

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08797

研究課題名(和文) SLEモデルマウスにおける炎症性単球の病態への関与の解明

研究課題名(英文) Investigation of the pathophysiologic role of inflammatory monocytes in systemic lupus erythematosus

研究代表者

宮川 史 (Miyagawa, Fumi)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00346024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々はSLEモデルマウスを用いて、自己抗体産生と糸球体腎炎発症が各々IRF7/I型IFN経路とNF- $\kappa$ B経路により互いに独立して制御されていることを報告した。本研究では両経路を制御しているIRF8に着目した。IRF8欠損マウスでは抗体産生も腎炎も起こらず、野生型およびIRF7欠損マウスで誘導される炎症性単球もみられなかった。我々はSLEでは、炎症性単球由来のI型IFNが抗体産生に、炎症性単球からの炎症性サイトカインが臓器障害の発症に関与していることを示した。さらに炎症性単球の移入実験により、炎症性単球は組織中で樹状細胞に分化し、dsDNAを認識して炎症性サイトカインを産生することも示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、炎症性単球および、炎症性単球が変化した樹状細胞がSLEの病態形成に関与していることを初めて明らかにした。また自己抗体の産生はI型IFN経路、臓器障害はNF- $\kappa$ B経路という異なるシグナル経路で制御されている可能性を示した。SLEは増悪と寛解を繰り返す自己免疫疾患で、慢性に経過し標的臓器は多岐にわたる。現在SLEに対する治療は、副作用の強いステロイド内服や免疫抑制剤が主体であり、さらなる治療法の進歩が望まれている。本研究の成果により、炎症性単球やNF- $\kappa$ B経路を標的にした新規治療法を確立できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Using a mouse model of SLE, we recently demonstrated that type I IFN pathway leads to autoantibody production whereas NF- $\kappa$ B activation is sufficient for the development of glomerulonephritis. Here we studied the role of IRF8 and saw that IRF8-deficient mice failed to develop either glomerulonephritis or autoantibody production. Inflammatory monocytes migrate to the peritoneal cavity in WT and IRF7-deficient mice but not in IRF8-deficient mice, and there they produce both type I IFN and proinflammatory cytokines in WT mice, while in IRF7-deficient mice they only produce proinflammatory cytokines. Furthermore, inflammatory monocytes differentiate into dendritic cells which are capable of producing proinflammatory cytokines in response to dsDNA. Collectively, type I IFN produced from inflammatory monocytes/monocyte-derived dendritic cells might be essential for autoantibody production whereas proinflammatory cytokines produced from them might mediate tissue damages in this model.

研究分野：皮膚免疫学

キーワード：全身性エリテマトーデス インターフェロン制御因子 炎症性単球 I型インターフェロン経路 NF- $\kappa$ B経路

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 全身性エリテマトーデス (SLE) と I 型インターフェロン (IFN)

SLE は古典的な全身性の自己免疫疾患で、自己の細胞の核抗原に対する免疫寛容が破綻し、自己抗体 (抗核抗体) が産生されるのが特徴である。その結果形成された免疫複合体が組織に沈着し、組織障害を引き起こすことで発症すると考えられている。SLE 患者では血清中の I 型 IFN および末梢血単核球の IFN stimulated genes の発現が上昇していること、I 型 IFN 受容体 $\alpha$ 鎖欠損マウスは SLE を発症しないことなどが報告されていることから、SLE の発症には I 型 IFN が重要な役割を果たしていると考えられている。

### (2) SLE の疾患感受性遺伝子としてのインターフェロン制御因子 (IRF)

I 型 IFN の転写制御に中心的な役割を担っている転写因子に IRF がある。実際 SLE における I 型 IFN の重要性を反映して、9 個の IRF family 転写因子のうち、IRF5、IRF7、IRF8 の遺伝子多型が SLE の発症と深く関わっていることが報告されている。このうち IRF7、IRF8 については具体的にどのように SLE の発症に関与しているかはあまり分かっていなかった。

