

九州大学大学院医学研究院皮膚科学

第6代教授 古江増隆

業績紹介

2020年11月

九州大学大学院医学研究院皮膚科学

第6代教授 古江増隆

業績紹介

目次

1. 定年退職にあたって	2
2. 履歴	3
3. 医局員等・関連病院（2020年10月30日現在）	5
4. 研究業績総括（2020年10月30日現在）	6
5. 英文原著（2020年10月30日現在）	7
6. 英文症例報告（2020年10月30日現在）	51
7. 英文総説（2020年10月30日現在）	66
8. 退任記念講演 1 「アトピー性皮膚炎の発症機序；AHR軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸による 競合的皮膚バリア調節機構」	72
9. 退任記念講演 2 「油症における塩素痤瘡と色素沈着の発症 機序とその対策 - aryl hydrocarbon receptorの役割 -」	94
10. 研究総括	107
11. 思い出の写真	112

1. 定年退職にあたって

1997年10月の就任時から2021年3月まで、23年6ヵ月にわたり、皮膚科自遠会の皆様には本当にお世話になりました。お陰様でなんとかつつがなく役目を終えることができそうです。心より感謝申し上げます。

本来ならば、定例の自遠会懇親会の場で、直接御札を申し上げるべきではございますが、コロナ禍の中書面でのご挨拶となりましたことも重ねてご海容ください。

私はとくに書籍での業績集は作成しない方針でございましたが、自遠会の開催中止を受けて、世話人の皆様方との協議の結果、自遠会で皆様に発表報告する予定であった退任講演の内容を自遠会誌に投稿することになりました。

縷々考えた末、業績も含めた医局活動の短い総括を掲載していただこうと考えました。本稿を作成するにあたり、過去そして現在の多くの医局員の皆さん、研究員・秘書・パラメディカル、そして他施設の共同研究者の方々への深い感謝の念が湧き上がってきました。また自遠会の先生方には、日本皮膚科学会総会や国際学会の開催、医局運営に多くのサポートをいただいて参りました。本当にありがとうございました。今後とも引き続きどうぞ宜しくお願ひ申し上げます。



2020年10月30日

九州大学大学院医学研究院皮膚科学 第6代教授

古江 増 隆

2. 履歴

古江 増隆 (ふるえ ますたか)

- 昭和31年(1956) 1月18日 鹿児島県姶良郡牧園町にて出生
- 昭和55年(1980) 3月 東京大学医学部卒業
- 6月 東京大学医学部皮膚科入局
- 昭和59年(1984) 6月 関東通信病院 皮膚科
- 昭和60年(1985) 6月 東京大学医学部助手(皮膚科)
- 昭和61年(1986) 2月 アメリカ合衆国 National Institutes of Health 皮膚科部門留学
- 昭和63年(1988) 7月 東京大学医学部助手(皮膚科)
- 12月 東京大学医学部講師(皮膚科)
- 平成4年(1992) 2月 山梨医科大学助教授(皮膚科)
- 平成7年(1995) 5月 東京大学医学部助教授(皮膚科)
- 東京大学医学部附属病院分院皮膚科科長
- 平成9年(1997) 10月 九州大学医学部教授(皮膚科)
- 平成12年(2000) 4月 九州大学大学院医学研究院教授(皮膚科)
- 平成14年(2002) 4月1日～平成16年(2004) 3月31日
九州大学医学部附属病院副院長
- 平成20年(2008) 4月1日～令和3年(2021) 3月31日
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター長(新設)
- 平成23年(2011) 1月1日～平成26年(2014) 12月31日
九州大学大学院医学研究院 副研究院長
- 平成25年(2013) 4月1日～平成27年(2015) 3月31日
九州大学病院臨床教育研修センター長

学会会長：

- 2003年 Yusho&Yucheng International Meeting 食品安全確保研究推進事業(国際会議)
- 2004年 第1回日本褥瘡学会九州地方会長
第22回日本美容皮膚科学会会長
- 2007年 第31回日本小児皮膚科学会会長
Yusho&Yucheng International Meeting 食品安全確保研究推進事業(国際会議)
- 2008年 第10回 International Dendritic Cell Symposium 会長(国際会議)
- 2009年 第108回日本皮膚科学会総会会頭

-
- 2010年 第1回 Eastern Asia Dermatology Congress 会長（国際会議）
 - 2011年 第13回日本禿瘡学会会長
 - 2019年 第1回日本アレルギー学会九州・沖縄地方会 会長

編集責任者

- ・1998年～ 西日本皮膚科編集責任者
- ・2018年～2020年 日本皮膚科学会雑誌編集責任者
- ・2013年4月1日～2020年12月31日 Journal of Dermatology, Editor-in-Chief
- ・2020年1月1日～ Journal of Clinical Medicine, Editor-in-Chief (Dermatology Section)

受賞歴

- ・1996年 Core speaker Travel Fund, The first Japan/Canada Society for Investigative Dermatology Joint Meeting
- ・2008年～2016年 九州大学研究活動表彰
- ・2009年 Yau-Chin Lu's memorial lectureship award, Taiwanese Dermatological Association
- ・2013年 安田・阪本記念賞、リディアオリリー記念ピアス皮膚科学振興財団
- ・2014年6月21日 九州大学医学部同窓会憲章(学士鍋賞)
- ・2014年 P&G Best Partnership Award
- ・ Contribution Award, Young Investigator Development, Galderma
- ・2018年 日本皮膚科学会 Master of Dermatology (Maruho) 賞
- ・2019年 文部科学大臣表彰 科学技術賞

3. 医局員等・関連病院

(2020年10月30日現在)

在任期間中の入局者数(1997年度～2020年度) 147人

在任期間中の学位取得者数(1997年度～2020年度) 56人

常勤医のいる関連病院（順不同、皮膚科医数）は28施設で、

国立病院機構九州医療センター(4)、福岡歯科大学(3)、国立病院機構九州がんセンター(2)、広島赤十字・原爆病院(3)、唐津赤十字病院(2)、北九州市立医療センター(3)、製鉄記念八幡病院(2)、済生会八幡総合病院(2)、北九州市立門司病院(1)、門司掖済会病院(1)、社会保険稻築病院(2)、飯塚市立病院(2)、飯塚病院(5)、国立病院機構福岡東医療センター(2)、福岡徳洲会病院(2)、福岡赤十字病院(2)、九州中央病院(3)、浜の町病院(2)、国立病院機構福岡病院(3)、福岡市立こども病院(2)、原土井病院(1)、福岡大学形成外科(1, 形成手技勉強のため)、にしむら皮膚科医院別府診療所(1)、済生会飯塚嘉穂病院(2)、国立病院機構大牟田病院(1)、鹿児島大学(1, 専攻医として)、熊本大学(1, 専攻医として)、東北大学(1, 専攻医として)。

非常勤で派遣している関連病院は41施設で、

千早病院、医療法人片山医院小児科・皮膚科、医療法人八木厚生会 八木病院、医療法人相生会金隈病院、医療法人牧和会牧病院、医療法人社団親和会共立病院、医療法人財団つばさ行橋厚生病院、医療法人恵和会 田川慈惠病院、慈光会若久病院、医療法人つくし会病院、福間病院、医療法人春成会樋口病院、医療法人恵光会原病院、桜十字福岡病院、介護老人福祉施設奈多創生園、医療法人青柳医院、医療法人柳寿ごんどう皮膚科、永江皮膚科形成外科クリニック、医療法人安川皮膚科、北九州中央病院、医療法人光風会 宗像病院、医療法人相生会 福岡みらい病院、佐世保共済病院、長崎県対馬病院、長崎県壱岐病院、国家公務員共済組合連合会新小倉病院、自衛隊福岡病院、クリニックみらい、医療法人相生会 宮田病院、とみかわ医院、医療法人長愛会 菊池病院、医療法人済生会河野名島病院、医療法人原三信病院、北九州病院グループ若杉病院、医療法人浪江堂三野原病院、医療法人みなみ柏谷南病院、介護老人保健施設光、医療法人悠水会水城病院、日本赤十字社嘉麻赤十字病院、筑紫南が丘病院。

4. 研究業績総括

(2020年10月30日現在)

本業績集には、英文論文のみを掲載した。邦文論文については、医学中央雑誌やGoogle Scholarなどでの検索が進歩したので割愛した。ちなみに 2020年10月30日現在、「古江増隆」を検索すると医学中央雑誌では2,047件、Google Scholarでは約2,510件がヒットした。また著書は232冊である。

2020年10月30日現在

英文原著	461編, in press	5編
英文症例報告	197編, in press	2編
英文総説	82編, in press	2編
合計	740編, in press	9編

Elsevier社のfingerprintでは、英文論文の引用回数は13,324で、h指数は53。

Expertscapeサイトによる世界の研究者の中での位置づけは、

「Skin」では研究者187,192人中35位。

「Skin diseases」では293,245人中25位。

「Atopic dermatitis」では21,166人中13位。

「Eczematous skin diseases」では29,616人中22位。

「Pruritus」では13,417人中13位。

「Aryl hydrocarbon receptors」では9,956人中2位。

「Extramammary Paget's disease」では1,720人中10位。

以下に 英文論文の業績のみを記載する。

5. 英文原著

- 1 Furue M, Inoue Y. Failure to detect beta 2 microglobulin in viral warts. *J Dermatol* 10 : 455-459, 1983.
- 2 Oji M, Furue M, Tamaki K. Serum carcinoembryonic antigen level in Paget's disease. *Br J Dermatol* 110 : 211-213, 1984.
- 3 Ishibashi Y, Inoue Y, Takehara K, Furue M, Kukita A. Disturbed mitotic processes of stroma cells in a patient with tuberous sclerosis. *J Dermatol* 11 : 236-252, 1984.
- 4 Tamaki K, Hino H, Ohara K, Furue M. Lectin-binding sites in Paget's disease. *Br J Dermatol* 113 : 17-24, 1985.
- 5 Tamaki K, Furue M. The role of epidermal cells in the induction of delayed-type hypersensitivity to alloantigens. *J Invest Dermatol* 85 : 20-24, 1985.
- 6 Furue M, Tamaki K. Induction and suppression of contact sensitivity to fluorescein isothiocyanate (FITC). *J Invest Dermatol* 85 : 139-142, 1985.
- 7 Tamaki K, Furue M. Influence of route on the induction and persistence of delayed type hypersensitivity to alloantigens. *J Dermatol* 12 : 403-409, 1985.
- 8 Tamaki K, Furue M, Matsukawa A, Ohara K, Mizoguchi M, Hino H. Presence and distribution of carcinoembryonic antigen and lectin-binding sites in benign apocrine sweat gland tumours. *Br J Dermatol* 113 : 565-571, 1985.
- 9 Tamaki K, Furue M, Seki Y, Inoue Y, Tsuchida T, Ohara K, Kukita A. Lectin-binding sites in eccrine sweat gland tumours. *Br J Dermatol* 114 : 451-458, 1986.
- 10 Furue M, Iwata M, Tamaki K, Ishibashi Y. Anatomical distribution and immunological characteristics of epidermolysis bullosa acquisita antigen and bullous pemphigoid antigen. *Br J Dermatol* 114 : 651-659, 1986.
- 11 Furue M, Katz SI. Cyclosporine A inhibits accessory cell and antigen-presenting cell functions of epidermal Langerhans cells. *Transplant Proc* 20 : 87-91, 1988.
- 12 Furue M, Katz SI. The effect of cyclosporine on epidermal cells. I. Cyclosporine inhibits accessory cell functions of epidermal Langerhans cells in vitro. *J Immunol* 140 : 4139-4143, 1988.
- 13 Furue M, Gaspari AA, Katz SI. The effect of cyclosporin A on epidermal cells. II. Cyclosporin A inhibits proliferation of normal and transformed keratinocytes. *J Invest Dermatol* 90 : 796-800, 1988.
- 14 Furue M, Katz SI. Direct effects of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 92 : 342-347, 1989.

-
- 15 Kawakami Y, Furue M, Kawakami T. Identification of fyn-encoded proteins in normal human blood cells. *Oncogene* 4 : 389–391, 1989.
- 16 Furue M, Ogata F, Ootsuki M, Ishibashi Y. Hyperresponsibility to exogenous interleukin 4 in atopic dermatitis. *J Dermatol* 16 : 247–250, 1989.
- 17 Furue M, Katz SI, Kawakami Y, Kawakami T. Coordinate expression of src family protooncogenes in T cell activation and its modulation by cyclosporine. *J Immunol* 144 : 736–739, 1990.
- 18 Furue M, Kawakami Y, Kawakami T, Katz SI. Differential inhibition of the T cell activation pathway by dexamethasone and cyclosporine. *Transplantation* 49 : 560–564, 1990.
- 19 Furue M, Ohtsuki M, Ogata F, Ishibashi Y. Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 96 : 468–472, 1991.
- 20 Morioka N, Furue M, Tsuchida T, Ishibashi Y. Gangliosides inhibit the proliferation of human T cells stimulated with interleukin-4 or interleukin-2. *J Dermatol* 18 : 447–453, 1991.
- 21 Furue M, Ishibashi Y. Differential regulation by dexamethasone and cyclosporine of human T cells activated by various stimuli. *Transplantation* 52 : 522–526, 1991.
- 22 Nakamura K, Okubo Y, Minami M, Furue M, Ishibashi Y. Phenotypic analysis of CD23 + peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 125 : 543–547, 1991.
- 23 Takahashi T, Sasaki Y, Hama K, Furue M, Ishibashi Y. Production of IL-4, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha by peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 3 : 172–180, 1992.
- 24 Furue M, Nindl M, Kawabe K, Nakamura K, Ishibashi Y, Sagawa K. Epitopes for CD1a, CD1b, and CD1c antigens are differentially mapped on Langerhans cells, dermal dendritic cells, keratinocytes, and basement membrane zone in human skin. *J Am Acad Dermatol* 27 : 419–426, 1992.
- 25 Nindl M, Nakagawa H, Furue M, Ishibashi Y. Simple epithelial cytokeratin-expression in seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol* 19 : 415–422, 1992.
- 26 Nindl M, Nakagawa H, Furue M, Ishibashi Y. Expression of simple epithelial keratins in epidermal neoplasia is not directly and exclusively related to malignancy. *J Invest Dermatol* 99 : 515–516, 1992.
- 27 Ogata F, Furue M, Ishibashi Y, Sato Y, Nagoya M, Minami M. Establishment and phenotypic analysis of skin-associated human T cell lines from healthy individuals and patients. *J Dermatol* 19 : 738–740, 1992.
- 28 Tamaki K, So K, Furuya T, Furue M. Cytokine profile of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 30 : 128–129, 1994.
- 29 Yasaka N, Kawabe K, Furue M, Tamaki K, Ishibashi Y. Altered expression of NU-T2-BMZ

- antigen and type VII collagen in basal cell epithelioma. *J Dermatol Sci* 7 : 136–141, 1994.
- 30 Furue M, Sugiyama H, Tsukamoto K, Ohtake N, Tamaki K. Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 7 : 89–95, 1994.
- 31 Furue M, Yamada N, Takahashi T, Kikuchi K, Tsuchida T, Ishibashi Y, Kobori O, Ihara A, Kitayama J, Minami M. Immunotherapy for Stewart-Treves syndrome. Usefulness of intrapleural administration of tumor-infiltrating lymphocytes against massive pleural effusion caused by metastatic angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 30 : 899–903, 1994.
- 32 Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M. Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 30 : 789–790, 1994.
- 33 Takamizawa M, Iwata T, Watanabe K, Hayakawa H, Takahashi T, Furue M, Fukuda T, Juji T, Minami M. Elevated production of interleukin-4 and interleukin-5 by T cells in a child with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 93 : 1076–1078, 1994.
- 34 Furue M, Osada A, Chang CH, Tamaki K. Immunosuppressive effects of azelastine hydrochloride on contact hypersensitivity and T-cell proliferative response : a comparative study with FK-506. *J Invest Dermatol* 103 : 49–53, 1994.
- 35 Tamaki K, Saitoh A, Gaspari AA, Yasaka N, Furue M. Migration of Thy-1 + dendritic epidermal cells (Thy-1 + DEC) : Ly48 and TNF-alpha are responsible for the migration of Thy-1 + DEC to the epidermis. *J Invest Dermatol* 103 : 290–294, 1994.
- 36 Saitoh A, Osada A, Kitajima Y, Furue M, Tamaki K. Interferon-gamma-induced HLA-DR, but not ICAM-1, expression of human keratinocytes is down-regulated by calmodulin antagonist. *J Dermatol* 21 : 716–719, 1994.
- 37 Chang CH, Furue M, Tamaki K. Selective regulation of ICAM-1 and major histocompatibility complex class I and II molecule expression on epidermal Langerhans cells by some of the cytokines released by keratinocytes and T cells. *Eur J Immunol* 24 : 2889–2895, 1994.
- 38 Osada A, Saitoh A, Yasaka N, Furue M, Tamaki K. Expression of CD44 antigen by Langerhans cells and Thy1 + dendritic epidermal cells--ontogenetic variation and its role in migration. *Adv Exp Med Biol* 378 : 117–119, 1995.
- 39 Chang CH, Furue M, Tamaki K. B7-1 expression of Langerhans cells is up-regulated by proinflammatory cytokines, and is down-regulated by interferon-gamma or by interleukin-10. *Eur J Immunol* 25 : 394–398, 1995.
- 40 Yasaka N, Furue M, Tamaki K. CD44 expression in normal human skin and skin tumors. *J Dermatol* 22 : 88–94, 1995.
- 41 Furue M, So KS, Ogasa U, Sugiyama H, Ohtake N, Sakurai S, Tamaki K. Outbreak of staphylococcal scalded skin syndrome evaluated by DNA fingerprinting. *Lancet* 20 : 345

-
- (8960) : 1308, 1995.
- 42 Osada A, Nakashima H, Furue M, Tamaki K. Up-regulation of CD44 expression by tumor necrosis factor-alpha is neutralized by interleukin-10 in Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 105 : 124-127, 1995.
- 43 Kawamura T, Furue M. Comparative analysis of B7-1 and B7-2 expression in Langerhans cells : differential regulation by T helper type 1 and T helper type 2 cytokines. *Eur J Immunol* 25 : 1913-1917, 1995.
- 44 Furue M, Suzuki H, Kodama T, Hiramoto T, Sugiyama H, Tamaki K. Colocalization of scavenger receptor in CD68 positive foam cells in verruciform xanthoma. *J Dermatol Sci* 10 : 213-219, 1995.
- 45 Yasaka N, Furue M, Tamaki K. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen defined by monoclonal antibody HECA-452 on human Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 11 : 19-27, 1996.
- 46 Akasu R, Sugiyama H, Araki M, Ohtake N, Furue M, Tamaki K. Dermatoscopic and videomicroscopic features of melanocytic plantar nevi. *Am J Dermatopathol* 18 : 10-18, 1996.
- 47 Tamaki K, Yasaka N, Chang CH, Ohtake N, Saitoh A, Nakamura K, Furue M. Identification and characterization of novel dermal Thy-1 antigen-bearing dendritic cells in murine skin. *J Invest Dermatol* 106 : 571-575, 1996.
- 48 Furue M, Chang CH, Tamaki K. Interleukin-1 but not tumour necrosis factor alpha synergistically upregulates the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced B7-1 expression of murine Langerhans cells. *Br J Dermatol* 135 : 194-198, 1996.
- 49 Ura H, Nashiro K, Kikuchi K, Imakado S, Matsukawa A, Furue M. Significance of mitotic cells or clumping cells in p53 immunopositivity of Bowen's disease. *Dermatology* 194 : 87-88, 1997.
- 50 Kikuchi K, Kadono T, Furue M, Tamaki K. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) may be an autocrine growth factor in scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol* 108 : 281-284, 1997.
- 51 Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 99 : 410-416, 1997.
- 52 Furue M, Kato M, Nakamura K, Nashiro K, Kikuchi K, Okochi H, Miyazono K, Tamaki K. Dysregulated expression of transforming growth factor beta and its type-I and type-II receptors in basal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 71 : 505-509, 1997.
- 53 Okochi H, Kato M, Nashiro K, Yoshie O, Miyazono K, Furue M. Expression of tetra-spans transmembrane family (CD9, CD37, CD53, CD63, CD81 and CD82) in normal and neoplastic human keratinocytes : an association of CD9 with alpha 3 beta 1 integrin. *Br J*

- Dermatol 137 : 856-863, 1997.
- 54 Uchi H, Imayama S, Kobayashi Y, Furue M. Langerhans cells express matrix metalloproteinase-9 in the human epidermis. J Invest Dermatol 111 : 1232-1233, 1998.
- 55 Nakamura K, Yasaka N, Asahina A, Kato M, Miyazono K, Furue M, Tamaki K. Increased numbers of CD68 antigen positive dendritic epidermal cells and upregulation of CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) expression on these cells in various skin diseases. J Dermatol Sci 18 : 170-180, 1998.
- 56 Tsukamoto K, Furue M, Sato Y, Takayama O, Akasu R, Otake N, Wakamatsu K, Ito S, Tamaki K, Shimada S. Generalized melanosis in metastatic malignant melanoma : the possible role of DOPAquinone metabolites. Dermatology 197 : 338-342, 1998.
- 57 Kira J, Kawano Y, Horiuchi I, Yamada T, Imayama S, Furue M, Yamasaki K. Clinical, immunological and MRI features of myelitis with atopic dermatitis (atopic myelitis). J Neurol Sci 162 : 56-61, 1999.
- 58 Toshitani A, Imayama S, Shimozono Y, Yoshinaga T, Furue M, Hori Y. Reduced amount of secretory component of IgA secretion in tears of patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 19 : 134-138, 1999.
- 59 Nakayama J, Kiryu H, Urabe K, Matsuo S, Shibata S, Koga T, Furue M. Vitamin D3 analogues improve café au lait spots in patients with von Recklinghausen's disease : experimental and clinical studies. Eur J Dermatol 9 : 202-206, 1999.
- 60 Saitoh A, Yasaka N, Osada A, Nakamura K, Furue M, Tamaki K. Migration of Langerhans cells in an in vitro organ culture system : IL-6 and TNF-alpha are partially responsible for migration into the epidermis. J Dermatol Sci 19 : 166-174, 1999.
- 61 Furue M, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 140 : 67-72, 1999.
- 62 Duan H, Imafuku S, Yonemitsu Y, Yasumoto S, Koga T, Nagae S, Kiryu H, Imayama S, Sueishi K, Hori Y, Furue M. The proliferative properties of tumor cells differentially correlate with the host immune responses in anogenital Bowen's disease. J Dermatol Sci 20 : 53-62, 1998.
- 63 Okochi H, Mine T, Nashiro K, Suzuki J, Fujita T, Furue M. Expression of tetraspans transmembrane family in the epithelium of the gastrointestinal tract. J Clin Gastroenterol 29 : 63-67, 1999.
- 64 Hamada M, Hirakawa N, Fukuda T, Furue M, Hori Y, Tsuneyoshi M. A progression to dermatofibrosarcoma protuberans with a fibrosarcomatous component : a special reference to the chromosomal aberrations. Pathol Res Pract 195 : 451-460, 1999.
- 65 Araki M, Imafuku S, Furue M, Shimada S, Tamaki K. Activation pattern of Langerhans

-
- cells in the afferent and efferent phases of contact hypersensitivity.
J Investig Dermatol Symp Proc 4 : 164–168, 1999.
- 66 Nakamura K, Saitoh A, Yasaka N, Furue M, Tamaki K. Molecular mechanisms involved in the migration of epidermal dendritic cells in the skin.
J Investig Dermatol Symp Proc 4 : 169–172, 1999.
- 67 Matsunaga J, Dakeishi-Hara M, Tanita M, Nindl M, Nagata Y, Nakamura E, Miyamura Y, Kikuchi K, Furue M, Tomita Y. A splicing mutation of the tyrosinase gene causes yellow oculocutaneous albinism in a Japanese patient with a pigmented phenotype. Dermatology 199 : 124–129, 1999.
- 68 Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Taniwaki T, Miyazaki T, Kira J. Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis.
J Neurol Sci 172 : 17–24, 2000.
- 69 Torisu H, Ono M, Kiryu H, Furue M, Ohmoto Y, Nakayama J, Nishioka Y, Sone S, Kuwano M. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma : possible involvement of TNFalpha and IL-1alpha.
Int J Cancer 85 : 182–188, 2000.
- 70 Kiryu H, Rikihisa W, Furue M. Encapsulated fat necrosis – a clinicopathological study of 8 cases and a literature review. J Cutan Pathol 27 : 19–23, 2000.
- 71 Fujii K, Miyashita T, Takanashi J, Sugita K, Kohno Y, Nishie H, Yasumoto S, Furue M, Yamada M. Gamma-irradiation deregulates cell cycle control and apoptosis in nevoid basal cell carcinoma syndrome-derived cells. Jpn J Cancer Res 90 : 1351–1357, 1999.
- 72 Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Toyama K, Hattori N, Okochi H, Yamada H, Hirai K, Tamaki K, Furue M. Elevated levels of eotaxin and interleukin-5 in blister fluid of bullous pemphigoid : correlation with tissue eosinophilia. Br J Dermatol 143(1) : 112–116, 2000.
- 73 Torisu-Itakura H, Furue M, Kuwano M, Ono M. Co-expression of thymidine phosphorylase and heme oxygenase-1 in macrophages in human malignant vertical growth melanomas. Jpn J Cancer Res 91 : 906–910, 2000.
- 74 Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, Nakayama J, Furue M. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis : report of a case and review of the literature. Br J Dermatol 143 : 1064–1066, 2000.
- 75 Duan H, Koga T, Masuda T, Mashino T, Imafuku S, Terao H, Murakami Y, Urabe K, Kiryu H, Furue M. CD1a +, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD68 + and cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive cells in Bowen's disease. Br J Dermatol 143 : 1211–1216, 2000.
- 76 Akaiwa M, Yu B, Umeshita-Suyama R, Terada N, Suto H, Koga T, Arima K, Matsushita S, Saito H, Ogawa H, Furue M, Hamasaki N, Ohshima K, Izuhara K. Localization of human

- interleukin 13 receptor in non-haematopoietic cells. *Cytokine* 13 : 75–84, 2001.
- 77 Goto Y, Inoue Y, Tsuchiya M, Isobe M, Ueno T, Uchi H, Furue M, Hayashi H. Suppressive effect of topically applied CX-659S, a novel diaminouracil derivative, on the contact hypersensitivity reaction in various animal models.
Int Arch Allergy Immunol 123 : 341–348, 2000.
- 78 Furue M, Terao H, Koga T. Effects of cetirizine and epinastine on the skin response to histamine iontophoresis. *J Dermatol Sci* 25 : 59–63, 2001.
- 79 Wakugawa M, Nakamura K, Akatsuka M, Kim SS, Yamada Y, Kawasaki H, Tamaki K, Furue M. Expression of CC chemokine receptor 3 on human keratinocytes in vivo and in vitro – upregulation by RANTES. *J Dermatol Sci* 25 : 229–235, 2001.
- 80 Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. Immunohistochemical detection of interferon-gamma-cells in dermatophytosis. *Eur J Dermatol* 11 : 105–107, 2001.
- 81 Nakayama J, Terao H, Koga T, Furue M. Induction of CD54 and CD58 expression in cultured human endothelial cells by beta-interferon with or without hyperthermia in vitro. *J Dermatol Sci* 26 : 19–24, 2001.
- 82 Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci* 26 : 119–124, 2001.
- 83 Kira J, Horiuchi I, Suzuki J, Osoegawa M, Tobimatsu S, Murai H, Minohara M, Furue M, Ochi H. Myelitis associated with atopic disorders in Japan : a retrospective clinical study of the past 20 years. *Intern Med* 40 : 613–619, 2001.
- 84 Ohnishi Y, Hirano K, Nishimura J, Furue M, Kanaide H. Inhibitory effects of brefeldin A, a membrane transport blocker, on the bradykinin-induced hyperpolarization-mediated relaxation in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 134 : 168–178, 2001.
- 85 Itakura E, Tamiya S, Morita K, Shiratsuchi H, Kinoshita Y, Oshiro Y, Oda Y, Ohta S, Furue M, Tsuneyoshi M. Subcellular distribution of cytokeratin and vimentin in malignant rhabdoid tumor : three-dimensional imaging with confocal laser scanning microscopy and double immunofluorescence. *Mod Pathol* 14 : 854–861, 2001.
- 86 Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. Immunohistochemical localization of activated and mature CD83 + dendritic cells in granulomas of sporotrichosis.
Eur J Dermatol 11 : 527–529, 2001.
- 87 Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. In situ localization of IFN-gamma-positive cells in psoriatic lesional epidermis. *Eur J Dermatol* 12 : 20–23, 2002.
- 88 Goto Y, Watanabe N, Kogawa N, Tsuchiya M, Takahashi O, Uchi H, Furue M, Hayashi H. CX-659S : a novel diaminouracil derivative that has antioxidative and acute anti-inflammatory activities. *Eur J Pharmacol* 438 : 189–196, 2002.
- 89 Kohda F, Koga T, Uchi H, Urabe K, Furue M. Histamine-induced IL-6 and IL-8 production

- are differentially modulated by IFN-gamma and IL-4 in human keratinocytes.
J Dermatol Sci 28 : 34-41, 2002.
- 90 Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. In situ localization of CD83-positive dendritic cells in psoriatic lesions. Dermatology 204 : 100-103, 2002.
- 91 Koga T, Duan H, Furue M. Immunohistochemical detection of interferon-gamma-producing cells in granuloma formation of sporotrichosis. Med Mycol 40 : 111-114, 2002.
- 92 Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes. J Dermatol Sci 29 : 97-103, 2002.
- 93 Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, Hatta N, Kiyohara Y, Nakayama J, Ono T, Saida T, Takata M, Tsuchida T, Uhara H, Yamamoto A, Yamazaki N, Naito A, Ito S. Evaluation of 5-S-cysteinyl-dopa as a marker of melanoma progression : 10 years' experience. Melanoma Res 12 : 245-253, 2002.
- 94 Uchi H, Arrighi JF, Aubry JP, Furue M, Hauser C. The sesquiterpene lactone parthenolide inhibits LPS- but not TNF-alpha-induced maturation of human monocyte-derived dendritic cells by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. J Allergy Clin Immunol 110 : 269-276, 2002.
- 95 Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, Furue M. Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF-alpha and IFN-gamma in human keratinocyte and fibroblast. J Dermatol Sci 30 : 29-36, 2002.
- 96 Nakazono-Kusaba A, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Furue M, Sasaguri T. Staurosporine-induced cleavage of alpha-smooth muscle actin during myofibroblast apoptosis. J Invest Dermatol 119 : 1008-1013, 2002.
- 97 Morita K, Koga T, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Rapid effects of olopatadine hydrochloride on the histamine-induced skin responses. J Dermatol 29 : 709-712, 2002.
- 98 Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. Br J Dermatol 148 : 128-133, 2003.
- 99 Terao H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M. Plasma IL-13 levels in patients with atopic dermatitis. J Dermatol 30 : 76-77, 2003.
- 100 Fujii K, Kohno Y, Sugita K, Nakamura M, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Yamada M, Miyashita T. Mutations in the human homologue of Drosophila patched in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. Hum Mutat 21 : 451-452, 2003.
- 101 Dainichi T, Koga T, Furue M, Ueda S, Isoda M. Paradoxical effect of trichloroacetic acid (TCA) on ultraviolet B-induced skin tumor formation. J Dermatol Sci 31 : 229-231, 2003.
- 102 Dainichi T, Ueda S, Isoda M, Koga T, Kinukawa N, Nose Y, Ishii K, Amano S, Horii I, Furue

- M. Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. Br J Dermatol 148 : 906–912, 2003.
- 103 Uchi H, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Furue M. CX-659S, a diaminouracil derivative, indirectly inhibits the function of Langerhans cells by blocking the MEK1/2-Erk1/2 pathway in keratinocytes. J Invest Dermatol 120 : 983–989, 2003.
- 104 Koga T, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Activated and mature CD83-positive dendritic cells and interferon-gamma-positive cells in skin eruptions of secondary syphilis. Acta Derm Venereol 83 : 214–217, 2003.
- 105 Nakahara T, Urabe K, Moroi Y, Morita K, Furue M. Bepotastine besilate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. J Dermatol Sci 32 : 237–238, 2003.
- 106 Teshima D, Ikesue H, Itoh Y, Urabe K, Furue M, Oishi R. Increased topical tacrolimus absorption in generalized leukemic erythroderma. Ann Pharmacother 37 : 1444–1447, 2003.
- 107 Sakamoto H, Sakamoto T, Kubota T, Duan H, Koga T, Furue M, Ishibashi T. Interleukin-8 expressed in the granulocytes of the eye in a patient with Behcet's disease complicated by lens-induced endophthalmitis. Jpn J Ophthalmol 47 : 548–550, 2003.
- 108 Urabe K, Nakahara T, Moroi Y, Morita K, Furue M. Mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis are inhibited by daily administration of fexofenadine. J Dermatol 30 : 847–848, 2003.
- 109 Tsukuba T, Okamoto K, Okamoto Y, Yanagawa M, Kohmura K, Yasuda Y, Uchi H, Nakahara T, Furue M, Nakayama K, Kadowaki T, Yamamoto K, Nakayama KI. Association of cathepsin E deficiency with development of atopic dermatitis. J Biochem 134 : 893–902, 2003.
- 110 Fujii-Maeda S, Kajiwara K, Ikizawa K, Shinazawa M, Yu B, Koga T, Furue M, Yanagihara Y. Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin (IL)-4/IL-13 and interferon-gamma in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin distribution. J Invest Dermatol 122 : 20–28, 2004.
- 111 Obata C, Zhang M, Moroi Y, Hisaeda H, Tanaka K, Murata S, Furue M, Himeno K. Formalin-fixed tumor cells effectively induce antitumor immunity both in prophylactic and therapeutic conditions. J Dermatol Sci 34 : 209–219, 2004.
- 112 Masuda T, Furue M, Matsuda T. Photocured, styrenated gelatin-based microspheres for de novo adipogenesis through corelease of basic fibroblast growth factor, insulin, and insulin-like growth factor I. Tissue Eng 10 : 523–535, 2004.
- 113 Furue M, Terao H, Moroi Y, Koga T, Kubota Y, Nakayama J, Furukawa F, Tanaka Y, Katayama I, Kinukawa N, Nose Y, Urabe K. Dosage and adverse effects of topical

-
- tacrolimus and steroids in daily management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 31 : 277-283, 2004.
- 114 Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Takahara M, Furue M. The scybala (fecal pellets) of *Sacropotes scabiei* var. *hominis* are obviously stained with chlorazol black E. *J Dermatol* 31 : 511-512, 2004.
- 115 Moroi Y, Fujita S, Fukagawa S, Mashino T, Goto T, Masuda T, Urabe K, Kubo K, Matsui H, Kagawa S, Kuroyanagi Y, Furue M. Clinical evaluation of allogeneic cultured dermal substitutes for intractable skin ulcers after tumor resection. *Eur J Dermatol* 14 : 172-176, 2004.
- 116 Zhang M, Ishii K, Hisaeda H, Murata S, Chiba T, Tanaka K, Li Y, Obata C, Furue M, Himeno K. Ubiquitin-fusion degradation pathway plays an indispensable role in naked DNA vaccination with a chimeric gene encoding a syngeneic cytotoxic T lymphocyte epitope of melanocyte and green fluorescent protein. *Immunology* 112 : 567-574, 2004.
- 117 Nakazono-Kusaba A, Takahashi-Yanaga F, Miwa Y, Morimoto S, Furue M, Sasaguri T. PKC412 induces apoptosis through a caspase-dependent mechanism in human keloid-derived fibroblasts. *Eur J Pharmacol* 497 : 155-160, 2004.
- 118 Nakahara T, Uchi H, Urabe K, Chen Q, Furue M, Moroi Y. Role of c-Jun N-terminal kinase on lipopolysaccharide induced maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Int Immunol* 16 : 1701-1709, 2004.
- 119 Hamada M, Urabe K, Moroi Y, Miyazaki M, Furue M. Epidemiology of cutaneous tuberculosis in Japan : a retrospective study from 1906 to 2002. *Int J Dermatol* 43 : 727-731, 2004.
- 120 Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 31 : 524-528, 2004.
- 121 Moroi Y, Yu B, Urabe K, Koga T, Nakahara T, Dainichi T, Uchi H, Furue M. Effects of MAPK inhibitors on CCR4-mediated chemotaxis against thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17). *J Dermatol Sci* 36 : 186-188, 2004.
- 122 Kobayashi J, Inai T, Morita K, Moroi Y, Urabe K, Shibata Y, Furue M. Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. *Cytokine* 28 : 186-189, 2004.
- 123 Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Tutiya T, Kawano R, Suefuji H, Shimizu A, Nakayama J, Suzumiya J, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Koga T, Kikuchi M. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 152 : 76-81, 2005.
- 124 Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, Tezuka T, Tanaka T, Hide M,

- Yamamoto S, Hirose Y, Kodama H, Urabe K, Furue M, Kasagi F, Torii H, Nakamura K, Morita E, Tsunemi Y, Tamaki K. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 152 : 110-114, 2005.
- 125 Morita K, Urabe K, Moroi Y, Koga T, Nagai R, Horiuchi S, Furue M. Migration of keratinocytes is impaired on glycated collagen I. *Wound Repair Regen* 13 : 93-101, 2005.
- 126 Masuda T, Furue M, Matsuda T. Novel strategy for soft tissue augmentation based on transplantation of fragmented omentum and preadipocytes. *Tissue Eng* 10 : 1672-1683, 2004.
- 127 Nakahara T, Urabe K, Fukagawa S, Uchi H, Inaba K, Furue M, Moroi Y. Engagement of human monocyte-derived dendritic cells into interleukin (IL)-12 producers by IL-1beta + interferon (IFN)-gamma. *Clin Exp Immunol* 139 : 476-482, 2005.
- 128 Tsukamoto H, Horiuchi T, Kokuba H, Nagae S, Nishizaka H, Sawabe T, Harashima S, Himeji D, Koyama T, Otsuka J, Mitoma H, Kimoto Y, Hashimura C, Kitano E, Kitamura H, Furue M, Harada M. Molecular analysis of a novel hereditary C3 deficiency with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun* 330 : 298-304, 2005.
- 129 Zhang M, Obata C, Hisaeda H, Ishii K, Murata S, Chiba T, Tanaka K, Li Y, Furue M, Chou B, Imai T, Duan X, Himeno K. A novel DNA vaccine based on ubiquitin-proteasome pathway targeting 'self'-antigens expressed in melanoma/melanocyte. *Gene Ther* 12 : 1049-1057, 2005.
- 130 Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J, Furue M. Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values in nursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan. *J Dermatol* 32 : 248-255, 2005.
- 131 Takada H, Kusuvara K, Nomura A, Ohga S, Hayashi M, Furue M, Hara T. A novel CIAS1mutation in a Japanese patient with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *Eur J Pediatr* 164 : 785-786, 2005.
- 132 Uenotsuchi T, Iio Y, Tadakuma R, Haraduka R, Kanagawa Y, Imamura T, Shimizu K, Katayama I, Kanzaki T, Kanagawa Y, Imamura T, Furue M. Dermatological manifestations in Yusho : correlation between skin symptoms and blood levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). *J Dermatol Sci* 1 : S73-S80, 2005.
- 133 Uenotsuchi T, Nakayama J, Asahi M, Kohro O, Akimoto T, Muto M, Furue M. Sex ratio in the children of Yusho Patients. *J Dermatol Sci* 1 : S81-S83, 2005.
- 134 Tokunaga S, Iida T, Furue M, Study Groupfor Yusho. The concepts of the new criteria for Yusho poisoning. *J Dermatol Sci* 1 : S95-S104, 2005.
- 135 Dainichi T, Amano S, Matsunaga Y, Iriyama S, Hirao T, Hariya T, Hibino T, Katagiri C, Takahashi M, Ueda S, Furue M. Chemical peeling by SA-PEG remodels photo-damaged

-
- skin : suppressing p53 expression and normalizing keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 126 : 416–421, 2006.
- 136 Xia J, Urabe K, Moroi Y, Koga T, Duan H, Li Y, Furue M. beta-Catenin mutation and its nuclear localization are confirmed to be frequent causes of Wnt signaling pathway activation in pilomatricomas. *J Dermatol Sci* 41 : 67–75, 2006.
- 137 Sawamura D, Sato-Matsumura K, Shibata S, Tashiro A, Furue M, Goto M, Sakai K, Akiyama M, Nakamura H, Shimizu H. COL7A1 mutation G2037E causes epidermal retention of type VII collagen. *J Hum Genet* 51 : 418–423, 2006.
- 138 Liu H, Moroi Y, Yasumoto S, Kokuba H, Imafuku S, Nakahara T, Dainichi T, Uchi H, Tu Y, Furue M, Urabe K. Immunohistochemical localization of activated Stat3 and hTERT protein in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 16 : 205–207, 2006.
- 139 Imanishi K, Morita K, Matsuoka M, Hayashi H, Furukawa S, Terashita F, Moriya E, Kanesaki U, Kinukawa N, Nose Y, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Prevention of postoperative pressure ulcers by a polyurethane film patch. *J Dermatol* 33 : 236–237, 2006.
- 140 Liu HJ, Moroi Y, Masuda T, Yasumoto S, Kokuba H, Imafuku S, Koga T, Tetsuya T, Tu YT, Aburatani H, Furue M, Urabe K. Expression of phosphorylated Stat3, cyclin D1 and Bcl-xL in extramammary Paget disease. *Br J Dermatol* 154 : 926–932, 2006.
- 141 Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, Sato S, Takehara K, Nakahara T, Fukagawa S, Furue M. Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 33 : 300–302, 2006.
- 142 Fukiwake N, Moroi Y, Imafuku S, Masuda T, Kokuba H, Furue M, Urabe K. Anti-CXCR3 staining is useful for detecting human cutaneous and mucosal mast cells. *J Dermatol* 33 : 326–330, 2006.
- 143 Lin N, Urabe K, Moroi Y, Uchi H, Nakahara T, Dainichi T, Kokuba H, Tu Y, Furue M. Overexpression of phosphorylated-STAT3 and phosphorylated-ERK protein in dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Dermatol* 16 : 262–265, 2006.
- 144 Liu H, Moroi Y, Yasumoto S, Kokuba H, Imafuku S, Koga T, Masuda T, Tu Y, Furue M, Urabe K. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor, p-AKT and p-ERK1/2 protein in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 155 : 586–591, 2006.
- 145 Liu H, Urabe K, Moroi Y, Yasumoto S, Kokuba H, Imafuku S, Koga T, Masuda T, Aburatani H, Furue M, Tu Y. Expression of p16 and hTERT protein is associated with the presence of high-risk human papillomavirus in Bowenoid papulosis. *J Cutan Pathol* 33 : 551–558, 2006.
- 146 Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, Takeoka H, Toyoda K, Morita K, Shibata S, Nakahara T, Kido M, Hayashida S, Moroi Y, Urabe K, Hayashi J, Furue M. Incidence of atopic dermatitis in nursery school children – a follow-up study from 2001 to 2004, Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* 16 : 416–419, 2006.

