

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08296

研究課題名(和文) HLAクラスII/ミスフォールド蛋白複合体抗体による慢性皮膚潰瘍の病態解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of Chronic Skin Ulcers by anti-HLA Class II/Misfolded Protein Complex Antibodies

研究代表者

荒瀬 規子 (Arase, Noriko)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30360481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らはミスフォールド蛋白質/HLAクラスII複合体が細胞表面に輸送されることを見出した。さらに種々の膠原病で複合体に対する自己抗体ができることが判明した。今回細胞質内蛋白、Ro52がIgG/HLAクラスIIと複合体を形成し細胞表面に輸送されることを新たに発見した。このRo52/IgG/HLA-クラスII複合体に対する自己抗体は、皮膚潰瘍がしやすい抗MDA5抗体陽性無筋炎型皮膚筋炎や、抗ARS抗体症候群患者血清で約90%の患者に陽性となった。さらに複合体抗体の抗体価の推移は病勢変化と関連し、本複合体が病原性を有する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明の慢性皮膚潰瘍は患者のQOLが極めて低く、皮膚科医にとっても治療に難渋する疾患の一つである。私たちは以前原因不明の慢性皮膚潰瘍患者の約3割で抗リン脂質抗体症候群のサブタイプの抗2GPI/HLA-DR抗体が陽性であることを発見した。今回それらに加えて皮膚潰瘍を作りやすい抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者で新たに抗Ro52/IgG/HLA-DR抗体が陽性となることを見出した。これらの新たな自己抗体の病原性を明らかにすることは学術的に重要で、これらに関連した治療法を開発することは社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We found that the misfolded protein/HLA class II complex is transported to the cell surface and autoantibodies against the complex are produced in various connective tissue diseases. We have discovered that Ro52 forms a complex with IgG/HLA class II and is transported to the cell surface. This anti-Ro52/IgG/HLA-class II complex antibody was positive in about 90% of patients with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis which are prone to skin ulceration, and anti-synthetase antibody syndrome sera. Changes in antibody titers of the complex antibodies were associated with changes in disease status, suggesting that this complex may have pathogenic roles.

研究分野：皮膚科

キーワード：抗Ro52/IgG/HLA-クラスII複合体抗体 Ro52 皮膚筋炎 抗MDA5抗体 抗合成酵素抗体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

下腿や手指・足趾の慢性皮膚潰瘍は皮膚科領域で時々遭遇する治療に難渋する疾患の一つである。しかし特定の人に慢性皮膚潰瘍が発症する原因は未だ解析されてない。最近私たちは原因不明の慢性皮膚潰瘍患者の27%において、抗ミスフォールド蛋白/HLA クラス II/複合体抗体の一つである抗 HLA-DR/ 2GPI 抗体が存在することを見出した。この抗体は抗リン脂質抗体症候群を感度良く検出する。本抗体を有するが、抗リン脂質抗体症候群の診断基準を満たさない患者は抗リン脂質抗体症候群の新たなサブタイプを形成すると考えられる。原因不明の慢性皮膚潰瘍の発症機構を解明し、治療法を解明することは社会的にも急務であると考えられた。

### 2. 研究の目的

(1)本研究では原因不明の慢性皮膚潰瘍の原因に、抗 HLA-DR/ 2GPI 抗体以外の自己抗体が関与する可能性を考え、新しい自己抗体を見つけ、新たな皮膚潰瘍発症機構を見出すことを目的とした。

(2)研究の過程で Ro52/IgG/HLA-DR が複合体を形成することを見出した。抗 Ro52/IgG/HLA-DR 複合体抗体が主に一部の皮膚筋炎において上昇することが判明し、それらの患者における本抗体の臨床的意義を解析した。さらに、抗 Ro52/IgG/HLA-DR 複合体抗体の特異性を解析した。

### 3. 研究の方法

(1)Ro52、IgG、HLA-DR を発現させた細胞を作成し、細胞表面の Ro52 や IgG、HLA-DR の細胞表面の発現はモノクローナル抗体で染色し確認した。