### (3) SLE における IRF7 の役割

そこで我々はプリスタン誘発性 SLE モデルマウスを用いて、IRF7 が SLE に果たす役割について検討した。まず IRF7 欠損マウスにプリスタンを投与することで SLE の誘発を試みたところ、野生型マウスと同程度に糸球体腎炎が誘発されたが、血清中の自己抗体は検出されず、自己抗体の産生と糸球体腎炎の発症の間に解離がみられた。野生型マウスでは IFN-stimulated genes の発現の上昇が認められたが、IRF7 欠損マウスでは認められなかった。一方、NF- $\kappa$ B target genes の発現は、野生型マウスと IRF7 欠損マウスで同程度に認められたことより、inflammation に中心的な役割を果たす NF- $\kappa$ B 経路の活性化は、IFN 経路とは無関係に起こっており、臓器障害に関与している可能性が示唆された。これを検証するために、IRF7 欠損マウスに NF- $\kappa$ B 阻害剤を投与した上で、プリスタンを投与したところ、糸球体腎炎の発症は抑制された。以上の結果より、我々は自己抗体の産生には IRF7/I 型 IFN 経路が、臓器障害には NF- $\kappa$ B 経路が関与していることを提唱した<sup>1)</sup>。

## 2. 研究の目的

上述のように我々は SLE モデルマウスを用いて、自己抗体産生と糸球体腎炎発症が各々 IRF7/I 型 IFN 経路と NF- $\kappa$ B 経路により互いに独立して制御されていることを報告した。本研究ではその機序をさらに詳しくしらべるために、両経路を制御している IRF8 に着目した。IRF8 欠損マウスにプリスタンを投与したところ、自己抗体の産生も臓器障害もみられないことが明らかとなった。さらに野生型および IRF7 欠損マウスではプリスタン投与により炎症性単球が誘導されるが、IRF8 欠損マウスでは誘導されないことも明らかとなった。本研究では、炎症性単球が SLE の病態にどう関わっているかを解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

野生型マウス、IRF7 欠損マウス、IRF8 欠損マウスにプリスタン (TMPD) の腹腔内投与を行った。臨床症状を解析するために、プリスタン投与 10 ヶ月後に、3 系統のマウスの尿、血清、腎臓を採取した。腎臓の程度を定量する目的で、尿検査を施行し、腎臓の病理組織検査および蛍光抗体直接法を施行した。自己抗体の産生の有無はプリスタン投与 10 ヶ月後の血清を用いて検討

した。3系統のマウスの血清を、Hep-2細胞を用いた蛍光抗体間接法でスクリーニング的に抗核抗体の産生の有無をしらべ、さらに抗核抗体、抗RNP抗体、抗dsDNA抗体の有無をELISA法を用いて検討した。I型IFNの産生の有無は、プリスタン投与2週間後に採取したperitoneal exudate cellよりRNAを抽出後real-time PCRを施行し、IFN-stimulated genesの発現をみることで確認した。NF- $\kappa$ B target genesの発現については、プリスタン投与2週間後に採取した血清を用いたELISA法によりTNF- $\alpha$ 、IL-6の産生の有無を検討した。さらにperitoneal exudate cellをdsDNAで刺激し細胞内染色を行いTNF- $\alpha$ 、IL-6の産生をflow cytometryで確認した。アポトーシスの制御異常があるかどうかについては、プリスタン投与2週間後に採取したperitoneal exudate cellを抗active-caspase 3抗体、抗Annexin V抗体/PIで染色し、flow cytometerで解析することで検討した。またin vitroの実験系でも同様の実験を行い、3系統のマウスより分離した新鮮なperitoneal exudate cellとプリスタンを共培養した後、回収した細胞を解析に用いた。

炎症性単球の浸潤の有無については、プリスタン投与2週後のperitoneal exudate cellおよび腎臓をflow cytometryで解析した。炎症性単球が組織に浸潤した後樹状細胞(DC)に変化するかを確かめるために、炎症性単球をin vivoでトレースする目的で野生型マウスとしてCD45.1マウスを用い、プリスタンを投与後2週のCD45.1マウスの腹腔内より、炎症性単球をsortingにより分離してくる方法を用いた。次いでこのCD45.1陽性の炎症性単球をプリスタン投与2週後の野生型マウスに移入し、炎症性単球を同定するためにCD45.1マーカーを用いるとともに、CD11cとMHC class IIの発現をflow cytometerで確認した。さらに炎症性単球がSLEの病態に関与しているかを検討するために、炎症性単球を移入後1週間の野生型マウスの脾臓を、dsDNAで刺激することで、炎症性単球由来のDCが炎症性サイトカインを産生するかをTNF- $\alpha$ 、IL-6等の抗体で細胞内染色をすることにより確かめた。

