

慢性蕁麻疹患者の血清中の自己反応性
抗二本鎖デオキシリボ核酸(double stranded [ds]
DNA)免疫グロブリン E 抗体価の有意な上昇と
dsDNA による好塩基球の活性化
に関する研究

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系皮膚科学専攻

畠田 優子

2014 年

指導教員 照井 正

慢性蕁麻疹患者の血清中の自己反応性
抗二本鎖デオキシリボ核酸(double stranded [ds]
DNA)免疫グロブリン E 抗体価の有意な上昇と
dsDNA による好塩基球の活性化
に関する研究

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系皮膚科学専攻

畠田 優子

2014 年

指導教員 照井 正

目次

概要	1
諸言	4
対照と方法	7
(1) 患者背景	7
(2) 試薬	7
(3) 自己反応性抗体の検出	9
(4) 自己血清皮内テスト	10
(5) 好塩基球の活性化	10
(6) 統計	14
結果	15
(1) 抗 dsDNA IgE 価の慢性蕁麻疹患者およびアトピー性皮膚炎患者での有意な増加	15

(2) 抗 dsDNA IgE 価と、血清 IgE 値、罹患期間、性別、自己血清皮内 テストの結果との相関	17
(3) dsDNA は慢性蕁麻疹の一部の症例で好塩基球の活性化を惹起する	18
考察	19
まとめ	25
謝辞	26
引用文献	41
研究業績目録	49

略語

ASST : autologous serum skin test : 自己血清皮内テスト

BSA : bovine albumin solution : ウシ血清由来アルブミン

CaCl₂ : calcium chloride : 塩化カルシウム

DPBS : Dulbecco's phosphate buffered saline : ダルベッコリン酸緩

衝生理食塩水

dsDNA : double stranded DNA : 二本鎖デオキシリボ核酸

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素免疫測定法

FACS : fluorescence activated cell sorter : 自動細胞解析分離装置

FITC : fluorescein isothiocyanate : フルオレセインイソチオシアネート

FCS : fetal calf serum : ウシ胎児血清

G : gravitation acceleration : 重力加速度

HEPES buffer : 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid : ヘペ

ス溶液

HRP : horse radish peroxidase : 西洋ワサビペルオキシダーゼ

IgE : immunoglobulin E : 免疫グロブリン E

IgG : immunoglobulin G : 免疫グロブリン G

ISS : itch severity score : 痒みの強さのスコア

LSM : lymphocyte separation medium : リンパ球分離溶液

MFI : mean fluorescence intensity : 平均蛍光強度

MgCl₂ : magnesium chloride : 塩化マグネシウム

MBP : major basic protein : 主要塩基性蛋白

N.A : not applicable : 該当せず

NaN₃ : sodium azide : アジ化ナトリウム

N.D : not determined : 施行せず

N.S : not significant : 有意差なし

PC7 : R-phycoerythrin /cyanine 7 : R-フィコエリスリン/シアニン 7

PE : phycoerythrin : フィコエリスリン

PE/Cy5 : R-phycoerythrin /cyanine 5 : R-フィコエリスリン/シアニン 5

PFA : paraformaldehyde phosphate buffer solution : パラホルムアル

デヒド・リン酸緩衝液 (固定液)

SA : streptavidin : ストレプトアビジン

SA-HRP : streptavidin-horse radish peroxidase : 西洋ワサビペルオ

キシダーゼ標識ストレプトアビジン

SLE : Systemic lupus erythematosus : 全身性エリテマトーデス

ssDNA : single stranded DNA : 一本鎖デオキシリボ核酸

概要

背景：慢性蕁麻疹患者の一部の症例では患者の血清中に抗 FcεR I 抗体や抗 IgE 抗体といった自己反応性 IgG が存在することから自己免疫が発症に関与していると考えられている¹。しかしながら、慢性蕁麻疹患者の血清中に自己反応性 IgE が存在するかは明らかにはなっていない。この研究で我々は慢性蕁麻疹患者の血清中に自己反応性 IgE が存在するかどうかを検討した。

方法：倫理委員会の承認後、同意書を書面で頂いた 67 人の健常者コントロール、108 人の慢性蕁麻疹患者、および 29 人のアトピー性皮膚炎患者の血清を実験に供した。慢性蕁麻疹患者 108 人のうち橋本病合併 1 人、アトピー性皮膚炎合併 5 人は除外し、102 例で検討した。自己血清皮内テスト (autologous serum skin test, ASST) は 39 人で施行した。自己抗原に対する自己反応性 IgE 抗体価と IgG 抗体価は酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) を用いて測定した。二本鎖デオキシリボ核酸 (double stranded DNA, dsDNA) で活性化された好塩基球における CD63、CD203c の発現レベルは自動

細胞解析分離装置 (fluorescence activated cell sorter, FACS) を用いて測定した。異なる三群間の比較はスティーラー・ドゥワス検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果：血清中抗 dsDNA IgE 抗体価は慢性蕁麻疹患者とアトピー性皮膚炎患者で健常者コントロールと比較して有意な増加を認めた。しかし抗 dsDNA IgG 抗体価は三群間で有意差は認めなかった。チオレドキシシン、サイログロブリンに対する IgG 抗体価は慢性蕁麻疹患者と他の 2 群間で有意な差を認めなかった。チオレドキシシン、ペルオキシレドキシシン、サイログロブリンに対するすべての IgE 抗体価およびペルオキシレドキシシンに対する IgG 抗体価はカットオフ値以下であった。

ASST 陽性と ASST 陰性患者との間で抗 dsDNA IgE 抗体価の有意差を認めなかった。検討しえた慢性蕁麻疹患者 9 人のうち 2 人の好塩基球では dsDNA に反応して CD63 の発現の増強を認めた。また慢性蕁麻疹患者 4 人中 1 人の好塩基球では dsDNA に反応して CD203c の発現の増強を認めた。

結語：自己反応性抗 dsDNA IgE が慢性蕁麻疹の病態に関与している症
例が存在することがわかった。

諸言

蕁麻疹は痒みを伴う一過性の膨疹と紅斑の出没を特徴とする疾患である。蕁麻疹の臨床像は多彩で、日本皮膚科学会による「蕁麻疹ガイドライン」²では、蕁麻疹は(1)特発性の蕁麻疹、(2)刺激誘発性の蕁麻疹、(3)血管性浮腫、および(4)蕁麻疹関連疾患、の4群に分けられ、16病型に分類される(表1)。これらの病型別の頻度としては、特発性の蕁麻疹が7割以上を占める。特発性の蕁麻疹は経過により急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹に区分され、本邦では4週間以上継続する蕁麻疹を慢性蕁麻疹と定義している²。

蕁麻疹では、皮膚マスト細胞が何らかの機序により脱顆粒し、皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張(紅斑)、血漿成分の漏出(膨疹)、および痒みを生じる。蕁麻疹におけるマスト細胞の活性化の機序としてはI型アレルギーが広く知られているが、実際には原因として特定の抗原を同定できることは少ない。一方、蕁麻疹にはI型アレルギー以外に機械的擦過を始めとする種々の物理的刺激や薬剤、運動、体温上昇などによる過敏性によるもの、明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現

するものなどがあり、症例によりこれらの機序のいずれか、または複数の因子が複合的に関与して病態を形成すると考えられる²。

自己血清皮内テスト (autologous serum skin test, ASST)は、FcεR IあるいはIgEに対する自己反応性抗体の検出に役立つ³。また慢性蕁麻疹患者の約4-5割がFcεR IあるいはIgEに対する自己反応性IgGをもっており⁴⁻⁶、慢性蕁麻疹患者から精製した抗FcεR I抗体と抗IgE抗体は、好塩基球からのヒスタミン放出を誘導すると報告されている⁷。そのため慢性蕁麻疹患者の4-5割では自己免疫が原因になっていると考えられている⁴⁻⁶。

アトピー性皮膚炎の患者の血清中にはチオレドキシシン、dsDNA、一本鎖デオキシリボ核酸 (single stranded DNA、ssDNA)、サイログロブリンなどに対する自己反応性IgEが存在することが報告されており自己反応性IgEが病態に関わっていることが示唆されている^{8,9}。また慢性蕁麻疹患者では健常者コントロールに比して抗サイロペルオキシダーゼIgE抗体価が高いと報告されている^{10,11}。しかしながら慢性蕁麻疹患者の血清中にアトピー性皮膚炎患者で認められるような自己反応性IgEが存在しているかどうか、また慢性蕁麻疹の症状に自己反応

性 IgE が関与しているかどうかはわかっていない。最近、難治性気管支喘息の治療に使用されているヒト型抗 IgE 抗体（オマリズマブ）が特発性慢性蕁麻疹の治療にも有効であるとの報告があり^{12,13}、これは IgE 依存性のマスト細胞および好塩基球の活性化が慢性蕁麻疹の病態に関与していることを示している。この研究では、自己反応性 IgE が慢性蕁麻疹患者の血清中に存在して、慢性蕁麻疹の病態に関わっているかどうかを調べた。

対象と方法

(1) 患者背景

検体の供与者全てからインフォームドコンセントを得た。これらの検体の採取及び取扱いは、日本大学板橋病院臨床研究審査委員会によって承認された方法に基づいて行った。全ての研究は世界医師会ヘルシンキ宣言のガイドラインに沿って行われた。当院で加療した 108 例の慢性蕁麻疹患者、29 例のアトピー性皮膚炎患者、および 67 例の健常者コントロールの末梢血 10 ml から遠心分離にて血清を分離した。慢性蕁麻疹患者 108 例のうち、橋本病合併 1 例、アトピー性皮膚炎合併 5 例は除外して検討した。慢性蕁麻疹およびアトピー性皮膚炎の診断は日本皮膚科学会が作成したそれぞれ蕁麻疹診療ガイドラインとアトピー性皮膚炎診療ガイドラインの日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づいて行った^{2,14}。患者背景を表 2 に示す。好塩基球の活性化を検討した患者背景をそれぞれ表 3、表 4 に示す。