(2)大阪大学皮膚科以外に大阪大学免疫内科、京都大学免疫内科、金沢大学皮膚科のご協力を頂き 120 名の皮膚筋炎の患者血清を収集した。その後 120 名の患者を抗 MDA5 抗体、抗合成酵素抗体、抗 TIF-1 抗体、抗 Mi-2 抗体の4種類の筋炎特異抗体陽性患者に分類した。これらの患者血清を用いて複合体抗体の力価をフローサイトメーターを用いて解析した。

(3)その後さらに抗 MDA5 抗体、抗合成酵素抗体患者において、治療前後での血清を収集した。抗 Ro52/IgG/HLA-DR 抗体価が治療経過でどのように変化するかを解析した。

(4)抗 Ro52/IgG/HLA-DR 複合体抗体をリコンビナント Ro52 蛋白で吸収し吸収前後で抗 Ro52/IgG/HLA-DR 複合体抗体価がどのように変化するかを解析した。

### 4. 研究成果

(1)細胞質内蛋白の Ro52 が Fc 受容体活性を有するため、HLA-DR 単独では細胞表面に輸送されないが、Ro52、IgG、HLA-DR を細胞に導入することで Ro52/IgG/HLA-DR 複合体を形成し、Ro52/IgG/HLA-DR が細胞表面に輸送されることが判明した(図1、2)。

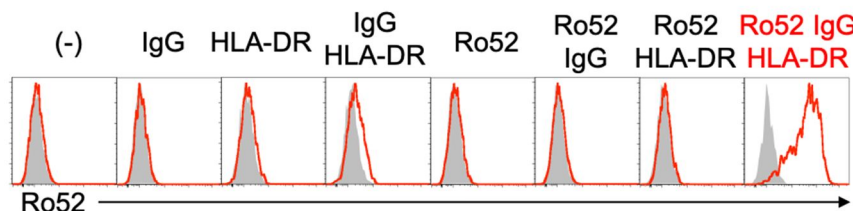


図1  
細胞表面の Ro52

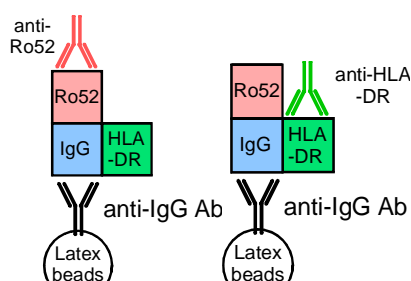
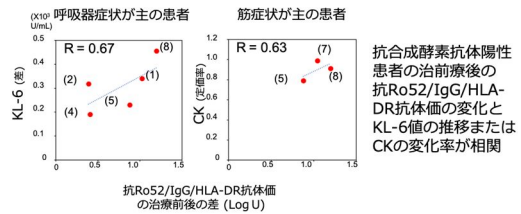
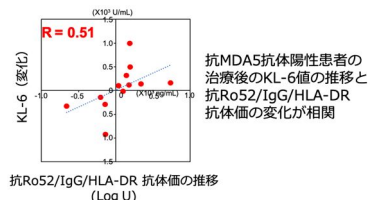
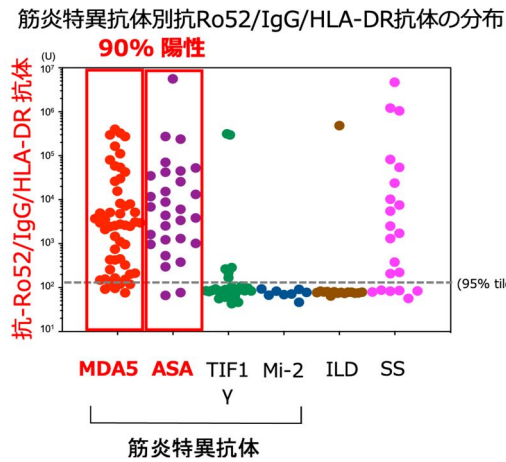


