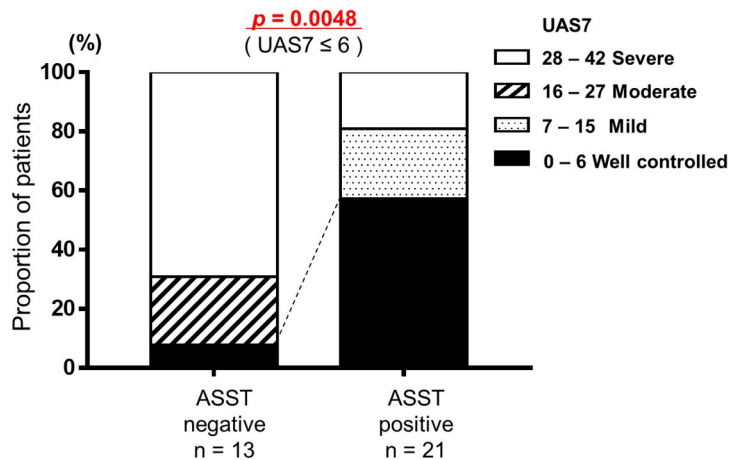


図3 ASSTの結果によるシクロスポリンの効果の違い

### (3)考察

CSU患者群の抗IgE抗体の濃度およびマスト細胞活性化能は、NC群と比較して有意に高値であったことから、CSU患者群の抗IgE抗体は、NC群と何か質的な違いがあることが示唆された。CSU患者において抗IgE抗体濃度と抗IgE鎖抗体によるマスト細胞活性化能には相関がなかったことから抗IgE抗体の一部がマスト細胞活性化能を有していることが示唆された。マスト細胞活性化能の機序としては、抗IgE抗体のエピトープの違い、avidityの違いやアイソタイプの違いなど様々な要因の結果である。

ASST陰性群よりもASST陽性群ではシクロスポリンは有効であることから、ASSTは治療を選択するバイオマーカーになると考えられる。また血清IgE値が88.5 IU/mL以下であることはシクロスポリンに反応性がありといえるASSTと血清IgE値の間に有意な関係はなかったことから独立したパラメーターであることが考えられた。今後この作用機序について検討を行う。CSUの治療においてASST陽性・血清IgE低値群はシクロスポリン、ASST陰性・血清IgE高値群はオマリズマブが勧められる<sup>3)</sup>。

### (4)結論

CSU患者群の抗IgE抗体の濃度およびマスト細胞活性化能は、NC群と比較して有意に高値であり、CSUの病態に関与していることが示唆された<sup>6)</sup>。

CSU患者においてASST陽性と血清IgE値がカットオフ値以下であることがシクロスポリンの治療効果の予測のバイオマーカーになることが新たに判明した<sup>7)</sup>。

