

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08805

研究課題名（和文）免疫反応と皮膚生理機能異常からみた痒疹の病態解析と治療に関する研究

研究課題名（英文）Analysis for the immunological and physiological pathogenesis of prurigo

研究代表者

佐藤 貴浩（SATO, TAKAHIRO）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・皮膚科学・教授

研究者番号：30235361

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）：痒疹病変形成には好塩基球由来のamphiregulinが必要であることを示した。また疥癬にみる痒疹結節ではM2マクロファージがIL-31を多く産生していた。慢性接触皮膚炎や痒疹反応でのmechanical itchに中枢神経ERK2が関与していた。この現象にはurocortin3陽性ニューロンにおけるERK2が重要と推測された。経験症例から難治性痒疹や神経障害性そう痒に基づく痒疹病変でそれぞれデュロキセチン、ミロガバリンが有効な手段になるうる知見がえられた。今回痒疹診療ガイドラインを改訂し、本邦及びわが国の考え方を広めるべく欧文としても発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痒疹の発症機序の一部、そしてかゆみサイトカインであるIL-31の産生細胞、さらに痒みを伝達する中枢神経でのシグナルにおけるERK2の役割などが明らかになり、痒みや痒み過敏に対する今後の治療標的を定めるうえで有用な知見がえられた。また新たな痒疹の分類と改訂診療ガイドラインの作成、さらに限られた症例ながら有望な薬剤も提示され、治療効果を楽しむ患者が今後みられるようになると期待している。

研究成果の概要（英文）：Prurigo is a treatment-resistant disease. We analyzed immunological mechanisms and itch transmission systems in prurigo. In mouse prurigo model, amphiregulin derived from basophils played essential roles in the development of prurigo reaction. Prurigo-like skin lesions in scabies patients, significant levels of IL-31 were expressed. Notably, IL-31 was principally generated by M2 macrophages, but not T cells. With experiments with nervous system ERK2 conditional knockout mice, we found that central nervous ERK2, but not peripheral nervous ERK2, was essential for mechanical itch during chronic contact hypersensitivity and prurigo reactions. In a treatment-resistant prurigo patient, duloxetine hydrochloride exhibited therapeutic effects. Similarly, mirogabalin was effective for prurigo associated with neuropathic itch. In this research project, we also published a revised version of the guideline for the diagnosis and treatment of prurigo.

研究分野：皮膚科学

キーワード：痒疹 好塩基球 IL-31 ERK2 アロネーシス

1. 研究開始当初の背景

痒みは“ 掻きたいという欲求をもたらす不快な感覚 ”と定義され、皮膚に付着した不要ないし有害なものを払いのける防御機構として必須な感覚である。しかしながら、病的な状態、すなわちアトピー性皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症などに伴う慢性持続性の痒みはヒトにとって苦痛であり、QOL や労働生産性を極端に下げ大きな精神的負担にもなる。

痒疹や皮膚そう痒症の治療の主体はステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬であるがその治療効果は限定的であり、患者の苦痛を取り除くには程遠い。とくに痒疹は非常に一般的な疾患であるにもかかわらず決定的な治療法がない。しかしながら痒疹に関する臨床的、基礎的知見は非常に限られている。痒疹患者は頑固な慢性的痒みに苦しむことから、痒疹反応がなぜ起こるのか、そして痒みはいかなる方法で制御できるのかといった病態を解析し理解することは皮膚科診療にとって必須の課題でありまた急務と考える。

2. 研究の目的

研究代表者らは各種の免疫反応における好塩基球の関与に早くから着目し、その中でも痒疹では、好酸球やリンパ球浸潤だけでなく好塩基球浸潤も組織学的特徴となっていることを見出した 1)。またその後、マウスの痒疹反応モデルを確立し、この反応が好塩基球依存性であることを報告してきた 2)。一方、最近では痒疹をはじめとする一部炎症性皮膚疾患において、発汗などの生理機能の異常との関連を示唆する知見も出されてきている。さて、痒みの病態には未知のものが多く、その研究は近年大きく発展しつつあり、IL-31 をはじめとして炎症反応における起痒物質の知見が増えてきている。さらに、加齢や病的状態における末梢および中枢神経での変化や感覚受容器の動態にも注目が集まっている。そこで本研究では、痒疹反応を免疫異常、痒み神経や皮膚生理機能異常の観点から解析することとした。あわせて末梢神経、中枢神経の痒み伝達と炎症反応における ERK2 の機能も検討した。さらに痒疹の臨床分類などに関して従来の診療ガイドラインの改訂も行った。

