

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08298

研究課題名(和文) 血管内皮細胞培養シートを用いた蕁麻疹モデルの構築と血液凝固因子の役割の解明

研究課題名(英文) Study of urticaria with cultured endothelial cell sheet model and blood coagulation factors of blood coagulation factors

研究代表者

秀 道広 (HIDE, Michihiro)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：50284188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：蕁麻疹の病態を解明するため、電気的な交流インピーダンスセンサーと血管内細胞培養シートを組み合わせた血管透過性評価システムを構築し、ヒスタミンと相乗的に作用して血管透過性を亢進させる自然免疫活性化物質および各種サイトカインを同定した。また、ヒスタミンは直接血管に働いて透過性を亢進させる他、血液凝固系および補体系を介してマスト細胞を脱顆粒させる機序を明らかにした。さらに、培養血管内皮細胞シートにヒト血漿、好塩基球および単球を共培養するin vitro蕁麻疹モデルを構築し、単球がヒスタミン非依存性に組織因子を発現して血液凝固系を駆動し得ることを証明した。また、これらの反応を数理モデルで再現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

蕁麻疹はヒト、ウマ、チンパンジーなどのごく限られた哺乳動物に見られる疾患で、その約3/4は、明らかな原因、誘因なく症状出現を繰り返す特発性の蕁麻疹である。その約半数は抗ヒスタミン薬が奏効するが、半数近くは効果不十分で、たとえ効果があった場合でも薬剤治療を中止すると再び症状が現れるためにその社会的負担は極めて大きい。本研究は、蕁麻疹の病態解明のためのin vitroモデルを構築し、その病態にこれまでほとんど注目されてこなかった血液凝固と補体の経路が重要であることを証明し、抗ヒスタミン薬が無効な症例がある理由、またそれらの症例を含む蕁麻疹に対する新たな治療標的を示した。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pathogenesis of urticaria, we developed vascular permeability assessment system with electric impedance sensor and cultured vascular endothelial cell sheet. Using this system, we identified agonists on the innate immune system and cytokines that synergistically increase vascular permeability with histamine. We have demonstrated that histamine increase vascular permeability not only by directly acting on vasculatures, but also by inducing mast cell degranulation via blood coagulation- and complement-system. Moreover, we developed an in vitro model of urticaria which consists of cultured vascular endothelial cell sheet, basophils and monocytes in the presence of human plasma. By this system, we demonstrated that monocytes may trigger the blood coagulation system by expressing tissue factor on their surface in histamine-independent manner. Finally, we succeeded in developing urticaria by a mathematical formula in silico.

研究分野：皮膚科学

キーワード：蕁麻疹 血管内皮細胞 ヒスタミン 血液凝固 血管透過性 数理モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

蕁麻疹は、皮膚マスト細胞の脱顆粒により症状が発現し、その背景には I 型アレルギーの他、感染、疲労・ストレス、非ステロイド系消炎鎮痛薬等の様々な因子が関与し得る。このうち、発症後 1 か月以上経過した特発性の慢性蕁麻疹はその後長く症状の出没が続くことが多く、半数近くの症例はヒスタミン H1 受容体拮抗薬(抗ヒスタミン薬)に抵抗し、年余に亘り症状が続く例が多い。これらの症例には抗ロイコトリエン薬を初めとする各種補助的治療薬、ステロイド、シクロスポリンなどの免疫抑制的治療薬が追加されるが、近年、慢性蕁麻疹を含むほぼすべての蕁麻疹の病型に対するオマリズマブ(抗 IgE 抗体)の効果が報告され、蕁麻疹の病態における IgE 抗体の役割が示唆されている。しかしながら、薬物治療によりいったん症状が消失しても内服を止めると速やかに症状が現れる例が多く、患者からは原因究明を求められることが多い。さらに、未だ慢性蕁麻疹の疾患モデルマウスが存在せず、膨疹を形成する反応の開始から皮膚マスト細胞の活性化、さらに血管透過性亢進とその終息にいたる一連の機序は分子レベルで解明されていない。一方、近年申請者らは慢性蕁麻疹患者の血液凝固能が亢進していることを見だし、一部の難治性蕁麻疹における抗凝固薬の有効性を報告した。しかし、申請者の予備的検討では皮膚マスト細胞を単独で活性化する血液凝固因子はなく、慢性蕁麻疹には血栓症を初めとする血液凝固による疾患の合併が多いという臨床的事実もない。これらの知見は、慢性蕁麻疹の病態に血液凝固系が関与するものの、蕁麻疹出現には血液凝固そのものは重要ではなく、血液凝固経路におけるいずれかの因子が何らかの他の反応を介して皮膚マスト細胞の活性化またはその反応を修飾することを強く示唆する。