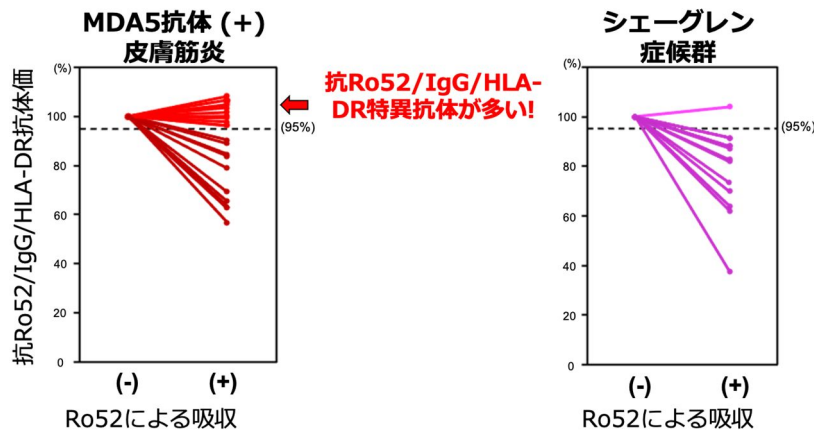
図2  
IgG と Ro52、HLA-DR が会合し  
発現している事が免疫沈降で判明

(2)さらに抗 Ro52/IgG/HLA-DR 抗体が、皮膚潰瘍を作りやすい抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者や、抗合成酵素抗体症候群患者で約 9 割に陽性となることが判明した。抗 Ro52/IgG/HLA-DR 抗体価の変化は皮膚筋炎の病勢変化と相関しこの抗体がこれらの疾患で病原性に関与する可能性が考えられた。



(3) 抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の抗 Ro52/IgG/HLA-DR 抗体はシェーグレン症候群患者の抗 Ro52/IgG/HLA-DR 抗体と異なり、リコンビナント Ro52 蛋白で吸収されにくい抗体が多く、Ro52/IgG/HLA-DR 複合体特異的な自己抗体が作られていることが判った。このことより皮膚筋炎患者では抗 Ro52/IgG/HLA-DR 特異抗体ができて病態と関連している可能性が示唆された。