(2) 試薬

自己成分として、使用した dsDNA、チオレドキシン (thioredoxin

human)、ペルオキシレドキシン (peroxiredoxin 1 human)、サイロ
グロブリン (thyroglobulin from bovine thyroid)、カルシウムイオノ
フォア A23187 はすべて Sigma-Aldrich (St. Louis, MO., USA) から
購入した。

以下の試薬はそれぞれ下記の会社から購入した。

牛血清由来アルブミン (bovine albumin fraction V solution、BSA)、ダル
ベッコリン酸緩衝生理食塩水 (Dulbecco's phosphate buffered saline
、DPBS) は Life technologies (Calsbad, CA., USA)、リンパ球分離
溶液 (lymphocyte separation medium、LSM) は Biomedicals (Solon
、OH., USA)、R-フィコエリスリン (R-phycoerythrin、PE) 標識抗
CD63 抗体、ビオチン標識抗 IgE 抗体、ビオチン標識抗 IgG 抗体は BD
Biosciences (San Diego, CA., USA)、西洋ワサビペルオキシダーゼ
(horse radish peroxidase、HRP) 標識ストレプトアビジン
(streptavidin、SA) (SA-HRP) は R&D Systems (Minneapolis, MN.,
USA)、R-フィコエリスリン/シアニン (R-phycoerythrin /cyanine 5、
PE/Cy5) 標識ストレプトアビジンは Biolegend (San Diego, CA.,
USA)、抗 FcεRIα 抗体は eBioscience (San Diego, CA., USA)、IL-3

は PeproTech EC Ltd (London, UK)、ウサギ抗 IgE 抗体は DAKO Cytomation (Carpinteria, CA., USA)、4% パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液(固定液)は和光純薬(大阪、日本)。Allergenicity Kit は Beckman Coulter (Brea, CA., USA)。

(3) 自己反応性抗体の検出

自己反応性抗体の検出は Zeller ら⁹の論文による方法に改良を加えて ELISA 法で行った。慢性蕁麻疹において自己反応性 dsDNA IgG 抗体価、ペルオキシレドキシシン IgG 抗体価、サイログロブリン IgG 抗体価が健常人と比較して高いとの報告¹、疾患コントロールであるアトピー性皮膚炎において自己反応性チオレドキシシン IgE 抗体価が健常人と比較して高いとの報告⁹からこの実験では dsDNA、ペルオキシレドキシシン、サイログロブリン、およびチオレドキシシンに自己反応性 IgE を検討した。DPBS で希釈した 5 µg/ml の dsDNA、チオレドキシシン、ペルオキシレドキシシン、サイログロブリンを用いて 96 穴プレートを 1 晩静置し固相化した。洗浄後、1% BSA をプレートに入れ非特異的反応を阻害したのち、自己反応性 IgE 抗体価測定に関しては DPBS で 1/10

に希釈した血清、自己反応性 IgG 抗体価測定に関しては DPBS で 1/1000 希釈した血清をプレートに加え 2 時間インキュベートした。結合した自己反応性 IgE もしくは IgG は 0.2% ビオチン標識抗 IgE もしくは 0.2% ビオチン標識抗 IgG モノクローナル抗体と 0.5% SA-HRP を用いて検出した。定量は Thermo SCIENTIFIC 社の MULTISKAN GO を用いて 450 nm と 570 nm の吸光度を測定して行った(図 1)。

(4) ASST

ASST は国際的なプロトコールに沿って行った¹⁵。すなわち 0.2 ml の自己血清と陰性コントロールとして生理食塩水を前腕に皮内注射した。30 分後に膨疹の直径が陰性コントロールより 1.5 mm 以上あれば陽性とした。

(5) 好塩基球の活性化

好塩基球の活性化は Gymsi¹⁶ らの論文による方法に改良を加えて行った。慢性蕁麻疹患者 9 例、健常者コントロール 5 例の末梢血からの単核球の分離はヘパリン添加末梢血を DPBS で 3 倍に希釈し、LSM を入

れた試験管に希釈血液を重層し 450 重力加速度 (Gravitational acceleration : G) で 30 分間遠心した。末梢血単核細胞層を回収し、洗淨のため約 50 ml の DPBS を加えて混和し 810G で 5 分間遠心し、上清を吸引除去した。もう一度同様の方法で洗淨し、細胞ペレットに 10 ml の DPBS を加え細胞数を測定した。さらに同じ方法で洗淨した。分離した細胞を、1 mM CaCl₂ , 1 mM MgCl₂ および 0.025% BSA を含む HEPES バッファーで 2×10⁷ 細胞/ml の濃度に調整した。末梢単核球は 10 ng/ml の IL-3 を加え 37°C で 30 分間インキュベートした後、洗淨し、dsDNA (1 または 10 µg/ml)、カルシウムイオノフォア A23187 (10⁻⁶M) 、抗 IgE 抗体 (0.1 µg/ml) で 37°C で 3 分間刺激した。抗 IgE 抗体で 3 分以上刺激すると細胞表面の FcεR I の発現が減弱するため、この実験系では刺激時間を 3 分間とした。これらの細胞を回収して遠心し、200 µl の 4% パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液 (paraformaldehyde phosphate buffer solution、PFA) で 37°C で 20 分間固定した。100 µl の DPBS を加え 2800G で 5 分間遠心し、上清を吸引除去した。ビオチン標識抗 FcεR I 抗体と PE 標識抗 CD63 抗体を添加し 4°C で 20 分間インキュベートし、100 µl の DPBS を加え 5

分間遠心し上清を吸引除去した。2次抗体には R-フィコエリスリン/シアニン (R-phycoerythrin /cyanine 5、PE/Cy5) 標識ストレプトアビジンを添加し、4°Cで20分間インキュベートし、100 µlのDPBSを加え5分間遠心し上清を吸引除去した。0.1% NaN₃ , 2% ウシ胎児血清 (fetal calf serum、FCS) を添加したDPBS(以下これをFACSバッファーとよぶ) 500 µlに細胞を浮遊させ、BD FACS フローサイトメトリーを用いて測定し、FcεR I 陽性集団のCD63の発現量を検討して活性化を評価した¹⁶。CD63は顆粒膜に存在するテトラパニンファミリーのⅢ型膜たんぱく質であり、マスト細胞や好塩基球などの細胞の活性化に伴って細胞膜と顆粒膜が融合し細胞表面に発現する¹⁷。フローサイトメトリーの解析はBD CellQuestを用いて行った。また、発現強度を平均蛍光強度 (mean fluorescence intensity、MFI) で示した。図の中の数値は刺激後のCD63の発現強度を刺激前のCD63の発現強度で割った値である (図9)。好塩基球の活性化の指標としてCD203cも用いられ、その発現測定用のキットとしてAllergenicity kitが市販されており、このキットを用いて慢性蕁麻疹患者4名、健常者コントロール5例を追加検討した。末梢血1mlは10 ng/mlのIL-3を

加え 37°C で 30 分間インキュベートした後、dsDNA (3 または 10 µg/ml)、カルシウムイオノフォア A23187 (10⁻⁶M)、キットに付属の positive control 溶液 [抗 IgE 抗体 (10 µg/ml)]、キットに付属の抗体混合液 [フルオレセインイソチオシアネート (fluorescein isothiocyanate、FITC) 標識抗 CD294 抗体、フィコエリスリン (phycoerythrin、PE) 標識抗 CD203c 抗体、R-フィコエリスリン/シアニン (R-phycoerythrin/cyanine 7、PC7) 標識抗 CD3 抗体]、キットに付属の活性化バッファーを加え 37°C で 15 分間インキュベートした。キットに付属の反応停止液を加えよく攪拌したのち、キットに付属の溶血・固定液を加え室温で 10 分間インキュベートした。5 分間遠心し上清を吸引除去した。DPBS で 0.1 % に希釈したホルムアルデヒド (Formaldehyde) 500 µl に細胞を浮遊させ、BD FACS フローサイトメトリーを用いて測定し、CD294 陽性かつ CD3 陰性集団の CD203c の発現量を検討して活性化を評価した。CD203c は II 型の膜貫通型タンパクで好塩基球の定常状態でも低レベルで発現しているが、活性化に伴いその細胞表面の発現量が増える¹⁸。フローサイトメトリーの解析は BD CellQuest を用いて行った。図のなかの数値は CD294 陽性かつ CD203c 陽性を示す

細胞の割合である（図 10）。

(6) 統計

異なる三群間の比較はスティーブル・ドゥワス検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。抗 dsDNAIgE 抗体価と血清 IgE 値、罹患期間との相関関係は回帰分析を用いて評価した。抗 dsDNAIgE 抗体価と性差は t 検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結果

