

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08684

研究課題名(和文)水疱性類天疱瘡患者自己抗体の可変領域の統合的な解析

研究課題名(英文)The analysis of the variable region of the patients with bullous pemphigoid autoantibody

研究代表者

皆川 智子 (Minakawa, Satoko)

弘前大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20436033

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)：我々のグループは水疱性類天疱瘡(Bullous pemphigoid; BP)の研究をしてきた。BPIは表皮真皮境界部に存在する膜貫通蛋白BP180に対する自己抗体で発症する。近年、自己抗体が認識するエピトープの解析はすすみ、ほとんどの患者において、自己抗体が認識するエピトープはわずか76アミノ酸からなるNC16aドメインであることが明らかとなっている。本研究で1)BP患者の抗体の解析、2)患者リンパ球のB細胞の解析、3)BP230の表皮細胞特異的ドメインを欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの電子顕微鏡による解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水疱性類天疱瘡(BP)は全身に表皮下水疱が多発する、最も頻度が高い自己免疫性水疱症であり、高齢者に好発する。本症患者の血清中には、皮膚の基底膜を認識する抗基底膜抗体が存在する。その自己抗体が認識する自己抗原として、BP230とBP180の類天疱瘡抗原が同定されたが1497アミノ酸からなるBP180のなかの非常に狭い領域、76アミノ酸からなるNC16aドメインを認識していることが解明されている。そこで、患者の抗BP180抗体の可変領域のアミノ酸配列を解析する研究を着想した。さらに、これが解明されれば、本症の自己抗体産生の発症機構の一端を明らかにできると考える。

研究成果の概要(英文)：Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering disease (AIBD) characterized by subepidermal blisters and erosive lesions on the skin. Autoantibodies against the NC16a domain of BP180 in the epidermal basement membrane zone are produced in patients with BP. We use antiBP180-NC16a antibody titers as a marker of disease activity in outpatients with BP. We evaluated correlation to serum levels of antiBP180-NC16a antibodies and thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17). We studied the anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, anti-laminin 1 (p200) pemphigoid, and linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis. We studied the B-cell of BP patients by flow cytometry. We also examined autoantibodies to BPAG1e trigger experimental bullous pemphigoid in mice.

研究分野：皮膚科学

キーワード：水疱性類天疱瘡 自己免疫性水疱症 BP 抗BP180 NC16a抗体 抗基底膜抗体 自己抗体可変領域

1. 研究開始当初の背景

水疱性類天疱瘡 (BP) は、高齢者に高発する最も頻度の高い自己免疫性水疱症であり、全身に表皮下水疱が多発する重篤な疾患である (図1)。多くの患者で、表皮真皮境界部に存在する膜貫通蛋白である BP180 が自己抗原となる。近年、自己抗体が認識するエピトープの解析はすすみ、ほとんどの患者の自己抗体は、BP180 の NC16a ドメインに反応する (図2)。NC16a ドメインはわずか 76 個のアミノ酸で構成され、本症の診断に用いられる BP180 ELISA あるいは CLEIA はその NC16a を抗原として用いている。

さて、このように自己抗原の解析は進んできたが、自己抗体の解析に関する研究は少ない。本症の自己抗体は IgG であり、その抗原との結合部位は、H 鎖と L 鎖の変領域である。この部分のアミノ酸の構成により、多種多様な抗原が認識されるようになる。したがって、自己抗体の解析には、変領域のアミノ酸配列が必須となるが、現在までに本症の自己抗体の変領域を詳しく研究した報告はほとんどない。

本研究課題の核心をなす学術的な問いは、患者自己抗体の変領域アミノ酸配列を明らかにすることであり、水疱性類天疱瘡の発症機構の解明や斬新な観点から治療法を開発するためには、自己抗体の解析は必要不可欠な問題と考える。