蕁麻疹の皮疹形成の面では、びまん性に分布した皮膚マスト細胞が一斉にヒスタミンを遊離して浮腫が出現するのであれば臨床的に多く観察される環状、円形の膨疹の形やその経時的な拡大は説明できない。また、慢性蕁麻疹は膨疹出現の直接的原因は不明である一方、刺激誘発型の蕁麻疹に比べて抗ヒスタミン薬が奏効しやすい。このことは、慢性蕁麻疹における膨疹形成はマスト細胞から一斉にヒスタミンが遊離されるのではなく、一つのマスト細胞の脱顆粒反応が次々と伝播していくと考えたと説明しやすい。活性化された凝固因子はプロテアーゼ活性を持ち、血液凝固以外の種々の炎症にも関与することから、血管外組織に漏出して皮膚マスト細胞を活性化し、本格的なヒスタミン遊離を起こす可能性が高い。さらに、この反応はマスト細胞から放出された ATP に由来するアデノシンにより抑制され、これらは経時的に拡大、消失する蕁麻疹の皮膚症状(膨疹)に良く当てはまる。しかしながら、局所的に生じた血液凝固反応がいかんして皮膚マスト細胞を活性化するのか、また皮膚マスト細胞の活性化が近傍の血管内皮細胞に及ぼす影響を与えるかは大きなブラックボックスのままであった。

2. 研究の目的

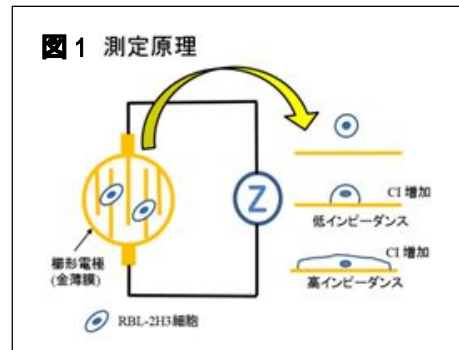
これらの背景を踏まえ、本研究ではまず蕁麻疹の病態をリアルタイムに評価、解析するための交流インピーダンスセンサー、血管内皮細胞培養シート、血漿、血球、皮膚マスト細胞より構成される膨疹形成モデルを構築し、ヒスタミンと相乗的に作用してマスト細胞の脱顆粒と血管透過性亢進を起こす活性物質とその分子機構を *in vitro* で解明することを目的とした。なお、これまでの蕁麻疹研究の多くは、*in vitro* でマスト細胞を活性化する機序の解明や蕁麻疹患者において起きている生体現象の観察であり、本研究の様な血管透過性の亢進を *in vitro* で評価し、かつそこに血液成分とマスト細胞が存在する *ex vivo* モデルを用いた研究は例を見ない。

3. 研究の方法

本研究は次の 4 つの方法により行った。

(1) インピーダンスセンサーを用いた蕁麻疹の *in vitro* モデルの構築

インピーダンスとは、交流電流が離れた電極の間を流れる際に生じる抵抗で、電極周囲の物性により規定される。図1に示すごとく、櫛形電極の上に細胞を培養すると、細胞の電気的絶縁性のためにインピーダンスが増加し、その細胞を刺激して電極への付着面積が拡大するとさらにインピーダンスが増加(ΔCI)する。申請者は、ラットマスト細胞株(RBL-2H3 cell)を様々な濃度の抗原で刺激した際の細胞応答をインピーダンスセンサーで解析すると、細胞が抗原濃度依存性に反応する時間経過を検出できることを見いだしていた。そこで本研究では、これを培養血管内皮細胞に応用し、細胞間隙の開大を ΔCI 値の低下として検出した。



