

令和 6 年 5 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02938

研究課題名（和文）加齢に着目した皮膚の免疫自己寛容破綻機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of the breakdown of cutaneous immune tolerance focusing on aging

研究代表者

氏家 英之（Ujiie, Hideyuki）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：60374435

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：加齢に伴う皮膚の免疫寛容破綻を検討するために、各週齢のマウス皮膚と血清を検索したところ、マウスでは加齢に伴いBP180に対するIgM自己抗体が産生されることが示された。また、生後早期から7型コラーゲンに対するIgM自己抗体が産生されている可能性が示唆された。一方、他の基底膜部構成タンパクであるラミニン332やラミニン 1、BP230に対するIgM自己抗体は検出されなかった。DPP-4阻害薬や抗PD-1抗体によってこれらのIgM自己抗体がIgGにクラススイッチするかどうかを検討したが、4か月間の投与ではマウスにそのような変化は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、マウスでは若年時より7型コラーゲンに対するIgM自己抗体が産生され、また加齢によってBP180に対するIgM抗体が誘導されることが示唆された。7型コラーゲンに対するIgM自己抗体の生物学的意義は不明であるが、皮膚における免疫寛容維持機構の解明の手掛かりとなる所見である。また、加齢によってBP180に対するIgM抗体が誘導されるという発見は、加齢に伴いBP180に対する免疫寛容が破綻する理由、すなわち高齢者に水疱性類天疱瘡が好発する理由を解き明かす重要な手掛かりとなると考える。

研究成果の概要（英文）：To investigate the disruption of immune tolerance in the skin with aging, mouse skin and serum were investigated at several weeks of age, showing that IgM autoantibodies to BP180 are produced in mice associated with aging. It was also suggested that IgM autoantibodies to type VII collagen are produced from early postnatal stages. In contrast, IgM autoantibodies to other basement membrane proteins such as laminin 332, laminin 1 and BP230 were not detected. We investigated whether DPP-4 inhibitors or anti-PD-1 antibodies caused a class switch of these IgM autoantibodies to IgG, but no such change was observed in mice after 4 months of treatment.

研究分野：皮膚科学、自己免疫性水疱症、アトピー性皮膚炎

キーワード：加齢 類天疱瘡 免疫寛容 BP180 7型コラーゲン DPP-4阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬

1. 研究開始当初の背景

(1) “免疫老化”によって自己免疫疾患のリスクが増加する

免疫系の加齢による変化が起こすさまざまな免疫学的な特徴は“免疫老化”と呼ばれ、獲得免疫の応答能の低下、炎症性素因の増大、自己免疫リスクの増大、の3点によって特徴づけられる (Goronzy JJ, et al. Front Immunol 2013)。自己免疫疾患には、皮膚筋炎やシェーグレン症候群、関節リウマチなど平均発症年齢が中年以降の疾患も多い (Cooper GS, et al. Autoimmun Rev 2003)。しかし、免疫老化に伴う自己免疫疾患の発症機序の詳細は不明である。



図1 水疱性類天疱瘡の臨床像

(2) マウスでは加齢により類天疱瘡抗原に対する自己抗体が自然に産生される

水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP、図1) は、70歳以上の高齢者に好発する自己免疫性水疱症で、抗基底膜部自己抗体 (抗 BP180 抗体、抗 BP230 抗体) によって生じる。しかし、加齢と BP 自己抗体産生との関連は全く解明されていない。我々は最近、70%以上の野生型高齢マウスで抗基底膜部自己抗体 (IgM>IgG) が自然に産生されていることを世界に先駆けて発見した (図2、未公表データ)。更に、一部の高齢マウスでは抗 BP180 抗体が産生されていることを見出した。以上より、表皮基底膜部に対する自己抗体の産生誘導に加齢が直接関与している可能性が高い。

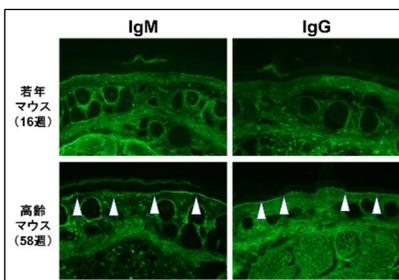


図2 高齢マウス皮膚には抗基底膜部抗体が沈着している

(3) 制御性 T 細胞の機能不全が類天疱瘡抗原に対する自己抗体産生を誘導する

我々は末梢性免疫自己寛容に重要な役割を果たしている制御性 T 細胞 (Treg) の機能不全によって、ヒト (IPEX 症候群患者) とマウス (Scurfy マウス) で BP 自己抗体が自然産生されることを世界で初めて明らかにした (Muramatsu K, Ujiie H (corresponding author), et al. J Allergy Clin Immunol 2018) (図3)。従って、抗基底膜部自己抗体の出現に Treg が関与している可能性が高い。

