

- Kakinuma T, Nakamura K, Tsunemi Y, Sasaki K, Asahina A, Tamaki K. CCL28 production in HaCaT cells was mediated by different signal pathways from CCL27. **Exp Dermatol** 15:95-100, 2006
2. Shimazu K, Tsunemi Y, Hattori N, Adachi M, Imakado S, Saeki H, Komine M, Tamaki K. Diagnosis of epidermolytic palmoplantar keratoderma in a very early stage by gene analysis. **J Dermatol** 32:859-861, 2005
 3. Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K, Tamaki K. Mechanism of thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin. **J Invest Dermatol** 125:491-498, 2005
 4. Komine M, Tamaki K. Kimura's disease with prolonged history and prominent vascular involvement. **Acta Dermato-Venereol** 85:360-362, 2005
 5. Kagami S, Saeki H, Komine M, Kakinuma T, Tsunemi Y, Nakamura K, Sasaki K, Asahina A, Tamaki K. Interleukin-4 and interleukin-13 enhance CCL26 production in a human keratinocyte cell line, HaCaT cells. **Clin Exp Immunol** 141:459-466, 2005
 6. Iizuka Y, Yokomizo T, Terawaki K, Komine M, Tamaki K, Shimizu T. Characterization of a mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2. **J Biol Chem** 280:24816-24823, 2005
 7. Kagami S, Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Sasaki K, Nakamura K, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Increased serum CCL28 levels in patients with atopic dermatitis, psoriasis vulgaris and bullous pemphigoid. **J Invest Dermatol** 124:1088-90, 2005.
 8. Mitsui H, Watanabe T, Komine M, Nakamura H, Shimizu H, Tamaki K. Focal palmoplantar callosities in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. **J Am Acad Dermatol** 52:371-373, 2005
- 日本語論文
1. 飯塚佳子 (東京大学 院医・細胞情報)、横溝岳彦、小宮根真弓、玉置邦彦、清水孝雄：マウスロイコトリエンB4第二受容体 (BLT2) の機能解析、脂質生化学研究47巻：212-214、2005.05
 2. 竹腰知紀 (東京大学 医学部皮膚科)、鹿田純一郎、レパヴァー・アンドレ、出月健夫、藤本学、尹浩信、小宮根真弓、川端康浩、朝比奈昭彦、玉置邦彦、多久嶋亮彦：Interventional Radiology に伴う放射線皮膚障害の4例、皮膚科の臨床47巻4号：521-524、2005.04
 3. 小宮根真弓、矢野正一郎、大河内仁志、玉置邦彦、BlumenbergMiroslav：表皮細胞における伸展刺激の影響、炎症・再生25巻3号：186-191、2005.05
- 学会発表
1. Mayumi Komine, Shoichiro Yano, Hitoshi Okochi, Miroslav Blumenberg, Kunihiro Tamaki: Mechanical stretch causes shift to basal and proliferating phenotype in normal human keratinocytes. 第66回米国研究皮膚科学会 (Society for Investigative Dermatology) セントルイス

2. 小宮根真弓、矢野正一郎、南谷洋策、常深祐一郎、大河内仁志、Miroslav Blumenberg、玉置邦彦：表皮細胞における機械的伸展刺激の作用 第20回角化症研究 東京
The effects of mechanical stretch on epidermal keratinocytes. Dermatology Grand Rounds, New York University Medical Center, New York
 3. Mayumi Komine, Shoichiro Yano, Hitoshi Okochi, Miroslav Blumenberg, Kunihiko Tamaki: The effects of mechanical stretch on epidermal keratinocytes. Stanley Seminar Series, National Institute of Health, Bethesda
 4. Mayumi Komine, Shoichiro Yano, Hitoshi Okochi, Miroslav Blumenberg, Kunihiko Tamaki: The effects of mechanical stretch on epidermal keratinocytes. Dermatology Grand Rounds, New York University Medical Center, New York
 5. 小宮根真弓、玉置邦彦：表皮細胞における Cyclic Stretch の作用 第19回表皮細胞研究会 蔵王
The effects of cyclic stretch on epidermal keratinocytes. 19th Annual Meeting of the Japanese Society for Epidermal Cell Research, Inuyama, Japan
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）**
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。

図とその説明

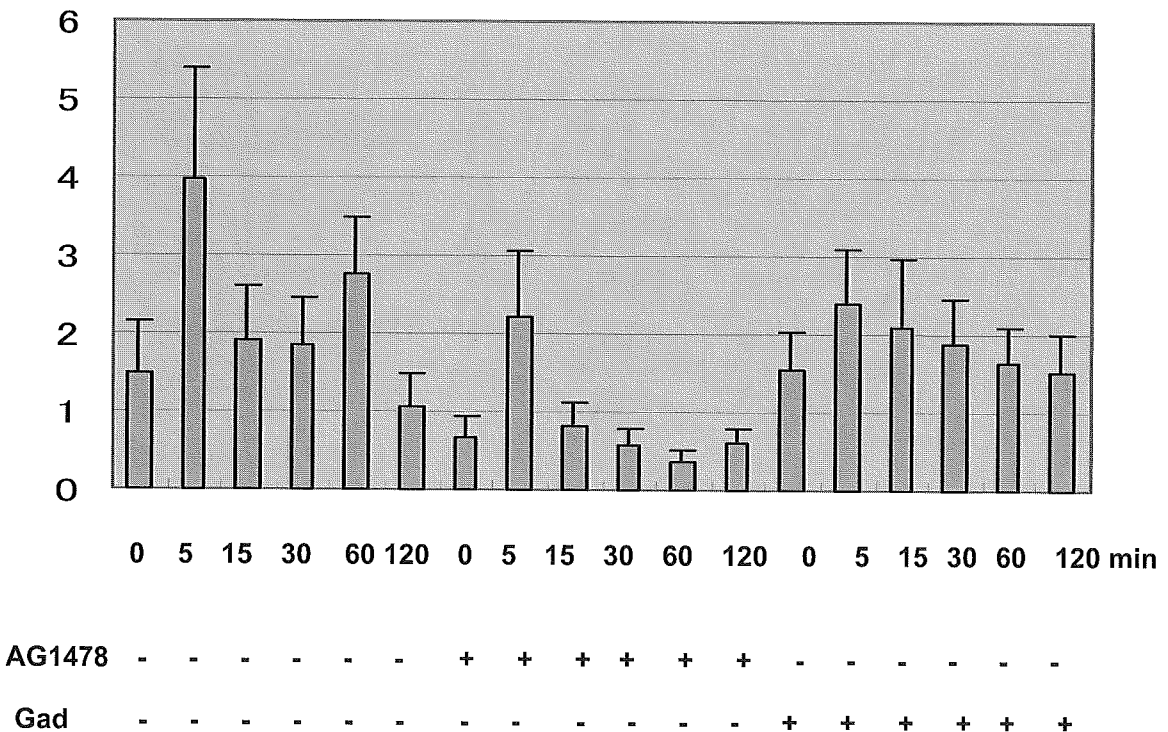
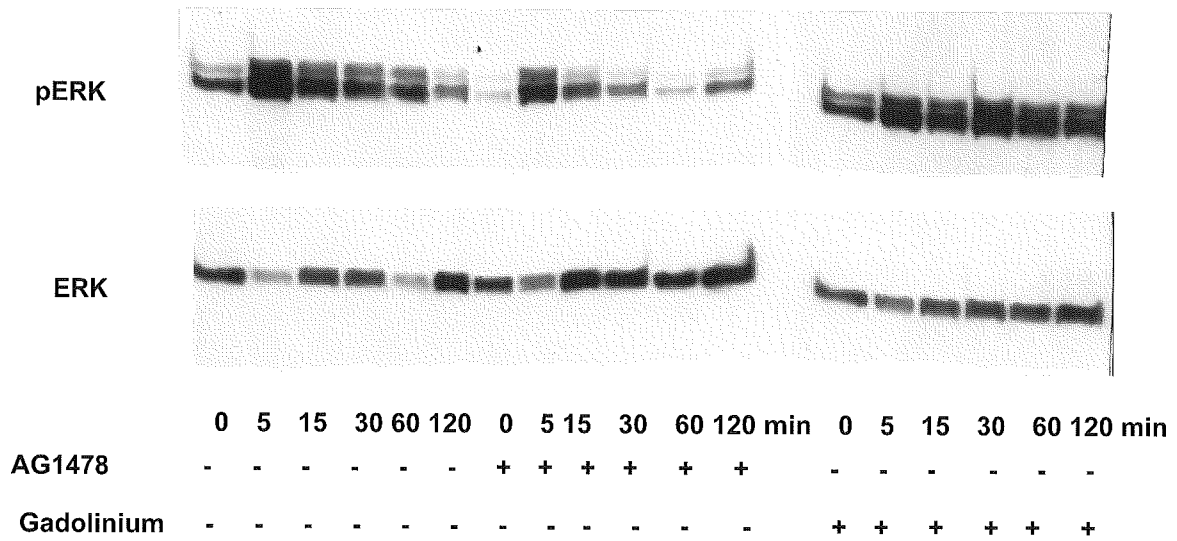