#### 4. 研究成果

##### (1) IRF8欠損マウスはSLEを発症しない

IRF8欠損マウスにプリスタン(TMPD)を投与すると、血清中の自己抗体は検出されず、糸球体腎炎の程度も野生型マウスより軽減した。すなわちプリスタン投与10ヶ月後に、尿蛋白はほとんど検出されず、蛍光抗体直接法にて腎糸球体にIgGの沈着も認められなかった。またHep-2細胞を用いた蛍光抗体間接法においても、IRF8欠損マウスの血清中には抗核抗体は検出できなかった(図1)。

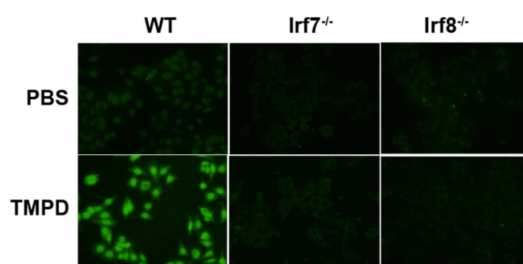


図1 Hep2細胞を用いた蛍光抗体間接法

IRF8はI型IFNの転写に関与するだけでなく、TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-12の転写にも関与しており、TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-12はNF- $\kappa$ Bのtarget geneでもあるためと考えた。ところが野生型、IRF7欠損、IRF8欠損マウスのすべての系統において、プリスタンによりアポトーシスが同程度に誘導されることより、抗原となる核成分はいずれの系統においても同程度に存在していると考えられ、3系統のマウスの臨床症状の差異はアポトーシスの制御異常に起因するものではないと考えた。

##### (2) IRF8欠損マウスでは炎症性単球の浸潤はみられない

3系統のマウスの臨床症状の差異が何に起因するかを明らかにするために、flow cytometry による解析を行った結果、野生型マウス、IRF7 欠損マウスにおいてはプリスタン投与により腹腔内および腎臓に炎症性単球が浸潤してくるが、IRF8 欠損マウスでは浸潤がみられないことが明らかとなった(図2)。

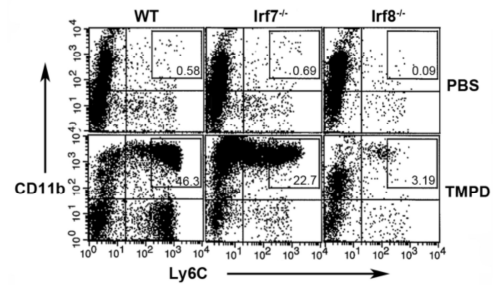


図2 腹腔内細胞のフローサイトメトリー

(3) 炎症性単球由来の I 型 IFN が抗体産生に、炎症性サイトカインが腎障害に関与している

IRF7 欠損マウスおよび IRF8 欠損マウスの腹腔内細胞および IRF7 欠損マウス腹腔内細胞より分離した炎症性単球の real-time PCR を施行したところ、I 型 IFN の産生はみられなかった。一方で、野生型マウスおよび IRF7 欠損マウスで浸潤してきた炎症性単球は自己抗原 (dsDNA) に反応して炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-6) を産生することが明らかとなった。以上より自己抗体の産生には炎症性単球由来の I 型 IFN が、臓器障害には炎症性単球由来の炎症性サイトカインが関与している可能性が考えられ、プリスタン投与により生じる IRF7 欠損マウスと IRF8 欠損マウスの形質の差異が、炎症性単球から産生されるサイトカインに起因していることが明らかとなった。

