

令和 3 年 4 月 15 日現在

機関番号：13802
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17H04241
 研究課題名(和文) 皮膚と消化管に共通発現するスプラバシンの欠損が導く内因性アトピー性皮膚炎の解明

 研究課題名(英文) Elucidation of mechanism underlying intrinsic atopic dermatitis induced by deficiency of sprabasin co-expressed in skin and intestine

 研究代表者
 戸倉 新樹 (Tokura, Yoshiki)

 浜松医科大学・医学部・特任教授

 研究者番号：00172156
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,300,000円

研究成果の概要(和文)：アトピー性皮膚炎(AD)は、外因性ADと血清IgE値が正常範囲内で金属に反応する内因性ADに分けられる。スプラバシン(SBSN)は皮膚と上部消化管上皮細胞に発現し、上部消化管はニッケルNiなどの金属の吸収部位である。血清SBSN値は内因性AD患者で低下していた。経口Ni負荷により血中Ni濃度を検討したところ、SBSN-/-マウスは野生型マウスに比べ上昇していた。SBSN-/-マウスにNiの接触皮膚炎を誘導・惹起したところ、Ni負荷なしのマウスに比べて皮膚炎反応が亢進していた。SBSN欠乏によってNiなど金属の吸収が高まり、血中濃度が上がり、金属アレルギーに関連することが想定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、病態が不明の内因性ADの原因の一つに、SBSN欠乏がある可能性を提起した。従来、内因性ADは血清IgE値が高くないサブタイプとして不思議な存在であった。若い女性に多く、どついう訳か金属アレルギーの頻度が高い。バリア機能も損なわれていない。これがSBSN欠乏によってもたらされる場合があることを示唆した。これは社会的意義として、若い女性に多い内因性ADの解明に繋がることにより、患者の不安感を払拭し、将来的な治療の開発に道を開いた。

研究成果の概要(英文)：Suprabasin (SBSN) is expressed in epidermis and epithelial cells of the upper digestive tract where metals such as nickel are absorbed. SBSN level was decreased in the stratum corneum and serum of atopic dermatitis (AD) patients, especially in intrinsic AD, which is characterized by metal allergy. By using SBSN-null (Sbsn-/-) mice, we investigated the outcome of SBSN deficiency. Sbsn-/- mice exhibited skin barrier dysfunction on embryo, but after birth, their barrier function was not perturbed. Sbsn-/- mice showed rather lower contact hypersensitivity (CHS) responses to haptens than did wild-type mice. The blood nickel (Ni) level after oral feeding of nickel was significantly higher in Sbsn-/- mice, and CHS to Ni was elevated in Sbsn-/- mice under Ni-loading condition. The completely SBSN deficient mice retain normal barrier function, but harbor abnormal upper digestive tract epithelium that promotes Ni absorption and high CHS to nickel, sharing the features of intrinsic AD.

研究分野：皮膚科学

キーワード：皮膚科学 炎症学 アレルギー 免疫学

1. 研究開始当初の背景

AD は代表的なアレルギー性皮膚疾患であり、現在までに皮膚バリア異常と免疫異常の二つを基本軸として多くの臨床的・基礎的研究が行われてきた。AD は外因性と内因性に分けることができる (Tokura Y: J Dermatol Sci 58: 1, 2010.)。歴史的にはこの二大分別は、「mixed AD/pure AD」、「allergic AD/non-allergic AD」、「classical AD/atopiform dermatitis」など種々の名前で呼称されてきた。外因性は血清 IgE が高値で、皮膚バリア異常を背景とした通常タイプである。一方、内因性 AD は血清 IgE が正常域であり、皮膚バリアの機能低下が外因性ほど顕著でない。内因性 AD は AD 全体の約 20% を占め、特徴的に女性に多い。外因性 AD は、皮膚バリア障害に基づき、蛋白抗原に反応した Th2 細胞による通常タイプであり、フィラグリン遺伝子変異率が高い。一方、内因性 AD はフィラグリン遺伝子変異率が低く、免疫学的には IL-4、IL-5、IL-13 の発現が外因性ほど高くない (Kabashima-Kubo R, Tokura Y, et al: J Dermatol Sci 67: 37, 2012.)。内因性 AD の末梢血は健康人より Th2 に変調しているものの、インターフェロン- γ 産生性の Th1 細胞や IL-17A 産生性の Th17 細胞割合が外因性 AD より高い (Kabashima-Kubo R, Tokura Y, et al: J Dermatol Sci 67: 37, 2012.; Suárez-Fariñas M, et al: J Allergy Clin Immunol 132: 361, 2013.)。