- 147 Shibata S, Okano S, Yonemitsu Y, Onimaru M, Sata S, Nagata-Takeshita H, Inoue M, Zhu T, Hasegawa M, Moroi Y, Furue M, Sueishi K. Induction of efficient antitumor immunity using dendritic cells activated by recombinant Sendai virus and its modulation by exogenous IFN-beta gene. *J Immunol* 177 : 3564-3576, 2006.
- 148 Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 66 : 1983-1989, 2007.
- 149 Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, Uchi H, Nakahara T, Fukagawa S, Kawasaki M, Kajiwara H, Yoshida S, Moroi Y, Furue M. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. *Int Immunol* 18 : 1637-1646, 2006.
- 150 Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Furue M, Oyama H. A technique for identifying three diagnostic findings using association analysis. *Med Biol Eng Comput* 45 : 51-59, 2007.
- 151 Lin N, Uchi H, Moroi Y, Fukiwake N, Dainichi T, Takeuchi S, Takahara M, Tu Y, Furue M, Urabe K. Expression of the p38 MAPK, NF-kappaB and cyclin D1 in extramammary Paget's disease. *J Dermatol Sci* 45 : 187-192, 2007.
- 152 Liu H, Urabe K, Uchi H, Takeuchi S, Nakahara T, Dainichi T, Tu Y, Furue M, Moroi Y. Expression and prognostic significance of Stat5a and E-cadherin in extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 34 : 33-38, 2007.
- 153 Ogawa S, Uchi H, Fukagawa S, Takeuchi S, Nakahara T, Kato M, Kokuba H, Furue M. Development of atopic dermatitis-specific communication tools : Interview form and question and answer brochure. *J Dermatol* 34 : 164-171, 2007.
- 154 Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol* 22 : 124-131, 2007.
- 155 Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, Oiso N, Kawada A, Tezuka T, Tanaka T, Hide M, Yamamoto S, Hirose Y, Kodama H, Urabe K, Furue M, Kasagi F, Morita E, Tsunemi Y, Tamaki K. Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *J Dermatol Sci* 47 : 227-231, 2007.
- 156 Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele : what causes the diversity? *Dermatol Ther* 215 : 86-88, 2007.
- 157 Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated

- dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. Chemosphere 69 : 1228–1237, 2007.
- 158 Kido M, Takeuchi S, Hayashida S, Urabe K, Sawada R, Furue M. Assessment of abnormal blood flow and efficacy of treatment in patients with systemic sclerosis using a newly developed microwireless laser Doppler flowmeter and arm-raising test. Br J Dermatol 157 : 690–697, 2007.
- 159 Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Maeda S, Ohnishi H, Fukiwake N, Uchi H, Furue M, Hayashi J. Thymus and activation regulated chemokines in children with atopic dermatitis : Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol 17 : 397–404, 2007.
- 160 Lin N, Moroi Y, Uchi H, Fukiwake N, Dainichi T, Takeuchi S, Takahara M, Tu Y, Furue M, Urabe K. Significance of the expression of phosphorylated-STAT3, -Akt, and -ERK1/2 in several tumors of the epidermis. J Dermatol Sci 48 : 71–73, 2007.
- 161 Lin N, Uchi H, Moroi Y, Fukiwake N, Dainichi T, Takeuchi S, Takahara M, Tu Y, Furue M, Urabe K. Significance of the expression of phosphorylated signal transducer and activator of transcription-3, -Akt, and -cyclin D1 in angiosarcoma. J Dermatol Sci 48 : 64–66, 2007.
- 162 Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, Niki Y, Watanabe S, Furue M, Ito T, Croos-Dabrera R, Tack KJ. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. J Antimicrob Chemother 60 : 1361–1369, 2007.
- 163 Liu H, Takeuchi S, Moroi Y, Lin N, Urabe K, Kokuba H, Imafuku S, Dainichi T, Uchi H, Furue M, Tu Y. Expression of minichromosome maintenance 5 protein in proliferative and malignant skin diseases. Int J Dermatol 46 : 1171–1176, 2007.
- 164 Chen SY, Takeuchi S, Urabe K, Kido M, Hayashida S, Tomoeda H, Uchi H, Dainichi T, Takahara M, Shibata S, Furue M, Moroi Y, Tu YT. Overexpression of phosphorylated ATF2 and STAT3 in eccrine porocarcinoma and eccrine poroma. J Dermatol Sci 49 : 170–173, 2008.
- 165 Kagimoto Y, Yamada H, Ishikawa T, Maeda N, Goshima F, Nishiyama Y, Furue M, Yoshikai Y. A regulatory role of interleukin 15 in wound healing and mucosal infection in mice. J Leukoc Biol 83 : 165–172, 2008.
- 166 Imafuku S, Takahara M, Uenotsuchi T, Iwato K, Furue M. Herpes zoster-associated voiding dysfunction in hematopoietic malignancy patients. Int J Dermatol 47 : 36–39, 2008.
- 167 Chen SY, Moroi Y, Urabe K, Takeuchi S, Kido M, Hayashida S, Uchi H, Uenotsuchi T, Tu YT, Furue M. Concordant overexpression of p-FAK and p-ERK1/2 in extramammary Paget's disease. Arch Dermatol Res 300 : 195–201, 2008.

- 168 Xie LN, Uchi H, Hayashida S, Kido M, Takeuchi S, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Stromal CD10 expression is correlated with invasiveness and proliferation of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol* 158 : 1389–1391, 2008.
- 169 Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect* 116 : 626–630, 2008.
- 170 Chen SY, Takeuchi S, Moroi Y, Hayashida S, Kido M, Uchi H, Takahara M, Uenotsuchi T, Tu YT, Urabe K, Furue M. Concordant over-expression of transcription factor Sp1 and vascular endothelial growth factor in extramammary Paget's disease. *Int J Dermatol* 47 : 562–566, 2008.
- 171 Takada H, Ishimura M, Inada H, Ohga S, Kusuvara K, Moroi Y, Furue M, Hara T. Lipopolysaccharide-induced monocytic cell death for the diagnosis of mild neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *J Pediatr* 152 : 885–887, 2008.
- 172 Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 72 : 1152–1158, 2008.
- 173 Dainichi T, Ueda S, Imayama S, Furue M. Excellent clinical results with a new preparation for chemical peeling in acne : 30% salicylic acid in polyethylene glycol vehicle. *Dermatol Surg* 34 : 891–899, 2008.
- 174 Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T, Furue M. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 127 elderly residents in Nakagawa Town, Fukuoka Prefecture, Japan. *Chemosphere* 73 : 865–872, 2008.
- 175 Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 73 : 923–931, 2008.
- 176 Tatsugami K, Eto M, Harano M, Hamaguchi M, Miyamoto T, Morisaki T, Furue M, Akashi K, Naito S. Dendritic cell therapy in combination with interferon-alpha for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 15 : 694–698, 2008.
- 177 Chen SY, Takeuchi S, Moroi Y, Hayashida S, Kido M, Chen SJ, Tomoeda H, Uenotsuchi T, Tu YT, Furue M, Urabe K. Overexpression of phosphorylated-ATF2 and STAT3 in cutaneous squamous cell carcinoma, Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Dermatol*

Sci 51 : 210–215, 2008.

- 178 Chen S, Moroi Y, Urabe K, Takeuchi S, Kido M, Hayashida S, Uchi H, Uenotsuchi T, Tu Y, Furue M. Differential expression of two new members of the p53 family, p63 and p73, in extramammary Paget's disease. Clin Exp Dermatol 33 : 634–640, 2008.
- 179 Chen S, Takahara M, Kido M, Takeuchi S, Uchi H, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Increased expression of an epidermal stem cell marker, cytokeratin 19, in cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 159 : 952–955, 2008.
- 180 Fukiwake N, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Kido M, Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Hayashi J, Furue M. Association factors for atopic dermatitis in nursery school children in Ishigaki islands – Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). Eur J Dermatol 18 : 571–574, 2008.
- 181 Chen SY, Takeuchi S, Urabe K, Hayashida S, Kido M, Tomoeda H, Uchi H, Dainichi T, Takahara M, Shibata S, Tu YT, Furue M, Moroi Y. Overexpression of phosphorylated-ATF2 and STAT3 in cutaneous angiosarcoma and pyogenic granuloma. J Cutan Pathol 35 : 722–730, 2008.
- 182 Ogawa S, Isogawa N, Ushiro S, Ayuzawa J, Furue M. Dermatological legal claims in Japan. J Dermatol 35 : 426–432, 2008.
- 183 Dainichi T, Moroi Y, Duan H, Urabe K, Koga T, Miyazono M, Sasaki T, Hashimoto T, Furue M. Paraneoplastic acanthosis nigricans and silent meningioma producing transforming growth factor-alpha. Eur J Dermatol 18 : 721–722, 2008.
- 184 Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environ Health 7 : 47–55, 2008.
- 185 Kobayashi H, Ishii M, Takeuchi S, Tanaka Y, Shintani T, Yamatodani A, Kusunoki T, Furue M. Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis : A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 1–7, 2008. (Online journal)
- 186 Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M. Mortality After Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Polychlorinated Dibenzofurans : A 40-Year Follow-up Study of Yusho Patients. Am J Epidemiol 169 : 86–95, 2009.
- 187 Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. Chemosphere 74 : 902–909, 2009.

- 188 Yasukawa S, Dainichi T, Kokuba H, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, Furue M. Bullous pemphigoid followed by pustular psoriasis showing Th1, Th2, Treg and Th17 immunological changes. *Eur J Dermatol* 19 : 69–71, 2009.
- 189 Chen SJ, Nakahara T, Takahara M, Kido M, Dugu L, Uchi H, Takeuchi S, Tu YT, Moroi Y, Furue M. Activation of the mammalian target of rapamycin signalling pathway in epidermal tumours and its correlation with cyclin-dependent kinase 2. *Br J Dermatol* 160 : 442–445, 2009.
- 190 Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S, Furue M, Akahane M, Koike S. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. *BMC Research Notes* 2 : 27, 2009. (Online journal)
- 191 Itakura E, Yamamoto H, Oda Y, Furue M, Tsuneyoshi M. VEGF-C and VEGFR-3 in a series of lymphangiomas : Is superficial lymphangioma a true lymphangioma? *Virchows Arch* 454 : 317–325, 2009.
- 192 Chen SJ, Nakahara T, Kido M, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Dugu L, Tu YT, Moroi Y, Furue M. Stromal cell-derived factor 1 expression in various skin tumours. *Br J Dermatol* 160 : 710–713, 2009.
- 193 Chen SY, Takeuchi S, Moroi Y, Hayashida S, Kido M, Tomoeda H, Uenotsuchi T, Tu YT, Furue M, Urabe K. Concordant overexpression of phosphorylated ATF2 and STAT3 in extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 36 : 402–408, 2009.
- 194 Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y, Hashimoto K. Pemphigus Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60 : 595–603, 2009.
- 195 Hosokawa C, Takeuchi S, Furue M. Severity scores, itch scores and plasma substance P levels in atopic dermatitis treated with standard topical therapy with oral olopatadine hydrochloride. *J Dermatol*. 2009 ; 36 : 185–190.
- 196 Hachisuka J, Takeuchi S, Kido M, Fukiwake N, Furue M. Severity of disease, rather than xerosis, correlates with pruritus in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2009 ; 48 : 374–378.
- 197 Chen S, Nakahara T, Uchi H, Takeuchi S, Takahara M, Kido M, Dugu L, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Immunohistochemical analysis of the mammalian target of rapamycin signalling pathway in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2009 ; 161 : 357–363.
- 198 Chiba T, Ueki S, Ito W, Kato H, Takeda M, Kayaba H, Furue M, Chihara J. 15-Deoxy-Delta

-
- (12,14)-prostaglandin J2 induces IL-8 and GM-CSF in a human airway epithelial cell line (NCI-H292). *Int Arch Allergy Immunol.* 2009 ; 149 Suppl 1 : 77-82.
- 199 Kashiwakura J, Kawakami Y, Yuki K, Zajonc DM, Hasegawa S, Tomimori Y, Caplan B, Saito H, Furue M, Oettgen HC, Okayama Y, Kawakami T. Polyclonal IgE induces mast cell survival and cytokine production. *Allergol Int.* 2009 ; 58 : 411-419.
- 200 Takahara M, Chen S, Kido M, Takeuchi S, Uchi H, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Stromal CD10 expression, as well as increased dermal macrophages and decreased Langerhans cells, are associated with malignant transformation of keratinocytes. *J Cutan Pathol.* 2009 ; 36(6) : 668-674.
- 201 Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R, Tamaki K, Hirakata H, Ohura T, Furue M. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol.* 2009 ; 19 : 461-468.
- 202 Chen SY, Takeuchi S, Moroi Y, Kido M, Hayashida S, Qian Y, Tomoeda H, Uenotsuchi T, Urabe K, Furue M, Tu YT. Significance of cyclin D1-, product of retinoblastoma (pRb), p53, p63 and p73 expression in eccrine poroma and eccrine porocarcinoma. *J Dermatol Sci.* 2009 ; 56 : 69-72.
- 203 Toyoda M, Matsubara Y, Lin K, Sugimachi K, Furue M. Characterization and comparison of adipose tissue-derived cells from human subcutaneous and omental adipose tissues. *Cell Biochem Funct.* 2009 Oct ; 27(7) : 440-447.
- 204 Lining X, Uchi H, Hayashida S, Tsuji G, Kido M, Nakahara T, Takeuchi S, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and hypoxia-inducible factor-2alpha with progression of keratinocytic neoplasms. *J Dermatol Sci.* 2009 Nov ; 56 (2) : 135-136.
- 205 Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere.* 2009 ; 77 : 658-662.
- 206 Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011, Article ID 589724, 9 pages, 2011. doi : 10.1093/ecam/nep209.
- 207 Wang S, Uchi H, Hayashida S, Urabe K, Moroi Y, Furue M. Differential expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB p105/p50 in chronic inflammatory skin diseases. *J Dermatol.* 2009 ; 36 : 534-540.
- 208 Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI. Collared mice : a model to assess the effects of

- scratching. *J Dermatol Sci.* 2010 ; 57 : 44-50.
- 209 Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere.* 2010 ; 78 : 185-192.
- 210 Xie L, Hayashida S, Tsuji G, Gondo H, Nakahara T, Takeuchi S, Takahara M, Shan B, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Gelatinases may play an important role in the progression of extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol.* 2010 ; 20 : 249-251.
- 211 Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, Furue M, Imamura T. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. *BMC Research Notes* 2010, 3 : 129
- 212 Xie L, Hayashida S, Yan X, Tsuji G, Nakahara T, Takeuchi S, Takahara M, Shan B, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Overexpression of stromal cathepsin K expression correlates with invasiveness of extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol.* 2010 ; 20 : 415-416.
- 213 Kido M, Takeuchi S, Esaki H, Hayashida S, Furue M. Scratching behavior does not necessarily correlate with epidermal nerve fiber sprouting or inflammatory cell infiltration. *J Dermatol Sci.* 2010 ; 58(2) : 130-135.
- 214 Yan X, Takahara M, Dugu L, Xie L, Gondo C, Endo M, Oda Y, Nakahara T, Uchi H, Takeuchi S, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Expression of cathepsin K in neurofibromatosis 1-associated cutaneous malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *J Dermatol Sci.* 2010 ; 58(3) : 227-229.
- 215 Hachisuka J, Furue H, Furue M, Yoshimura M. Responsiveness of C neurons in rat dorsal root ganglion to 5-hydroxytryptamine-induced pruritic stimuli in vivo. *J Neurophysiol.* 2010 ; 104 : 271-279.
- 216 Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere.* 2010 ; 80 : 513-518.
- 217 Nishie H, Kato M, Furue M. Symptom flares of atopic dermatitis during the Japanese cedar pollen season - a Website questionnaire study. *Eur J Dermatol.* 2010 ; 20 : 537-538.
- 218 Dugu L, Hayashida S, Nakahara T, Xie L, Iwashita Y, Liu X, Uchi H, Tateuchi S, Takahara M, Oda Y, Moroi Y, Furue M. Aberrant expression of tenascin-c and neuronatin in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Eur J Dermatol.* 2010 ; 20 : 580-584.
- 219 Yan X, Takahara M, Xie L, Tu Y, Furue M. Cathepsin K expression : a useful marker for the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 2010 ; 57(3) : 486-488.

-
- 220 Qian Y, Takeuchi S, Chen SJ, Dugu L, Tsuji G, Xie L, Nakahara T, Moroi Y, Tu YT, Furue M. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors are overexpressed in extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol.* 2010 ; 37 : 1150–1154.
- 221 Dugu L, Takahara M, Tsuji G, Iwashita Y, Liu X, Furue M. Abundant expression of neuronatin in normal eccrine, apocrine and sebaceous glands and their neoplasms. *J Dermatol.* 2010 ; 37 : 846–848.
- 222 Xie L, Moroi Y, Tsuji G, Liu M, Hayashida S, Takahara M, Fukagawa S, Takeuchi S, Shan B, Nakahara T, Uchi H, Yokomizo T, Furue M. CD10-bearing fibroblast inhibits matrigel invasive potency of interleukin-1 α -producing squamous cell carcinoma by diminishing substance P levels in the tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 2010 ; 101 : 2570–2578.
- 223 Hayashida S, Furusho N, Uchi H, Miyazaki S, Eiraku K, Gondo C, Tsuji G, Hachisuka J, Fukagawa S, Kido M, Nakahara T, Moroi Y, Hayashi J, Hagihara A, Furue M. Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis? *J Dermatol Sci.* 2010 ; 60 : 173–178.
- 224 Kato S, Kato TA, Nishie H, Nishima S, Iwanaga T, Monji A, Nakano M, Takeshita H, Furue M. Successful treatment of chronic urticaria with a Japanese herbal medicine, yokukansan. *J Dermatol* 2010 ; 37 : 1066–1067.
- 225 Tashiro A, Takeuchi S, Nakahara T, Oba J, Tsujita J, Fukushi J, Kiryu H, Oda Y, Xie L, Yan X, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Aberrant expression of CD10 in ground-glass-like multinucleated giant cells of multicentric reticulohistiocytosis. *J Dermatol.* 2010 ; 37 : 995–997.
- 226 Schmitt J, Williams H, HOME Development Group. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME1), 24 July 2010, Munich, Germany. *Br J Dermatol.* 2010 ; 163 : 1166–1168.
- 227 Nogami H, Iwasaki W, Abe T, Kimura Y, Onoe A, Higurashi E, Takeuchi S, Kido M, Furue M, Sawada R. Use of a simple arm-raising test with a portable laser Doppler blood flowmeter to detect dehydration. *Journal of Engineering in Medicine* 225 ; Part H 1–10, 2010
- 228 Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M. Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011 ; 61 : 78–79.
- 229 Xie L, Moroi Y, Hayashida S, Tsuji G, Takeuchi S, Shan B, Nakahara T, Uchi H, Takahara M, Furue M. Cathepsin K-upregulation in fibroblasts promotes matrigel invasive ability of squamous cell carcinoma cells via tumor-derived IL-1 α . *J Dermatol Sci.* 2011 ; 61 : 45–50.
- 230 Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011 ; 61 (3) : 180–186.

- 231 Moroi M, Uchi S, Nakamura K, Sato S, Shimizu N, Fujii M, Kumagai T, Saito M, Uchiyama K, Watanabe T, Yamaguchi H, Yamamoto T, Takeuchi S, Furue M. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2011 ; 38(2) : 131-139.
- 232 Yan X, Takahara M, Xie L, Gondo C, Setsu N, Oda Y, Takeuchi S, Tu Y, Moroi Y, Furue M. Arginine metabolism in soft tissue sarcoma. *J Dermatol Sci*. 2011 ; 61(3) : 211-215.
- 233 Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, Furue M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci*. 2011 ; 62(1) : 42-49.
- 234 Kido M, Takeuchi S, Sugiyama N, Esaki H, Nakashima H, Yoshida H, Furue M. T cell-specific overexpression of interleukin-27 receptor α subunit (WSX-1) prevents spontaneous skin inflammation in MRL/lpr mice. *Br J Dermatol*. 2011 ; 164(6) : 1214-1220.
- 235 Chen H, Takahara M, Xie L, Takeuchi S, Tu Y, Nakahara T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Lipoxin A(4), a potential anti-inflammatory drug targeting the skin. *J Dermatol Sci*. 2011 ; 62(1) : 67-69.
- 236 Xie L, Hayashida S, Furue M. Loss of Wnt-5 α is associated with an invasive phenotype of extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol*. 2011 ; 38(7) : 576-580.
- 237 Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M. Prevalence of dermatological disorders in Japan : a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol*. 2011 ; 38(4) : 310-320.
- 238 Terada Y, Nagata M, Murayama N, Nanko H, Furue M. Clinical comparison of human and canine atopic dermatitis using human diagnostic criteria (Japanese Dermatological Association, 2009) : Proposal of provisional diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2011 ; 38(8) : 784-790.
- 239 Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Furue M. Expression of c-Kit, p-ERK and cyclin D1 in malignant melanoma : an immunohistochemical study and analysis of prognostic value. *J Dermatol Sci*. 2011 ; 62(2) : 116-123.
- 240 Onozuka D, Hirata T, Furue M. Relative survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins : a follow-up of Japanese patients affected in the Yusho incident. *Sci Total Environ*. 2011 ; 409(12) : 2361-2365.
- 241 Kurihara Y, Nakahara T, Furue M. α V β 3-integrin expression through ERK activation mediates cell attachment and is necessary for production of tumor necrosis factor alpha in monocytic THP-1 cells stimulated by phorbol myristate acetate. *Cell Immunol*. 2011 ; 270 (1) : 25-31.

-
- 242 Matsui Y, Furue M, Sanada H, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Development of the DESIGN-R with an observational study : an absolute evaluation tool for monitoring pressure ulcer wound healing. *Wound Repair Regen.* 2011 ; 19(3) : 309-315.
- 243 Torii H, Nakagawa H ; Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol.* 2011 ; 38(4) : 321-334.
- 244 Chiba T, Ueki S, Ito W, Kato H, Kamada R, Takeda M, Kayaba H, Furue M, Chihara J. The opposing role of two prostaglandin D2 receptors, DP and CRTH2, in human eosinophil migration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 ; 106(6) : 511-517.
- 245 Yoshida H, Aoki T, Furue M, Tagami H, Kaneko F, Ohtsuka F, Nishioka K, Toda K, Mizoguchi M, Nakayama H, Ikezawa Z, Takigawa M, Arata J, Yamamoto S, Tanaka Y, Ishigaki M, Kusunoki T, Yoshikawa K. English version of the interim report published in 1998 by the members of the Advisory Committee on Atopic Dermatitis Severity Classification Criteria of the Japanese Dermatological Association. *J Dermatol.* 2011 ; 38(7) : 625-631.
- 246 Aoki T, Yoshida H, Furue M, Tagami H, Kaneko F, Ohtsuka F, Nishioka K, Toda K, Mizoguchi M, Ichihashi M, Ueki H, Nakayama H, Ikezawa Z, Takigawa M, Arata J, Koro O, Yamamoto S, Tanaka Y, Ishigaki M, Kusunoki T, Yoshikawa K. English version of the concluding report published in 2001 by the Advisory Committee on Atopic Dermatitis Severity Classification Criteria of the Japanese Dermatological Association. *J Dermatol.* 2011 ; 38(7) : 632-644.
- 247 Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N, Furue M. Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere.* 2011 ; 84(7) : 928-935.
- 248 Oba J, Moroi Y, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Furue M. Expression of milk fat globule epidermal growth factor-VIII may be an indicator of poor prognosis in malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2011 ; 165(3) : 506-512.
- 249 Xie L, Moroi Y, Takahara M, Tsuji G, Oba J, Hayashida S, Takeuchi S, Shan B, Uchi H, Furue M. CD10 expressed by fibroblasts and melanoma cells degrades endothelin-1 secreted by human keratinocytes. *Eur J Dermatol.* 2011 ; 21(4) : 505-509.
- 250 Oba J, Nakahara T, Hayashida S, Kido M, Xie L, Takahara M, Uchi H, Miyazaki S, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Furue M. Expression of CD10 predicts tumor progression and unfavorable prognosis in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011 ; 65 (6) : 1152-1160.

- 251 Iizaka S, Sanada H, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Serum albumin level is a limited nutritional marker for predicting wound healing in patients with pressure ulcer : Two multicenter prospective cohort studies. *Clin Nutr.* 2011 ; 30(6) : 738-745.
- 252 Chen H, Takahara M, Oba J, Xie L, Chiba T, Takeuchi S, Tu Y, Nakahara T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Clinicopathologic and prognostic significance of SATB1 in cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol Sci.* 2011 ; 64(1) : 39-44.
- 253 Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls in the blood of Yusho patients by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2011 Apr ; 102(4) : 153-158.
- 254 Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of Ketoconazole as an AhR-Nrf2 Activator in Cultured Human Keratinocytes : The Basis of Its Anti-Inflammatory Effect. *J Invest Dermatol.* 2012 Jan ; 132(1) : 59-68.
- 255 Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011 ; 24(1) : 133-140.
- 256 Qian Y, Takeuchi S, Dugu L, Tsuji G, Xie L, Nakahara T, Takahara M, Moroi Y, Tu YT, Furue M. Hematopoietic Progenitor Kinase 1, Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Related Protein Kinase Kinase Kinase 1, and phosphoMitogen-Activated Protein Kinase Kinase 4 are Overexpressed in Extramammary Paget Disease. *Am J Dermatopathol.* 2011 ; 33(7) : 681-686.
- 257 Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere.* 2011 ; 85(11) : 1694-1700.
- 258 Miyamoto K, Inoue Y, Hsueh K, Liang Z, Yan X, Yoshii T, Furue M. Characterization of comprehensive appearances of skin ageing : An 11-year longitudinal study on facial skin ageing in Japanese females at Akita. *J Dermatol Sci.* 2011 ; 64(3) : 229-236.
- 259 Sanada H, Iizaka S, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. The Scientific Education Committee of the Japanese Society of Pressure Ulcers. Clinical wound assessment using DESIGN-R total score can predict pressure ulcer healing : Pooled analysis from two multicenter cohort studies. *Wound Repair Regen.* 2011 ; 19(5) : 559-567.

-
- 260 Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M. Variants of C-C Motif Chemokine 22 (CCL22) Are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis : Case-Control Studies. PLoS One. 2011 ; 6(11) : e26987.
- 261 Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N, Asanoma K. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. Oncogene. 2012 Dec 3. doi:10.1038/onc.2012.509. [Epub ahead of print]
- 262 Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. Environ Int. 2012 ; 38(1) : 79-86.
- 263 Iwasaki W, Nogami H, Ito H, Gotanda T, Peng Y, Takeuchi S, Furue M, Higurashi E, Sawada R. Useful method to monitor the physiological effects of alcohol ingestion by combination of micro-integrated laser Doppler blood flow meter and arm-raising test. Proc Inst Mech Eng H. 2012 ; 226(10) : 759-765.
- 264 Kashiwakura J, Okayama Y, Furue M, Kabashima K, Shimada S, Ra C, Siraganian RP, Kawakami Y, Kawakami T. Most Highly Cytokinergic IgEs Have Polyreactivity to Autoantigens. Allergy Asthma Immunol Res. 2012 ; 4(6) : 332-340.
- 265 Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. Nat Genet. 2012 ; 44(11) : 1222-1226.
- 266 Shinmura A, Abe K, Baba S, Isoda T, Maruoka Y, Yasukawa F, Kiryu H, Sasaki M, Furue M, Honda H. FDG PET/CT findings in acquired perforating dermatosis. Clin Nucl Med. 2012 ; 37(10) : 997-1000.
- 267 Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with α -lipoic acid. PLoS One. 2012 ; 7 (7) : e40322.
- 268 Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven

- W, Langan S, Lewis-Jones S, Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y, Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A, Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research : results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012 ; 67(9) : 1111-1117.
- 269 Iizaka S, Sanada H, Matsui Y, Furue M, Tachibana T, Nakayama T, Sugama J, Furuta K, Tachi M, Tokunaga K, Miyachi Y. Scientific Education Committee of the Japanese Society of Pressure Ulcers. Predictive validity of weekly monitoring of wound status using DESIGN-R score change for pressure ulcer healing : a multicenter prospective cohort study. *Wound Repair Regen*. 2012 ; 20(4) : 473-481.
- 270 Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J, Furue M, Saeki H, Yosipovitch G. Questionnaires to assess chronic itch : a consensus paper of the special interest group of the international forum on the study of itch. *Acta Derm Venereol*. 2012 ; 92(5) : 493-496.
- 271 Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koike K, Ono J, Noshiro H, Furue M, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest*. 2012 ; 122(7) : 2590-2600.
- 272 Chiba T, Takeuchi S, Esaki H, Yamamura K, Kurihara Y, Moroi Y, Furue M. Topical application of PPAR α (but not β / δ or γ) suppresses atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Allergy*. 2012 Jul ; 67(7) : 936-942.
- 273 Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H, Tsunemi Y, Torii H, Nakamura K, Kawakami T, Soma Y, Gyotoku E, Hide M, Sasaki R, Ohya Y, Kido M, Furue M. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritis in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2012 ; 24(2) : 144-150.
- 274 Nishie H, Kato M, Kato S, Odajima H, Shibata R, Nishima S, Kishikawa R, Koto E, Furue M. The Relationship between Symptom Flare of Atopic Dermatitis and Airborne Japanese Cedar and Cypress Pollen Counts : A Self-Scoring Diary Study. *ISRN Dermatol*. 2012 ; 2012 : 218538.
- 275 Miake S, Nakahara T, Kurihara Y, Hachisuka J, Moroi Y, Furue M. Verruciform xanthoma of the glans penis mimicking squamous cell carcinoma - role of scavenger receptor positive macrophages. *Eur J Dermatol*. 2012 ; 22(3) : 391-392.
- 276 Furue M, Matsumoto T, Yamamoto T, Takeuchi S, Esaki H, Chiba T, Yamaguchi H. Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2012 ; 66(1) : 60-63.
- 277 Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of

- the Yusho cohort. *Epidemiology*. 2012 ; 23(2) : 349–350.
- 278 Uchi H, Hayashida S, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Serum levels of CC chemokine receptor 4 and CXC chemokine receptor 3 ligands in CD8(+) Sézary syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2012 ; 92(3) : 280–281.
- 279 Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*. 2012 ; 7(1) : e29387.
- 280 Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis : an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol*. 2012 ; 39(3) : 253–259.
- 281 Ito T, Moroi Y, Oba J, Nakahara T, Takeuchi S, Uchi H, Takahara M, Masuda T, Furue M. The prognostic value of a reverse transcriptase–PCR assay of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma : a single–center analysis in Japan. *Melanoma Res*. 2012 ; 22(1) : 38–44.
- 282 Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepietowski JC. Visual Analogue Scale : Evaluation of the Instrument for the Assessment of Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012 ; 92(5) : 497–501.
- 283 Ito T, Yoshida Y, Adachi K, Furue M, Yamamoto O. Wart with depigmented halo and generalized vitiligo. *Yonago Acta Med*. 2012 Dec ; 55(4) : 81–82.
- 284 Zhu L, Kohda F, Nakahara T, Chiba T, Tsuji G, Hachisuka J, Ito T, Tu Y, Moroi Y, Uchi H, Furue M. Aberrant expression of S100A6 and matrix metalloproteinase 9, but not S100A2, S100A4, and S100A7, is associated with epidermal carcinogenesis. *J Dermatol Sci*. 2013 Dec ; 72(3) : 311–319.
- 285 Kohda F, Takahara M, Hachiya A, Takei K, Tsuji G, Yamamura K, Furue M. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by Bidens pilosa extract : a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. *J Dermatol Sci*. 2013 Oct ; 72(1) : 75–77.
- 286 Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J Dermatol Sci*. 2013 Oct ; 72(1) : 9–15.
- 287 Fukushima M, Iiyama K, Yamashita J, Furue M, Tsuji G, Imanishi S, Mon H, Lee JM, Kusakabe T. Production of small antibacterial peptides using silkworm–baculovirus protein expression system. *Prep Biochem Biotechnol*. 2013 ; 43(6) : 565–576.

- 288 Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphisms in the IL22 gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2013 Aug ; 71(2) : 148–150.
- 289 Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Imamura T. Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood : correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere.* 2013 Aug ; 92(7) : 772–777.
- 290 Zhu L, Okano S, Takahara M, Chiba T, Tu Y, Oda Y, Furue M. Expression of S100 protein family members in normal skin and sweat gland tumors. *J Dermatol Sci.* 2013 Jun ; 70(3) : 211–219.
- 291 Kurihara Y, Furue M. Interferon- γ enhances phorbol myristate acetate-induced cell attachment and tumor necrosis factor production via the NF- κ B pathway in THP-1 human monocytic cells. *Mol Med Rep.* 2013 Jun ; 7(6) : 1739–1744.
- 292 Ito T, Yoshida Y, Furue M, Yamamoto O. Trichoblastoma shares cytokeratin 15-positive cells with seborrheic keratosis in a composite tumor—novel immunohistochemical findings. *Eur J Dermatol.* 2013 Apr 1 ; 23(2) : 277–278.
- 293 Chen H, Takahara M, Xie L, Takeuchi S, Tu Y, Nakahara T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Levels of the EMT-related protein Snail/Slug are not correlated with p53/p63 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2013 Jul ; 40(7) : 651–656.
- 294 Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1 : its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jun ; 1830(6) : 3616–3624.
- 295 Ichikawa M, Tanaka M, Naritomi Y, Furue M. Combined ivermectin and topical therapy significantly reduces treatment time in aged scabetic patients. *J Dermatol.* 2013 Apr ; 40 (4) : 306–307.
- 296 Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N, Asanoma K. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene.* 2013 Oct 10 ; 32(41) : 4950–4959.
- 297 Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A. Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol.* 2014 Jul–Sep ; 11(3) : 246–249.

-
- 298 Dugu L, Nakahara T, Wu Z, Uchi H, Liu M, Hirano K, Yokomizo T, Furue M. Neuronatin is related to keratinocyte differentiation by up-regulating involucrin. *J Dermatol Sci.* 2014 Mar ; 73(3) : 225-231.
- 299 Mitamura Y, Ito T, Nakano-Nakamura M, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Increased expression of S100A6 in malignant granular cell tumours. *Acta Derm Venereol.* 2014 Sep ; 94(5) : 595-596.
- 300 Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiuji Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the TRAF3IP2 gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014 Mar ; 73(3) : 264-265.
- 301 Chiba T, Tatematsu S, Nakao M, Furue M. Urinary biopyrrin : a potential inflammatory marker of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb ; 112(2) : 182-183.
- 302 Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Nakamura-Satomura A, Kita K, Shi W, Furue M. Z-Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation. *Exp Dermatol.* 2014 Apr ; 23 (4) : 260-265.
- 303 Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Resveratrol inhibition of human keratinocyte proliferation via SIRT1/ARNT/ERK dependent downregulation of aquaporin 3. *J Dermatol Sci.* 2014 Jul ; 75(1) : 16-23.
- 304 Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Furue M. Expression of programmed death receptor ligand 1 in melanoma may indicate tumor progression and poor patient survival. *J Am Acad Dermatol.* 2014 May ; 70(5) : 954-956.
- 305 Yasukawa S, Miyazaki Y, Yoshii C, Nakaya M, Ozaki N, Toda S, Kuroda E, Ishibashi K, Yasuda T, Natsuaki Y, Mi-ichi F, Iizasa E, Nakahara T, Yamazaki M, Kabashima K, Iwakura Y, Takai T, Saito T, Kurosaki T, Malissen B, Ohno N, Furue M, Yoshida H, Hara H. An ITAM-Syk-CARD9 signalling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nat Commun.* 2014 May 7 ; 5 : 3755.
- 306 Kido-Nakahara M, Buddenkotte J, Kempkes C, Ikoma A, Cevikbas F, Akiyama T, Nunes F, Seeliger S, Hasdemir B, Mess C, Buhl T, Sulk M, Müller FU, Metze D, Bunnett NW, Bhargava A, Carstens E, Furue M, Steinhoff M. Neural peptidase endothelin-converting enzyme 1 regulates endothelin 1-induced pruritus. *J Clin Invest.* 2014 Jun ; 124 (6) : 2683-2695.
- 307 Furue M, Kitahara Y, Akama H, Hojo S, Hayashi N, Nakagawa H, JAPANESE E6005 Study Investigators. Safety and efficacy of topical E6005, a phosphodiesterase 4 inhibitor, in Japanese adult patients with atopic dermatitis : results of a randomized, vehicle-controlled,

- multicenter clinical trial. *J Dermatol.* 2014 Jul ; 41(7) : 577-585.
- 308 Onozuka D, Hirata T, Furue M. Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins : the Yusho study. *Environ Int.* 2014 Dec ; 73 : 28-32.
- 309 Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, Takeuchi S, Nakahara T, Uchi H, Hirota T, Tamari M, Shimizu N, Ebihara T, Amagai M, Furue M, Hayashi J, Kudoh J. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci.* 2014 Oct ; 76(1) : 10-15.
- 310 Yamamura K, Kato S, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Kanba S, Furue M, Takeuchi S. Anti-allergic mechanisms of Japanese herbal medicine, yokukansan on mast cells. *J Dermatol.* 2014 Sep ; 41(9) : 808-814.
- 311 Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T. An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population. *J Dermatol Sci.* 2014 Nov ; 76(2) : 156-157.
- 312 Taura J, Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Ishii Y, Kuroki H, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Yamada H. 2, 3, 4, 7, 8-Pentachlorodibenzofuran is far less potent than 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in disrupting the pituitary-gonad axis of the rat fetus. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Nov 15 ; 281(1) : 48-57.
- 313 Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, Kido-Nakahara M, Kohda F, Takeuchi S, Hagiwara A, Furue M. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014 Sep ; 32(3) : 240-245.
- 314 Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, Dohil M, Apfelbacher C, Singh JA, Chalmers J, Williams HC ; HOME initiative collaborators. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct ; 134(4) : 800-807.
- 315 Zhu L, Miake S, Ijichi A, Kawahara S, Kohno M, Sonoyama H, Mitamura Y, Kaku Y, Tsuru H, Tu Y, Furue M. Upregulated expression of calcyclin-binding protein/siah-1 interacting protein in malignant melanoma. *Ann Dermatol.* 2014 Oct ; 26(5) : 670-673.
- 316 Imafuku S, Nakayama J, Higa K, Furue M, Takahara M, Katayama I, Tani M. One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (FAMILIAR study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec ; 28(12) : 1716-1722.
- 317 Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015 May-Jun ; 43(3) : 249-253.

