

資料 1)

2010 年 1 月

皮膚科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 主任研究者 岩月 啓氏  
(岡山大学医学部皮膚科学)  
疫学調査担当 池田 志孝  
(順天堂大学医学部皮膚科学)  
特定疾患の疫学に関する研究班 主任研究者 永井 正規  
(埼玉医科大学公衆衛生学)  
稀少難治性皮膚疾患担当 黒沢美智子  
(順天堂大学医学部衛生学)

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「特定疾患の疫学に関する研究班」と「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」との共同研究により、わが国における先天性魚鱗癬様紅皮症(水疱型除く)の実態と患者数を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去5年間(2005年1月1日～2009年12月31日)の貴診療科における該当疾患患者数を、診断の手引きを参考に同封の葉書にご記入の上、2010年2月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票(A4版1枚)をご送付申し上げますので、あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしく願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局: 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1  
順天堂大学医学部衛生学講座  
特定疾患の疫学に関する研究班 全国疫学調査担当 黒沢美智子  
電 話: 03-5802-1047  
ファクシミリ: 03-3812-1026  
e-mail mic@juntendo.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ: 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1  
順天堂大学医学部皮膚科学講座  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 疫学調査担当 池田 志孝  
電 話: 03-5802-1089  
ファクシミリ: 03-3813-9443

資料 2)

魚鱗癬二次  
2010年2月

皮膚科

先生御侍史

厚生科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 主任研究者 岩月 啓氏  
(岡山大学医学部皮膚科学)  
疫学調査担当 池田 志孝  
(順天堂大学医学部皮膚科学)  
特定疾患の疫学に関する研究班 主任研究者 永井 正規  
(埼玉医科大学公衆衛生学)  
稀少難治性皮膚疾患担当 黒沢美智子  
(順天堂大学医学部衛生学)

拝啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、稀少難治性皮膚疾患の疫学調査(一次調査)につきまして、貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご協力をいただき誠にありがとうございました。

ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、過去5年間(2005年1月1日～2009年12月31日)に貴診療科における先天性魚鱗癬様紅皮症(水疱型を除く)の受診患者症例につきまして、同封の二次調査票にご記入いただき、3月31日までに返信用封筒にてご返送下さいますようお願い申し上げます。二次調査個人票の記載内容につきましては、個人の秘密は固く守ります。本調査は順天堂大学倫理委員会の承認を得ています。

先生方にはご多忙のところ誠に恐れ入りますがご協力下さいますようお願い申し上げます。この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。何卒ご協力の程お願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局: 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1  
順天堂大学医学部衛生学講座  
特定疾患の疫学に関する研究班 全国疫学調査担当 黒沢美智子  
電話: 03-5802-1047  
ファクシミリ: 03-3812-1026  
e-mail mic@juntendo.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ: 〒113-8421 文京区本郷 2-1-1  
順天堂大学医学部皮膚科学講座  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 疫学調査担当 池田 志孝  
電話: 03-5802-1089  
ファクシミリ: 03-3813-9443

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

天疱瘡新規症例レジストリ画面の作成

研究分担者 大野貴司 ぐらしき作陽大学食文化学部栄養学科 教授

**研究要旨** 稀少難治性皮膚疾患調査研究対象疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症）の年齢、性別、重症度、治療の選択、治療のアウトカムを把握するために、全国レベルでのシステム化された登録システムを構築が不可欠である。2008年度から登録画面作成を開始しており、今回天疱瘡登録画面の作成を行った。天疱瘡登録画面の完成により2008年度から開始していた稀少難治性皮膚疾患4疾患の登録画面作成が完了した。今後ウェブサイトからの新規症例登録による前向き調査のデータ収集を継続して行く予定である。

共同研究者

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究参加施設（岡山大学、慶應義塾大学、久留米大学、岐阜大学、日本大学、自治医科大学、北海道大学、愛媛大学、順天堂大学、旭川医科大学、東海大学、山口大学、兵庫医科大学）

A. 研究目的

国際分類に準拠した臨床、検査、治療データをweb入力し、稀少難治性皮膚疾患の動向、治療効果、予後について詳細な臨床データの収集、解析を実施する。今回は天疱瘡登録画面について報告する。