Ro52蛋白吸収前後の抗Ro52/IgG/HLA-DR抗体力価



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計44件（うち査読付論文 43件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 [Yukiho Kurosaki, Yosuke Ishitsuka, Yasuhiro Kato, Noriko Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 102
2. 論文標題 Blistering Papulosquamous Erythema with Arthralgia: A Quiz.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta dermato-venereologica	6. 最初と最後の頁 adv00690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/actadv.v102.936	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 [Mami Hayashi, Mari Wataya-Kaneda, Hanako Koguchi-Yoshioka, Noriko Arase, Tateki Kubo, Hajime Nakano, Manabu Fujimoto]	4. 巻 49
2. 論文標題 Familial Michelin tire baby syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of dermatology	6. 最初と最後の頁 e219-e220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16346	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 [Hui Jin, Kazuki Kishida, Noriko Arase, Sumiko Matsuoka, Wataru Nakai, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Ken Yamamoto, Takehiko Sasazuki, Hisashi Arase]	4. 巻 8
2. 論文標題 Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed with MHC class II molecules.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science advances	6. 最初と最後の頁 eabj9867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abj9867	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 [Chigusa Yamashita, Noriko Arase, Shuhei Higuchi, Hisashi Arase, Junichi Takagi, Satoshi Nojima, Atsushi Tanemura, Manabu Fujimoto]	4. 巻 20
2. 論文標題 Serum autoantibodies against the extracellular region of $\alpha 4$ integrin in a patient with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced bullous pemphigoid.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAAD case reports	6. 最初と最後の頁 65-68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdcr.2021.12.021	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 [Yuri Shimizu, Yoriyhis Kotobuki, Noriko Arase, Hisashi Arase, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto]	4. 巻 34
2. 論文標題 A Case of Pretibial Epidermolysis Bullosa with Novel Mutations of the COL7A1 Gene.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of dermatology	6. 最初と最後の頁 81-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5021/ad.2022.34.1.81	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 [Noriko Arase, Hideaki Tsuji, Hyota Takamatsu, Hui Jin, Hachiro Konaka, Yasuhito Hamaguchi, Kyoko Tonomura, Yoriyhis Kotobuki, Ikuko Ueda-Hayakawa, Sumiko Matsuoka, Toru Hirano, Hideki Yorifuji, Hiroyuki Murota, Koichiro Ohmura, Ran Nakashima, Tomoharu Sato, Atsushi Kumanogoh, Ichiro Katayama, Hisashi Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 126
2. 論文標題 Cell surface-expressed Ro52/IgG/HLA-DR complex is targeted by autoantibodies in patients with inflammatory myopathies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2021.102774	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 [Rika Sakamoto, Yoriyhis Kotobuki, Saki Iga, Satoshi Nojima, Rikako Deno, Yuma Hanaoka, Kyoko Tonomura, Eiji Kiyohara, Yukinobu Nakagawa, Ikuko Ueda-Hayakawa, Noriko Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 60
2. 論文標題 Myxovirus resistance protein 1-expressing fatal myocarditis in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford, England)	6. 最初と最後の頁 e450-e452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab637	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 [Emi Inoue, Noriko Arase, Takako Miyamura, Tomohiro Wataya, Yusuke Tanaka, Nobuo Kashiwagi, Hiroshi Sakai, Satoshi Nojima, Manabu Fujimoto]	4. 巻 4
2. 論文標題 A pediatric case of cellulitis caused by Stenotrophomonas maltophilia with microvascular thrombosis and diffuse subcutaneous hemorrhage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 181-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12197	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 [Yafei Liu,Wai Tuck Soh,Jun ichi Kishikawa,Mika Hirose,Emi E. Nakayama,Songling Li,Miwa Sasai,Tatsuya Suzuki,Asa Tada,Akemi Arakawa,Sumiko Matsuoka,Kanako Akamatsu,Makoto Matsuda,Chikako Ono,Shiho Torii,Kazuki Kishida,Hui Jin,Wataru Nakai,Noriko Arase, et.al]	4. 巻 184
2. 論文標題 An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 3452-3466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2021.05.032	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 [Hideaki Tsuji,Koichiro Ohmura,Hui Jin,Ryota Naito,Noriko Arase,Masako Kohyama,Tadahiro Suenaga,Shuhei Sakakibara,Yuta Kochi,Yukinori Okada,Kazuhiko Yamamoto,Hitoshi Kikutani,Akio Morinobu,Tsuneyo Mimori,Hisashi Arase]	4. 巻 74