(1) 内因性 AD における金属アレルギー

外因性 AD では蛋白質抗原(アレルゲン)によって Th2 反応が引き起こされるのに対し、内因性 AD では非蛋白質抗原によって Th1 反応も誘導・惹起されることが想定されている。この非蛋白質抗原の重要なものに金属がある。事実、血清 IgE 値が低い AD 患者においてニッケル (Ni)、コバルト (Co)、クロム (Cr) のパッチテスト陽性率が高く、内因性 AD では金属アレルギーを有している患者が多い (Yanaguchi H, Tokura Y, et al: J Dermatol Sci 72: 240, 2013.)。

(2) 内因性 AD 患者における高い汗中および血清中 Ni 濃度

我々は既に内因性 AD 患者において汗中の Ni 濃度が高いことを示し、これが金属に感作されている患者において発汗に伴い皮膚炎を惹起することを示唆してきた。そこで AD 患者に対して、カカオ豊富で高 Ni 濃度のチョコレート摂取を通常 1 日摂取量と同等すなわち通常摂取と併せて 2 倍量の Ni し、血中濃度を測定する検討を行った。チョコレート摂取後、内因性 AD では外因性 AD に比し高い Ni 濃度を示すことが確認されたが、驚くべきことに内因性 AD では負荷前から血清中 Ni 濃度が高いことが判明した (Yamaguchi H, Tokura Y, et al: Allergol Int 64: 282, 2015)。すなわち内因性 AD の金属アレルギーはそもそも血中金属濃度が高いことに起因する金属アレルギー感作亢進による可能性もある。

(3) AD 角層におけるスプラバシン (suprabasin, SBSN) の低下

我々は非侵襲的に採取した角層から蛋白質を抽出し、Quadrupole-orbitrap mass spectrometer を用いてプロテオーム解析し、400 種類以上の蛋白質を同定することができた。同定物質は、1) 炎症関連物質、2) 角層バリア構造蛋白質、3) 角層バリア関連酵素、4) 抗菌ペプチド、5) 汗関連物質のカテゴリーに分類することが可能で、AD では血漿由来の炎症関連蛋白が増加、フィラグリンをはじめとするバリア構成蛋白が低下、カリクレインが増加、抗菌ペプチド (dermcidin) が低下、汗関連物質 GCDPF-15 が低下していることを見出した (Sakabe J, Tokura Y, et al: J Allergy Clin Immunol 134: 957, 2014)。この研究成果には、スプラバシンが内因性 AD 患者の角層中で低下している事実も含まれる。また我々の予備実験において、AD 表皮でのスプラバシン発現の低下や培養表皮角化細胞での IL-4/IL-13 刺激下でのスプラバシン発現抑制も見出されている。表皮分化マーカーとして可能性がある一方、スプラバシンは上部消化管にも発現している (Park GT et al: J Biol Chem 277: 45195, 2002)。金属が上部消化管で吸収されることを考慮すると、スプラバシン発現低下は金属の吸収を促進させ、内因性 AD を発症させる可能性を示す

2. 研究の目的

以上の事実は、スプラバシンの発現低下によって、未知の皮膚バリア障害が生じ、金属などが経皮吸収され易くなり皮膚炎が惹起されることを示唆する。一方上部消化管での金属の吸収が上昇し、金属アレルギーの感作が亢進することも想定させる。内因性 AD での Th1 細胞の活性化、高頻度の金属アレルギー、通常状態での高血中 Ni 濃度はこれに合致する。