B. 研究方法

拠点施設が参加し、毎年の全症例についての登録を事務局が管理するフォーマットに従ってオンラインで行なう。各施設から、指定されたパスワードにより、webサイト登録画面にアクセスし、当該年度の調査研究対象疾患新規症例に関しての、患者情報を連結可能匿名化情報として入力する。入力項目（性別、年齢、病型、重症度、検査所見、治療内容）に関して解析する。

（倫理面への配慮）

参加施設の倫理委員会で承認を得る。

C. 研究結果

既に登録を開始している3疾患度同様のURL画面から天疱瘡入力画面にアクセスが可能となった（図1）。天疱瘡診断基準を入力することにより診断の確定、未確定が自動的に判定される（図2）。天疱瘡重症度判定は従来の判定基準と、最近海外ではすでに汎用されているPDAI（pemphigus disease area index）の両判定基準が入力可能である。判定項目を入力すると自動的にPDAI総合点数が計算される。治療内容の入力は最新の天疱瘡診療ガイドラインに従った（図3）<sup>1)</sup>。

D. 考察

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では研究対象疾患のうち類天疱瘡をのぞいた尋常性天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症に関して2008年度から研究班参加施設からwebサイト入力による新規症例登録システムを構築している。今回天疱瘡入力画面が運用を開始し、対象疾患すべての前向き調査が可能となった。今後症例を収集し治療法、治療に対するアウトカムを解析し、そ

それぞれの治療法の有用性を検証し、今後の診療ガイドラインの改定の資料となることが期待される。

青山裕美、岩月啓氏、北島康雄. 天疱瘡診療ガイドライン、日皮会誌 120巻、1443-1460、2010

## E. 結論

本登録システムの構築により、稀少難治性皮膚疾患の患者動向をさらに詳細に検討できるものと期待される。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表（平成22年度）

### 論文発表

1. 大野貴司. 重症薬疹、日本皮膚科学会雑誌、120巻、1171-1178、2010
2. 大野貴司. アミノ酸代謝異常に伴う皮膚疾患－プロリダーゼ欠損症の臨床と病態－、くらしき作陽大学、作陽短期大学研究紀要、43巻、95-101、2010
3. 大野貴司. あたらしい学校保健皮膚科マニュアル－光線過敏症－、馬場直子編、金原出版、148-149、2010

### 学会発表

1. 細胞外マトリックスと抗菌ペプチド、第23回岡山研究皮膚科フォーラム、2010年1月、岡山市
2. 皮膚老化と発癌の予防、日本皮膚科学会西部支部共催第1回市民公開講座、2010年1月、岡山市
3. 細菌感染症・梅毒検査の進歩、第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2010年2月、東京

## H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。

## I. 引用文献

1. 天谷雅行、谷川瑛子、清水智子、橋本隆、池田志孝、黒沢美智子、新関寛徳、

天疱瘡	
( 膿疱性乾癬 / 先天性魚鱗癬様紅皮症 / 表皮水疱症 / 天疱瘡 )	
患者基本情報 診断 治療・経過	
<input type="button" value="登録"/> <input type="button" value="閉じる"/>	
※*の項目は必須入力です。	
<b>症例匿名化コード*</b>	
<b>登録年度*</b>	2011 <input type="button" value="▼"/>

図 1：登録画面（4疾患の選択画面）

診断	
<b>病型*</b>	<input type="radio"/> 尋常性天疱瘡 <input type="radio"/> 落葉状天疱瘡 <input type="radio"/> 腫瘍随伴性天疱瘡 <input type="radio"/> 増殖性天疱瘡 <input type="radio"/> 紅斑性天疱瘡 <input type="radio"/> 疱疹状天疱瘡 <input type="radio"/> 薬剤誘発性天疱瘡 <input type="radio"/> その他
<b>診断基準</b>	(1)臨床的診断項目 ① <input type="checkbox"/> 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱 ② <input type="checkbox"/> 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面 ③ <input type="checkbox"/> 口腔粘膜を含み可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん ④ <input type="checkbox"/> Nikolsky現象陽性 (2)病理組織学的項目 <input type="checkbox"/> 表皮細胞間接着障害(棘細胞acantholysis)による表皮内水疱を認める。 (3)免疫学的診断項目 ① <input type="checkbox"/> 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜(膜)部にIgG(ときにより補体)の沈着を直接蛍光抗体法により認める。 ② <input type="checkbox"/> 血清中に抗表皮細胞膜(膜)IgG自己抗体(抗デスマoglein IgG自己抗体)を間接蛍光抗体法あるいはELISA法により認定する。
<b>判定及び診断</b>	①(1)項目のうち少なくとも1項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡とする。 ②(1)項目のうち2項目以上を満たし、(3)項目の①、②を満たす症例を天疱瘡とする。 <input type="radio"/> 確定 <input type="radio"/> 未確定