(4) 炎症性単球は樹状細胞に分化し、dsDNA に反応して炎症性サイトカインを産生する

CD45.1 マウスから sorting により分離した炎症性単球を用いた移入実験で、野生型マウスに移入した CD45.1 陽性炎症性単球の形質の変化、局在等を解析したところ、脾臓において DC に変化し、dsDNA に反応して炎症性サイトカインを産生することが分かった。また CD45.1+IRF7 欠損マウスにプリスタンを投与した後、炎症性単球を sorting により分離し、IRF7 欠損マウスに移入したところ。IRF7 欠損マウスにおいても炎症性単球は DC に変化し dsDNA に反応することを明らかにできた。さらに crossover によるアプローチを行い、野生型マウスおよび IRF7 欠損マウス由来の炎症性単球をそれぞれ別系統の宿主である、CD45.1+IRF7 欠損マウスおよび野生型マウスに移入する実験も行った。その結果、炎症性単球は別系統の宿主に移入しても DC に分化したことより、炎症性単球の分化は cell-intrinsic であることを明らかにできた。SLE はフレアを繰り返す疾患であり、単球の可塑性が SLE の病態形成やフレア時の症状に関与している可能性が考えられた。以上の研究成果は国際英文雑誌に発表した<sup>2)</sup>。