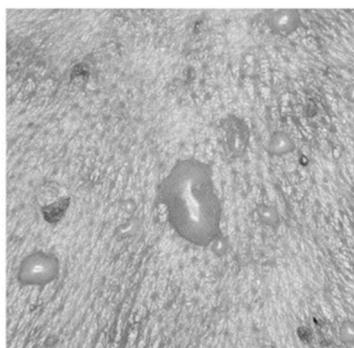


図1 水疱性天疱瘡病変

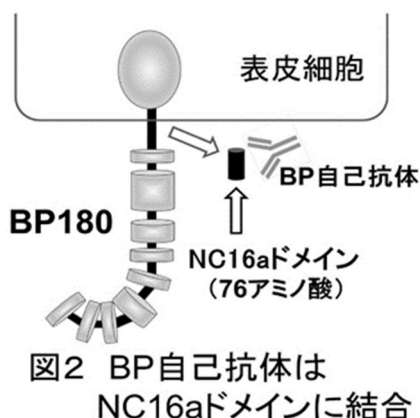


図2 BP自己抗体は NC16aドメインに結合

2. 研究の目的

本研究の目的は、BP患者の自己抗体変領域の解析であり、そのために

- 1) 患者B細胞を EB ウイルスで株化後、自己抗体産生株を選択し、産生抗体の変領域のアミノ酸配列の解析、
 - 2) 患者リンパ球の B 細胞受容体遺伝子の可変領域配列を次世代シーケンサーにて網羅的に取得し、B 細胞クローンの種類や頻度を検討するレパトア解析、
 - 3) BP180 自己抗体変領域アミノ酸配列を質量分析にて直接解析、
- の3つの異なったアプローチを統合的に行う。

本研究の独自性と創造性は、水疱性類天疱瘡で初めて自己抗体の変領域を詳細に解析する点につきる。

本症患者では、BP180 の NC16a ドメインという非常に限局した 76 アミノ酸という領域が認識されるため、果たして抗体の変領域も患者間で非常に類似したアミノ酸配列となるのか、あるいはその狭い領域でも患者間で全く異なった変領域を持つ抗体が産生されているのか、非常に興味深い。もし、患者間で非常に類似する配列になれば、自己抗体が産生される疾患では初めての知見となるし、患者それぞれの異なった免疫異常というよりは、同一の免疫異常で生じていることが示唆される。さらに、類似の自己抗体であれば多くの患者で特定の抗イデオタイプ抗体を用いる抗体医療が可能になる。

3. 研究の方法

- 1) BP患者から BP180 の NC16a への自己抗体産生細胞のクローン化 (図3)

患者からリンパ球を採取し、EB ウイルスを用いて B リンパ球をトランスフォームし、患者 B リンパ球のライブラリーを作成する (イーベック社に依頼)。イーベック社では EB ウイルスを用いて、抗体医療に使用可能な抗体産生細胞を作製する方法を確立している。次に、その中から、BP180 ELISA を用いて、陽性抗体を産生するリンパ球のクローンを選択する。産生細胞から mRNA を取り、cDNA を作成する。変領域のシーケンスを行い、BP180 抗体の変領域アミノ酸配列

解析し、患者間で比較する。

2) 患者リンパ球の B 細胞受容体遺伝子 (BCR) のレパトア解析

次世代シーケンサーによる BCR のレパトア解析は、企業への委託研究となる。BCR 遺伝子は、ゲノム上では多数の V (variable), D (diversity), J (joining) および C (constant) の遺伝子断片からなる。そこで、活動期の患者から B 細胞を分離し、mRNA から cDNA を合成する。その後、非バイアス遺伝子増幅にて、1 セットのプライマーで全 BCR 遺伝子を増幅する。次に、次世代シーケンサーにて、500-600 bp のロングリード解析を行い、レパトア解析専用ソフトでクローンの数や頻度を得る。頻度の高いクローンが、自己抗体を産生するクローンと予想される。