これらを明らかにするために、1) マウスモデル、2) AD 患者、3) 培養表皮角化細胞、以上の 3 対象系で研究を推進した。1) マウスモデルでは、現在確立したばかりのスプラバシン・ノックアウト・マウスを用い、消化管でも皮膚でもスプラバシン発現が低下の状態、金属(とくに Ni)の血中濃度が上昇するか、Ni に対する接触過敏反応は亢進するかを検討した。2) AD 患者では、外因性および内因性 AD 患者および健康人の皮膚におけるスプラバシンの発現を免疫染色によって検討した。また内因性 AD を外因性 AD と対比させながら、Ni 以外の金属 (Co, Cr, Al) の濃度を金属負荷前後において、血中および汗中で測定した。3) ヒト培養角化細胞では、単層および三次元培養系におけるスプラバシンの発現と経表皮吸収を、各種サイトカイン添加の影響とともに検討した。

外因性 AD の機序は、例えばフィラグリン遺伝子変異に基づくバリア障害を起点にかなりの知見が得られている。一方、内因性 AD の機序はまだその研究が緒に就いたばかりであり、何を起点として解析をするかが明確になっていない。我々の申請課題は、内因性 AD の起点を具体的にスプラバシン発現障害に置くものであり、独創的である。申請者はこれまで内因性 AD の機序解明を行ってきたが、本研究

ではスプラバシン・ノックアウトマウスを作製し、消化管と皮膚での発現の低下が内因性 AD を形成していくことを明らかにしようとした。

3. 研究の方法

(1) スプラバシン・ノックアウト・マウス (*SBSN* KO マウス)の作製

SBSN KO マウスは、細菌の獲得免疫システムである CRISPR/Cas9 システムに由来する RNA guided endonuclease (RGEN)を利用した方法で作製し、我々の研究室で確立した。RGEN は、標的 DNA 配列を認識する single guide RNA と二本鎖 DNA を切断する Cas9 エンドヌクレアーゼの二つの異なる分子から成る。これらの分子をマウスの胚に注入すると Cas9 によって標的 DNA が切断される。そして切断された DNA が修復される過程で変異が導入され、機能的蛋白質の発現が阻止される。

本研究では、*SBSN* KO マウスを得るために *SBSN* 遺伝子に対する sgRNA および Cas9 RNA を C57BL/6 マウスの前核期胚にマイクロインジェクションした。マイクロインジェクションした胚を偽妊娠マウスの卵管に移植し、産子を得ている。sgRNA および Cas9RNA 発現ベクターの作製、マウス胚へのインジェクションはタカラバイオ(株)および日本エスエルシー(株)にそれぞれ委託した。得られた産子の尾から DNA を抽出し塩基配列を調べたところ 53 匹中 3 匹のマウスで *SBSN* 遺伝子の片方の allele にそれぞれ一塩基欠失、一塩基挿入、二塩基欠失の変異が導入されていることが確認された。これにより 3 種類の遺伝子変異のホモ接合体あるいはコンパウンドヘテロ接合体のマウスを確立している。3 種類の *SBSN* 遺伝子変異マウスを得ており、それぞれのホモ接合体マウスあるいはコンパウンドヘテロ接合体マウスを作製した。こうしたマウスを用いることは本研究の目的を成就させるために、大きな特色となる。機序不明の内因性 AD を解き明かす糸口になるだけでなく、スプラバシン発現を促進する薬剤を見出すことにより治療への展望も開かれ、将来的な意義も大きい。

(2) *SBSN* KO マウスでのスプラバシン発現

野生型マウスと比較し *SBSN* KO マウスでのスプラバシンの発現を、皮膚(とくに表皮)、食道、胃、小腸、大腸において確認する。とくにスプラバシンは上部消化管で発現し、下部消化管では発現しないため、*SBSN* KO マウスの上部消化管での発現が野生型マウスと比較して認められないことを明らかにした。検討方法としては、real-time PCR、ウェスタンブロット、免疫組織染色を用いた。