-
- 318 Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Katoh N. Poor adherence to oral and topical medication in 3096 dermatological patients as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Br J Dermatol.* 2015 Jan ; 172(1) : 272-275.
- 319 Ito T, Inatomi Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Furue M, Uchi H. Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma : an analysis of 288 lesions in Japan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Sep ; 29(9) : 1828-1831.
- 320 Schmitt J, Apfelbacher C, Spuls PI, Thomas KS, Simpson EL, Furue M, Chalmers J, Williams HC. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap : a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan ; 135(1) : 24-30.
- 321 Ito T, Wada M, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Hagiwara A, Furue M, Uchi H. Triple-marker PCR assay of sentinel lymph node as a prognostic factor in melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 May ; 29(5) : 912-918.
- 322 Kido-Nakahara M, Katoh N, Saeki H, Mizutani H, Hagiwara A, Takeuchi S, Nakahara T, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Nakagawa H, Omoto Y, Matsubara K, Furue M. Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale. *Acta Derm Venereol.* 2015 Mar ; 95(3) : 345-346.
- 323 Takeuchi S, Esaki H, Furusyo N, Hayashida S, Yamamura K, Tsuji G, Takemura M, Hayashi J, Furue M. Incidence, serum IgE and TARC/CCL17 levels in atopic dermatitis associated with other allergic diseases : an update from the Ishigaki cohort. *Acta Derm Venereol.* 2015 Apr ; 95(4) : 480-484.
- 324 Takeuchi S, Oba J, Esaki H, Furue M. Pruritus of patients with atopic dermatitis in daily life and their experience of therapeutic effects : results of a web-based questionnaire survey. *Br J Dermatol.* 2015 Jul ; 173(1) : 250-252.
- 325 Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K, Wake N. Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. *Toxicol Lett.* 2015 Jan 22 ; 232(2) : 384-392.
- 326 Tsukimori K, Uchi H, Furue M. Response to : Correspondence to the Editor Re : Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int.* 2015 Jan ; 74 : 305.
- 327 Ito T, Wada M, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Hagiwara A, Furue M, Uchi H. Acral lentiginous melanoma : who benefits from sentinel lymph node biopsy? *J Am Acad*

- Dermatol. 2015 Jan ; 72(1) : 71-77.
- 328 Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol. 2015 Feb ; 42(2) : 171-180.
- 329 Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, Kato M, Chiou CF, Kato T, Guzzo C, Thurmond RL, Ohtsuki M, Furue M. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. J Dermatol. 2015 Feb ; 42(2) : 129-139.
- 330 Ito T, Kaku Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Oda Y, Hagihara A, Furue M, Uchi H. Tumor thickness as a prognostic factor in extramammary Paget's disease. J Dermatol. 2015 Mar ; 42(3) : 269-275.
- 331 Tsukimori K, Uchi H, Furue M. Response to : Letter to the Editor : Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants : Association with fetal Yusho disease. Chemosphere. 2015 Aug ; 133 : 105.
- 332 Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, Furue M. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. Onco Targets Ther. 2015 Jan 28 ; 8 : 259-263.
- 333 Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. Toxicol Lett. 2015 Apr 16 ; 234(2) : 74-80.
- 334 Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Onozuka D, Hagihara A, Katoh N, Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Morisky DE, Furue M. Poor adherence to medication as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8 and low satisfaction with treatment in 237 psoriasis patients. J Dermatol. 2015 Apr ; 42(4) : 367-372.
- 335 Li MC, Chen PC, Tsai PC, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, Uchi H, Yoshimura T, Guo YL. Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans : a meta-analysis of two highly exposed cohorts. Int J Cancer. 2015 Sep 15 ; 137 (6) : 1427-1432.
- 336 Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. Galactomyces fermentation filtrate prevents T helper 2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. Clin Exp Dermatol. 2015 Oct ; 40(7) : 786-793.
- 337 Aktar MK, Kido-Nakahara M, Furue M, Nakahara T. Mutual upregulation of endothelin-1

-
- and IL-25 in atopic dermatitis. *Allergy*. 2015 Jul ; 70(7) : 846-854.
- 338 Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Nakanishi Y, Furue M. Analysis of sebum lipid composition and the development of acneiform rash before and after administration of egfr inhibitor. *Curr Oncol*. 2015 Apr ; 22(2) : e124-e127.
- 339 Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Z-ligustilide ameliorated ultraviolet B-induced oxidative stress and inflammatory cytokine production in human keratinocytes through upregulation of Nrf2/HO-1 and suppression of NF- κ B pathway. *Exp Dermatol*. 2015 Sep ; 24(9) : 703-708.
- 340 Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. *Chemosphere*. 2015 Oct ; 137 : 45-51.
- 341 Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Furue M, Onozuka D, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Saeki H, Shintani Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Hagiwara A, Morisky DE, Katoh N. Transient improvement of urticaria induces poor adherence as assessed by Morisky Medication Adherence Scale-8. *J Dermatol*. 2015 Nov ; 42(11) : 1078-1082.
- 342 Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M, Furue M. Antioxidant Opuntia ficus-indica Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. *J Med Food*. 2015 Oct ; 18(10) : 1143-1149.
- 343 Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, Kohro Y, Toyonaga H, Yamaguchi C, Hasegawa A, Nakahara T, Hachisuka J, Akira S, Okano H, Furue M, Inoue K, Tsuda M. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*. 2015 Aug ; 21(8) : 927-931.
- 344 Murota H, Takeuchi S, Sugaya M, Tanioka M, Onozuka D, Hagiwara A, Saeki H, Imafuku S, Abe M, Shintani Y, Kaneko S, Masuda K, Hiragun T, Inomata N, Kitami Y, Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Morisky DE, Furue M, Katoh N. Characterization of socioeconomic status of Japanese patients with atopic dermatitis showing poor medical adherence and reasons for drug discontinuation. *J Dermatol Sci*. 2015 Sep ; 79(3) : 279-287.
- 345 Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environ Health*. 2015 Sep 17 ; 14 : 76.
- 346 Kakizuka S, Takeda T, Komiya Y, Koba A, Uchi H, Yamamoto M, Furue M, Ishii Y, Yamada H. Dioxin-Produced Alteration in the Profiles of Fecal and Urinary Metabolomes : A Change in Bile Acids and Its Relevance to Toxicity. *Biol Pharm Bull*. 2015 ; 38 (10) :

- 1484-1495.
- 347 Iwasaki W, Nogami H, Takeuchi S, Furue M, Higurashi E, Sawada R. Detection of Site-Specific Blood Flow Variation in Humans during Running by a Wearable Laser Doppler Flowmeter. *Sensors (Basel)*. 2015 Oct 5; 15(10): 25507-25519.
- 348 Tsunemi Y, Abe S, Kobayashi M, Kitami Y, Onozuka D, Hagihara A, Takeuchi S, Murota H, Sugaya M, Masuda K, Hiragun T, Kaneko S, Saeki H, Shintani Y, Tanioka M, Imafuku S, Abe M, Inomata N, Morisky DE, Furue M, Katoh N. Adherence to oral and topical medication in 445 patients with tinea pedis as assessed by the Morisky Medication Adherence Scale-8. *Eur J Dermatol*. 2015 Nov-Dec; 25(6): 570-577.
- 349 Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, Imayama S, Kato M, Hasebe I, Taira K, Yamamoto M, Mihara R, Kabashima K, Ruzicka T, Hanifin J, Kumagai Y. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016 Feb; 174(2): 296-304.
- 350 Ito T, Kohashi K, Yamada Y, Maekawa A, Kuda M, Furue M, Oda Y. Prognostic significance of forkhead box M1 (FoxM1) expression and antitumour effect of FoxM1 inhibition in melanoma. *Histopathology*. 2016 Jul; 69(1): 63-71.
- 351 Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y. Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. *Chemosphere*. 2016 Feb; 145: 25-33.
- 352 Sugiyama A, Kishikawa R, Honjo S, Shimoda T, Nishie H, Motomura C, Taba N, Murakami Y, Iwata M, Odajima H, Iwanaga T, Furue M. Angiotensin-converting enzyme genotype is a risk factor for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein. *Allergol Int*. 2016 Jan; 65(1): 115-116.
- 353 Nemoto O, Hayashi N, Kitahara Y, Furue M, Hojo S, Nomoto M, Shima S, Japanese E6005 Study Investigators. Effect of topical phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 on Japanese children with atopic dermatitis: Results from a randomized, vehicle-controlled exploratory trial. *J Dermatol*. 2016 Aug; 43(8): 881-887.
- 354 Nakahara T, Oba J, Shimomura C, Kido-Nakahara M, Furue M. Early Tumor-Infiltrating Dendritic Cells Change their Characteristics Drastically in Association with Murine Melanoma Progression. *J Invest Dermatol*. 2016 Jan; 136(1): 146-153.
- 355 Ito T, Tsuji G, Ohno F, Uchi H, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Yoshida Y, Yamamoto O, Oda Y, Furue M. Activation of the OVOL1-OVOL2 Axis in the Hair Bulb and in Pilomatricoma. *Am J Pathol*. 2016 Apr; 186(4): 1036-1043.
- 356 Oba J, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Liu M, Abe T, Hagihara A, Yokomizo T, Furue

- M. CD10-Equipped Melanoma Cells Acquire Highly Potent Tumorigenic Activity : A Plausible Explanation of Their Significance for a Poor Prognosis. PLoS One. 2016 Feb 16 ; 11(2) : e0149285.
- 357 Chiba T, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Yokomizo T, Uchi H, Furue M. The leukotriene B4 receptor BLT2 protects barrier function via actin polymerization with phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in human keratinocytes. Exp Dermatol. 2016 Jul ; 25(7) : 532-536.
- 358 Ito T, Uchi H, Nakahara T, Tsuji G, Oda Y, Hagihara A, Furue M. Cutaneous angiosarcoma of the head and face : a single-center analysis of treatment outcomes in 43 patients in Japan. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Jun ; 142(6) : 1387-1394.
- 359 Ito T, Kohashi K, Yamada Y, Iwasaki T, Maekawa A, Kuda M, Hoshina D, Abe R, Furue M, Oda Y. Prognostic Significance of Forkhead Box M1 (FOXM1) Expression and Antitumor Effect of FOXM1 Inhibition in Angiosarcoma. J Cancer. 2016 Apr 27 ; 7(7) : 823-830.
- 360 Todaka T, Honda A, Imaji M, Takao Y, Mitoma C, Furue M. Effect of colestipide on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dizenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. Environ Health. 2016 Jun 4 ; 15(1) : 63.
- 361 Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. Environ Health. 2016 Sep 7 ; 15(1) : 95.
- 362 Esaki H, Takeuchi S, Furusyo N, Yamamura K, Hayashida S, Tsuji G, Takemura M, Hayashi J, Furue M. Levels of immunoglobulin E specific to the major food allergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. J Dermatol. 2016 Nov ; 43(11) : 1278-1282.
- 363 Itoh E, Nakahara T, Murata M, Ito T, Onozuka D, Furumura M, Hagihara A, Furue M. Chronic spontaneous urticaria : Implications of subcutaneous inflammatory cell infiltration in an intractable clinical course. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan ; 139(1) : 363-366.
- 364 Masaki S, Tatsukawa R, Uryu M, Takahara M, Furue M, Ohata C, Nakama T, Hino R, Nakamura M, Nakayama J, Imafuku S. Treatment satisfaction, willingness to pay and quality of life in Japanese patients with psoriasis. J Dermatol. 2017 Feb ; 44(2) : 143-146.
- 365 Hide M, Yagami A, Togawa M, Saito A, Furue M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. Allergol Int. 2017 Apr ; 66(2) : 317-325.
- 366 Takahashi Y, Endo Y, Kusaka-Kikushima A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, Furue M, Moriwaki S. An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein

- expression in an elderly patient with xeroderma pigmentosum group A without neurological abnormalities. *Br J Dermatol.* 2017 Jul ; 177(1) : 253-257.
- 367 Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environ Health.* 2016 Sep 7 ; 15(1) : 95.
- 368 Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2017 Jan ; 85(1) : 36-43.
- 369 Yagami A, Furue M, Togawa M, Saito A, Hide M. One-year safety and efficacy study of bilastine treatment in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria or pruritus associated with skin diseases. *J Dermatol.* 2017 Apr ; 44(4) : 375-385.
- 370 Eto H, Tsuji G, Chiba T, Furue M, Hyodo F. Non-invasive evaluation of atopic dermatitis based on redox status using in vivo dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging. *Free Radic Biol Med.* 2017 Feb ; 103 : 209-215.
- 371 Yamamura K, Urano T, Shiraishi A, Tanaka Y, Ushijima M, Nakahara T, Watanabe M, Kido-Nakahara M, Tsuge I, Furue M, Fukui Y. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. *Nat Commun.* 2017 Jan 9 ; 8 : 13946.
- 372 Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta Derm Venereol.* 2017 Jun 9 ; 97(6) : 759-760.
- 373 Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Yoshida H, Stewart J, Kabashima K, XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2 ; 376(9) : 826-835.
- 374 Uryu M, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Chiba T, Furue M. Epidermal p16 INK 4a expression is more frequently and intensely upregulated in lichen planus than in eczema, psoriasis, drug eruption and graft-versus-host disease. *J Dermatol.* 2017 Mar ; 44 (3) : 343-344.
- 375 Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, Kanemaru T, Ichihashi M, Furue M. Palladium and Platinum Nanoparticles Activate AHR and NRF2 in Human Keratinocytes-Implications in Vitiligo Therapy. *J Invest Dermatol.* 2017 Jul ; 137 (7) : 1582-1586.
- 376 Ito T, Tsuji G, Ohno F, Nakahara T, Uchi H, Furue M. Potential role of the OVOL1-OVOL2 axis and c-Myc in the progression of cutaneous squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2017 Jul ; 30(7) : 919-927.

-
- 377 Wada M, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Hagihara A, Furue M, Uchi H. Acral lentiginous melanoma versus other melanoma : A single-center analysis in Japan. *J Dermatol.* 2017 Aug ; 44(8) : 932–938.
- 378 Morokuma S, Tsukimori K, Hori T, Kato K, Furue M. The Vernix Caseosa is the Main Site of Dioxin Excretion in the Human Foetus. *Sci Rep.* 2017 Apr 7 ; 7(1) : 739.
- 379 Yasukochi Y, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kuroki R, Koga T, Mashino T, Kurihara Y, Furue M. Clinical bandings of Patient-Oriented Eczema Measure scores among Japanese patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2017 Nov ; 177(5) : e211–e212.
- 380 Yamada Y, Kinoshita I, Kohashi K, Yamamoto H, Kuma Y, Ito T, Koda K, Kisanuki A, Kurosawa M, Yoshimura M, Furue M, Oda Y. HIF-1 α , MDM2, CDK4, and p16 expression in ischemic fasciitis, focusing on its ischemic condition. *Virchows Arch.* 2017 Jul ; 471(1) : 117–122.
- 381 Takeda T, Komiya Y, Koga T, Ishida T, Ishii Y, Kikuta Y, Nakaya M, Kurose H, Yokomizo T, Shimizu T, Uchi H, Furue M, Yamada H. Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. *J Biol Chem.* 2017 Jun 23 ; 292(25) : 10586–10599.
- 382 Morino-Koga S, Uchi H, Mitoma C, Wu Z, Kiyomatsu M, Fuyuno Y, Nagae K, Yasumatsu M, Suico MA, Kai H, Furue M. 6-Formylindolo [3,2-b] Carbazole Accelerates Skin Wound Healing via Activation of ERK, but Not Aryl Hydrocarbon Receptor. *J Invest Dermatol.* 2017 Oct ; 137(10) : 2217–2226.
- 383 Uryu M, Furue M. p16 INK 4a Expression in Porokeratosis. *Ann Dermatol.* 2017 Jun ; 29 (3) : 373–376.
- 384 Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Watanabe A, Sato J, Hanaki H, Manabe M, Suzuki T, Otsuka F, Aihara M, Iozumi K, Tamaki T, Funada Y, Shinozaki M, Kobayashi M, Okuda M, Kikyo G, Kikuchi K, Okada Y, Takeshima M, Kaneko O, Ogawa N, Ito R, Okuyama R, Shimada S, Shimizu T, Hatta N, Manabu M, Tsutsui K, Tanaka T, Miyachi Y, Asada H, Furukawa F, Kurokawa I, Iwatsuki K, Hide M, Muto M, Yamamoto O, Niihara H, Takagaki K, Kubota Y, Sayama K, Sano S, Furue M, Kanekura T. The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. *J Infect Chemother.* 2017 Aug ; 23(8) : 503–511.
- 385 Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 13 ; 8(7) : e2931.
- 386 Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi K, Yamamoto H, Endo M, Setsu N, Yuki K, Ito

- T, Iwamoto Y, Furue M, Oda Y. Alteration of PDGFR β -Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. Hum Pathol. 2017 Sep ; 67 : 60-68.
- 387 Hirano A, Goto M, Mitsui T, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M. Antioxidant Artemisia princeps Extract Enhances the Expression of Filaggrin and Loricrin via the AHR/OVOL1 Pathway. Int J Mol Sci. 2017 Sep 11 ; 18(9) : 1948.
- 388 Sagata N, Kato TA, Kano SI, Ohgidani M, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Wilson AM, Ishizuka K, Kato S, Nakahara T, Nakahara-Kido M, Setoyama D, Sakai Y, Ohga S, Furue M, Sawa A, Kanba S. Dysregulated gene expressions of MEX3D, FOS and BCL2 in human induced-neuronal (iN) cells from NF1 patients : a pilot study. Sci Rep. 2017 Oct 24 ; 7(1) : 13905.
- 389 Kuma Y, Yamada Y, Yamamoto H, Kohashi K, Ito T, Furue M, Oda Y. A novel fusion gene CRTC3-MAML2 in hidradenoma : histopathological significance. Hum Pathol. 2017 Dec ; 70 : 55-61.
- 390 Namikawa K, Tsutsumida A, Mizutani T, Shibata T, Takenouchi T, Yoshikawa S, Kiyohara Y, Uchi H, Furue M, Ogata D, Tsuchida T, Yamazaki N. Randomized phase III trial of adjuvant therapy with locoregional interferon beta versus surgery alone in stage II/III cutaneous melanoma : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1309, J-FERON). Jpn J Clin Oncol. 2017 Jul 1 ; 47(7) : 664-667.
- 391 Hirakawa S, Miyawaki T, Hori T, Kajiwara J, Katsuki S, Hirano M, Yoshinouchi Y, Iwata H, Mitoma C, Furue M. Accumulation properties of polychlorinated biphenyl congeners in Yusho patients and prediction of their cytochrome P450-dependent metabolism by in silico analysis. Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Jun ; 25(17) : 16455-16463.
- 392 Yamada Y, Kinoshita I, Kenichi K, Yamamoto H, Iwasaki T, Otsuka H, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Kuma Y, Setsu N, Koga Y, Honda Y, Inoue T, Yanai H, Yamashita K, Ito I, Takahashi M, Ohga S, Furue M, Nakashima Y, Oda Y. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant. Histopathology. 2018 Feb ; 72(3) : 460-471.
- 393 Miyawaki T, Sugihara M, Hirakawa S, Hori T, Kajiwara J, Katsuki S, Mitoma C, Furue M. Compound-specific isotopic and congener-specific analyses of polychlorinated biphenyl in the heat medium and rice oil of the Yusho incident. Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Jun ; 25 (17) : 16464-16471.
- 394 Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ohno F, Ulzii D, Chiba T, Tsuji G, Furue M. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. Allergy. 2018 Feb ; 73(2) : 511-515.
- 395 Murai M, Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kawakami Y, Furue M, Mitoma C. An

-
- endogenous tryptophan photo-product, FICZ, is potentially involved in photo-aging by reducing TGF- β -regulated collagen homeostasis. *J Dermatol Sci.* 2018 Jan ; 89(1) : 19–26.
- 396 Takeuchi S, Oba J, Esaki H, Furue M. Non-corticosteroid adherence and itch severity influence perception of itch in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2018 Feb ; 45(2) : 158–164.
- 397 Chiba T, Ishida N, Kohda F, Furue M. Air exposure may be associated with the histological differentiation of a cultured epidermal autograft (JACE). *Australas J Dermatol.* 2018 Aug ; 59(3) : e244–e246.
- 398 Mitoma C, Furue M. Overexpression of S100A7 protein is an integral part of abnormal epidermal differentiation in cornoid lamella of porokeratosis. *Int J Dermatol.* 2018 Feb ; 57(2) : e7–e9.
- 399 Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, Imamura T. Long-Term Health Effects of PCBs and Related Compounds : A Comparative Analysis of Patients Suffering from Yusho and the General Population. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2018 Feb ; 74(2) : 203–217.
- 400 Kaku-Ito Y, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Hagihara A, Furue M, Uchi H. Evaluation of mapping biopsies for extramammary Paget disease : A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jun ; 78(6) : 1171–1177.
- 401 Chiba T, Koga H, Kimura N, Murata M, Jinnai S, Suenaga A, Kohda F, Furue M. Clinical Condition and Management of 114 Mamushi (*Gloydius blomhoffii*) Bites in a General Hospital in Japan. *Intern Med.* 2018 Apr 15 ; 57(8) : 1075–1080.
- 402 Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S, Furue M. Protective role of 6-formylindolo[3,2-b] carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2018 Jun ; 90(3) : 284–294.
- 403 Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M, Izuhara K. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 2018 Sep ; 73(9) : 1881–1891.
- 404 Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C, Furue M. Perillaldehyde Inhibits AHR Signaling and Activates NRF2 Antioxidant Pathway in Human Keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Feb 14 ; 2018 : 9524657.
- 405 Takemura M, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Furue M, Tsuji G. Glyteer, Soybean Tar, Impairs IL-4/Stat6 Signaling in Murine Bone Marrow-Derived Dendritic Cells : The Basis of Its Therapeutic Effect on Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 12 ; 19(4) : 1169.
- 406 Murai M, Yamamura K, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M, Mitoma C. Tryptophan photo-product FICZ upregulates AHR/MEK/ERK-mediated MMP1 expression : Implications in anti-fibrotic phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2018 Jul ; 91(1) : 97–103.

- 407 Grinich EE, Schmitt J, Küster D, Spuls PI, Williams HC, Chalmers JR, Thomas KS, Apfelbacher C, Prinsen CAC, Furue M, Stuart B, Carter B, Simpson EL. Standardized reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) : a recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative. *Br J Dermatol.* 2018 Aug ; 179(2) : 540–541.
- 408 Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M, Ruzicka T. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Oct ; 142(4) : 1121–1130.
- 409 Chiba T, Nakahara T, Fujishima K, Hashimoto-Hachiya A, Furue M. Epidermal barrier disruption by 9-hydroxy-10E, 12Z-octadecadienoic acid in human keratinocytes. *J Dermatol.* 2018 Jun ; 45(6) : 746–747.
- 410 Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X, Furue M. Upregulation of FFLG, LOR, and IVL Expression by Rhodiola crenulata Root Extract via Aryl Hydrocarbon Receptor : Differential Involvement of OVOL1. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 4 ; 19(6) : 1654.
- 411 Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M, Maeda T. Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds : A 140-case series. *Environ Res.* 2018 Oct ; 166 : 261–268.
- 412 Furue M, Iida K, Imaji M, Nakahara T. Microbiome analysis of forehead skin in patients with atopic dermatitis and healthy subjects : Implication of *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. *J Dermatol.* 2018 Jul ; 45(7) : 876–877.
- 413 Maehara E, Kido-Nakahara M, Ito T, Uchi H, Furue M. Darier's sign in urticaria pigmentosa—significance of perivascular eosinophilic infiltration. *Allergol Int.* 2018 Oct ; 67(4) : 532–534.
- 414 Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Arima K, Yoshihara T, Komiya K, Fukuda S, Takatori H, Nakajima H, Furue M, Izuhara K. Hierarchical control of interleukin 13 (IL-13) signals in lung fibroblasts by STAT6 and SOX11. *J Biol Chem.* 2018 Sep 21 ; 293(38) : 14646–14658.
- 415 Mitamura Y, Murai M, Mitoma C, Furue M. NRF2 Activation Inhibits Both TGF- β 1- and IL-13-Mediated Periostin Expression in Fibroblasts : Benefit of Cinnamaldehyde for Antifibrotic Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Aug 7 ; 2018 : 2475047.
- 416 Nagae K, Uchi H, Morino-Koga S, Tanaka Y, Oda M, Furue M. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Dec ; 146 : 155–161.
- 417 Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Furue M. Tryptophan Photoproduct FICZ Upregulates IL1A, IL1B, and IL6 Expression via Oxidative Stress in Keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Nov 25 ; 2018 : 9298052.

- 418 Kitahara Y, Hojo S, Nomoto M, Onozuka D, Furue M, Hagihara A. Pharmacokinetic disposition of topical phosphodiesterase-4 inhibitor E6005 in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019 Aug ; 30(5) : 466–470.
- 419 Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furusyo N, Shimoda S, Kotoh K, Kato M, Hayashi J, Koyanagi T, Furue M. Pruritus in Chronic Liver Disease : A Questionnaire Survey on 216 Patients. *Acta Derm Venereol.* 2019 Feb 1 ; 99(2) : 220–221.
- 420 Shiratori-Hayashi M, Hasegawa A, Toyonaga H, Andoh T, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M, Kuraishi Y, Inoue K, Dong X, Tsuda M. Role of P2X3 receptors in scratching behavior in mouse models. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar ; 143(3) : 1252–1254.
- 421 Nakahara T, Fujita H, Arima K, Taguchi Y, Motoyama S, Furue M. Treatment satisfaction in atopic dermatitis relates to patient-reported severity : A cross-sectional study. *Allergy.* 2019 Jun ; 74(6) : 1179–1181.
- 422 Chiba T, Nakahara T, Kohda F, Ichiki T, Manabe M, Furue M. Measurement of trihydroxy-linoleic acids in stratum corneum by tape-stripping : Possible biomarker of barrier function in atopic dermatitis. *PLoS One.* 2019 Jan 4 ; 14(1) : e0210013.
- 423 Wada N, Uchi H, Furue M. Trichophytic closure for cicatricial alopecia on the scalp. *J Dermatol.* 2019 Jun ; 46(6) : e189–e191.
- 424 Ohno F, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ito T, Nunomura S, Izuhara K, Furue M. Periostin Links Skin Inflammation to Melanoma Progression in Humans and Mice. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 4 ; 20(1) : 169.
- 425 Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, Ito K, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Fukamatsu H, Morizane S, Koketsu H, Yamaguchi M, Hino R, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Kuwashiro M, Sato T, Saito K, Kaneko S, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Morimoto K, Sugita K, Yanagihara S, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients : Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Dermatol.* 2019 Mar ; 46(3) : 193–198.
- 426 Ichiki T, Kohda F, Hiramatsu T, Saiki R, Sakai A, Furue M. Early pathology in venom-induced consumption coagulopathy by *Rhabdophis tigrinus* (Yamakagashi snake) envenomation. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 Jul ; 57(7) : 668–671.
- 427 Prinsen CAC, Spuls PI, Kottner J, Thomas KS, Apfelbacher C, Chalmers JR, Deckert S, Furue M, Gerbens L, Kirkham J, Simpson EL, Alam M, Balzer K, Beeckman D, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Horbach SER, Ingram JR, Layton AM, Weller K, Wild T, Wolkerstorfer A, Williams HC, Schmitt J. Navigating the landscape of core outcome set development in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul ; 81(1) : 297–305.
- 428 Furue K, Ito T, Tanaka Y, Yumine A, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, Murata M,

- Yamamura K, Tsuji G, Furue M. Cyto/chemokine profile of in vitro scratched keratinocyte model : Implications of significant upregulation of CCL20, CXCL8 and IL36G in Koebner phenomenon. *J Dermatol Sci.* 2019 Apr ; 94(1) : 244-251.
- 429 Furue K, Furue M, Furue M. Detailed visualization of Demodex mites by Dylon staining. *Pathol Res Pract.* 2019 Jun ; 215(6) : 152421.
- 430 Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemolizumab in moderate to severe atopic dermatitis : An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol.* 2019 Aug ; 46(8) : 662-671.
- 431 Sugiyama A, Kishikawa R, Honjo S, Nishie H, Iwanaga T, Furue M. Anti-gluten IgE titer is associated with severity of provocation test-evoked symptoms in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2019 Oct ; 68(4) : 541-543.
- 432 Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A, Furue M. Scratching Counteracts IL-13 Signaling by Upregulating the Decoy Receptor IL-13R α 2 in Keratinocytes. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 6 ; 20(13) : 3324.
- 433 Takeuchi S, Furusyo N, Ono J, Azuma Y, Takemura M, Esaki H, Yamamura K, Mitamura Y, Tsuji G, Kiyomatsu-Oda M, Hayashi J, Izuhara K, Furue M. Serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA)-2 correlates with clinical severity of pediatric atopic dermatitis in Ishigaki cohort. *J Dermatol Sci.* 2019 Aug ; 95(2) : 70-75.
- 434 Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Itou Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyoza D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y, Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, Oda Y. Clinicopathological review of solitary fibrous tumors : dedifferentiation is a major cause of patient death. *Virchows Arch.* 2019 Oct ; 475(4) : 467-477.
- 435 Sakata D, Urano T, Matsubara K, Andoh T, Yamamura K, Magoshi Y, Kunimura K, Kamikaseda Y, Furue M, Fukui Y. Selective role of neurokinin B in IL-31-induced itch response in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Oct ; 144(4) : 1130-1133.
- 436 Miake S, Tsuji G, Takemura M, Hashimoto-Hachiya A, Vu YH, Furue M, Nakahara T. IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells : Implications for Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 20 ; 20(16) : 4053.
- 437 Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M. Antioxidants cinnamaldehyde and Galactomyces fermentation filtrate downregulate senescence marker CDKN2A/p16INK4A via NRF2 activation in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2019 Oct ; 96(1) : 53-56.
- 438 Fukushi JI, Tsushima H, Matsumoto Y, Mitoma C, Furue M, Miyahara H, Nakashima Y. Influence of dioxin-related compounds on physical function in Yusho incident victims.

- Heliyon. 2019 Oct 23 ; 5(10) : e02702.
- 439 Tanaka Y, Uchi H, Furue M. Antioxidant cinnamaldehyde attenuates UVB-induced photoaging. J Dermatol Sci. 2019 Dec ; 96(3) : 151–158. doi : 10.1016/j.jdermsci.2019.11.001. Epub 2019 Nov 6. PMID : 31735467.
- 440 Tanaka Y, Uchi H, Ito T, Furue M. Indirubin–pregnane X receptor–JNK axis accelerates skin wound healing. Sci Rep. 2019 Dec 3 ; 9(1) : 18174.
- 441 Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma : An Immunohistochemical Analysis. Int J Mol Sci. 2019 Dec 8 ; 20(24) : 6191.
- 442 Sato S, Chiba T, Nakahara T, Furue M. Upregulation of IL-36 cytokines in folliculitis and eosinophilic pustular folliculitis. Australas J Dermatol. 2020 Feb ; 61(1) : e39–e45.
- 443 Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue M, Nakashima Y, Oda Y. Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma : Histopathologic and Clinicopathologic Review. Am J Surg Pathol. 2020 Jan ; 44(1) : 87–97.
- 444 Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, Miyagi T, Takahashi K, Higashi Y, Morizane S, Nomura H, Yamaguchi M, Hino R, Sawada Y, Nakamura M, Ohyama B, Ohata C, Yonekura K, Hayashi H, Yanase T, Matsuzaka Y, Sugita K, Kikuchi S, Mitoma C, Nakahara T, Furue M, Okazaki F, Koike Y, Imafuku S. Western Japan Inflammatory Disease Research Group. Mycobacterium tuberculosis infection in psoriatic patients treated with biologics : Real-world data from 18 Japanese facilities. J Dermatol. 2020 Feb ; 47(2) : 128–132.
- 445 Ichiki T, Sugita K, Furue M, Yamamoto O. An Intimate Relationship Between Intralesional Depigmentation and Peripheral Nervous System in Lichen Simplex Chronicus. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 30 ; 100(1) : adv00042. doi : 10.2340/00015555-3390. PMID : 31821517.
- 446 Leshem YA, Chalmers JR, Apfelbacher C, Furue M, Gerbens LAA, Prinsen CAC, Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Williams HC, Simpson EL. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative. Measuring atopic eczema symptoms in clinical practice : The first consensus statement from the Harmonising Outcome Measures for Eczema in clinical practice initiative. J Am Acad Dermatol. 2020 May ; 82(5) : 1181–1186.
- 447 Furue K, Ito T, Tanaka Y, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, Murata M, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The EGFR-ERK/JNK-CCL20 Pathway in Scratched Keratinocytes May Underpin Koebnerization in Psoriasis Patients. Int J Mol Sci. 2020 Jan 9 ; 21(2) : 434.
- 448 Murata M, Ito T, Tanaka Y, Yamamura K, Furue K, Furue M. OVOL2-Mediated ZEB1 Downregulation May Prevent Promotion of Actinic Keratosis to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Clin Med. 2020 Feb 25 ; 9(3) : 618.

- 449 Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen CH, Oda Y, Furue M. Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma : Implication in Melanoma-Specific Survival. *J Clin Med.* 2020 Mar 4 ; 9(3) : 690.
- 450 Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Yen VH, Takemura M, Yumine A, Furue K, Furue M, Nakahara T. Metformin inhibits IL-1 β secretion via impairment of NLRP3 inflammasome in keratinocytes : implications for preventing the development of psoriasis. *Cell Death Discov.* 2020 Mar 4 ; 6 : 11.
- 451 Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Yen VH, Miake S, Takemura M, Mitamura Y, Ito T, Murata M, Furue M, Nakahara T. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Downregulates IL-33 Expression in Keratinocytes via Ovo-Like 1. *J Clin Med.* 2020 Mar 24 ; 9(3) : 891.
- 452 Kamio Y, Gunge Y, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tsuruta K, Yanagihara K, Furue M, Murota H. Insight into innate immune response in "Yusho" : The impact of natural killer cell and regulatory T cell on inflammatory prone diathesis of Yusho patients. *Environ Res.* 2020 Jun ; 185 : 109415.
- 453 Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, Furue M. Baicalein Inhibits Benzo [a] pyrene-Induced Toxic Response by Downregulating Src Phosphorylation and by Upregulating NRF2-HMOX1 System. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jun 9 ; 9(6) : 507.
- 454 Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ulzii D, Miake S, Fujishima K, Sakai S, Chiba T, Tsuji G, Furue M. Topical application of endothelin receptor a antagonist attenuates imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation. *Sci Rep.* 2020 Jun 11 ; 10(1) : 9510.
- 455 Eto A, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Acrosyringeal endothelin-1 expression : Potential for fostering melanocytes in volar sites. *J Dermatol.* 2020 Aug ; 47 (8) : 924-925.
- 456 Yumine A, Tsuji G, Furue M. Selective PPAR α agonist pefabibrate inhibits TNF- α -induced S100A7 upregulation in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2020 Jul ; 99(1) : 69-72.
- 457 Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. Scratch wound-induced CXCL8 upregulation is EGFR-dependent in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2020 Sep ; 99 (3) : 209-212.
- 458 Ito T, Kaku-Ito Y, Wada-Ohno M, Furue M. Narrow-Margin Excision for Invasive Acral Melanoma : Is It Acceptable? *J Clin Med.* 2020 Jul 16 ; 9(7) : 2266.
- 459 Murata M, Ito T, Tanaka Y, Kaku-Ito Y, Furue M. NECTIN4 Expression in Extramammary Paget's Disease : Implication of a New Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16 ; 21(16) : 5891.
- 460 Nakahara T, Izuohara K, Onozuka D, Nunomura S, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Ichiyama S, Saeki H, Kabata Y, Abe R, Ohtsuki M, Kamiya K, Okano T, Miyagaki T, Ishiuji Y, Asahina A, Kawasaki H, Tanese K, Mitsui H, Kawamura T, Takeichi T, Akiyama M,

-
- Nishida E, Morita A, Tonomura K, Nakagawa Y, Sugawara K, Tateishi C, Kataoka Y, Fujimoto R, Kaneko S, Morita E, Tanaka A, Hide M, Aoki N, Sano S, Matsuda-Hirose H, Hatano Y, Takenaka M, Murota H, Katoh N, Furue M. Exploration of biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab : A study protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 18 ; 99(38) : e22043.
- 461 Kinoshita I, Yamada Y, Kohashi K, Yamamoto H, Iwasaki T, Ishihara S, Toda YU, Ito Y, Susuki Y, Kawaguchi K, Ichiki T, Sato Y, Furue M, Nakashima Y, Oda Y. Frequent MN1 Gene Mutations in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Anticancer Res*. 2020 Nov ; 40(11) : 6221-6228.

In press

Kido-Nakahara M, Nakahara T, Yasukochi Y, Ulzii D, Furue M. Patient-Oriented Eczema Measure score : A Useful Tool for Web-Based Surveys in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020 May 28 ; 100(10) : adv00159. doi : 10.2340/00015555-3530. PMID : 32449786.

Kido-Nakahara M, Wang B, Ohno F, Tsuji G, Ulzii D, Takemura M, Furue M, Nakahara T. Inhibition of mite-induced dermatitis, pruritus, and nerve sprouting in mice by the endothelin receptor antagonist bosentan. *Allergy*. 2020 Jun 14. doi : 10.1111/all.14451. Epub ahead of print. PMID : 32535962.

Itoh E, Furumura M, Furue M. Rate of actual metal allergy prior to dental treatment in subjects complaining of possible metal allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019 Mar 24. doi : 10.12932/AP-241018-0425. Epub ahead of print. PMID : 30903995.

Sagata N, Kano SI, Ohgidani M, Inamine S, Sakai Y, Kato H, Masuda K, Nakahara T, Nakahara-Kido M, Ohga S, Furue M, Sawa A, Kanba S, Kato TA. Forskolin rapidly enhances neuron-like morphological change of directly induced-neuronal cells from neurofibromatosis type 1 patients. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020 Oct 10. doi : 10.1002/npr2.12144. Epub ahead of print. PMID : 33037790.

Asahina R, Ueda K, Oshima Y, Kanei T, Kato M, Furue M, Tsukui T, Nagata M, Maeda S. Serum canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) concentrations correlate with disease severity and therapeutic responses in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2020 Sep 17. doi : 10.1111/vde.12894. Epub ahead of print. PMID : 32945018.

6. 英文症例報告

- 1 Matsukawa A, Furue M, Yu HS, Tamaki K, Yaoita H. Epidermolysis bullosa acquisita diagnosed by immunoelectron microscopy. *J Dermatol* 10 : 347-353, 1983.
- 2 Furue M, Hori Y, Nakabayashi Y. Clear-cell syringoma. Association with diabetes mellitus. *Am J Dermatopathol* 6 : 131-138, 1984.
- 3 Furue M, Ando I, Inoue Y, Tamaki K, Oohara K, Kukita A. Pretibial epidermolysis bullosa. Successful therapy with a skin graft. *Arch Dermatol* 122 : 310-313, 1986.
- 4 Furue M, Iwata M, Yoon HI, Kubota Y, Ohto H, Kawashima M, Tsuchida T, Oohara K, Tamaki K, Kukita A. Epidermolysis bullosa acquisita : clinical response to plasma exchange therapy and circulating anti-basement membrane zone antibody titer. *J Am Acad Dermatol* 14 : 873-878, 1986.
- 5 Furue M, Seki Y, Oohara K, Ishibashi Y. Basal cell epithelioma arising in a patient with Hailey-Hailey's disease. *Int J Dermatol* 26 : 461-462, 1987.
- 6 Nogita T, Furue M, Nakagawa H, Ishibashi Y. Keratosis palmoplantaris nummularis. *J Am Acad Dermatol* 25 : 113-114, 1991.
- 7 Kurose N, Nakagawa H, Iozumi K, Nogita T, Furue M, Ishibashi Y. Systemic elastolytic granulomatosis with cutaneous, ocular, lymph nodal, and intestinal involvement. Spectrum of annular elastolytic giant cell granuloma and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 26 : 359-363, 1992.
- 8 Komine M, Matsuyama T, Nojima Y, Minoda S, Furue M, Tsuchida T, Sakai S, Ishibashi Y. Systemic lupus erythematosus with hereditary deficiency of the fourth component of complement. *Int J Dermatol* 31 : 653-656, 1992.
- 9 Komine M, Nashiro K, Asahina A, Matsuyama T, Furue M, Tsuchida T, Ishibashi Y. Vesicular pemphigoid. *Int J Dermatol* 31 : 868-870, 1992.
- 10 Furue M, Harada S. Sclerotic fibroma of the skin arising on the nasal ala. *J Dermatol* 20 : 252-253, 1993.
- 11 Ihn H, Nakamura K, Abe M, Furue M, Takehara K, Nakagawa H, Ishibashi Y. Amelanotic metastatic melanoma in a patient with oculocutaneous albinism. *J Am Acad Dermatol*. 28 : 895-900, 1993.
- 12 Furue M, Akasu R, Otake N, Tamaki K. Erythema annulare centrifugum induced by molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 129 : 646-647, 1993.
- 13 Otake N, Kawamura T, Akiyama C, Furue M, Tamaki K. Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 30 : 654-655, 1994.