図1 伸展刺激により ERK がリン酸化された。AG1478 は ERK のリン酸化レベルを全体的に低下させたが、伸展刺激によるリン酸化の誘導は残った。Gadolinium は伸展刺激による ERK リン酸化を阻害した。

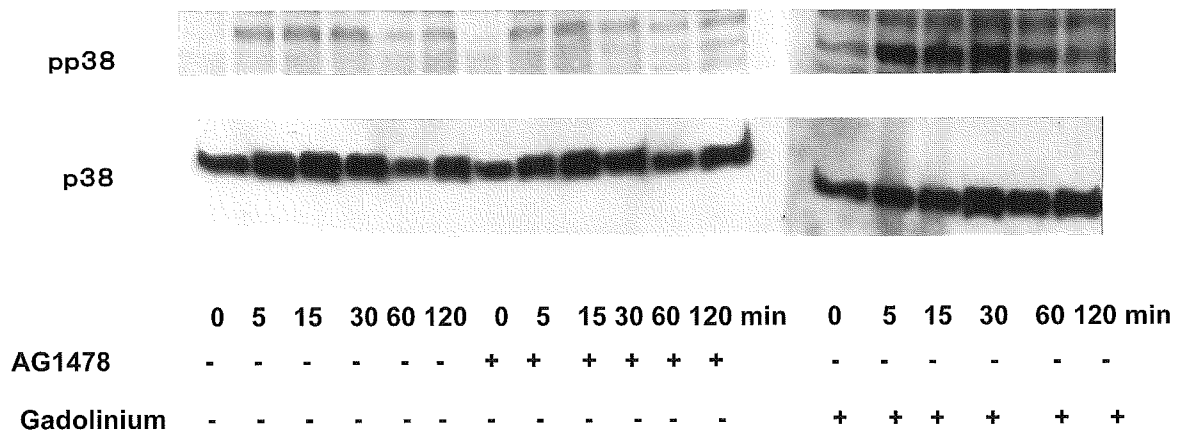


図2 伸展刺激によりp38がリン酸化したが、AG1478、Gadoliniumはこのリン酸化を抑制しなかった。

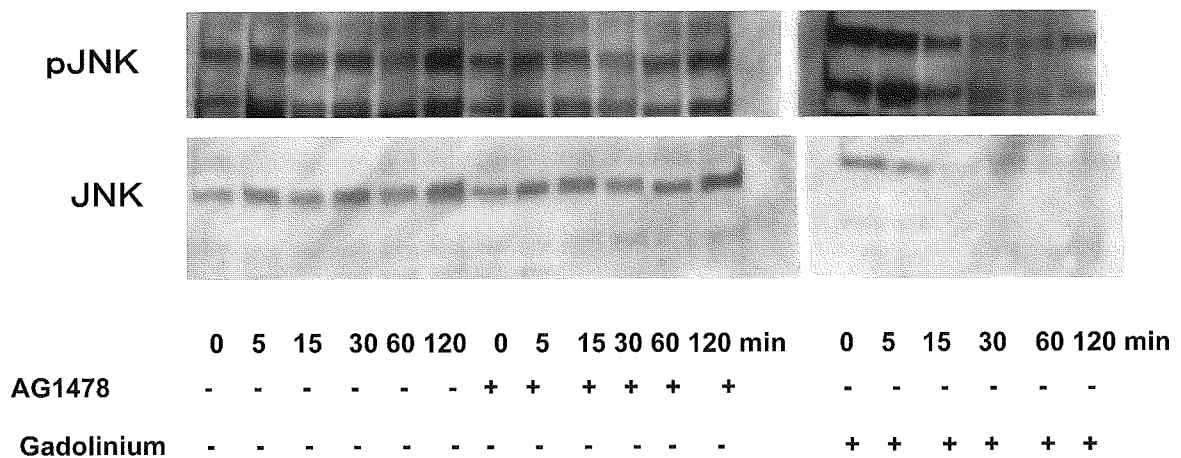
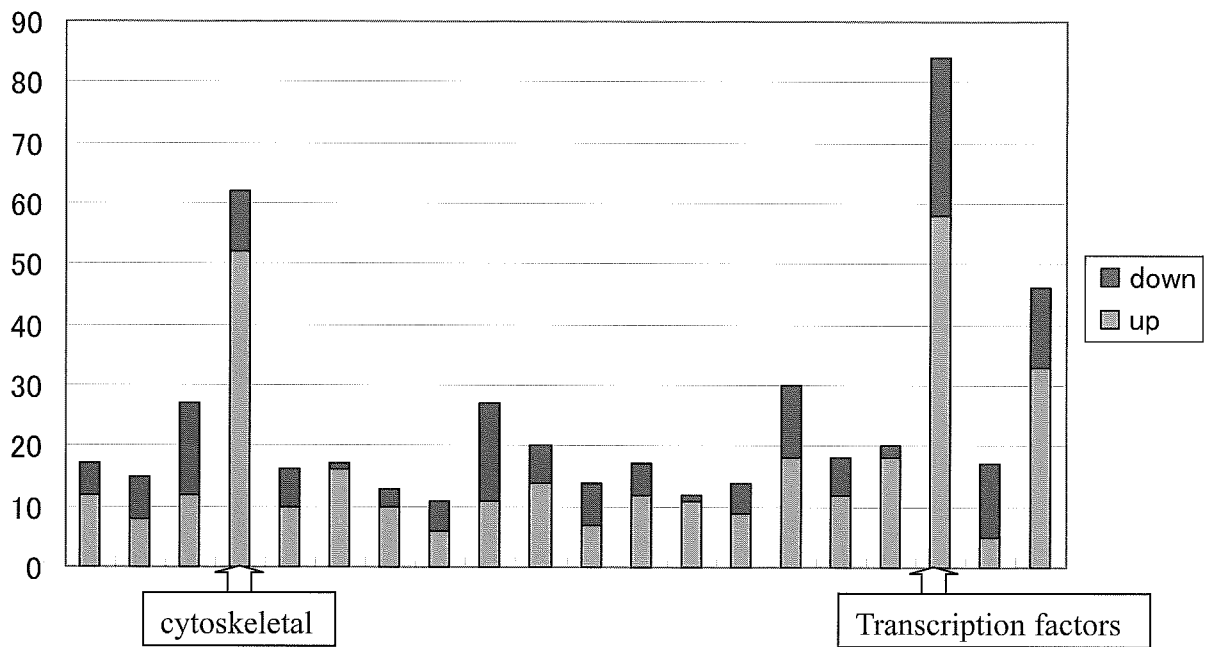