3. 研究の方法

(1) マウス痒疹反応における好塩基球と amphiregulin の関与

マウス痒疹反応モデルは好塩基球依存性の反応である。そこで好塩基球由来の amphiregulin が関わっているとの仮説のもと、病変部における産生や好塩基球の amphiregulin 産生を検討した。

(2) 疥癬における痒疹様結節での IL-31 の関与

疥癬では痒みの強い結節を生じるのが特徴であるがこの結節は痒疹にみられる結節に類似している。今回、疥癬病変部での神経分布や IL-31 産生細胞などを検討した。

(3) 慢性皮膚炎、痒疹反応とかゆみ伝達における神経 ERK2 の重要性の検討

末梢神経、中枢神経に特異的に ERK2 を欠損させたマウスを作成し、各種の起痒物質や慢性接触皮膚炎、痒疹反応誘導時の搔破行動を解析した。

(4) 痒疹病変でのメルケル細胞の分布の検討

正常皮膚及び結節性痒疹部でのメルケル細胞の分布を免疫組織学的に観察。

(5) 痒疹病変での dermacidin 漏出の検討

結節性痒疹および多形慢性痒疹病変部での dermacidin の沈着の有無を免疫染色にて観察し汗の漏出の関与を検討した。

(6) 痒疹患者でのデュロキセチン (SNRI) およびプレカバリンの効果

難治な痒疹患者でのデュロキセチン (SNRI) およびミロガバリン有効例を観察した。

(7) 痒疹と乾癬併発例からみた IL-17 の関与

痒疹における Th2, Th17 反応の実際のかかわりを知るために乾癬治療後に痒疹がみられた例をもとにサイトカインの関与を推定した。

(8) 痒疹の新たな分類と治療アルゴリズムの提案

代表研究者らは慢性痒疹診療ガイドラインを 2012 年に発刊したが、その後いくつかの治療が試みられ、またより実地診療に即した分類が必要と考え 2020 年版として改訂を試みた。

4. 研究成果

(1) マウス痒疹反応における好塩基球と amphiregulin の関与

TNP-IgE をマウスに全身投与し、皮膚に TNP-OVA を 3 回局所投与することで痒疹反応を誘導。その際に amphiregulin siRNA を局所投与すると反応が減弱した。病変部では amphiregulin が発現されており、その中の陽性細胞として好塩基球が確認された。そこで好塩基球欠損マウス (Basophil-depleted *Mcpt8^{DTT}* mice) に wild-type マウス脾臓より分離した好塩基球を移入したところ反応が回復した。好塩基球を amphiregulin siRNA で前処理するとこの回復はみられなくなった。以上からマウス痒疹反応には好塩基球由来の amphiregulin が重要であると考えられた 3)。

(2) 疥癬における痒疹様結節での IL-31 の関与

疥癬の病変部においては表皮内神経の伸長がみられたがこれは痒みを伴わないマダニ刺口部位と同じレベルであった。またマスト細胞は増加していなかった。一方、真皮には著明な好酸球、好塩基球浸潤がみられた。さらに表皮細胞は TSLP を強発現し、真皮には periostin の沈着がみられた。真皮には IL-31 陽性細胞が多く見られ、意外なことにその多くは T 細胞でなく M2 マクロファージであった。さらにマウス腹腔由来マクロファージは TSLP と periostin 存在下で IL-31 を産生した。よって病変部の痒みは TSLP と periostin によって誘導された M2 マクロファージが IL-31 を産生することで主に引き起こされていると考えられた 4)。

(3) 慢性皮膚炎、痒疹反応とかゆみ伝達における神経 ERK2 の重要性の検討

痒み伝達シグナルの検討を目的としてまず中枢神経、末梢神経でそれぞれ特異的に ERK2 を欠損したマウス *ERK2* CNS-CKO、*ERK2* PNS-CKO マウスを作成した。*ERK2* CNS-CKO マウスはヒスタミンによる chemical itch が減弱したが BAM8-22 による痒みには影響がなかった。一方、ヒスタミン、BAM8-22 による mechanical itch はともに *ERK2* CNS-CKO マウスで減弱した。