図 2：天疱瘡の診断基準入力画面

治療・経過			
◎急性期・初期治療			
現在の治療	<input type="checkbox"/> ステロイド内服	_____ mg/日	
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+免疫抑制剤(アザチオプリン)	_____ mg/日	_____ mg/日
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+免疫抑制剤(シクロスポリン)	_____ mg/日	_____ mg/日
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+γグロブリン大量静注療法	_____ mg/日	
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+血漿交換	_____ mg/日	_____ クール
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+免疫抑制剤(ミリピリン)	_____ mg/日	_____ mg/日
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド内服+免疫抑制剤(ミコフェネート・モフェチル)	_____ mg/日	_____ mg/日
	<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明		
	<input type="checkbox"/> ステロイド/IL2療法(メチルプレドニゾロン換算)	_____ mg/日	_____ クール
<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明			
<input type="checkbox"/> ステロイド内服+免疫抑制剤(シクロホスファミド)	_____ mg/日	_____ mg/日	
<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明			
<input type="checkbox"/> ステロイド内服+抗CD20抗体	_____ mg/日	_____ mg/日	
<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明			
<input type="checkbox"/> ステロイド外用のみ			
<input type="radio"/> 著効 <input type="radio"/> 有効 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 悪化 <input type="radio"/> 不明			

図 3：天疱瘡治療内容入力画面

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

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授  
研究協力者 谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科学 講師

**研究要旨** リツキシマブは、Bリンパ球表面に特異的に発現するCD20抗原に結合し、B細胞を障害する。近年本剤の水疱症に対する有効性が多数報告されているが、未だ適応が承認されている国はなく、本邦では使用できなかった。本研究は、ステロイド療法により臨床症状が改善しない天疱瘡患者、類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者に対する、リツキシマブ投与の効果、安全性を評価するために自主臨床試験を行う。

共同研究者  
宮本樹里亜、岩月 啓氏、橋本 隆、  
清水 宏

#### A. 研究目的

ステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者におけるリツキシマブ（リツキサン注<sup>®</sup> 10mg/mL）の有効性・安全性を評価する。

#### B. 研究方法

この臨床試験を開始するにあたり、試験実施計画書、症例報告書を作成する。適応は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者で、PDAI（Pemphigus Disease Area Index）10点以上であり、PSL 1.0mg/kg/day を2週間以上投与してもPDAI10～15点である患者、またはPSL使用中の患者でPSL10mg/dayに減量するまでの間に、再燃、再発する患者を対象とする。治療はリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を、週1回、合計4回の点滴を入院下で行うこととする。

#### C. 研究結果

(1) 試験計画書の作成

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターの協力のもと、試験計画書を作成した。第Ⅱ相、オープンラベル・介入試験とし、予定登録20例、登録期間3年、介入・追跡期間96週間（約2年間）、総研究期間5年とした。参加施設は、慶應義塾大学病院皮膚科、岡山大学病院皮膚科、久留米大学病院皮膚科、北海道大学病院皮膚科とした。

#### (2) 試験開始

平成22年12月22日より、第1例目のリツキシマブ投与を開始している段階である。現在のところ有害事象の発生はない。

#### D. 考察

近年海外では難治性水疱症に対するリツキシマブの有効性が多数報告されている。本剤により病勢のコントロール、寛解導入が期待でき、またステロイドの減量により、その副作用（骨粗鬆症・高血糖・高脂血症など）を軽減できると考えられる。本試験で難治性水疱症に対するリツキシマブの有効性、安全性が確認できれば、本剤の高度医療申請につなげたい。

#### E. 結論

ステロイド療法により臨床症状が改善しな

い天疱瘡患者、類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者に対する、リツキシマブ投与の効果、安全性を評価するために自主臨床試験を計画し、実施している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成22年度）