図3 伸展刺激によりJNKはリン酸化しなかった。

a)



b)

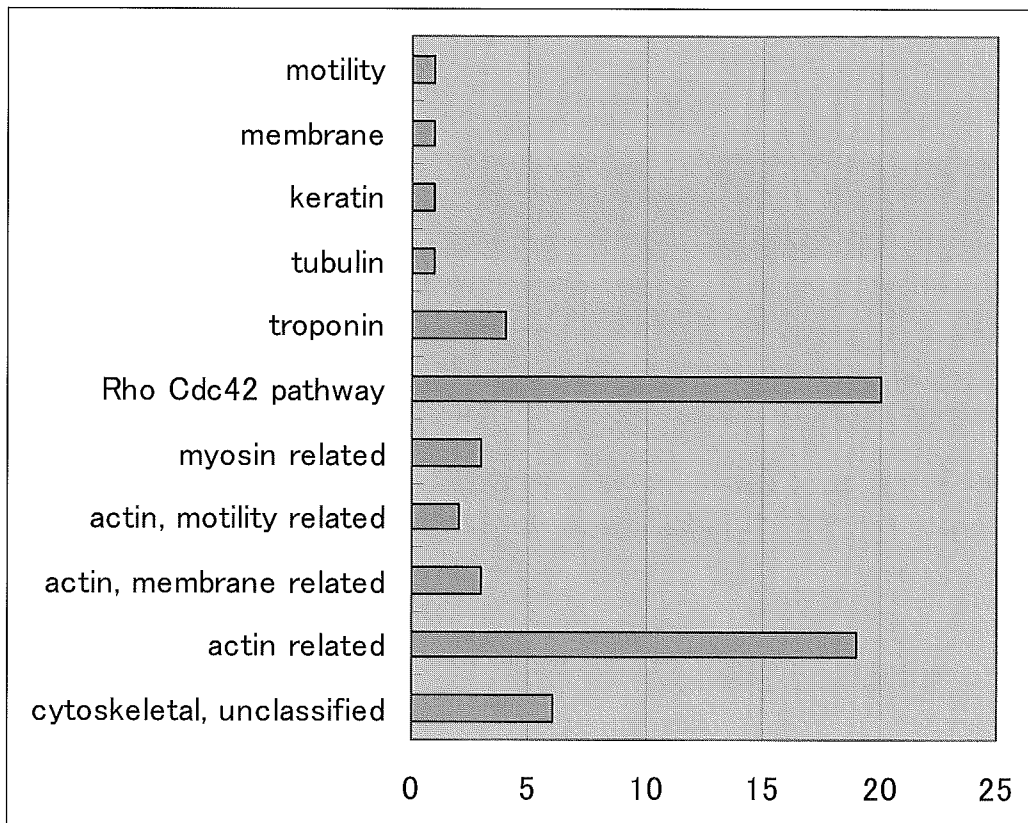
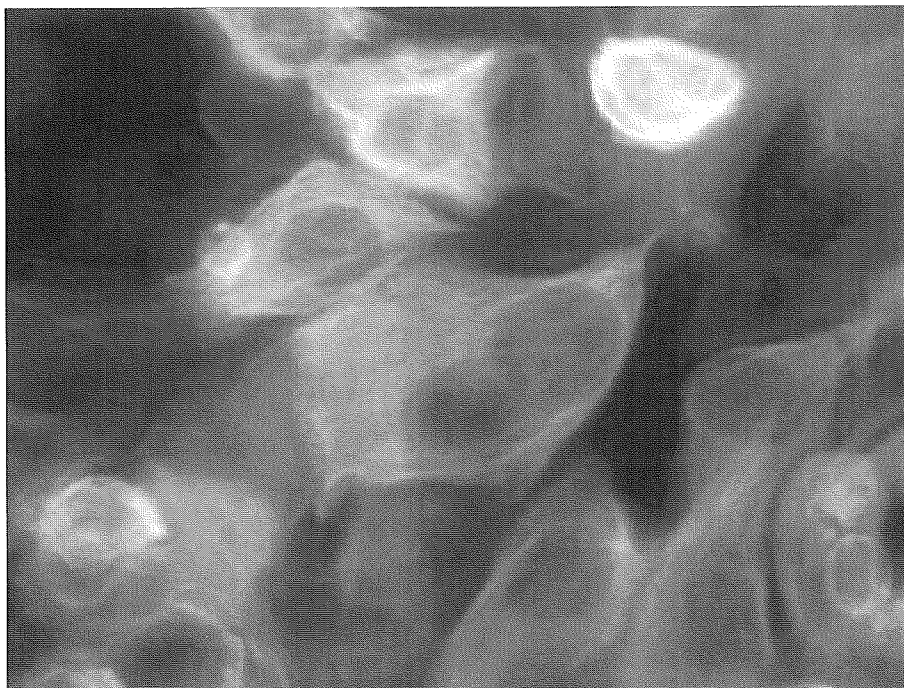


図4 a) DNAマイクロアレイを用い、伸展刺激により発現の変動する遺伝子群を検討したところ、細胞骨格関連遺伝子が数多く変動していた。b) さらに細胞骨格関連遺伝子群を詳細にグループ分けしたところ、Rho Cdc42 関連分子、アクチン関連蛋白が数多く誘導されていることがわかった。

a)



b)