-
- 14 Yasaka N, Iozumi K, Nashiro K, Tsuchida T, Seki Y, Furue M, Takayama O, Shimada S, Tamaki K. Bilateral periorbital eccrine hidrocystoma. *J Dermatol* 21 : 490–493, 1994.
- 15 Otake N, Uchiyama H, Furue M, Tamaki K. Secondary cutaneous oxalosis : cutaneous deposition of calcium oxalate dehydrate after long-term hemodialysis. *J Am Acad Dermatol*. 31 : 368–372, 1994.
- 16 Tsuchida T, Furue M, Kashiwado T, Ishibashi Y. Bullous systemic lupus erythematosus with cutaneous mucinosis and leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 31 : 387–390, 1994.
- 17 Chi HI, Furue M, Ishibashi Y. Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Dermatol* 21 : 683–686, 1994.
- 18 Akiyama C, Shibagaki N, Yasaka N, Otake N, Kubota Y, Takayama O, Katoh R, Shimada S, Furue M, Tamaki K. Primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphoma of non-T, non-B origin. *Dermatology* 190 : 238–241, 1995.
- 19 Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, Furue M. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. *Br J Dermatol* 132 : 159–160, 1995.
- 20 Osada A, Otake N, Furue M, Tamaki K. Cutaneous ciliated cyst on the sole of the foot. *Br J Dermatol* 132 : 488–490, 1995.
- 21 Kawamura T, Otake N, Takayama O, Furue M, Tamaki K. Balloon cell melanoma cells in metastatic lesions from pedunculated malignant melanoma. *J Dermatol* 22 : 527–529, 1995.
- 22 Otake N, Sou K, Tsukamoto K, Furue M, Tamaki K. Diffuse palmoplantar keratoderma associated with acrocyanosis and livedo reticularis. Two sporadic cases. *Acta Derm Venereol* 75 : 331, 1995.
- 23 Yasaka N, Furue M, Tamaki K. Histopathological evaluation of halo phenomenon in Spitz nevus. *Am J Dermatopathol* 17 : 484–486, 1995.
- 24 Kawamura T, Fukuda S, Otake N, Furue M, Tamaki K. Lichen planus-like contact dermatitis due to methacrylic acid esters. *Br J Dermatol* 134 : 358–360, 1996.
- 25 Shibagaki N, Otake N, Furue M. Spontaneous regression of congenital multiple median raphe cysts of the raphe scroti. *Br J Dermatol* 134 : 376–378, 1996.
- 26 Watanabe T, Tsuchida T, Furue M, Yoshinoya S. Annular erythema, dermatomyositis, and Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* 35 : 285–287, 1996.
- 27 Fujimoto M, Kikuchi K, Imakado S, Furue M. Photosensitive dermatitis induced by flutamide. *Br J Dermatol* 135 : 496–497, 1996.
- 28 Yasaka N, Otake N, Furue M, Tamaki K. Pseudoxanthomatous lesions with membranocystic changes of collagen fibers in an SLE patient receiving long-term steroid treatment. *Dermatology* 194 : 162–65, 1997.
- 29 Watanabe T, Sasaki T, Ogata F, Okochi H, Furue M. Sclerotic fibroma of tendon sheath.

- Dermatology 195 : 563-565, 1997.
- 30 Saeki H, Torii H, Ogata F, Furue M, Nakagawa H, Ishibashi Y. T-cell lymphoma with remarkable muscle involvement. Int J Dermatol 36 : 127-129, 1997.
- 31 Akiyama C, Osada A, Sou K, Yasaka N, Ohtake N, Furue M, Tamaki K. A case of dermatomyositis triggered by tegafur. Acta Derm Venereol 77 : 490, 1997.
- 32 Hattori N, Imakado S, Kikuchi K, Murakami T, Furue M. Papillary tubular adenoma with marked tubular vacuolization. J Dermatol 24 : 777-780, 1997.
- 33 Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Ulcerative porokeratosis. Dermatology 196 : 256-259, 1998.
- 34 Watanabe T, Murakami T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Eccrine poroma associated with Bowen's disease. Int J Dermatol 37 : 399-400, 1998.
- 35 Fujimoto M, Kikuchi K, Okochi H, Furue M. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans : a case report and review of the literature. Dermatology 196 : 422-424, 1998.
- 36 Watanabe T, Okochi H, Kikuchi K, Furue M. Fibromyxoma of the skin. J Dermatol 25 : 754-755, 1998.
- 37 Nakayama J, Koga T, Furue M. Long-term efficacy and adverse event of nifedipine sustained-release tablets for cyclosporin A-induced hypertension in patients with psoriasis. Eur J Dermatol 8 : 563-568, 1998.
- 38 Masuoka H, Kikuchi K, Takahashi S, Kakinuma T, Hayashi N, Furue M. Eosinophilic fasciitis associated with low-grade T-cell lymphoma. Br J Dermatol 139 : 928-930, 1998.
- 39 Nishie H, Imayama S, Furue M. Non-typoid Salmonella infection associated with 'rose spots'. Br J Dermatol 140 : 558-560, 1999.
- 40 Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M, Abe Y, Higuchi K, Kato K, Koga T, Furue M. Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism : improvement by diet control. Dermatology 198 : 164-166, 1999.
- 41 Kusaba A, Imayama S, Furue M. Delayed appearance of livedo reticularis in 3 cases with a cholesterol embolism. Arch Dermatol 135 : 725-726, 1999.
- 42 Rikihisa W, Kiryu H, Furue M. Multiple piloleiomyomas associated with solitary angioleiomyoma. Eur J Dermatol 9 : 309-310, 1999.
- 43 Uenotsuchi T, Imayama S, Furue M. Seasonally recurrent granuloma annulare on sun-exposed areas. Br J Dermatol 141 : 367, 1999.
- 44 Terao H, Kiryu H, Ohshima K, Kikuchi M, Furue M. Cutaneous CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma preceded by Hodgkin's disease. J Dermatol 27 : 170-173, 2000.
- 45 Abe Y, Muta K, Ohshima K, Yasumoto S, Shiratsuchi M, Saito R, Tsujita J, Shibata T, Furue M, Kikuchi M, Nishimura J, Nawata H. Subcutaneous panniculitis by Epstein-Barr

-
- virus-infected natural killer (NK) cell proliferation terminating in aggressive subcutaneous NK cell lymphoma. Am J Hematol 64 : 221-225, 2000.
- 46 Murakami Y, Shibata S, Koso S, Nagae S, Furue M. Delayed tissue necrosis associated with mitomycin-C administration. J Dermatol 27 : 413-415, 2000.
- 47 Murakami Y, Nagae S, Matsuishi E, Irie K, Furue M. A case of CD56 + cutaneous aleukaemic granulocytic sarcoma with myelodysplastic syndrome. Br J Dermatol 143 : 587-590, 2000.
- 48 Obata C, Murakami Y, Furue M, Kiryu H. Cutaneous angiomyolipoma. Dermatology 203 : 268-270, 2001.
- 49 Furue M, Kohda F, Duan H, Uchi H, Kato Y, Kiryu H, Koga T. Spontaneous regression of multiple seborrheic keratoses associated with nasal carcinoma. Clin Exp Dermatol 26 : 705-709, 2001.
- 50 Yoshida Y, Kiryu H, Furue M, Nakayama J, Matsuda T. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. J Dermatol 30 : 255-256, 2003.
- 51 Terao H, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Furue M. A case of nodular cutaneous lupus mucinosis. J Dermatol 30 : 341-343, 2003.
- 52 Yoshida Y, Urabe K, Mashino T, Duan H, Kiryu H, Masuda T, Koga T, Furue M. Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma. Dermatology 207 : 57-60, 2003.
- 53 Uenotsuchi T, Imafuku S, Nagata M, Kiryu H, Morita K, Koga T, Furue M. Cutaneous and lingual papules as a sign of beta 2 microglobulin-derived amyloidosis in a long-term hemodialysis patient. Eur J Dermatol 13 : 393-395, 2003.
- 54 Dainichi T, Nakahara T, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Tanaka M, Nawa Y, Furue M. A case of cutaneous paragonimiasis with pleural effusion. Int J Dermatol 42 : 699-702, 2003.
- 55 Dainichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, Noda K. Development of multiple paronychia and periungual granulation in patients treated with gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor. Dermatology 207 : 324-325, 2003.
- 56 Saigoh S, Tashiro A, Fujita S, Matsui M, Shibata S, Takeshita H, Duan H, Moroi Y, Urabe K, Koga T, Furue M. Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A. Dermatology 207 : 410-411, 2003.
- 57 Yoshida Y, Duan H, Nakayama J, Furue M. Lymphadenosis benigna cutis induced by iatrogenic contact dermatitis from dinitrochlorobenzene. Contact Dermatitis 49 : 165-166, 2003.
- 58 Hamada M, Urabe K, Moroi Y, Koga T, Takeishi M, Fujita M, Nakanishi Y, Furue M. A case of multifocal lupus vulgaris that preceded pulmonary tuberculosis in an immune compromised patient. J Dermatol 31 : 124-128, 2004.

- 59 Yoshida Y, Urabe K, Furue M, Nakayama J. A case of cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection successfully treated with a combination of minocycline hydrochloride and thermotherapy. *J Dermatol* 31 : 151–153, 2004.
- 60 Urabe K, Xia J, Masuda T, Moroi Y, Furue M, Matsumoto T. Pilomatrixoma-like changes in the epidermoid cysts of Gardner syndrome with an APC gene mutation. *J Dermatol* 31 : 255–257, 2004.
- 61 Yoshida Y, Nakayama J, Furue M, Matsuda T. Dermatomyositis with tuberculous fasciitis. *Eur J Dermatol* 14 : 123–124, 2004.
- 62 Hamada M, Yasumoto S, Furue M. A case of varicella-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. *J Dermatol* 31 : 477–479, 2004.
- 63 Yoshida S, Yoshikawa H, Yoshida A, Nakamura T, Noda Y, Gondoh H, Fukagawa S, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Ishibashi T. Bilateral epiretinal membranes in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 82 : 488–490, 2004.
- 64 Hamada M, Kiryu H, Ohta T, Furue M. Ciliated cyst of the vulva. *Eur J Dermatol* 14 : 347–349, 2004.
- 65 Uenotsuchi T, Imafuku S, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Large subcutaneous liposarcoma arising from the chest wall. *Eur J Dermatol* 15 : 43–45, 2005.
- 66 Arima H, Nagata M, Fujisaki K, Gushima M, Matsumura K, Fujii K, Tsuchihashi T, Hirakata H, Eguchi T, Moroi Y, Furue M, Yasui H, Tsuneyoshi M, Iida M. GRAFT infection of thoracic aorta due to group C beta-hemolytic streptococcus—a case report. *Angiology* 56 : 237–241, 2005.
- 67 Ohguri T, Imada H, Nomoto S, Yahara K, Hisaoka M, Hashimoto H, Tokura Y, Nakamura K, Shioyama Y, Honda H, Terashima H, Moroi Y, Furue M, Korogi Y. Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 : 1446–1453, 2005.
- 68 Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Koga T, Matsuda T, Furue M. Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 85 : 156–159, 2005.
- 69 Dainichi T, Takeshita H, Moroi Y, Urabe K, Yoshida M, Hisamatsu Y, Komai A, Duan H, Koga T, Hashimoto T, Furue M. Cicatricial pemphigoid with autoantibodies against the laminin 5 gamma 2 subunit. *Eur J Dermatol* 15 : 189–193, 2005.
- 70 Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Fukagawa S, Tsuji G, Matsuda T, Furue M. Cutaneous alternariosis with chronic granulomatous disease. *Eur J Dermatol* 15 : 406–408, 2005.
- 71 Takahara M, Imafuku S, Matsuda T, Uenotsuchi T, Matsumoto T, Padhye AA, Furue M. Concurrent double infections of the skin : phaeohyphomycosis and nocardiosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Am Acad Dermatol* 53 (5 Suppl 1) : S277–S280,

2005.

- 72 Hamada M, Kiryu H, Satoh E, Moroi Y, Urabe K, Furue M. A case of genital folliculosebaceous cystic hamartoma with an unique aggregated manifestation. *J Dermatol* 33 : 191–195, 2006.
- 73 Hamada M, Kayashima M, Morai Y, Masuda TC, Urabe K, Furue M. Pneumatosis cystoides intestinalis with systemic sclerosis, limited type resulting in a poor prognosis. *Am J Med Sci* 332 : 100–102, 2006.
- 74 Hamada M, Kayashima M, Uryu M, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Pressure cutaneous ulcer over a pacemaker successfully treated with left subcostal transplantation in an extremely thin patient. *J Dermatol* 33 : 567–570, 2006.
- 75 Hamada M, Toyoshima S, Duan H, Furue M. Pigmented cutaneous metastasis of mucinous carcinoma of the breast to the scalp mimicking malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 16 : 592–593, 2006.
- 76 Hachisuka J, Ichikawa M, Moroi Y, Urabe K, Furue M. A case of Carney complex. *Int J Dermatol* 45 : 1406–1407, 2006.
- 77 Imafuku S, Tashiro A, Furue M. Ciclosporin treatment of psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 156 : 1367–1369, 2007.
- 78 Fukiwake N, Moroi Y, Urabe K, Ishii N, Hashimoto T, Furue M. Detection of autoantibodies to desmoplakin in a patient with oral erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 17 : 238–241, 2007.
- 79 Imafuku S, Yoshimura D, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Systemic varicella zoster virus reinfection in a case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *J Dermatol* 34 : 387–389, 2007.
- 80 Dainichi T, Kobayashi C, Fujita S, Shiramizu K, Ishiko T, Kiryu H, Urabe K, Tsuneyoshi M, Furue M. Interdigital amelanotic spindle-cell melanoma mimicking an inflammatory process due to dermatophytosis. *J Dermatol* 34 : 716–719, 2007.
- 81 Imafuku S, Shibata S, Tashiro A, Furue M. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol* 157 : 1277–1279, 2007.
- 82 Okada J, Imafuku S, Tsujita J, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Case of adult T-cell leukemia/lymphoma manifesting marked purpura. *J Dermatol* 34 : 782–785, 2007.
- 83 Ohga S, Ichino K, Urabe K, Ishimura M, Takada H, Nishikomori R, Furue M, Hara T. Early-onset sarcoidosis mimicking refractory cutaneous histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50 : 723–726, 2008.
- 84 Tashiro A, Imafuku S, Furue M. Traumatic neuroma of the lower lip with intraepithelial nerve fibers. *J Cutan Pathol* 35 : 320–323, 2008.
- 85 Imafuku S, Hosokawa C, Moroi Y, Furue M. Kasabach–merritt syndrome associated with

- angiosarcoma of the scalp successfully treated with chemoradiotherapy. *Acta Derm Venereol* 88 : 193–194, 2008.
- 86 Dainichi T, Honma Y, Hashimoto T, Furue M. Clavus detected incidentally by positron emission tomography with computed tomography. *J Dermatol* 35 : 242–243, 2008.
- 87 Dainichi T, Moroi Y, Urabe K, Hashimoto T, Furue M. Vitiligo onset removes congenital nevocellular nevus cells. *J Dermatol Sci* 51 : 66–69, 2008.
- 88 Okada J, Moroi Y, Tsujita J, Takahara M, Urabe K, Kiryu H, Furue M. Hair follicle nevus – A dermoscopic approach. *Eur J Dermatol* 18 : 185–187, 2008.
- 89 Takahara M, Ichikawa R, Oda Y, Uchi H, Takeuchi S, Moroi Y, Kiryu H, Furue M. Desmoplastic fibroblastoma : a case presenting as a protruding nodule in the dermis. *J Cutan Pathol* 35(Suppl 1) : 70–73, 2008.
- 90 Imafuku S, Tashiro A, Furue M, Nakayama J. Cutis marmorata telangiectatica congenita manifesting as port-wine stain at birth. *J Dermatol* 35 : 471–472, 2008.
- 91 Imada K, Dainichi T, Yokomizo A, Tsunoda T, Song YH, Nagasaki A, Sawamura D, Nishie W, Shimizu H, Fukagawa S, Urabe K, Furue M, Hashimoto T, Naito S. Birt-Hogg-Dubé syndrome with clear-cell and oncocytic renal tumour and trichoblastoma associated with a novel FLCN mutation. *Br J Dermatol*. 2009 ; 160 : 1350–1353.
- 92 Torisu-Itakura H, Itakura E, Horiuchi R, Matsumura M, Kiryu H, Takeshita T, Ohjimi Y, Furue M. Cutaneous ciliated cyst on the leg in a woman of menopausal age. *Acta Derm Venereol*. 2009 ; 89 : 323–324.
- 93 Liu D, Cao F, Yan X, Chen X, Chen Y, Tu Y, Furue M. Retinoic acid syndrome in a patient with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2009 ; 19(6) : 632–634.
- 94 Takahara M, Tsuji G, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T, Kohno K, Kamezaki K, Nagafuji K, Takeuchi S, Moroi Y, Furue M. Mucous membrane pemphigoid with antibodies to the beta (3) subunit of Laminin 332 in a patient with acute myeloblastic leukemia and graft-versus-host disease. *Dermatology*. 2009 ; 219 : 361–364.
- 95 Nakamura A, Dainichi T, Tomoeda H, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Uenotsuchi T. Phototherapy for mycosis fungoides in a patient with coincident systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2010 ; 62 : 1073–1074.
- 96 Hachisuka J, Yunotani S, Shidahara S, Moroi Y, Furue M. Effect of adapalene on cetuximab-induced painful periungual inflammation. *J Am Acad Dermatol*. 2011 ; 64(2) : e20–e21.
- 97 Shibata S, Imafuku S, Tashiro A, Gondo CH, Toyoshima S, Furue M. Leiomyoma of the male nipple. *J Dermatol*. 2011 ; 38(7) : 727–729.
- 98 Yamamura K, Takahara M, Masunaga K, Sawabe T, Kitano M, Mashino T, Furue M. Subcutaneous calcification of the lower legs in a patient with mixed connective tissue

-
- disease. J Dermatol. 2011 ; 38(8) : 791-793.
- 99 Dainichi T, Hirakawa Y, Ishii N, Ohyama B, Kohda F, Takahara M, Moroi Y, Furue M, Yasumoto S, Hashimoto T. Mucous membrane pemphigoid with autoantibodies to all the laminin 332 subunits and fatal outcome resulting from liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011 ; 64(6) : 1199-1200.
- 100 Hachisuka J, Doi K, Moroi Y, Furue M. Successful treatment of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced periungual inflammation with adapalene. Case Rep Dermatol. 2011 ; 3(2) : 130-136.
- 101 Masunaga K, Toyoda M, Kokuba H, Takahara M, Ohyama B, Hashimoto T, Furue M. Mucous membrane pemphigoid with antibodies to the β 3 subunit of laminin 332. J Dermatol. 2011 ; 38(11) : 1082-1084.
- 102 Kato S, Takahara M, Shono A, Moroi Y, Furue M. Generalized lichenoid dermatosis as a tumor-associated dermadrome in a patient with inoperable esophageal cancer. Eur J Dermatol. 2011 ; 21(4) : 601-602.
- 103 Nakano M, Takeshita H, Hayashida S, Takahara M, Shimokama T, Kinjo M, Kiryu H, Furue M. Granulomatous reaction at the site of healed herpes zoster in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. J Dermatol. 2012 Apr ; 39(4) : 407-409.
- 104 Yoshimura E, Kido M, Takahara M, Urabe K, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Late onset suppurative lymphadenopathy induced by bacillus Calmette-Gue^rrin (BCG) vaccination. J Dermatol. 2011 ; 38(9) : 933-935.
- 105 Mizote Y, Nakahara T, Mitoma C, Nakao M, Mitoma H, Moroi Y, Furue M. Differential effect of etanercept on cutaneous and joint lesions in psoriatic arthritis. J Dermatol. 2012 Mar ; 39(3) : 284-285.
- 106 Sugiyama A, Takeuchi S, Fukagawa S, Moroi Y, Yoshimoto G, Miyamoto T, Akashi K, Furue M. Case of insulin edema occurring during intensive insulin therapy after bone marrow transplantation. J Dermatol. 2012 Feb ; 39(2) : 172-175.
- 107 Saito T, Uenotsuchi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Delayed systemic toxicity and extensive cutaneous necrosis due to suicidal injection of organophosphate pesticide. J Dermatol. 2012 May ; 39(5) : 499-500
- 108 Kuba Y, Terao H, Takahara M, Kiryu H, Furue M. Case of proximal calciphylaxis with protein S deficiency, successfully treated with multimodality therapy. J Dermatol. 2012 Jul ; 39(7) : 657-659.
- 109 Ito T, Yoshida Y, Furue M, Yamamoto O. Multiple congenital comedones, hearing impairment and intellectual disability : a new syndromic association? Eur J Dermatol. Eur J Dermatol. 2012 Nov-Dec ; 22(6) : 807-808.
- 110 Kurihara Y, Inoue H, Kiryu H, Furue M. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid

- hyperplasia with eosinophilia) in zosteriform distribution. Indian J Dermatol. 2012 Sep ; 57 (5) : 401-403.
- 111 Chiba T, Yasukochi Y, Moroi Y, Furue M. A Case of Sparganosis mansoni in the Thigh : Serological Validation of Cure Following Surgery. Iran J Parasitol. 2012 ; 7(3) : 103-106.
- 112 Saito T, Uchi H, Moroi Y, Kiryu H, Furue M. Subungual Bowen disease revealed by longitudinal melanonychia. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov ; 67(5) : e240-e241.
- 113 Ito T, Yoshida Y, Furue M, Yamamoto O. Dermoscopic features of reticulated acanthoma (superficial epithelioma) with sebaceous differentiation. Eur J Dermatol. 2012 ; 22 (5) : 704-706.
- 114 Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrheic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. Eur J Dermatol. 2012 ; 22(5) : 687-688.
- 115 Kudo K, Nakahara T, Hachisuka J, Masuda T, Miake S, Moroi Y, Kiryu H, Furue M. Congenital benign mesenchymoma on the palm. Eur J Dermatol. 2012 ; 22(2) : 256-257.
- 116 Chiba T, Takahara M, Nakahara T, Fukagawa S, Takei K, Shono A, Kiryu H, Moroi Y, Furue M. Cutaneous sarcoidosis clinically mimicking necrobiosis lipoidica in a patient with systemic sarcoidosis. Ann Dermatol. 2012 ; 24(1) : 74-76.
- 117 Hachisuka J, Doi K, Furue M. Combination cryosurgery with hyperthermia in the management of skin metastasis from breast cancer : A case report. Int J Surg Case Rep. 2012 ; 3(2) : 68-69.
- 118 Kurihara Y, Inoue H, Kiryu H, Furue M. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) in zosteriform distribution. Indian J Dermatol. 2012 Sep ; 57 (5) : 401-403.
- 119 Ito-Miyazaki R, Uchi H, Chiba T, Moroi Y, Kiryu H, Furue M. Large pedunculated angiomyofibroblastoma of the vulva. Eur J Dermatol. 2013 Jul-Aug ; 23(4) : 520-522.
- 120 Ito T, Yoshida Y, Adachi K, Furue M, Yamamoto O. Disseminated skin lesions of IgG4-related disease. Eur J Dermatol. 2013 Jul-Aug ; 23(4) : 519-520.
- 121 Mitamura Y, Takahara M, Ito T, Nakano M, Moroi Y, Furue M. Antiphospholipid syndrome complicated by unilateral pleural effusion. Case Rep Dermatol. 2013 Jul 25 ; 5(2) : 198-202.
- 122 Ichikawa R, Furue M. Successful treatment of scrotal angiokeratomas (Fordyce type) with small-spot narrow-band intense pulsed light. Dermatol Surg. 2013 Oct ; 39(10) : 1547-1548.
- 123 Ito T, Yoshida Y, Goto H, Yamada N, Furue M, Yamamoto O. Unique dermoscopic findings of penile Mondor's disease. Eur J Dermatol. 2013 May-Jun ; 23(3) : 422-423.
- 124 Chiba T, Tsuji G, Mitoma H, Takahara M, Moroi Y, Miyamoto T, Furue M. Acquired haemophilia treated successfully with rituximab in a patient with pemphigus vulgaris. Haemophilia. 2013 Mar ; 19(2) : e98-e99.

-
- 125 Mitoma C, Takahara M, Takeshita T, Kiryu H, Moroi Y, Furue M. White fibrous papulosis on the trunk and upper arms. *Int J Dermatol*. 2013 Mar ; 52(3) : 337-338.
- 126 Ito T, Yoshida Y, Yamada N, Furue M, Yamamoto O. Dermoscopy of peristomal polyps and metastasis of colon cancer. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jan ; 94(1) : 96-97.
- 127 Mitamura Y, Nakahara T, Furue M. Clear cell hidradenocarcinoma mimicking pyogenic granuloma after repeated surgical excision. *Dermatol Surg*. 2014 Feb ; 40(2) : 211-212.
- 128 Yasukochi Y, Takenaka K, Yurino A, Kurihara Y, Miake S, Uchi H, Takeuchi S, Kohda F, Moroi Y, Okano S, Yamamoto H, Furue M. Atopic dermatitis with CD30-positive anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2014 Jan-Feb ; 24(1) : 132-133.
- 129 Higuchi M, Shibata-Kikuchi S, Ito T, Gondo C, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Marked melanocyte colonization of pigmented Sister Mary Joseph's nodule from intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Dermatol*. 2014 Jan-Feb ; 24(1) : 125-126.
- 130 Ito T, Nakahara T, Takeuchi S, Uchi H, Takahara M, Moroi Y, Furue M. Four cases of successfully treated chronic expanding soft tissue hematoma. *Ann Dermatol*. 2014 Feb ; 26(1) : 107-110.
- 131 Ito T, Itoh E, Koda-Maeda A, Kiryu H, Yamada Y, Yamashita T, Oda Y, Furue M. Lipoblastomatosis on the sole showing spontaneous regression. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun ; 24(3) : 399-401.
- 132 Inatomi Y, Ito T, Nagae K, Yamada Y, Kiyomatsu M, Nakano-Nakamura M, Uchi H, Oda Y, Furue M. Hybrid perineurioma-neurofibroma in a patient with neurofibromatosis type 1, clinically mimicking malignant peripheral nerve sheath tumor. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun ; 24(3) : 412-413.
- 133 Nakahara T, Kido-Nakahara M, Itoh E, Furue M. Late-onset self-healing Langerhans cell histiocytosis in a patient with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2014 May ; 41(5) : 450-451.
- 134 Chiba T, Hayashi F, Shinmura M, Kiyomatsu M, Tatematsu S, Nakao M, Furue M. Yellow urticaria in a patient with hepatic cirrhosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Jun ; 149(3) : 381-382.
- 135 Kaku Y, Ito T, Kudo K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Moroi Y, Furue M. Generalized fixed drug eruption induced by tranexamic acid. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun ; 24(3) : 408-409.
- 136 Mitamura Y, Ito T, Nakano-Nakamura M, Uchi H, Furue M. S100A6 and c-Kit-Positive Spindle Cell Melanoma of the Dorsal Foot. *Case Rep Dermatol*. 2014 May 16 ; 6(2) : 140-144.
- 137 Kido-Nakahara M, Nakahara T, Miki M, Igarashi H, Ito T, Furue M. Necrolytic migratory erythema associated with alteration from predominantly gastrin-secreting to predominantly glucagon-secreting pancreatic neuroendocrine tumor. *Eur J Dermatol*. 2014 Nov-Dec ; 24(6) : 702-703.

- 138 Ito T, Wada M, Kuma Y, Kido-Nakahara M, Yamada Y, Okano S, Oda Y, Furue M. Pigmented Bowen's disease with prominent amyloid deposition on the eyelid. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014 Nov-Dec ; 80(6) : 558-560.
- 139 Ito T, Yoshida Y, Furue M, Yamamoto O. Dermoscopic features of polypoid epidermal cyst. Australas J Dermatol. 2014 May ; 55(2) : e19-e20.
- 140 Kaku Y, Ito T, Wada M, Nozaki Y, Kido-Nakahara M, Furue M. Tonic water-induced generalized bullous fixed eruption. Acta Derm Venereol. 2015 Apr ; 95(4) : 505-506.
- 141 Ito T, Yoshida Y, Furue M, Yamamoto O. Poroma with sebaceous differentiation : dermoscopy for the diagnosis of skin tumor with sebaceous differentiation. Indian J Dermatol. 2015 Jan-Feb ; 60(1) : 85-87.
- 142 Itoh E, Nakahara T, Furue M. Injury-induced acquired dermal melanocytosis arising on an operation scar. J Dermatol. 2015 Apr ; 42(4) : 434-435.
- 143 Nagae K, Uchi H, Ito T, Moroi Y, Oda Y, Furue M. Osteomalacia induced by a phosphaturic mesenchymal tumor secreting fibroblast growth factor 23. Eur J Dermatol. 2015 Apr ; 25(2) : 199-200.
- 144 Yasukochi Y, Nakahara T, Koike A, Ichikawa R, Koga T, Furue M. Radiation-induced skin ulcer and rib fractures following percutaneous coronary intervention (PCI) : A case of right back skin ulcer and adjacent rib fractures after single PCI. J Dermatol. 2015 May ; 42(5) : 508-510.
- 145 Murata M, Ito T, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nishida R, Takei K, Takahara M, Uchi H, Nishimura K, Masuda M, Furue M. Disseminated protothecosis manifesting with multiple, rapidly-progressing skin ulcers : successful treatment with amphotericin B. Eur J Dermatol. 2015 Apr ; 25(2) : 208-209.
- 146 Nakahara T, Yamada Y, Itoh E, Kido-Nakahara M, Oda Y, Kiryu H, Furue M. Case of ossifying epithelioid hemangioendothelioma on the forearm. J Dermatol. 2015 Aug ; 42(8) : 841-842.
- 147 Kozono K, Nakahara T, Kikuchi S, Itoh E, Kido-Nakahara M, Furue M. Pyoderma gangrenosum with increased levels of serum cytokines. J Dermatol. 2015 Dec ; 42(12) : 1186-1188.
- 148 Mitoma C, Takahara M, Furue M. Severe Granulomatous Rosacea in a Boy Successfully Treated with Topical Azelaic Acid. Indian J Dermatol. 2015 May-Jun ; 60(3) : 323.
- 149 Ito T, Yoshida Y, Goto H, Furue M, Yamamoto O. Linear and Whorled Nevvoid Hypermelanosis With Tetralogy of Fallot. Indian J Dermatol. 2015 May-Jun ; 60(3) : 325.
- 150 Fuyuno Y, Mitoma C, Ito S, Uchi H, Okura M, Yamashita T, Furue M. Verruciform xanthoma developing in eroded skin of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Eur J Dermatol. 2015 Sep-Oct ; 25(5) : 509-510.

-
- 151 Ito T, Uchi H, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Onychopapilloma manifesting longitudinal melanonychia: A mimic of subungual malignancy. *J Dermatol*. 2015 Dec; 42(12) : 1199–1201.
- 152 Kuma Y, Ito T, Nagae K, Mizote Y, Nakahara T, Uchi H, Yamada Y, Okura M, Oda Y, Yamashita T, Furue M. Two Cases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Immunosuppressed Patients with Chronic Human Papillomavirus Infection. *Case Rep Dermatol*. 2015 Jul 25 ; 7(2) : 178–182.
- 153 Okano S, Takahara M, Tanaka M, Nakahara T, Suzuki H, Fujii H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Furue M. Cutaneous epithelioid angiomatic nodule in a patient with a history of multiple pyogenic granulomas. *Eur J Dermatol*. 2015 May–Jun ; 25(3) : 268–269.
- 154 Wada N, Takamatsu H, Maehara E, Harada K, Uchi H, Urabe K, Furue M. Case of cutaneous mucinosis with HIV infection. *J Dermatol*. 2016 Jul ; 43(7) : 833–834.
- 155 Akahoshi-Ikeda M, Yoshizawa S, Motoshita J, Furue M, Takeuchi S. A Case of Pyoderma Gangrenosum in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Abatacept. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23 ; 96(6) : 822–823.
- 156 Wada N, Ito T, Uchi H, Nakahara T, Tsuji G, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor : A new case from Japan. *J Dermatol*. 2016 Aug ; 43(8) : 934–936.
- 157 Takamatsu D, Shiota M, Sugimoto M, Uozumi T, Uchi H, Takeuchi A, Takahashi R, Tatsugami K, Yokomizo A, Oda Y, Furue M, Eto M. A case report of primary malignant melanoma of male urethra with distinct appearance in multiple regions. *Int Cancer Conf J*. 2016 May 6 ; 5(4) : 174–177.
- 158 Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol*. 2016 Nov ; 43(11) : 1362–1364.
- 159 Ijichi A, Mitoma C, Yasukochi Y, Uchi H, Furue M. Vulvar verruciform xanthoma developing in acquired lymphangioma circumscriptum. *J Dermatol*. 2017 May ; 44(5) : 604–605.
- 160 Eto A, Nakamura M, Ito S, Tanaka M, Furue M. An outbreak of pubic louse infestation on the scalp hair of elderly women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb ; 31(2) : e79–e80.
- 161 Tsuji G, Takei K, Takahara M, Matsuda T, Nakahara T, Furue M, Uchi H. Cutaneous Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum complex infection in immunocompromised patients : A report of two cases. *J Dermatol*. 2017 Sep ; 44 (9) : 1067–1068.
- 162 Ichiki T, Jinnai S, Nakagawa R, Kohda F, Furue M. Case of widespread fat necrosis that was caused by severe pancreatitis and histologically resembled pancreatic panniculitis. *J Dermatol*. 2017 Aug ; 44(8) : 979–981.

- 163 Tsuji G, Matsuda T, Shigyo A, Matsuda T, Furue M. Primary cutaneous cryptococcosis successfully managed by surgical debridement and liposomal amphotericin B/flucytosine therapy. *Eur J Dermatol.* 2017 Feb 1 ; 27(1) : 96-97.
- 164 Tsuji G, Takei K, Takahara M, Matsuda T, Nakahara T, Anzawa K, Mochizuki T, Furue M, Uchi H. Simultaneous onset of sporotrichosis in mother and daughter. *J Dermatol.* 2017 Sep ; 44(9) : 1068-1069.
- 165 Itoh E, Nakahara T, Furumura M, Furue M, Shimomura Y. Case of autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2017 Oct ; 44(10) : 1185-1186.
- 166 Mitamura Y, Azuma S, Matsumoto D, Takada-Watanabe A, Takemoto M, Yokote K, Motoshita J, Oda Y, Furue M, Takeuchi S. Case of sarcomatoid carcinoma occurring in a patient with Werner syndrome. *J Dermatol.* 2016 Nov ; 43(11) : 1362-1364.
- 167 Kitajima K, Ashida K, Wada N, Suetsugu R, Takeichi Y, Sakamoto S, Uchi H, Matsushima T, Shiratsuchi M, Ohnaka K, Furue M, Nomura M. Isolated ACTH deficiency probably induced by autoimmune-related mechanism evoked with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 May 1 ; 47(5) : 463-466.
- 168 Wada N, Uchi H, Furue M. Case of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome induced by nivolumab in a patient with advanced malignant melanoma. *J Dermatol.* 2017 Aug ; 44(8) : e196-e197.
- 169 Maehara E, Mitoma C, Tsuji G, Ito T, Uchi H, Oda Y, Furue M. Breast angiosarcoma without radiation history, putatively associated with subclinical lymphedema : A case report and review of the Japanese literature. *J Dermatol.* 2017 Oct ; 44(10) : e266-e267.
- 170 Wada N, Uchi H, Furue M. Bullous pemphigoid induced by pembrolizumab in a patient with advanced melanoma expressing collagen XVII. *J Dermatol.* 2017 Oct ; 44(10) : e240-e241.
- 171 Sakoda T, Kanamitsu Y, Mori Y, Sasaki K, Yonemitsu E, Nagae K, Yoshimoto G, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Miyamoto T, Furue M, Iwasaki H, Akashi K. Recurrent Subcutaneous Sweet's Disease in a Myelofibrosis Patient Treated with Ruxolitinib before Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Intern Med.* 2017 Sep 15 ; 56(18) : 2481-2485.
- 172 Take N, Mitoma C, Furue M. Necrobiosis lipoidica with mucin deposition in a patient with autoimmune thyroiditis. *J Dermatol.* 2018 Jul ; 45(7) : e193-e194.
- 173 Wada N, Uchi H, Furue M. Case of deep vein thrombosis in a patient with advanced malignant melanoma treated with dabrafenib and trametinib. *J Dermatol.* 2018 Jul ; 45(7) : e173-e174.
- 174 Kawahara S, Mitoma C, Murai M, Furue M. Acquired perforating collagenosis in a non-diabetic patient with advanced prostate carcinoma : A review of perforating dermatosis associated with malignancy. *J Dermatol.* 2018 Aug ; 45(8) : e219-e220.
- 175 Akamine S, Sagata N, Sakai Y, Kato TA, Nakahara T, Matsushita Y, Togao O, Hiwatashi A,

-
- Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T, Sawa A, Kano S, Furue M, Kanba S, Shaw CA, Ohga S. Early-onset epileptic encephalopathy and severe developmental delay in an association with de novo double mutations in NF1 and MAGEL2. *Epilepsia Open*. 2017 Nov 23 ; 3(1) : 81-85.
- 176 Yano S, Ashida K, Nagata H, Ohe K, Wada N, Takeichi Y, Hanada Y, Ibayashi Y, Wang L, Sakamoto S, Sakamoto R, Uchi H, Shiratsuchi M, Furue M, Nomura M, Ogawa Y. Nivolumab-induced thyroid dysfunction lacking antithyroid antibody is frequently evoked in Japanese patients with malignant melanoma. *BMC Endocr Disord*. 2018 Jun 8 ; 18(1) : 36.
- 177 Take N, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M. Three cases of adult-onset atopic dermatitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Allergol Int*. 2018 Oct ; 67(4) : 529-531.
- 178 Ichiki T, Wada M, Yasukouchi Y, Nakahara T, Mitoma C, Uchi H, Nishizaki A, Mukai Y, Furue M. Crystallization granuloma by nifekalant hydrochloride infusion. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jul ; 18(7) : 1133-1134.
- 179 Miake S, Nakahara T, Kudo K, Furue M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the rib. *Eur J Dermatol*. 2019 Aug 1 ; 29(4) : 442-443.
- 180 Eto A, Nakao M, Furue M. Three cases of palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast. *J Dermatol*. 2019 Jan ; 46(1) : e29-e30.
- 181 Nakahara T, Konishi S, Yasukochi Y, Esaki H, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Furue M. Thrombocytopenia in a psoriatic patient sequentially treated with adalimumab, secukinumab and ustekinumab. *J Dermatol*. 2019 May ; 46(5) : e157-e158.
- 182 Kimura N, Takeshita H, Kai T, Inoue Y, Furue M. Schnitzler's syndrome : A female elderly case presenting intractable non-pruritic febrile urticarial rush. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar ; 38(1) : 64-66.
- 183 Kudo K, Masuda A, Mizobe T, Kihara J, Onoyama S, Furuno K, Furue M. Bullous artificial dermatitis due to aerosol sprays masquerading as fixed drug eruption. *J Dermatol*. 2019 Jun ; 46(6) : e222-e224.
- 184 Sakaguchi C, Yano S, Ashida K, Wada N, Ohe K, Nagata H, Matsuda Y, Sakamoto S, Sakamoto R, Ohnaka K, Uchi H, Furue M, Nomura M, Ogawa Y. A Case of Acute Exacerbation of Chronic Adrenal Insufficiency Due to Ipilimumab Treatment for Advanced Melanoma. *Am J Case Rep*. 2019 Jan 25 ; 20 : 106-110.
- 185 Satake M, Kudo K, Sasaki T, Furue M, Kubo A. Case of Conradi-Hünermann- Happel syndrome due to a nonsense mutation of c.245G > A (p.W82*). *J Dermatol*. 2019 Aug ; 46(8) : e296-e298.
- 186 Sasaki Y, Uchi H, Furue M, Matsunaga K. Post-inflammatory depigmentation caused by Basic Blue 75. *Contact Dermatitis*. 2019 Aug ; 81(2) : 141-143.