(2) 血管内組織因子発現をもたらすヒスタミン補助因子の解析

ヒスタミンは単独で血管内皮細胞に添加してもほとんど変化をもたらさないが、Lipopolysaccharide(LPS)またはLPSにより活性化されるその他のToll-like受容体(TLR)4アゴニストとともに添加すると著しい相乗効果により組織因子発現を誘導し、さらにヒト血漿が存在すると外因系血液凝固反を駆動する。また、蕁麻疹は各種感染や基礎疾患に伴って発症、増悪する。そこで、LPSおよびヒスタミンの作用が血管内皮細胞のTLR4およびヒスタミンH1受容体の細胞内シグナル伝達分子であるMyd88およびフォスホリパーゼC(PLC)を介したものであることを確認するため、各細胞内情報伝達系の阻害薬処理および直接活性化の効果を検証するとともに、各々の受容体を活性化するサイトカインの影響を検討した。組織因子の発現については、定量的PCRによりmRNAを、FACS解析により細胞表面蛋白の発現量を定量することにより評価した。

(3) 活性化凝固因子による皮膚マスト細胞活性化機序の解明

ヒト皮膚マスト細胞が血液凝固反応の結果脱顆粒を起こす機序を解明するため、培養血管内皮細胞を皮膚マスト細胞およびヒト血漿存在下でヒスタミンとLPSにより刺激し、皮膚マスト細胞が脱顆粒する条件を探索した。また、C3a、C5a、プロテアーゼ、および各種神経ペプチドによる刺激効果について検討した。実験に用いる血管内皮細胞としては、入手が容易なヒト臍帯血由来血管内皮細胞(HUVEC)を用い、皮膚マスト細胞には当科でほぼ定期的に切除される神経線維腫組織から培養したものをを用いた。

(4) 末梢血液細胞の組織因子発現と血液凝固反応駆動活性の解析

血管内皮細胞に発現する組織因子以外の機序による血液凝固反応の駆動経路を探索するため、末梢血液中の細胞における組織因子の発現について、HUVECと同様の方法により解析し、慢性蕁麻疹患者における発現の程度を検討した。また、マスト細胞の活性化についてヒスタミンの濃度依存性の活性化と抑制の2つの方程式を組み合わせることで蕁麻疹における膨疹形成の過程を*in silico*で表現するモデルを検討した。

4. 研究成果

(1) インピーダンスセンサーを用いた蕁麻疹の *in vitro* モデルの構築

iCELLigene社製のインピーダンスセンサーを元に、櫛形電極の上にHUVECを培養し、そこに各種血液凝固因子、好塩基球および各種血球を添加して培養し、各種刺激により血管内皮細胞が

起こす細胞収縮をリアルタイムに計測する系を確立した。

(2) 血管内組織因子発現をもたらすヒスタミン補助因子の解析

血管内皮細胞における組織因子は、ヒスタミン、LPS の他に VEGF, TNF, IL-1 によっても誘導されるが、ヒスタミンと VEGF、LPS と TNF, IL-1 の組み合わせは各々相加的であるのに対し、ヒスタミンまたは VEGF と、LPS、TNF, IL-1 のいずれかの組み合わせは相乗的な効果が得られることが判明した。細胞内では、ヒスタミン H1 受容体と VEGF 受容体は Gq-PLC-PKC を、LPS, TNF, IL-1 は NF- κ B を介して核内に情報を伝達するため、非特異的 PKC 活性化薬の PMA および NF- κ B 阻害薬の BAY11-7082 により

細胞を処理して組織因子発現への効果を確認したところ、PMA はヒスタミンおよび VEGF の作用を代替し、BAY11-7082 は LPS, TNF および IL-1 の作用を阻害し、血管内皮細胞はこれらの 2 つの細胞内伝達経路を介して組織因子発現が誘導されることが明らかになった (図 2)。また、血管内皮細胞をヒスタミンおよび LPS により刺激すると刺激数分後から 1 時間程度の間組織因子の mRNA 発現が起こり、組織因子の発現が蕁麻疹における一過性の膨疹の出現を制御していることが示唆された。