### <参考文献>

- 1) Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, Kuroda K, Nunomura S, Hayama K, Terui T, Ra C, Okayama Y: Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticarial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 622-633.
- 2) Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M: Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 139: 1772-1781.
- 3) Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M: The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2018; 73: 705-712.
- 4) Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al: Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1059-1061 e1.
- 5) Nakamura R, Uchida Y, Higuchi M, Nakamura R, Tsuge I, Urisu A, et al: A convenient and sensitive allergy test: IgE crosslinking-induced luciferase expression in cultured mast cells. *Allergy.* 2010; 65:1266-73.
- 6) Izaki S, Toyoshima S, Endo T, Kanegae K, Nunomura S, Kashiwakura J-I, Sasaki-Sakamoto T, Nakamura R, Akiyama H, Ra C, Hayama K, Terui T, Okayama Y: Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AAbs) to induce FcεRI crosslinking, as compared to anti-FcεRIα AAbs. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 342-351.
- 7) Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M, Sugai K, Hayama K, Terui T, Okayama Y: Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int.* 2019; 68(2): 270-273.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishimura-Tagui Maho, Hayama Koremasa, Fujita Hideki, Sato Nayu, Nakamura Masashi, Yagami Akiko, Matsunaga Kayoko, Terui Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Case of anaphylaxis due to lotus root	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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） 10.1111/1346-8138.15329	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 Endo Takahiro, Toyoshima Shota, Hayama Koremasa, Terui Tadashi, Okayama Yoshimichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Patients who have anti-Fc RI nonreactive basophils do not represent patients with severe chronic spontaneous urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	6. 最初と最後の頁 824 ~ 825.e2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaip.2019.11.032	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 Niwa Yusuke, Hayama Koremasa, Tagui Tomomi, Ito Watanabe Mana, Endo Takahiro, Fujita Hideki, Terui Tadashi	4. 巻 47
2. 論文標題 Case of anaphylaxis due to carmellose sodium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e15-e17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15107	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 Izaki Satoshi, Toyoshima Shota, Endo Takahiro, Kanegae Kazuko, Nunomura Satoshi, Kashiwakura Jun-ichi, Sasaki-Sakamoto Tomomi, Nakamura Ryosuke, Akiyama Haruyo, Ra Chisei, Hayama Koremasa, Terui Tadashi, Okayama Yoshimichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Differentiation between control subjects and patients with chronic spontaneous urticaria based on the ability of anti-IgE autoantibodies (AAbs) to induce Fc RI crosslinking, as compared to anti-Fc RI AAbs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 342 ~ 351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.01.003	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 Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M, Sugai K, Hayama K, Terui T, Okayama Y	4. 巻 68
2. 論文標題 Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology international	6. 最初と最後の頁 270-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.09.006	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 葉山 惟大	4. 巻 39
2. 論文標題 慢性特発性蕁麻疹治療における生物製剤	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 181-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 岡山 吉道, 豊島 翔太, 高橋 恭子, 葉山 惟大, 吉原 重美, 斎藤 修, 照井 正	4. 巻 73
2. 論文標題 マスト細胞と炎症細胞の相互作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 遠藤 高大, 葉山 惟大, 岡山 吉道, 照井 正	4. 巻 72
2. 論文標題 重症慢性特発性蕁麻疹のシクロスポリン治療、オマリズマブ治療の効果を予測するバイオマーカーについて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 547-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 葉山 惟大	4. 巻 72
2. 論文標題 重症慢性蕁麻疹の特徴	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 642-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 葉山 惟大	4. 巻 51