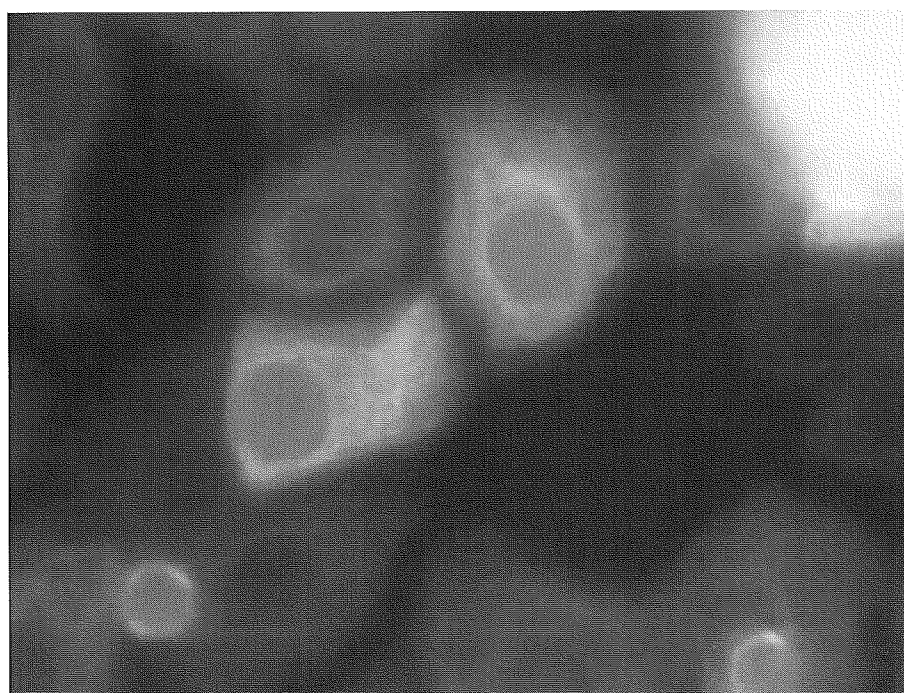


図5 正常および変異ケラチンK1遺伝子を正常ヒト表皮角化細胞に導入し、形態的観察を行った。無刺激状態では正常、変異ケラチンでの相違は認められなかったが、繰り返し伸展刺激を24時間加えた後に観察したところ、変異ケラチン K1 導入細胞では、ケラチン線維が波打った形状を示した。a) 正常ケラチン K1 遺伝子を導入した正常ヒト表皮角化細胞。b) 変異ケラチンK1遺伝子を導入した正常ヒト表皮角化細胞。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症における過角化機構の解析
新規層板顆粒分子の同定

分担研究者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 講師

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症において角層が著しく肥厚している機序として、角層剥離を調節する層板顆粒の分泌が異常であることが考えられている。角層デスモゾームの分解に関与が推定される分子としてカテプシン群のなかで、カテプシンD、カテプシンVに着目し、これらが層板顆粒分子であることを明らかにした。これらを含む層板顆粒が十分に放出されないことが本症における角層剥離の遅延につながっていると考えられる。

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は表皮で発現しているケラチンの変異による疾患であることが知られているが、その臨床的な特徴である角質肥厚の機序は不明な点が多い。本研究によりその機序を明らかにし有効な治療法の開発への手がかりとしたい。平成16年度までの研究によって、本症では層板顆粒の放出が低下していることが示唆された。今回は角層デスモゾームの分解に関与が推定される分子としてカテプシンをとりあげて層板顆粒との関係を検討した。

B. 研究方法

カテプシンは図1の模式図に示されるように、デスモゾームの分解に働くことが推定されている。このうち、カテプシンD、カテプシンVの発現と、微細局在を免疫組織化学法および免疫電顕法を用いて調べた。1次抗体は、抗カテプシンD家兎ポリクローナル抗体 (Oncogene, San Diego, CA)、抗カテプシンDマウスモノクローナル抗体 (Oncogene)、組換えヒトカテプシンVに対するヤギ IgG 抗体を、ヒトカテプシンVでaffinity chromatographyにより精製したものをを用いた(R&D system, #AF1080)。

C. 研究結果

カテプシンD、カテプシンVがともに表皮上層で発現し(図2、4)、電子顕微鏡レベルの観察で、両者とも層板顆粒に含まれる分子であることが分かった(図3、5)。

D. 考察

カテプシンDは52kDaのアスパルチックプロテアーゼで、至適pHは酸性で、システインプロテアーゼにより活性化される。角層剥離にはたらくことが示唆されており(Horikoshi et al. *Br J Dermatol* 1999)、実際、カテプシンD欠損マウスでは角層が肥厚する(Eghbert et al. *J Invest Dermatol* 2004)。広範な組織において発現することが知られているが、表皮での詳細な発現部位の検討はこれまでなされていなかった。今回我々は初めてカテプシンDが層板顆粒分子であることを明らかにした。

一方、カテプシンV/L2は、334個のアミノ酸からなる39kDaのシステインプロテアーゼで、至適pHは酸性にあり、自己活性化される。カテプシンLと77%相同である。カテプシンL欠損マウスが周期的脱毛、表皮肥厚、基底層の増殖亢進、角質肥厚きたすことが知られており(Roth et al. *FASEB J*, 2000)、またこのマウスに

カテプシンVをKeratin 14 promoterのもとで発現させると、その表現型が解消される (Hagemann et al. *Eur J Cell Biol* 2004)。このことから、カテプシンVは表皮の角層の剥離機構に重要な役割をになっていると考えられてきた。以前の報告では、カテプシンVは、アミノ酸94-108のペプチドに対する家兎のポリクローナル抗体を用いた免疫組織化学法によって、表皮全層で発現していたとされている (Bernard D et al. *J Invest Dermatol* 2003)。しかし、今回、我々は異なる抗体を用いて検討したところ表皮上層に限局して発現していた。さらに、それが層板顆粒内に含まれていることを発見した。

E. 結論

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症において角層が著しく肥厚している機序として、今回、層板顆粒分子であることが同定されたカテプシンD, カテプシンVが十分に放出されないことが関係していると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallinaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. **J Invest Dermatol** 126:503-6, 2006
2. Galliano MF, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M. A novel protease inhibitor of the alpha 2 macroglobulin family expressed in the human epidermis. **J Biol Chem** 2005 Nov 18; [Epub ahead of print]
3. Mechin MC, Enji M, Nachat R, Chavanas S, Charveron M, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Takahara H, Simon M. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations. **Cell Mol Life Sci** 62:1984-95, 2005
4. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, Topaz O, Chefetz I, Keren H, O'Brien TJ, Bercovich D, Shalev S, Geiger D, Bergman R, Horowitz M, Mandel H. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. **Am J Hum Genet** 77:242-51, 2005
5. Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, Bitoun E, Robinson R, O'Brien TJ, Wakamatsu K, Ohtsubo S, Takahashi H, Hashimoto Y, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Iizuka H, Richard G, Hovnanian A. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum. **J Invest Dermatol** 124:360-6, 2005
6. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, Kreft M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, Elias P, Barrandon Y, Zambruno G, Sonnenberg A, Hovnanian A. Spink5-deficient

mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. **Nat Genet** 37:56-65, 2005

7. Ishida-Yamamoto A. Immunoelectron microscopic analysis of cornified cell envelopes and antigen retrieval. **Methods Mol Biol** 289:223-6, 2005