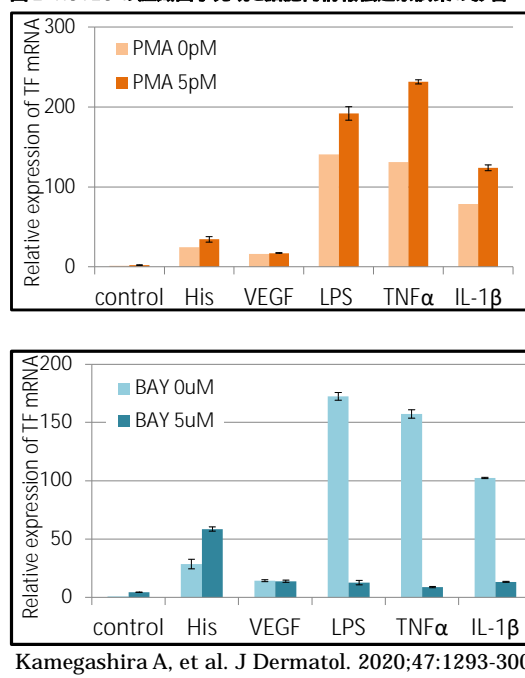
(3) 活性化凝固因子による皮膚マスト細胞活性化機序の解明

皮膚マスト細胞には、これまでの報告通り蛋白分解酵素活性化受容体 (Protease activating receptor: PAR) - 1 が発現していることを確認したが、皮膚マスト細胞を各種活性化血液凝固因子および PAR-1 アゴニストに作用させてもヒスタミン遊離は起こらなかった。そこで、血液凝固因子の補体成分に対する活性を検討したところ、血液凝固系の第 X、II 因子および線溶系のプラスミンが補体第 5 因子 (C5) を分解して C5a を産生し、C5a 受容体を活性化することで皮膚マスト細胞と好塩基球からヒスタミン遊離を起こすことが明らかになった。この活性化は C5a 受容体拮抗薬 (W54011) および蛋白分解酵素であるナファモスタットにより完全に阻害され、C5 が分解されて C5a を生じ、皮膚マスト細胞および末梢血中の好塩基球を活性化することが証明された。

(4) 末梢血液細胞の組織因子発現と血液凝固反応駆動活性の解析

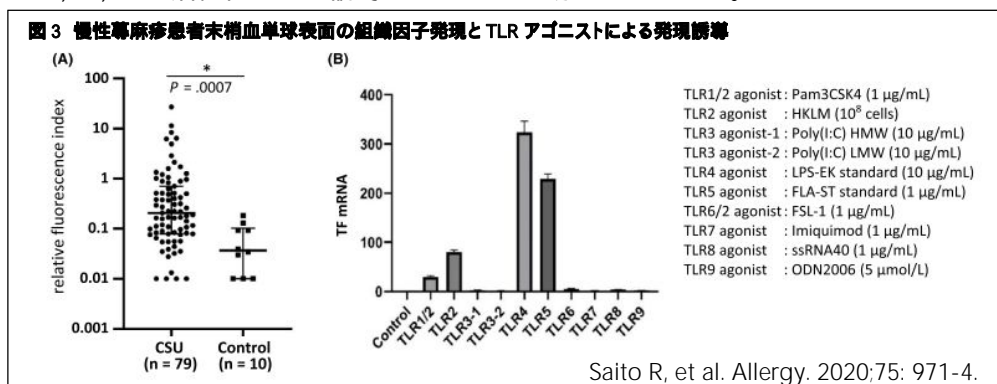
蕁麻疹患者末梢血白血球表面を解析したところ、単球表面に組織因子が発現し、特に慢性蕁麻疹では健康人に比べて有意な発現上昇が確認された。さらにこの発現はヒスタミン曝露に非依存性で、TLR1/2, 4, 5 の活性化により誘導されることが明らかになった。