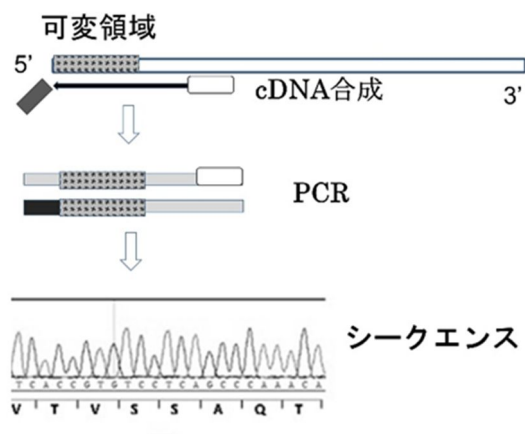


図3 抗体の可変領域の解析

3) 自己抗体の病変誘発実験による病原性の確認

可変領域の検討で得られたクローンからの抗体を精製する。あるいは、自己抗体に一致する可変領域の配列をもつリコンビナント抗体を産生する。我々は、患者の自己抗体がマウスの BP180 を認識しないことを克服している。すなわち、遺伝子改変技術によって、マウス BP180 がヒト BP180 に置き換わった、ヒト BP180 マウスを有している。そこで、そのマウスに精製抗体を投与して、病原性があるのかを確認する (図 4)。

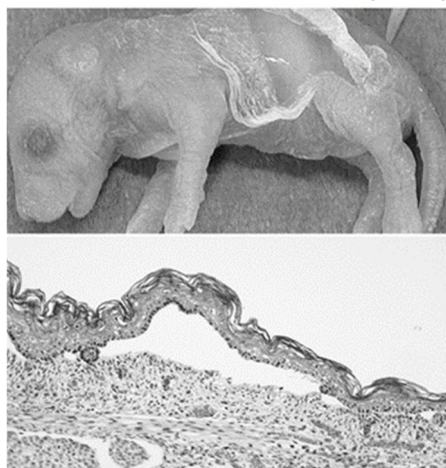


図4 マウスでの病変の誘発

4) B P 患者抗体の質量分析による直接解析

近年、質量分析の飛躍的進歩から、ペプチドの質量分析からアミノ酸の配列を予測できるようになってきている。そこで BP180 の NC16a アフィニティーカラムと抗体の可変領域を選択的に集める方法 (nSMOL 法) を使用する。すなわち、患者の血清から BP180 NC16a のカラムを用いて、抗 BP180 NC16a 抗体を回収。次に、抗体を Fc 末端でビーズに固定し、Fab 領域 (可変領域を含む) を選択的に酵素消化する (図 5)。そして、得られた Fab 由来ペプチド断片をそのまま LC/MS/MS にて質量分析を行い、可変領域のアミノ酸配列やその頻度を決定する。

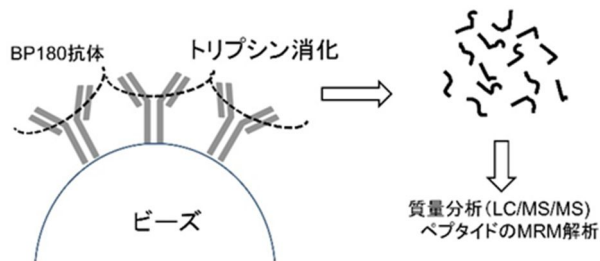


図5 患者抗体の質量分析による直接解析

4. 研究成果

1) B P患者から BP180 の NC16a への自己抗体産生細胞のクローン化

BP患者からリンパ球を採取したが、EBウイルスを用いてBリンパ球をトランスフォームすることができなかつたため、BP180 ELISAを用いて、陽性抗体を産生するリンパ球のクローンを選択することはできず、抗BP180抗体 (NC16a)に関する解析を行った(The study was approved by the Committee of Medical Ethics of the Hirosaki University Graduate School of Medicine approved the research study, No. 2021-025).

2011年9月から2022年6月にかけて弘前大学附属病院で、診療上の必要からTARCと抗BP180抗体 (NC16a)を測定した262名のうち、抗BP180抗体 (NC16a)陽性は7例であった。TARC値はアトピー性皮膚炎の皮膚病変の重症化に伴い、顕著に上昇し、皮膚症状の変化の程度を短期間に反映して推移するとされており、病勢と関連した報告もあり、アトピー性皮膚炎のみならず、Th2に偏位した皮膚疾患において病勢を反映する可能性があるTARCの保険適応拡大が望まれると考えられた[1]。