- 187 Sakaguchi C, Ashida K, Yano S, Ohe K, Wada N, Hasuzawa N, Matsuda Y, Sakamoto S, Sakamoto R, Uchi H, Furue M, Nomura M, Ogawa Y. A case of nivolumab-induced acute-onset type 1 diabetes mellitus in melanoma. *Curr Oncol.* 2019 Feb; 26(1) : e115-e118.
- 188 Kurihara Y, Furue M. Occult Basal Cell Carcinoma Arising in Seborrheic Keratosis. *Case Rep Dermatol.* 2019 Feb 14 ; 11(1) : 48-51.
- 189 Kurihara Y, Nakano K, Eto A, Furue M. Successful treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with apremilast. *J Dermatol.* 2019 Oct ; 46(10) : e370-e371.
- 190 Kurihara Y, Furue M. Gluteal hidradenitis suppurativa presenting pemphigus-like findings : case report. *BMC Dermatol.* 2019 Jul 23 ; 19(1) : 11.
- 191 Yano-Takamori A, Tsuji G, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M. A Case of Atrophic Dermatofibroma Overexpressing Matrix Metalloproteinase-1. *Case Rep Dermatol.* 2019 Oct 1 ; 11(3) : 264-267.
- 192 Koito R, Kohda F, Dugu L, Suenaga A, Ichiki T, Furue M. Scrotal angiomyxoma. *Australas J Dermatol.* 2020 Feb ; 61(1) : 78-79.
- 193 Yamasaki R, Yonekawa T, Inamizu S, Shinoda K, Ochi H, Matsushita T, Isobe N, Tsuji G, Sadashima S, Kuma Y, Oda Y, Iwaki T, Furue M, Kira JI. A case of overlapping adult-onset linear scleroderma and Parry-Romberg syndrome presenting with widespread ipsilateral neurogenic involvement. *Neuropathology.* 2020 Feb ; 40(1) : 109-115.
- 194 Satake M, Kudo K, Masuda A, Onoyama S, Furuno K, Furue M. Drug-induced hypersensitivity syndrome by i.v. immunoglobulin administration for Kawasaki disease. *J Dermatol.* 2020 Mar ; 47(3) : e74-e75.

In press

Eto A, Nakahara T, Furue M. Repeated infliximab injection may shift delayed infusion reactions to acute infusion reactions in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2020 Oct 18. doi : 10.1111/1346-8138.15652. Epub ahead of print. PMID : 33073412.

Sato S, Nakahara M, Kato K, Moriyama T, Utsumi S, Sasaki K, Shima T, Miyoshi H, Yamamoto H, Furue M. Plasmablastic lymphoma occurring in the vicinity of enterocutaneous fistula in Crohn's disease. *J Dermatol.* 2020 Sep 4. doi : 10.1111/1346-8138.15600. Epub ahead of print. PMID : 32885864.

7. 英文総説

- 1 Processes in cutaneous epidermal differentiation, Edited by Bernstein IA, Hirone T, Expression of basement membrane zone antigens by transplantable acantholytic squamous cell carcinoma. Furue M, Shimozuma M, Ishibashi Y. 301–312, Praeger Publishers, 1987
- 2 Furue M, Katz SI. Molecules on activated human T-cells. Am J Dermatopathol 10 : 349–355, 1988.
- 3 A Color Atlas of Dermatoimmunopathology, Edited by Ueki H, Yaoita H, Epidermolysis bullosa acquisita, Furue M, 72–73, Wolfe Medical Publications Ltd., 1989
- 4 A Color Atlas of Dermatoimmunopathology, Edited by Ueki H, Yaoita H, Paget's disease, Furue M, 126–127, Wolfe Medical Publications Ltd., 1989
- 5 Furue M. Atopic dermatitis-immunological abnormality and its background. J Dermatol Sci 7 : 159–168, 1994.
- 6 Dendritic cells in fundamental and clinical immunology, Edited by Banchereau J and Schmitt D. Expression of CD44 antigen by Langerhans cells and Thy-1 + dendritic epidermal cell – ontogenetic variation and its role in migration. Osada A, Saitoh A, Yasaka N, Furue M, Tamaki K. 117–119, Plenum Press, New York, 1995.
- 7 Current Advances in Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Edited by Keisuke Shinomiya, ICAM-1 and B7 expression in Langerhans cells – Differential modulation by Th1 and Th2 cytokines-. Furue M, Chang CH, Osada A, Kawamura T, Tamaki K, Churchill Livingstone, 55–62, 1996
- 8 Uchi H, Terao H, Koga T, Furue M. Cytokines and chemokines in the epidermis. J Dermatol Sci 24 Suppl 1 : S29–S38, 2000.
- 9 Histamine research in the new millenium, Edited by Watanabe T, Timmerman H, Yanai K, Histamine and skin allergic diseases. Koga T, Kohda F, Furue M. Elsevier Science BV (Amsterdam), 345–347, 2001
- 10 Koga T, Matsuda T, Matsumoto T, Furue M. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. Am J Clin Dermatol 4 : 537–543, 2003.
- 11 Furue M. Photosensitive drug eruption induced by efavirenz in a patient with HIV infection. Intern Med 43 : 533, 2004.
- 12 Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T, Kuwabara M, Study Group for Yusho. Overview of Yusho. J Dermatol Sci 1 : S3–S10, 2005.
- 13 Fungal immunology, Immune surveillance against *Sporothrix schenckii* infection, Uenotsuchi T, Matsuda T, Furue M, Koga T. 453–458, 2005.

- 14 Nakahara T, Moroi Y, Uchi H, Furue M. Differential role of MAPK signaling in human dendritic cell maturation and Th1/Th2 engagement. *J Dermatol Sci* 42 : 1-11, 2006
- 15 Taïeb A, Hanifin J, Cooper K, Bos JD, Imokawa G, David TJ, Ring J, Gelmetti C, Kapp A, Furue M, de Prost Y, Darsow U, Werfel T, Atherton D, Oranje AP. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15-17, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 117 : 378-390, 2006.
- 16 Furue M, Uchi H, Moroi Y, Ogawa S, Nakahara T, Urabe K. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. *Dermatol Ther* 19 : 118-126, 2006.
- 17 Miyachi Y, Katayama I, Furue M. Suplatast/tacrolimus combination therapy for refractory facial erythema in adult patients with atopic dermatitis : a meta-analysis study. *Allergol Int* 56 : 269-275, 2007.
- 18 Takeuchi S, Furue M. Dendritic cells : ontogeny. *Allergol Int* 56 : 215-223, 2007.
- 19 Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling : the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis. *Dermatol Ther Suppl* 1 : S31-S38, 2007
- 20 Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M. *Acne Study Group*. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 35 : 255-260, 2008.
- 21 Hayashi N, Suh DH, Akamatsu H, Kawashima M. *Acne Study Group*. Evaluation of the newly established acne severity classification among Japanese and Korean dermatologists. *J Dermatol* 35 : 261-263, 2008.
- 22 Persistent organic pollutants (POPS) Research in Asia. Edited by Masatoshi Morita, Forty-year follow up of clinical features and blood levels of pentachlorobenzofuran (PeCDF) in Yusho Patients. Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Akahane M, Shibata S, Furue M, 393-399, 2008 (Proceedings)
- 23 Persistent organic pollutants (POPS) Research in Asia. Edited by Masatoshi Morita, Dioxins and pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. Tsukimori K, Tokunaga S, Wake N, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, 421-424, 2008 (Proceedings)
- 24 Persistent organic pollutants (POPS) Research in Asia. Edited by Masatoshi Morita, Clinical Aspects of Yusho. Uchi H, Shibata S, Fukiwake N, Nakayama J, Furue M, 425-430, 2008 (Proceedings)
- 25 Furue M, Takeuchi S. Topical tacrolimus as treatment of atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2009 : 2, 161-166.
- 26 Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, Sasaki R, Suto H, Takehara K. Guidelines for management of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009;36:563-577.
- 27 Furue M, Chiba T, Takeuchi S. Current status of atopic dermatitis in Japan. *Asia Pac Allergy*. 2011 ; 1(2) : 64-72.

-
- 28 Furue M. Epithelial tumor, invasion and stroma. *Ann Dermatol*. 2011 ; 23(2) : 125–131.
- 29 Chiba T, Uchi H, Yasukawa F, Furue M. Role of the arylhydrocarbon receptor in lung disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 ; 155 Suppl 1 : 129–134.
- 30 Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. *J Allergy (Cairo)*. 2012 ; 2012 : 372384.
- 31 Takeuchi S, Esaki H, Furue M. Epidemiology of atopic dermatitis in Japan. *J Dermatol*. 2014 Mar ; 41(3) : 200–204.
- 32 Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res*. 2014 Nov ; 306(9) : 769–779.
- 33 Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A, Furue M. Yusho and its latest findings—A review in studies conducted by the Yusho Group. *Environ Int*. 2015 Sep ; 82 : 41–48.
- 34 Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S, Uchi H. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015 Nov ; 80(2) : 83–88.
- 35 Furue M, Kadono T. New therapies for controlling atopic itch. *J Dermatol*. 2015 Sep ; 42 (9) : 847–850.
- 36 Furue M, Kadono T. New aspects of the clinicopathological features and treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol*. 2015 Oct ; 42(10) : 941–944.
- 37 Furue M, Kadono T. Bullous pemphigoid : What's ahead? *J Dermatol*. 2016 Mar ; 43(3) : 237–240.
- 38 Furue M, Kadono T. Psoriasis : Behind the scenes. *J Dermatol*. 2016 Jan ; 43(1) : 4–8.
- 39 Furue M, Kadono T. Melanoma therapy : Check the checkpoints. *J Dermatol*. 2016 Feb ; 43 (2) : 121–124.
- 40 Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb ; 37(1) : 113–122.
- 41 Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis : immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017 Jul ; 66(3) : 398–403.
- 42 Furue M, Kadono T. Pemphigus, a pathomechanism of acantholysis. *Australas J Dermatol*. 2017 Aug ; 58(3) : 171–173.
- 43 Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, Nakahara T, Tsuji G. Antioxidants for Healthy Skin : The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2. *Nutrients*. 2017 Mar 3 ; 9(3) : 223.
- 44 Furue M, Mitoma C, Mitoma H, Tsuji G, Chiba T, Nakahara T, Uchi H, Kadono T. Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunol*

- Res. 2017 Aug ; 65(4) : 790-797.
- 45 Furue M, Kadono T. "Inflammatory skin march" in atopic dermatitis and psoriasis. Inflamm Res. 2017 Oct ; 66(10) : 833-842.
- 46 Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. Allergy. 2018 Jan ; 73(1) : 29-36.
- 47 Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis : Beyond the Skin. Intern Med. 2017 ; 56(13) : 1613-1619.
- 48 Furue M, Kadono T, Tsuji G, Nakahara T. Topical E6005/RVT-501, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for the treatment of atopic dermatitis. Expert Opin Investig Drugs. 2017 Dec ; 26(12) : 1403-1408.
- 49 Itoh E, Furumura M, Furue M. Histopathology of urticaria. Curr Treat Options Allergy. 2017 ; 4 : 450-457
- 50 Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, Uchi H, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Kadono T, Furue M. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12 ; 98(1) : 5-13.
- 51 Furue K, Mitoma C, Tsuji G, Furue M. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor α agonists in skin barrier and inflammation. Immunobiology. 2018 Mar ; 223(3) : 327-330.
- 52 Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T, Furue M. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Jun ; 25(17) : 16472-16480.
- 53 Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol. 2018 May ; 29 (3) : 233-238.
- 54 Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. Immunology. 2018 May ; 154(1) : 21-27.
- 55 Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Furue M. The role of the OVOL1-OVOL2 axis in normal and diseased human skin. J Dermatol Sci. 2018 Jun ; 90(3) : 227-231.
- 56 Furue M, Ito T, Wada N, Wada M, Kadono T, Uchi H. Melanoma and Immune Checkpoint Inhibitors. Curr Oncol Rep. 2018 Mar 23 ; 20(3) : 29.
- 57 Ito T, Kaku-Ito Y, Furue M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Jun ; 18(6) : 543-553.
- 58 Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Antioxidative Phytochemicals Accelerate Epidermal Terminal Differentiation via the AHR-OVOL1 Pathway : Implications for

-
- Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2018 Nov 5 ; 98(10) : 918–923.
- 59 Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H, Tsuji G. Therapeutic Agents with AHR Inhibiting and NRF2 Activating Activity for Managing Chloracne. *Antioxidants (Basel)*. 2018 Jul 13 ; 7(7) : 90.
- 60 Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*. 2018 Nov ; 111 : 182–188.
- 61 Nakahara T, Masutaka F. Nemolizumab and atopic dermatitis : the interaction between interleukin-31 and interleukin-31 receptor as a potential therapeutic target for pruritus in patients with atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2018 ; 5 : 405–414
- 62 Furue M. T helper type 2 signatures in atopic dermatitis. *J Cutan Immunol Allergy*. 2018 ; 1 : 93–99.
- 63 Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Tanaka Y, Ito T, Tsuji G. Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Feb ; 154(1) : 37–41.
- 64 Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Furue M. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Aug ; 154(4) : 418–424.
- 65 Furue M. Useful components in the stratum corneum for assessment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019 Mar ; 180(3) : 457–458.
- 66 Furue M, Kadono T. The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate Immun*. 2019 Aug ; 25(6) : 337–343.
- 67 Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis : Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019 Jun ; 16(2) : 97–107.
- 68 Wada-Ohno M, Ito T, Furue M. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jun 24 ; 20(8) : 63.
- 69 Furue K, Ito T, Tsuji G, Esaki H, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Does mechanical scratching cause the recruitment of T-helper 17 cells in atopic dermatitis? *J Dermatol*. 2019 Nov ; 46(11) : e436–e437.
- 70 Peng F, Tsuji G, Zhang JZ, Chen Z, Furue M. Potential role of PM 2.5 in melanogenesis. *Environ Int*. 2019 Nov ; 132 : 105063.
- 71 Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*. 2019 Dec ; 158(4) : 281–286.
- 72 Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 31 ; 20(21) : 5424.
- 73 Furue M, Tsuji G. Chloracne and Hyperpigmentation Caused by Exposure to Hazardous Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 3 ; 16(23) : 4864.

- 74 Furue M, Ulzii D, Vu Y.H., Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Atopic dermatitis and Th2 immune deviation. Curr Treat Options Allergy. 2019 ; 6 ; 200–210.
- 75 Nakahara T, Kido-Nakahara M, Furue M. Potential role of endothelin -1 in atopic dermatitis. Curr Treat Options Allergy. 2019 ; 6 : 156–163.
- 76 Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M. The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. Scand J Immunol. 2020 Mar ; 91(3) : e12846.
- 77 Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. Int J Mol Sci. 2020 Feb 13 ; 21(4) : 1275.
- 78 Mitamura Y, Nunomura S, Furue M, Izuhara K. IL-24 : A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases. Allergol Int. 2020, 69, 405–411.
- 79 Furue M, Ulzii D, Nakahara T, Tsuji G, Furue K, Hashimoto-Hachiya A, Kido-Nakahara M. Implications of IL-13R α 2 in atopic skin inflammation. Allergol. Int. 2020 ; 69 : 412–416.
- 80 Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. Int J Mol Sci. 2020 Feb 13 ; 21(4) : 1275.
- 81 Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2 : Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2020 Jul 29 ; 21(15) : 5382.
- 82 Furue M, Nakahara T. Revival of AHR agonist for the treatment of atopic dermatitis : tapinarof. 2020, Curr Treat Options Allergy 2020 ; 7 : 414–421.

In press

Furue K, Ulzii D, Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Pathogenic implication of epidermal scratch injury in psoriasis and atopic dermatitis. J Dermatol. 2020 Jul 16. doi : 10.1111/1346-8138.15507. Epub ahead of print. PMID : 32677165.

Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Dermatol. 2020 Oct 29. doi : 10.1111/1346-8138.15664. Epub ahead of print. PMID : 33118662.

8. 退任記念講演 1

アトピー性皮膚炎の発症機序：AHR 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸による競合的皮膚バリア調節機構

古江増隆¹⁾²⁾

¹⁾九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

²⁾九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis ; AD) は皮膚疾患患者のおよそ 10% を占める頻度の高い湿疹性皮膚疾患である¹⁾。5 歳未満の幼児の発症頻度は 10%～16.5% で、1980 年代から 2000 年代初期までは世界的に増加傾向にあった^{2),3)}。AD は、皮膚の炎症、皮膚バリア機能障害、慢性瘙痒を臨床的特徴とする⁴⁾ (図 1)。AD 患者の多くはアトピー素因を持つ。アトピー素因とは、IgE を産生しやすい素因あるいは本人あるいは家族にアトピー疾患 (AD、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎) を有する⁴⁾。血中 IgE 値は他のアトピー疾患に比べ顕著に増加



図 1 アトピー性皮膚炎の特徴。

アトピー性皮膚炎は、皮膚バリア障害、皮膚の 2 型炎症 (interleukin-13 (IL-13) や IL-4 の発現が優勢になる炎症)、慢性の瘙痒を特徴とする疾患である。

するが多く、ADの重症度とおおむね相関する⁴⁾。皮膚バリア機能障害に付随して黄色ブドウ球菌の皮膚定着が起こりやすくさらにバリアは障害される^{5),6)}。乾癬に比べると注目度は低いが、ADでも心血管系疾患や成人病などが併発しやすいことが指摘されている⁷⁾。

Mosmannらが2型ヘルパーT(T helper 2; Th2)細胞を発見して以来⁸⁾、Th2サイトカインであるinterleukin(IL)-13やIL-4がADの発症に深く関与していることが想定されてきた⁹⁾⁻¹²⁾。それが決定的な事実として科学的に認識されたのは、IL-13とIL-4を阻害する抗IL-4 receptor α (IL-4R α)抗体であるdupilumabがADの皮疹や瘙痒に対して高い治療効果を発揮することが証明されたからである¹³⁾⁻¹⁵⁾。加えてADの皮膚炎や瘙痒に関与する様々なサイトカイン・ケモカインの発現亢進や皮膚バリア機能を担うフィラグリン(filaggrin, FLG)やロリクリンの発現低下もdupilumabの投与によって正常化することから¹⁵⁾、ADの発症病態の中心にIL-13/IL-4が置かれるようになった¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。「ADは皮膚局所でIL-13/IL-4とりわけIL-13が過剰に産生される疾患で、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義されてもよい時代となりつつある。

本総説では皮膚バリア調節機構に焦点を合わせることによって、ADの病態と治療の作用機序を概説したい。

IL-13/IL-4シグナルとAD

IL-13/IL-4の受容体はリンパ球などの血液系細胞、表皮細胞などの非血液系末梢組織細胞では異なる¹⁸⁾(図2)。リンパ球や樹状細胞はIL-4R α / γ C受容体を発現しIL-4が結合する。IL-4によってIL-4R α / γ Cが活性化されると、その下流のJanus kinase 1(JAK1)/JAK3、つ

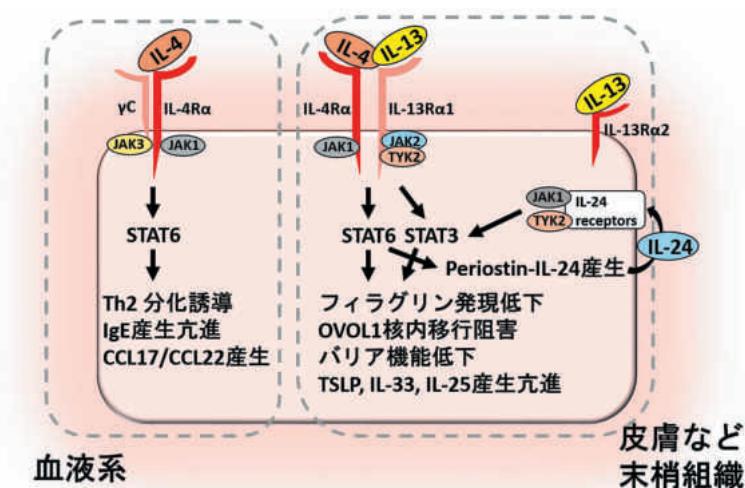


図2 IL-13およびIL-4の受容体。

リンパ球などの血液系細胞はIL-4R α / γ C受容体を発現しIL-4と結合し、JAK1/JAK3-STAT6を活性化させ、Th2分化誘導、IgE産生亢進、CCL17/CCL22産生などを誘導する。表皮細胞などの末梢組織細胞は、IL-4R α /IL-13R α 1受容体を発現しIL-13およびIL-4と結合し、JAK1/JAK2/TYK2-STAT6/STAT3を活性化させ、フィラグリン発現低下、OVOL1核内移行阻害、バリア機能低下やTSLP、IL-33、IL-25産生亢進などを誘導する。またIL-4R α /IL-13R α 1活性化はSTAT6を介して表皮細胞にperiostinそしてIL-24を産生させ、IL-24はその受容体に結合してJAK1/TYK2-STAT3を活性化してフィラグリン発現低下を助長する。一方、IL-13はIL-13R α 2にも結合するが、IL-13R α 2はデコイ受容体でシグナルを伝えない。

いで signal transducer and activator of transcription (STAT)6 が活性化され、Th2 細胞への分化誘導、IgE 産生誘導、Th2 細胞の遊走因子である CCL17 や CCL22 産生誘導が起こる^{18), 19)}。表皮細胞は IL-4R α /IL-13R $\alpha 1$ を発現する（図2）。この受容体には IL-4 も IL-13 も結合し、その下流の JAK1/TYK2/JAK2、ついで STAT6/STAT3 が活性化し、FLG の発現低下、バリア機能障害、thymic stromal lymphopoitin (TSLP)、IL-25、IL-33 などの発現が誘導される^{18), 20), 21)}。IL-4R α /IL-13R $\alpha 1$ を介した IL-13 と IL-4 のシグナルは類似した生物学的反応を引き起こす²²⁾⁻²⁴⁾。一方、IL-13 と IL-4 を産生する細胞は必ずしも同一ではない。B 細胞の機能を制御するリンパ節 T follicular cell は IL-4 は産生するが IL-13 は産生しない²⁵⁾。逆に group 2 innate lymphoid cell (ILC2) は IL-13 は産生するが IL-4 はほとんど産生しない^{26), 27)}。

AD の発症病態における IL-13/IL-4 の重要性はこれまで様々な臨床研究によって示唆されてきた。小児および成人 AD 患者の皮膚病変部では健常人皮膚に比べ、IL-13/IL-4 の mRNA 発現が亢進している¹⁰⁾⁻¹²⁾。最近の AD 皮膚炎局所の遺伝子発現解析では IL-13 のほうが IL-4 よりも病勢をはっきりと反映することから、IL-4 よりも IL-13 の過剰発現を重視する方向にある^{15), 28)}。これらの結果は IL-13 を産生する真皮内 ILC2 が AD の発症病態に深く関与している可能性が高いことを示唆している²⁷⁾。

この 2 型免疫反応への偏移は、AD の非病変部よりも病変部で強く、急性期病変よりも慢性病変でより強く観察される^{10), 11)}。2 型免疫反応への偏移は末梢血 Th 細胞でも確認されている²⁹⁾。皮膚にホーミングしやすい Th 細胞は cutaneous lymphocyte antigen (CLA) を発現しているが、CLA 陽性の Th 細胞中の IL-13 産生細胞数は小児および成人 AD とともに増数している²⁹⁾。また IL-4 依存性 T 細胞増殖反応は健常人に比べ AD 患者で亢進している³⁰⁾。

2 型ケモカインと呼ばれる CCL17、CCL18、CCL22、CCL26 の発現は AD の病変部位で亢進している^{9), 15)}。CCL17、CCL18、CCL22 は IL-13/IL-4 で刺激された樹状細胞や真皮間質細胞から分泌され Th2 細胞を遊走させる^{9), 15), 19), 31)}。CCL26 は好酸球遊走因子として機能するが、IL-13/IL-4 刺激によって血管内皮細胞から産生分泌される^{9), 15), 32)}。これらの 2 型ケモカインの発現亢進は dupilumab によって IL-4R α を阻害したり、外用ステロイドによって IL-13/IL-4 の産生が抑制されると正常化する^{15), 33)}。

AD では血清中 CCL17 や CCL22 濃度は上昇し、AD の重症度と相関することが知られている^{34), 35)}。また IL-13/IL-4 シグナルの標的蛋白の一つである squamous cell carcinoma antigen 2 (SCCA2, SERPINB4) の血中濃度も AD の血中バイオマーカーである^{36), 37)}。真皮間質内蛋白濃度を測定すると、AD 皮膚病変部では健常人コントロールに比べ、IL-13 と CCL17 濃度が有意に上昇している³⁸⁾。またスコッチテープで剥離した角層内の CCL17 や CCL22 濃度も AD 病変部では有意に上昇している^{39), 40)}。

IL-5 も Th2 サイトカインの一つであり、好酸球の増殖、分化、遊走に関与している⁴¹⁾。IL-5 の mRNA 発現も小児および成人 AD 患者の皮膚病変部で健常人皮膚に比べると亢進している¹⁰⁾⁻¹²⁾。しかし、抗 IL-5 抗体である mepolizumab を投与すると血中好酸球数は有意に低下するが、AD の皮疹や瘙痒に対する治療効果は得られていない⁴¹⁾。これらのことから、IL-5 は

好酸球の増加や病変部への遊走には関与しているが、ADの発症病態の根幹ではないことが示唆される⁴¹⁾。

ちなみに表皮細胞は IL-13R α 2 も発現する（図2）。IL-13R α 2 は高親和性に IL-13 に結合するが、シグナルは伝えずいわゆるデコイ受容体として機能し、微小環境中の IL-13 の総量を低減する作用がある^{42), 43)}。IL-13 は表皮細胞の IL-4R α 、IL-13R α 1 の発現にはまったく影響を与えないが、IL-13R α 2 の発現は増加させる⁴²⁾。表皮細胞に対する搔破刺激も IL-4R α 、IL-13R α 1 の発現にはまったく関与しないが、IL-13R α 2 の発現は増加させる⁴²⁾。こうして IL-13 は IL-4R α /IL-13R α 1 を介して AD の病態を形成させながらも、一方で IL-13R α 2 を発現させ過剰な IL-13 の働きを抑制する negative feed back 機構も稼働させている。また瘙痒に伴う搔破は明らかに皮膚炎を増悪させるが⁴⁴⁾、一方で引っ搔かれた表皮細胞に IL-13R α 2 を発現させ過剰な IL-13 の働きを抑制する negative feed back 機構も稼働させていることになる^{42), 43)}。

IL-31、IL-13/IL-4 と瘙痒

瘙痒は AD の重要な症状である⁴⁵⁾。蕁麻疹や即時型アレルギー反応の瘙痒は抗ヒスタミン薬が著効するが⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾、AD の瘙痒に対する抗ヒスタミン薬の臨床効果はきわめて限定的であることから、ヒスタミンは明らかに AD の瘙痒の主たる起痒物質ではない。そのため抗ヒスタミン薬の内服はステロイド剤外用に上乗せして用いられることが多い⁴⁹⁾。

IL-31 は Th2 細胞から産生される Th2 サイトカインの一つである^{50), 51)}。AD の皮膚病変部では IL-31 の発現が亢進している¹⁵⁾。IL-31 は神経線維の伸長や分枝を助長させる^{52), 53)}。IL-31 をマウス、イヌ、サル、ヒトに投与すると痒みを惹起し搔破行動を引き起こす⁵⁰⁾。IL-31 の产生には転写因子である hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) [endothelial PAS domain protein1 (EPAS1) とも呼ばれている]の活性化が必須である⁵¹⁾。また IL-31 感受性脊髄後根神経は IL-31 が結合すると、ニューロキニン B を產生しニューロキニン 3 受容体に結合することで、gastrin-releasing peptide を放出させ痒みシグナルを伝えることも分かっている⁵⁴⁾。最近 P2X3 receptor 陽性神経線維も慢性瘙痒に関連することが明らかになっているが⁵⁵⁾、IL-31 感受性神経線維との関連は未解明である。瘙痒が持続するとさまざまな刺激に反応して過度に瘙痒を感じる慢性瘙痒状態となるが、これは脊髄後角において STAT3 依存性にアストログリアの増殖が起こるためであることも分かっている⁵⁶⁾。

抗 IL-31 receptor A (IL-31RA) 抗体である nemolizumab を 1 回投与すると AD 患者の痒みを有意に抑制する^{57), 58)}。Nemolizumab を月 1 回 52 週間継続投与すると AD の瘙痒を持続的に抑制できる⁵⁹⁾。ステロイド外用によって瘙痒は抑制されるが nemolizumab を併用すると抗瘙痒効果が上乗せされることも明らかになっている⁶⁰⁾。イヌ AD に対して抗 IL-31 抗体 lokivetmab がすでに市販されている⁶¹⁾。これらの報告は IL-31 が AD における主たる起痒物質であることを示唆している。

マウスおよびヒトの知覚神経は IL-4 および IL-13 に対する受容体を有しているが、

IL-13/IL-4 を注射しても急性の痒みは誘発しないとされた⁶²⁾。しかしその後の研究では、IL-13/IL-4 自身もマウスに起痒物質として作用し搔破行動を惹起することが報告された⁶³⁾。また IL-13/IL-4 にはヒスタミンや IL-31 による瘙痒を助長する作用がある⁶²⁾。IL-31 は IL-31RA と oncostatin M receptor (OSMR) の 2 量体に結合し、JAK1/JAK2 ついで STAT3 (STAT1 と STAT5 も弱く) を活性化させる⁵⁰⁾。IL-4R α も上述のごとく JAK1/JAK3-STAT6 軸を活性化させてるので、JAK1 阻害薬を投与すると慢性瘙痒は軽減する⁶²⁾。

皮膚バリア機能調節機構：AHR 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸の競合的調節

正常な皮膚バリア機能は、FLG などの皮膚バリア関連蛋白群の協調的発現、角質細胞間脂質の発現分泌、角質細胞間接着が協働してその恒常性が担われている^{64),65)}。FLG、ロリクリン、インボルクリンなどの皮膚バリア関連蛋白群の多くは第 1 染色体の 1q21.3 座位に存在する epidermal differentiation complex 領域に code され、cornified envelope precursor gene family (*LOR* や *IVL* など)、S100A protein gene family (*S100A1*～*S100A16* など)、cornified envelope precursor gene と S100A protein gene が fuse して発生した fused gene family (FLG や *FLG2* など) を包含する⁶⁵⁾ (図 3)。いろいろな転写因子群の中でも特に aryl hydrocarbon receptor (AHR) が皮膚バリア関連蛋白群の協調的な発現亢進を制御していると考えられる^{18),66)-68)}。AHR は様々な内在性・外来性リガンドによって活性化され、FLG、ロリクリン、インボルクリンなどの発現を亢進させる^{18),66)-68)} (図 4)。たとえば、紫外線代謝産物⁶⁹⁾⁻⁷²⁾、皮膚常在菌である *Malassezia* や *Staphylococcus epidermidis* の代謝産物^{73),74)}、腸内細菌叢による代謝産物⁷⁵⁾などによって AHR は活性化され FLG の発現を上昇させる。紫外線量や皮膚常在細菌叢の状態によって皮膚バリアは強化されるのである。体に良いとさせる植物エキス⁷⁶⁾⁻⁸⁰⁾や機能性化粧品²³⁾の中にも AHR リガンドが含まれており、FLG の発現を亢進させることができる。皮膚炎の治療に用いられてきた coal tar や glyteer (大豆タール) も AHR リガンドであり FLG の発現を亢進させることができる^{24),81)} (図 4)。

Chromosome 1q21.3

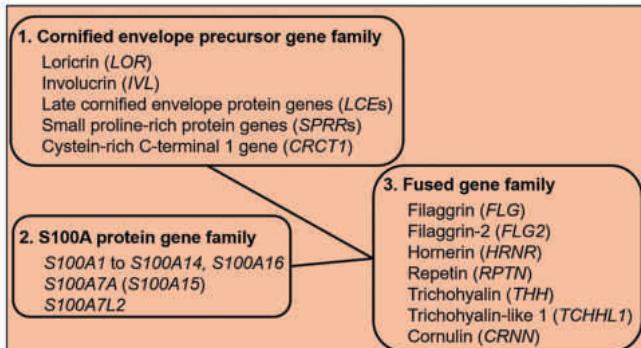


図 3 皮膚バリア関連蛋白群の遺伝子座。Chromosome 1q21.3 に局在する Epidermal Differentiation Complex 領域には、cornified envelope precursor gene family (*LOR* や *IVL* など)、S100A protein gene family (*S100A1*～*S100A16* など)、cornified envelope precursor gene と S100A protein gene が fuse して発生した fused gene family (FLG や *FLG2* など) がコードされている。

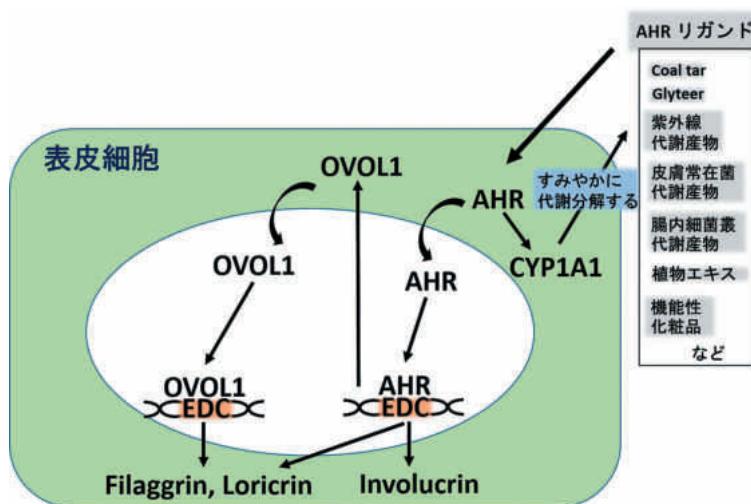


図4 AHR軸による皮膚バリア関連蛋白群(filaggrin、loricrin、involucrinなど)の発現亢進作用。

Aryl hydrocarbon receptor (AHR)は様々な内在性・外来性リガンドによって活性化され、核内に移動し、epidermal differentiation complex領域内にあるfilaggrin、loricrin、involucrinなどの皮膚バリア関連蛋白群の遺伝子発現を亢進させる。またAHRはOVO-like 1(OVOL1)転写因子の産生も亢進させ、OVOL1は細胞質内から核内に移行しfilaggrin、loricrinの産生をさらに亢進させる。

細胞質内に存在するAHRはリガンドが結合し活性化すると核内に移動し、epidermal differentiation complex領域内にあるFLG、ロリクリン、インボルクリンなどの皮膚バリア関連蛋白群の遺伝子発現を亢進させる^{18), 66)-68)}(図4)。この時どのような転写因子や副分子が関与するのかについては未解明の部分が多い。またAHRはOVO-like 1(OVOL1)転写因子の産生も亢進させ、OVOL1は細胞質内から核内に移行しFLGやロリクリンの産生をさらに亢進させる^{70), 79)}。OVOL1にはインボルクリンの産生亢進作用は無いようである⁷⁹⁾。さまざまな内因性外因性AHRリガンドが存在するので、AHRが過剰に活性化され過剰な角化が起こる懸念がある。しかしAHRは同時に化学物質代謝酵素であるcytochrome P450 1A1(CYP1A1)、CYP1A2、CYP1B1を発現させ、これらのリガンドはすみやかに分解されるので角化の恒常性は保たれることになる⁶⁹⁾。

AD病変部では健常皮膚に比べFLGの発現は低下している^{70), 81)}。健常人に比べADではtransepidermal water loss (TEWL)が有意に増加し、角質水分量は有意に低下している⁸²⁾。さらにADでは、血中のCCL17値とTEWL値は正に相関し、逆に血中のCCL17値と角質水分量は負に相関する⁸²⁾。ADに対する治療効果を効力の異なる抗炎症性外用薬を用いて比較すると、治療効力に相關して、TEWLは低下し逆にFLGやロリクリンの発現は増加回復する³³⁾。

ADの疾患責任遺伝子の探索のため、Genome-wide association study(GWAS)が日本でも行われた^{83), 84)}。ヨーロッパ、中国、日本のGWASデータのメタ解析の結果、少なくとも31の責任遺伝子が報告されている⁸⁵⁾。有意差の高いトップ3の疾患責任遺伝子は、FLG、OVOL1、IL13である⁸⁵⁾。なかでも機能欠失型FLG遺伝子変異はAD患者に合併しやすい^{64), 85)}。しかしながら、機能欠失型FLG遺伝子変異がすべてのAD患者にみられるわけではなく、南ヨーロッパでの頻度は低く⁸⁶⁾、アフリカではまったく見受けられない地域もある^{87), 88)}。亜熱帯気候で乾燥気候の少ない石垣島の保育園児検診では、ADの発症頻度は日本本土より低く⁸⁹⁾、ま

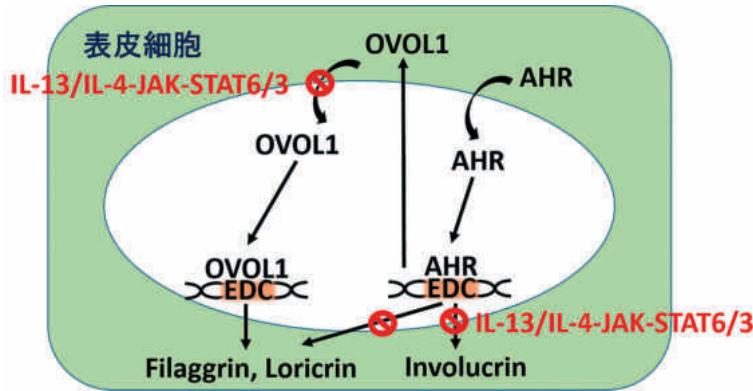


図5 皮膚バリア関連蛋白群発現に対するIL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸とAHR軸の競合的調節作用。AHR軸により皮膚バリア関連蛋白群発現亢進作用を、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸は少なくとも2力所を抑制する。

た機能欠失型 *FLG* 遺伝子変異はAD発症の有無に関与していなかった⁹⁰⁾。

やはり機能欠失型 *FLG* 遺伝子変異よりも、IL-13/IL-4が *FLG*などのバリア関連蛋白群の発現を強く抑制することがADの発症に深く関与していると考えられる^{24), 70), 78), 79), 81), 91)}。最近のクロアチアからの報告でも、機能欠失型 *FLG* 遺伝子変異は91人のAD患者中わずかに4例(4%)、健常人は47例中0人)に認められたのみであったが、TEWLは健常人よりもAD非病変部、AD非病変部よりもAD病変部で有意に高値を示すことから、TEWLの高値は機能欠失型 *FLG* 遺伝子よりも炎症の強さに関連していると結論付けている⁹²⁾。

IL-13/IL-4は表皮細胞のIL-4R α /IL-13R $\alpha 1$ に結合し、その下流のJAK1/TYK2/JAK2、ついでSTAT6/STAT3が活性化すると述べた¹⁸⁾(図2)。IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸はAHRが直接的にFLG、ロリクリン、インボルクリンの発現を亢進させるのを抑制する^{24), 70), 79), 81)}(図5)。加えてIL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸はOVOL1が細胞質から核内に移行するのを阻害しFLGの発現を低下させる^{70), 91)}(図5)。

AHRへの作用およびOVOL1の核内移行阻害に加え、IL-13はIL-4R α /IL-13R $\alpha 1$ に結合しSTAT6を介してペリオスチンを産生させ、ペリオスチンがIL-24を産生させ、IL-24がSTAT3を介してFLGの発現を抑制するという系も存在することから⁹³⁾(図2)、IL-13/IL-4によるFLG発現抑制は複数の経路によって強い制御を受けていると思われる。実際にIL-4を表皮細胞に作用させると、表皮細胞シートのpermeability(透過性)バリアは阻害され(すなわち物質が通過しやすくなる)⁹⁴⁾、adherence junctionを構成するE-cadherinの細胞膜分布も乱される⁹⁵⁾。このようにAHR軸とIL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸は互いに競合して皮膚のバリア関連蛋白群の発現量を調節していることになる^{18), 24), 70), 81)}。