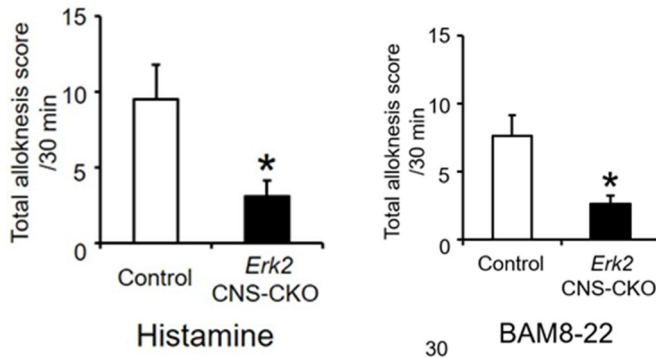


図1: ヒスタミン、BAM8-22 による mechanical itch

ハプテン繰り返し反復塗布により慢性接触皮膚炎を誘導したところ *ERK2* CNS-CKO マウスの皮膚炎症に影響がなかったが自発的搔爬行動は低下した。さらに mechanical itch も顕著に低下した。これら一連の現象は *ERK2* PNS-CKO マウスでは観察されなかった。

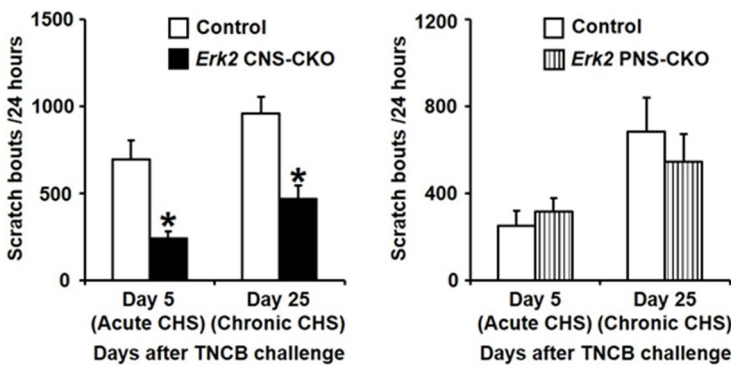


図2: 急性、慢性接触皮膚炎での自発的搔破行動

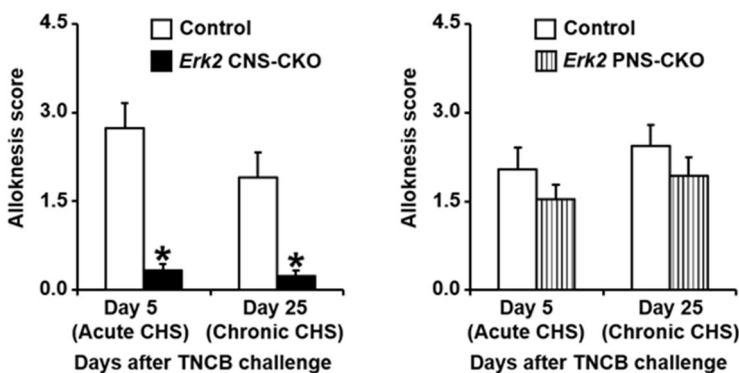


図3: 急性、慢性接触皮膚炎での mechanical itch

また IL-31 や痒疹反応を誘導した際の mechanical itch も低下していた。

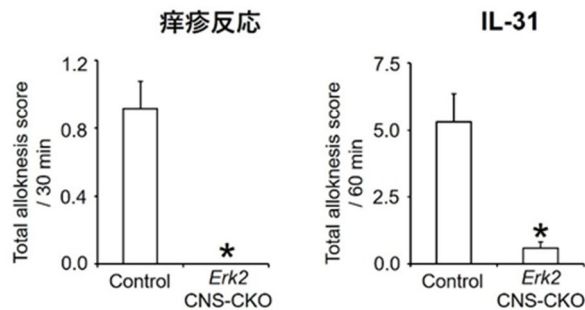


図4：痒疹反応時および IL-31 投与時の mechanical itch

皮膚炎症誘導時には脊髄の GRPR、NKB 陽性ニューロンの ERK がリン酸化していた。とくに NKB 陽性ニューロンは増加し、*ERK2* CNS-CKO マウスではその増加が抑制されていた。さらに重要なことに脊髄 urocortin3 (UCN3)陽性ニューロンにも ERK のリン酸化が観察された。