図 2 HUVEC の組織因子発現と細胞内情報伝達系試薬の影響



Kamegashira A, et al. J Dermatol. 2020;47:1293-300

図 3 慢性蕁麻疹患者末梢血単球表面の組織因子発現と TLR アゴニストによる発現誘導



Saito R, et al. Allergy. 2020;75: 971-4.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計41件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Kato N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M, Hide M, Fujita Y, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Murota H, Yamamoto-Hanada K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1053-1101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15090. Epub 2019 Oct 9.	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 Kolkhir P, Bonnekoh H, Kocaturk E, Hide M, Metz M, Sanchez-Borges M, Krause K, Maurer M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Allergy Organ J	6. 最初と最後の頁 100-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.waojou.2020.100107.	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 該当する
1. 著者名 Moriwaki M, Iwamoto K, Ishii K, Takahagi S, Hide M	4. 巻 46
2. 論文標題 Case of anaphylaxis to lansoprazole confirmed by histamine release test and oral provocation test	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e124-e125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.14628.	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 Yanase Y, Yoshizaki K, Kimura K, Kawaguchi T, Hide M, Uno S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of SPR imaging-impedance sensor for multi-parametric living cell analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 pii:E2067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s19092067.	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 Kotachi M, Takahagi S, Ishii K, Hanaoka K, Tanaka A, Hide M	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of millet allergy that developed into wheat-induced anaphylaxis by cross-reaction between millet and wheat antigens[Epub ahead of print]	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	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) 10.1016/j.alit.2019.12.011	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 Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H	4. 巻 68
2. 論文標題 Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 59-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14502	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 Yamaga S, Yanase Y, Ishii K, Ohshimo S, Shime N, Hide M.	4. 巻 69
2. 論文標題 Decreased intracellular histamine concentration and basophil activation in anaphylaxis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 78-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.05.009.	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 Hide M, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H.	4. 巻 94
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with itching due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: a 12-month, multicenter, open-label clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 339-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.05.008.	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 Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, et al.	4. 巻 144
2. 論文標題 HLA-DQ and RBF0X1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Aller Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1354-1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.06.034.	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 Michihiro Hide, Takamasa Suzuki, Ayaka Tanaka, Hiroshi Aoki	4. 巻 2
2. 論文標題 Efficacy of increased dose of rupatadine up to 20 mg on itching in Japanese patients due to chronic spontaneous urticaria, dermatitis, or pruritus: A post hoc analysis of phase III clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12072	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 Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y	4. 巻 69
2. 論文標題 Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 268-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.08.012.	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 該当する