(1) 抗 dsDNA IgE 抗体価は慢性蕁麻疹患者およびアトピー性皮膚炎患者で有意に増加する

血清中の自己反応性 IgE 抗体価および IgG 抗体価が増加しているかどうかを調べるため、dsDNA、チオレドキシン、ペルオキシレドキシン、サイログロブリン反応性 IgE、IgG 抗体価を測定した。抗 dsDNA IgE 抗体価が健常者コントロールに比して慢性蕁麻疹患者およびアトピー性皮膚炎患者で統計学的に有意に増加していた(図 2)。またアトピー性皮膚炎の抗 dsDNA IgE 抗体価の高値の患者 1 例をのぞいて統計学的検討を行ったが抗 dsDNA IgE 抗体価は健常者コントロールに比して慢性蕁麻疹患者およびアトピー性皮膚炎患者で統計学的に優位に増加していた。また慢性蕁麻疹患者の年齢が健常者コントロールに比べて統計学的に有意に高い為 ($p < 0.001$)、50 代から 80 代をのぞいた慢性蕁麻疹患者 77 例と健常者コントロール 67 例間で、年齢の有意差がない条件で抗 dsDNA IgE 抗体価の統計学的検討を行った。抗 dsDNA IgE 抗体価は健常者コントロールに比して慢性蕁麻疹患者で統計学的に有意に増加していた(図 3)。しかし、抗 dsDNA IgG 抗体価

は慢性蕁麻疹患者、アトピー性皮膚炎患者、健常者コントロールで有意差は認めなかった(図 4)。チオレドキシン、サイログロブリン反応性 IgG 抗体価は慢性蕁麻疹患者、アトピー性皮膚炎患者、健常者コントロールの三群間で有意差は認めなかった(図 5-6)。チオレドキシン反応性 IgE 抗体価はアトピー性皮膚炎患者で健常者コントロール、慢性蕁麻疹患者に比して有意に低下していた($p < 0.001$)。しかし、アトピー性皮膚炎患者のチオレドキシン反応性 IgE 抗体価は全てカットオフ値以下であった為、信頼性がないと考える。チオレドキシン、サイログロブリン反応性 IgE 抗体価、ペルオキシレドキシン反応性 IgE 抗体価、および IgG 抗体価は検出感度以下であった(検出感度以下のため図は示していない)。

(2) 抗 dsDNA IgE 抗体価は、血清 IgE 値、罹患期間との相関関係、
性差は認めず、ASST 陽性および陰性との関係も認めない

抗 dsDNA IgE 抗体価と血清 IgE 値との相関関係は $y = 2.4 \times$

$10^{-5}(x-269)+0.350$ 、 r (アール) $^2 = 0.00263$ で相関は認めなかった。抗

dsDNA IgE 抗体価と罹患期間との相関関係は $y = -4.6 \times$

$10^{-5}(x-51)+0.341$ 、 r (アール) $^2 = 0.0004$ で相関は認めなかった。抗

dsDNA IgE 抗体価と性差は 0.35 ± 0.02 対 0.34 ± 0.02 (男対女) で性差
は認めなかった (図 7)。

また抗 dsDNA IgE 抗体価は ASST 陰性と陽性患者において有意差は
なかった (図 8)。

(3)dsDNA は一部の慢性蕁麻疹患者の好塩基球を活性化する

dsDNA による健常者コントロールおよび慢性蕁麻疹患者の好塩基球の活性化を検討するために、dsDNA 添加による好塩基球表面の CD63、CD203c の発現の変化をフローサイトメトリーを用いて測定した。

健常者コントロールおよび慢性蕁麻疹患者の末梢血単核球はともに IL-3 で 30 分間前処置をした。CD63 を用いた好塩基球の活性化の検討では健常者コントロール 5 例では dsDNA 刺激で CD63 の発現の変化は認めなかったが、慢性蕁麻疹患者では 9 例中 2 例で dsDNA 刺激で CD63 の発現の増強を認めた(図 9)。表 3 の A、B の患者で CD63 の発現の増強を認めた。発現の増強を認めた 1 例を示した。CD203c を用いた好塩基球の活性化の検討では健常者コントロール 5 例では dsDNA 刺激で CD203c の発現の変化は認めなかったが、慢性蕁麻疹患者では 4 例中 1 例で dsDNA 刺激で CD203c の発現の増強を認めた(図 10)。表 4 の a の患者で CD203c の発現の増強を認めた。健常者コントロール 1 例及び慢性蕁麻疹の発現の増強を認めた 1 例と慢性蕁麻疹の発現の増強を認めなかった 1 例を示した。

考察

本研究では抗 dsDNA IgG 抗体価、チオレドキシン、ペルオキシレドキシン、サイログロブリンに対する自己反応性 IgG 抗体価は健常者コントロールと有意差を認めなかった(図 4-6)が、慢性蕁麻疹患者での抗 dsDNA IgE 抗体価が健常者コントロールと比較して統計学的に有意に増加していることを明らかにした(図 2)。また慢性蕁麻疹患者の年齢を補正しての検討も行ったが、慢性蕁麻疹患者での抗 dsDNA IgE 抗体価は健常者コントロールと比較して統計学的に有意に増加していた(図 3)。しかし、抗 dsDNA IgE 抗体価は ASST の陽性患者と陰性患者の間で有意差はなく(図 8)、総 IgE 値、罹患期間、性別との間で相関は認められなかった(図 7)。健常者コントロール 5 例の好塩基球では dsDNA 刺激による CD63 の発現増強は認めなかったが dsDNA 刺激によって慢性蕁麻疹患者 9 人中 2 人の好塩基球表面の CD63 の発現増強を認めた(図 9)。また健常者コントロール 5 例の好塩基球では dsDNA 刺激による CD203c の発現増強は認めなかったが dsDNA 刺激によって慢性蕁麻疹患者 4 人中 1 人の好塩基球表面の CD203c の発現増強を認めた(図 10)。以上のことから、抗 dsDNA IgE は慢性蕁麻疹

の少なくとも一部の症例で病態に関わっていることが示唆された。

慢性蕁麻疹患者の一部では、血清中にマスト細胞や好塩基球を活性化する因子が存在することは以前から報告されている¹⁹。この因子の主たるものは抗 IgE 抗体あるいは抗 FcεR I 抗体であることが明らかにされ⁵、これらの病態を自己免疫性蕁麻疹と呼ばれている。慢性蕁麻疹患者の血清中の自己抗体の検出の一つとして ASST があるが、慢性蕁麻疹患者の ASST の陽性率は報告者により 4.1%から 76.5%と大きな幅がある¹⁵。しかし、実際に自己抗体の保有頻度はそれほど高くなく、ASST 陽性のうち約 13.8 から 85%が抗 IgE 抗体あるいは抗 FcεR I 抗体といった自己抗体による反応であるとされている^{15, 20, 21}。一方で抗 dsDNA IgE 抗体価に関しては ASST の陽性と陰性患者においてその抗体価に有意差はなかった。このことより、抗 dsDNA IgE を含む血清成分自体がマスト細胞や好塩基球を活性化するのではなく、他の機序が示唆される。例えば炎症局所で破壊された細胞から漏出した dsDNA が炎症局所でマスト細胞や好塩基球を活性化する機序である。

今回の実験では疾患コントロール群としてアトピー性皮膚炎を用いた。その理由は、アトピー性皮膚炎の患者の血清中にはチオレドキシ

ン、dsDNA、ssDNA、サイログロブリンなどに対する自己反応性 IgE が存在することが報告され^{8,9}、その病態への関与が示唆されており、自己免疫性疾患の側面を有している。また慢性蕁麻疹においても自己免疫性と考えられる患者が約 4-5 割いる⁴⁻⁶。両者の病態に共通性が認められると考えた。そのため、疾患コントロールとしてアトピー性皮膚炎を実験、及び検討に加えた。結果はアトピー性皮膚炎患者の抗 dsDNA IgE 抗体値は健常者コントロールと比較して有意に増加していることを確認した。さらに慢性蕁麻疹患者でも有意に増加していた。

抗 dsDNA 抗体は全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus、SLE)の代表的な自己抗体で、その陽性率と疾患特異性は高く、その抗体価は疾患活動性と相関する事が多いため、抗 dsDNA 抗体は診断基準の項目の一つに採用されている²²。抗 dsDNA 抗体の中でも IgG 型は病勢をよく反映すると報告されている²³。SLE の活動性腎症では dsDNA IgG および dsDNA IgA 抗体価が上昇し、SLE の非活動性腎症では dsDNA IgG および dsDNA IgM および dsDNA IgA 抗体価が上昇しているとの報告²⁴もあるが、dsDNA IgM 抗体、dsDNA IgA 抗体の臨床的意義については詳細に検討されていない。また文献で検索し

得る限りでは、SLE 患者における抗 dsDNA IgE 抗体の上昇の報告はない。dsDNA のような自己抗原は自己反応性 IgE が結合した FcεR I を架橋し、マスト細胞と好塩基球の活性化を惹起する。今回の実験では慢性蕁麻疹患者の好塩基球を使って実験し、dsDNA により CD63 の活性化は 9 例中 2 例で CD203c の活性化は 4 例中 1 例で惹起された。アトピー性皮膚炎での同様の検討はいまだされていない。今回我々ははじめて dsDNA が抗 dsDNA 抗体による好塩基球の活性化に直接働くことを示した。重症度の定義は慢性蕁麻疹ではないが、副腎皮質ステロイド内服薬を服用している患者は重症であったと考えると CD63 の活性化を検討した慢性蕁麻疹患者の中で、活性化が惹起された症例と惹起されなかった症例両者に副腎皮質ステロイド内服薬を服用している患者がいた。また ASST も陽性陰性それぞれが活性化が惹起された症例と惹起されなかった症例に存在した。現時点では重症度および ASST の結果と dsDNA による好塩基球の活性化の関連はないように思われるが、検討した症例数が少なく、今後症例数を増やし再検討をしなければならない。

