

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08346

研究課題名（和文）コリン性蕁麻疹における汗アレルギー発症とマスト細胞活性化機序の解明

研究課題名（英文）Study of sweat allergy development and mast cell activation mechanism

研究代表者

秀 道広 (Hide, Michihiro)

広島大学・医系科学研究科（医）・名誉教授

研究者番号：50284188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：コリン性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎における汗アレルギーの関与に着目し、汗による皮膚マスト細胞の活性化と慢性蕁麻疹で見られる血液凝固反応を駆動する機序、ならびに皮膚組織内に漏れ出した汗が皮膚構成細胞に及ぼす影響を解析した。その結果、血液凝固反応を駆動する血管内皮細胞の組織因子発現はヒスタミンと炎症性サイトカインが20時間以上の時間差を経て作用しても誘導されること、表皮角化細胞と真皮線維芽細胞がヒト汗に曝露されると各々異なる炎症性サイトカイン産生が起こること、皮膚マスト細胞は汗中のdermcidinには反応せず、LL-37などの抗菌ペプチドと神経ペプチドに反応することなどを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コリン性蕁麻疹は発汗刺激で症状が誘発され、重症例では休学や休職を余儀なくされることある治療に難渋することの多い疾患である。多くの患者が汗アレルギーを持つことが知られているものの、その病態はほとんど解明されていない。今回、皮膚に漏れ出した汗成分が皮膚構成細胞に与える影響と、蕁麻疹における血液凝固反応活性化が2種類の刺激が半日程度の時間差をおいて加わることで誘導されることを明らかにした。その結果、新たな病態解明の切り口とともに、汗管のバリア機能と汗による皮膚構成細胞の活性化を標的とした新しい治療法の可能性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism of mast cell activation by sweat in the skin, the mechanism of blood coagulation system initiation, and effects of exudated sweat on cells that constitute the skin. The synergistic expression of tissue factor by vascular endothelial cells was induced by histamine and inflammatory cytokines exposed not only simultaneously, but also consequentially even with 20 hours- interval. Both epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts produced various and different sets of inflammatory cytokines in response to crude sweat. On the other hand, dermcidin contained in human sweat did not activate human skin mast cells, which release histamine in response to anti-bacterial peptides, such as LL-37.

研究分野：皮膚科学

キーワード：汗アレルギー コリン性蕁麻疹 角化細胞 線維芽細胞 サイトカイン 組織因子 皮膚バリア

### 1. 研究開始当初の背景

コリン性蕁麻疹は、我が国においては特発性の蕁麻疹、機械性蕁麻疹に次いで多い蕁麻疹の病型であるが、海外からの論文報告は限られており、コリン性蕁麻疹の論文数、研究内容では我が国が世界をリードしている。中でも研究代表者らは、世界に先駆けてコリン性蕁麻疹患者の約7割はマラセチア(*M.globosa*)が分泌する MGL<sub>1304</sub> を主要抗原とする I 型汗アレルギーを示すこと、慢性蕁麻疹は重症度と相関して血的凝固能が亢進していることなどを明らかにしてきた。また、コリン性蕁麻疹は汗腺を刺激する自律神経の活性化に呼応して起きることから、皮疹出現には神経末端から遊離される神経ペプチドが関与すると考えられる。しかし、蕁麻疹を起こす直接的エフェクター細胞とされている皮膚マスト細胞は、主に真皮上層の血管周囲に分布するため、生理的に皮膚表面に排出された汗の成分がマスト細胞に接触することはなく、コリン性蕁麻疹を含む蕁麻疹の病態における神経ペプチドの関与はほとんど解明されていない。一方、近年アトピー性皮膚炎、コリン性蕁麻疹を初めとするいくつかの疾患で、発汗負荷により汗成分(ダームシディン)が皮膚組織内に漏れ出ることが明らかになった。コリン性蕁麻疹は、約半数の患者で過去または現在アトピー性皮膚炎が併存しており、汗は両者の病態を結ぶ重要な因子である可能性がある。さらに、蕁麻疹はヒトのほか、ウマ、チンパンジーで起こることが知られているが、それ以外の動物での報告はないことから、コリン性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎における汗の役割ないしその異常を明らかにすることは、両者に共通する本質的病態解明と根治的治療法開発に繋がる可能性もある。ただし、上に述べた様に蕁麻疹についてはマウス等の小動物の疾患モデルがないため、本研究はヒト細胞による *in vitro* または *ex vivo* の実験か、遺伝子を改変して蕁麻疹の病態の一部を擬似的に再現したマウスモデルを用いて行う必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、コリン性蕁麻疹における汗アレルギーによる皮膚マスト細胞の活性化と、血液凝固能亢進という特発性の蕁麻疹との共通病態に加え、発汗神経から遊離される神経ペプチドならびに皮膚組織内に漏出した汗に対する皮膚構成細胞の反応を解析し、コリン性蕁麻疹の病態を明らかにすることを目的とした。具体的には、以下の5つの課題を立てて研究を行った。1) 汗腺のバリア障害による経皮感作の解析、2) 表皮の障害による経皮感作の解析、3) コリン性蕁麻疹における真皮内への汗の漏出と汗アレルギーの関係、4) コリン性蕁麻疹患者血漿の血液凝固系と C5 活性化能の評価、5) 発汗神経に含まれる神経ペプチドによる皮膚マスト細胞活性化と C5 活性化の検討 (図1)。