また、粘膜類天疱瘡は、BP180 (COL17)やラミニン332などの基底膜部抗原に対する自己抗体(主にIgG)により、表皮下水疱やびらん性病変が粘膜優位に生じる自己免疫性水疱症であり、標的抗原によって大きく二つのタイプ、抗BP180型MMPと抗ラミニン332型MMPに分けられるが、VII型コラーゲンや64インテグリン、BP230を標的抗原とする症例もある。抗BP180型では自己抗体はNC16a領域のほか、C末端側の基底膜に近い部位に反応する症例が多いためBPとは異なる症状を呈すると考え、正常ヒト皮膚切片を基質とした蛍光抗体間接法(IIF)、1M食塩水剥離皮膚を基質としたIIF(ss-IIF)、免疫プロット法(Immunoblotting, IB)により解析し、さらにhemidesmosome-rich fraction immunoblottingによる解析も行った[2]。そのほか、後天性表皮水疱症に関しても同様に検索した[3]

さらに、抗ラミニン1(p200)類天疱瘡に関し、抗BP180抗体、1M食塩水剥離皮膚を基質とした間接法、ケミルミネッセンス法を用いた真皮抽出液の免疫プロット法による解析をおこなった[4]。

そして、線状IgA水疱性皮膚症に関して、蛍光抗体直接法、1M食塩水剥離皮膚を基質としたIIF(ss-IIF)、免疫プロット法(Immunoblotting, IB)により解析した。免疫組織化学的に表皮-真皮境界部にIgA(あるいはIgAとIgGの両者)が線状(homogeneous linear)に沈着していることが証明される後天性の表皮下水疱症を線状IgA水疱性皮膚症といい、沈着が基底膜の上にあるものをlamina lucida型、基底膜の下にあるものをsublamina densa型、両者にみられるものは鏡像型(mirror image型)とされている。表皮基底細胞下面(とくにヘミデスモゾーム)、あるいは基底膜下面、特に係留線維に存在するいくつかの標的抗原に対し、IgA自己抗体(あるいはIgAとIgG自己抗体)が産生され、抗原抗体反応とそれに引き続く補体の活性化によって表皮-真皮境界部に炎症反応が生じ、多くの場合には基底膜と基底細胞の間で、あるいは症例によっては基底膜の下面で水疱が生じると考えられている。180kDaの水疱性類天疱瘡抗原(BPAG2; BP180, 型コラーゲン)のコラーゲン部分および係留線維の主成分である型コラーゲン分子が本症の標的抗原に含まれていることがわかっているが、抗原の同定されない症例も多い。線状IgA水疱性皮膚症はまれな疾患であり、確立した治療法がないため、今後症例の蓄積によって治療法や病態の解明が望まれると考えられた[4]。

2) 患者リンパ球のB細胞受容体遺伝子(BCR)のレパトア解析

次世代シーケンサーによるBCRのレパトア解析を委託研究できず、BP患者様でのリンパ球サブセット検査を行った。リンパ球は機能的には様々なサブセットで構成されているが、これを細胞表面抗原(CD抗原)などのマーカーを使い、フローサイトメトリーにより識別できる。このマーカーによるリンパ球のサブセットは、機能的サブセットとの関連性が認められ、その増

減は疾患との相関性を示す。BP にリツキシマブ（抗 CD20 抗体）が有効とする報告もあり，BP に関連する表面分子抗原/サイトカインは末梢血によるリンパ球サブセット検査で測定可能であり，病勢と関連付けられる可能性がある。細胞表面抗原の検索から T リンパ球，B リンパ球，NK 細胞の比率を求め，さらに T リンパ球のうち，CD4 陽性の helper/ inducer T cell，CD8 陽性の suppressor/ cytotoxic T cell の比率を求めた。

3) 自己抗体の病変誘発実験による病原性の確認

遺伝子改変技術によって，マウス BP180 がヒト BP180 に置き換わった，ヒト BP180 マウスに精製抗体ができなかったが，分担研究者の澤村とともに，同講座の松崎らが行った BP230 関連の水疱性類天疱瘡のモデルマウスの作成に参加した。松崎らは BP230 の表皮細胞特異的ドメインを欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作製し，その脾細胞を採取して，そのリンパ球を免疫不全マウスに投与した。すると移植されたリンパ球が免疫不全マウスの BP230 の表皮特異的ドメインに自己抗体を産生し，BP230 関連の水疱性類天疱瘡のモデルが完成した。この研究では皆川は電子顕微鏡による解析を担当した[5]。