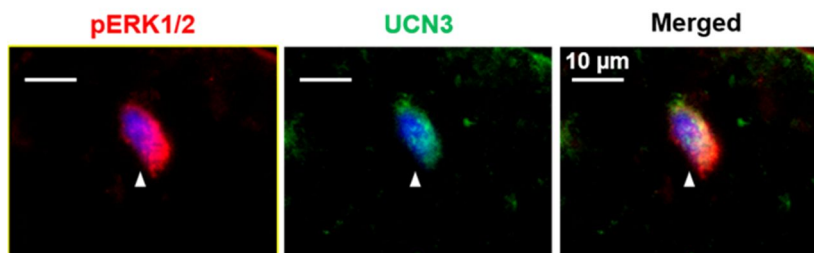


図5：脊髄 urocortin3 (UCN3)陽性ニューロンにおける pERK1/2 発現

以上から ERK2 は末梢神経でなく中枢神経において痒み伝達に関わっており、とくにヒスタミン依存性の chemical itch、そして皮膚炎時の痒みや mechanical itch に重要であると結論づけた。とくに UCN3 陽性ニューロンの ERK2 は mechanical itch に必須であると思われた5)。

(4) 痒疹病変でのメルケル細胞の分布の検討

正常皮膚、結節性痒疹病変部の皮膚メルケル細胞を CD20 染色により観察した。しかしヒト皮膚のメルケル細胞の密度はいずれの標本においても非常にすくなく、二次元での評価ではその変動を判断することは困難であった。

(5) 痒疹病変での dermcidine 漏出の検討

結節性痒疹および多形慢性痒疹病変部で dermcidin を染色することにより汗の病変部への漏出の検出をこころみた。しかしいずれの標本においても derm+cidin の組織への漏出は観察されなかった。

(6) 痒疹患者でのデュロキセチン(SNRI)およびミロガバリンの効果

各種の既存治療に難治であった痒疹においてデュロキセチンを投与したところ著明に改善した症例を経験した。同じくステロイド外用含めて治療に難治した神経障害性痒みにもなった痒疹患者にミロガバリンを投与することで症状が軽快した例を経験した。今後これらのアプローチが痒疹治療の有力な手段になりうると考えられた6, 7)。

(7) 痒疹と乾癬併発例からみた IL-17 の関与

痒疹では Th17 型免疫も関わっているとの推測がある。アプレミラストで加療した乾癬患者の中で痒疹病変を生じた例を経験した。そこで乾癬病変と痒疹病変にて IL-17 陽性細胞と STAT3 の活性化を免疫組織学的に検討した。すると乾癬病変では IL-17 陽性細胞の浸潤と表皮細胞の STAT3 の活性化がみられたが、痒疹病変ではこれらは消失していた。にもかかわらず痒疹は難治に残存していたことから、アプレミラストは痒疹に有効でないこと、そして Th17 型免疫を標的としても痒疹を改善できないことが示唆された8)。

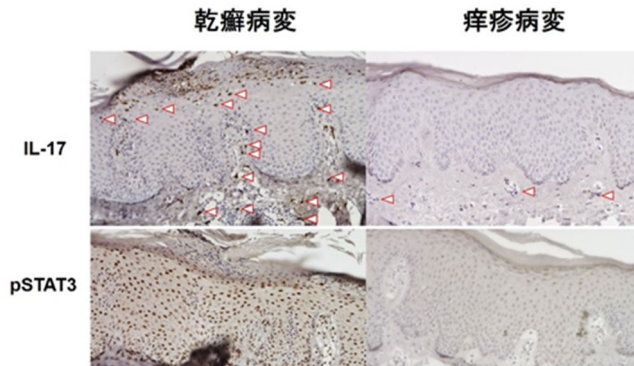


図6 : IL-17, STAT3 染色像

(8) 痒疹の新たな分類と治療アルゴリズムの提案

今回痒疹診の療ガイドラインを改訂し、痒疹の新たな分類を提案した。改定案では痒疹を病型と原因とにわけて分類することとした。病型による分類では急性、亜急性、慢性と行った用語の使用をやめ、単純に結節性痒疹、多形慢性痒疹、いわゆる痒疹の3つとした。さらにガバペンチン、プレガバリン、ノイロトロピンR、抗不安薬・抗うつ薬、創傷被覆材などを治療として追加した9)。あわせて欧文でも発表した10)。