オマリズマブは、IgE に対する遺伝子組み換え型ヒト化モノクロー

ナル抗体で、IgE の抗 FcεR I 受容体への結合を防ぐとともに、2 次的に好塩基球やマスト細胞上の FcεR I 受容体の発現を低下させるとされ^{25,26}、難治性気管支喘息の治療に使用されている²⁷。最近、オマリズマブの難治性慢性蕁麻疹に対する有効性が報告されている^{12,28}。

Kaplan らは、従来の治療²⁹である H1 受容体拮抗薬の通常量及び増量(4 倍量まで)、抗ロイコトリエン薬の併用、H1 受容体拮抗薬の変更、H2 拮抗剤の併用で効果のない自己免疫性蕁麻疹患者 336 人に対してオマリズマブ 300mg を 4 週毎に投与し、12 週で痒みのスコア(itch severity score、ISS)^{30,31} が 8.6 ポイント減少し、プラセボ群で 4.0 ポイントの減少であったのに比べて有意であったと述べている³²。

高親和性 IgE 受容体(FcεR I)のみならず、Puccetti らは慢性蕁麻疹患者血清中には低親和性 IgE 受容体 FcεR II (CD23)に対する自己抗体が存在し、それが患者の皮膚に浸潤した好酸球細胞表面上に発現した CD23 に結合し、主要塩基性蛋白(major basic protein、MBP)などの好酸球顆粒蛋白を遊離させマスト細胞の活性化を惹起してヒスタミンの遊離をおこすと述べている³³。難治性慢性蕁麻疹にオマリズマブが有効であったことを考えると、今回我々が報告した抗 dsDNA IgE 以外

にも複数の自己反応性 IgE が関与しているとも考えられる。

慢性蕁麻疹患者の 7 割以上が特発性で原因がわかっていない。我々の検討では抗 dsDNA IgE 抗体価が統計学的に有意に健常者コントロールに比して高かった。また検討し得た 13 例中 3 例の慢性蕁麻疹の症例において dsDNA が好塩基球を活性化した。このことは慢性蕁麻疹の病態が自己免疫性と考えられている一旦を明らかにした。また、このような自己免疫性 IgE を治療標的とした治療法は新規の慢性蕁麻疹の治療となりうる。また慢性蕁麻疹患者の血清中に存在する自己反応性 IgE を網羅的に調べることによって慢性蕁麻疹の病態解明に更に寄与できるのではないかと考えられる。

まとめ

本研究で著者は健常者コントロールに比して慢性蕁麻疹患者での抗 dsDNA IgE 抗体価の有意な増加を示した。また dsDNA は慢性蕁麻疹患者の好塩基球を直接活性化する。以上の事から抗 dsDNA IgE 抗体は慢性蕁麻疹の病態に関与していることが示唆された。

謝辞

本研究は日本大学医学部大学院医学研究科先端医学系旧分子細胞免疫・アレルギー学研究室（羅 智靖教授）、現免疫・アレルギー学グループにおいて実施したものです。

本研究に関して、研究ならびに学位論文の御指導、御校閲を直接賜りました同グループの岡山吉道博士に深謝いたします。

本研究の御指導を賜りました日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野、照井 正教授ならびに日本大学大学院医学研究科先端医学系旧分子細胞免疫・アレルギー学分野、羅 智靖教授に深謝いたします。

本研究は患者さんの協力なしには不可能でありました。快く血液を供給して下さった患者さん方に深謝いたします。また健常者コントロールとして血液を供給して下さった皮膚科医局員一同、および病院スタッフに深謝いたします。

表 1 蕁麻疹の主たる病型

<p>(1). 特発性の蕁麻疹</p> <ol style="list-style-type: none">1. 急性蕁麻疹2. 慢性蕁麻疹 <p>(2). 刺激誘発型の蕁麻疹(特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹)</p> <ol style="list-style-type: none">3. アレルギー性の蕁麻疹4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー5. 非アレルギー性の蕁麻疹6. アスピリン蕁麻疹(不耐症による蕁麻疹)7. 物理性蕁麻疹(機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹、遅延性圧蕁麻疹、水蕁麻疹、振動蕁麻疹(振動血管性浮腫))8. コリン性蕁麻疹9. 接触蕁麻疹 <p>(3). 血管性浮腫</p> <ol style="list-style-type: none">10. 特発性の血管性浮腫11. 外来物質起因性の血管性浮腫12. C1エステラーゼ阻害因子(C1-esterase inhibitor: C1-INH)の低下による血管性浮腫(遺伝性血管浮腫(hereditary angioedema: HAE)、自己免疫性血管性浮腫など) <p>(4). 蕁麻疹関連疾患</p> <ol style="list-style-type: none">13. 蕁麻疹様血管炎14. 色素性蕁麻疹15. Schnitzler症候群16. クリオピリン関連周期熱(CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome)
--

表 1 : 「蕁麻疹診療ガイドライン(2011年改訂版)」²より抜粋。蕁麻疹は(1)特発性の蕁麻疹、(2)刺激誘発性の蕁麻疹、(3)血管性浮腫、(4)蕁麻疹関連疾患、の4群に分けられ、16病型に分類される。

表 2 患者背景

	慢性蕁麻疹	アトピー性皮膚炎	健常者コントロール
対照数	102	29	67
男女比(男/女)	33/69	13/16	26/41
年齢(年) (中央値±四分位範囲)	42±21	39±13	34.6±8.7
罹患期間(月) (中央値±四分位範囲)	24±67.8	360±192	N.A
IgE値(IU/ml) (中央値±四分位範囲)	156± 313	3414 ± 6029	N.A
治療歴 副腎皮質ステロイド薬内服	8/102	0	N.A
H1受容体拮抗薬内服 (内服数/全体数)	75/102	16/29	N.A
ASST陽性 (%) (陽性数/全検査人数)	41 (16 / 39)	N.A	N.A

表 2 : 慢性蕁麻疹患者群 102 例の年齢の中央値と四分位範囲は 42±21 歳、アトピー性皮膚炎患者群 29 例は 39±13 歳、健常者コントロール群は 67 例は 34.6±8.7 歳であった。慢性蕁麻疹患者とアトピー性皮膚炎患者の罹患期間はそれぞれ 24±67.8、360±192 か月(中央値と四分位範囲)、IgE 値は 156±313、3414±6029 IU/ml(中央値と四分位範囲)であった。慢性蕁麻疹患者の 75 例が H1 受容体拮抗薬内服をしており、そのうち 8 例が副腎皮質ステロイド内服薬も併用していた。慢性蕁麻疹患者の 16 例 (41%) が ASST 陽性であった。N.A = not applicable (該当せず)、N.D = not determined (施行せず)

表 3 CD63 を用いた好塩基球の活性化の検討 患者背景

患者	罹患期間(月)	治療	ASST	抗dsDNA IgE値	dsDNA刺激による好塩基球活性化
A	15	H1B	+	0.25905	あり
B	1	H1B、PSL(10mg)	-	0.231025	あり
C	103	H1B		0.585475	なし
D	27	H1B		0.353775	なし
E	24	H1B	+	0.235325	なし
F	4	H1B		0.228525	なし
G	52	H1B、PSL(10mg)	-	0.236175	なし
H	60	H1B		0.251375	なし
I	4	H1B		0.3397	なし

表 3 : CD63 を用いた好塩基球の活性化の検討を施行した患者 9 例の背景を示した。全例が H1 受容体拮抗薬内服をしており、2 例は副腎皮質ステロイド内服薬も併用していた。ASST は 4 例で施行されており、陽性 2 例、陰性 2 例であった。H1B : H1 受容体拮抗薬、PSL : 副腎皮質ステロイド内服薬

表 4 CD203c を用いた好塩基球の活性化の検討 患者背景

患者No	罹患期間	治療	ASST	抗dsDNA IgE値	dsDNA刺激による好塩基球の活性化
a	60	H1B	-	0.228467	あり
b	3	H1B	-	0.312267	なし
c	60	H1B	+	0.344917	なし
d	12	H1B	+	0.412217	なし

表 4: CD203c を用いた好塩基球の活性化の検討を施行した患者 4 例の背景を示した。全例が H1 受容体拮抗薬の内服をしていた。ASST は 4 例で施行されており、陽性 2 例、陰性 2 例であった。H1B: H1 受容体拮抗薬

図 1

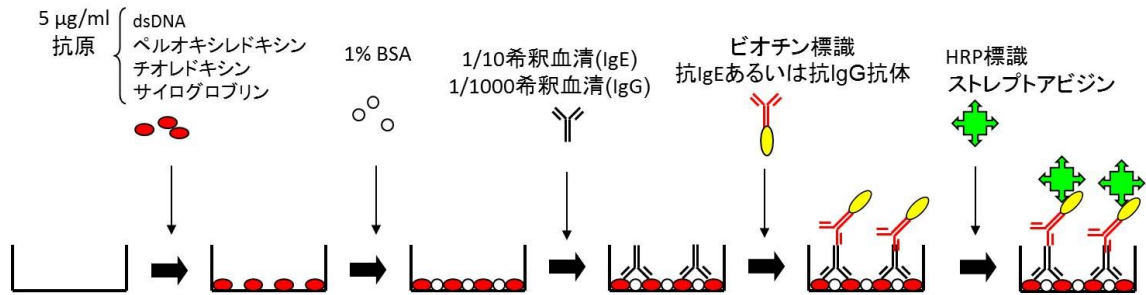


図 1 : DPBS で希釈した 5 µg/ml の dsDNA、チオレドキシシ、ペルオキシレドキシシ、サイログロブリンを用いて 96 穴プレートに 1 晩静置し固相化した。慢性蕁麻疹において自己反応性 dsDNA IgG 抗体価、ペルオキシレドキシシ IgG 抗体価、サイログロブリン IgG 抗体価が健常人と比較して高いとの報告¹、疾患コントロールであるアトピー性皮膚炎において自己反応性チオレドキシシ IgE 抗体価が健常人と比較して高いとの報告⁹からこの実験では dsDNA、ペルオキシレドキシシ、サイログロブリン、およびチオレドキシシに自己反応性 IgE を検討した。洗浄後、1% BSA をプレートに入れ非特異的反応を阻害したのち、自己反応性 IgE 抗体価測定に関しては DPBS で 1/10 に希釈した血清、自己反応性 IgG 抗体価測定に関しては DPBS で 1/1000 希釈した血清をプレートに加え 2 時間インキュベートした。結合した自己反応性 IgE もしくは IgG は 0.2% ビオチン標識抗 IgE もしくは 0.2% ビオチン標識抗 IgG モノクローナル抗体と 0.5 % HRP 標識ストレプトアビジンを用いて検出した。