日本語論文

該当なし。

2. 学会発表

1. Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Hovnanian A, Richard G, Iizuka H. Mutation in SPINK5 and desmosomal abnormalities in a patient with Netherton syndrome who was considered to have congenital ichthyosiform erythroderma for 17 years. The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology. 2005.11.4-5, Kumamoto
2. 山本明美. 角化に関する新知見. 層板顆粒を中心として. 第56回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (ミニレクチャー). 2005.9.24, 大阪市

3. 山本明美. 臨床診断をくつがえした分子皮膚病理. 角化症における実際例. 分子皮膚病理講習会 Update 2005 in Sapporo. 2005.9.18, 札幌市
4. 山本明美. はじめの診断を訂正した症例に学ぶ角化症. 第6回東海皮膚科EBM構築研究会 (特別講演). 2005.5.19, 名古屋市
5. 山本明美、高橋英俊、橋本喜夫、飯塚一、John McGrath, Gabriele Richard, Alain Hovnanian. LEKTIは基質となるKLK5およびKLK7とは独立して層板顆粒に含まれ、顆粒層上層において分泌される. 第30回日本研究皮膚科学会学術大会. 2005.4.20-22, 横浜市
6. 岸部麻里、坂東良雄、山本明美、高橋英俊、吉田成孝、飯塚一. KLK8/Neurotensinノックアウトマウスの表皮は増殖刺激への反応性が低下している. 第30回日本研究皮膚科学会学術大会. 2005.4.20-22, 横浜市

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: 該当せず。
2. 実用新案登録: 該当せず。
3. その他: なし。

図とその説明

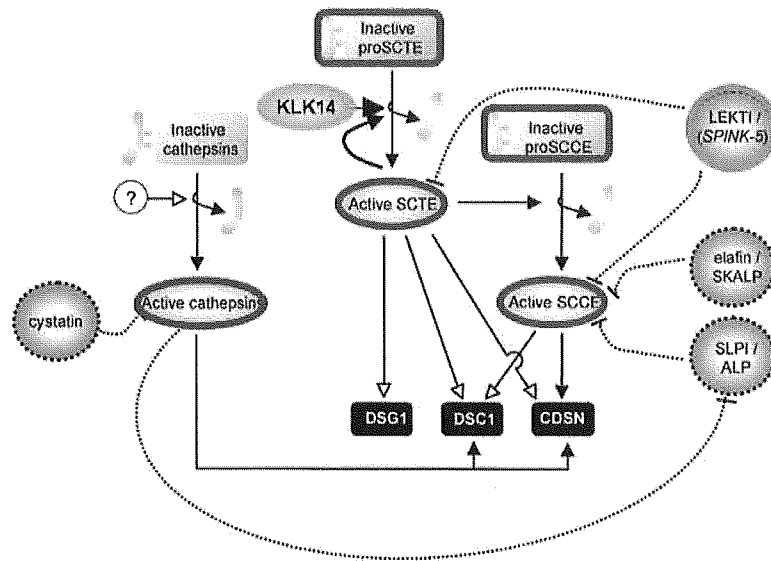


図1 表皮のデスモゾームの分解とその制御に関与する分子の関係。Caubet C, et al. *J Invest Dermatol* 122: 1235-1244, 2004の図を改変した。

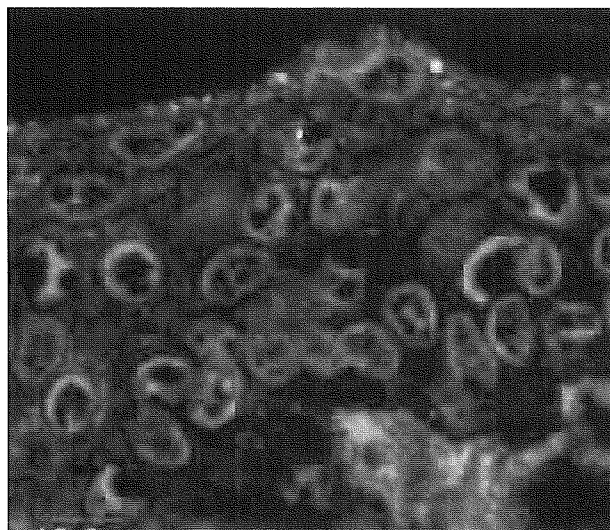


図2 正常ヒト皮膚ではカテプシンDは表皮全層で発現するが、特に、分化した細胞で強く発現している。蛍光抗体法。原図では緑色で cathepsin Dを、赤色で核を標識している。

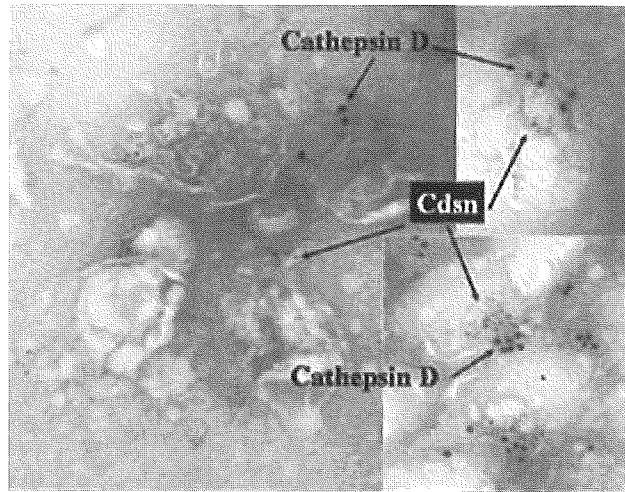


図3 正常ヒト皮膚ではカテプシンDは層板顆粒により輸送される。凍結超薄切片法による免疫電顕像。5nm goldによりコルネオデスモシンを、10nm goldによりカテプシンDを標識している。