(3) *SBSN* KO マウスでの血中金属濃度

通常の飼料により飼育した *SBSN* KO マウスと野生型マウスから血液を採取し、血清中の Ni 濃度を測定した。また Ni を食餌負荷したマウスでの採血も行った。血清中の Ni 濃度は、過去の論文(Yamaguchi H, Tokura Y, et al: Allergol Int 64: 282, 2015)で既に連携したように、plasma mass spectrometry (Mitsubishi Chemical Analytec Co. Ltd)を用いて連携研究者の平澤典保教授(東北大学医療薬学講座/生活習慣治療薬学分野)が測定した。

(4) AD 患者皮膚でのスプラバシンの発現

我々は既に、角層プロテオーム解析にて内因性 AD 患者では、角層中のスプラバシンが低下していることを見出している(Sakabe J, Tokura Y, et al. J Allergy Clin Immunol 134: 957, 2014)。また皮膚免疫染色を用いた予備実験において、AD 患者の表皮では健康皮膚よりスプラバシンが低下していることも検討した。多数例の外因性および内因性 AD 患者生検皮膚を用いて、免疫染色によりスプラバシン発現の低下をさらに明らかにした。この際、同時にフィラグリン、インボルグリンなど他の分化マーカーも同時に染色した。

(5) *SBSN* KO マウスでの金属・ハプテンによる接触過敏症

SBSN KO マウスの皮膚ではスプラバシンが発現していないため、皮膚バリア機構が破綻し外来抗原の経皮的侵入が亢進することが予想された。そこで、金属およびハプテンによる接触過敏症を *SBSN* KO マウスと野生型マウスと比較した。硫酸 Ni 水溶液を浸み込ませたパッチ布を *SBSN* KO マウスと野生型マウスの腹部に貼り、経皮感作した。7 日後に硫酸 Ni 水溶液を耳介に塗布し経皮惹起するか、あるいは硫酸 Ni 水溶液を足蹠に皮内注射し非経皮的惹起を行った。これにより、経皮的感作・惹起でのスプラバシン欠損の影響と、経皮感作でのスプラバシンの影響とを検討した。金属の対照としてのハプテンによる接触過敏症は、塩化ピクリル、ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)、オキサゾロンを腹部に塗布し 4 日後に同抗原を耳介に塗布することにより誘導した。反応惹起後、マイクロメーターを用いて足蹠あるいは耳介の厚さを経時的に測定した。また足蹠あるいは耳介の組織切片を作製し、組織学的変化を観察した。

最初の実験で、*SBSN* KO マウスが野生型マウスより反応が強ければスプラバシンの低下が金属の感作あるいは惹起、あるいはその両方を促進することになると想定された。続く実験で、*SBSN* KO マウスが野生型より反応が強ければスプラバシンの低下が金属の感作を促進することになる。さらなる実験で、*SBSN* KO マウスが野生型より反応が強ければスプラバシンの低下がハプテンの感作あるいは惹起、あるいはその両方を促進することになる。金属とハプテンが同様の反応であるかを比べることにより低分子物質に対するスプラバシンの影響をみることでできると想定した。

(6) *SBSN* KO マウス上部消化管からの金属吸収異常による口腔免疫寛容の破綻

Ni を経口投与すると制御性 T 細胞 (Treg) が誘導されて免疫寛容状態となり、Ni に対する接触過敏症が減弱することが知られている(Wu X, et al: Int Immunol 19: 965, 2007; Roelofs-Haarhuis K, et al: J Immunol 15; 173: 2004)。この経口免疫寛容は金属の量に依存して誘導されるという。*SBSN* KO マウスでは上部消化管のスプラバシン欠如により、金属の吸収に異常が生じていると考えられた。そこで *SBSN* KO マウスにおいて、Ni の経口投与による免疫寛容が正常に誘導されるか、あるいは破綻しているかを調べた。塩化 Ni を含む飲水を *SBSN* KO マウスと野生型マウスに 4 週間与え、1 週間後に前述の方法