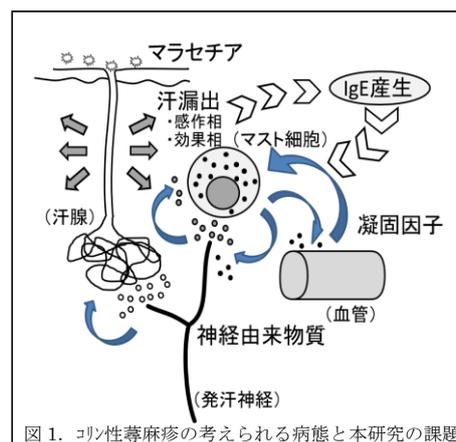


図1. コリン性蕁麻疹の考えられる病態と本研究の課題

### 3. 研究の方法

#### (1) 汗腺のバリア障害による経皮感作の解析

汗が皮膚組織内に侵入する経路として真皮組織内を走行する汗腺に着目し、また、その遺伝的背景には、遺伝子改変モデルに広く用いられる C57/black ではなく IgE を産生しやすい Balb/c マウスを選び、汗腺上皮のタイトジャンクションを担う Claudin-3 遺伝子をノックアウトした系統を樹立した。また、ヒト汗腺バリア障害の組織学的対照として、シェーグレン症候群患者の皮膚生検組織の Claudin3 を免疫組織学的に検討した。

#### (2) 表皮の障害による経皮感作の解析

血清 IgE が増加しやすい遺伝的背景を持つヘアレスマウスとして HR-1 マウスを選び、その躯幹のテープストリッピングを行って抗原液を貼付するとともに、真皮まで到達する長さを持つマイクロニードルを自作し、経表皮のならびに真皮への直接的な抗原曝露を行った (図2)。

#### (3) コリン性蕁麻疹における真皮内への汗の漏出と汗アレルギーの関係

*in vivo* では、MGL<sub>1304</sub> および対照抗原として OVA を選び、上記 (1) (2) の方法により皮膚組織に曝露させ、血中総 IgE および抗原特異的 IgE の変化を解析した。*in vitro* では、ヒト表皮細胞として HaCaT 細胞ならびに正常ヒト真皮細胞(NHDF)を用い、各細胞に未精製のヒト汗を曝露し、各細胞に誘導される蛋白質の発現を検討した。

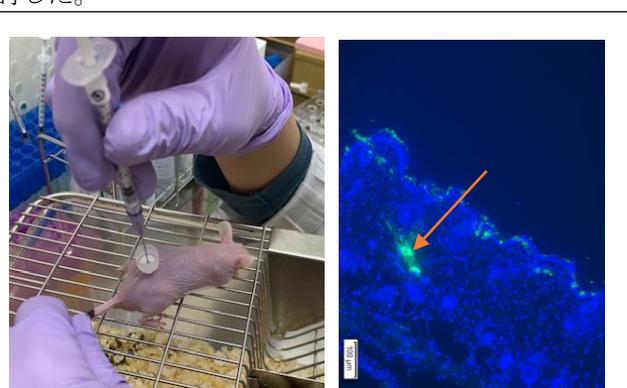


図2. 真皮に到達するμニードルによる蛍光蛋白の注入と組織像

図2. 真皮に到達するμニードルによる蛍光蛋白の注入と組織像

(4) コリン性蕁麻疹患者血漿の血液凝固系と C5 活性化能の評価

研究計画では、コリン性蕁麻疹患者の血液凝固能を検討するため、*in vitro* での凝固反応速度を解析する予定であったが、当初予定していた解析装置による共同研究が困難となったため、血管内皮細胞の組織因子により駆動される凝固反応のダイナミクスを検討することとし、培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) へ曝露時期をずらしてヒスタミンと起炎性サイトカインを作用させ、組織因子発現誘導効果を検討した。