図2 抗 dsDNA IgE 抗体価

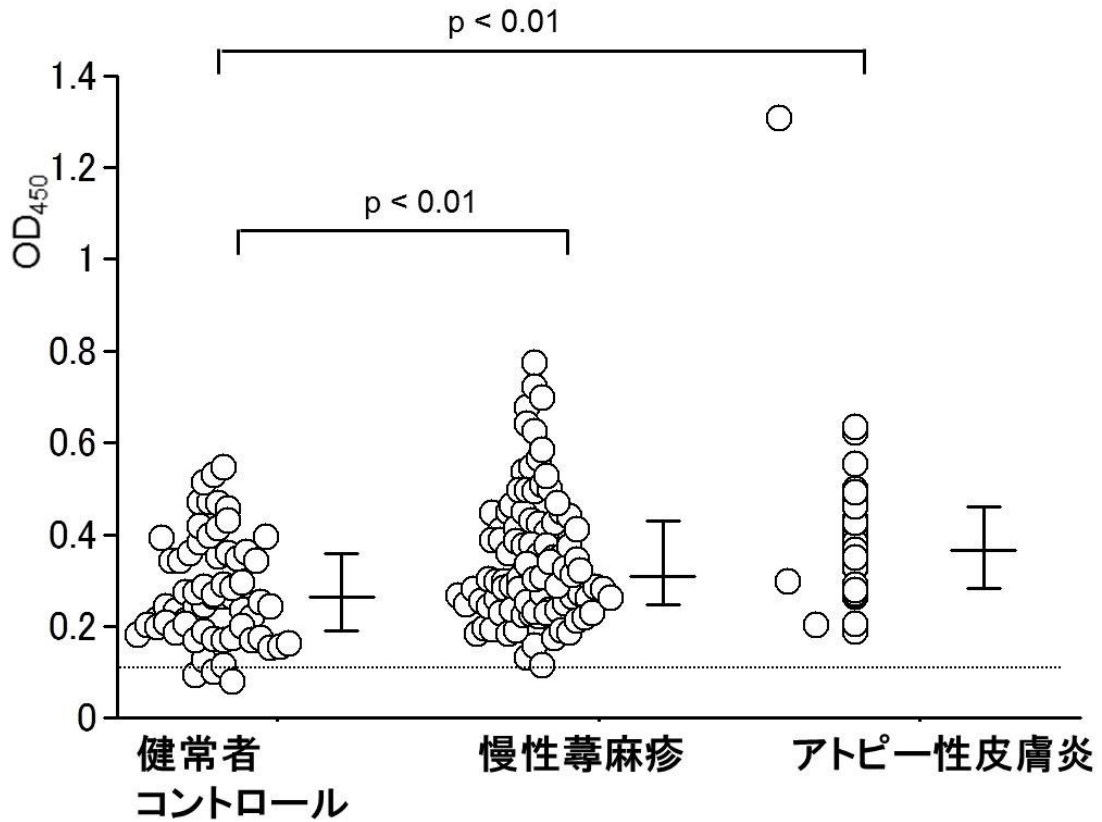


図2：慢性蕁麻疹患者（102例）、アトピー性皮膚炎患者（29例）、健常者コントロール（67例）の血清抗 dsDNA IgE 抗体価を ELISA 法で測定した。点線は抗 dsDNA IgE 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考、統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図3 抗 dsDNA IgE 抗体価(年齢補正)

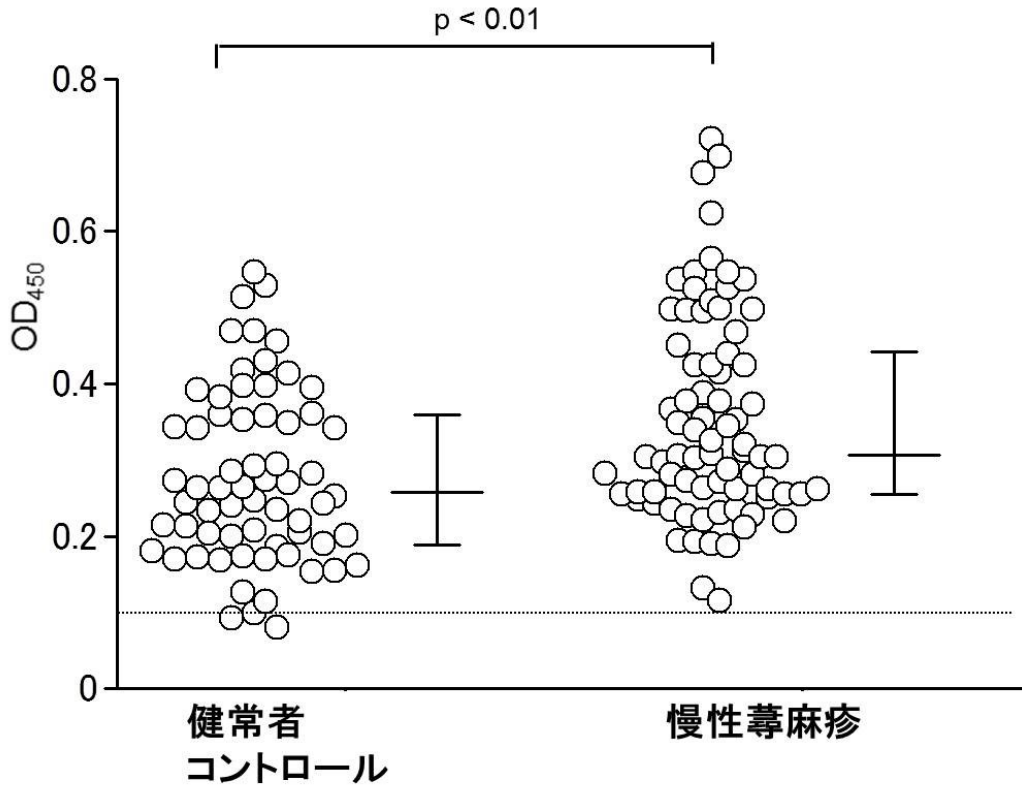


図3：50代から80代の慢性蕁麻疹患者をのぞいた慢性蕁麻疹患者(77例)、健康者コントロール(67例)の血清抗 dsDNA IgE 抗体価を ELISA 法で測定した。点線は抗 dsDNA IgE 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考え統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図4 抗 dsDNA IgG 抗体価

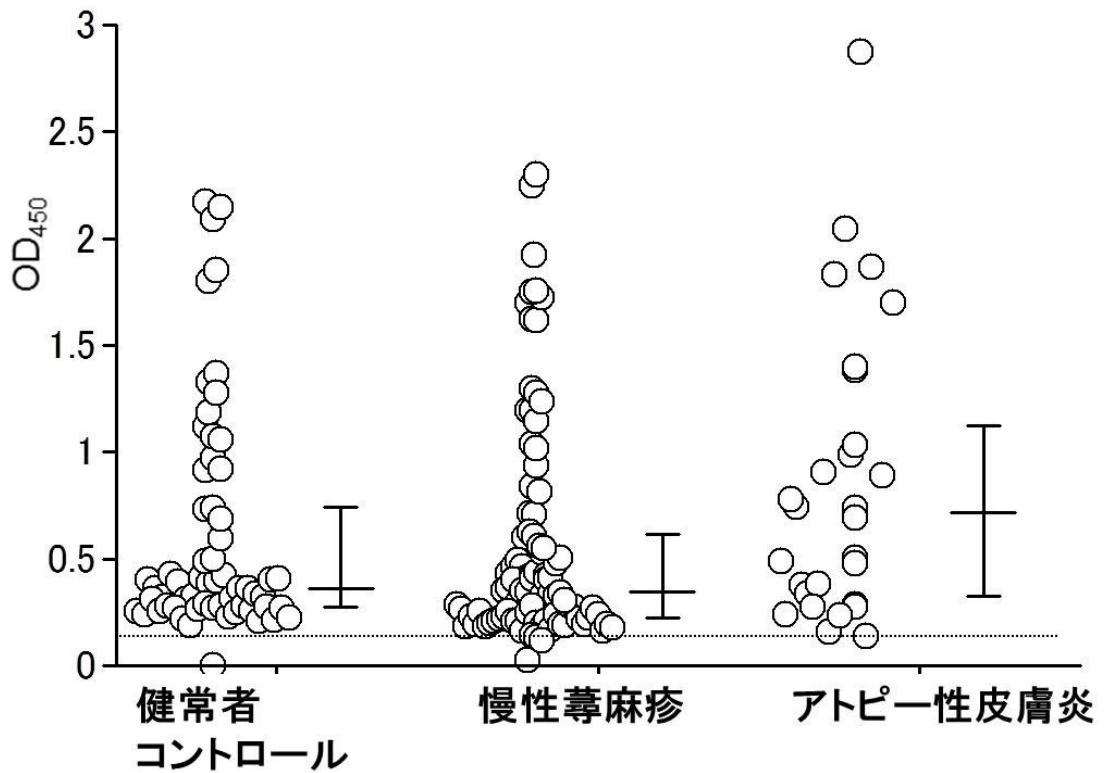


図4：慢性蕁麻疹患者（102例）、アトピー性皮膚炎患者（29例）、健常者コントロール（67例）の血清抗 dsDNA IgG 抗体価を ELISA 法で測定した。点線は抗 dsDNA IgG 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考え統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図5 抗チオレドキシシ IgG 抗体価