学会発表

1. 宮本樹里亜、神山圭介、谷川瑛子、岩月啓氏、清水 宏、橋本 隆、天谷雅行：ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究. 稀少難治性皮膚疾患第1回総会、2010.7.16.
2. 宮本樹里亜：ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究. 稀少難治性皮膚疾患第2回総会、2010.12.17.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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

Aireによる胸腺Dsg3発現とその免疫寛容における役割の検討

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

**研究要旨** 免疫寛容の重要な機序のひとつに自己反応性T細胞クローンの胸腺内除去；negative selectionがある。多くの臓器特異的自己抗原が転写因子Aireにより胸腺髄質上皮細胞に発現し、negative selectionの際に胸腺内で提示されることが近年明らかとなった。我々は天疱瘡標的抗原Dsg3の胸腺内発現とそのDsg3に対する免疫寛容における役割について検討した。免疫組織化学染色の結果、野生型マウス胸腺においてDsg3は皮質髄質境界付近に存在する少数の髄質上皮細胞に発現するがAire<sup>-/-</sup>マウス胸腺にはその発現は認められなかった。Aire<sup>-/-</sup>マウスはDsg3で繰り返し免疫しても抗Dsg3抗体を産生しないが、Aire<sup>-/-</sup>マウスT細胞はDsg3<sup>-/-</sup>マウスB細胞に抗Dsg3抗体産生を誘導し得た。Aire依存性の胸腺Dsg3発現はDsg3に対するT細胞レベルでの免疫寛容に寄与していること、またT細胞のみならずT、B細胞間作用のレベル、B細胞レベルでの何らかの機序がDsg3に対する免疫寛容を保持していることが示唆された。

研究協力者

和田 直子 慶應義塾大学医学部大学院生

### A. 研究目的

転写因子Aireによる臓器特異的自己抗原の胸腺内発現とそのnegative selectionへの関与が近年注目されている。本研究は胸腺におけるDsg3発現とAireの関連を明らかにし、その免疫寛容機序に果たす役割を検討、ひいては天疱瘡発症機序の解明を目指すものである。

### B. 研究方法

#### 1. 野生型マウス胸腺におけるDsg3発現の解析

Dsg3のタンパクレベルでの発現を確認するため、4週齢のC57BL/6マウス胸腺組織切片を作製し、抗Dsg3モノクローナル抗体を用い免疫組織化学染色を行った。さらにRNAレベルでの発現を確認するため、Dsg3特異的配列のRNAプローブを用いたin situ hybridization法を行った。

胸腺Dsg3発現細胞が胸腺髄質上皮細胞であることを確認するため、胸腺髄質上皮細胞のマーカーであるケラチン5とDsg3の二重染色を行った。

#### 2. 胸腺Dsg3発現のAire依存性の検討

同腹のAire<sup>+/+</sup>、Aire<sup>+/-</sup>およびAire<sup>-/-</sup>マウスの胸腺組織切片を作製し免疫組織化学染色を行い、同一面積あたりDsg3陽性細胞数を比較した。

#### 3. Aire<sup>-/-</sup>マウスのDsg3に対する免疫寛容の解析

Aire<sup>-/-</sup>マウスにDsg3をアジュバントと共に繰り返し皮下注射し、天疱瘡表現型の出現有無を観察、抗Dsg3抗体産生の有無をマウス血清と培養したkeratinocyteとの反応により検討した。さらにDsg3で免疫したAire<sup>-/-</sup>マウスの脾細胞をRag2<sup>-/-</sup>マウスに移入し観察した。

#### 4. Aire<sup>-/-</sup>マウスT細胞のDsg3反応性の解析

Dsg3で免疫したAire<sup>-/-</sup>、Aire<sup>+/+</sup>およびDsg3<sup>-/-</sup>マウスからT細胞分画を単離、様々

なT細胞+Dsg3<sup>-/-</sup>マウスB細胞をRag2<sup>-/-</sup>マウスに移入、レシピエントマウスの観察、血清中抗Dsg3抗体測定を行った。

## C. 研究結果

### 1. 野生型マウス胸腺におけるDsg3発現の解析

C57BL/6マウス胸腺において皮質髄質境界に近い髄質に少数のDsg3陽性細胞が個細胞性に散在する所見を認めた(図1a)。Dsg3陽性細胞はケラチン5陽性の胸腺髄質上皮細胞であり、およそ3%の胸腺髄質上皮細胞にDsg3発現を認めた(図1b、c)。