(5) 発汗神経に含まれる神経ペプチドによる皮膚マスト細胞活性化と C5 活性化の検討

発汗神経 (交感神経) には、アセチルコリンの他、VIP、CGRP といった神経ペプチドが含まれ、発汗に際してこれらの活性物質が真皮汗腺周囲に分泌されて汗腺を刺激する。また、汗にはダームシディン、LL-37、β デフェンシンといった抗菌ペプチドが含まれ、それらは皮膚マスト細胞に発現する MRGPRX2 を介して抗原非依存性にマスト細胞の脱顆粒を起こす可能性がある。そこで、手術材料により得られた健常人皮膚マスト細胞を分離し、これらの活性物質による脱顆粒を定量した。

4. 研究成果

(1) 汗腺のバリア障害による経皮感作の解析

Balb/c マウスの claudin-3 遺伝子をノックアウトし、汗腺の claudin-3 の発現消失と皮膚組織における汗成分(dermcidin)の漏出を確認した (図 3)。

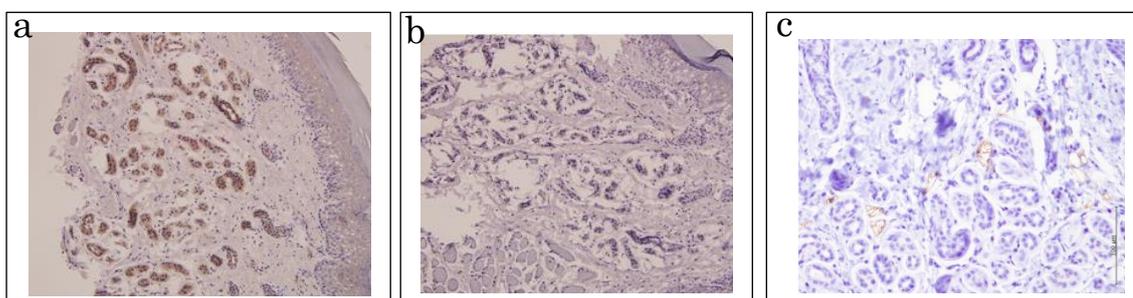


図 3. Wilde type Balb/c マウス (a) および Claudin-3<sup>-/-</sup> マウス (b) 皮膚における Claudin-3 発現と Claudin-3<sup>-/-</sup> マウス皮膚組織内の dermcidin 漏出像 (c)

また、Sjögren 症候群患者皮膚で、汗腺における claudin-3 が顆粒状に凝集する形で発現が低下するとともにダームシディンが漏出していることを確認した (文献 1)。

(2) 表皮の障害による経皮感作の解析

HR-1 マウスをテープストリッピング後、抗原 (OVA) 液を汗とともに貼付 (Patch) またはマイクロニードル (MN) により直接真皮に注入し、OVA 特異的抗体価の変化を観察した。その結果、この条件下では抗原特異的 IgE は検出限界ギリギリで信頼できるデータが得られなかったが、IgG については、汗はアジュバント効果を示し、かつ予想に反し経表皮感作では経真皮感作に比べて特異的抗原の誘導は逆に抑制されることが明らかになった (図 4)。

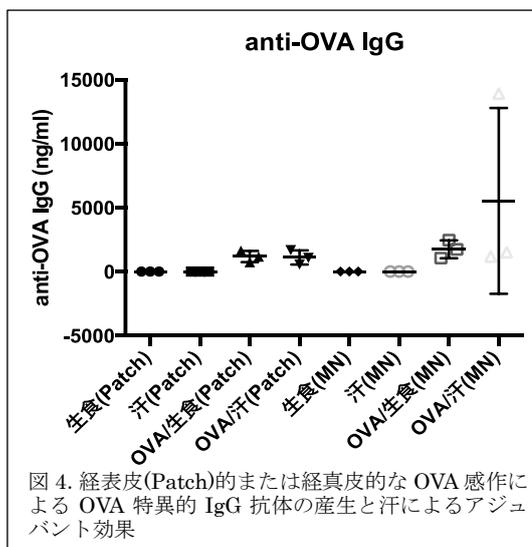


図 4. 経表皮 (Patch) 的または経真皮的な OVA 感作による OVA 特異的 IgG 抗体の産生と汗によるアジュバント効果

(3) コリン性蕁麻疹における真皮内への汗の漏出と汗アレルギーの関係

健常人、コリン性蕁麻疹患者およびアトピー性皮膚炎患者の汗に含まれるサイトカインを測定、比較したところ、これまで汗において検出されることが報告されている IL-1α, IL-1β および IL-31 は、疾患による汗中サイトカインの違いは見られなかった。そこで、以後は健常人より採取した汗を HaCaT 細胞および NHDF に作用し、マイクロアレイを用いて誘導される蛋白質を解析した。その結果、汗は HaCaT よりも NHDF に対して強い蛋白発現増強効果を示した。