この2つの軸が競合しているとすれば、STAT6がノックアウトされるとAHR軸が強まり皮膚バリア機能は強まるはずである。実際、STAT6ノックアウトマウスの表皮では、経表皮水分蒸散量は低下し、角質水分量は増加し、角質pHは低下し酸性化し、エバンスブルーの角質透過性は減少し、ロリクリンの発現は有意に増加し、有意差はなかったが *FLG* の発現も増加することが大分大学皮膚科から報告されている⁹⁶⁾。一方、IL-20、IL-22、IL-25、IL-31、IL-33

も FLG の発現を抑制することが知られている⁹⁷⁾⁻¹⁰¹⁾。IL-31 による FLG 発現低下には IL-20 や IL-24 が一部関与しているとされる⁹⁸⁾。これらのサイトカインによる FLG 発現低下の作用機序はまだ未解明の部分が多いが、おそらく JAK-STAT3 の活性化に起因するのではないかと思われる。

皮膚バリア障害は表皮細胞による TSLP、IL-25、IL-33 産生を誘導し、2型免疫偏移を助長する

AD では IL-13/IL-4 - JAK-STAT6/STAT3 軸が活性化されるため、FLG などの皮膚バリア関連蛋白群の発現低下が誘導され皮膚バリア障害が引き起こされると考えられる。一方、皮膚バリア障害が起こると表皮細胞から 2 型免疫偏移を助長するようなサイトカイン群が産生放出されることも明らかになってきた。皮膚バリア障害を起こさせた皮膚に塩化ピクリルなどのハプテンやダニ抗原を塗布し経皮感作させると、皮膚バリア障害のない正常皮膚に経皮感作させた場合に比べ、所属リンパ節での IL-4 産生や IgE 産生が亢進する¹⁰²⁾。角層を tape stripping してバリア障害を起こさせた表皮細胞は CCL17、CCL22、CCL5 を産生し IL-4 産生細胞や好酸球の遊走を助長する¹⁰³⁾。また高湿度下、通常湿度下、低湿度下でマウスを飼育すると、低湿度下では角層水分量が減少し、真皮内の肥満細胞数やヒスタミン量が有意に増加することも明らかになっている¹⁰⁴⁾。この時保湿薬を外用して角層水分量の低下を正常化させると、真皮内のヒスタミン增加は起こらなくなる¹⁰⁴⁾。健常人でも角層水分量が低くなると血中の CCL17 は有意に増加することから⁸²⁾、皮膚乾燥は明らかに 2 型免疫偏移を誘導すると考えられる。

皮膚バリア障害が Th2 偏移を誘導しやすくする理由の一つとして、表皮細胞から TSLP、IL-25、IL-33 が産生されることがあげられる^{10)、105)-108)}。Tape stripping された皮膚では TSLP の発現が亢進する¹⁰⁹⁾。TSLP はマウスの樹状細胞に OX40L を発現させ、OX40L 陽性の樹状細胞は OX40 陽性の T 細胞の分化誘導を促進する¹⁰⁹⁾⁻¹¹²⁾。OX40 陽性の T 細胞は IL-4、IL-5、IL-13 を産生する Th2 細胞を多く含むことがわかっている¹⁰⁹⁾⁻¹¹²⁾。すなわち OX40L/OX40 は Th2 分化誘導の重要なチェックポイントである¹¹¹⁾⁻¹¹³⁾。TSLP を添加したヒトの樹状細胞も IL-4、IL-5、IL-13 を産生する Th2 細胞を誘導しやすくなることが報告されている¹⁰⁸⁾。また TSLP はヒト樹状細胞の CCL17、CCL22 産生も亢進させる¹⁰⁸⁾。

IL-25 は IL-17E ともよばれ IL-17 ファミリーに属する¹¹⁴⁾。IL-25 トランスジェニックマウスでは血中好酸球增多、血中 IgE 値增多や IL-4、IL-5、IL-13 の産生亢進が認められ、IL-25 は Th2 免疫偏移を誘導することが知られている¹¹⁵⁾。IL-25 を鼻腔内投与すると、肺的好酸球增多とともに IL-4、IL-5、IL-13、CCL11 の発現亢進が認められる¹¹⁶⁾。IL-25 も樹状細胞の OX40L の発現を亢進させ T 細胞による IL-4、IL-13 の産生を亢進させる¹¹⁷⁾。抗 IL-17C 抗体の投与が AD にもある程度有効ではないかという報告もある¹¹⁸⁾。IL-17C は表皮細胞を増殖させ表皮の肥厚に関与しているのではないかと推察されている¹¹⁹⁾。一方、IL-17A 経路の阻害は AD に対しては無効あるいはむしろ増悪させる可能性が指摘されている^{120)、121)}。

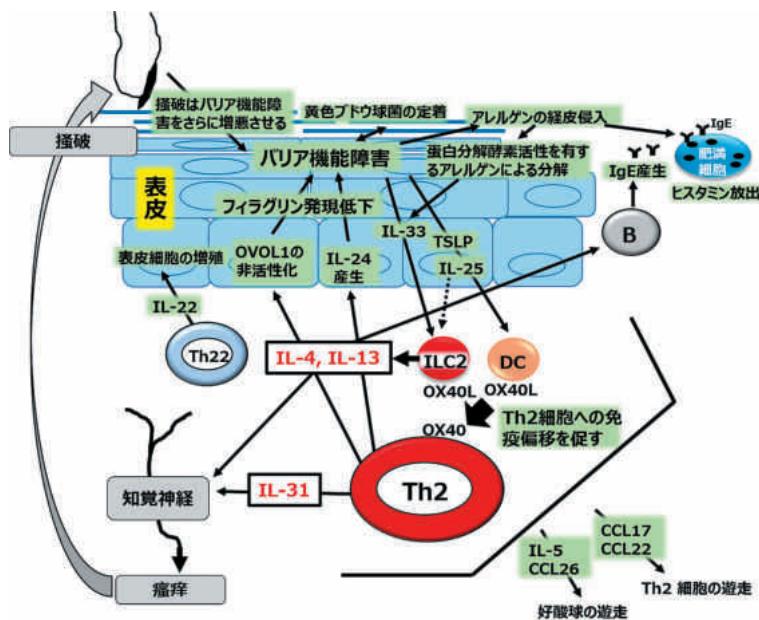


図6 アトピー性皮膚炎の病態

T helper 2 (Th2)細胞や group 2 innate lymphoid cell (ILC2)細胞から産生された IL-13 や IL-4 は、OVOL1 の非活性化や IL-24 産生を介して表皮細胞のフィラグリン発現を低下させバリア機能障害を引き起こす。バリア機能が障害されると表皮細胞は thymic stromal lymphopoietin (TSLP)、IL-25、IL-33 を放出し Th2 細胞への免疫偏移を促す。IL-4 は B 細胞に作用し IgE を產生させる。Th2 細胞から産生された IL-31 は知覚神経に作用し瘙痒を惹起する。IL-13/IL-4 も瘙痒を誘発し、IL-31 による瘙痒をさらに助長させる。強い瘙痒のために激しい搔破が引き起こされ、搔破はバリア機能障害をさらに増悪させる。

IL-33 は末梢組織から産生される IL-1 ファミリーのサイトカインで、2 型免疫偏移を誘導する作用がある¹²²⁾。Tape stripping によるバリア障害部皮膚の表皮細胞の IL-33 の産生は亢進する¹²³⁾。表皮細胞による IL-33 発現はヘルペスウイルス感染で亢進する¹²⁴⁾。Kaposi 水痘様発疹症が合併すると AD が急激に増悪する要因の一つは IL-33 の発現増加によるのかもしれない¹²⁴⁾。ヒョウヒダニは toll-like receptor 6 を介して表皮細胞からの IL-25 や IL-33 の産生を増強させる¹²⁵⁾。ヒトに対してアレルゲンとなりうるヒョウヒダニ、真菌、花粉抗原の多くは蛋白分解酵素活性を有している^{122), 126), 127)}。表皮細胞から産生される長鎖の IL-33 の生物学的活性は弱いが、これらの蛋白分解酵素活性を有するアレルゲンによって切断され、短鎖になると IL-33 の生物学的活性は格段に強くなる¹²²⁾。IL-33 は ILC2 に作用して OX40L を発現させ OX40 陽性の T 細胞を Th2 細胞に分化誘導する¹¹³⁾。IL-25 も ILC2 の OX40L 発現を誘導するがその能力は IL-33 に比べると低い¹¹³⁾。TSLP は樹状細胞の OX40L 発現は亢進させるが ILC2 には作用しない¹¹⁰⁾⁻¹¹³⁾。

Schistosoma mansoni マウス感染症モデルでは、TSLP、IL-25、IL-33 を個別にノックアウトしても IL-13/IL-4 発現亢進や線維化を制御できなかったが、TSLP、IL-25、IL-33 を同時にノックアウトしてはじめて IL-13/IL-4 発現亢進や線維化を抑制することが可能であったことから、これら 3 サイトカインには重複性があることが考えられる¹²⁸⁾。

一方、最近の臨床試験の結果では、抗 TSLP 抗体 tezepelumab の投与は AD への臨床効果が得られなかつたが¹²⁹⁾、抗 IL-33 抗体 ANB020 の 1 回投与によって 12 人の AD 患者全員の皮

疹がある程度改善することが報告されている¹³⁰⁾。

これまでの報告データをもとに、図6にADの発症病態の簡略図を示した。ADではIL-13/IL-4が過剰発現し、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3軸が活性化され、バリア関連蛋白群の発現が低下し、皮膚バリア機能障害が起こり、表皮細胞からTSLP、IL-25、IL-33が產生放出されることでさらに2型免疫偏移が加速すると考えられる。IL-13/IL-4そしてIL-31は知覚神経を刺激し、強い痒みを誘発する。痒みは皮膚を搔破させ、搔破による機械的外力は皮膚バリア機能をさらに障害しさらなる2型免疫偏移への悪循環が形成される。症状発現の個人差が大きくheterogenousな疾患とされるADを一つの模式図で示すのは無理があるのかもしれないが、その概要をとらえる上では有用と考える。

Th17/Th22細胞とADの慢性化

IL-13/IL-4シグナル過剰はADの発症病態の根幹であるが、IL-17Aを產生するTh17細胞もAD病変部では浸潤していることが知られている^{28), 131)-133)}。Th17細胞やTh22細胞が產生するIL-22もADの慢性期に増加しその増悪に関与すると報告されている^{10), 11), 29)}。IL-17Aの関与はアジア人のADではより強いと指摘されている^{132), 133)}。IL-22の発現はADの非病変部よりも皮膚病変部で、また急性病変部よりも慢性病変部でその発現が亢進している^{10), 11)}。血中IL-22濃度は血中CCL17濃度と相関する¹³⁴⁾。IL-22を產生するCLA陽性Th細胞数は小児よりも成人AD患者で増加している²⁹⁾。ADおよび乾癬の非病変部と病変部を比較したTsoiらの検討では、AD病変部ではIL-17AよりもIL-22の発現が顕著に増加している²⁸⁾。

IL-22は表皮細胞の増殖を促し慢性化に関与すると考えられる¹³⁵⁾。抗IL-22抗体であるfezakinumabは軽症のADよりも重症のADでより有効であり¹³⁶⁾、血中IL-22が高値である群ではfezakinumabが有効であるとされる¹³⁷⁾。ステロイド外用やタクロリムス外用によってIL-13やIL-22の発現は減少しADは軽快する^{33), 138), 139)}。これらの結果は特にADの慢性期でのIL-22の病態形成への関与を示唆している¹³⁶⁾。一方、dupilumabによってIL-13/IL-4シグナルを抑制するだけでIL-17A/IL-22の発現は正常化してしまう¹⁵⁾ことから、IL-13/IL-4シグナルに付随した反応と考えるのが妥当なよう気がする。Th17/Th22細胞はCCR6を発現しCCL20によってその遊走が惹起される¹⁴⁰⁾。表皮細胞はCCL20を豊富に产生するが、表皮細胞のCCL20产生はIL-13/IL-4の影響はまったく受けず¹⁴¹⁾、むしろ搔破行為によって著明に誘導されることから^{142), 143)}、瘙痒による慢性の搔破行動が表皮にCCL20を产生させ、Th17/Th22細胞を2次的に遊走させているだけかもしれない^{141), 144), 145)}。いずれにしても、IL-17A/IL-22がADの病態形成にどこまで関与するのかの結論はまだ得られていない。

IL-17AはIL-17 receptor A(IL-17RA)/IL-17RCおよびIL-17RA/IL-17RDに結合し、その下流のACT1/TRAFF/CARMA2複合体を介して、NF- κ BやMAPKsを活性化する^{146), 147)}。IL-17Aは直接JAK-STAT系を活性化することはないようで¹⁴⁸⁾、IL-19の产生を誘導することでSTAT3を活性化するようである¹⁴⁹⁾。IL-17AはIVL、FLG2、TGM1の発現を亢進させ

るよう働き、皮膚バリア機能障害は起こさないようである^{18), 150)}。

一方、IL-22 は IL-22R1/IL-10R2 複合体に結合し、その下流の JAK1/TYK2 そして STAT3 を活性化する^{148), 151)}。そのため IL-22 は IVL、LOR そして FLG の発現を抑制する¹⁵²⁾⁻¹⁵⁴⁾。バリア関連蛋白群の発現を低下させることからも、もし AD の病態に関与しているとするならば IL-17A よりも IL-22 の方が可能性が高いと考える。実際に、抗 IL-17A 抗体である secukinumab を AD 患者に投与しても満足すべき治療効果を得られていない¹²¹⁾。

Th1 細胞が産生する Interferon- γ (IFN- γ) そしてその関連遺伝子群も AD の病変部で検出され、急性期よりも慢性期で増加していることが報告されている⁹⁾⁻¹¹⁾。IFN- γ は IFN- γ receptor I (IFNGR1) と IFN- γ receptor II (IFNGR2) 複合体に結合し、JAK1/JAK2 を介して主に STAT1 を活性化させる¹⁵⁵⁾。IFN- γ は FLG の発現を低下させる¹⁵⁴⁾あるいは増加させる¹⁵⁶⁾ (Di2016) という報告があり、一定の見解を得ていない。我々の検討では、IFN- γ を添加すると表皮シートの permeability は有意に低下し、皮膚バリア機能を強化亢進させた⁹⁴⁾。IFN- γ は T 細胞の IL-4 や IL-13 産生を抑制し 2 型免疫偏移を抑制する作用があることから^{157), 158)}、AD における Th1 細胞の浸潤は、2 型免疫反応への過度の偏移を少しでも緩和させる生体の競合的反応の表れではないかと考えられる。

IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸と酸化ストレス

皮膚炎発症のもう一つの重要な要素は酸化ストレスである¹⁵⁹⁾。ハプテンによる接触皮膚炎の系では、ハプテン特異的 T 細胞の効率的誘導には樹状細胞から IL-1 α / β が分泌されることが必須である¹⁶⁰⁾。ハプテンは樹状細胞の Syk を活性化させ Pro-IL-1 α / β を産生させ、Caspase1 によって Pro-IL-1 α / β が IL-1 α / β に代謝され分泌される。この caspase 1 の活性化にはハプテンによる ROS 産生が不可欠である¹⁶⁰⁾。ヒョウヒダニ感作モデルマウスの皮膚炎部で ROS が発生しているかを知るために、皮膚炎部に redox 物質 (tempol) を注射し dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging (DNP-MRI) 法によって free radical の減衰スピードを計測した。するとダニ皮膚炎部ではコントロールマウスに比べ tempol 注入後の DNP-MRI 検出時間は有意に短縮しておりたくさんの ROS が皮膚炎部で産生されていることが in vivo で確認された¹⁶¹⁾。

実際に IL-13/IL-4 は dual oxidase protein 1 (DUOX1) を活性化し ROS を産生させる¹⁶²⁾ (図 7)。IL-13/IL-4 は STAT6 をリン酸化し活性化するが、protein-tyrosine phosphatase、nonreceptor-type 1 (PTPN1) はリン酸化 STAT6 (p-STAT6) の脱リン酸化を促進し STAT6 の活性化を抑制している¹⁶²⁾⁻¹⁶⁴⁾。ROS はこの PTPN1 の活性を抑制することで、STAT6 のリン酸化を持続増幅させるのである¹⁶²⁾⁻¹⁶⁴⁾。

ROS が産生されると、それをできるだけ早く中和し細胞のダメージを最小限におさえるために、抗酸化システムが稼働する。抗酸化システムの中心となるのが nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) 転写因子である。NRF2 が活性化されると、NAD (P) H quinone oxidoreductase 1^{24), 76)} (NQO1)、heme oxygenase 1 (HMOX1)¹⁶⁵⁾⁻¹⁶⁹⁾、glutathione peroxidase

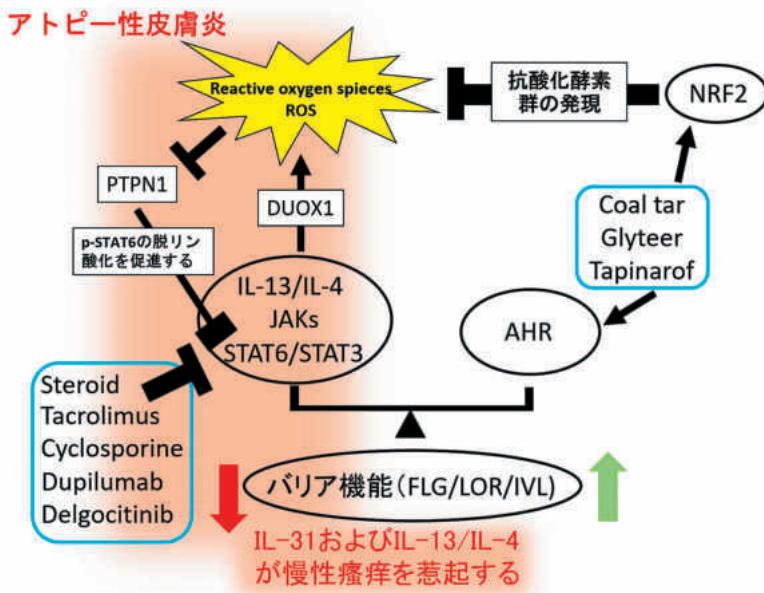


図7 アトピー性皮膚炎に対する薬物療法の作用機序。

皮膚バリア機能は aryl hydrocarbon receptor (AHR) 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸によって競合的に調節されている。AHR 軸は filaggrin (FLG)、loricrin (LOR)、involucrin (IVL) の産生を亢進させ皮膚バリア機能を亢進させる。アトピー性皮膚炎では IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸が活性化し、FLG、LOR、IVL の産生は低下し皮膚バリア機能は障害される。さらに IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸は reactive oxygen species (ROS) を产生させる。アトピー性皮膚炎に対する現行の薬物治療は IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸を抑制してバリア機能障害を回復させ瘙痒を軽減させ酸化ストレスを抑制する。一方コールタール やグリテールは AHR と nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) の両転写因子を活性化する抗酸化性 AHR リガンドとして機能し、AHR 活性化が皮膚バリア機能を亢進させ、NRF2 活性化が抗酸化酵素群を発現させ酸化ストレスを抑制することで薬効を発揮する。

2 (GPX2)¹⁷⁰⁾、superoxide dismutase 2¹⁷¹⁾などのさまざまな抗酸化酵素群が誘導され、ROS による酸化ストレスを中和してくれる。一般に抗酸化機能を有する植物エキスには NRF2 活性化能が備わっていることが多い。そのため酸化ストレスが関与するさまざまな疾患の補助的対処法としてこれらの植物エキスを使用することも多い¹⁷²⁾。

AD の薬物治療の作用機序

前述したごとく、AD では IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸が活性化され、バリア関連蛋白群の発現が低下しバリア機能障害が惹起されると同時に、ROS 産生も亢進し酸化ストレスが発生していると考えられる。現在の AD に対する薬物治療はすべて IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸の活性化を抑制することでその薬効を示していると思われる。さまざまな作用機序が存在すると思うが、ステロイド¹⁷³⁾⁻¹⁷⁵⁾、タクロリムス^{174), 176), 177)}、シクロスボリン^{173), 175), 177), 178)}は主に免疫細胞からの IL-13/IL-4 の産生を抑制することで IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸を抑制すると考えられる。IL-13/IL-4 の産生量が少なくなるので、当然 IL-13/IL-4 による酸化ストレスも抑制されることになる。実際に pimecrolimus 1 % 外用よりも、betamethasone dipropionate 0.05 % 外用や clobetasol propionate 0.05 % 外用の方が IL-13 の発現抑制作用が強く、それと連動して皮疹や TEWL の改善、CCL17/CCL22 の発現抑制、FLG やロリクリン発現の回復が観察されることが報告されている³³⁾。興味深いことに気

道アレルギー患者の場合、血中の ILC2 よりも気道に局在する ILC2 の方がステロイドに対して耐性を獲得しやすい傾向があることが指摘されている^{179), 180)}。

デュピルマブ(Dupilumab)は IL-13/IL-4 が結合する IL-4R α を阻害するため、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸の初期段階が抑制される。デュピルマブ投与によって、CCL17、CCL22、CCL26 などの Th2 ケモカインの発現は抑制され、低下していた FLG やロリクリンの発現は回復する¹⁵⁾。ステロイド外用にせよデュピルマブ投与にせよ、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸を遮断するだけで、IL-13 発現抑制はもとより、IL-31 発現の低下、IL-17A/IL-22 関連遺伝子群の発現抑制などが連動して観察される^{15), 33)}。このことから図 6 に示したようにアトピー性皮膚炎では IL-13/IL-4 を產生させるような悪循環が形成され、それに付随して他の免疫反応も誘導されることが強く疑われる。

我が国では 2020 年から汎 JAK 阻害剤であるデルゴシチニブ(delgocitinib)の外用剤も上市された。デルゴシチニブは IL-4 や IL-13 の受容体である IL-4R α / γ C や IL-4R α / IL-13R α 1 下流の JAK を阻害し、IL-31 の受容体である IL-31RA/OSMR 下流の JAK も阻害するので、外用剤ではあるが、AD の皮膚炎症や皮膚バリア障害を改善し、瘙痒も抑制する効果がある¹⁸¹⁾⁻¹⁸⁵⁾。このように現在 AD の治療として主に用いられている薬物療法は IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸を抑制することでその薬効を発揮している。この軸の抑制は同時に IL-13/IL-4 による酸化ストレスも抑制することになる。

一方、古くから皮膚炎の治療に用いられてきたコールタールやグリテールは AHR を活性化することで FLG の発現を亢進させバリア機能を回復させる^{24), 81)}。しかし AHR の活性化作用のみでは、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸による FLG 產生抑制には対抗できても、ROS 產生を抑制することはできない。しかしながらコールタールやグリテールは AHR リガンドであると同時に抗酸化システムのキーとなる転写因子である NRF2 も活性化させるという 2 重の作用を持つのである^{24), 81)} (図 7)。コールタールやグリテールによって NRF2 が活性化されさまざまな抗酸化酵素群が誘導されると、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸が発生させた ROS は減少するため、ROS によって抑制されていた PTPN1 の活性が復活し、p-STAT6 の脱リン酸化が進み STAT6 が不活化されるので、IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸が結果的に抑制されることになる^{81), 162)-164)}。ROS は STAT3 の活性化も促進させる作用があるので、NRF2 活性化による ROS の抑制は STAT3 の活性化も抑制する可能性が高い^{186), 187)}。また最近 NRF2 の活性化が ILC2 の機能を抑制することも報告されている¹⁸⁸⁾。

しかしコールタールやグリテールはさまざまな化合物の混合物であり、その薬物的活性は十分とは言えない。また独特の臭いが欠点である。単一の化合物で AHR も NRF2 も 2 重に活性化するリガンド（抗酸化性 AHR リガンド）があればアトピー性皮膚炎の治療に応用可能かもしれない。

最近、抗酸化性 AHR リガンドとしてタピナロフ (Tapinarof) {5-[(E)-2-phenylethenyl]-2-[propan-2-yl] benzene-1,3-diol, WBI-1001, GSK2894512 あるいは benvitimod} が注目されるようになった^{189), 190)}。coal tar や glyteer と同様にタピナロフは FLG やインボルクリンの発

現を亢進させ、皮膚バリア機能を回復させる^{189),191)}。臨床試験の結果、タピナロフ外用はプラセボ外用に比べ、AD の皮疹を有意に軽快させることも明らかになっている¹⁹¹⁾⁻¹⁹³⁾。

抗酸化性 AHR リガンドは表皮細胞に作用するだけでなく、樹状細胞内の STAT6 のリン酸化を阻止し樹状細胞からの CCL17/CCL22 産生も抑制する¹⁹⁾。また IL-31 による樹状細胞活性化を IL-4 がさらに増強する作用も抑制する¹⁹⁴⁾。このように IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸と AHR 軸はさまざまな生物学的反応を競合的に調節している可能性がある。IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸を抑制する薬物と AHR/NRF2 を2重に活性化する抗酸化性 AHR リガンドを組み合わせると、AD に対するより良い治療になる可能性を秘めているが今後の基礎及び臨床研究の進展に期待したい。

おわりに

個人差が大きい AD の複雑な病態を皮膚バリア機能調節機構を中心に論じることで、AD の病態に深く関与すると思われる分子群の役割を概説し、現在および臨床試験中の薬物治療の作用機序を論じた。冒頭で、「AD は皮膚局所で IL-13/IL-4 とりわけ IL-13 が過剰に產生される疾患で、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義しても良いのではないかと述べたが、「IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸の活性化とそれに付随して活性化する免疫反応」によって AD の3つの臨床的特徴である「皮膚の炎症」、「皮膚バリア機能障害」、「慢性瘙痒」は説明可能と考えられる。本稿で述べた私見がどこまで正しくまた間違っているのか、おそらく数年後にはさらに明らかになっていることと思う。本稿がその批判に耐えうるものであることを願う。

謝辞

本総説は著者の定年退職に際しその研究総括の一部として執筆した。本稿を終えるにあたり、九州大学皮膚科医局の全医局員、研究補助員、秘書の皆さんに深く感謝申し上げたい。また数々の共同研究にお声がけいただいた学内外の多くの研究室の皆様にも心より厚く御礼を申し上げたい。なお、執筆時の研究費として厚生労働省科学研究費（H30-食品指定-005）および文部科学省科学研究費（基盤C、FAG0K08692）の援助を受けている。

文献

- 1) Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al : Prevalence of dermatological disorders in Japan : a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol.* 2011 ; 38 : 310-320.
- 2) Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR : Is eczema really on the increase worldwide? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 ; 121 : 947-954.
- 3) Furue M, Chiba T, Takeuchi S : Current status of atopic dermatitis in Japan. *Asia Pac. Allergy.* 2011 ; 1 : 64-72.
- 4) Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al : Atopic dermatitis : immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017 ; 66 : 398-403.
- 5) Furue M, Iida K, Imaji M, Nakahara T : Microbiome analysis of forehead skin in patients with atopic dermatitis and healthy subjects : Implication of *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. *J. Dermatol.* 2018 ; 45 : 876-877.
- 6) Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M : *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis : Strain-specific cell

-
- wall proteins and skin immunity. *Allergol Int.* 2019 ; 68 : 309-315.
- 7) Furue M, Kadono T : "Inflammatory skin march" in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflamm. Res.* 2017 ; 66 : 833-842.
 - 8) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL : Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 ; 136 : 2348-2357.
 - 9) Esaki H, Ewald DA, Ungar B, et al : Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015 ; 135 : 153-163.
 - 10) Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al : Early-onset pediatric atopic dermatitis is T(H)2 but also T(H)17 polarized in skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 ; 138 : 1639-1651.
 - 11) Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al : Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 ; 130 : 1344-1354.
 - 12) Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY : Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 1994 ; 94 : 870-876.
 - 13) Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al : Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016 ; 375 : 2335-2348.
 - 14) Simpson EL, Gadkari A, Worm M, et al : Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs) : A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016 ; 75 : 506-515.
 - 15) Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al : Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 ; 143 : 155-172.
 - 16) Furue K, Ito T, Tsuji G, et al : The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*. 2019 ; 158 : 281-286.
 - 17) Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of atopic dermatitis : Current paradigm. *Iran J Immunol.* 2019 ; 16 : 97-107.
 - 18) Furue M : Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2 : Pathogenic implications in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 5382.
 - 19) Takemura M, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Furue M, Tsuji G : Glyteer, soybean tar, impairs IL-4/Stat6 signaling in murine bone marrow-derived dendritic cells : The basis of its therapeutic effect on atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19 : E1169.
 - 20) Bao L, Shi VY, Chan LS : IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro : relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine*. 2013 ; 61 : 419-425.
 - 21) Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, et al : Cutting Edge : Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol.* 2007 ; 178 : 3373-3377.
 - 22) Ranasinghe C, Trivedi S, Wijesundara DK, Jackson RJ : IL-4 and IL-13 receptors : Roles in immunity and powerful vaccine adjuvants. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 ; 25 : 437-442.
 - 23) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, et al : Galactomyces fermentation filtrate prevents T helper 2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Clin Exp Dermatol.* 2015 ; 40 : 786-793.
 - 24) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, et al : Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol* 2015 ; 42 : 171-180.
 - 25) Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC, Locksley RM : Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. *Nat Immunol.* 2011 ; 13 : 58-66.
 - 26) Hurrell BP, Shafiei Jahani P, Akbari O : Social networking of group two innate lymphoid cells in allergy and asthma. *Front Immunol.* 2018 ; 9 : 2694.
 - 27) Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al : A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013 ; 210 : 2939-2950.
 - 28) Tsoi LC, Rodriguez E, Degenhardt F, et al : Atopic dermatitis is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019 ; 139 : 1480-1489.
 - 29) Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al : Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA) (+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA (+) TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 136 : 941-951.
 - 30) Furue M, Ohtsuki M, Ogata F, Ishibashi Y : Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 468-472.
 - 31) Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A : Expression of thymus and

- activation-regulated chemokine (TARC) by human dermal cells, but not epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2014; 76: 90-95.
- 32) Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, et al : A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol* 1999; 163: 1602-1610.
- 33) Guttman-Yassky E, Ungar B, Malik K, et al : Molecular signatures order the potency of topically applied anti-inflammatory drugs in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1032-1042.
- 34) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al : Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis : Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 535-541.
- 35) Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al : Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 270-273.
- 36) Nagao M, Inagaki S, Kawano T, et al : SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1934-1936.
- 37) Takeuchi S, Furusyo N, Ono J, et al : Serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA)-2 correlates with clinical severity of pediatric atopic dermatitis in Ishigaki cohort. *J Dermatol Sci*. 2019; 95: 70-75.
- 38) Szegedi K, Lutter R, Res PC, et al : Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2136-2144.
- 39) Morita E, Takahashi H, Niihara H, et al : Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy* 2010; 65: 1166-1172.
- 40) Hulshof L, Hack DP, Hasnøe QCJ, et al : Stratum corneum analysis provide a minimal invasive tool to study immune response and skin barrier in atopic dermatitis children. *Br J Dermatol* 2019; 180: 621-630.
- 41) Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al : Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005; 60: 693-696.
- 42) Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al : Scratching counteracts IL-13 signaling by upregulating the decoy receptor IL-13R α 2 in keratinocytes. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3324.
- 43) Furue M, Ulzii D, Nakahara T, et al : Implications of IL-13R α 2 in atopic skin inflammation. *Allergol Int* 2020; 69: 412-416.
- 44) Takeuchi S, Yasukawa F, Furue M, Katz SI : Collared mice : a model to assess the effects of scratching. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 44-50
- 45) Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzii D, Nakahara T : Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 113-122.
- 46) Hide M, Yagami A, Togawa M, Saito A, Furue M : Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergol Int*. 2017; 66: 317-325.
- 47) Nakahara T, Urabe K, Moroi Y, Morita K, Furue M : Bepotastine besilate rapidly inhibits mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2003; 32: 237-238.
- 48) Urabe K, Nakahara T, Moroi Y, Morita K, Furue M et al : Mite-antigen induced immediate reactions in atopic dermatitis are inhibited by daily administration of fexofenadine. *J Dermatol*. 2003; 30: 847-848.
- 49) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S : Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 1212-1221.
- 50) Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y : Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*. 2018; 73: 29-36.
- 51) Yamamura K, Urano T, Shiraishi A, et al : The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. *Nat Commun*. 2017; 8: 13946.
- 52) Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al : The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 500-508.
- 53) Kido-Nakahara M, Wang B, Ohno F, et al : Inhibition of mite-induced dermatitis, pruritus, and nerve sprouting in mice by the endothelin receptor antagonist bosentan. *Allergy*. 2020 Jun 14. doi : 10.1111/all.14451.
- 54) Sakata D, Urano T, Matsubara K, et al : Selective role of neurokinin B in IL-31-induced itch response in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144: 1130-1133.
- 55) Shiratori-Hayashi M, Hasegawa A, Toyonaga H, et al : Role of P2X3 receptors in scratching behavior in mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 1252-1254.
- 56) Shiratori-Hayashi M, Koga K, Tozaki-Saitoh H, et al : STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. *Nat Med*. 2015; 21: 927-931.
- 57) Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, et al : The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability

- and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2016; 174: 296–304.
- 58) Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al : Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 826–835.
- 59) Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al : Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis : Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142: 1121–1130.
- 60) Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M : Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med.* 2020; 383: 141–150.
- 61) Souza CP, Rosychuk RAW, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC : A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Vet Dermatol.* 2018; 29: 489.
- 62) Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al : Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017; 171: 217–228.
- 63) Campion M, Smith L, Gatault S, Métais C, Buddenkotte J, Steinhoff M : Interleukin-4 and interleukin-13 evoke scratching behaviour in mice. *Exp Dermatol.* 2019; 28: 1501–1504.
- 64) Egawa G, Kabashima K : Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018; 67: 3–11.
- 65) Kypriotou M, Huber M, Hohl D : The human epidermal differentiation complex : cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol.* 2012; 21: 643–649.
- 66) Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, et al : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol Sci.* 2013; 132:235–249.
- 67) van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, et al : Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 1320–1328.
- 68) Furue M, Tsuji G, Mitoma C, et al : Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci.* 2015; 80: 83–88.
- 69) Fritzsche E, Schäfer C, Calles C, et al : Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 8851–8856.
- 70) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, et al : Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 2017; 8: e2931.
- 71) Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S, Furue M : Protective role of 6-formylindolo[3,2-b] carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2018; 90: 284–294.
- 72) Furue M, Uchi H, Mitoma C, et al : Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019; 154: 37–41.
- 73) Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G, et al : Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 2023–2030.
- 74) Yu J, Luo Y, Zhu Z, et al : A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 2108–2119.
- 75) Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor : an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19: 184–197.
- 76) Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, et al : Antioxidant Opuntia ficus-indica extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes. *J Med Food.* 2015; 18: 1143–1149.
- 77) Doi K, Mitoma C, Nakahara T, et al : Antioxidant Houttuynia cordata extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-dependent manner. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2014; 105: 205–213.
- 78) Hirano A, Goto M, Mitsui T, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M : Antioxidant Artemisia princeps extract enhances the expression of filaggrin and loricrin via the AHR/OVOL1 pathway. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: E1948.
- 79) Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X, Furue M : Upregulation of FLG, LOR, and IVL expression by Rhodiola crenulata root extract via aryl hydrocarbon receptor : Differential involvement of OVOL1. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: E1654.
- 80) Furue M, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G : Antioxidative phytochemicals accelerate epidermal terminal differentiation via the AHR-OVOL1 pathway : Implications for atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 918–923.
- 81) van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, et al : Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013; 123: 917–927.
- 82) Furue M, Matsumoto T, Yamamoto T, et al : Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2012; 66: 60–63.

- 83) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al : Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 ; 44 : 1222–1226.
- 84) Tamari M, Hirota T : Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014 ; 41 : 213–220.
- 85) Paternoster L, Standl M, Waage J, et al : Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015 ; 47 : 1449–1456.
- 86) Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, et al : Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema : evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol.* 2011 ; 131 : 982–984.
- 87) Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, et al : South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 ; 133 : 280–282.
- 88) Winge MC, Bilcha KD, Liedén A, et al : Novel filaggrin mutation but no other loss-of-function variants found in Ethiopian patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2011 ; 165 : 1074–1080.
- 89) Fukiwake N, Furusyo N, Kubo N, et al : Incidence of atopic dermatitis in nursery school children – a follow-up study from 2001 to 2004, Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol.* 2006 ; 16 : 416–419.
- 90) Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, et al : Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci.* 2014 ; 76 : 10–15.
- 91) Tsuji G, Ito T, Chiba T, et al : The role of the OVOL1-OVOL2 axis in normal and diseased human skin. *J Dermatol Sci.* 2018 ; 90 : 227–231.
- 92) Jurakic Toncic R, Kezic S, Jakasa I, et al : Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 ; 34 : 1789–1794.
- 93) Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, et al : The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 2018 ; 73 : 1881–1891.
- 94) Kobayashi J, Inai T, Morita K, et al : Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. *Cytokine.* 2004 ; 28 : 186–189.
- 95) Fujii-Maeda S, Kajiwara K, Ikizawa K, et al : Reciprocal regulation of thymus and activation-regulated chemokine/macrophage-derived chemokine production by interleukin (IL)-4/IL-13 and interferon-gamma in HaCaT keratinocytes is mediated by alternations in E-cadherin distribution. *J Invest Dermatol.* 2004 ; 122 : 20–28.
- 96) Zhang W, Sakai T, Matsuda-Hirose H, Goto M, Yamate T, Hatano Y : Cutaneous permeability barrier function in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mice is superior to that in wild-type mice. *J Dermatol Sci.* 2018 ; 92 : 54–61.
- 97) Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS : Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol.* 2011 ; 165 : 492–498.
- 98) Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al : IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 ; 129 : 426–433.
- 99) Gutowska-Owsiak D, Ogg GS : Cytokine regulation of the epidermal barrier. *Clin Exp Allergy.* 2013 ; 43 : 586–598.
- 100) Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, Christensen GB, Deleuran B, Deleuran M : IL-25 in atopic dermatitis : a possible link between inflammation and skin barrier dysfunction? *J Invest Dermatol.* 2011 ; 131 : 150–157.
- 101) Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T : IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 ; 135 : 1659–1661.
- 102) Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G : Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol.* 1998 ; 28 : 769–779.
- 103) Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y : Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatol.* 2009 ; 18 : 1036–1043.
- 104) Ashida Y, Denda M : Dry environment increases mast cell number and histamine content in dermis in hairless mice. *Br J Dermatol.* 2003 ; 149 : 240–247.
- 105) Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al : The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol.* 2018 ; 19 : 1286–1298.
- 106) Hammad H, Lambrecht BN : Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015 ; 43 : 29–40.
- 107) Aktar MK, Kido-Nakahara M, Furue M, Nakahara T : Mutual upregulation of endothelin-1 and IL-25 in atopic dermatitis. *Allergy.* 2015 ; 70 : 846–854.
- 108) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al : Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002 ; 3 : 673–680.