### 2. 胸腺Dsg3発現のAire依存性の検討

Aire<sup>-/-</sup>マウス胸腺組織にはDsg3陽性細胞を認めなかった(図2a)。Aire<sup>+/-</sup>マウスではAire<sup>+/+</sup>マウスに比し胸腺Dsg3陽性細胞の減少を認めた(図2b)。

### 3. Aire<sup>-/-</sup>マウスのDsg3に対する免疫寛容の解析

Dsg3<sup>-/-</sup>マウスはDsg3による免疫後に血清中抗Dsg3抗体が検出されたが、Dsg3で免疫したAire<sup>-/-</sup>マウスからは抗Dsg3抗体は検出されず(図3a、b)、天疱瘡症状を生じなかった。

またDsg3で免疫したDsg3<sup>-/-</sup>マウス脾細胞を移入したRag2<sup>-/-</sup>マウスが天疱瘡症状である棘融解による皮膚粘膜びらん(図3d)、抗Dsg3抗体産生を認めたのに対し、Aire<sup>-/-</sup>マウス脾細胞を移入したものではこれらを認めなかった(図3c)。

### 4. Aire<sup>-/-</sup>マウスT細胞のDsg3反応性の解析

Dsg3<sup>-/-</sup>T細胞+Dsg3<sup>-/-</sup>B細胞の移入はレシピエントRag2<sup>-/-</sup>マウスに抗Dsg3抗体産生と皮膚粘膜びらんをきたした。

Aire<sup>+/+</sup>T細胞+Dsg3<sup>-/-</sup>B細胞では抗体産生もびらんも生じないのに対し、Aire<sup>-/-</sup>T細胞+Dsg3<sup>-/-</sup>B細胞はびらん形成には至らないものの軽度の抗Dsg3抗体産生を認めた(図3e)。

## D. 考察

胸腺Dsg3発現はAire依存性であることが示唆され、Dsg3反応性T細胞クローンの胸腺内除去の役割を担うことが予測された。しかしAire<sup>-/-</sup>マウスにおいてDsg3に対する免疫寛容は保たれていた。移入実験の結果からAireおよびAireによる胸腺Dsg3の存在下で、ある条件のB細胞に抗Dsg3抗体産生を誘導しうるT細胞が除去されていることが解った。

今後は胸腺を去り末梢に出現したDsg3反応性T細胞の挙動、T細胞B細胞間レベルにおける免疫寛容機序を研究する。

## E. 結論

Dsg3はAire依存性に少数の胸腺髄質上皮細胞に発現し、Dsg3に対するT細胞レベルでの免疫寛容の一部に寄与している可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(平成22年度)

論文発表

1. Wada N, Nishifuji K, Yamada T, Kudoh J, Shimizu N, Matsumoto M, Peltonen L, Nagafuchi S, Amagai M: Aire-dependent thymic expression of desmoglein 3 the autoantigen in pemphigus vulgaris and its role in T cell tolerance. J Invest Dermatol: Epub ahead of print, 2010.