引用文献

- 1) Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 66: 1107-1113, 2011.
- 2) Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Protective role of STAT6 in basophil-dependent prurigo-like allergic skin inflammation. *J Immunol* 194 (10): 4631-4640, 2015.
- 3) Hashimoto T, Satoh T, Karasuyama H, Yokozeki H. Amphiregulin from basophils amplifies basophil-mediated chronic skin inflammation. *J Invest Dermatol* 139 (8): 1834-1837, 2019.
- 4) Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in ordinary scabies: IL-31 from macrophages induced by overexpression of TSLP and periostin. *Allergy* 74(9): 1727-1737, 2019.
- 5) Matsuo S, Hashimoto T, Matsuura F, Imamura O, Endo S, Satoh Y, Satoh T. Central, but not peripheral, nervous ERK2 is essential for itch signals in murine allergic skin inflammation. *Allergy* 76(11): 3422-3432, 2021.
- 6) Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. *Australas J Dermatol* 60 (3): 237-239, 2019.
- 7) Okuno S, Hashimoto T, Satoh T. Case of neuropathic itch-associated prurigo nodule on the bilateral upper arms after unilateral herpes zoster in a patients with cervical herniated discs: Successful treatment with mirogabalin. *J Dermatol* 48(12): e585-e586, doi: 10.1111/1346-8138.16147. Epub 2021 Sep 5.
- 8) Matsuo S, Yamazaki Y, Yoshii Y, Satoh T. Prurigo in a patient with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 18(6): 631-633, 2020.
- 9) 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椋島健治, 高森建二, 塩原哲夫, 森田栄伸, 相場節也, 青山裕美, 端本宇志, 片山一朗: 痒疹診療ガイドライン 2020, 日本皮膚科学会雑誌 130(7):1607-1626, 2020
- 10) Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. 2020 guideline for the diagnosis and treatment of prurigo. *J Dermatol* 48(9): e414-e431, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Matsuo S, Yamazaki Y, Yoshii Y, Satoh T. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Prurigo in a patient with psoriasis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Dtsch Dermatol Ges | 6. 最初と最後の頁 631-633 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ddg.14109. | 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 Shimokata M, Munetsugu T, Okuzawa M, Shinada Y, Matsuo S, Satoh T. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Schnitzler syndrome with basophil infiltration. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Dtsch Dermatol Ges | 6. 最初と最後の頁 1034-1036 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ddg.14255. | 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 Shimokata M, Munetsugu T, Okuzawa M, Hirose M, Ishikawa T, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Atypical pemphigus with antibodies to desmoglein 2 and 3 initially presenting as pemphigus vulgaris with anti-desmoglein 3 antibodies. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 417-418 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3819. | 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 Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Prurigo successfully treated with duloxetine hydrochloride. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Australas J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 237-239 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajd.12996 | 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 Hashimoto T, Satoh T, Karasuyama H, Yokozeki H. | 4. 巻 139 |
| 2. 論文標題 Amphiregulin from basophils amplifies basophil-mediated chronic skin inflammation. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Invest Dermatol | 6. 最初と最後の頁 1834-837 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2019.02.023 | 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 Kageyama R, Fujiyama T, Satoh T, Keneko Y, Kitano S, Hashizume H. | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 The contribution made by skin-infiltrating basophils to the development of alpha gal syndrome | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Allergy | 6. 最初と最後の頁 1805-1807 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13794 | 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 Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Pruritus in ordinary scabies: IL-31 from macrophages induced by overexpression of TSLP and periostin. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Allergy | 6. 最初と最後の頁 1727-1737 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13870 | 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 Ishikawa T, Hashimoto T, Munetsugu T, Yokozeki H, Satoh T. | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Increased β -endorphin and autotaxin in patients with prurigo. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy | 6. 最初と最後の頁 94-101 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12062 | 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 Ishikawa T, Munetsugu T, Shinada Y, Yonekura Y, Fujimoto N, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Intercellular IgA dermatosis aggravated during pregnancy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 551-552 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3620. | 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 Yamazaki Y, Munetsugu T, Satoh T. | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Circumscribed palmar hypokeratosis with sweating disturbance: successful treatment with a heparinoid-containing moisturizer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 559-561 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3633. | 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 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椋島健治, 高森建二, 塩原哲夫, 森田栄伸, 相場節也, 青山裕美, 端本宇志, 片山一朗 | 4. 巻 130 |
| 2. 論文標題 痒疹診療ガイドライン2020 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本皮膚科学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 1607-1626 |
| 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 Yamazaki Y, Matsuo S, Ishikawa T, Munetsugu T, Nishizawa A, Fujimoto N, Satoh T. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Pustular psoriasis with severe liver dysfunction: a psoriasis-specific immune hepatitis? | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 277-279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3720. | 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 Matsuo S, Hashimoto T, Matsuura F, Imamura O, Endo S, Satoh Y, Satoh T. | 4. 巻 76 |