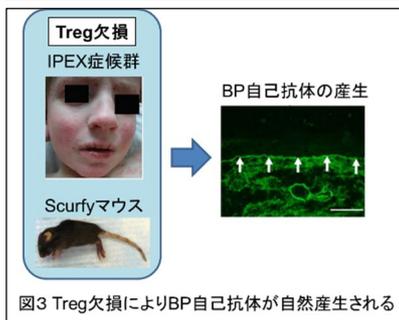


図3 Treg欠損によりBP自己抗体が自然産生される

(4) 近年、加齢に伴い自己抗体を産生する B 細胞が同定された

近年、高齢マウスに出現する CD11b/c 陽性の Age-associated B cells (ABCs) が抗核抗体などの自己抗体産生に関与することが知られるようになってきた (Manni M, et al. Nat Immunol 2018, 他)。また、ヒトでも SLE や関節リウマチといった全身性自己免疫疾患において ABCs の関与が示唆されている (Rubtsov AV, et al. Blood 2011, 他) (図4)。しかし、ABCs が臓器特異的自己抗体を産生するかどうかは明らかになっていない。

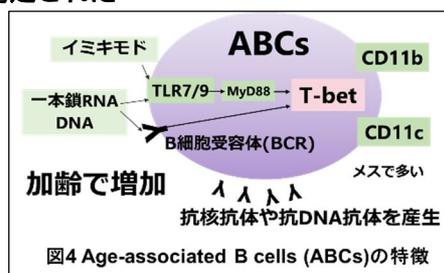


図4 Age-associated B cells (ABCs)の特徴

(5) DPP-4 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬は高齢者に水疱性類天疱瘡を誘発する

2 型糖尿病治療薬である Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の服用者は BP に罹患する頻度が有意に高いことが知られているが、DPP-4 阻害薬関連BPも通常のBPと同様に高齢者に好発する (Ujiie H, et al J Invest Dermatol 2018)。また近年、免疫チェックポイント阻害薬投与後に発症するBPが多数報告されているが、やはり高齢者に好発している (Siegel J, et al. J Am Acad Dermatol 2018)。つまり、これらの薬剤によってBPが誘発される際に「加齢」は重要な要素であると考えられる。

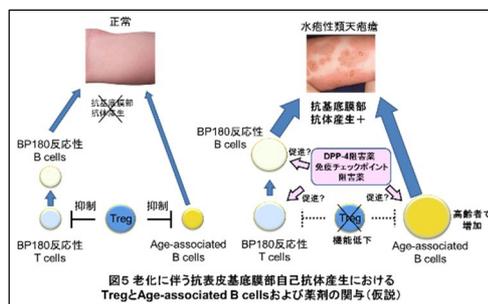


図5 老化に伴う表皮基底膜部自己抗体産生における TregとAge-associated B cellsおよび薬剤の関与(仮説)

以上(1)~(5)の知見より、加齢に伴う Treg の機能変化や ABCs の増加、そして薬剤投与が表皮基底膜部に対する免疫自己寛容の破綻を誘導する可能性を想起した (図5)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、BP をモデル疾患として高齢個体において皮膚に対する免疫自己寛容が破綻する機序を解き明かすことである。

## 3. 研究の方法

### (1) 高齢マウス血清と皮膚を用いた自己抗体の標的抗原の同定

若年マウス(4週齢)と比較的高齢マウス(48週齢)の皮膚を採取し、蛍光抗体直接法(DIF)を実施した。表皮基底膜部に沈着するIgMのintensityをImageJを応用したアルゴリズムで定量化した。次に、各週齢のマウス血清からIgMをアフィニティ精製し、その精製IgMと正常若年マウス皮膚を用いた蛍光抗体間接法(IIF)を行った。また、正常新生仔マウス皮膚を用いて1M食塩水剥離皮膚を作成し、IIFを行った(split-skin IIF: ssIIF)。マウス全長BP180、7型コラーゲン(COL7)、ラミニン $\gamma$ 1、ラミニン $\alpha$ 3、ラミニン s3、ラミニン $\gamma$ 2、BP230の各リコンビナントタンパクを作製し、各週齢マウス精製IgMを用いた免疫プロット法を実施した。更に、各週齢マウス皮膚のBP180とIgMおよびCOL7とIgMの二重染色を行い、超解像度顕微鏡で観察した。