- 109) Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS : Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 ; 126 : 976-984.
- 110) Gilliet M, Soumelis V, Watanabe N, et al : Human dendritic cells activated by TSLP and CD40L induce proallergic cytotoxic T cells. *J Exp Med.* 2003 ; 197 : 1059-1063.
- 111) Ito T, Wang YH, Duramad O, et al : TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med.* 2005 ; 202 : 1213-1223.
- 112) Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al : TSLP : an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007 ; 25 : 193-219.
- 113) Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, et al : Tissue-restricted adaptive Type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2018 ; 48 : 1195-1207.
- 114) Kolls JK, Lindén A : Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004 ; 21 : 467-476.
- 115) Pan G, French D, Mao W, et al : Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. *J Immunol.* 2001 ; 167 : 6559-6567.
- 116) Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al : New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung : in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol.* 2002 ; 169 : 443-453.
- 117) Zheng R, Chen FH, Gao WX, et al : The T(H)2-polarizing function of atopic interleukin 17 receptor B-positive dendritic cells up-regulated by lipopolysaccharide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 ; 118 : 474-482.
- 118) Guttman-Yassky E, Krueger JG : IL-17C : A unique epithelial cytokine with potential for targeting across the spectrum of atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018 ; 138 : 1467-1469.
- 119) Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al : IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol.* 2011 ; 12 : 1159-1166.
- 120) Ishiiji Y, Umezawa Y, Asahina A, et al : Exacerbation of atopic dermatitis symptoms by ustekinumab in psoriatic patients with elevated serum immunoglobulin E levels : Report of two cases. *J Dermatol.* 2018 ; 45 : 732-734.
- 121) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02594098?term=atopic&cond=secukinumab&draw=2&rank=1>
- 122) Cayrol C, Duval A, Schmitt P, et al : Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nat Immunol.* 2018 ; 19 : 375-385.
- 123) Dickel H, Gambichler T, Kamphowe J, Altmeyer P, Skrygan M : Standardized tape stripping prior to patch testing induces upregulation of Hsp90, Hsp70, IL-33, TNF- α and IL-8/CXCL8 mRNA : new insights into the involvement of 'alarmins'. *Contact Dermatitis.* 2010 ; 63 : 215-222.
- 124) Jin M, Komine M, Tsuda H, Oshio T, Ohtsuki M : Interleukin-33 is expressed in the lesional epidermis in herpes virus infection but not in verruca vulgaris. *J Dermatol.* 2018 ; 45 : 855-857.
- 125) Jang YH, Choi JK, Jin M, et al : House dust mite increases pro-Th2 cytokines IL-25 and IL-33 via the activation of TLR1/6 signaling. *J Invest Dermatol.* 2017 ; 137 : 2354-2361.
- 126) Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R : Allergic host defences. *Nature.* 2012 ; 484 : 465-472.
- 127) Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R : A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol.* 2008 ; 9 : 310-318.
- 128) Vannella KM, Ramalingam TR, Borthwick LA, et al : Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016 ; 8 : 337ra65.
- 129) https://www.fiercebiotech.com/biotech/after-asthma-success-astrazeneca-and-amgen-s-tezepelumab-misses-atopic-dermatitis?utm_source=internal&utm_medium=rss
- 130) Chen YL, Gutowska-Owsiaik D, Hardman CS, et al : Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019 ; 11 : eaax2945.
- 131) Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y : Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008 ; 128 : 2625-2630.
- 132) Nomura T, Honda T, Kabashima K : Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol.* 2018 ; 30 : 419-428.
- 133) Guttman-Yassky E, Krueger JG : Atopic dermatitis and psoriasis : two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017 ; 48 : 68-73.
- 134) Hayashida S, Uchi H, Takeuchi S, Esaki H, Moroi Y, Furue M : Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011 ; 61 : 78-79.
- 135) Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP : IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *Cytokine.* 2012 ; 60 : 38-42.
- 136) Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al : Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments : A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 ; 78 : 872-881.

- 137) Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, et al : Baseline IL22 expression in atopic dermatitis patients stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 ; 143 : 142-154.
- 138) Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M : Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 ; 29 : 233-238.
- 139) Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H : Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis : Review on safety and benefits. *J Dermatol.* 2018 ; 45 : 936-942.
- 140) Furue K, Ito T, Tsuji G, Nakahara T, Furue M : The CCL20 and CCR6 axis in psoriasis. *Scand J Immunol.* 2020 ; 91 : e12846.
- 141) 古江 和久, 古江 増隆 : アトピー性皮膚炎における IL-17 産生細胞浸潤の新しい視点 : *In vitro* 表皮細胞搔破モデルによる表皮細胞由来 CCL20 の役割. 日皮会誌 2020 ; 130 : 1645-1652.
- 142) Furue K, Ito T, Tanaka Y, et al : Cyto/chemokine profile of in vitro scratched keratinocyte model : Implications of significant upregulation of CCL20, CXCL8 and IL36G in Koebner phenomenon. *J Dermatol Sci.* 2019 ; 94 : 244-251.
- 143) Furue K, Ito T, Tanaka Y, et al. The EGFR-ERK/JNK-CCL20 pathway in scratched keratinocytes may underpin koebnerization in psoriasis patients. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 434.
- 144) Furue K, Ito T, Tsuji G, et al : Does mechanical scratching cause the recruitment of T-helper 17 cells in atopic dermatitis? *J Dermatol.* 2019 ; 46 : e436-e437.
- 145) Furue K, Ulzii D, Tanaka Y, et al : Pathogenic implication of epidermal scratch injury in psoriasis and atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2020 Jul 16. doi : 10.1111/1346-8138.15507.
- 146) Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T : Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 1275.
- 147) Su Y, Huang J, Zhao X, et al : Interleukin-17 receptor D constitutes an alternative receptor for interleukin-17A important in psoriasis-like skin inflammation. *Sci Immunol.* 2019 ; 4 : eaau9657.
- 148) Jin SH, Choi D, Chun YJ, Noh M : Keratinocyte-derived IL-24 plays a role in the positive feedback regulation of epidermal inflammation in response to environmental and endogenous toxic stressors. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 ; 280 : 199-206.
- 149) Lai X, Li X, Chang L, et al : IL-19 up-regulates mucin 5AC production in patients with chronic rhinosinusitis via STAT3 pathway. *Front. Immunol.* 2019 ; 10 : 1682.
- 150) Chiricozzi A, Nograles KE, Johnson-Huang LM, et al : IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS ONE* 2014 ; 9 : e90284.
- 151) Yang X, Zheng SG : Interleukin-22 : A likely target for treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2014 ; 13 : 615-620.
- 152) Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F : IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005 ; 174 : 3695-3702.
- 153) Avitabile S, Odorisio T, Madonna S, et al : Interleukin-22 promotes wound repair in diabetes by improving keratinocyte pro-healing functions. *J. Investigig. Dermatol.* 2015 ; 135 : 2862-2870.
- 154) Noh M, Yeo H, Ko J, Kim HK, Lee CH : MAP17 is associated with the T-helper cell cytokine-induced down-regulation of filaggrin transcription in human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2010 ; 19 : 355-362.
- 155) Majoros A, Platanitis E, Kernbauer-Hölzl E, Rosebrock F, Müller M, Decker T : Canonical and non-canonical aspects of JAK-STAT signaling : Lessons from interferons for cytokine responses. *Front Immunol.* 2017 ; 8 : 29.
- 156) Di ZH, Ma L, Qi RQ, et al : T helper 1 and T helper 2 cytokines differentially modulate expression of filaggrin and its processing proteases in human keratinocytes. *Chin Med J (Engl).* 2016 ; 129 : 295-303.
- 157) Nishida J, Li Y, Zhuang Y, Huang Z, Huang H : IFN- γ suppresses permissive chromatin remodeling in the regulatory region of the Il4 gene. *Cytokine.* 2013 ; 62 : 91-95.
- 158) Nakagome K, Okunishi K, Imamura M, et al : IFN-gamma attenuates antigen-induced overall immune response in the airway as a Th1-type immune regulatory cytokine. *J Immunol.* 2009 ; 183 : 209-220.
- 159) Ji H, Li XK : Oxidative stress in atopic dermatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2016 ; 2016 : 2721469.
- 160) Yasukawa S, Miyazaki Y, Yoshii C, et al : An ITAM-Syk-CARD9 signalling axis triggers contact hypersensitivity by stimulating IL-1 production in dendritic cells. *Nat Commun.* 2014 ; 5 : 3755.
- 161) Eto H, Tsuji G, Chiba T, Furue M, Hyodo F : Non-invasive evaluation of atopic dermatitis based on redox status using in vivo dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging. *Free Radic Biol Med.* 2017 ; 103 : 209-215.
- 162) Hirakawa S, Saito R, Ohara H, Okuyama R, Aiba S : Dual oxidase 1 induced by Th2 cytokines promotes STAT6 phosphorylation via oxidative inactivation of protein tyrosine phosphatase 1B in human epidermal keratinocytes. *J Immunol.* 2011 ; 186 : 4762-4770.
- 163) Lu X, Malumbres R, Shields B, et al : PTP1B is a negative regulator of interleukin 4-induced STAT6 signaling.

- Blood*. 2008 ; 112 : 4098–4108.
- 164) Sharma P, Chakraborty R, Wang L, et al : Redox regulation of interleukin-4 signaling. *Immunity*. 2008 ; 29 : 551–564.
- 165) Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, et al : Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 ; 2018 : 9524657.
- 166) Tanaka Y, Uchi H, Furue M : Antioxidant cinnamaldehyde attenuates UVB-induced photoaging. *J Dermatol Sci*. 2019 ; 96 : 151–158.
- 167) Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M : Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2017 ; 85 : 36–43.
- 168) Mitamura Y, Murai M, Mitoma C, Furue M : NRF2 activation inhibits both TGF- β 1- and IL-13-mediated periostin expression in fibroblasts : Benefit of cinnamaldehyde for antifibrotic treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 ; 2018 : 2475047.
- 169) Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, Furue M : Baicalein inhibits benzo [a] pyrene-induced toxic response by downregulating Src phosphorylation and by upregulating NRF2-HMOX1 system. *Antioxidants (Basel)*. 2020 ; 9 : 507.
- 170) Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Furue M : Antioxidants cinnamaldehyde and Galactomyces fermentation filtrate downregulate senescence marker CDKN2A/p16INK4A via NRF2 activation in keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2019 ; 96 : 53–56.
- 171) Wang J, Zhang X, Zhang L, et al : Silychristin A activates Nrf2-HO-1/SOD2 pathway to reduce apoptosis and improve GLP-1 production through upregulation of estrogen receptor α in GLUTag cells. *Eur J Pharmacol*. 2020 ; 881 : 173236.
- 172) Furue M, Uchi H, Mitoma C, et al : Antioxidants for healthy skin : The emerging role of aryl Hydrocarbon receptors and nuclear factor-erythroid 2-related factor-2. *Nutrients*. 2017 ; 9 : 223.
- 173) Oh JW, Lee HB, Chung YH, Choi Y : The effect of disodium cromoglycate, budesonide, and cyclosporin A on interleukin-4, interleukin-5, and interleukin-13 secretions in Derp I-stimulated T cells from house dust mite-sensitive atopic and nonatopic individuals. *Allergy Asthma Proc*. 2002 ; 23 : 109–115.
- 174) Liu Z, Yuan X, Luo Y, et al : Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine*. 2009 ; 45 : 141–147.
- 175) He Y, Luo Y, Lao X, Tan L, Sun E : Cytokine signatures of human whole blood for monitoring immunosuppression. *Cent Eur J Immunol*. 2014 ; 39 : 271–278.
- 176) Takamatsu Y, Hasegawa M, Sato S, Takehara K : IL-13 production by peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1998 ; 196 : 377–381.
- 177) Pacocha SE, Oriente A, Huang SK, Essayan DM : Regulation of antigen-induced human T-lymphocyte responses by calcineurin antagonists. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 ; 104 : 828–835.
- 178) Katagiri K, Itami S, Hatano Y, Yamaguchi T, Takayasu S : In vivo expression of IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-gamma mRNAs in peripheral blood mononuclear cells and effect of cyclosporin A in a patient with Kimura's disease. *Br J Dermatol*. 1997 ; 137 : 972–977.
- 179) Liu S, Verma M, Michalec L, et al : Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma : The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ; 141 : 257–268.
- 180) Morikawa T, Fukuoka A, Matsushita K, et al : Activation of group 2 innate lymphoid cells exacerbates and confers corticosteroid resistance to mouse nasal type 2 inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2017 ; 29 : 221–233.
- 181) Kurgunaite K, Gandhi H, Kurth T, et al : Essential role of endocytosis for interleukin-4-receptor-mediated JAK/STAT signalling. *J Cell Sci*. 2015 ; 128 : 3781–3795.
- 182) Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N : Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018 ; 45 : 701–709.
- 183) Amano W, Nakajima S, Kunugi H, et al : The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 ; 136 : 667–677.
- 184) Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T : Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis : A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020 ; 82 : 823–831.
- 185) Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, et al : Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model. *J Dermatol Sci*. 2020 ; 97 : 161–164.
- 186) Li H, Min J, Mao X, Wang X, Yang Y, Chen Y : Edaravone ameliorates experimental autoimmune thyroiditis in rats through HO-1-dependent STAT3/PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res*. 2018 ; 10 : 2037–2046.
- 187) Park B, Lim JW, Kim H : Lycopene treatment inhibits activation of Jak1/Stat3 and Wnt/ β -catenin signaling

- and attenuates hyperproliferation in gastric epithelial cells. *Nutr Res.* 2019; 70: 70-81.
- 188) Nagashima R, Kosai H, Masuo M, et al : Nrf2 suppresses allergic lung Inflammation by attenuating the type 2 innate lymphoid cell response. *J Immunol.* 2019; 202: 1331-1339.
- 189) Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, et al : Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 2110-2119.
- 190) Zang YN, Jiang DL, Cai L, et al : Use of a dose-response model to guide future clinical trial of benvitimod cream to treat mild and moderate psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54: 87-95.
- 191) Bissonnette R, Vasist LS, Bullman JN, Collingwood T, Chen G, Maeda-Chubachi T : Systemic pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of topical AhR agonist tapinarof : results of a phase 1 study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018; 7: 524-531.
- 192) Bissonnette R, Poulin Y, Zhou Y, et al : Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients withmild to severe atopic dermatitis : results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 853-856.
- 193) Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, et al : A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80: 89-98.
- 194) Miake S, Tsuji G, Takemura M, Hashimoto-Hachiya A, Vu YH, Furue M, Nakahara T : IL-4 augments IL-31/IL-31 receptor alpha interaction leading to enhanced ccl17 and ccl 22 production in dendritic cells : Implications for atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 20; 20(16) : 4053.

9. 退任記念講演 2

油症における塩素座瘡と色素沈着の発症機序とその対策 —aryl hydrocarbon receptor の役割—

古江増隆¹⁾²⁾

¹⁾九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

²⁾九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

はじめに

環境汚染物質による健康への影響は大きな社会問題である。環境中の多環あるいはハロゲン化芳香族炭化水素たとえば 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), polychlorinated biphenyls (PCBs) や benzo[*a*]pyrene (BaP) は、aryl hydrocarbon receptor (AHR) に結合しその毒性を発揮する。AHR はダイオキシン受容体とも称される。外界と接する皮膚とりわけ表皮細胞は様々な化合物が侵入する門戸であるため、AHR を豊富に発現する¹⁾⁻⁵⁾。そのため、皮膚は環境汚染物質の標的臓器の中で最も影響を受けやすい臓器の一つである¹⁾⁻⁵⁾。

これらのダイオキシンあるいはダイオキシン様化学物質（総じてダイオキシン類とよぶ）の毒性はヒトや他の哺乳動物種間で異なっている。個々のダイオキシン類の毒性は、毒性が最も高い TCDD を基準値；1 とした時の毒性等価係数 (toxic equivalency factor; TEF) として World Health Organization (WHO) で規定され⁶⁾、毒性総量は毒性相対比 (toxic equivalent; TEQ、すなわち TEF にその化合物の濃度を乗じたもの) として算出される⁶⁾⁷⁾。高 TEQ 濃度のダイオキシン類に暴露すると、全身倦怠感、咳・痰、下痢、頭痛・頭重、恶心・嘔吐、関節痛・関節腫脹、四肢の痛みやしびれなど様々な急性や慢性症状を呈する⁸⁾⁻¹¹⁾。なかでも顕著な臨床症状は塩素座瘡や色素沈着である⁹⁾⁻¹²⁾。同様の皮膚症状は他の内分泌搅乱化学物質でも起こううる¹³⁾。

本邦では高濃度の PCDFs とその類縁物質が混入した食用油を摂食したことによる油症が 1968 年に発生したが、油症患者では激しい塩素座瘡や色素沈着がみられた¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これらの汚染物質は脂溶性が高く体内残留性が高いため、発生後 50 年以上経過した現在でも多くの油症患者の PCDF 血中濃度は高濃度である¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。イタリアセベソでの工場爆発による TCDD 汚染⁹⁾、PCDF が混入した食用油による台湾 Yucheng¹⁰⁾、ウクライナ元大統領 Victor Yushchenko 氏の TCDD 暗殺未遂事件¹¹⁾などでも塩素座瘡や色素沈着が観察されている。大気汚染物質である ambient particulate matter of up to 2.5 μm diameter (PM2.5) には多くの

ダイオキシン類や BaP が含まれている¹⁹⁾。興味深いことに、中国の PM2.5 高濃度汚染地域では、顔面の色素沈着が多いことが報告されている²⁰⁾。塩素痤瘡や色素沈着の発症メカニズムは、AHR システムの機能解明が進むにつれ明らかになりつつある。

皮膚は表皮と真皮からなる。表皮細胞は基底層、有棘層、顆粒層そして角質層を形成しながら最終的に角質細胞に分化し、生体内からの水分蒸散や外界からの化学物質の侵入を制御する皮膚バリア機能を担っている。表皮細胞はエクリン汗管、毛囊、脂腺やアポクリン汗腺などにも分化し、表皮にはエクリン汗管と毛囊が開口し、毛囊には脂腺やアポクリン汗腺が開口している。胎児期の神経堤由来の色素細胞も表皮に分布しメラニンを産生し表皮細胞を紫外線障害から防御している。これらの細胞はすべて AHR を発現しダイオキシン類による毒性の標的となる。後述するように塩素痤瘡についてはとくに毛囊脂腺が、色素沈着については色素細胞がその発症に関与している。本稿では、塩素痤瘡や色素沈着の発症機序を概説し、AHR システムの制御による治療対策にも言及したい。

AHR シグナルによる酸化ストレスと炎症性サイトカイン産生

AHR は化学物質受容体であると同時に核内に移動し転写因子としても機能する²¹⁾。リガンドが結合していない定常状態の AHR は、シャペロン蛋白群 [heat shock protein 90 (HSP90), hepatitis B virus X-associated protein 2 (XAP-2), p23] そして c-Src と複合体を形成し細胞質内に存在する (図 1)²²⁾²³⁾。リガンドが結合すると、AHR はこの複合体から離れ細胞質から核内に移行し、AHR-nuclear translocator (ARNT) と 2 量体を結成し、DNA 上の xenobiotic responsive elements (XRE) と呼ばれる領域に結合し、さまざまな標的遺伝子の遺伝子発現を誘導する。発現誘導遺伝子の中に化学物質代謝酵素である cytochrome p450 1A1 (CYP1A1), CYP1A2 そして CYP1B1 も含まれるが、なかでも CYP1A1 は AHR 特異的に発現する標的遺伝子である¹⁾⁻⁵⁾²¹⁾²⁴⁾²⁵⁾。発現誘導された CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 は AHR リガンドを代謝分解する。

表皮細胞は AHR を豊富に発現しており、TCDD が作用すると主に CYP1A1 を発現する。表皮細胞の CYP1B1 の発現は弱く CYP1A2 は発現しない¹⁾²⁶⁾⁻²⁸⁾。TCDD は化学構造的に安定であるため、CYP1A1 が代謝分解しようとしてもなかなか分解されず、AHR の活性化は持続すると考えられる²⁶⁾²⁹⁾。CYP1A1 による代謝分解過程で ROS が産生されるため、分解されづらい TCDD の場合、過剰な ROS が持続的に産生されると考えられる¹⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾。実際 AHR を発現していない細胞あるいは CYP1A1 を発現していない細胞では、TCDD による ROS 産生は起こらない²⁶⁾。一方、CYP1B1 を発現していない細胞では TCDD による ROS 産生が起こることから、AHR-CYP1A1 軸が TCDD の ROS 産生には必須と考えられる²⁶⁾。発癌性化学物質である β -naphthoflavone の ROS 産生も AHR 阻害剤や Cyplal/1a2 ノックアウトマウスで抑制される³¹⁾。AHR-CYP1A1 軸の活性化は表皮細胞や脂腺細胞から interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインの産生も誘導する³²⁾⁻³⁵⁾。

酸化ストレスによる障害から身を守るために、細胞は抗酸化システムのマスタースイッチで

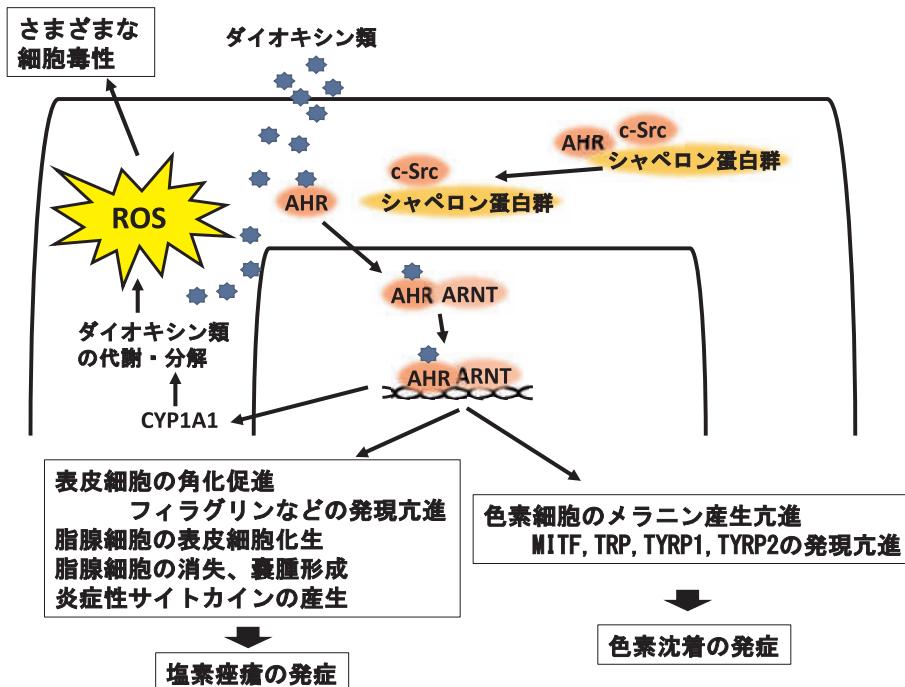


図1 ダイオキシン類による aryl hydrocarbon receptor (AHR) の活性化

AHRは細胞質内でシャペロン蛋白群やc-Srcと複合体を形成している。ダイオキシン類がAHRに結合すると、AHRは複合体から離れ、核内に移行し、AHR-nuclear translocator (ARNT)と2量体を形成しDNAに結合し標的遺伝子の発現を制御する。AHR活性化は化学物質代謝酵素であるcytochrome p450 1A1 (CYP1A1)の発現を亢進させ、CYP1A1はダイオキシン類を代謝分解する。その過程でreactive oxygen species (ROS)が产生される。化学的に安定なダイオキシン類はCYP1A1で代謝されづらく、大量のROSが持続的に产生されさまざまな細胞毒性がもたらされる。AHR活性化は表皮細胞の角化亢進(フィラグリンなどの発現亢進)、脂腺細胞の表皮細胞化生、脂腺細胞の消失、囊腫形成と炎症性サイトカインの産生を起こす。また炎症性サイトカインを産生させることで好中球やリンパ球も遊走され塩素座瘡が発生すると考えられる。また色素細胞のmicrophthalmia-associated transcription factor (MITF)を活性化し、tyrosinase (TYR), tyrosinase-related protein 1 (TYRP1), TYRP2酵素群の発現を亢進させてメラニン色素の産生を増加させる。こうして色素沈着が発症する。

ある nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) を活性化し、さまざまな抗酸化酵素群たとえば glutathione S-transferases, heme oxygenase 1, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) dehydrogenase, quinone 1, glutathione S-transferases, and uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferasesなどを発現させ ROSを中和減弱させようとする²⁴⁾³⁶⁾⁻⁴²⁾。ダイオキシン類も AHR-NRF2 システムを活性化しうる⁴²⁾⁻⁴⁴⁾。しかしながらダイオキシン類の場合 AHR-CYP1A1 軸による ROS 产生の方が、AHR-NRF2 システム活性化による抗酸化酵素群発現をはるかに上回るため、結果的に酸化ストレス側に大きく傾くと考えられる。炎症性サイトカインやケモカインの産生に加え、ROS 产生による酸化ストレスは DNA 障害も惹起する²⁷⁾³³⁾⁴⁵⁾。

CYP1A1 や ROS の產生だけでなく、AHR はさまざまなシグナル経路とリンクしている。たとえば、TCDD は epidermal growth factor receptor (EGFR)、ERK、p38 MAPK のリン酸化を AHR 依存性に誘導し、ヒト口蓋上皮細胞の増殖や上皮間葉転換を亢進させる⁴⁶⁾。BaP は AHR-ERK 経路を介して c-MYC を活性化し胃癌細胞の増殖を促す⁴⁷⁾。一方、EGFR と AHR のシグナルは核内で p300 核内蛋白を必要とするため、EGFR が活性化するとシェアしている

p300 が EGFR シグナルに使われてしまうため、結果的に AHR-CYP1A1 軸は抑制されてしまう⁴⁸⁾。AHR や ARNT の遺伝子転写や蛋白発現は c-MYC によって制御され、AHR-ARNT は c-MYC による蛋白発現を制御している⁴⁹⁾。AHR シグナルは動物種、細胞種そしてリガンドの種類によって異なった反応を惹起することも知られている¹⁾²⁾²⁷⁾²⁹⁾。

表皮細胞における AHR の生理学的な役割—角化の促進—

基底層から角質層に移行していく過程で、表皮細胞はさまざまな皮膚バリア関連蛋白質群を協調しながら連続的に発現することで正常な皮膚バリア機能が維持される⁵⁰⁾。インボルクリン (involucrin; IVL)、ロリクリン (loricrin; LOR)、フィラグリン (filaggrin; FLG) などの皮膚バリア関連蛋白質群は主にトランスグルタミナーゼ 1 によって顆粒層内で細胞膜に架橋され、正常な角質細胞が形成される⁵⁰⁾。表皮細胞における AHR の生理学的な役割は、AHR の活性化によってこれらの皮膚バリア関連蛋白質群の発現を亢進させ角化を促進させることである³⁾⁴⁾⁵¹⁾。そのため、AHR 欠損マウス、AHR 過剰発現マウス、ARNT 欠損マウスでは表皮の角化異常が生じる⁵²⁾⁻⁵⁵⁾。

AHR 活性化によって表皮の角化が促進することはさまざまな実験系で確認されている。妊娠マウスに TCDD を投与し胎仔表皮の成熟度を検討した実験では、TCDD 投与によって胎仔表皮の成熟度（角化過程）は亢進した⁵⁶⁾⁵⁷⁾。3 次元培養表皮を用いた実験では、TCDD を投与するとコントロールに比べ FLG や IVL の発現が顆粒層のみならず有棘層にも見られるようになり角化過程がより亢進することが示された⁵⁸⁾。表皮細胞の単層培養においても、IVL、LOR、FLG などの皮膚バリア関連蛋白質群の発現が AHR 活性化に伴って亢進し⁴⁸⁾⁵⁹⁾⁻⁶²⁾。逆に皮膚バリア関連蛋白質群の発現亢進は AHR 阻害剤でブロックされ、AHR 欠損細胞では消失する⁶²⁾。また TCDD による皮膚バリア関連蛋白質群の発現亢進は抗酸化剤で抑制されることから ROS の関与が指摘されている⁵⁹⁾。

それでは正常状態ではどのような内因性リガンドが AHR を活性化し皮膚バリアの恒常性維持に寄与しているのであろうか。実はさまざまな内因性リガンドが AHR を活性化しうる³⁾⁵¹⁾⁶³⁾⁶⁴⁾。たとえば皮膚にふりそそぐ太陽紫外線は表皮内外に豊富に存在するトリプトファンの構造を変化させ 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) を產生する。FICZ は AHR の高親和性リガンドである⁶⁵⁾。表皮ブドウ球菌やマラセチアなどの皮膚常在菌はその代謝産物としてたくさんの AHR リガンドを产生する³⁾⁶⁴⁾。腸内細菌叢も indirubin などさまざまな AHR リガンドを产生し⁶⁶⁾、皮膚バリア機能を強めると考えられる⁶³⁾⁶⁶⁾⁻⁷⁰⁾。これらの内因性 AHR リガンドは AHR 活性化によって発現した CYP1A1 により代謝分解されるためその作用は一過性であることから皮膚バリア機能の恒常性が維持されると考えられる⁶⁵⁾。一方、ダイオキシン類は CYP1A1 の代謝分解を受けづらく長期にわたり過剰な AHR 活性化と ROS 產生が引き起こされ、これが塩素痤瘡の発症に関与していると考えられる。



図2 A 塩素痤瘡と色素沈着、B 塩素痤瘡と色素沈着、C 爪甲の色素沈着、D 歯茎の色素沈着
油症ホームページ https://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu_e/browsing.html 参照

環境化学汚染物質による AHR 活性化と塩素痤瘡

塩素痤瘡は TCDD や PCDFs などの環境化学汚染物質に高濃度に暴露したのちに発生する毛囊一致性的面皰、丘疹・膿疱、囊腫の総称であり、色素沈着を伴い、強い炎症と炎症後瘢痕形成を伴う（図 2A, 図 2B）⁹⁾⁻¹²⁾¹⁴⁾⁷¹⁾⁷²⁾。油症患者では塩素痤瘡の重症度は明らかに患者の血中 PCDFs 濃度と相関していた¹²⁾。塩素痤瘡の組織像を詳細に検討した報告によると、塩素痤瘡は表皮の過角化、毛囊の過角化と肥厚にはじまり、脂腺の萎縮と脂腺細胞の消失後に、毛囊漏斗部の開大と毛囊囊腫形成が生じるとされる⁷³⁾⁻⁷⁵⁾。

毛囊や脂腺も表皮細胞が分化して発生すると述べたが、AHR 活性化に伴う毛囊や脂腺の過剰な角化亢進が塩素痤瘡の発症誘因と考えられるようになってきた。脂腺細胞は皮脂を産生するように分化した特殊な表皮細胞で、毛囊に開口する脂腺を形成する⁷⁴⁾。表皮細胞と同様に脂腺細胞も AHR を豊富に発現している⁷⁴⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾。ダイオキシン類で AHR が過剰に活性化されると、脂腺細胞は皮脂を産生する脂腺分化能（皮脂産生、ケラチン 7 産生能、epithelial membrane antigen 産生能など）を失い³⁴⁾⁷⁴⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾、かわりに表皮細胞化生（ケラチン 10 や peroxisome proliferators-activated receptor- δ の発現亢進）を起こしてしまうことが報告された⁷⁴⁾。マウス皮膚の ex vivo 培養に TCDD を添加しても、脂腺細胞の消失と脂腺の萎縮が引き起こされる⁷⁴⁾。またヘアレスマウスに TCDD を外用すると、表皮の過角化と脂腺細胞の表皮細胞化生が認められる⁷⁸⁾。これらの結果は上述した塩素痤瘡の組織所見と合致しており、ダイオキシン類による AHR の過剰な活性化が、毛囊脂腺系の過角化と脂腺細胞の表皮細胞化生を引き起こし塩素痤瘡を発症させると考えられる（図 3）。

脂腺細胞の表皮細胞化生がどのような分子生物学的機序を介しているのかはまだ不明な点が多いが、塩素痤瘡部では EGFR も活性化していることが報告されている⁷⁹⁾。また AHR の活性化による AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化や sterol regulatory element-

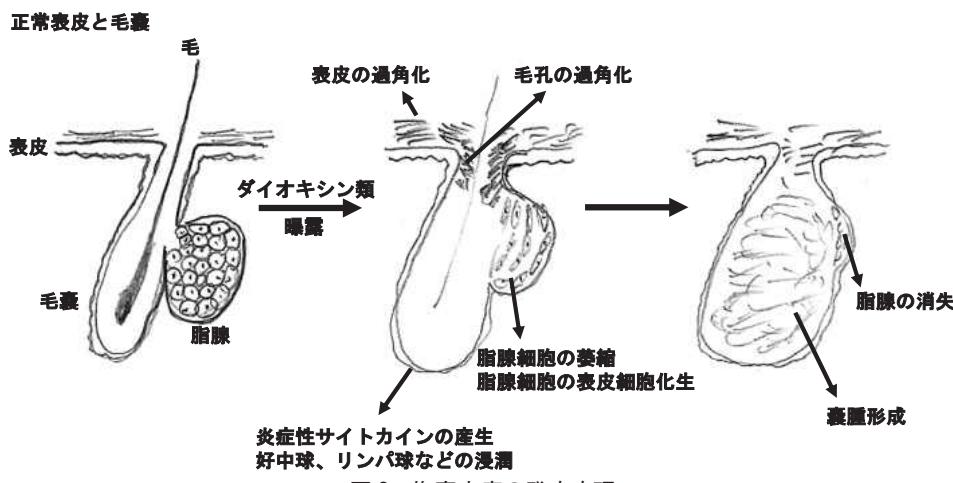


図3 塩素痤瘡の発症病理

binding protein (mSREBP-1) のターンオーバーの低下なども皮脂産生能低下に関与しているかもしれない⁸⁰⁾。TCDD が脂腺細胞の幹細胞に影響を与えていた可能性もある⁸¹⁾。

表皮細胞や脂腺細胞は AHR 活性化に伴い、IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインを産生放出し、好中球やリンパ球などの炎症性細胞浸潤が惹起されることも塩素痤瘡の発症に寄与していると思われる³²⁾³³⁾⁷⁷⁾。

環境化学汚染物質による AHR 活性化と色素沈着

皮膚の色素沈着もダイオキシン類中毒では高頻度に認められる症状であり油症でもそうであった（図 2C, 図 2D）¹⁰⁾¹⁴⁾⁷¹⁾。PM2.5 にはたくさんのダイオキシン類汚染物質が含有されており¹⁹⁾⁷⁷⁾、PM2.5 の空気汚染が強い地域の住民では顔面の色素沈着の頻度が高い²⁰⁾。色素沈着は身体機能的な問題は来さないが、整容的に生活の質を下げる。色素細胞は tyrosinase (TYR) や tyrosinase-related protein 1, 2 (TYRP1, TYRP2) 酵素群の働きによってメラニン色素を産生する。これらの酵素群の発現は microphthalmia-associated transcription factor (MITF) という転写因子の作用で発現が増加する⁸²⁾⁸³⁾。ヒトやマウスの色素細胞は AHR を発現している⁸⁴⁾⁻⁸⁷⁾。

タバコ煙には BaP などの AHR リガンドが含まれている³³⁾⁸⁸⁾。タバコ煙によって AHR が活性化されると、MITF 転写因子が活性化され TYR の発現が亢進しメラニン合成が増強される⁸⁷⁾⁸⁸⁾。Luecke らも TCDD が AHR 依存性に TYR や TYRP2 の発現を亢進させメラニン合成を促すことを報告している⁸⁶⁾。酸化ストレスを誘導する AHR リガンドである benzoanthrone も TYR の発現を亢進させメラニン合成を促進する⁸⁵⁾。TCDD や benzoanthrone をマウスに外用すると、臨床的にも組織学的にも色素沈着が発生し、色素沈着部では MITF, TYR, TYRP1, TYRP2 の発現が亢進していることも報告されている⁸⁵⁾。これらの結果から、AHR 活性化が直接的にメラニン合成亢進作用に ROS が関与するかどうかについては相反する指摘が

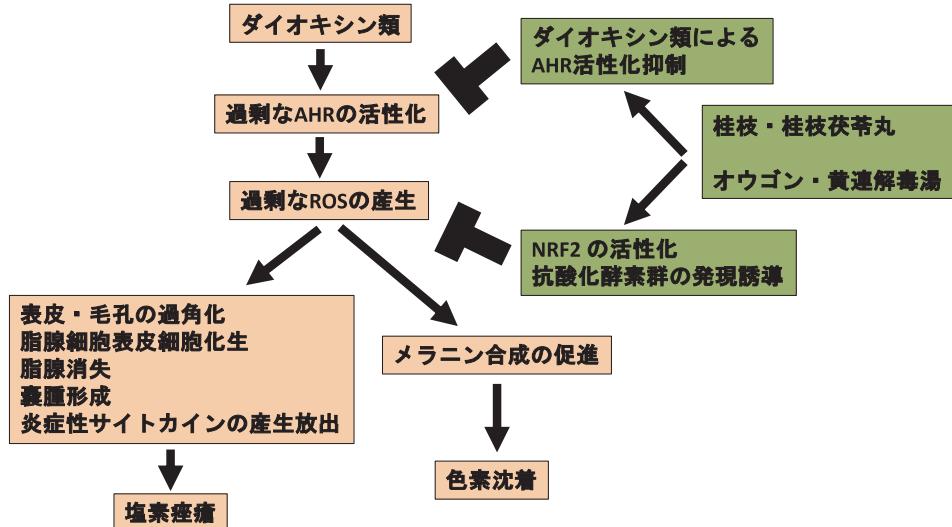


図4 油症治療対策

桂枝そして桂枝を含むツムラ桂枝茯苓丸、オウゴンそしてオウゴンを含むツムラ黄連解毒湯はダイオキシン類によるAHR活性化を抑制し、nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)を活性化しさまざまな抗酸化酵素群の発現を誘導して過剰な酸化ストレスを中和させることができる。ダイオキシン類中毒による油症の治療薬として期待される。

ある⁸⁹⁾⁹⁰⁾。

環境化学汚染物質によるAHR活性化とその治療対策

ダイオキシン類中毒ではAHRが過剰に活性化され大量のROSが発生していると考えられる¹⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾。実際に油症患者では、尿中あるいは血中の酸化ストレスマーカーは健常人に比べて高値である⁹¹⁾⁹²⁾。AHR活性化に伴う表皮細胞の炎症性サイトカインの産生や角化亢進はROS依存性である³²⁾³³⁾⁵⁹⁾。ダイオキシン類がAHRを活性化するのを抑え、一方で抗酸化システムのスイッチであるNRF2を同時に活性化するような薬剤が存在すればダイオキシン類の治療薬として期待しうる。

ヒトは生活の中から体に良いとされる抗酸化作用をもつ植物を経験的に見出してきた。たとえば地中海地方ではアーティチョーク³⁸⁾、中南米ではウチワサボテン³⁷⁾、そしてアジアではドクダミ⁴⁰⁾などである。これらの植物エキスには確かにNRF2を活性化して酸化ストレスを抑制する成分が含まれていた³⁷⁾³⁸⁾⁴⁰⁾。日本には漢方薬があり漢方薬は植物エキスの宝庫であるため、漢方方剤のスクリーニングを行うこととなった。

その結果、漢方方剤のなかで桂枝（シナモン）とオウゴンにAHR活性は抑制しNRF2活性は増加させる作用があることが判明した⁹³⁾⁹⁴⁾。桂枝エキスの中ではcinnamaldehydeが、オウゴンエキスの中ではbaicaleinが主たる薬効成分と考えられる⁹³⁾⁹⁴⁾。桂枝やオウゴンを含むさまざまな漢方薬を再度スクリーニングした結果、ツムラ桂枝茯苓丸とツムラ黄連解毒湯が明らかにAHR活性は抑制しNRF2活性は増加させる作用を有していた（図4）⁹³⁾⁹⁴⁾。桂枝茯苓丸の保険適応上の効能効果は、月経不順、月経異常、月経痛、更年期障害、血の道症、肩こり、めまい、頭重、打ち身（打撲症）、しもやけ、しみ、湿疹・皮膚炎、にきびなどであり、黄連解毒湯の効能効果は、鼻出血、不眠症、神経症、胃炎、二日酔、血の道症、めまい、動悸、更年

期障害、湿疹・皮膚炎、皮膚のかゆみ、口内炎である。このような症状を有している油症患者にはツムラ桂枝茯苓丸やツムラ黄連解毒湯を投与することが望ましいと考える。

油症患者では今でも多くの患者で全身倦怠感、しびれなどの神経症状、塩素痤瘡などの皮膚症状、咳・痰などの呼吸器症状がみられるため、ツムラ桂枝茯苓丸の3か月内服試験が行われた¹⁵⁾。2重盲検試験ではないというバイアスはあるものの、全身倦怠感、皮膚症状、呼吸器症状は有意に改善し、SF-36 を用いた quality of life (QOL) の評価でも身体的側面、精神的側面そして役割・社会的側面のすべての QOL スコアが有意に改善した¹⁵⁾。

おわりに

環境化学汚染物質による塩素痤瘡や色素沈着は過剰な AHR の活性化による ROS 産生、炎症性サイトカインの産生が関与していると考えられる。過剰な AHR の活性化は表皮細胞の角化を促進し、脂腺細胞の表皮細胞化生をも引き起こす。この脂腺細胞の表皮細胞化生が塩素痤瘡を特徴づけているように思う。PCDFs を主体とするダイオキシン類中毒である油症においても塩素痤瘡と色素沈着は高頻度に観察された。油症では皮膚の脂腺に生じた異常と同様の変化が眼瞼のマイボーム腺にも発生しマイボーム腺の過剰分泌が高頻度に観察された⁹⁵⁾。ダイオキシン類を投与されたサルの眼瞼マイボーム腺にも、表皮角化細胞化生が生じ最終的に囊腫化が起こることが報告されている⁹⁵⁾。

高濃度のダイオキシン類が未だに残留している油症患者は少なくなく、何らかの治療対策が必要である。AHR 活性化を抑制し同時に NRF2 を活性化し抗酸化システムを稼働させる薬剤は油症の治療に有効であると思われる。現時点ではツムラ桂枝茯苓丸とツムラ黄連解毒湯が有用な薬剤と考えられるが、今後のさらなる研究成果が望まれる。

謝辞

著者は 2001 年 4 月～2020 年 3 月まで油症班の班長を務めた。本総説は著者の定年退職に際しその研究総括の一部として執筆された。これまでさまざまご協力ご厚情を賜った数多くの班員・九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター職員・油症相談員・油症相談支援員・行政担当者・厚生労働省担当官の方々に、深謝申し上げるとともに、そのご努力に心からの敬意を表したい。最後に、油症の被害にあられた患者さん方のさまざまな深い悲しみと痛みに心を寄せるとともに、そんな中でも臨床試験などにご協力をいただいたことに改めて心より感謝申し上げたい。なお、執筆時の研究費として厚生労働省科学研究費（H30-食品指定-005）および文部科学省科学研究費（基盤 C、FAG0K08692）の援助を受けている。

文献

- 1) Esser C, Bargen I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T and Krutmann J : Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin. Immunopathol.* 35 : 677-691, 2013.
- 2) Esser C and Rannug A : The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol. Rev.* 67 : 259-279, 2015.