4) BP 患者抗体の質量分析による直接解析

BP 患者の血清から BP180 NC16a のカラムを用いて，抗 BP180 NC16a 抗体の回収を試みたが，抗体を Fc 末端でビーズに固定し，Fab 領域を選択的に酵素消化できなかった。

< 引用文献 >

- [1] Minakawa S, Matsuzaki Y, Kimura A, Taima K, Tasaka S, Sawamura D. A case of bullous pemphigoid with correlation to serum levels of anti-BP180-NC16a antibodies and thymus and activation-regulated chemokine. *J Cutan Immunol Allergy*, DOI: 10.1002/cia2.12310)
- [2] Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Nakazawa M, Sawamura D. A Case of Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid with IgG and IgA Autoantibodies Showing Distinct Reactivities. *Acta Dermatovenerol Croat* 2022;30:54-56
- [3] Minakawa S, Matsuzaki Y, Yao S, Sagara C, Akasaka E, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D. Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination. *Frontiers in Medicine*, doi.org/10.3389/fmed.2023.1093827
- [4] Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- inhibitor-associated anti-laminin 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 2020;47:e25-e26.
- [5] Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Sawamura D. A Case of Possible Concurrence of Dermatitis Herpetiformis and Linear Immunoglobulin A / Immunoglobulin G Bullous Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2021;29:116-117
- [6] Makita E, Matsuzaki Y, Fukui T, Matsui A, Minakawa S, Nakano H, Ito K, Kijima H, Sawamura D. Autoantibodies to BPAG1e Trigger Experimental Bullous Pemphigoid in Mice. *J Invest Dermatol*. 2021;141:1167-1176.e3.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Yao Shogo, Sagara Chihiro, Akasaka Eijiro, Koga Hiroshi, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Sawamura Daisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	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) 10.3389/fmed.2023.1093827	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 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Kimura Atsuko, Taima Kageaki, Tasaka Sadatomo, Sawamura Daisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of bullous pemphigoid with correlation to serum levels of anti <sc>BP180 NC16a</sc> antibodies and thymus and activation regulated chemokine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	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) 10.1002/cia2.12310	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 Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Nakazawa M, Sawamura D	4. 巻 30
2. 論文標題 A Case of Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid with IgG and IgA Autoantibodies Showing Distinct Reactivities.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Dermatovenerol Croat	6. 最初と最後の頁 54-56
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 Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Sawamura D	4. 巻 29
2. 論文標題 A Case of Possible Concurrence of Dermatitis Herpetiformis and Linear Immunoglobulin A / Immunoglobulin G Bullous Dermatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Dermatovenerol Croat.	6. 最初と最後の頁 116-117
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 Makita Eiko, Matsuzaki Yasushi, Fukui Tomohisa, Matsui Akinobu, Minakawa Satoko, Nakano Hajime, Ito Koichi, Kijima Hiroshi, Sawamura Daisuke	4. 巻 141
2. 論文標題 Autoantibodies to BPAG1e Trigger Experimental Bullous Pemphigoid in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1176.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.08.031	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 Minakawa S., Matsuzaki Y., Rokunohe D., Kumagai N., Kurose A., Kushibiki M., Kayaba H., Sawamura D.	4. 巻 46
2. 論文標題 Hidradenitis suppurativa with perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully treated with a human anti tumour necrosis factor monoclonal antibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 1586 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14789	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 Kogawa Kazuhito, Matsuzaki Yasushi, Kimura Atsuko, Minakawa Satoko, Nakano Hajime, Ito Koichi, Kijima Hiroshi, Sawamura Daisuke	4. 巻 108
2. 論文標題 Ultraviolet B irradiation leads to the development of experimental bullous pemphigoid targeting BPAG1e	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 112 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2022.12.001	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 Matsuzaki Yasushi, Minakawa Satoko, Sagara Chihiro, Matsui Akinobu, Nakano Hajime, Sawamura Daisuke	4. 巻 60
2. 論文標題 Atypical eosinophilic annular erythema clinically resembling granuloma annulare	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e416-e417.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15591	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 Minakawa S, Saito N, Itoga M, Kayaba H,	4. 巻 72
2. 論文標題 Google Trends search volumes indicate habituation against COVID-19 in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hirosaki Med. J.	6. 最初と最後の頁 1-4