にて接触過敏症を誘導し、通常の飲水を与えたマウスと反応性を比較した。また、SBSN KO マウスにおいて Treg が誘導されるか否かを調べるために、塩化 Ni を含む飲水を与えた SBSNKO マウスおよび野生型マウスの脾臓から T 細胞を分離し、野生型マウスに移入した。レシピエントマウスに接触過敏症を誘導し、反応性の低下により Treg の存在を評価した。

(7) 3次元培養表皮角化細胞を用いた SBSN 発現の検討

前段階研究において、単層培養表皮角化細胞を対象に SBSN の発現を調べたところ、培養時間、培養細胞密度、培養液中の Ca 濃度の変化によって発現に大きな差が生じた。これは、SBSN が分化関連蛋白質であり、こうした培養条件の違いによって角化に伴いその発現が顕著に影響されることを示した。従って単層培養角化細胞は対象として不適切と考えた。そこで、3次元培養した角化細胞を用いて検討を行い、有棘層から角層での発現をより生体に近い条件下で観察する方針とした。3次元培養皮膚にて SBSN が正常皮膚に近い発現様式を示すことを免疫染色で確認している。さらに、SBSN を shRNA を用いてノックダウンした3次元培養皮膚を作成し、角化細胞の分化についてコントロールとの比較検討を行った。具体的には SBSN と filaggrin, involucrin, loricurin, CK1, CK5, CK10, CK14, E-cadherin, Claudin-1, ZO-1 等の発現を調べた。shRNA を用いた3次元培養皮膚構築は、申請者らの研究室ですでに確立している。以上の検討は免疫染色、RT-PCR、ウェスタンブロット法を用い、定量的にも解析した。

4. 研究成果

我々は、プロテオーム解析により角層中の SBSN は AD 患者で減少していることをすでに観察していた (Sakabe J, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014)。そこで血清中の SBSN を測定したところ、内因性 AD 患者の血中 SBSN は低下していることを見出した (Aoshima M et al. *J Dermatol Sci* 2019)。さらに三次元培養皮膚を用いた検討で、SBSN をノックダウンした表皮ではアポトーシスが起りやすく、それがタイプ 2 サイトカインである IL-4/IL-13 によって助長されることを観察した (Aoshima M et al. *J Dermatol Sci* 2019)。

そこで我々は SBSN ノックアウトマウス (SBSN^{-/-}マウス) を CRISPR/ Cas9 システムを用いて C57BL/6N において作成し、このマウスでの SBSN 欠乏が皮膚バリア機能、経口ニッケル負荷による吸収、接触過敏症に対して、どのような影響を与えるかを検討した。SBSN^{-/-}マウスでは SBSN mRNA 発現は当然ながら認められず、ウェスタンブロットにより皮膚の SBSN 発現は無いものの、ロリクリン、インボルクリン、フィラグリンの発現は保たれていた。免疫染色でも、皮膚と食道・前胃での SBSN は発現していなかった。胎生期マウス day 16.5 では外界からの色素の皮膚透過性は亢進していたが、生後マウスでは表皮の構造は電顕的に顆粒層の未成熟と角層の破綻が認められたものの、皮膚バリア機能は保たれていた。ハプテンや蛋白質アレルゲンに対する皮膚反応はむしろ SBSN^{-/-}マウスで低下しており、バリア機能異常以外の何らかの理由による現象と考えられた。

経口ニッケル負荷により血中ニッケル濃度を検討したところ、14 日間の飲料負荷で SBSN^{-/-}マウスはニッケル濃度が野生型マウスに比べ有意に上昇していた。このニッケル濃度が上昇した SBSN^{-/-}マウスにニッケルの接触皮膚炎を誘導・惹起したところ、ニッケル負荷なしのマウスに比べて、有意に皮膚炎反応が亢進していた (Nakazawa S et al. *Sci Rep* 2020)。

本研究により、SBSN 欠乏がニッケルの血中濃度を高め、金属の接触皮膚炎の亢進を誘導することが明らかになった。SBSN 欠乏は内因性 AD の一つの原因になっていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26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 5件）