-
- 3) Furue M, Takahara M, Nakahara T and Uchi H: Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch. Dermatol. Res.* 306 : 769–779, 2014.
- 4) Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S and Uchi H : Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J. Dermatol. Sci.* 80 : 83–88, 2015.
- 5) Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H and Tsuji G : Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel)*. 7 : 90, 2018.
- 6) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N and Peterson RE : The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*, 93 : 223–241, 2006.
- 7) La Rocca C, Alivernini S, Badiali M, Cornoldi A, Iacobella N, Silvestroni L, Spera G and Turrio-Baldassarri L : TEQ(S) and body burden for PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human adipose tissue. *Chemosphere*. 73 : 92–96, 2008.
- 8) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabara M : Overview of Yusho. *J. Dermatol. Sci. Suppl 1* : S3–S10, 2015.
- 9) Caputo R, Monti M, Ermacora E, Carminati G, Gelmetti C, Gianotti R, Gianni E and Puccinelli V : Cutaneous manifestations of tetrachlorodibenzo-p-dioxin in children and adolescents. Follow-up 10 years after the Seveso, Italy, accident. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19 : 812–819, 1988.
- 10) Guo YL, Yu ML, Hsu CC and Rogan WJ : Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ. Health Perspect.* 107 : 715–719, 1999.
- 11) Saurat JH, Kaya G, Saxer-Sekulic N, Pardo B, Becker M, Fontao L, Mottu F, Carraux P, Pham XC, Barde C, Fontao F, Zennegg M, Schmid P, Schaad O, Descombes P and Sorg O : The cutaneous lesions of dioxin exposure: Lessons from the poisoning of Victor Yushchenko. *Toxicol. Sci.* 125 : 310–317, 2012.
- 12) Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M and Uchi H : Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. *Chemosphere*. 137 : 45–51, 2015.
- 13) Ju Q and Zouboulis CC : Endocrine-disrupting chemicals and skin manifestations. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 17 : 449–457, 2016.
- 14) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A and Furue M : Yusho and its latest findings—A review in studies conducted by the Yusho Group. *Environ. Int.* 82 : 41–48, 2015.
- 15) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T and Furue M : Current state of Yusho and prospects for therapeutic strategies. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25 : 16472–16480, 2018.
- 16) Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M and Imamura T : Long-term health effects of PCBs and related compounds: A comparative analysis of patients suffering from Yusho and the general population. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 74 : 203–217, 2018.
- 17) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environ. Health.* 14 : 76, 2015.
- 18) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, and Imamura T : Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environ. Health.* 15 : 95, 2016.
- 19) Peng F, Tsuji G, Zhang JZ, Chen Z and Furue M : Potential role of PM(2.5) in melanogenesis. *Environ. Int.* 132 : 105063, 2019.
- 20) Peng F, Xue CH, Hwang SK, Li WH, Chen Z and Zhang JZ : Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women: A cross-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31 : 355–360, 2017.
- 21) Mimura J and Fujii-Kuriyama Y : Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim. Biophys. Acta*. 1619 : 263–268, 2003.
- 22) Kazlauskas A, Sundström S, Poellinger L and Pongratz I : The hsp90 chaperone complex regulates intracellular localization of the dioxin receptor. *Mol. Cell. Biol.* 21 : 2594–2607, 2001.
- 23) Lees MJ, Peet DJ and Whitelaw ML : Defining the role for XAP2 in stabilization of the dioxin receptor. *J. Biol. Chem.* 278 : 35878–35888, 2003.
- 24) Miao W, Hu L, Scrivens PJ and Batist G : Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway: Direct cross-talk between phase I and II drug-metabolizing enzymes. *J. Biol. Chem.* 280 : 20340–20348, 2005.
- 25) Yu Q, Hu T, Mo X, Zhang C, Xia L, Zouboulis C and Ju Q : Effect of tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the expression of cytochrome P4501A1 in human SZ95 sebocytes and its significance. *Chin. J. Dermatol.* 46 : 557–560, 2013.
- 26) Kopf PG and Walker MK : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 245 : 91–99, 2010.

- 27) Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE and Zhao B : Exactly the same but different: Promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol. Sci.* 124 : 1-22, 2011.
- 28) Baron JM, Höller D, Schiffer R, Frankenberg S, Neis M, Merk HF and Jugert FK : Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 116 : 541-548, 2001.
- 29) Inui H, Itoh T, Yamamoto K, Ikushiro S and Sakaki T : Mammalian cytochrome P450-dependent metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and coplanar polychlorinated biphenyls. *Int. J. Mol. Sci.* 15 : 14044-14057, 2014.
- 30) Park JY, Shigenaga MK and Ames BN : Induction of cytochrome P4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or indolo(3,2-b)carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93 : 2322-2327, 1996.
- 31) Anandasadagopan SK, Singh NM, Raza H, Bansal S, Selvaraj V, Singh S, Chowdhury AR, Leu NA and Avadhani NG : β -Naphthoflavone-induced mitochondrial respiratory damage in Cyp1 knockout mouse and in cell culture systems: Attenuation by resveratrol treatment. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017 : 5213186, 2017.
- 32) Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A and Furue M : Tryptophan photoproduct FICZ upregulates IL1A, IL1B, and IL6 expression via oxidative stress in keratinocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 : 9298052, 2018.
- 33) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y and Furue M : An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J. Dermatol. Sci.* 62 : 42-49, 2011.
- 34) Hu T, Pan Z, Yu Q, Mo X, Song N, Yan M, Zouboulis CC, Xia L and Ju Q. Benzo(a)pyrene induces interleukin (IL)-6 production and reduces lipid synthesis in human SZ95 sebocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 43 : 54-60, 2016.
- 35) Hou XX, Chen G, Hossini AM, Hu T, Wang L, Pan Z, Lu L, Cao K, Ma Y, Zouboulis CC, Xia L and Ju Q : Aryl hydrocarbon receptor modulates the expression of TNF- α and IL-8 in human sebocytes via the MyD88-p65NF- κ B/p38MAPK signaling pathways. *J. Innate. Immun.* 11 : 41-51, 2019.
- 36) Hayes JD and McMahon M : Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer chemoprevention. *Cancer. Lett.* 174 : 103-113, 2001.
- 37) Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M and Furue M : Antioxidant Opuntia ficus-indica extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes. *J. Med. Food.* 18 : 1143-1149, 2015.
- 38) Takei K, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T and Furue M : Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicol. Lett.* 234 : 74-80, 2015.
- 39) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Furue M : Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J. Dermatol.* 42 : 171-180, 2015.
- 40) Doi K, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara M and Furue M : Antioxidant Houttuynia cordata extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-dependent manner. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 105 : 205-213, 2014.
- 41) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y and Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol.* 132 : 59-68, 2012.
- 42) Yeager RL, Reisman SA, Aleksunes LM and Klaassen CD : Introducing the "TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery". *Toxicol. Sci.* 111 : 238-246, 2009.
- 43) Ma Q, Kinneer K, Bi Y, Chan JY and Kan YW : Induction of murine NAD(P)H:quinone oxidoreductase by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin requires the CNC (cap 'n' collar) basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2): Cross-interaction between AhR (aryl hydrocarbon receptor) and Nrf2 signal transduction. *Biochem. J.* 377 : 205-213, 2004.
- 44) Noda S, Harada N, Hida A, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H and Yamamoto M : Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 303 : 105-111, 2003.
- 45) Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C and Furue M : Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 : 9524657, 2018.
- 46) Gao Z, Bu Y, Liu X, Wang X, Zhang G, Wang E, Ding S, Liu Y, Shi R, Li Q, Fu J and Yu Z : TCDD promoted EMT of hFPECs via AhR, which involved the activation of EGFR/ERK signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 298 : 48-55, 2016.
- 47) Wei Y, Zhao L, He W, Yang J, Geng C, Chen Y, Liu T, Chen H and Li Y : Benzo[a]pyrene promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis likely through the aryl hydrocarbon receptor and ERK-dependent induction of MMP9 and c-myc. *Int. J. Oncol.* 49 : 2055-2063, 2016.

-
- 48) Sutter CH, Yin H, Li Y, Mammen JS, Bodreddigari S, Stevens G, Cole JA and Sutter TR : EGF receptor signaling blocks aryl hydrocarbon receptor-mediated transcription and cell differentiation in human epidermal keratinocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 : 4266–4271, 2009.
- 49) Lafita-Navarro MC, Kim M, Borenstein-Auerbach N, Venkateswaran N, Hao YH, Ray R, Brabletz T, Scaglioni PP, Shay JW and Conacci-Sorrell M : The aryl hydrocarbon receptor regulates nucleolar activity and protein synthesis in MYC-expressing cells. *Genes. Dev.* 32 : 1303–1308, 2018.
- 50) Kypriotou M, Huber M and Hohl D : The human epidermal differentiation complex: Cornified envelope precursors, S100 proteins and the ‘fused genes’ family. *Exp. Dermatol.* 21 : 643–649, 2012
- 51) Furue M, Hashimoto-Hachiya A and Tsuji G : Antioxidative phytochemicals accelerate epidermal terminal differentiation via the AHR-OVOL1 pathway: Implications for atopic dermatitis. *Acta. Derm. Venereol.* 98 : 918–923, 2018.
- 52) Fernandez-Salguero PM, Ward JM, Sundberg JP and Gonzalez FJ : Lesions of aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice. *Vet. Pathol.* 34 : 605–614, 1997.
- 53) Tauchi M, Hida A, Negishi T, Katsuoka F, Noda S, Mimura J, Hosoya T, Yanaka A, Aburatani H, Fujii-Kuriyama Y, Motohashi H and Yamamoto M : Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 9360–9368, 2005
- 54) Geng S, Mezentsev A, Kalachikov S, Raith K, Roop DR and Panteleyev AA : Targeted ablation of Arnt in mouse epidermis results in profound defects in desquamation and epidermal barrier function. *J. Cell. Sci.* 119 : 4901–4912, 2006.
- 55) Takagi S, Tojo H, Tomita S, Sano S, Itami S, Hara M, Inoue S, Horie K, Kondoh G, Hosokawa K, Gonzalez FJ and Takeda J : Alteration of the 4-sphingenine scaffolds of ceramides in keratinocyte-specific Arnt-deficient mice affects skin barrier function. *J. Clin. Invest.* 112 : 1372–1382, 2003.
- 56) Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE and Allen-Hoffmann BL : In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. *Toxicol. Sci.* 68 : 465–472, 2002.
- 57) Muenyi CS, Carrion SL, Jones LA, Kennedy LH, Slominski AT, Sutter CH and Sutter TR : Effects of in utero exposure of C57BL/6J mice to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on epidermal permeability barrier development and function. *Environ. Health Perspect.* 122, 1052–1058, 2014.
- 58) Loertscher JA, Sattler CA and Allen-Hoffmann BL : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation pattern of human keratinocytes in organotypic culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 175 : 121–129, 2001.
- 59) Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, Tran QT, Bodreddigari S, Kensicki E, Mohney RP and Sutter TR : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol. Sci.* 132 : 235–249, 2013.
- 60) Ray SS and Swanson HI : Alteration of keratinocyte differentiation and senescence by the tumor promoter dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 192 : 131–145, 2003.
- 61) Sutter CH, Bodreddigari S, Campion C, Wible RS and Sutter TR : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the expression of genes in the human epidermal differentiation complex and accelerates epidermal barrier formation. *Toxicol. Sci.* 124 : 128–137, 2011.
- 62) van den Bogaard EH, Podolsky MA, Smits JP, Cui X, John C, Gowda K, Desai D, Amin SG, Schalkwijk J, Perdew GH and Glick AB : Genetic and pharmacological analysis identifies a physiological role for the AHR in epidermal differentiation. *J. Invest. Dermatol.* 135 : 1320–1328, 2015.
- 63) Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Tanaka Y, Ito T and Tsuji G : Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 154 : 37–41, 2019.
- 64) Yu J, Luo Y, Zhu Z, Zhou Y, Sun L, Gao J, Sun J, Wang G, Yao X and Li W : A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 143 : 2108–2119, 2019.
- 65) Fritzsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hübenthal U, Cline JE, Hajimiragh H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Fürst P, Hanenberg H, Abel J and Krutmann J : Lightening up the UV response by identification of the aryl hydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 : 8851–8856, 2007.
- 66) Lin YK, Leu YL, Yang SH, Chen HW, Wang CT and Pang JH : Anti-psoriatic effects of indigo naturalis on the proliferation and differentiation of keratinocytes with indirubin as the active component. *J. Dermatol. Sci.* 54 : 168–174, 2009.
- 67) Procházková J, Kozubík A, Machala M and Vondráček J : Differential effects of indirubin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the aryl hydrocarbon receptor (AhR) signalling in liver progenitor cells. *Toxicology.* 279 : 146–154, 2011.

- 68) Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S and Furue M : Protective role of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 90 : 284–294, 2018.
- 69) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell. Death. Dis.* 8, e2931, 2017.
- 70) Tsuji G, Ito T, Chiba T, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : The role of the OVOL1–OVOL2 axis in normal and diseased human skin. *J. Dermatol. Sci.* 90 : 227–231, 2018.
- 71) Yusho: A human disaster caused by PCBs and related compounds. Available online: https://www.kyudai-derm.org/yusho_kenkyu_e/browsing.html.
- 72) Assennato G, Cervino D, Emmett EA, Longo G and Merlo F : Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso. *Am. J. Ind. Med.* 16 : 119–125, 1989.
- 73) Suskind RR : Chloracne, “the hallmark of dioxin intoxication”. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 11 : 165–171, 1985.
- 74) Ju Q, Fimmel S, Hinz N, Stahlmann R, Xia L and Zouboulis CC : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. *Exp. Dermatol.* 20 : 320–325, 2011.
- 75) Panteleyev AA and Bickers DR Dioxin-induced chloracne—Reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. *Exp. Dermatol.* 15 : 705–730, 2006.
- 76) Hu T, Wang D, Yu Q, Li L, Mo X, Pan Z, Zouboulis CC, Peng L, Xia L and Ju Q : Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates lipid synthesis and involves in cell differentiation of SZ95 sebocytes in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 258 : 52–58, 2016.
- 77) Liu Q, Wu J, Song J, Liang P, Zheng K, Xiao G, Liu L, Zouboulis CC and Lei T : Particulate matter 2.5 regulates lipid synthesis and inflammatory cytokine production in human SZ95 sebocytes. *Int. J. Mol. Med.* 40 : 1029–1036, 2017.
- 78) Knutson JC and Poland A : Response of murine epidermis to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Interaction of the ah and hr loci. *Cell.* 30 : 225–234, 1982.
- 79) Liu J, Zhang CM, Coenraads PJ, Ji ZY, Chen X, Dong L, Ma XM, Han W and Tang NJ : Abnormal expression of MAPK, EGFR, CK17 and TGk in the skin lesions of chloracne patients exposed to dioxins. *Toxicol. Lett.* 201 : 230–234, 2011.
- 80) Muko GE, Blazanin N, Dong F, Smith PB, Thiboutot D, Gowda K, Amin S, Murray IA and Perdew GH : Selective Ah receptor ligands mediate enhanced SREBP1 proteolysis to restrict lipogenesis in sebocytes. *Toxicol. Sci.* ; 171 : 146–158, 2019.
- 81) Bock KW : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-mediated deregulation of myeloid and sebaceous gland stem/progenitor cell homeostasis. *Arch. Toxicol.* 91 : 2295–2301, 2017.
- 82) Nguyen NT and Fisher DE : ITF and UV responses in skin : From pigmentation to addiction. *Pigment. Cell. Melanoma. Res.* 32 : 24–236, 2019.
- 83) Noakes R : The aryl hydrocarbon receptor: A review of its role in the physiology and pathology of the integument and its relationship to the tryptophan metabolism. *Int. J. Tryptophan. Res.* 8 : 7–18, 2015.
- 84) Iwata K, Inui N and Takeuchi T : Induction of active melanocytes in mouse skin by carcinogens: a new method for detection of skin carcinogens. *Carcinogenesis.* 2 : 589–593, 1981.
- 85) Abbas S, Alam S, Singh KP, Kumar M, Gupta SK and Ansari KM : Aryl hydrocarbon receptor activation contributes to benzanthrone-induced hyperpigmentation via modulation of melanogenic signaling pathways. *Chem. Res. Toxicol.* 30 : 625–634, 2017.
- 86) Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J and Rannug A : The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. *Pigment. Cell. Melanoma. Res.* 23 : 828–833, 2010.
- 87) Nakamura M, Nishida E and Morita A : Action spectrum of melanoblast maturation and involvement of the aryl hydrocarbon receptor. *Exp. Dermatol.* 5(Suppl. 3) : 41–44, 2016.
- 88) Nakamura M, Ueda Y, Hayashi M, Kato H, Furuhashi T and Morita A : Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *Exp. Dermatol.* 22 : 556–558, 2013.
- 89) Hu S, Huang J, Pei S, Ouyang Y, Ding Y, Jiang L, Lu J, Kang L, Huang L, Xiang H, Xiao R, Zeng Q and Chen J : Ganoderma lucidum polysaccharide inhibits UVB-induced melanogenesis by antagonizing cAMP/PKA and ROS/MAPK signaling pathways. *J. Cell. Physiol.* 234 : 7330–7340, 2019.
- 90) Zhou S and Sakamoto K : Pyruvic acid/ethyl pyruvate inhibits melanogenesis in B16F10 melanoma cells through PI3K/AKT, GSK3 β , and ROS-ERK signaling pathways. *Genes. Cells.* 24 : 60–69, 2019.
- 91) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S and Sato S : Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J. Appl. Toxicol.* 28 : 1040–1044, 2008.
- 92) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S and Sato S : Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J. Appl. Toxicol.* 27 : 195–197, 2007.

-
- 93) Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C and Furue M : Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 85 : 36-43, 2017.
- 94) Tanaka Y, Ito T, Tsuji G and Furue M : Baicalein inhibits benzo [a] pyrene-induced toxic response by downregulating Src phosphorylation and by upregulating NRF2-HMOX1 system. *Antioxidants (Basel)*. 9 : 507, 2020.
- 95) 吉原新一、小沢直記、吉村英敏、増田義人、山領智子、黒木広明、村井宏一郎、赤木公博、山中正義、尾前照雄、奥村恂、藤田守、山元寅男、大西晃生、岩下宏、向野利彦、大西克尚、石橋達朗、菊池昌弘、福山宏、阿南ゆみ子、赤峰昭文、青野正：サルのPCB中毒症に関する予備的研究、*福岡医誌* 70 : 135-171, 1979.

10. 研究総括

九州大学皮膚科の歴代教授をご紹介させていただきます。九州大学皮膚科は1906年に開講しました。初代教授は旭 憲吉先生で、1906年10月から1930年1月まで在任されました（図1）。

第2代教授は、皆見省吾先生です。日本皮膚科学会の皆見賞で有名です。1931年4月から1948年4月まで在任されました（図2）。第3代教授は、樋口謙太郎先生です。1948年10月から1971年3月まで在任されました（図3）。第4代教授は占部治邦先生です。1971年7月から1987年3月まで在任されました（図4）。第5代教授は堀嘉昭先生です。1987年10月から1996年12月まで在任されました（図5）。第6代が私になります。1997年10月から2021年3月までの在任予定です（図6）。無事に定年退職できれば、最も長い在任期間23年6ヶ月となります。図7は私が教授に就任した1997年の九州大学主催の福岡地方会のプログラム表紙です。第303回でした。2020年11月23日の九大主催の福岡地方会が第395回ですので、92回の年月が経たことになります。

図8に私の研究内容を列記いたしました。



図1

初代 旭 憲吉 教授

明治39年(1906)10月～昭和5年(1930)1月

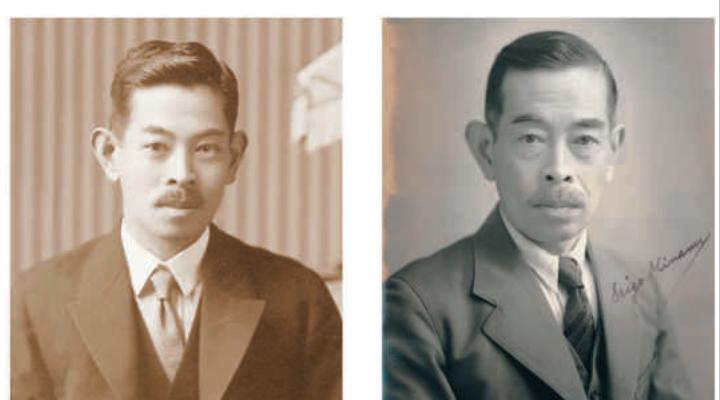


図2

第2代 皆見 省吾 教授

昭和6年(1931)4月～昭和23年(1948)4月



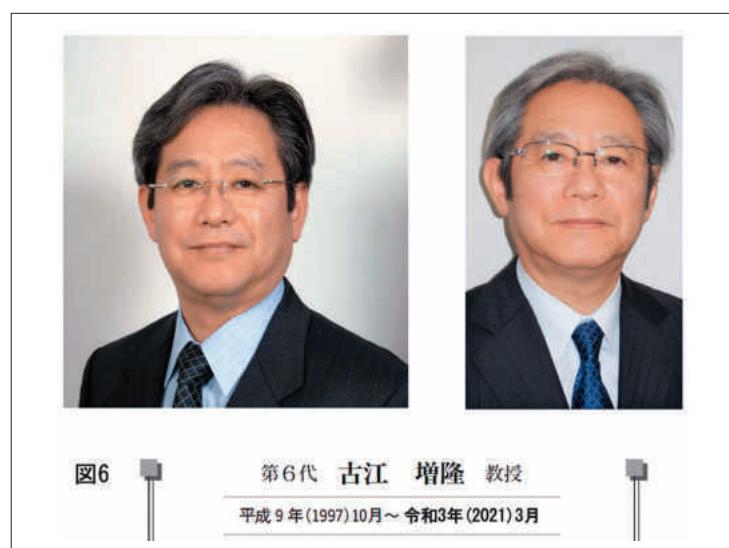
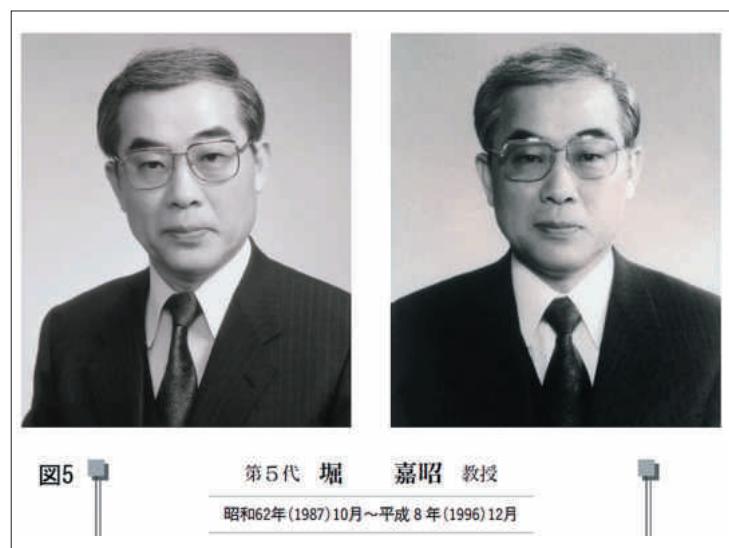
図3

第3代 樋口謙太郎 教授

昭和23年(1948)10月～昭和46年(1971)3月

- ・皮膚アレルギー学、皮膚免疫学、腫瘍免疫学、感染免疫学の基礎的・臨床的研究。
- ・樹状細胞を用いた進行期悪性黒色腫に対する免疫療法にも注力した時期もありました。
- ・アトピー性皮膚炎の病態解析と新規薬剤の開発。は、ずっと続けて参りました。
- ・2001年より全国油症治療研究班の班長として、ダイオキシン類による健康被害の解明という仕事が加わりました。
- ・その関係で、Aryl hydrocarbon receptor と皮膚のホメオスタークス、その治療応用が最近の大きなテーマとなりました。

これらの研究の中で、少なくとも3つの大きな概念を皮膚科学分野に提示できたように思います。その一つが、皮膚のバリア機能は AHR (-OVOL1) 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸によって競合的にシーソーのように調節されているという概念です（図9）。本誌に掲載した退任記念講演1「アトピー性皮膚炎の発症機序；AHR 軸と IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 軸による競合的皮膚バリア調節機構」で詳述しております。この概念に到達いたしましたのは辻学先生による長年にわたる研究成果の賜物であり、また伊東孝通先生による皮膚腫瘍での OVOL の解析成果の賜物です。



もう一つの大きな概念は、表皮細胞は TSLP, IL-33, IL-25 を産生して Th2 細胞を誘導しやすくなりますが、それと競合的シーソー関係にあるのは、同じく表皮細胞から産生される endothelin-1 であることです(図10)。endothelin-1 は Th2 細胞への分化を抑制し、Th17/Th22 細胞そして Th1 細胞への分化を促進します。しかも IL-25 と endothelin-1 の間には feed-forward の制御がかかっています。この概念も九大オリジナルですが、中原剛士先生、中原真希子先生による長年の研究成果の賜物です。この概念によって、Th2 優位のアトピー性皮膚炎でどうして Th1, Th17/Th22 細胞が増加してきやすいのか。逆に Th17 優位の乾癬ではどうして Th2 細胞はでてこないのか。の両方の疑問が説明可能になることを期待しています。

日本皮膚科学会第303回福岡地方会

古江増隆教授就任記念講演会

日 時 平成9年11月23日(日・祭) 午前9時15分～午後5時40分
(開場9時00分)

場 所 F.TビルB2

スカラエスパシオ

〒810 福岡市中央区渡辺通4-8-28

図7 Tel. (092) 712-8833

図7

図8

第六代教授

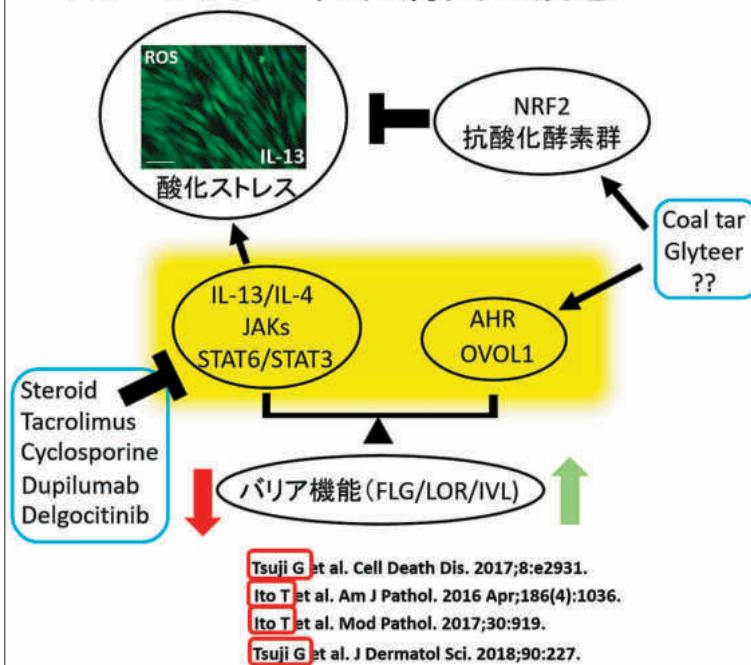


古江増隆(ふるえ ますたか) 平成9(1997)年10月～令和3(2021)年3月



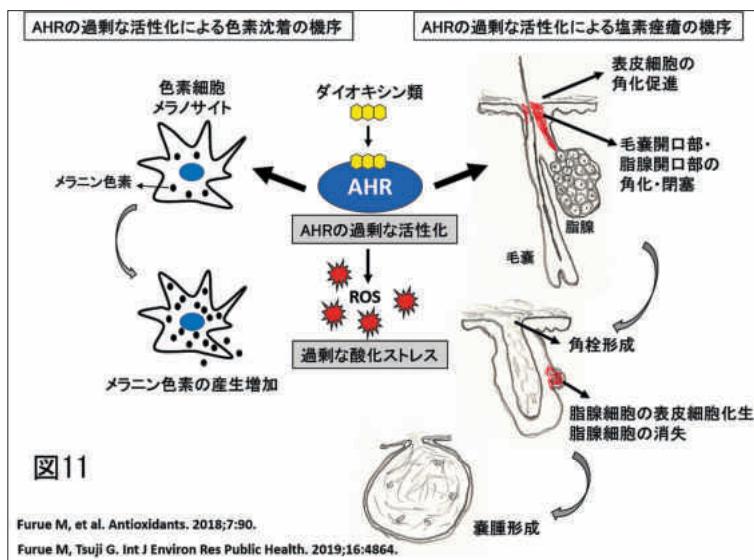
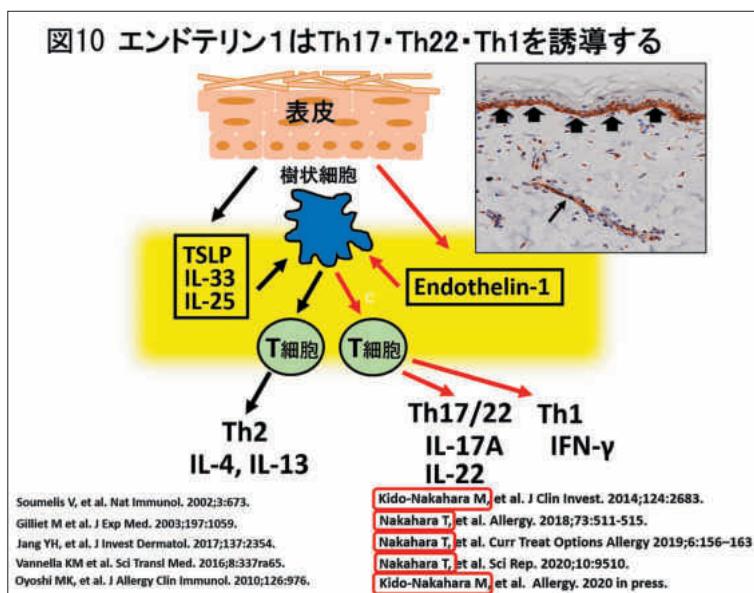
- 皮膚アレルギー学、皮膚免疫学、腫瘍免疫学、感染免疫学の基礎的・臨床的研究。
- 樹状細胞を用いた進行期悪性黒色腫に対する免疫療法。
- アトピー性皮膚炎の病態解析と新規薬剤の開発。
- 2001年より全国油症治療研究班の班長として、ダイオキシン類による健康被害の解明を継続。
- Aryl hydrocarbon receptor と皮膚のホメオスタシス、その治療応用

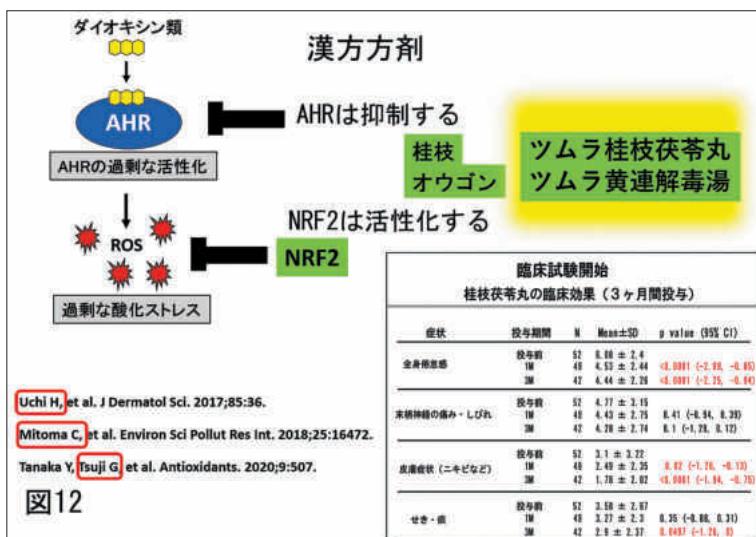
図9 アトピー性皮膚炎の病態



3つ目は、油症に対する治療薬の開発です。高濃度のダイオキシン類中毒である油症では皮膚の色素沈着や塩素痤瘡などさまざまな健康被害が発生しました。ダイオキシン類は、実はAHRに結合します。ただ代謝分解を受けにくいダイオキシン類によるAHRの活性化はあまりにも過剰であるために、過剰な酸化ストレスが発生します。そして色素沈着や塩素痤瘡が発生しました(図11)。本誌に掲載した退任記念講演2「油症における塩素痤瘡と色素沈着の発症機序とその対策 – aryl hydrocarbon receptor の役割 –」で詳述しております。

ダイオキシン類によるAHRの過剰な活性化および過剰な酸化ストレスを軽減させることができれば、油症の治療薬を開発できるかもと考えました。日本の保険診療の中で投与可能な薬剤を開発するために、漢方方剤に着目し、AHRは抑制し、NRF2は活性化して抗酸化作用を示す漢方方剤のスクリーニングを開始しました(図12)。その結果、桂枝すなわちシナモン、そしてオウゴンがそのような2重の作用を示すことを明らかにし、桂枝を含む漢方薬の中では、ツ





ムラ桂枝茯苓丸が、オウゴンを含む漢方薬の中ではツムラ黄連解毒湯が期待する効果を発揮することが判明しました（図12）。実際に、桂枝茯苓丸を油症患者52例に投与する臨床試験が行われ、全身倦怠感、末梢神経の痛み・しびれ、皮膚症状、せき・痰などの油症に伴う症状が、3か月間の投与で軽快することが示されました。現在では、桂枝茯苓丸や黄連解毒湯を油症の治療に用いております（図12）。これらの仕事は内 博史先生、三苦千景先生、辻 学先生の研究成果の賜物です。

以上をもちまして、定年退職にあたっての私の研究総括とさせていただきます。

古江増隆¹⁾²⁾

¹⁾九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

²⁾九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

11. 思い出の写真

九州大学皮膚科百周年記念祝賀会：2005年11月19日

九州大学皮膚科は1906年11月20日に開講しました。2005年11月19日に「九州大学皮膚科百周年記念祝賀会」を催しました。その際の来賓の方々のご挨拶や記念の一言は、「九大皮膚科の百年」として記念誌にまとめられています（教授室にあります）。



第10回国際樹状細胞研究会；2008年10月1日～5日

当時の麻生太郎内閣総理大臣からご祝辞をいただきプログラムに掲載いたしました。中央の女性は稲葉カヨ先生です。樹状細胞研究の第一人者のお一人です。稲葉先生に第10回国際樹状細胞研究会の会長になっていただくようにお願いしたのですが、当時日本免疫学会の会長を務められており固辞されましたため、私が会長として本会を開催させていただきました。大変光栄なことでした。稲葉先生の右、私の左の長身の先生が、樹状細胞の発見者であり、2011年のノーベル生理学・医学賞の受賞者である Ralf Marvin Steinman 先生です。稲葉先生の米国での Mentor です。Steinman 先生は、この学会の前に膵臓癌が判明し体調が悪かったのですが、自ら樹状細胞を用いた免疫療法を行い、それが少し奏功したので、この学会に参加することができました。Steinman 先生が参加できないかもということで学会の事前登録は暗澹たるものだったのですが、Steinman 先生が参加できるかもしれないというニュースが流れるや、急激に海外からの事前登録が増え、最終的な参加者は国外 417 人、国内 309 人、合計 727 人という異例の成功に終わりました。これも稲葉先生が Steinman 先生と一緒に立派なプログラムを作成していただいたおかげです。

Steinman 先生は、樹状細胞療法を継続されながらなんとか存命されておられましたが、2011 年 9 月 30 日に逝去されました。その 3 日後の 10 月 3 日にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。ノーベル賞は「死者には授与しない」とされていますが、選考委員会での採択決定時には存命されていたので、受賞になったということです。ご自身で発見された樹状細胞が自身の延命の手助けとなりノーベル賞まで受賞させてくれたことになります。



第108回日本皮膚科学会総会；2009年4月24日～26日

土肥記念講演の発表者は、米国 Case Western Reserve University の主任教授の Kevin D. Cooper 先生でした。講演のタイトルは、「Psoriasis Treatments Enlighten Emerging Concepts in Immunopathogenesis」でした。乾癬の病態が Th17 細胞に起因しそうだという画期的な講演でした。その後、実際に、さまざまな biologics が乾癬の治療薬として登場しました。その先駆けとなるような講演だったと記憶しています。

総会での医局員集合写真などを搜したのですが、残念ながらみあたりませんでした。

この総会では、スイーツを福岡国際会議場の廊下や会場ドア前にたくさん用意しました。好評でした。その後、いろいろな学会でスイーツセミナーという講演形式が現れるようになりました。また第1回のスペシャリティナース講習会も開催しました。スペシャリティナース講習会はその後の総会でも継続して開催され、現在では日本皮膚科学会から Dermatology Nursing Expert 認定証も発行されるようになりました。総会参加者は合計 3,944 人、スペシャリティナース講習会参加者は 349 人、合計 4,293 人の参加者でした。



The First Eastern Asia Dermatology Congress (EADC) ; 2010年9月30日～10月3日

1979年に第1回が開催されました日韓合同皮膚科学術会議は2007年に済州島で第15回を迎える、1988年に第1回が開催されました日中合同皮膚科学術会議は、2008年10月末に中国の杭州で第10回の開催を終えました。そして、両国際会議は発展的に融合し、Japanese Dermatological Association (JDA), Korean Dermatological Association (KDA), Chinese Society of Dermatology (CSD)のofficialな学会として、「Eastern Asia Dermatology Congress」という新しい名前で開催されることになりました。その第1回会議の会長を拝命しました。合計843名 (JDA; 279, KDA; 177, CSD; 330, Others; 57) の参加者でした。



第13回日本褥瘡学会；2011年8月26日～27日

本会は、私の右隣りの当時九州大学病院看護部長だった中畠高子副会長と一緒に開催しました。合計6,016名の参加者があり大盛況でした。九州大学病院のWOCナースの皆さんのが大活躍してくれました。この学会での会長講演で、特殊体位保持用具による圧迫、点滴ラインによる圧迫、術後深在静脈血栓症予防のための予防具などによって発生する圧迫創を「医原性褥瘡」という言葉で紹介し今後はその対応が必要であることを講演しました。その後、日本褥瘡学会でプロジェクトが立ち上がり、「医療関連機器圧迫創傷：Medical Device Related Pressure Ulcer (MDRPU)」という名称で呼ばれるようになり、その予防と管理指針も作成されました。



栗饅頭と私 2020年11月19日

ちょうどこの「思い出の写真」を作成している最中に、長崎大学皮膚科の室田浩之教授から退任記念のお祝いの大きな大きな栗饅頭が届きました。田中旭栄堂で作成されたとのことです。直径30cm、高さ5cm、大きいだけでなく本当においしい栗饅頭でした。ずしっとしたその重みは外箱の下側が湾曲しているのでお分かりになると思います。医局で早速いただきました。私も妻も栗饅頭は大好物なので自宅にも切り分けを持って帰りました。ちなみに背景の水墨画は、九州大学皮膚科第4代教授 占部治邦先生がお書きになったものです。文筆作画に優れた占部先生にお願いしてお書きいただいたものです。教授室に大切に保管されています。