2. 論文標題 Anti dsDNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41897	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 [Atsushi Tanemura,Hanako Koguchi-Yoshioka,Kazunori Yokoi,Eiji Kiyohara,Noriko Arase,Rintaro Ohe,Tamio Suzuki,Manabu Fujimoto]	4. 巻 48
2. 論文標題 Immunohistopathological observation of a case recovering from leukotrichia after suction blister transplantation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of dermatology	6. 最初と最後の頁 e263-e264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15855	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 [Miki Kume,Noriko Arase,Naoko Okiyama,Hanako Koguchi-Yoshioka,Tomomi Tada,Hi roko Saruban,Manabu Fujimoto]	4. 巻 60
2. 論文標題 Unilateral heliotrope rash: a warning sign for anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford, England)	6. 最初と最後の頁 e134-e135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa574	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 [Toshihiro Kishikawa, Noriko Arase, Shigeyoshi Tsuji, Yuichi Maeda, Takuro Nii, Jun Hirata, Ken Suzuki, Kenichi Yamamoto, Tatsuo Masuda, Kotaro Ogawa, Shiro Ohshima, Hidenori Inohara, Atsushi Kumanogoh, Manabu Fujimoto, Yukinori Okada]	4. 巻 102
2. 論文標題 Large-scale plasma-metabolome analysis identifies potential biomarkers of psoriasis and its clinical subtypes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of dermatological science	6. 最初と最後の頁 78-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2021.03.006	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 [Saki Iga, Atsushi Tanemura, Takumi Kamitani, Madoka Takafuji, Yuma Hanaoka, Noriko Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 4
2. 論文標題 A rare case of multiple pyoderma gangrenosum co-mobilized with pseudoxanthoma elasticum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 71-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12159	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 [Toshihiro Kishikawa, Yuichi Maeda, Takuro Nii, Noriko Arase, Jun Hirata, et.al.]	4. 巻 33
2. 論文標題 Increased levels of plasma nucleotides in patients with rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International immunology	6. 最初と最後の頁 119-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa059	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 [Kenji Tanimura, Shigeru Saito, Mikiya Nakatsuka, Takeshi Nagamatsu, Tomoyuki Fujii, Atsushi Fukui, Yuki Sasagawa, Masashi Deguchi, Noriko Arase, Hisashi Arase, Hideto Yamada]	4. 巻 103
2. 論文標題 A NOVEL AUTOANTIBODY AGAINST beta 2-GLYCOPROTEIN I/HLA CLASS II COMPLEXES IS A MAJOR RISK FACTOR FOR RECURRENT PREGNANCY LOSS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLACENTA	6. 最初と最後の頁 253-254
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 [Kyoko Tonomura,Eiji Kiyohara,Yuya Nakanishi,Atsushi Tanemura,Noriko Arase,Yukinobu Nakagawa,Manabu Fujimoto]	4. 巻 48
2. 論文標題 Use of a combination of oral psoralen, ultraviolet A and interferon- for the treatment of mycosis fungoides during pregnancy, which probably evoked CD8+ CD30+ lymphoproliferative disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of dermatology	6. 最初と最後の頁 e17~e18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15628	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 [Emi Inoue,Noriko Arase,Yuma Hanaoka,Atsushi Tanemura,Manabu Fujimoto]	4. 巻 34
2. 論文標題 The beneficial effect of a PDE4 inhibitor in a patient with juvenile-onset intractable pityriasis rubra pilaris without CARD14 mutation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dermatologic therapy	6. 最初と最後の頁 e14714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.14714	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 [Yuma Hanaoka,Atsushi Tanemura,Madoka Takafuji,Eiji Kiyohara,Noriko Arase,Osamu Suzuki,Fumiaki Isohashi,Kazuhiko Ogawa,Manabu Fujimoto]	4. 巻 47
2. 論文標題 Local and disease control for nasal melanoma treated with radiation and concomitant anti-programmed death 1 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DERMATOLOGY	6. 最初と最後の頁 423-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15256	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 [Kurumi Katsuda,Noriko Arase,Yukinobu Nakagawa,Atsushi Tanemura,Manabu Fujimoto]	4. 巻 47
2. 論文標題 Case of granuloma annulare after using tocilizumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DERMATOLOGY	6. 最初と最後の頁 E117-E119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15252	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 [Noriko Arase, Mari Wataya-Kaneda, Hiroyuki Murota, Yukinobu Nakagawa, Toshifumi Yamaoka, Saori Itoi-Ochi, Kouyuki Hirayasu, Hisashi Arase, Manabu Fujimoto, Ichiro Katayama]	4. 巻 47