1. 著者名 Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Ito T	4. 巻 1
2. 論文標題 Atopic dermatitis as Th2 disease revisited	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 158-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12033	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 戸倉新樹	4. 巻 17
2. 論文標題 内因性と外因性アトピー性皮膚炎	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Visual Dermatol	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 戸倉新樹	4. 巻 50
2. 論文標題 内因性と外因性アトピー性皮膚炎	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 63-66
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 戸倉新樹	4. 巻 61
2. 論文標題 病態の新しい考え方 / 内因性・外因性アトピー性皮膚炎とは	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 皮膚科の臨床 臨時増刊号(変わりつつあるアトピー性皮膚炎の常識 最新の知識と治療の極意)	6. 最初と最後の頁 793-799
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 戸倉新樹	4. 巻 17
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎の臨床的特徴とサブタイプ Skin manifestations in subtypes of atopic dermatitis	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 15-20
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 戸倉新樹	4. 巻 42
2. 論文標題 内因性アトピー性皮膚炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 皮膚病診療	6. 最初と最後の頁 856-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24733/pd.0000002154	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 Tokura Y	4. 巻 39
2. 論文標題 Direct and indirect action modes of acetylcholine in cholinergic urticaria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 39-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.05.006	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 Tokura Y	4. 巻 28
2. 論文標題 Spectrum of IgG4-related skin disease and differential diagnoses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hong Kong J. Dermatology Venereol	6. 最初と最後の頁 100-110
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 -

1. 著者名 Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, Fujiyama T, Honda T	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Immunol	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/fimmu.2020.618897	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 Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Nakazawa S, Iwasaki M, Sakabe JI, Umayahara T, Yatagai T, Ikeya S, Shimauchi T, Tokura Y	4. 巻 95
2. 論文標題 Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: Possible role for atopic dermatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 107-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.07.009	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 Kasuya A, Aoshima M, Fukuchi K, Shimauchi T, Fujiyama T, Tokura Y	4. 巻 9
2. 論文標題 An intuitive explanation of dermoscopic structures by digitally reconstructed pathological horizontal top-down view images	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/s41598-019-56522-8	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 Kurihara K, Fujiyama T, Phadungsaksawasdi P, Ito T, Tokura Y	4. 巻 95
2. 論文標題 Significance of IL-17A-producing CD8+CD103+ skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.06.002	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 Ito T, Suzuki T, Sakabe JI, Funakoshi A, Fujiyama T, Tokura Y	4. 巻 69
2. 論文標題 Plasmacytoid dendritic cells as a possible key player to initiate alopecia areata in the C3H/HeJ mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 121-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.07.009	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 Hashizume H, Abe R, Azukizawa H, Fujiyama T, Hama N, Mizukawa Y, Morita E, Nakagawa Y, Nakajima S, Niihara H, Teraki Y, Tohyama M, Watanabe H, Tokura Y	4. 巻 47
2. 論文標題 Confusion in determination of two types of cutaneous adverse reactions to drugs, maculopapular eruption and erythema multiforme, among the experts: A proposal of standardized terminology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 169-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15164	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 Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimauchi T, Ito T, Aoshima M, Otobe M, Hashizume H, Yagi H, Tokura Y	4. 巻 140
2. 論文標題 Skin Infiltration of Pathogenic Migratory and Resident T Cells Is Decreased by Secukinumab Treatment in Psoriasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 2073-2076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.02.024	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 Umayahara T, Shimauchi T, Iwasaki M, Sakabe J-I, Aoshima M, Nakazawa S, Yatagai T, Yamaguchi H, Tokura Y	4. 巻 50
2. 論文標題 Protective role of Galectin 7 for skin barrier impairment in atopic dermatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Allergy	6. 最初と最後の頁 922-931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.13672	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 Ito T, Suzuki T, Funakoshi A, Fujiyama T, Tokura Y	4. 巻 3
2. 論文標題 CCR5 is a novel target for the treatment of experimental alopecia areata	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy	6. 最初と最後の頁 24-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12092	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 Nakazawa S, Shimauchi T, Funakoshi A, Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Sakabe J, Asakawa S, Hirasawa N, Ito T, Tokura Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Suprabasin-null mice retain skin barrier function and show high contact hypersensitivity to nickel upon oral nickel loading	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/s41598-020-71536-3	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 Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T, Honda T, Tokura Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Immunological Properties of Atopic Dermatitis-Associated Alopecia Areata	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 2618-2628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052618	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 Phadungsaksawasdi Pawit, Fujiyama Toshiharu, Kurihara Kazuo, Ito Taisuke, Honda Tetsuya, Tokura Yoshiki	4. 巻 -
2. 論文標題 PD-1 expression defines epidermal CD8+CD103+ T cells preferentially producing IL-17A and using skewed TCR repertoire in psoriasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	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.jid.2021.03.011	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 Suzuki T, Sakabe J, Kamiya K, Funakoshi A, Tokura Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 The Vitamin D3 analogue calcipotriol suppresses CpG-activated TLR9-MyD88 signalling in murine plasmacytoid dendritic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 445-448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.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 -