### (2) TregとABCsの相互作用の解析

Tregの機能不全がABCsの増加を誘導し自己抗体産生に至る可能性を検証するために、Treg欠損マウス(scurfyマウス)とABCsの転写因子であるT-betを欠損させたT-betKO/scurfyマウス脾臓におけるB220+CD19+CD11b+CD11c+ABCsのB細胞中に占める割合をフローサイトメトリー法で測定した。また、ABCsでは図4に示すようにメスで多いとされるので、我々が開発したメスのScurfyマウスでも解析した(メスScurfyマウスの作製は特殊な方法を用いているが、現在論文作成中のため本報告書では割愛する)。

### (3) 薬剤投与による高齢マウスへの病原性自己抗体誘導実験

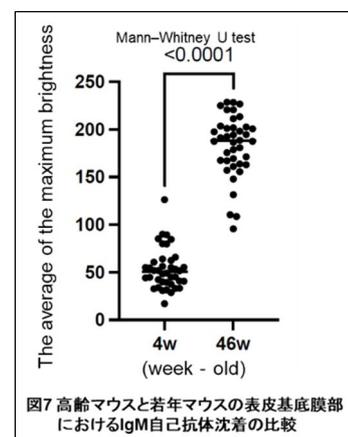
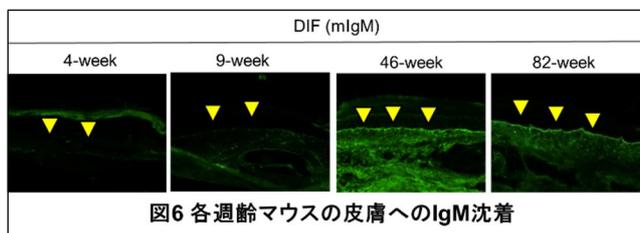
高齢マウスにDPP-4阻害薬を投与し、抗基底膜部自己抗体(IgMやIgG)が誘導されるかどうかを検証した。飲水中にDPP-4阻害薬であるVildagliptinを加え、1匹あたり0.24mg/日を4か月間内服させた。Vildagliptin投与群(n=7)と、非投与群(コントロール)(n=9)の皮膚への抗基底膜部自己抗体の沈着を、投与開始前と4か月後で解析し比較した。

また、抗基底膜部自己抗体(IgM)を産生する高齢マウスや産生しない高齢マウスに抗PD-1抗体を投与し、病原性のあるBP自己抗体(IgG)が誘導されるかどうかを検証した。抗PD-1抗体(200 $\mu$ g)を週2回4か月間腹腔内投与した。途中、1匹のマウスが死亡したため、4か月後に評価出来たマウスは抗PD-1抗体投与群がn=5、コントロール(Isotype抗体投与)群がn=3であった。

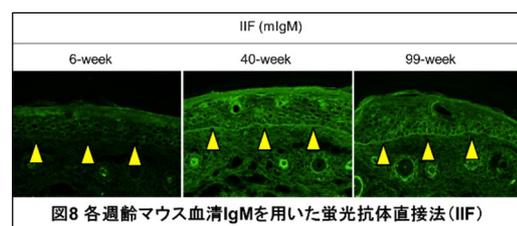
## 4. 研究成果

### (1) 高齢マウス血清と皮膚を用いた自己抗体の標的抗原の同定

若年マウス(4週齢)と比較的高齢マウス(48週齢)の皮膚を採取し蛍光抗体直接法(DIF)を実施し、表皮基底膜部でのIgM沈着を定量化したところ、48週齢のマウスでは4週齢のマウスに比べて有意に強くIgMが表皮基底膜部に沈着していた(図6,7)。



次に、各週齢のマウス血清からIgMを精製し、正常マウス皮膚を用いた蛍光抗体直接法(IIF)を行ったところ、6週齢では5匹中1匹で表皮基底膜部に弱く陽性となったが、40週齢および99週齢マウスでは5匹中4匹で比較的明瞭に陽性となった(図8)。