2. 論文標題 Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially wild-type KIT patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DERMATOLOGY	6. 最初と最後の頁 426-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15266	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 [Miki Kume, Yukinobu Nakagawa, Eiji Kiyohara, Noriko Arase, Mari Wataya-Kaneda, Moto Yaga, Masahiro Yanagawa, Manabu Fujimoto]	4. 巻 69
2. 論文標題 A case of zonisamide-induced toxic epidermal necrolysis with acute respiratory failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ALLERGOLGY INTERNATIONAL	6. 最初と最後の頁 642-644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.04.007	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 [Masahito Yasuda, Akiko Sekiguchi, Chikako Kishi, Sayaka Toki, Noriko Arase, Aya Takahashi, Fei Yang, Atsushi Tanemura, Masahiro Hayashi, Yuko Abe, Toshihisa Hamada, Tamio Suzuki, Ichiro Katayama, Osamu Ishikawa]	4. 巻 99
2. 論文標題 Immunohistochemical analysis of rhododendrol-induced leukoderma in improved and aggravated cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 140-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.06.011	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 [Kenji Tanimura, Shigeru Saito, Mikiya Nakatsuka, Takeshi Nagamatsu, Tomoyuki Fujii, Atsushi Fukui, Masashi Deguchi, Yuki Sasagawa, Noriko Arase, Hisashi Arase, Hideto Yamada]	4. 巻 72
2. 論文標題 The beta(2)-Glycoprotein I/HLA-DR Complex As A Major Autoantibody Target in Obstetric Antiphospholipid Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY	6. 最初と最後の頁 1882-1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41410	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 [Kazuya Akaji, Noriko Arase, Jin Teng Peh, Eiji Kiyohara, Hiroyuki Murota, Toshifumi Nomura, Manabu Fujimoto]	4. 巻 47
2. 論文標題 First case of symmetrical acral keratoderma in Japan with filaggrin mutation who showed marked improvement in skin manifestations using moisturizer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DERMATOLOGY	6. 最初と最後の頁 E291-E293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15410	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 [Kyoko Tonomura, Yori-hisa Kotobuki, Soichiro Funaki, Kurumi Katsuda, Noriko Arase, Eiji Kiyohara, Ikuko Ueda, Manabu Fujimoto]	4. 巻 3
2. 論文標題 Achievement of remission with surgical resection of a lung adenocarcinoma without systemic treatment in a rare case of anti-TIF1-gamma antibody-positive dermatomyositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 117-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12134	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 [Tomo Kamitani, Noriko Arase, Toshifumi Nomura, Jin Teng Peh, Ichiro Katayama, Mari Wataya-Kaneda, Manabu Fujimoto]	4. 巻 3
2. 論文標題 Case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, along with facial bilateral reticular pigmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 41-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12097	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 [Saori Itoi-Ochi, Atsushi Tanemura, Noriko Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 3
2. 論文標題 A case of giant porokeratosis coexisting disseminated superficial porokeratosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 139-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12141	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 [Saki Iga, Atsushi Tanemura, Takumi Kamitani, Madoka Takafuji, Yuma Hanaoka, Noriko Arase, Manabu Fujimoto]	4. 巻 4
2. 論文標題 A rare case of multiple pyoderma gangrenosum co-mobilized with pseudoxanthoma elasticum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 71-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12159	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 [Kazuya Akaji, Noriko Arase, Yukinobu Nakagawa, Atsushi Tanemura, Ichiro Katayama, Manabu Fujimoto]	4. 巻 3
2. 論文標題 A case of drug-induced hypersensitivity syndrome due to diaminodiphenyl sulfone complicated by acute respiratory failure with atypical erythema around existing prurigo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CUTANEOUS IMMUNOLOGY AND ALLERGY	6. 最初と最後の頁 45-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12106	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 Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemoizumab-JP01 Study Group.	4. 巻 383
2. 論文標題 Trial of Nemoizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 N Engl J Med.	6. 最初と最後の頁 141-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1917006.	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 Kamitani Tomo, Murota Hiroyuki, Arase Noriko, Wataya-Kaneda Mari, Sato-Nishiuchi Ryoko, Sekiguchi Kiyotoshi, Okuzaki Daisuke, Motooka Daisuke, Katayama Ichiro	4. 巻 96