そこで汗に含まれる主要サイトカインの一つである IL-1β のリコンビナント蛋白を HaCaT に作用させたところ、汗と同様の反応が見られたが、汗の持つ活

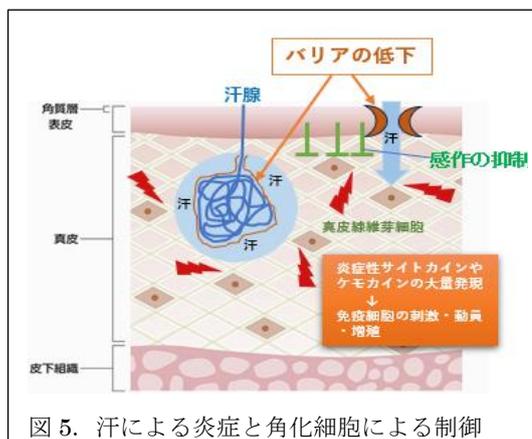


図 5. 汗による炎症と角化細胞による制御

性は IL-1 $\beta$  に対する中和抗体では消失せず、汗は IL-1  $\beta$  以外に皮膚線維芽細胞に対する活性を持つことが示された。

また、興味あることに HaCaT からはフィラグリン産生抑制作用を持つことが知られている IL-24 の強い発現が見られ、汗に曝された角化細胞は IL-24 産生を介して autocrine 的にフィラグリン産生を抑制し、バリア機能が低下すると考えられる。一方、HaCaT を NHDF と共培養すると、NHDF におけるサイトカイン産生が幅広く抑制され、経表皮の抗原感作における表皮の抗感作用を裏付ける結果となった。

以上から、汗は真皮内に漏出して線維芽細胞に曝露されると種々の起炎性サイトカインを産生して抗原感作を誘導し、角化細胞の機能低下はバリア障害により抗原および汗の真皮内侵入をもたらすが、正常角化細胞は物理的バリア以外に汗によるアジュバント効果を機能的に抑制する役割を担っていることが示唆された (図 5)。

#### (4) コリン性蕁麻疹患者血漿の血液凝固系と C5 活性化能の評価

我々は、血管内皮細胞 (HUVEC) を TNF などのグループ 1 に属する起炎性物質と、ヒスタミン、VEGF などのグループ 2 に属する活性物質で刺激すると、外因系凝固反応を駆動する組織因子 (TF) の発現が誘導されることを報告していたが、本研究では、これらの 2 つの因子が時間差を以て HUVEC に曝露された場合の効果を検討した。その結果、曝露の順には関わらず、いずれかの因子への曝露後、22 時間までは細胞をプライミングする効果が持続しており、2 つ目の刺激が遅れて曝露しても相乗的な TF の発現が起きることが明らかになった (図 6、文献 2)。

#### (5) 発汗神経に含まれる神経ペプチドによる皮膚マスト細胞活性化と C5 活性化の検討

減汗を伴うコリン性蕁麻疹の病態として、発汗神経から過剰に遊離されたアセチルコリンによりマスト細胞が脱顆粒する可能性 (Curr Probl Dermatol. 2016;51:94-100) が報告されていることから、ヒト皮膚組織から得られたマスト細胞を種々の濃度のアセチルコリンで刺激したが、調べ得た限り *in vitro* での脱顆粒は見られなかった。また、汗に含まれる抗菌ペプチドのうち、b デフェンシン、LL-37 はサブスタンス P と同様に濃度依存性に皮膚マスト細胞の脱顆粒 (b-hexosaminidase 遊離) を起こしたが、ダームシディンに活性は見られなかった (図 7)。