この表皮基底膜部に沈着する IgM 自己抗体の標的抗原を同定するため、BP180 に注目して検索を行った。マウス全長 BP180 リコンビナントタンパクを用いた免疫プロット法では、4 週齢マウス血清はほとんど反応しなかったが、70~78 週齢マウスの血清 IgM は 30 検体中 16 検体で陽性となった(図 9)。また、各週齢マウス皮膚を用いて沈着している IgM 自己抗体と BP180

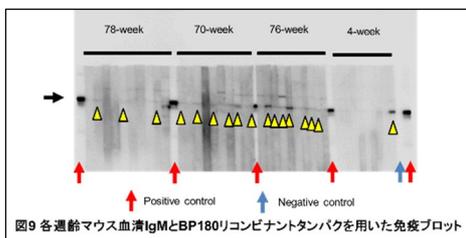


図9 各週齢マウス血清IgMとBP180リコンビナントタンパクを用いた免疫プロット

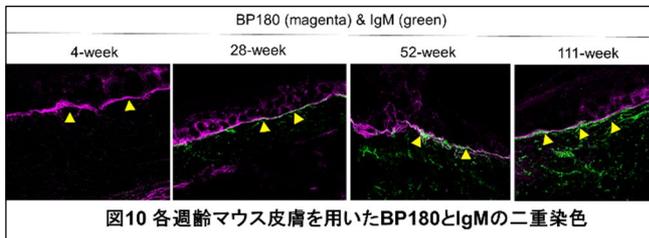


図10 各週齢マウス皮膚を用いたBP180とIgMの二重染色

の 2 重染色を行ったところ、一部で merge した(図 10)。以上より、マウスは加齢とともに抗 BP180 IgM 抗体を産生していることが明らかとなった。

次に 7 型コラーゲン (COL7) に着目して検索を行った。マウス COL7 リコンビナントタンパクを用いた免疫プロット法では、6 週齢マウスおよび 77 週齢マウスの血清 IgM はいずれも全例で反応した(図 11)。また、各週齢マウス皮膚を用いて沈着している IgM 自己抗体と COL7 の 2 重染色を行ったところ、図 10 で示した BP180 よりも広範囲で merge した(図 12)。以上より、マウスは生後早期から抗 COL7 IgM 抗体を産生していることが明らかとなった。

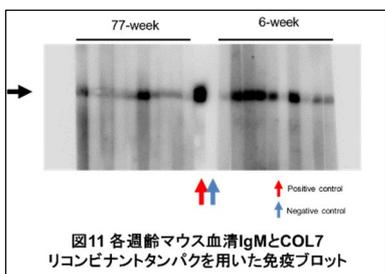


図11 各週齢マウス血清IgMとCOL7リコンビナントタンパクを用いた免疫プロット

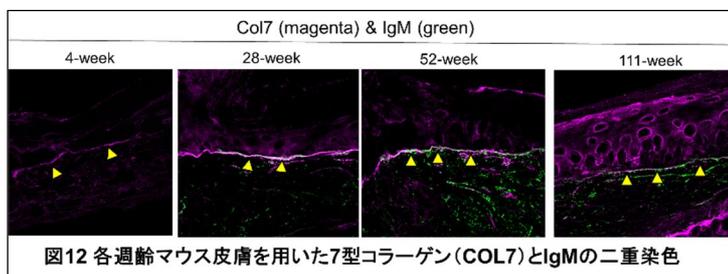


図12 各週齢マウス皮膚を用いた7型コラーゲン(COL7)とIgMの二重染色

その他に、表皮基底膜部構成タンパクであるラミニン $\gamma$ 1、ラミニン $\alpha$ 3、ラミニン $\beta$ 3、ラミニン $\gamma$ 2、BP230 の各リコンビナントタンパクを用いて同様に免疫プロット法を行ったが、全て陰性であった。

## (2) Treg と ABCs の相互作用の解析

脾臓の B 細胞における ABCs の割合はメス Scurfy マウス > オス Scurfy マウス > T-betKO/Scurfy マウス (オス) > 野生型マウス、T-betKO マウスであった(図 13)。以上より、Treg 機能不全によって脾臓の ABCs が増加することが示された。また、ABCs の分化に重要とされている T-bet を KO したマウスであっても Treg 機能不全によって若干の ABCs が誘導されることから、Treg 機能不全が ABCs 増加に与える影響が大きいことが示唆された。そしてこれらのマウスの ABCs の割合と皮膚の重症度を検討したが、特に有意な相関は見られなかった。