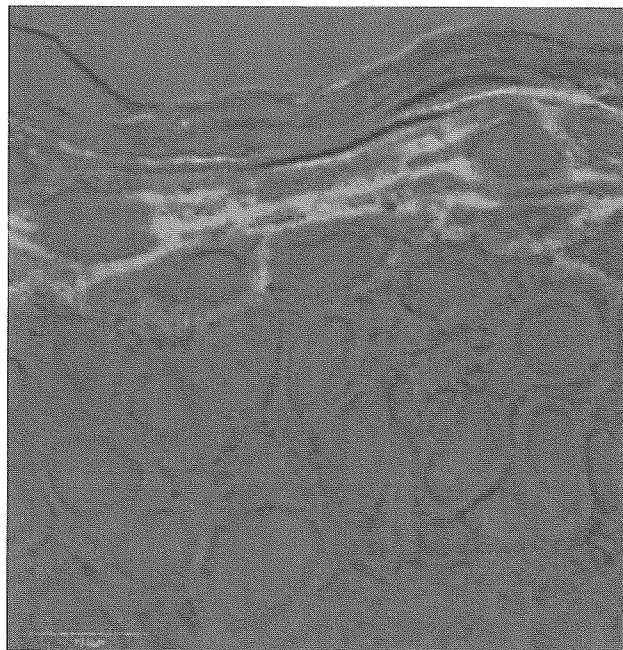


図4 正常ヒト皮膚ではカテプシンVは分化した細胞で発現している。蛍光抗体法。

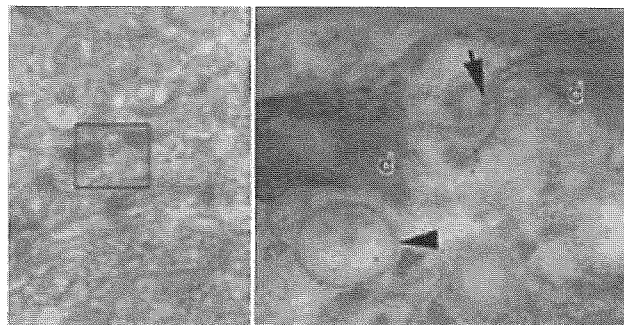


図5 正常ヒト皮膚ではカテプシンVは層板顆粒により輸送される。包埋後法による免疫電顕像。dはデスモゾームを示す。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症における過角化機構の解析
市販の皮膚モデルの有用性の検討

分担研究者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 講師

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症における角化異常のメカニズムを研究するにあたり、市販の皮膚モデルの有用性を検討した。2社の製品を角化関連分子、とくに層板顆粒分子の発現様式と、微細構造の面から比較し、正常表皮との類似性において差を認めた。

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症をはじめとする重篤な角化異常症の病態解明、治療法の開発のためには *in vitro* の実験系を確立することが重要である。本研究では、市販されている三次元培養皮膚のヒト皮膚モデルとしての有用性をあきらかにする。

B. 研究方法

市販されている2社（A社、B社）の三次元培養皮膚モデルにおける角化関連分子、特に層板顆粒分子の発現状況と微細構造について、正常皮膚との近似性を調査した。A社のモデルは直径22mm、B社は直径10mmの円形の皮膚モデルである。培養液は各社付属のものを使用し、空気中に5% CO₂を含む37°Cのインキュベーター内で空気暴露培養した。

C. 研究結果

蛍光抗体法によって、分化マーカーであるフィラグリンと、層板顆粒分子である、コルネオデスモシン、グルコシルセラミド、LEKTI、カテプシンDの発現を検討した。A社、B社いずれの皮膚モデルでも発現が認められた（図1）。しかし、カテプシンDはA社モデルでは正常皮膚と同様に表皮上層で強く発現していたが、B社モデルでは表皮全層で強く発現していた（図2）。

他の分子はモデル間の差異は明瞭ではなかった。

次に微細構造について検討した。各社の説明書には記載されていないが、A社のモデルには角化細胞の下層にコラーゲン層が入っていたのに対し、B社モデルではこれを欠いていた。

また、A社のモデルでは層板顆粒の形態、分泌様式、角層細胞の形状が正常皮膚に極めて近似していた（図3、4）。B社のモデルでは層板顆粒は認められたが、細胞間への分泌像がみられず、角層細胞も辺縁帯が未熟で、細胞内小器官が多数残存していた（図5）。

D. 考察

市販の三次元培養皮膚モデルの正常皮膚との近似性を検討した。2社の製品を比較したところ、1社は極めて正常皮膚に近い状態であり、他社はかなり異なっていた。

E. 結論

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の病態解明のために使用可能な実験系として市販の三次元培養皮膚が適当であるかどうか調査したところ、製品によって大きな差がみられた。今後、他社の製品も調査し、価格や納期などの観点も含めて、適切なモデルを選択することが必要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallinaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. **J Invest Dermatol** 126:503-6, 2006
2. Galliano MF, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M. A novel protease inhibitor of the alpha 2 macroglobulin family expressed in the human epidermis. **J Biol Chem** 2005 Nov 18; [Epub ahead of print]
3. Mechin MC, Enji M, Nachat R, Chavanas S, Charveron M, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Takahara H, Simon M. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations. **Cell Mol Life Sci** 62:1984-95, 2005
4. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, Topaz O, Chefetz I, Keren H, O'brien TJ, Bercovich D, Shalev S, Geiger D, Bergman R, Horowitz M, Mandel H. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. **Am J Hum Genet** 77:242-51, 2005
5. Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, Bitoun E, Robinson R, O'Brien TJ, Wakamatsu K, Ohtsubo S, Takahashi H, Hashimoto Y, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Iizuka H, Richard G, Hovnanian A. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum. **J Invest Dermatol** 124:360-6, 2005
6. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, Kreft M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, Elias P, Barrandon Y, Zambruno G, Sonnenberg A, Hovnanian A. Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. **Nat Genet** 37:56-65, 2005
7. Ishida-Yamamoto A. Immunoelectron microscopic analysis of cornified cell envelopes and antigen retrieval. **Methods Mol Biol** 289:223-6, 2005

日本語論文

該当なし。

2. 学会発表

1. Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Hovnanian A, Richard G, Iizuka H. Mutation in SPINK5 and desmosomal abnormalities in a patient with Netherton syndrome who was considered to have congenital ichthyosiform erythroderma for 17 years. The 14th Japan-Korea

Joint Meeting of Dermatology.
2005.11.4-5, Kumamoto

2. 山本明美. 角化に関する新知見. 層板顆粒を中心として. 第56回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (ミニレクチャー). 2005.9.24, 大阪市
3. 山本明美. 臨床診断をくつがえした分子皮膚病理. 角化症における実際例. 分子皮膚病理講習会Update 2005 in Sapporo. 2005.9.18, 札幌市
4. 山本明美. はじめの診断を訂正した症例に学ぶ角化症. 第6回東海皮膚科EBM構築研究会 (特別講演). 2005.5.19, 名古屋市
5. 山本明美, 高橋英俊, 橋本喜夫, 飯塚一, John McGrath, Gabriele Richard, Alain Hovnanian. LEKTIは基

質となる KLK5 および KLK7 とは独立して層板顆粒に含まれ、顆粒層上層において分泌される. 第30回日本研究皮膚科学会学術大会. 2005.4.20-22, 横浜市

6. 岸部麻里, 坂東良雄, 山本明美, 高橋英俊, 吉田成孝, 飯塚一. KLK8/Neuropsinノックアウトマウスの表皮は増殖刺激への反応性が低下している. 第30回日本研究皮膚科学会学術大会. 2005.4.20-22, 横浜市

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: 該当せず。
2. 実用新案登録: 該当せず。
3. その他: なし。