2. 論文標題 Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 73~80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.09.005	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 Maekawa Aya, Arase Noriko, Tamai Katsuto, Nomura Toshifumi, Kiyohara Eiji, Wataya Kaneda Mari, Arase Hisashi, Katayama Ichiro, Fujimoto Manabu	4. 巻 46
2. 論文標題 Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle aged adult	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.15077	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 Fukuda Miki, Arase Noriko, Otsuki Michio, Kuritani Kentaro, Hijiki Sachiko, Nojima Satoshi, Katayama Ichiro, Terao Mika, Inui Shigeki, Fujimoto Manabu	4. 巻 46
2. 論文標題 Rare case of Leydig cell tumor with type I diabetes mellitus causing female pattern hair loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.15050	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 Arase Noriko, Tanemura Atsushi, Jin Hui, Nishioka Megumi, Aoyama Yumi, Oiso Naoki, Matsunaga Kayoko, Suzuki Tamio, Nishigori Chikako, Kawamura Tatsuyoshi, Shimizu Tadamichi, Ito Akiko, Fukai Kazuyoshi, Abe Yuko, Yang Lingli, Tsuruta Daisuke, et al	4. 巻 95
2. 論文標題 Autoantibodies detected in patients with vitiligo vulgaris but not in those with rhododendrol-induced leukoderma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 80 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jderm.2019.06.009	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 Yorifuji Hideki, Arase Noriko, Kohyama Masako, Hirano Toru, Suenaga Tadahiro, Kumanogoh Atsushi, Arase Hisashi	4. 巻 511
2. 論文標題 Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 862 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.120	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 Shimizu Yuta, Kohyama Masako, Yorifuji Hideki, Jin Hui, Arase Noriko, Suenaga Tadahiro, Arase Hisashi	4. 巻 31
2. 論文標題 Fc RIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 303 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz010	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 Rikako Deno, Atsushi Tanemura, Madoka Takefuji, Yuma Hanaoka, Eiji Kiyohara, Noriko Arase, Mari Wataya-Kaneda, Manabu Fujimoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Asian Case of Metastatic Melanoma in Which a Complete Response Was Maintained after Discontinuation of Dabrafenib and Trametinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications	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) 10.4236/jcdsa.2020.102006	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 Arase N, Tanimura K, Jin H, Yamaoka T, Kishibe M, Nishioka M, Kiyohara E, Tani M, Matsuoka S, Ohmura K, Takasugi K, Yamamoto T, Murota H, Arase H, Katayama I.	4. 巻 178
2. 論文標題 Novel autoantibody against the 2-glycoprotein I/human leucocyte antigen-DR complex in patients with refractory cutaneous ulcers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 272-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15571.	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 Ueda Hayakawa Ikuko, Tonomura Kyoko, Maekawa Aya, Kaneda Emi, Arase Noriko, Fujimoto Manabu	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Age distribution and prevalence in different age groups of four myositis specific autoantibodies, including anti ARS, anti MDA5, anti Mi 2, and anti TIF1 antibodies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16772	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 Yamashita Chigusa, Arase Noriko, Fukushima Kentaro, Ueda Hayakawa Ikuko, Tonomura Kyoko, Tanemura Atsushi, Sakai Hiroshi, Fujimoto Manabu	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 A case of erosive pustular dermatosis of the scalp following bullous pemphigoid in a hematopoietic stem cell transplant recipient	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16743	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 Yokoi Kazunori, Arase Noriko, Shimbo Takashi, Fujimoto Manabu, Tanemura Atsushi	4. 巻 103
2. 論文標題 Aggressive Squamous Cell Carcinoma in a Case of Epidermodysplasia Verruciformis Carrying a TMC6 Splice-site Mutation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Dermato-Venereologica	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/actadv.v103.4550	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 Nishimura Jun ichi, Soubret Antoine, Arase Noriko, et. al.	4. 巻 113
2. 論文標題 Mitigating Drug Target Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 904 ~ 915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.2851	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 荒瀬規子	4. 巻 3
2. 論文標題 皮膚筋炎における抗Ro52/IgG/HLA-DR複合体抗体の意義	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 73-81
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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山下千佳紗、荒瀬規子、種村篤、野島聡、藤本学
2. 発表標題 DPP-4阻害薬服用中に発症した抗 6 4インテグリン抗体陽性水疱性類天疱瘡の1例