| 2. 論文標題 Central, but not peripheral, nervous ERK2 is essential for itch signals in murine allergic skin inflammation. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Allergy | 6. 最初と最後の頁 3422-3432 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14867. | 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 Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 2020 guideline for the diagnosis and treatment of prurigo. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 e414-e431 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16067. | 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 Shinada Y, Hirose M, Munetsugu T, Sugiura R, Shimokata M, Matsuo S, Ishikawa T, Fujimoto N, Satoh T. | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Generalized pruritic erythema with neutrophils in a patient with relapsing polychondritis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 e153-e154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15755. | 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 Hashimoto T, Awatani K, Satoh T. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Anetoderma with lesional infiltration of TNF-alpha-expressing basophils and matrix metalloproteinase-9-secreting M2 macrophages. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 258-259 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2021.3998. | 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 Shimokata-Isoe M, Hashimoto T, Hirose M, Shinada Y, Matsuo S, Munetsugu T, Koga H, Ishii N, Satoh T. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Distinguishing paraneoplastic pemphigus with keratotic skin lesions lacking anti-plakin antibodies form severe lichen planus. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 273-275 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2021.4027. | 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 Awatani K, Hashimoto T, Satoh T. | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Eruptive pruritic papular porokeratosis accompanied by eosinophilic and basophilic infiltrate with upregulation of epidermal CCL26/eotaxin-3 and thymic stromal lymphopoietin. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 e382-e383 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15949. | 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 Hashimoto T, Moriyama Y, Satoh T. | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Linear porokeratosis with severe itch accompanied by lesional upregulation of interleukin-31, thymic stromal lymphopoietin, and periostin. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 570-572 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2021.4083. | 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 Okuno S, Hashimoto T, Satoh T. | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Case of neuropathic itch-associated prurigo nodule on the bilateral upper arms after unilateral herpes zoster in a patients with cervical herniated discs: Successful treatment with mirogabalin. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Dermatol | 6. 最初と最後の頁 e585-e586 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16147. | 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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hashimoto T, Satoh T |
| 2. 発表標題 Implication of dermal IL-31 from M2 macrophages in itch in murine models of atopic dermatitis. JSA/WAO Joint Congress 2020 |
| 3. 学会等名 JSA/WAO Joint Congress 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hashimoto T, Yamazaki Y, Satoh T, Yokozeki H |
| 2. 発表標題 Macrophages are the major cellular sources of IL-31 in atopic dermatitis: a novel network of itch comprising TSLP, periostin, and basophils. |
| 3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Matsuo S, Hashimoto T, Furuya A, Itakura S, Endo S, Satoh Y, Satoh T. |
| 2. 発表標題 Spinal cord ERK2 is essential for central sensitization of itch in chronic skin inflammation. |
| 3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, Virtual Meeting 12 Decemberr, 2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsuo S, Hashimoto T, Furuya A, Itakura S, Endo S, Satoh Y, Satoh T. |
| 2. 発表標題 ERK2 in the central nervous system controls itch and alloknesis in chronic skin inflammation. |
| 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 Hashimoto T, Satoh T, Yokozeiki H. |
| 2. 発表標題 Over-expression of dermal IL-31 generated by M2 macrophages and itch in murine models of atopic dermatitis. |
| 3. 学会等名 World Congress of Itch (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hashimoto T, Satoh T. |
| 2. 発表標題 IL-31, a major pruritogen in a mouse model of atopic dermatitis, is generated through the macrophage/TSLP/periostin axis. |
| 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 |

〔図書〕 計9件

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 痒疹 標準皮膚科学 第11版 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 日経メディカル開発 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 皮膚そう痒症 ガイドライン診療2020 | |

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 痒疹 今日の治療指針 第8版 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 日経メディカル開発 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 皮膚そう痒症 ガイドライン診療2019 | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 結節性痒疹 ジェネラリスト必携！ この皮膚疾患のこの発疹 | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 皮膚そう痒症のケア 高齢者皮膚診療のコツとピットフォール | |

| | |
|-----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 7 痒疹 みんなの外用薬 | |

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 2 |
| 3. 書名 痒疹 標準皮膚科学 第11版 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 佐藤貴浩 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 メディカルレビュー社 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 何のないのにかゆい 愁訴から考える皮膚疾患診断 ベストプラクティス | |

〔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 |
|-------|----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 佐藤 泰司 (Satoh Yasushi) | | |
| 研究協力者 | 端本 宇志 (Hashimoto Takashi) | | |

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 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 松尾 晋佑 (Matsuo Shinsuke) | | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|