図とその説明

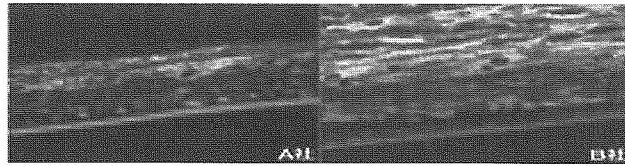


図1 フィラグリンの発現はA社、B社のモデルともに顆粒層から角層にかけて認められる。

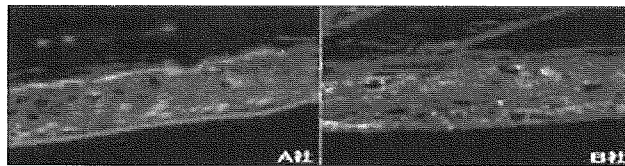


図2 A社モデルではカテプシンDは表皮上層で発現するが、B社モデルでは表皮全層に強く発現が見られる。

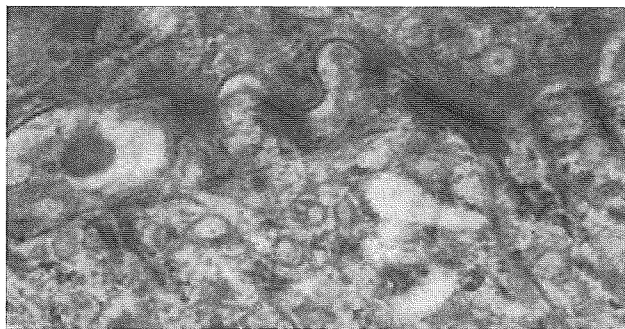


図3 A社の皮膚モデルの電顕像。細胞内には正常皮膚と同様の層板顆粒が認められる。



図4 A社の皮膚モデルの電顕像。層板顆粒が細胞外に分泌されている。角層細胞の性状もヒト皮膚に近似している。

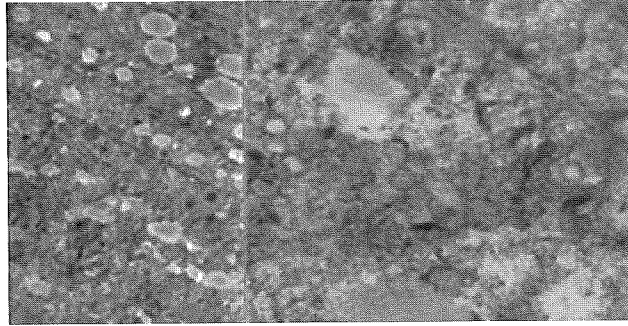


図5 B社の皮膚モデルの電顕像。層板顆粒様の構造は認められるが、分泌像はなく、角層細胞は未熟である。

[IV]

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁、西暦年号
Shu E, Yamamoto Y, Sato-Nagai M, Aoyama Y, Kitajima Y.	Pemphigus vulgaris-IgG reduces the desmogleins 3/desmocollins 3 ratio on the cell surface in cultured keratinocytes as revealed by double-staining immuno electron microscopy.	J Dermatol Sci	40: 209-211,2005
北島康雄.	尋常性天疱瘡の棘融解はなぜおこる？	マルホ皮膚科セミナー放送内容集	174 : 8-13, 2005
北島 康雄、青山 裕美	表皮の構造と機能	Visual Veterinary Dermatology	6: 2006、印刷中
Raap U, Volker B, Petering H, Hashimoto T, Zillikens D, Kapp A, Werfel T	Successful treatment of subcorneal pustular type of IgA pemphigus.	Hautarzt.	56(1):66-70,2005 (German)
Seishima M, Oda M, Oyama Z, Yoshimura T, Yamazaki F, Aoki T, Nei M, Hashimoto T:	Antibody titers to desmogleins 1 and 3 in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma.	Arch Dermatol	140(12):1500-1503,2004
Ono F, Kumano K, Terahara K, Yasumoto S, Hashimoto T, Shoji S	A case of pustular psoriasis associated with drug-induced adrenal cortical hypofunction.	Proceedings for the 19th Annual Meeting for the Japanese Society for Psoriasis Research, Yamagata, Japan,	pp62-63, 2004
Takahashi Y, Rouan F, Uitto J, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Owaribe K, Tanigawa M, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T	Plectin deficient epidermolysis bullosa simplex with 27-year-history of muscular dystrophy.	J Dermatol Sci.	37(2):87-93,2005
Duhieu S, Laperdrix C, Hashimoto T, LeBitoux M-A, Haftek M:	Desmosome-binding antibody KM48 recognises an extracellular antigen different from desmosomal cadherins Dsg 1-3 and Dsc 1-3.	Eur J Dermatol.	15(2):80-84,2005
Hamada T, Hashimoto T:	A Japanese case of dermatitis herpetiformis with facial and palmar lesions.	Arch Dermatol Res	30(3):298-300,2005
Hamada T, Kawano Y, Szczecinska W, Wozniak K, Yasumoto S, Kowalewski C, Hashimoto T:	Novel keratin 5 and 14 gene mutations in patients with epidermolysis bullosa simplex from Poland.	Arch Dermatol Res	296:577-579,2005
Tashiro H, Arai H, Hashimoto T, Takezaki S, Kawana S,	Pemphigoid nodularis: two case studies and analysis of Cicatricial pemphigoid with autoantibodies against the laminin 5 gamma 2 subunit.	J Nippon Med Sch	72(1):60-65,2005
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(3):189-193,2005
Hamada T, Ishii N, Karashima T, Kawano Y, Yasumoto S, Hashimoto T	The common KRT9 gene mutation I a Japanese patient with epidermolytic palmoplantar keratoderma and knuckle pad-like keratoses,	J Dermatol	32(6):500-502,2005
Shinojima Y, Ochiai T, Kawamura A, Arakawa H, Fukuda K, Hashimoto T	A case of bullous pemphigoid associated with autoantibodies targeting antigenic sites other than the NC16a domain of BP180.	Clin Exp Dermatol	30(5):503-505,2005
Bruckner AL, Fitzpatrick JE, Hashimoto T, Weston WL, Morelli JG	Atypical IgA/IgG Pemphigus Involving the Skin, Oral Mucosa, and Colon in a Child: A Novel Variant of IgA Pemphigus?	Pediatr Dermatol	22(4):321-327,2005
Osawa M, Demitsu T, Toda S, Yokokura H, Umemoto N, Yamada T, Yoneda K, Kakurai M, Yoshida M, Hashimoto T	A Case of Mixed Bullous Disease of Epidermolysis bullosa acquisita and Linear IgA Bullous Dermatitis.	Dermatology	211(2):146-148, 2005