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yafei Liu, Wataru Nakai, Noriko Arase, Masako Kohyama, Hisashi Arase
2. 発表標題 An infectivity-enhancing site on the SARS-Cov-2 spike protein targeted by antibodies
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukinori Okada, Toshihiro Kishikawa, Noriko Arase, Shigeyoshi Tsuji, Yuichi Maeda, Takuro Nii, Jun Hirata, Ken Suzuki, Kenichi Yamamoto, Shiro Ohshima, Hidenori Inohara, Atsushi Kumanogoh, Manabu Fujimoto
2. 発表標題 Plasma metabolome-wide analysis in Japanese identifies potential biomarkers of psoriasis and clinical subtypes
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤路和哉、荒瀬規子、Peh Jin Teng、清原英司、室田浩之、乃村俊史、藤本 学
2. 発表標題 ヘパリン類似物質が奏功した symmetrical acral keratoderma の1例
3. 学会等名 第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上栄美、荒瀬規子、花岡佑真、種村 篤、藤本 学
2. 発表標題 アプレミラストが奏効した若年性毛孔性紅色靴糠疹の1例
3. 学会等名 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun-ichi Nishimura, Antoine Soubret, Simon Buatois, Jean-Eric Charoin, Sasha Sreckovic, Christoph Bucher, Jules Hernandez-Sanchez, Gregor Jordan, Julia Ramos, Noriko Arase, Masaki Hotta, Yoshitaka Isaka, Yoshikazu Ito, Yuzuru Kanakura, Jin Seok Kim, Taroh Kinoshita, Eiichi Morii, et.al.
2. 発表標題 An Optimized Crovalimab Dose and Regimen Reduced the Formation of Drug-Target-Drug Complexes in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria From the Phase I/II COMPOSER Trial.
3. 学会等名 62nd Ash Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝田来未、荒瀬規子、中川幸延、種村 篤、藤本 学
2. 発表標題 視神経脊髄炎に対してトシリズマブ使用後に環状肉芽腫を発症した1例
3. 学会等名 第71回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤路 和哉、荒瀬 規子、中川 幸延、片山 一朗、藤本 学
2. 発表標題 結節性痒疹治療中に急性呼吸不全を呈したDIHSの一例
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 福田美輝、中川幸延、清原英司、荒瀬規子、金田眞理、藤本学
2. 発表標題 呼吸障害を併発したゾニサミドによる中毒性表皮壊死症の1例
3. 学会等名 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒瀬規子
2. 発表標題 ミスフォールド蛋白質/MHCクラスII複合体
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Arase, Kaori Odomari, Yorihisa Kotobuki, Hideaki Tsuji, Ran Sasai, Toru Hirano, Hideki Yorifuji, Kyoko Tonomura, Ichiro Katayama, Hiroyuki Murota, Hui Jin, Koichiro Ohmura, Atsushi Kumanogoh, Hisashi Arase, Manabu Fujimoto
2. 発表標題 Analysis of autoantibody against Ro52/IgG/HLA-DR complex in patients with Dermatomyositis
3. 学会等名 日本研究皮膚科学会 第44回年次学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田美輝、荒瀬規子、片山一朗、寺尾美香、乾重樹、藤本学
2. 発表標題 Female pattern hair loss (FPHL)を呈した1型糖尿病合併ライディッヒ細胞腫の1例
3. 学会等名 第24回日本臨床毛髪学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 英輝、大村 浩一郎、荒瀬 規子、香山 雅子、榊原 修平、菊谷 仁、末永 忠広、三森 経世、荒瀬 尚
2. 発表標題 MHCクラス 分子によるDNAの提示
3. 学会等名 第29 回Kyoto T cell Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hui Jin, Noriko Arase, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Takehiko Sasazuki, Hisashi Arase
2. 発表標題 TSHR / MHC class II complexes are involved in the pathogenesis of Graves' disease
3. 学会等名 第18回あわじ感染と免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadahiro Suenaga, Yuta Shimizu, Masako Kohyama, Hideki Yorifuji, Jin Hui, Noriko Arase, Hisashi Arase
2. 発表標題 Fc RIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒瀬規子 金田眞理 室田浩之 中川幸延 山岡俊文 平安恒幸 荒瀬 尚 片山一朗
2. 発表標題 大阪大学皮膚科における皮膚肥満細胞増多症16症例の解析
3. 学会等名 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川亜耶 荒瀬規子 清原英司 玉井克人 片山一朗 金田真理
2. 発表標題 壮年期に肺機能障害を伴い皮疹が悪化した表皮融解性魚鱗癬に関する考察
3. 学会等名 日本皮膚科学会東部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideki Tsuji, Koichiro Ohmura, Shuhei Sakakibara, Noriko Arase, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Hitoshi Kikutani, Tsuneyo Mimori, Hisashi Arase
2. 発表標題 Recognition of DNA/HLA-class II complex by anti-DNA antibodies from SLE patients
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hui Hin, Noriko Arase, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Takehiko Sasazuki, Hisashi Arase
2. 発表標題 TSHR-stimulating autoantibody production by TSHR/MHC class II complexes
3. 学会等名 日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下千佳紗、荒瀬規子、坂井浩志、藤本 学
2. 発表標題 造血幹細胞移植後に生じたerosive pustular dermatosis of the scalpの1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会 第115回近畿皮膚科集談会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秦野暢子、外村香子、浅田充夫、山下千佳紗、石塚洋典、荒瀬規子、植田郁子、種村 篤、藤本 学、平田陽彦、五十嵐謙人、山本剛、木村優香、片岡葉子
2. 発表標題 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の加療中に皮膚腺病を発症した1例
3. 学会等名 日本皮膚科学会 第496回大阪地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤本 萌、横井一範、黒神 祐、外村香子、荒瀬規子、種村 篤、藤本 学、新保敬史、玉井克人
2. 発表標題 TMC6に変異を認め進行有棘細胞癌を生じた疣贅状表皮発育異常症の1例
3. 学会等名 第73回皮膚科学会中部支部
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 荒瀬規子、荒瀬尚	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 515
3. 書名 皮膚科 ベストセレクション 皮膚科 膠原病	

〔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
---------	---------