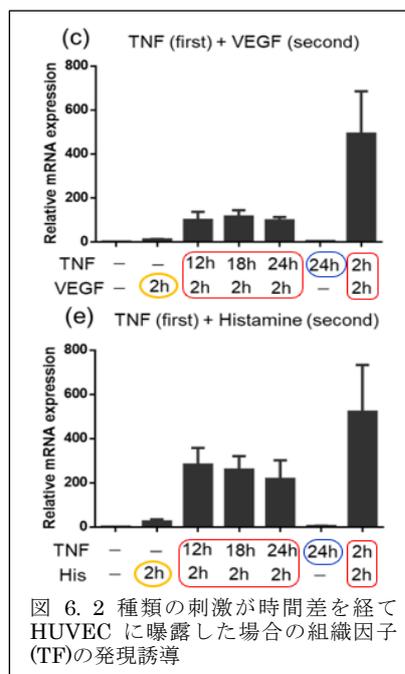


図 6. 2 種類の刺激が時間差を経て HUVEC に曝露した場合の組織因子 (TF) の発現誘導

以上より、本研究では①皮表に分泌される汗に含まれるサイトカインの種類と濃度についてはコリン性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、健康人で明らかな違いはないが、汗腺 Claudin-3 発現が低下すると汗腺のバリア機能が低下して真皮組織中に汗が漏れ出ること、②真皮に曝露した汗は、経皮的抗原感作を増強させる作用を持つが、その作用は角化細胞の存在により抑制されること、③TNF $\alpha$ に代表される起炎性サイトカイン(グループ 1 物質)とヒスタミン、VEGF に代表される血管透過性亢進を担う活性物質 (グループ 2 物質) により血管内皮細胞にもたらされる相乗的な組織因子の発現は、必ずしも 2 つのグループの物質が同時に作用せずとも 22 時間までの時間差で曝露した場合にも起こること、④汗に含まれるペプチドの一部は皮膚マスト細胞の脱顆粒を起こすが、従来予想されていたアセチルコリンによるマスト細胞の活性化は見られないことを明らかにした。

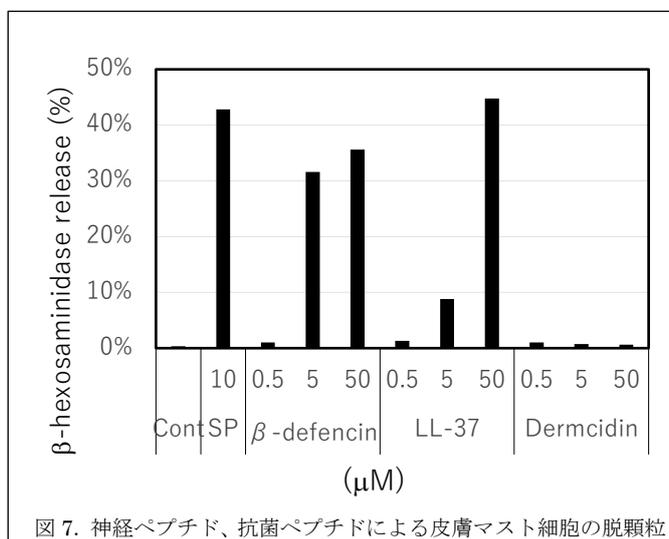


図 7. 神経ペプチド、抗菌ペプチドによる皮膚マスト細胞の脱顆粒

今後、汗に含まれる角化細胞および真皮線維芽細胞に対する活性の本体を同定し、それらの物質が皮膚構成細胞に及ぼす影響について、時間的な経過と細胞間相互作用も考慮しつつ明らかにしていくことで、コリン性蕁麻疹のみならず、汗により悪化する傾向の強いアトピー性皮膚炎に対しても、新しい治療法を開発できることが期待される。