2. 論文標題 皮膚科的疾患 蕁麻疹	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1452-1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 葉山 惟大	4. 巻 276
2. 論文標題 オマリズマブをどう使うか	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Derma.	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 葉山 惟大	4. 巻 25
2. 論文標題 特発性の血管性浮腫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギー・免疫	6. 最初と最後の頁 1136-1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nunomura S, Ra C, Terui T, Okayama Y	4. 巻 66S
2. 論文標題 Disulfide-linked dimerization of the FcR chain is required for positive and negative regulation of mast cell activation via Fc RI.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergology international	6. 最初と最後の頁 S41-S43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.04.010.	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18件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田杭真帆, 葉山惟大, 遠藤嵩大, 伊崎聡志, 西盛信幸, 伊東真奈, 丹羽悠介, 藤田 英樹, 照井 正
2. 発表標題 日本大学皮膚科で経験した慢性蕁麻疹患者に対するオマリズマブ使用例の臨床的検討.
3. 学会等名 第49回皮膚免疫アレルギー学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Endo T, Toyoshima S, Kanegae K, Izaki S, Nishimori N, Ito M, Sugai K, Hayama K, Okayama Y, Terui T
2. 発表標題 Identification of biomarkers for predicting the response to cyclosporine A therapy in patients with chronic spontaneous urticaria.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹羽悠介, 葉山惟大, 伊東真奈, 遠藤嵩大, 藤田英樹, 照井 正
2. 発表標題 思春期慢性蕁麻疹患者に対する抗IgE抗体療法.
3. 学会等名 第43回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 遠藤嵩大, 豊島翔太, 鐘ヶ江加寿子, 伊崎聡志, 西盛信幸, 伊東真奈, 菅井和子, 葉山惟大, 照井 正, 岡山吉道
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹患者に対するシクロスポリンの治療の効果を予測するバイオマーカーの同定
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東真奈, 遠藤嵩大, 豊島翔太, 三木寿美, 武富芳隆, 葉山惟大, 坂本朋美, 村上 誠, 照井 正, 岡山吉道
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹, アトピー性皮膚炎患者血漿を用いた脂質分子の網羅的解析.
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 皮膚アレルギー疾患における分子標的薬.
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 ガイドラインから見直す慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の重要性.
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 慢性蕁麻疹における自己免疫性機序の関与
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 蕁麻疹診療における抗体療法の現状
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 オマリズマブによる慢性特発性蕁麻疹治療の実際
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 高大, 豊島 翔太, 葉山 惟大, 西盛 信幸, 伊崎 聡志, 鐘ヶ江 加寿子, 坂本 朋美, 照井 正, 岡山 吉道,
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹(CSU)患者の抗Fc RI 鎖自己抗体によるFc RI架橋能とオマリズマブの治療効果
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 高大, 豊島 翔太, 葉山 惟大, 西盛 信幸, 伊崎 聡志, 鐘ヶ江 加寿子, 坂本 朋美, 照井 正, 岡山 吉道,
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹(CSU)患者の好塩基球におけるIgE依存性の反応性とオマリズマブの治療効果
3. 学会等名 第67回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 葉山 惟大
2. 発表標題 慢性蕁麻疹の新しい治療
3. 学会等名 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊崎聡志, 豊島翔太, 西盛信幸, 柏倉淳一, 布村聡, 藤澤大輔, 畠田優子, 葉山惟大, 藤田英樹, 羅智靖, 照井正, 岡山吉道
2. 発表標題 慢性蕁麻疹(CSU)患者における抗IgE自己抗体および抗Fc RI 鎖(鎖)自己抗体の臨床的意義(第1報)
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊崎聡志, 豊島翔太, 西盛信幸, 柏倉淳一, 布村聡, 藤澤大輔, 畠田優子, 葉山惟大, 藤田英樹, 羅智靖, 照井正, 岡山吉道
2. 発表標題 慢性蕁麻疹(CSU)患者における抗IgE自己抗体および抗Fc RI 鎖(鎖)自己抗体の臨床的意義(第2報)
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤嵩大, 豊島翔太, 伊崎聡志, 西盛信幸, 藤澤大輔, 畠田優子, 葉山惟大, 藤田英樹, 羅智靖, 照井正, 岡山吉道
2. 発表標題 慢性蕁麻疹患者と健常人の好塩基球における抗Fc RI 鎖抗体(CRA1)と抗IgE抗体刺激による反応性の比較
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡山吉道, 豊島翔太, 伊崎聡志, 藤澤大輔, 鐘ヶ江加寿子, 坂本朋美, 小野芳啓, 中村亮介, 西盛信幸, 遠藤嵩大, 照井正, 羅智靖
2. 発表標題 慢性特発性蕁麻疹(CSU)におけるマスト細胞の活性化機構
3. 学会等名 第66回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Izaki, Koremasa Hayama, Satoshi Nunomura, Daisuke Fujisawa, Yuko Hatada, Hideki Fujita, Chisei Ra, Yoshimichi Okayama, Tadashi Terui
2. 発表標題 Correlation between autologous serum skin test and levels of autoantibodies to Fc RI on mast cell in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria
3. 学会等名 Society for Investigative Dermatology 76th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	葉山 惟大  (HAYAMA Kormesa)  (40647187)	日本大学・医学部・助教    (32665)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	岡山 吉道  (OKAYAMA Yoshiichi)  (80292605)	日本大学・医学部・准教授     (32665)	