<引用文献>

1. Miyagawa F, Tagaya Y, Ozato K, Asada H: Essential requirement for IFN regulatory factor 7 in autoantibody production but not development of nephritis in murine lupus. *J Immunol* 197:2167-2176, 2016
2. Miyagawa F, Tagaya Y, Ozato K, Horie K, Asada H: Inflammatory monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine model of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun* 3:100060, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Miyagawa F, Akioka N, Yoshida N, Ogawa K, Asada H	4. 巻 102
2. 論文標題 Psoriatic Skin Lesions after Apalutamide Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00659
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/actadv.v102.858	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 Hattori S, Miyagawa F, Fukuda K, Ogawa K, Asada H	4. 巻 101
2. 論文標題 Erythema Multiforme Major in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2340/actadv.v101.165	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 Takei S, Hama N, Mizukawa Y, Takahashi H, Miyagawa F, Asada H, Abe R	4. 巻 36
2. 論文標題 Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol	6. 最初と最後の頁 e310-e313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdv.17838	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 Kanatani Y, Shinkuma S, Matsumoto Y, Mitsui Y, Shobatake C, Ogawa K, Miyagawa F, Sugiura K, Asada H	4. 巻 49
2. 論文標題 Recurrence of impetigo herpetiformis carrying compound heterozygous mutations in IL36RN after remission with secukinumab	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e108-e110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.16247	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 Mitsui Y, Shinkuma S, Nakamura-Nishimura Y, Ommori R, Ogawa K, Miyagawa F, Mori Y, Tohyama M, Asada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum Soluble OX40 as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 558-565.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2021.10.042	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 Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 13
2. 論文標題 A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Mimicking Bullous SLE	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Dermatol	6. 最初と最後の頁 464-469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519022	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 Hattori S, Miyagawa F, Mitsui Y, Nakashima R, Sasai T, Mimori T, Asada H	4. 巻 49
2. 論文標題 Multiple digital ulcers on the hands and feet in anti-PL-12 antibody-positive anti-synthetase syndrome without Raynaud's phenomenon	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e28-e29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16198	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 Miyagawa F, Fukuda K, Mori A, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Recurrence of secukinumab-induced eczematous eruptions after guselkumab treatment for pustular psoriasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 E498-E499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16047	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 Miyagawa F, Asada H	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemokines in Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11060847	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 Mori A, Shinkuma S, Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Acral persistent papular mucinosis: A case report and summary of 24 Japanese cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 1574-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16043	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 Miyagawa F, Asada H	4. 巻 22
2. 論文標題 Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042147	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 Ogawa K, Mitsui Y, Fukumoto T, Miyagawa F, Shinkuma S, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 A rare combination of holocrine poroma with follicular germinative differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e192-e193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15791	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 Miyagawa F, Yamaoka K, Miyamoto S, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of systemic sarcoidosis involving skin lesions that exhibited histological evidence of interstitial granulomatous dermatitis accompanied by widespread thrombophlebitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e159-e160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15768	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 Miyagawa F, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Anaplastic lymphoma kinase-negative systemic anaplastic large cell lymphoma with secondary involvement of the breast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e90-e91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15678	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 Kakehi Y, Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of anti-laminin 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and acquired perforating dermatosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e35-e36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15624	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 Miyagawa F, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Generalized morphea with extensive telangiectasia on the palms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e22-e23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15609	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 Miyagawa F, Asada H	4. 巻 22
2. 論文標題 Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22042147.	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 Ogawa K, Mitsui Y, Fukumoto T, Miyagawa F, Shinkuma S, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 A rare combination of holocrine poroma with follicular germinative differentiation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e192-e193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15791.	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 Miyagawa F, Yamaoka K, Miyamoto S, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of systemic sarcoidosis involving skin lesions that exhibited histological evidence of interstitial granulomatous dermatitis accompanied by widespread thrombophlebitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e159-e160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15768.	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 Miyagawa F, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Anaplastic lymphoma kinase-negative systemic anaplastic large cell lymphoma with secondary involvement of the breast.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e90-e91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15678.	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 Kakehi Y, Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Case of anti-laminin 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and acquired perforating dermatosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e35-e36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15624.	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 Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimar K, Tsukasaki K; for collaborative Investigators.	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 4567-4580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14658.	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 Miyagawa F, Ogawa K, Asada H	4. 巻 48
2. 論文標題 Generalized morphea with extensive telangiectasia on the palms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e22-e23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15609.	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 Kanatani Y, Miyagawa F, Ogawa K, Arima A, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 Parallel changes in serum thymus and activation-regulated chemokine levels in response to flare-ups in drug-induced hypersensitivity syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e417-e419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15548.	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 Kurimoto T, Ogawa K, Koga K, Ishida E, Mitsui Y, Nomi K, Miyagawa F, Shinkuma S, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 Apocrine mixed tumor of the skin with panfollicular differentiation: A rare case report with immunohistochemical evaluation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e408-e410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15539.	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 Miyagawa F, Tagaya Y, Ozato K, Horie K, Asada H	4. 巻 15