文献

1. Yanagida N, Takahagi S, Aoyama Y, et al: Anhidrosis accompanied by cholinergic urticaria-like rash and dermal pain in a patient with Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 49:666-670, 2022.
2. Matsubara D, Kunieda T, Yanase Y, et al: Time Course of Priming Effect of TF Inducers on Synergistic TF Expression and Intra-Cellular Gap Formation of Human Vascular Endothelial Cells via the Extrinsic Coagulation Cascade. *Int J Mol Sci* 24, 2023.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計57件（うち査読付論文 45件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Hide Michihiro, Fukunaga Atsushi, Suzuki Takayuki, Nakamura Noriko, Kimura Mine, Sasajima Takayoshi, Kiriya Junna, Igarashi Atsuyuki	4. 巻 72
2. 論文標題 Real-world safety and effectiveness of omalizumab in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A post-marketing surveillance study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 286 ~ 296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.09.003	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 Hide Michihiro, Kaplan Allen P.	4. 巻 150
2. 論文標題 Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1403 ~ 1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.08.022	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 Kan Takanobu, Tanaka Akio, Kanamoto Mayu, Morioke Satoshi, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Longitudinal prevalence of atopic dermatitis among freshmen at Hiroshima University between 2002 and 2019	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 724 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16366	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 Kanamoto Mayu, Takahagi Shunsuke, Aoyama Shunya, Kido Yuri, Nakanishi Mikako, Naito Miki, Kanna Machi, Yamamoto Takeshi, Tanaka Akio, Hide Michihiro, Asano Tomoichiro, Nakatsu Yusuke	4. 巻 50
2. 論文標題 The expression of prolyl isomerase Pin1 is expanded in the skin of patients with atopic dermatitis and facilitates IL-33 expression in HaCaT cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 462 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16633	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 Kaplan Allen, Lebwohl Mark, Gimenez Arnau Ana M., Hide Michihiro, Armstrong April W., Maurer Marcus	4. 巻 78
2. 論文標題 Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 389 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15603	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 Koga Yuki, Yokooji Tomoharu, Ogino Ryohei, Taogoshi Takanori, Takahagi Shunsuke, Ishii Kaori, Chinuki Yuko, Morita Eishin, Hide Michihiro, Matsuo Hiroaki	4. 巻 71
2. 論文標題 A novel detection method for cross-linking of IgE-receptors by autoantibodies in chronic spontaneous urticaria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 94 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2021.08.007	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 Matsubara Daiki, Yanase Yuhki, Ishii Kaori, Takahagi Shunsuke, Tanaka Akio, Ozawa Koichiro, Hide Michihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Basophils activation of patients with chronic spontaneous urticaria in response to C5a despite failure to respond to IgE-mediated stimuli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 994823-
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.994823	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 Maurer Marcus, Gimenez Arnau Ana, Bernstein Jonathan A., Chu Chia Yu, Danilycheva Inna, Hide Michihiro, Makris Michael, Metz Martin, Savic Sinisa, Sitz Karl, Soong Weily, Staubach Petra, Sussman Gordon, Barve Avantika, Burciu Alis, Hua Eva, Janocha Reinhold, Severin Thomas	4. 巻 77
2. 論文標題 Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: A one year extension study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2175 ~ 2184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15175	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 Metz Martin, Bernstein Jonathan A., Gimenez-Arnau Ana M., Hide Michihiro, Maurer Marcus, Sitz Karl, Soong Weily, Sussman Gordon, Hua Eva, Barve Avantika, Barbier Nathalie, Balp Maria-Magdalena, Severin Thomas	4. 巻 15
2. 論文標題 Ligelizumab improves angioedema, disease severity and quality-of-life in patients with chronic spontaneous urticaria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Allergy Organization Journal	6. 最初と最後の頁 100716 ~ 100716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.waojou.2022.100716	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 Miyake Ryu, Iwamoto Kazumasa, Sakai Norio, Matsunae Kyoka, Aziz Fatkhanuddin, Sugai Motoyuki, Takahagi Shunsuke, Tanaka Akio, Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Uptake of Staphylococcus aureus by keratinocytes is reduced by interferon-fibronectin pathway and filaggrin expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1148 ~ 1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16546	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 Nakahara T, Izuhara K, Onozuka D, Saeki H, Nunomura S, Takenaka M, Matsumoto M, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Hide M, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Exploring biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab (B PAD study).	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Allergy	6. 最初と最後の頁 233 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cea.14267	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 Numata Tomofumi, Takahagi Shunsuke, Ishii Kaori, Morioke Satoshi, Kan Takanobu, Mizuno Hayato, Yanase Yuhki, Kawaguchi Tomoko, Tanaka Akio, Hide Michihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunological Changes of Basophil Hyperreactivity to Sweat in Patients With Well-Controlled Atopic Dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 88365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.883605	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 Saeki Hidehisa, Akiyama Masashi, Abe Masatoshi, Igarashi Atsuyuki, Imafuku Shinichi, Ohya Yukihiro, Katoh Norito, Kameda Hideto, Kabashima Kenji, Tsunemi Yuichiro, Hide Michihiro, Ohtsuki Mamitaro, Committee for reviewing the Safety of Atopic Dermatitis/Urticaria Treatment, Japanese Dermatological Association	4. 巻 50