1. 著者名 Takahagi S, Okamoto M, Ishii K, Tanaka A, Yanase Y, Hide M	4. 巻 69
2. 論文標題 High histamine concentrations in human sweat in association with type I allergy to the semi-purified sweat antigen.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 307-309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.08.011.	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 Kawai M, Kondo Y, Nakajima Y, Tsuge I, Yoshikawa T, Yagam A, Aihara M, Ikezawa Z, Ohya Y, Kitabayashi T, Saito H, Shibata R, Naito T, Harada S, Hide M, Matsunaga K, Miyasaka K, Akasawa A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Change in the characteristics of patients with latex allergy from 1999 to 2014	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fujita Medical Journal	6. 最初と最後の頁 66-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20407/fmj.2019-013	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 Takahagi S, Kamegashira A, Inomata N, Fukunaga A, Nakahara T, Hayama K, Hide M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Real-world clinical practice of chronic inducible urticaria and urticaria due to type I allergy or intolerance in Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 150-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12081	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 Takahagi S, Kamegashira A, Fukunaga A, Inomata N, Nakahara T, Hayama K, Hide M.	4. 巻 69
2. 論文標題 Real-world clinical practices for spontaneous urticaria and angioedema in Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 300-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.10.003.	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 Hanaoka K, Takahagi S, Ishii K, Nakano M, Chinuki Y, Tanaka A, Yanase Y, Hide M.	4. 巻 69
2. 論文標題 Type-I-hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to Gadus chalcogrammus roe.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 253-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.09.007	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 Fukunaga A, Oda Y, Washio K, Omori T, Kakei Y, Hide M, Nishigori C.	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of switching to bilastine, a histamine H1 receptor antagonist, in patients with chronic spontaneous urticaria (H1-SWITCH): study protocol for a randomized controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trials	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-019-3878-2.	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 Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Yagami A, Matsunaga K, Oda Y, Fukunaga A, Adachi A, Hiragun M, Hide M, Morita E	4. 巻 8
2. 論文標題 Long-term dynamics of omega-5 gliadin-specific IgE levels in patients with adult-onset wheat allergy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract.	6. 最初と最後の頁 1149-1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2019.10.008.	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 Seriri Lee, Yanase Y, Takahagi S, Hide M	4. 巻 16
2. 論文標題 A Single Reaction-Diffusion Equation for the Multifarious Eruptions of Urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plos Computor	6. 最初と最後の頁 e1007590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1007590.	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 岡本真由美、秀 道広	4. 巻 39
2. 論文標題 皮膚科領域のアレルギー検査Up-to-date	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 22-25
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 秀 道広	4. 巻 124
2. 論文標題 蕁麻疹	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 1924-1927
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 秀 道広	4. 巻 17
2. 論文標題 ルバタジンフマル酸塩の開発時臨床試験から	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 皮膚アレルギーフロンティア	6. 最初と最後の頁 129-132
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 秀 道広	4. 巻 68
2. 論文標題 国内外の蕁麻疹診療ガイドラインupdate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 1200-1205
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 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 秀 道広	4. 巻 39
2. 論文標題 今月のことば 蕁麻疹診療における新しい時代の幕開け	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 349
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 秀 道広	4. 巻 -
2. 論文標題 序	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 じんましん 病型別治療ガイド	6. 最初と最後の頁 3
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 秀 道広	4. 巻 41
2. 論文標題 私の視点 Delayed dermographiic urticaria ~皮膚の反応閾値の変動により現れる蕁麻疹?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 皮膚病診療	6. 最初と最後の頁 787
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 秀 道広	4. 巻 97
2. 論文標題 蕁麻疹	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨牀と研究	6. 最初と最後の頁 297-302
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 Yanase Yuhki, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 191 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.09.003	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 Horiuchi Takahiko, Hide Michihiro, Yamashita Kouhei, Ohsawa Isao	4. 巻 1
2. 論文標題 The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema-A systematic review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 126 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12029	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 Matsuo Yoshimi, Yanase Yuhki, Irifuku Reiko, Ishii Kaori, Kawaguchi Tomoko, Takahagi Shunsuke, Hide Izumi, Hide Michihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 The role of adenosine for IgE receptor-dependent degranulation of human peripheral basophils and skin mast cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 524 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.03.007	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 Takahagi Shunsuke, Tanaka Akio, Hide Michihiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Sweat allergy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 435 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.07.002	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 Yanase Yuhki, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Role of TF-Triggered Activation of the Coagulation Cascade in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Treatment Options in Allergy	6. 最初と最後の頁 383 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40521-018-0183-3	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 Hide Michihiro, Igarashi Atsuyuki, Yagami Akiko, Chinuki Yuko, Inomata Naoko, Fukunaga Atsushi, Kaiser Guenther, Wang Junyi, Matsushima Soichiro, Greenberg Steven, Khalil Sam	4. 巻 67
2. 論文標題 Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 243 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2017.10.001	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 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13397	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 該当する

1. 著者名 Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Purun E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1575 ~ 1596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13384	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 該当する