2. 論文標題 Inflammatory monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine model of systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Transl Autoimmun	6. 最初と最後の頁 100060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtauto.2020.100060.	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 Miyagawa F, Nakajima A, Ogawa K, Takeda M, Nakamine H, Amano I, Asada H	4. 巻 30
2. 論文標題 Composite EBV-negative marginal zone lymphoma and angioimmunoblastic T-cell lymphoma presenting as multiple subcutaneous nodules.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 427-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3810.	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 Ommori R, Nakamura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Koyama F, Sho M, Ota I, Kitahara T, Hontsu S, Muro S, Asada H	4. 巻 45
2. 論文標題 Reduced induction of human $\alpha$ -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 1055-1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14311.	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 Ogawa K, Fujimoto M, Takai T, Mitsui Y, Iwasa K, Ohsita A, Komori S, Asai J, Azukizawa H, Miyagawa F, Yurugi S, Kuwahara M, Sasaki C, Ando J, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 Acquired agminated melanocytic nevus in the acral area is a potential mimicker of acral lentiginous melanoma: A three-case series report and published work review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 770-773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15353.	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 Miyagawa F, Ogawa K, Kurimoto T, Nakajima A, Himuro Y, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 Primary cutaneous follicle center lymphomas with high Ki-67 indices arising on the arm and leg.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e278-e280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15359.	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 Ogawa K, Kobayashi N, Miyagawa F, Nakai T, Fukumoto T, Mitsui Y, Arai E, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 Case of nodal nevus with melanocytic cell aggregates in the lymphatic hilum: A potential diagnostic pitfall that requires differentiation from metastatic melanoma of the lymph node.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e242-e244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15325.	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 Miyagawa F, Nakamura-Nishimura Y, Kanatani Y, Asada H	4. 巻 100
2. 論文標題 Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3465.	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 Aoki Y, Miyagawa F, Ogawa K, Yurugi S, Kuwahara M, Asada H	4. 巻 100
2. 論文標題 Adult-onset Asymmetrical Lipomatosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3439.	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 Mashiba K, Mitsui Y, Ogawa K, Miyagawa F, Miyata R, Kuwahara M, Asada H	4. 巻 47
2. 論文標題 First case report of the coexistence of hydrophilic polymer embolism and cholesterol crystal embolism associated with an endovascular procedure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e93-e95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15223.	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 Miyagawa F, Arima A, Iwasa K, Ishii N, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 29
2. 論文標題 Postpartum pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with blister formation resembling herpes gestationis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 669-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3669	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 Aoki Y, Miyagawa F, Miyashita K, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 29
2. 論文標題 Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 552-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3619	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 Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama SI, Aoki Y, Nishikawa M, Nakamura Y, Hashimoto T, Asada H	4. 巻 99
2. 論文標題 Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after Nivolumab therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 687-688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3185	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 Miyagawa F, Aoki Y, Hayashino A, Sotozono C, Asada H	4. 巻 99
2. 論文標題 Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder resembling B-cell pseudo-lymphoma on the lip and conjunctivae.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 683-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3172	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 Miyagawa F, Azukizawa H, Mimori T, Asada H	4. 巻 46
2. 論文標題 Anti-PL-12 antibody-positive antisynthetase syndrome with recurrent digital ulcers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e143-e145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14661	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 宮川 史
2. 発表標題 全身性エリテマトーデス
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮川 史、御守里絵、浅田秀夫
2. 発表標題 薬剤性過敏症候群における合併症、続発症を規定する因子の解明
3. 学会等名 第51回日本免疫皮膚アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyagawa F, Asada H
2. 発表標題 Type I IFN derived from inflammatory monocytes controls type 2 inflammation by suppressing basophil proliferation in atopic dermatitis
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishimura Y, Shobatake C, Miyagawa F, Shinkuma S, Watanabe H, Kira M, Nakajima S, Higashi Y, Asada H
2. 発表標題 Persistent HHV-6 infection has an increased risk of autoimmune disorders in patients with DIHS
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ommori R, Nishimura Y, Miyagawa F, Shobatake C, Ogawa K, Shinkuma S, Asada H
2. 発表標題 Cutaneous adverse events caused by EGFR inhibitors may result from reduced expression of human beta-defensins induced by staphylococci
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fumi Miyagawa, Hideo Asada
2. 発表標題 Inflammatory monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine lupus.
3. 学会等名 The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Nishimura, Fumi Miyagawa, Hideaki Watanabe, Masahiro Kira, Saeko Nakajima, Yuko Higashi, Hideo Asada
2. 発表標題 Persistent HHV-6 infection has an increased risk of more severe complications in patients with DIHS
3. 学会等名 The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rie Ommori, Yuki Nakamura, Fumi Miyagawa, Chinatsu Shobatake, Kohei Ogawa, Fumikazu Koyama, Masayuki Sho, Ichiro Ota, Tadashi Kitahara, Shigeto Hontsu, Sigeo Muro, Hideo Asada
2. 発表標題 Reduced induction of human b-defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors
3. 学会等名 The 45th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumi Miyagawa, Hideo Asada
2. 発表標題 Inflammatory monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine model of systemic lupus erythematosus.
3. 学会等名 The 78th annual meeting of Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Miyagawa F, Asada H
2. 発表標題 Monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine model of systemic lupus erythematosus.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Ommori R, Shobatake C, Azukizawa H, Asada H
2. 発表標題 The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after DIHS/DRESS.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ommori R, Miyagawa F, Azukizawa H, Asada H
2. 発表標題 Human b-defensins are involved with pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyagawa F, Asada H
2. 発表標題 Monocyte-derived dendritic cells mediate autoimmunity in murine model of systemic lupus erythematosus.
3. 学会等名 The 49th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ommori R, Miyagawa F, Azukizawa H, Asada H
2. 発表標題 Human b-defensins are involved with pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by EGFR inhibitors.
3. 学会等名 The 49th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asada H, Nakamura-Nishimura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Shobatake C, Ommori R, Azukizawa H
2. 発表標題 Immunological and clinical features of patients with persistent human herpesvirus 6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.
3. 学会等名 The 49th Annual European Society for Dermatological Research Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asada H, Nakamura-Nishimura Y, Miyagawa F, Miyashita K, Ommori R, Azukizawa H
2. 発表標題 The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS).
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019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

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
---------	---------