2. 論文標題 English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatments of atopic dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e1-e19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16635	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 Hidehisa, Ohya Yukihiro, Furuta Junichi, Arakawa Hirokazu, Ichiyama Susumu, Katsunuma Toshio, Katoh Norito, Tanaka Akio, Tsunemi Yuichiro, Nakahara Takeshi, Nagao Mizuho, Narita Masami, Hide Michihiro, Fujisawa Takao, Futamura Masaki, Masuda Koji, Matsubara Tomoyo, Murota Hiroyuki, Yamamoto Hanada Kiwako	4. 巻 49
2. 論文標題 English Version of Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e315-e375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16527	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 Saeki Hidehisa, Ohya Yukihiro, Furuta Junichi, Arakawa Hirokazu, Ichiyama Susumu, Katsunuma Toshio, Katoh Norito, Tanaka Akio, Tsunemi Yuichiro, Nakahara Takeshi, Nagao Mizuho, Narita Masami, Hide Michihiro, Fujisawa Takao, Futamura Masaki, Masuda Koji, Matsubara Tomoyo, Murota Hiroyuki, Yamamoto-Hanada Kiwako	4. 巻 71
2. 論文標題 Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 448 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.06.009	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 Ryo, Takahagi Shunsuke, Nakano Fumi, Furutani Kiyoshi, Mihara Shoji, Numata Tsunemi, Kameyoshi Yoshikazu, Tanaka Toshihiko, Shindo Hajime, Niimi Naomasa, Iwamoto Kazumasa, Hiragun Takaaki, Hiragun Makiko, Tanaka Akio, Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 A survey on subtypes and clinical characteristics of 1061 patients with urticaria in the primary care institutes in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16562	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 Suehiro Masataka, Numata Tomofumi, Murakami Emi, Takahashi Masakazu, Saito Ryo, Morioka Satoshi, Kamegashira Akiko, Takahagi Shunsuke, Hide Michihiro, Tanaka Akio	4. 巻 35
2. 論文標題 Real world efficacy of proactive maintenance treatment with delgocitinib ointment twice weekly in adult patients with atopic dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e15526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.15526	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 Takahagi Shunsuke, Okamoto Mayumi, Ishii Kaori, Tanaka Akio, Mizuno Hayato, Harada Naoe, Yanagida Nozomi, Hide Michihiro	4. 巻 71
2. 論文標題 Clinical and histological characterization of transient dermal pain triggered by sweating stimuli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 362 ~ 372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.01.003	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 Urabe Tomoaki, Miyoshi Hirotsugu, Narasaki Soshi, Yanase Yuhki, Uchida Kazue, Noguchi Soma, Hide Michihiro, Tsutsumi Yasuo M., Sakai Norio	4. 巻 17
2. 論文標題 Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263395~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263395	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 Yanagida Nozomi, Takahagi Shunsuke, Aoyama Yumi, Tanaka Akio, Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Anhidrosis accompanied by cholinergic urticaria like rash and dermal pain in a patient with Sjogren's syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 666 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16365	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 秀 道広	4. 巻 29
2. 論文標題 汗は何のために、何が問題か ~汗とアレルギーに関する疑問と課題~	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 発汗学	6. 最初と最後の頁 15-21
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 秀 道広	4. 巻 78
2. 論文標題 慢性特発性蕁麻疹に対する新規治療法と展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 280-387
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 秀 道広	4. 巻 104
2. 論文標題 じんま疹	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 治療 シン・アレルギー診療	6. 最初と最後の頁 1183-1187
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 秀 道広	4. 巻 54
2. 論文標題 急性・慢性蕁麻疹	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1276-1280
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 秀 道広	4. 巻 54
2. 論文標題 コリン性蕁麻疹	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1291-1296
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 秀 道広	4. 巻 54
2. 論文標題 血管性浮腫	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1297-1300
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 秀 道広	4. 巻 42
2. 論文標題 55年を経て再び光を浴びるIgEとマスト細胞	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 825-825
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 佐伯秀久、秋山真志、阿部正敏、五十嵐敦之、今福信一、大矢幸弘、加藤則人、亀田秀人、椛島健治、常 深祐一郎、秀 道広、大槻マミ太郎	4. 巻 132
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎のけるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害内服薬の使用ガイドンス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日皮会誌	6. 最初と最後の頁 1797-1812
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 Otsuka R, Tanaka A, Saito R, Iwamoto K, Takahagi S, Kan T, Morioke S, Hide M	4. 巻 70