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 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Terada Akari, Ogasawara Shu, Nishiya Yuki, Irie Jin, Ishizawa Yoshiya, Hanada Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 6
2. 論文標題 A case of COVID-19 with pernio-like skin lesions and increased red blood cell distribution width	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 55 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12272	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 Kogawa Kazuhito, Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Okamoto Asumi, Ogasawara Shu, Saito Norihiro, Sawamura Daisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Correlation between lactate dehydrogenase and other laboratory data in patients with atopic dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	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) 10.1002/cia2.12225	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 Saito Norihiro, Itoga Masamichi, Minakawa Satoko, Kayaba Hiroyuki	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Serum 3-Hydroxybutyrate in Patients with Psychogenic Somatoform Symptoms May Be a Predictor of the Effectiveness of Sertraline and Venlafaxine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of General Medicine	6. 最初と最後の頁 1785 ~ 1795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/ijgm.s300517	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 Ogasawara S, Saito N, Minakawa S, Akasaki T, Kayaba H	4. 巻 71
2. 論文標題 Relationship between red blood cell aging and intracellular chemokine storage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hirosaki Med. J.	6. 最初と最後の頁 113-119
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 Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D.	4. 巻 47
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol .	6. 最初と最後の頁 e25-e26.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15126.	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 Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, Akiyama M, Sawamura D.	4. 巻 3
2. 論文標題 Mutations in FLG, the gene coding profilaggrin/filaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 98-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12125	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 Minakawa Satoko, Terui Hinano, Matsuzaki Yasushi, Saito Norihiro, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 4
2. 論文標題 Microbiological analysis of 1000 Yen banknotes in a hospital environment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 19~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12144	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 Nakagawa Kouichi, Minakawa Satoko, Sawamura Daisuke	4. 巻 36
2. 論文標題 Nondestructive Evaluations of Melanin-related Compounds in the Skin Using Electron Paramagnetic Resonance and Permeability Measurements	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 865 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20P001	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 Saito N, Minakawa S, Inoue F, Kimura M, Ogasawara S, Kayaba H.	4. 巻 73
2. 論文標題 Impact of Geographical Variations on the Prevalence of Multidrug-Resistant Organisms in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Jpn J Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 354-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2019.498.	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 Saito Norihiro, Kitazawa Junichi, Horiuchi Hiroko, Yamamoto Takeo, Kimura Masahiko, Inoue Fumio, Matsui Mika, Minakawa Satoko, Itoga Masamichi, Tsuchiya Junichiro, Suzuki Satowa, Hisatsune Junzo, Gu Yoshiaki, Sugai Motoyuki, Kayaba Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Interhospital transmission of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in Aomori, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antimicrobial Resistance and Infection Control	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) 10.1186/s13756-022-01136-5	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 Ogasawara S, Saito N, Hirano R, Minakawa S, Kimura M, Kayaba H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical relevance of procalcitonin values in bacteremia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 1048-1053.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.05.023.	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 Takayama S, Kashima M, Namiki T, Ito T, Ono R, Arita R, Saito N, Nakae H, Irie Y, Kobayashi S, Yoshino T, Ishigami T, Tanaka K, Nogami T, Minakawa S, (他31名、略)、Ishii Tadashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Conventional and Kampo medicine in the treatment of mild to moderate COVID-19: A multicenter, retrospective observational study protocol by the Integrative Management in Japan for Epidemic Disease (IMJEDI study-Observation)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 106 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1271	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 -