1. 著者名 Kasuya A, Ito T, Tokura Y.	4. 巻 91
2. 論文標題 M2 macrophages promote wound-induced hair neogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 250-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.05.004.	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 Fukuchi K, Shimauchi T, Tatsuno K, Tokura Y.	4. 巻 195
2. 論文標題 Induction of plasmablasts by follicular helper T cell-CXCL13 axis upon occurrence of herpes zoster.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 93-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2018.08.003.	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 Funakoshi A, Tatsuno K, Shimauchi T, Fujiyama T, Ito T, Tokura Y	4. 巻 202
2. 論文標題 Cholecystokinin Downregulates Psoriatic Inflammation by Its Possible Self-Regulatory Effect on Epidermal Keratinocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2609-2615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801426	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 Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraiishi A, Tamamura R, Randazzo B, Imanaka K:	4. 巻 177
2. 論文標題 Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 419-427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15493.	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 Yatagai T, Shimauchi T, Yamaguchi H, Sakabe J-I, Aoshima M, Ikeya S, Tatsuno K, Fujiyama T, Ito T, Ojima T, Tokura Y:	4. 巻 89
2. 論文標題 Sensitive skin is highly frequent in extrinsic atopic dermatitis and correlates with disease severity markers but not necessarily with skin barrier impairment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.10.011.	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 3件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Nakazawa S, Aoshima M, Funakoshi A, Sakabe J, Asakawa S, Hirasawa N, Shimauchi T
2. 発表標題 The SBSN ^{-/-} mouse is a possible model of intrinsic AD
3. 学会等名 28th International Symposium of Itch (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakazawa S, Aoshima M, Funakoshi A, Shimauchi T, Asakawa S, Hirasawa N, Tokura Y
2. 発表標題 Suprabasin-deficient mice show limited but discernible defective barrier in both skin and upper digestive tract
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (IID2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tokura Y
2. 発表標題 Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis
3. 学会等名 International Congress of Atopic Dermatitis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tokura Y
2. 発表標題 The cutaneous barrier function in atopic eczema: Causes and consequences
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology Milano 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimauchi T, Umayahara T, Iwasaki M, Aoshima M, Nakazawa S, Tokura Y
2. 発表標題 A potential role of galectin-7 as a stabilizer for IL-4/IL-13-induced barrier disruption in atopic dermatitis
3. 学会等名 Society for Investigative Dermatology 77th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurihara K, Fujiyama T, Ito T, Tokura Y.
2. 発表標題 CD8+CD103+ skin resident memory T cells are a subpopulation of CD8+MDR-1+ cells in lesional skin of psoriasis and correlate with the clinical course.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (IID2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimauchi T, Ito T, Hashizume H, Yagi H, Tokura Y.
2. 発表標題 Skin-Infiltrating Th17/Tc17 and Th1/Tc1cells are significantly decreased and IL-17+ CD103+ resident memory T cells partly remain after secukinumab treatment.