2. 論文標題 The relationship between the development of erythroderma in patients with atopic dermatitis and the avoidance of anti-inflammatory topical drugs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 376 - 378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.009.	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 Tanaka Akio, Morioke Satoshi, Ohya Yukihiro, Shimojo Naoki, Shinichi Ashizawa, Shizukawa Hiroko, Takahagi Shunsuke, Kan Takanobu, Saito Ryo, Hide Michihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Time course of disease severity from birth to 19 years old in patients with moderate to severe atopic dermatitis in adulthood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e205-e206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15790	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 Tanaka Akio, Morioke Satoshi, Ohya Yukihiro, Shimojo Naoki, Takahashi Masakazu, Tanaka Maiko, Takahagi Shunsuke, Kan Takanobu, Iwamoto Kazumasa, Saito Ryo, Hide Michihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Comparison of the time course of atopic dermatitis from birth to 19 years old among generations of patients in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1602 ~ 1606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16085	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 Takahagi Shunsuke, Okamoto Mayumi, Ishii Kaori, Tanaka Akio, Mizuno Hayato, Harada Naoe, Yanagida Nozomi, Hide Michihiro	4. 巻 71
2. 論文標題 Clinical and histological characterization of transient dermal pain triggered by sweating stimuli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 362-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.01.003	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 Yanagida Nozomi、Takahagi Shunsuke、Aoyama Yumi、Tanaka Akio、Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Anhidrosis accompanied by cholinergic urticaria like rash and dermal pain in a patient with Soegren's syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 666-670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16365	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 Kan Takanobu、Tanaka Akio、Kanamoto Mayu、Morioka Satoshi、Takahagi Shunsuke、Hide Michihiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Longitudinal prevalence of atopic dermatitis among freshmen at Hiroshima University between 2002 and 2019	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 724 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16366	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 Zuberbier T. Abdul Latiff AH. Abuzakouk M. et al (Hide M 67人中31番目)	4. 巻 77
2. 論文標題 The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 734 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15090	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 鈴木 茂、秀 道広	4. 巻 49
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎のかゆみに対するタンニン酸の臨床的有用性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FRAGRANCE JOURNAL	6. 最初と最後の頁 24-31
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 佐伯秀久、大矢幸弘、古田淳一、荒川浩一、市山 進、勝沼俊雄、加藤則人、田中暁生、常深祐一郎、中原剛士、長尾みづほ、成田雅美、秀 道広、藤澤隆夫、二村昌樹、益田浩司、松原知代、室田浩之、山本貴和子	4. 巻 131
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本皮膚科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2691-2777
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 沼田智史, 高萩俊輔, 秀 道広	4. 巻 4
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎では汗の減少と感染症はどのように関連しているのか?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 容皮膚医学Beauty	6. 最初と最後の頁 33-41
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 水野隼登, 高萩俊輔, 岡本真由美, 秀 道広	4. 巻 28
2. 論文標題 無汗部位と異なる範囲に疼痛を生じた特発性後天性全身性無汗症の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 発汗学	6. 最初と最後の頁 31-33
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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Insights into urticaria for diagnosis and management
3. 学会等名 2022 International Congress of 50th anniversary KAAACI (KOREAN ACADEMY OF ASTHMA, ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hide M, Ohsawa I, Nurse C, Yu M
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Lanadelumab in Japanese Patients With Hereditary Angioedema: Results From a Phase 3, Open-Label Study
3. 学会等名 第71回日本アレルギー学会総会(English Session) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hide M, Hayama K, Ramsey A, Maurer M, Lheritier K, Zharkov A, Haemmerle S, Nikolaev I
2. 発表標題 Remibrutinib improves CSU in patients with low or high IgE
3. 学会等名 6th GA(2)LEN Global Urticaria Forum (GUF) Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 蕁麻疹は何のためにおこり、われわれは何を目指すか
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎における汗の持つ意味
3. 学会等名 第5回日本アレルギー学会中国・四国地方会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria and cholinergic urticaria.
3. 学会等名 The 17th Congress of the Baltic Association of Dermatovenereologists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Progress of the treatment of atopic dermatitis and sweat allergy.
3. 学会等名 17th Congress of the Baltic Association of Dermatovenereologists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Cholinergic Urticaria and UCARE meeting in Hiroshima.
3. 学会等名 The 66th Spanish Group of Contact Dermatitis and Cutaneous Allergy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Itch of urticaria
3. 学会等名 The 46th Ann Meeting of Japanese Society of Investigative Dermatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hide M
2. 発表標題 Prevalence and burden of chronic inducible urticaria in Japan
3. 学会等名 UCARE 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 汗は何のために、何が問題か
3. 学会等名 第29回日本発汗学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秀 道広
2. 発表標題 違和感とこだわりから紐解く蕁麻疹とアトピー性皮膚炎のかかわり
3. 学会等名 第150回日本皮膚科学会広島地方会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 348
3. 書名 皮膚科診療Controversy	

1. 著者名 秀 道広	4. 発行年 2022年
2. 出版社 協和企画	5. 総ページ数 406
3. 書名 アレルギー総合ガイドライン2022	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国際共同研究として、コリン性蕁麻疹患者の国際レジストリプラットフォームを構築した。
---

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1件

国際研究集会 The 3rd GA2LEN UCARE Urticaria Conference 2021, Hiroshima	開催年 2021年～2021年
---	--------------------

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
---------	---------