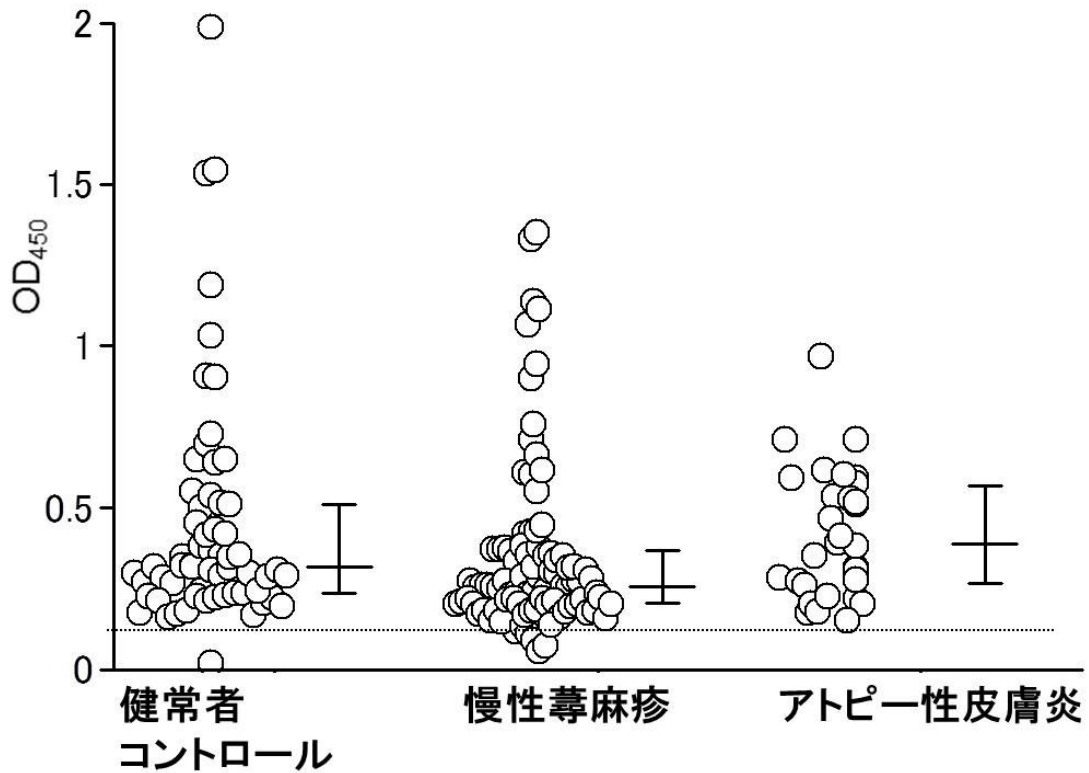


図5：慢性蕁麻疹患者（102例）、アトピー性皮膚炎患者（29例）、健常者コントロール（67例）の血清抗チオレドキシシ IgG 抗体価を ELISA 法で測定した。点線は抗チオレドキシシ IgG 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考え統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図6 抗サイログロブリン IgG 抗体価

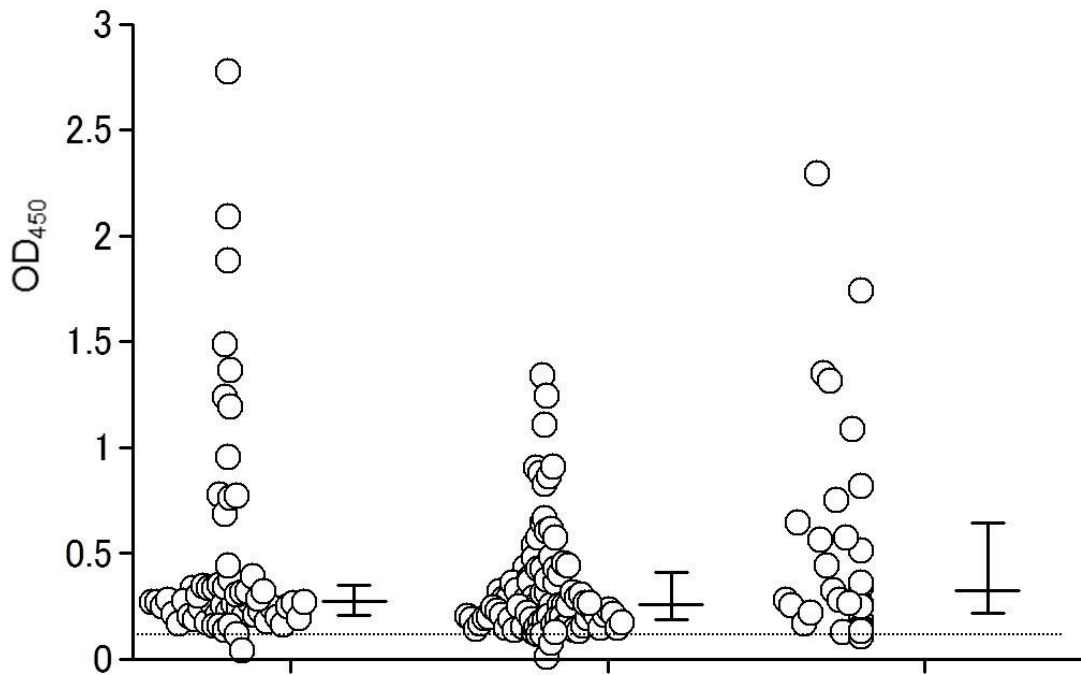


図6：慢性蕁麻疹患者（102例）、アトピー性皮膚炎患者（29例）、健常者コントロール（67例）の血清抗サイログロブリン IgG 抗体価を ELISA 法で測定した。点線は抗サイログロブリン IgG 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考え統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図7 抗 dsDNA IgE 抗体価と血清 IgE 値、罹患期間との相関関係および性差

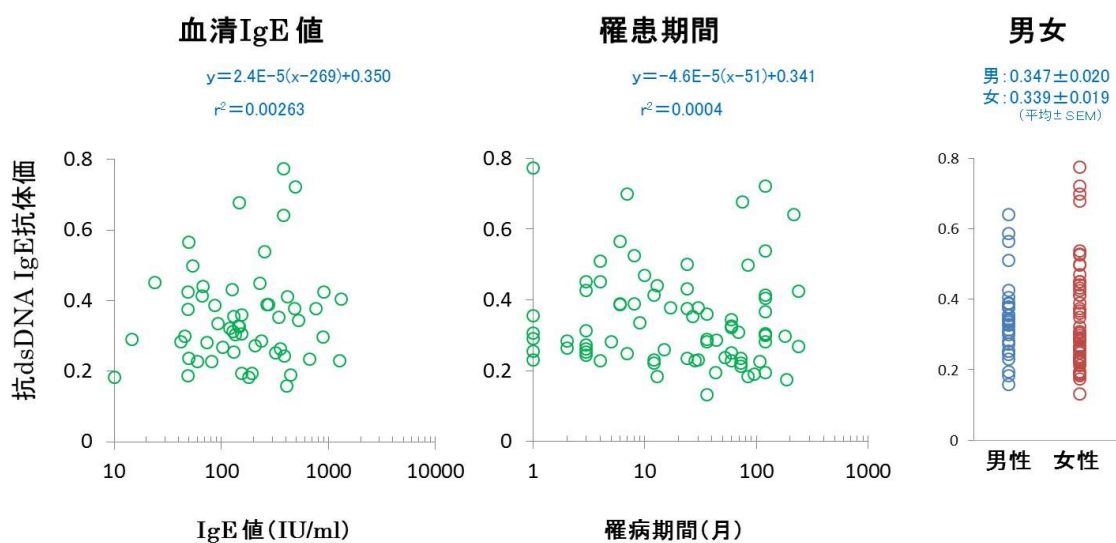


図7：抗 dsDNA IgE 抗体価と血清 IgE 値との相関関係は $y = 2.4 \times 10^{-5}(x-269)+0.350$ 、 r (アール)² = 0.00263 で相関は認めなかった。抗 dsDNA IgE 抗体価と罹患期間との相関関係は $y = -4.6 \times 10^{-5}(x-51)+0.341$ 、 r (アール)² = 0.0004 で相関は認めなかった。抗 dsDNA IgE 抗体価と性差は 0.35 ± 0.02 対 0.34 ± 0.02 (男対女) で $t=0.78$ で性差は認めなかった。