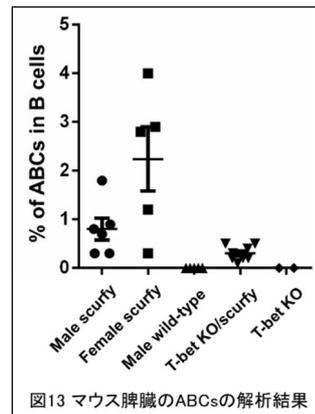


図13 マウス脾臓のABCsの解析結果

## (3) 薬剤投与による高齢マウスへの病原性自己抗体誘導実験

Vildagliptin 投与群 (n=7) と、非投与群 (コントロール) (n=9) の皮膚への抗基底膜部自己抗体の沈着を、投与開始前と 4 か月後で解析し比較した。4 か月後に抗体沈着が増加したマウスは Vildagliptin 投与群で 7 匹中 2 匹、非投与群で 9 匹中 4 匹であり、群間に有意差は無かった(図 14)。非投与群でも抗体沈着の増加がみられたため、これは DPP-4 阻害薬の影響ではなく、経時的な抗基底膜部自己抗体の自然産生を見ていると考えられた。つまり、4 か月間の DPP-4 阻害薬投与では高齢マウスに抗表皮基底膜部 IgG 自己抗体や BP は誘導されないことが明らかとなった。ヒトでは DPP-4i-BP は DPP-4 阻害薬内服開始から数か月から数年かけて BP が発症して

Old	DPP4i投与	投与前 IgM	投与前 IgG	4か月後 IgM	4か月後 IgG	抗体沈着の変化
51	+	Linear	陰性	Linear	陰性	不変
52	+	陰性	陰性	Focal?	陰性	増加 (IgM)
59	+	陰性	陰性	陰性	陰性	不変
64	+	陰性	陰性	陰性	陰性	不変
66	+	Focal	陰性	Linear	陰性	増加 (IgM)
67	+	Focal	陰性	Focal	陰性	不変
72	+	Focal	陰性	Focal	陰性	不変
55	-	Focal	陰性	Focal	陰性	不変
56	-	陰性	陰性	Linear	陰性	増加 (IgM)
57	-	Focal	陰性	Linear	陰性	増加 (IgM)
58	-	陰性	陰性	陰性	陰性	不変
62	-	陰性	陰性	Focal	陰性	増加 (IgM)
63	-	Linear	陰性	Linear	陰性	不変
68	-	Focal	陰性	陰性	陰性	減少 (IgM)
69	-	陰性	陰性	Linear	陰性	増加 (IgM)
73	-	Focal	陰性	陰性	陰性	減少 (IgM)

図14 DPP-4阻害薬投与前と投与4か月後の抗基底膜部自己抗体沈着の変化のまとめ  
※抗体沈着は陰性<Focal (部分的に陽性)<Linear (線状に陽性)の3段階で評価した

た。ヒトでは DPP-4i-BP は DPP-4 阻害薬内服開始から数か月から数年かけて BP が発症して

くるため ( Douros A, et al. Diabetes Care 2019 ) 本実験でも年単位の投与期間が必要である可能性がある。

抗 PD-1 抗体投与マウスにおいて、4 か月後に抗体沈着が増加した個体は無かった ( 図 15 )。つまり、4 か月間の抗 PD-1 投与では高齢マウスに抗表皮基底膜部 IgG 自己抗体や BP は誘導されなかった。

Old	抗PD-1 抗体	投与前 IgM	投与前 IgG	4か月後 IgM	4か月後 IgG	抗体沈着の変化
103	+	Linear	Linear	陰性	陰性	減少 (IgM、IgG)
118	+	Linear	陰性	Focal	陰性	減少 (IgM)
122	+	Linear	陰性	Linear	陰性	不変
123	+	Focal	陰性	Focal	陰性	不変
124	+	Linear	陰性	Focal	陰性	減少 (IgM)
115	- (iso)	Focal	Linear	Focal	Linear	不変
125	- (iso)	Focal	陰性	Focal	陰性	不変
126	- (iso)	Focal	陰性	Focal	陰性	不変