3. 学会等名 International Investigative Dermatology (IID2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasuya A, Ito T, Tokura Y.
2. 発表標題 M2 macrophages promote wound-induced hair neogenesis through the production of growth factors.
3. 学会等名 13th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology (GJSD2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗原和生, 藤山俊晴, 伊藤泰介, 戸倉新樹.
2. 発表標題 CD103陽性皮膚レジデントメモリーT細胞と乾癬の長期予後との関連性
3. 学会等名 第33回日本乾癬学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tokura Y, Fujiyama T, Umayahara T, Kurihara K, Shimauchi T, Ito T, Hashizume H, Yagi H
2. 発表標題 Secukinumab therapy significantly decreases skin-infiltrating Th17/Tc17 and Th1/Tc1 lymphocytes and moderately reduces IL-17+CD103+ skin resident memory T cells.
3. 学会等名 European Academy of Dermatology and Venereology 27th Annual Congress (EADV2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiyama T, Kurihara K, Ito T, Hashizume H, Tokura Y.
2. 発表標題 Impact of skin-infiltrating MDR1-positive T cell on topical corticosteroid resistance in psoriasis.
3. 学会等名 European Academy of Dermatology and Venereology 27th Annual Congress (EADV2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yatagai T, Shimauchi T, Yamaguchi H, Sakabe J, Aoshima M, Ikeya S, Tatsuno K, Fijiyama T, Ito T, Tokura Y:
2. 発表標題 Sensitive skin is highly frequent in atopic dermatitis and correlates with disease severity markers but not necessarily with skin barrier assessments.
3. 学会等名 Society for Investigative Dermatology 76th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Umayahara T, Sakabe J, Aoshima M, Shimauchi T, Tokura Y
2. 発表標題 Galectin-7 is extracellularly released from epidermal keratinocytes in atopic dermatitis and skin and from cultured keratinocytes by IL-4/IL-13.
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 Tokura Y:
2. 発表標題 Extrinsic and Intrinsic Types of Atopic Dermatitis.
3. 学会等名 The 1st CICM International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Umayahara T, Aoshima M, Iwasaki M, Yatagai T, Sakabe J, Tokura Y, Shimauchi T:
2. 発表標題 High serum and epidermal extracellular levels of galectin-7 in atopic dermatitis.
3. 学会等名 47th Annual ESDR Meeting in 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Umayahara T, Aoshima M, Iwasaki M, Yatagai T, Sakabe J, Tokura Y, Shimauchi T:
2. 発表標題 Serum galectin-7 derived possibly from IL-4/IL-13 stimulated keratinocytes is a useful biomarker for barrier dysfunction in atopic dermatitis.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoshima M, Nakazawa S, Umayahara T, Sakabe J, Yatagai T, Ikeya S, Shimauchi T, Tokura Y:
2. 発表標題 Knockdown of Suprabasin in a three-dimensional Epidermal Model Inhibits Differentiation of Keratinocyte.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 戸倉新樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 256
3. 書名 エビデンスに基づくアトピー性皮膚炎性皮膚炎治療あたらしい潮流	

1. 著者名 戸倉 新樹、秋山 真志	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 222
3. 書名 ここが大事！高齢者皮膚診療のコツとピットフォール	

1. 著者名 戸倉新樹・藤本学・椛島健治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 394
3. 書名 臨床力がアップする！皮膚免疫アレルギーハンドブック	

1. 著者名 Tokura Y	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 381
3. 書名 Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century	

〔産業財産権〕

〔その他〕

浜松医科大学医学部皮膚科学講座ホームページ
<http://www2.hama-med.ac.jp/w1b/derm/index.html>

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
研究協力者	青島 正浩 (Aoshima Masahiro)		
研究協力者	中澤 慎介 (Nakazawa Shinsuke)		
研究協力者	船越 敦子 (Funakoshi Atsuko)		
連携研究者	平澤 典保 (Hirasawa Noriyasu) (80181155)	東北大学・医療薬学講座/生活習慣治療薬学分野・教授 (11301)	

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