Katagata Y, Takahashi M, Horiuchi Y, Takeda H, Kondo S, Tezuka T, <u>Hashimoto T</u>	Immunoelectron microscopy of keratin filaments in cultured malignant melanomas and squamous cell carcinomas.	Yamagata Med J	23(2):117-124,2005
Kurokawa M, Koketsu H, Oda Y, Nagamine H, Toyama T, <u>Hashimoto T</u> , Setoyama M	A case of pemphigus vulgaris accompanied by multiple myeloma.	Int J Dermatol	44(10):873-875,2005
Motegi S, Abe M, Tamura A, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ishikawa O.	Childhood bullous pemphigoid successfully treated with diaminodiphenyl sulfone.	J Dermatol	32(10):809-812,2005
Morizane S, Yamamoto T, Hisamatsu Y, Tsuji K, Oono T, <u>Hashimoto T</u> , Iwatsuki K:	Pemphigus vegetans with IgG and IgA antidesmoglein 3 antibodies.	Br J Dermatol	153(6):1236-1237,2005
Nakama T, Natsuaki Y, Hamda T, Kurose K, Karashima T, Yasumoto S, <u>Hashimoto T</u>	Presentation of four cases of effective use of Fibrast spray and of one cautionary case.	The proceedings of the Scientific Session of the 2nd Meeting of Fibroblast Growth Factor (FGF) Research Group in Fukuoka, Medical Consultation and New Remedies (Shinryo to hinyaku)	13(4):233
Marinovic B, Bukvic Mokos Z, Basta-Juzbasic A, Lakos Jukic I, Loncaric D, <u>Hashimoto T</u> , Pasic A	Atypical clinical appearance of pemphigus vulgaris on the face: case report.	Acta Dermatovenerol Croat	13(4):233
Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S, <u>Hashimoto T</u>	Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	41(1):21-30,2006
河瀬 歩、相馬良直、山前恵美子、溝口昌子、橋本隆	Clinicolor: Linear Epidermolytic hyperkeratosisの1例	皮膚臨床	47(2):145-146,2005
舩 明子、笹井 収、菊池克子、相場節也、駒井礼子、橋本 隆	ステロイドを含む多剤併用療法に反応した瘢痕性類天疱瘡の1例	臨皮	59(2):132-134,2005
辛島正志、橋本 隆	BPAG1(BP230)と中間径線維との細胞生物学的相互作用の検討、	第19回角化症研究会記録集(2004年8月7日開催、東京商工会議所)	pp. 28-31, 2005
石井文人、濱田尚宏、安元慎一郎、橋本 隆	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の1例、	第19回角化症研究会記録集(2004年8月7日開催、東京商工会議所)	pp. 70-72, 2005
橋本 隆	水疱性類天疱瘡におけるBP180 ELISA値	臨皮	59(5増):62-65,2005
熊野仁子、石井文人、三原典、濱田尚宏、前山泰彦、安元慎一郎、橋本 隆	腫瘍随伴性天疱瘡—胸腺種を合併し軽症に経過した症例、	皮膚病診療、	27(6):667-670,2005
橋本 隆	アンケート・聞き慣れない病名。intercellular IgA vesiculopustular dermatosis (IAPVD)	皮膚病診療	27(増刊号):144,2005
渡邊理枝、山本真里、北見周、末木博、飯島正文、駒井礼子、橋本 隆	Linear IgA bullous dermatosis (lamina lucida型)の1例—治療に関する考察を加えて—	西日皮膚、	67(4):334-336,2995
越後岳士、大石直人、白崎文朗、稲沖 真、佐藤伸一、竹原和彦、長谷川洋一、橋本 隆	高齢者に発症した抗p200類天疱瘡の1例	皮臨	59:1076-1079,2005

川崎 奏、小原 理、河陽子、大岡志穂、山前恵美子、松永るり、保坂恵理、相馬良直、橋本 隆、溝口昌子	後天性表皮水疱症の1例	皮膚臨床	47(13):1849-1852,2005
石井文人、橋本 隆	尋常性天疱瘡患者におけるプレドニゾンとミノリペン併用療法の治療経験	西日皮膚	67(6):624-628,2005
Aisa Y, Mori T, Nakazato T, Yamazaki R, Yamagami J, Amagai M, Ikeda Y, Okamoto S	Cicatricial pemphigoid of the oropharynx after allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma	International Journal of Hematology	82(3):266-269, 2005
Aoki-Ota M, Kinoshita M, Ota T, Tsunoda K, Iwasaki T, Tanaka S, Koyasu S, Nishikawa T, Amagai M	Tolerance Induction by the Blockade of CD40/CD154 Interaction in Pemphigus Vulgaris Mouse Model	Journal of Investigative Dermatology	126(1): 105-113, 2006
Fudaba Y, Nishifuji K, Andresenc L O, Yamaguchia T, Komatsuzawa H, Amagai M, Sugai M	<i>Staphylococcus hyicus</i> exfoliative toxins selectively digest porcine desmoglein 1	Microbial Pathogenesis	39(5): 171-176, 2005
Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, Hashimoto K, Amagai M	<i>In vitro</i> keratinocyte dissociation assay for evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in pemphigus vulgaris	J Invest Dermatol	124(5): 939-946, 2005
Payne A S, Ishii K, Kacir S, Lin C, Li H, Hanakawa Y, Tsunoda K, Amagai M, Stanley J R, Siegel D L	Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display	J Clin Invest	115(4): 888-899, 2005
Shimizu A, Ishiko A, Ota T, Saito H, Oka H, Tsunoda K, Amagai M, Nishikawa T	<i>In vivo</i> ultrastructural localization of the desmoglein 3 adhesive interface to the desmosome mid-line.	J Invest Dermatol	124(5): 984-989, 2005
Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, Akiyama H, Arata J, Narita S, Chiba J, Kamio Y and Iwatsuki K	The association between <i>Staphylococcus aureus</i> strains carrying Panton-Valentine leukocidin genes and the development of deep-seated follicular infection.	Clin Infect Dis	40 : 381-385, 2005.
Fujii K, Tsuji K, Matsuura H, Okazaki F, Takahashi S, Arata J and Iwatsuki K	Effect of formaldehyde gas exposure in a murine allergic contact hypersensitivity model.	Immunopharmacology and Immunotoxicology	27 : 163-175, 2005.
Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Iwatsuki K and Hirohashi S	Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye.	Proteomics	5 : 1411-1422, 2005.
Morizane S, Suzuki D, Tsuji K, Oono T and Iwatsuki K	The role of CD4 and CD8 cytotoxic T lymphocytes in the formation of viral vesicles.	Br J Dermatol	153 : 981-986, 2005.
Nasimuzzaman Md, Kuroda M, Dohno S, Yamamoto T, Iwatsuki K, Matsuzaki S, Mohammad R, Kumita W, Mizuguchi H, Hayakawa T, Nakamura H, Taguchi T, Wakiguchi H and Imai S	Eradication of Epstein-Barr virus episome and associated inhibition of infected tumor cell growth by adenovirus vector-mediated transduction of dominant-negative EBNA1.	Mol Ther	11 : 578, 2005.
Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Kameoka J, Tagawa S, Imamura N, Ohshima K, Kojya S, Iwatsuki K, Tokura Y, Sato E and Sugimori H	NK-cell neoplasms in Japan.	Hematology	10 : 237-245, 2005.
Tsuji k, Suzuki D, Naito Y, Sato Y, Yoshino T and Iwatsuki K	Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma.	Eur J Dermatol	15 : 480-483, 2005.
Yamasaki O, Morizane S, Akiyama H, Iwatsuki K, Kaneko J and Kamio Y	Tendon destruction induced by Panton-Valentine leukocidin-positive <i>Staphylococcus aureus</i> in a patient with Sézary syndrome.	Br J Dermatol	152 : 586-587, 2005.
Yamamoto T, Fujii K, Tsuji T, Akazai A, Oda M, Imai S and Iwatsuki K	Characterization of Epstein-Barr virus-infected natural killer lymphocytes in a patient with hypersensitivity to mosquito bites.	J Am Acad Dermatol	53 : 912-914, 2005.