図15 抗PD-1抗体投与前と投与4か月後の抗基底膜部自己抗体沈着の変化のまとめ  
 ※抗体沈着は陰性<Focal (部分的に陽性)<Linear (線状に陽性)の3段階で評価

### 【考察】

(1)の結果より、マウスは加齢とともにBP180に対するIgM自己抗体を産生することが明らかとなった。つまり、加齢によってBP180に対する免疫寛容が破綻し自己抗体が産生されている。ただし、高齢マウスには水疱やびらんには自然には生じないので、ここで産生されている抗BP180 IgM抗体は病原性のない抗体といえる。このような状態で更に何らかのトリガーが入るとIgGへのクラススイッチが生じて病原性自己抗体が産生されるのかもしれない。また、驚くべきことに、多くのマウスでは若年時より抗COL7 IgM抗体を自然産生していた。若年時より産生されるIgM抗体であるため、産生細胞としてB-1細胞の可能性を考えている。今後は、B-1細胞に着目してこの現象の解明を進めていく。抗COL7抗体は後天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa acquisita: EBA) で見られる自己抗体であるが、このEBAはBPの1/100程度と圧倒的に頻度が低いため、今回ほぼ全てのマウスから検出された抗COL7 IgM抗体がEBAの病態と直接繋がるとは考えにくい。COL7は膠原病患者皮膚 (lupus band) や露光部皮膚で検出される表皮基底膜部のIgM抗体の標的抗原であるとの報告もあり興味深い。今後も検討を続けていく。

(2)の結果より、Treg機能不全によってABCsが増加することが示された。また、ABCsの分化に重要とされているT-betをKOしたマウスであってもTreg機能不全によってABCsが誘導されることから、Treg機能不全がABCs増加に与える影響が大きいことが判明した。今後、加齢によってTreg機能不全が生じるかどうか、BP患者と健常高齢者で末梢血ABCsに差があるかどうかについて検討する。また、ABCsが抗BP180抗体や抗COL7抗体を産生するかどうかについても検討を行っていく。

(3)の結果より、Vildagliptinや抗PD-1抗体の4か月間の投与では表皮基底膜部に対するIgG自己抗体は誘導されなかった。ヒトとマウスではこれらの薬剤投与による免疫応答に差がある可能性 (つまり、マウスではこれらの薬剤によって表皮基底膜部に対する自己免疫が惹起されない可能性) や、今回実施した実験の薬剤投与量や投与期間が不足していた可能性が考えられる。