図 8 ASST 陰性と陽性慢性蕁麻疹患者における抗 dsDNA IgE 抗体価の比較

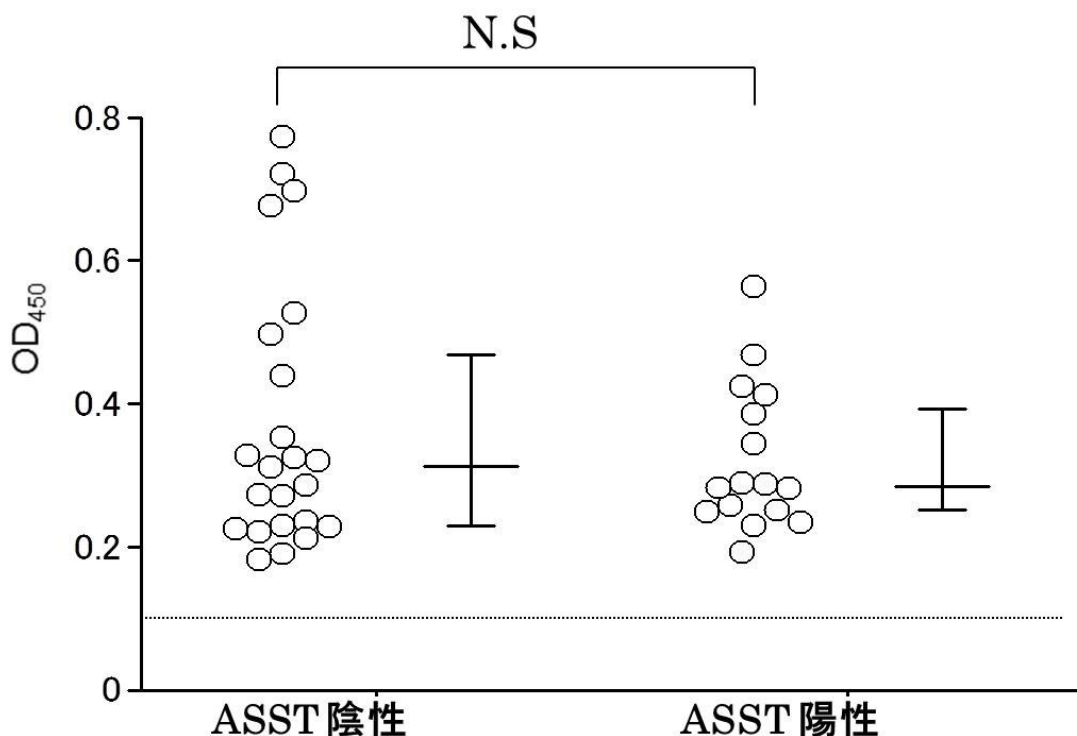


図 8 : 慢性蕁麻疹患者における ASST では、陽性患者と陰性患者間で抗 dsDNA IgE 抗体価に有意差は認めなかった。慢性蕁麻疹患者の ASST 陰性(23 例)と陽性(16 例)の血清抗 dsDNA IgE 抗体価は ELISA 法で測定した。点線は抗 dsDNA IgE 抗体価のカットオフ値を示している。カットオフ値は溶液のみの吸光度が 0.04-0.05 前後であったためその 2 倍数であり、また吸光度が 80%である 0.1 と設定した。カットオフ値以下の値は信頼性がないと考え統計学的処理には入れていない。白丸が個人を示している。右側の線はそれぞれの中央値および四分位範囲を示している。

図9 dsDNAによる健常者コントロールおよび慢性蕁麻疹患者のCD63を用いた好塩基球の活性化の検討

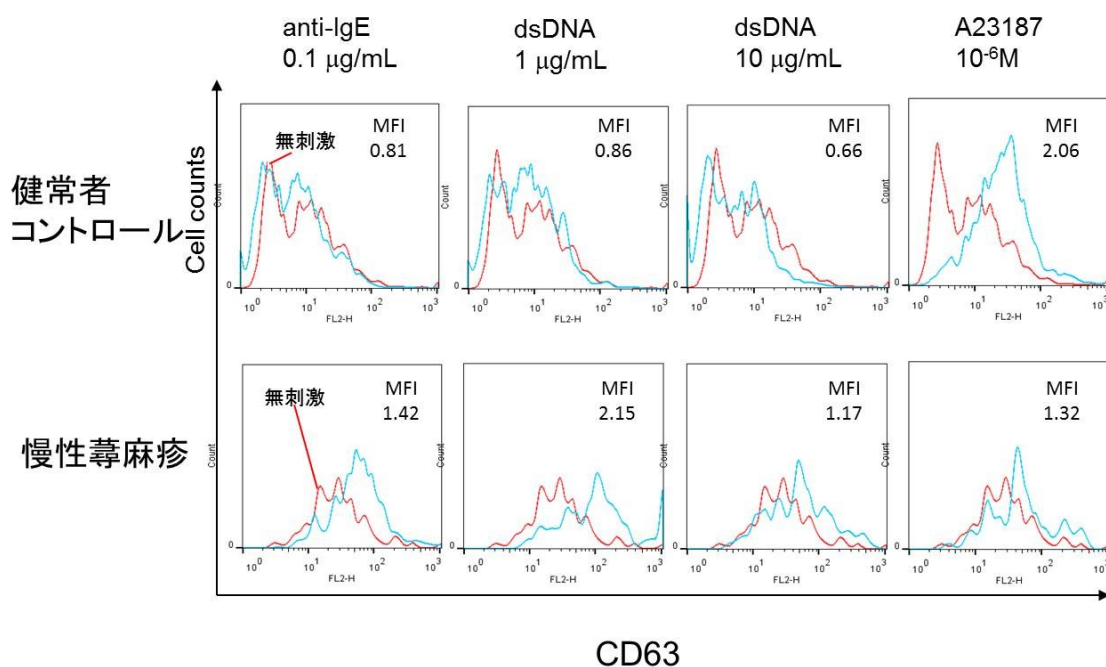


図9 : dsDNAによるCD63を用いた好塩基球の活性化の検討結果を示す。好塩基球の活性化は、末梢血単核球を抗IgE、dsDNAあるいはカルシウムイオノフォアA23187で3分間刺激後FceR IでゲートしたCD63の発現増強を指標に検討した。赤線は刺激をしていない好塩基球のCD63の発現を示している。青線は抗IgE、dsDNAおよびカルシウムイオノフォアで刺激した好塩基球のCD63の発現を示している。代表的な慢性蕁麻疹患者1人(表2の患者A)と健常者コントロール1人の結果を示している。図の中の数値は刺激後のCD63の発現強度を刺激前のCD63の発現強度で割った値である。

図 10 dsDNA による健常者コントロールおよび慢性蕁麻疹患者の CD203c を用いた好塩基球の活性化の検討

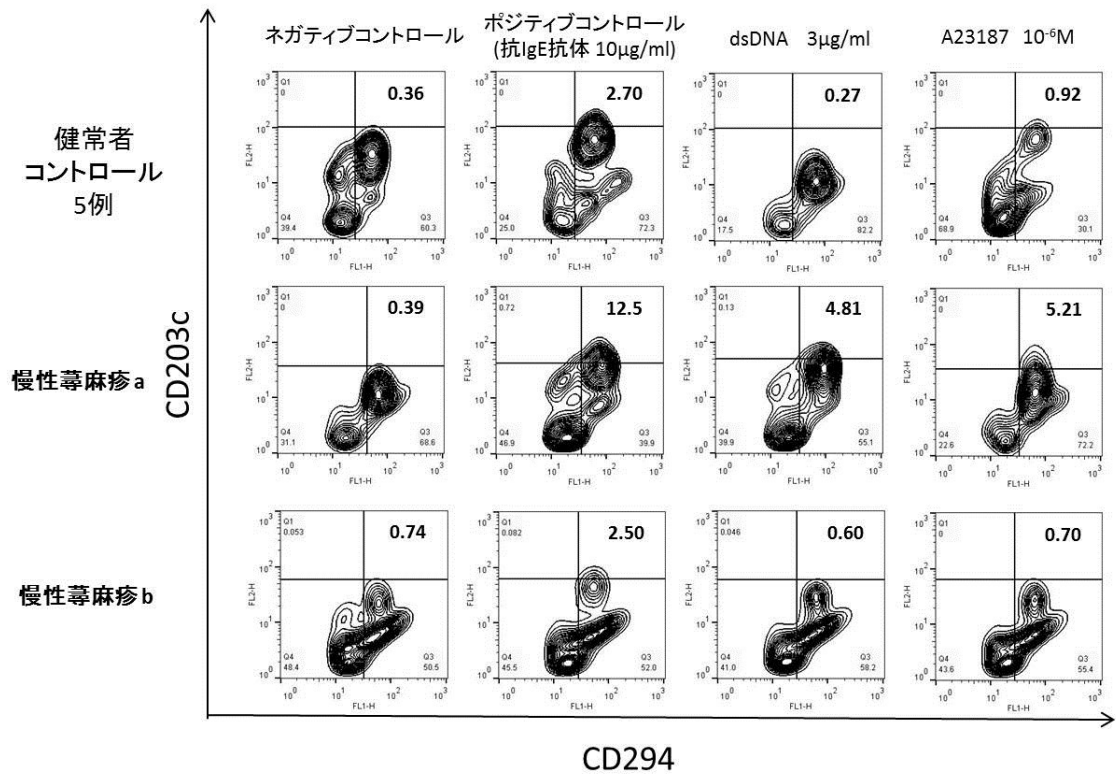


図 10 : dsDNA による CD203c を用いた好塩基球の活性化の検討結果を示す。好塩基球の活性化は、末梢血単核球を抗 IgE、dsDNA あるいはカルシウムイオンフォア A23187 で 30 分間刺激後 CD294 陽性かつ CD3 陰性集団の CD203c の発現量を検討して活性化を評価した。図のなかの数値は CD294 陽性かつ CD203c 陽性を示す細胞の割合である。