1. 著者名 Itakura Asako, Tani Yumiko, Kaneko Naoko, Hide Michihiro	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 963 ~ 970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14502	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 Hide Michihiro, Suzuki Takamasa, Tanaka Ayaka, Aoki Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Efficacy and safety of rupatadine in Japanese adult and adolescent patients with chronic spontaneous urticaria: A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.06.002	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 Moriwaki Masaya, Iwamoto Kazumasa, Niitsu Yoshie, Matsushima Ayako, Yanase Yuhki, Hisatsune Junzo, Sugai Motoyuki, Hide Michihiro	4. 巻 74
2. 論文標題 Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1 secretion via TLR9	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 560 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13622	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 Matsuo Yoshimi, Yanase Yuhki, Irifuku Reiko, Takahagi Shunsuke, Mihara Shoji, Ishii Kaori, Kawaguchi Tomoko, Tanaka Akio, Iwamoto Kazumasa, Watanuki Haruka, Furuta Kazuyuki, Tanaka Satoshi, Inoue Asuka, Aoki Junken, Hide Michihiro	4. 巻 73
2. 論文標題 Neuromedin U directly induces degranulation of skin mast cells, presumably via MRGPRX2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2256 ~ 2260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13555	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 Yanase Yuhki, Matsuo Yoshimi, Kawaguchi Tomoko, Ishii Kaori, Tanaka Akio, Iwamoto Kazumasa, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Activation of Human Peripheral Basophils in Response to High IgE Antibody Concentrations without Antigens	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 45 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20010045	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 秀 道広、福永 淳、前原潤一、江藤和範	4. 巻 67
2. 論文標題 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第 相被盲検試験	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 139-147
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 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17件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Michihiro Hide
2. 発表標題 Wheals but no urticaria-Angioedema but no wheals? How not to miss autoinflammatory diseases and Bradykinin-mediated angioedema ? and how to treat them?
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michihiro Hide
2. 発表標題 Classification and management of cholinergic urticaria
3. 学会等名 2nd GA(2)LEN UCARE Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 違和感が拓いた蕁麻疹の病態理解
3. 学会等名 第35回日本臨床皮膚科医会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 蕁麻疹診療ガイドライン2018の目指すもの
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 秀 道広
2. 発表標題 自己免疫性蕁麻疹から数理モデル解析への道のり～気づきを可視化する皮膚科学の楽しさ～
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 秀 道広
2. 発表標題 治療薬から照らし出される蕁麻疹における免疫、血液、神経の協奏
3. 学会等名 第68回アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 New treatments for hereditary angioedema
3. 学会等名 第68回アレルギー学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 蕁麻疹の正しい治療
3. 学会等名 2019年度 日本皮膚科学会講習会選択（夏）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 蕁麻疹治療におけるオマリズマブの選択と治療目標
3. 学会等名 日本皮膚科学会東京支部総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 いまさら聞けない蕁麻疹診療 ～問題解決のための病型診断から専門医のための治療TIPsまで～
3. 学会等名 第6回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 皮膚を透して見るヒスタミンの役割と法則
3. 学会等名 第22回日本ヒスタミン学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hide Michihiro
2. 発表標題 Key procedures for the management of chronic urticaria and new insights for the pathogenesis of spontaneous urticaria.
3. 学会等名 70th Annual Autumn Meeting of Korean Dermatological Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hide Michihiro
2. 発表標題 Non-IgE mediated mechanisms of mast cell activation in the pathogenesis of urticaria
3. 学会等名 4th GA2LEN Global Urticaria Forum, What causes chronic urticaria? (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 皮膚科学の時空と未来
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 国内外の蕁麻疹診療ガイドラインupdate
3. 学会等名 第67回アレルギー学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 皮疹から見る蕁麻疹の種類と治療方針
3. 学会等名 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秀 道広、Mette Deleuran、藤田 浩之、有馬 和彦、Marius Ardeleanu
2. 発表標題 成人アトピー性皮膚炎患者に対するDupilumabの国際共同第 相試験（長期非盲検試験）：安全性・有効性の52週までの中間解析
3. 学会等名 第48回日本皮膚免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 Makiko Hiragun, Shunsuke Takahagi, Michihiro Hide	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature, Switzerland	5. 総ページ数 318
3. 書名 Pediatric Allergy: Recurrent Wheals When He Exercised	

1. 著者名 Hide M, Takahagi S, Hiragun T	4. 発行年 2019年
2. 出版社 MCGRAW-HILL EDUCATION	5. 総ページ数 1866
3. 書名 Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed.: 41.Urticaria and Angioedema	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 228
3. 書名 最新キーワードで読み解くAll About皮膚科学：改訂蕁麻疹ガイドライン	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 260
3. 書名 医学のあゆみBOOKS トータルアプローチ アレルギー診療重要基礎知識40：26.蕁麻疹・血管性浮腫の診断と治療	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1344
3. 書名 治療薬Up-To-Date 2020：47 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日経メディカル開発	5. 総ページ数 646
3. 書名 標準皮膚科学 第11版：第15章 蕁麻疹、痒疹、皮膚そう痒症 A蕁麻疹	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1088
3. 書名 診療ガイドラインUP-TO-DATE2020-2021: 蕁麻疹診療ガイドライン2018	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南々社	5. 総ページ数 482
3. 書名 迷ったときの医者選び 診療科編 広島: 皮膚科の最新診断・治療の動向	

1. 著者名 森桶 聡/秀 道広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日経メディカル	5. 総ページ数 728
3. 書名 今日の診療のためにガイドライン外来診療2020	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 凝固・線溶系と補体を介したマスト細胞および好塩基球の活性化の制御並びにその医薬用途	発明者 秀 道広、柳瀬雄輝	権利者 国立大学法人広島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-129777	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	高萩 俊輔 (TAKAHAGI Shunsuke) (40448246)	広島大学・病院(医)・講師 (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------