以上の結果から、マウスでは若年時より抗COL7 IgM抗体が産生されており、また加齢によって抗BP180 IgM抗体が産生されることが示された。この結果は高齢者に好発するBPの病態解明に繋がる可能性がある。今後はこれらのIgM自己抗体が産生される機序や、何らかのトリガーによってこのIgM自己抗体がIgGへクラススイッチするかどうかについて検討を行っていく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ujiie Hideyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 140 ~ 149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.16654	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 Ujiie Hideyuki, Rosmarin David, Schon Michael P., et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Unmet Medical Needs in Chronic, Non-communicable Inflammatory Skin Diseases	5. 発行年 2022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.2022.875492	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 Mai Shoko, Izumi Kentaro, Mai Yosuke, Natsuga Ken, Ishii Norito, Sawamura Daisuke, Schauer Franziska, Kiritsi Dimitra, Nishie Wataru, Ujiie Hideyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Native Autoantigen Complex Detects Pemphigoid Autoantibodies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100193 ~ 100193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xjidi.2023.100193	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 Tanaka Arisa, Fujimura Yu, Fuke Satoshi, Izumi Kentaro, Ujiie Hideyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 A case of bullous pemphigoid developing under treatment with benralizumab for bronchial asthma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.16811	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 Ozeki Takeshi, Muramatsu Ken, Yoshimoto Norihiro, Ujiie Inkin, Izumi Kentaro, Iwata Hiroaki, Mushiroda Taisei, Ujiie Hideyuki	4. 巻 143
2. 論文標題 Association of Genetic Variants of HLA-DQA1 with Bullous Pemphigoid Induced by Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2219 ~ 2225.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2023.04.017	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 Mai Yosuke, Izumi Kentaro, Mai Shoko, Nishie Wataru, Ujiie Hideyuki	4. 巻 112
2. 論文標題 Detection of a natural antibody targeting the shed ectodomain of BP180 in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 15 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2023.07.009	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 Mai S., Izumi K., Itamoto S., Kurosawa S., Nagata Y., Hikichi S., Miyazawa H., Tokuchi K., Imafuku K., Yanagi T., Tsutsui M., Ujiie H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Native collagen XVII complex ELISA: An approach for diagnosis and monitoring of anti integrin 4 mucous membrane pemphigoid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e385-e387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.19614	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14件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 口腔粘膜疾患の診断と治療～粘膜類天疱瘡を中心に～
3. 学会等名 第60回日本口腔科学会北日本地方部会 / 第48回日本口腔外科学会北日本支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Norihiro Yoshimoto, Ken Muramatsu, Takamasa Ito, Zheng Miao, Ken Natsuga, Wataru Nishie, Hiroaki Iwata, Yoshinori Hasegawa, Hiroshi Shimizu, Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Type XVII collagen-specific CD4+ T cell clones induce the phenotype of bullous pemphigoid in mice by producing Th2 cytokines
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 自己免疫性水疱症～知っておきたい基本知識と最新知見～
3. 学会等名 第152回日本皮膚科学会広島地方会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chihiro Shiiya, Ken Muramatsu, Norihiro Yoshimoto, Sho Katayama, Takuya Kawamura, Shoko Mai, Yosuke Mai, Hiroyuki Kitahata, Ken Natsuga, Hiroaki Iwata, Kentaro Izumi, Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Aged mice produce IgM autoantibodies against the basement membrane zone
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Kawamura, Kentaro Izumi, Haruhisa Watanabe, Yosuke Mai, Shoko Mai, Sho Katayama, Norihiro Yoshimoto, Inkin Ujiie, Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Basophil activation and low levels of circulating basophils correlate with clinical severity in bullous pemphigoid
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shoko Mai, Kentaro Izumi, Yosuke Mai, Ken Natsuga, Wataru Nishie, and Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Conformational epitope mapping of autoantibodies against BP180 in dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-associated bullous pemphigoid
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Norihiro Yoshimoto, Ken Muramatsu, Takamasa Ito, Zheng Miao, Kentaro Izumi, Ken Natsuga, Hiroaki Iwata, Yoshinori Hasegawa, Hiroshi Shimizu, Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Type XVII collagen-specific CD4+ T cell clones induce bullous pemphigoid in mice by producing IL-5
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sho Katayama, Kentaro Izumi, Norihiro Yoshimoto, Inkin Ujiie, Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 NUDT15 variants among Japanese patients with autoimmune blistering diseases: a single-center retrospective observational study
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Th2 immune response in bullous pemphigoid.
3. 学会等名 ISID 2023 Tokyo Satellite Meeting. International Symposium on Autoimmunity Targeting the Skin -Pemphigus, Pemphigoid, and Beyond- (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideyuki Ujiie
2. 発表標題 Bullous pemphigoid (BP) and premonitory BP.
3. 学会等名 25th World Congress of Dermatology Singapore 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 Type2炎症から読み解くアトピー性皮膚炎と類天疱瘡の病態と治療戦略
3. 学会等名 第158回 日本皮膚科学会徳島地方会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 多彩な臨床像を呈する自己免疫性水疱症
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 抗BP230抗体単独陽性の類天疱瘡
3. 学会等名 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会 第402回例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 氏家 英之
2. 発表標題 類天疱瘡におけるステロイド全身療法の再考
3. 学会等名 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 氏家英之ほか（編者：本田哲也）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 92
3. 書名 BIO Clinica 2022年8月臨時増刊号	

1. 著者名 氏家英之ほか（編者：常深祐一郎、鶴田大輔）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 178
3. 書名 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023	

〔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	柳 輝希  (Yanagi Teruki)  (50755973)	北海道大学・大学病院・講師    (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	泉 健太郎  (Izumi Kentaro)  (50793668)	北海道大学・大学病院・講師    (10101)	
研究分担者	夏賀 健  (Natsuga Ken)  (70645457)	北海道大学・医学研究院・准教授    (10101)	
研究分担者	岩田 浩明  (Iwata Hiroaki)  (20397334)	岐阜大学・医学系研究科・教授    (13701)	

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