〔学会発表〕 計18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Minakawa S, Matsuzaki Y, Sawamura D
2. 発表標題 Possible correlation of serum anti-BP180-NC16a antibody and thymus and activation-regulated chemokine in patients with bullous pemphigoid.
3. 学会等名 The 2023 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Minakawa S, Kogawa K, Matsuzaki Y, Okamoto A, Ogasawara S, Saito N, Sawamura D
2. 発表標題 Correlation between lactate dehydrogenase and total IgE levels, TARC levels, and eosinophil count in patients with atopic dermatitis.
3. 学会等名 The 2023 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 吉川末雪, 六戸大樹, 赤坂英二郎, 中野創, 澤村大輔, 大門 眞, 野村和夫, 渡邊総一郎, 杉浦一充.
2. 発表標題 膿疱性乾癬の1例.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 山下あや, 六戸亜希子, 中野 創, 澤村大輔, 平賀寛人
2. 発表標題 水痘を発症した皮膚筋炎の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会青森地方会第400回例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川智子, 小笠原 脩, 赤崎友美, 櫛引美穂子, 鷲谷昭司, 石山 雅大, 土屋 純一郎, 糸賀正道, 齋藤紀先, 富田泰史
2. 発表標題 母乳中Anti-SARS-CoV-2-specific IgAとIgGを測定したCOVID-19の1例
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔, 山谷 眞吾
2. 発表標題 先天性縮毛症/乏毛症の1例
3. 学会等名 皮膚かたち研究学会 第48回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川 智子, 新谷 哲一
2. 発表標題 半夏厚朴湯が有用であった咽喉頭異常感症の1例
3. 学会等名 第72回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 六戸大樹, 中野 創, 澤村 大輔
2. 発表標題 化膿性汗腺炎の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会 青森地方会第393回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆川 智子, 新谷 哲一
2. 発表標題 十味敗毒湯を併用した毛巣洞の2例
3. 学会等名 第71回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆川智子, 齋藤紀先, 糸賀正道, 土屋純一郎, 小笠原 脩, 萱場広之
2. 発表標題 日本においてCOVID-19に関するグーグル検索数はCOVID-19の流行の大きさと逆相関した
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 六戸大樹, 中野 創, 澤村大輔
2. 発表標題 パリシチニブ内服後痒みが改善したアトピー性皮膚炎の2例
3. 学会等名 日本皮膚科学会 青森地方会第396回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 西谷佑希, 石澤義也, 入江仁, 花田裕之, 澤村大輔
2. 発表標題 凍瘡様皮疹を呈したCOVID-19の1例
3. 学会等名 第159回弘前医学会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, Akiyama M, Sawamura D
2. 発表標題 Mutations in FLG, the gene-coding profilaggrin/filaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis.
3. 学会等名 The 2022 Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔, 萱場広之, 松木哲文, 西江 涉, 石井文人, 橋本 隆.
2. 発表標題 線状IgA水疱性皮膚症の1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会 青森地方会第391回例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆川智子, 松崎康司, 中野 創, 澤村大輔, 萱場広之, 西江 涉, 石井文人, 橋本 隆.
2. 発表標題 Dipeptidyl peptidase- 阻害薬関連水疱性類天疱瘡と鑑別を要した抗ラミニン 1類天疱瘡の1例,
3. 学会等名 第41回水疱症研究会(2020/1/11)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆川智子, 小笠原 脩, 斎藤紀先, 萱場広之,
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異とTARCの検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆川智子, 照井緋奈乃, 小笠原 脩, 斎藤紀先, 萱場広之
2. 発表標題 日本円における微生物の生残性の検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minakawa S, Nakagawa K, Kaneko T, Rokunohe D, Sawamura D
2. 発表標題 Melanin radicals in paraffin-embedded melanoma and nevus pigmentosus using X-band EPR and EPR imaging.
3. 学会等名 The 24th International Pigment Cell Conference (IPCC2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

弘前大学医学部医学研究科 皮膚科学講座 https://hirosaki-u-hifuka.jp/ 弘前大学医学部医学研究科 皮膚科学講座 https://hirosaki-u-hifuka.jp/
--

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	澤村 大輔 (Sawamura Daisuke) (60196334)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	

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