引用文献

1. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A : Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 129 : 1307-1313, 2012.
2. 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実, 塩原哲夫, 相馬良直, 亀好良一, 三原祥嗣, 猪又直子, 堀川達弥, 矢上晶子, 大路昌孝, 幸野 健 : 蕁麻疹診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 121 : 1339-1388 , 2011.
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Kapp A, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schunemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B, Maurer M : EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 64: 1417–1426 , 2009.
4. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP :

- Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 90 : 213–217, 1988.
5. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW : Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328 : 1599–1604, 1993.
 6. Fiebiger E, Tortorella D, Jouvin MH, Kinet JP, Ploegh HL : Cotranslational endoplasmic reticulum assembly of FcεRI controls the formation of functional IgE-binding receptors. *J Exp Med* 201 : 267–277, 2005.
 7. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP : Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 99 : 461–465, 1997.
 8. Jun-ichi Kashiwakura, Yoshimichi Okayama, Masutaka Furue, Kenji Kabashima, Shinji Shimada, Chisei Ra, Reuben P. Siraganian, Yuko Kawakami, Toshiaki Kawakami : Most highly cytokinergic IgEs have polyreactivity to autoantigens. *Allergy*

- Asthma Immunology Research 4 : 332-340, 2012.
9. Zeller S, Rhyner C, Meyer N, Schmid-Grendelmeier P, Akdis CA, Cramer R : Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 124 : 278-285, 2009.
 10. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M : IgE-mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 6 : e14794, 2011.
 11. Wan KS, Wu CS : The essential role of anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticarial. *Endocr Res* 38 : 85-88, 2013.
 12. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK : Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 122 : 569-573, 2008.
 13. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M : A randomized, placebo-controlled,

- dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 128 : 567–573, e1. 2011.
14. 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗, 佐々木りか子, 須藤一, 竹原和彦 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 119 : 1515-1534, 2009.
15. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier, Grattan CEH : EAACI/GA(2)LEN task force consensus report:the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 64 : 1256–1268, 2009.
16. Gyimesi E, Sipka S, Dankó K, Kiss E, Hídvégi B, Gál M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A : Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol.* 151 : 388 - 396, 2004.
17. Kraft S, Jouvin MH, Kulkarni N, Kissing S, Morgan ES, Dvorak AM, Schröder B, Saftig P, Kinet JP : The Tetraspanin

- CD63 Is Required for Efficient IgE-Mediated Mast Cell Degranulation and Anaphylaxis. *J Immunol* 191 : 2871-2878, 2013.
18. Bühring HJ, Strebler A, Valent P : The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis.. *Int Arch Allergy Immunol.* 133 : 317-29 , 2004.
19. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW : A serological mediator in chronic idiopathic urticarial—a clinical immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 114 : 583-590, 1986.
20. 亀好良一, 秀道弘 : (自己免疫性)蕁麻疹と好塩基球. *皮膚アレルギーフロンティア* 6 : 97-101, 2008.
21. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM : Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*

106 : 1001-1006, 1996.

22. Hochberg MC : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40 : 1725, 1997.
23. Aotsuka S, Okawa M, Ikebe K, Yokohari R : Measurement of anti-double-stranded DNA antibodies in major immunoglobulin classes. *J Immunol Methods* 28 : 149-162, 1979.
24. 高村利治, 千田靖子, 山岸幸造, 藤田信一, 松原藤継 : Crithidia Luciliae 法による抗 ds DNA 抗体の検出. *臨床病理* : 100-104, 1984.
25. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S : Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 114 : 527-530, 2004
26. Saini SS, MacGlashan D : How IgE upregulates the allergic

- response. *Curr Opin Immunol* 14 : 694-697, 2002.
27. McKeage : Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 73 : 1197-1212, 2013.
28. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T : Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 368 : 924-935, 2013
29. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B : ZEAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 64 : 1427-1443, 2009.
30. Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan A, Saini SS, Spector S, Rosén KE : Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticarial. *J Allergy Clin Immunol* 105 :

142–148, 2010.

31. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS : Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108 : 20–24, 2012.
32. Kaplan P, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosen K : Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 132 : 101-109, 2013.
33. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, Peterlana D, Zanonig G, Senna G, Corrocher R, Lunardi C : In chronic idiopathic urticarial autoantibodies against FcεR II /CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 35 : 1599-1607, 2005.

研 究 業 績

畠田 優子

I	発表	①一般発表	13	
		②特別発表	2	
II	論文	①原著論文	1	(共 1)
		②症例報告	4	(共 4)
		③総説	なし	
III	著書		なし	

I 発表

①一般発表

1. 畠田優子, 福本隆也, 浅田秀夫, 宮川幸子 : Multiple eccrine hidrocystomas の 1 例, 第 398 回 日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 2006 年 12 月 9 日
2. 畠田優子, 中野さち子, 福本隆也, 浅田秀夫, 宮川幸子 : 栗によりアナフィラキシーショックを生じた latex-fruits syndrome の 1 例, 第 399 回 日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 2007 年 2 月 3 日
3. 中野さち子, 畠田優子, 福本隆也, 浅田秀夫, 宮川幸子 : エンボイ(塩酸エペドリン)による即時型アレルギー, 第 401 回 日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪, 2007 年 5 月 26 日
4. 長島千佳, 福本隆也, 畠田優子, 中野さち子, 浅田秀夫, 宮川幸子 : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin の 1 例, 第 59 回 日本皮膚科学会西部支部学術大会, 大阪, 2007 年 10 月 27・28 日
5. 畠田優子, 田宮紫穂, 赤坂江美子, 生駒憲広, 馬淵智生, 松

山孝，小澤明，田尻さくら子，河野通良：両眼瞼の浮腫から肺癌と診断された 1 例，東京地方会第 819 回例会，東京，2008 年 7 月 12 日

6. 比留間梓，川原崎麻以，宮城佳奈，畠田優子，加藤正幸，生駒憲広，赤坂江美子，馬淵智生，田宮紫穂，松山孝，小澤明，渡邊拓也，藤井光子：隆起性皮膚繊維肉腫の 1 例，東京地方会第 821 回例会，東京，2008 年 11 月 15 日

7. 畠田優子，松山孝，近藤章生，赤坂江美子，生駒憲広，馬淵智生，田宮紫穂，小澤明，松木美和，篠永哲：マダニ刺症の 3 例，東京地方会第 823 回例会，東京，2009 年 1 月 17 日

8. 畠田優子，松永晶江，稲富徹，照井正，馬場俊一：高齢者に発症した限局性多発神経線維腫の 1 例，東京地方会第 824 回例会，東京，2009 年 6 月 20 日

9. 畠田優子：慢性蕁麻疹患者における自己反応性 IgE 分子の検討，アレルギー・好酸球研究会 2012，2012 年 6 月 23 日

10. 畠田優子，岡山吉道，葉山惟大，柏倉淳一，藤澤大輔，照井正，羅血智靖：慢性蕁麻疹患者における血中自己反応性 IgE の検

討, 第 62 回 日本アレルギー学会 秋季学術大会, 2012 年 12 月
1 日

11. 藤澤大輔, 岡山吉道, 柏倉淳一, 葉山惟大, 畠田優子, 坂本
朋美, 照井正, 羅智靖: ヒト皮膚マスト細胞に発現している Mrgx2
受容体の慢性蕁麻疹の病態への関与, 第 62 回 日本アレルギー学
会 秋季学術大会, 2012 年 12 月 1 日

②特別発表

1. 畠田優子, 岡山吉道, 葉山惟大, 柏倉淳一, 坂本朋美, 藤澤大
輔, 照井正, 羅智靖: 慢性蕁麻疹患者における血中抗 dsDNA IgE
抗体値の増加, 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 平成 24 年
度 成果公開シンポジウム, 2013 年 2 月 23 日

2. 藤澤大輔, 岡山吉道, 柏倉淳一, 葉山惟大, 畠田優子, 坂本朋
美, 照井正, 羅智靖: 慢性蕁麻疹患者における皮膚マスト細胞の
MrgX2 受容体の発現の上昇私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成 24 年度 成果公開シンポジウム, 2013 年 2 月 23 日

II 論文

①原著論文

1. Yuko Hatada, Jun-ichi Kashiwakura, Koremasa Hayama, Daisuke Fujisawa, Tomomi Sasaki-Sakamoto, Tadashi Terui, Chisei Ra, Yoshimichi Okayama : Significantly High Levels of Anti-ds DNA Immunoglobulin E in Sera and the Ability of ds DNA to Induce the Degranulation of Basophils from Chronic Urticaria Patients Int Arch Allergy Immunol 161 : 154-158, 2013.

② 症例報告

1. 畠田優子, 松山孝, 近藤章生, 赤坂江美子, 生駒憲広, 馬淵智生, 田宮紫穂, 小澤明, 松木美和, 篠永哲 : アカコッコマダニ刺症, 皮膚病診療, 31;941-944, 2009.
2. 畠田優子, 松永晶江, 稲富徹, 照井正, 馬場俊一 : 限局性多発神経線維腫の1例, 臨床皮膚科, 64;489-492, 2010.
3. 畠田優子, 中野さち子, 福本隆也, 浅田秀夫, 宮川幸子 : 甘栗とポテトチップス摂取後にアナフィラキシーショックを生じたラ

テックス・フルーツ症候群，皮膚病診療，33;499-502，2011.

4. 畠田優子，田宮紫穂，赤坂江美子，生駒憲生，馬淵智生，松山孝，小澤明，田尻さくら子，河野通良：両眼瞼浮腫，呼吸苦を契機に診断に至った上大静脈症候群の1例，臨床皮膚科，65;1045-1048，2011.