## H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

なし



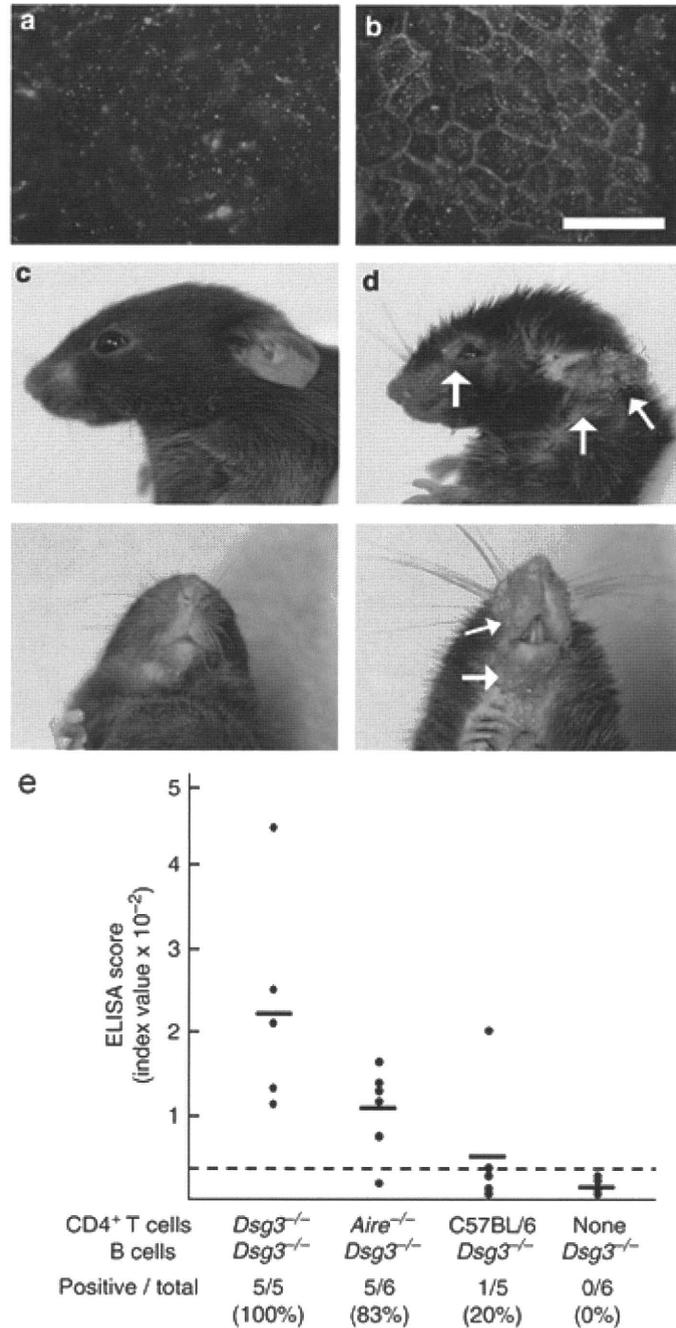


図3 a, b Dsg 3で免疫したAire<sup>-/-</sup>マウス血清 (a)、Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス血清 (b) と反応させたkeratinocyteの抗IgG抗体染色。Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス血清中抗Dsg 3 IgG抗体のkeratinocyte細胞表面への沈着を認める (bar = 50 $\mu$ m)。  
 c, d Dsg 3で免疫したAire<sup>-/-</sup>マウス脾細胞 (c)、Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス脾細胞 (d) を移入したRag 2<sup>-/-</sup>マウス像。Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス群にのみ皮膚粘膜びらんを認める。  
 e 様々なマウスのT細胞とDsg 3<sup>-/-</sup>マウスB細胞を移入したRag 2<sup>-/-</sup>マウスの血清抗Dsg 3抗体価。Aire<sup>-/-</sup> T細胞+Dsg 3<sup>-/-</sup> B細胞群で軽度の抗Dsg 3抗体産生を認める。

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

デスマグレイン前駆体に対する自己抗体の解析

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨 天疱瘡抗原であるデスマグレイン（Dsg）は、前駆体Dsgとして細胞内で産生され、細胞表面に運ばれる過程でプロ配列が切断され成熟Dsgとなる。ファージ提示法を用いて天疱瘡患者および健常人から分離されたモノクローナル抗体（mAb）を用いた研究により、天疱瘡患者のみならず健常人においても前駆体Dsgに特異的なB細胞が存在し、自己抗体を産生している可能性が示された。前駆体Dsgに特異的なB細胞および自己抗体は、患者が天疱瘡を発症する前段階において重要な役割を果たしていることが考えられる。天疱瘡発症前のB細胞および抗体の解析という新しい手法は、天疱瘡の発症機序の解明に向けての大きな一歩になることが期待される。

研究協力者

山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科助教

#### A. 研究目的

デスマグレイン（Dsg）は、前駆体Dsgとして表皮細胞内で産生され、細胞表面に運ばれる過程でプロ配列が切断され成熟Dsgとなり、デスマゾームを形成して細胞間接着に関与する。細胞表面の成熟Dsgに対しては免疫寛容が働くため、患者のみが自己抗体を産生すると考えられるが、細胞内だけに存在し、免疫系に暴露されない前駆体Dsgに対しては、天疱瘡患者のみならず健常人においても自己抗体を生じる可能性があると考えられる。この研究は、前駆体Dsgに特異的な自己抗体と、それを産生するB細胞を解析することにより、天疱瘡の発症機序の解明に新たな視点を開拓することが目的である。

#### B. 研究方法

ファージ提示法を用いて、落葉状天疱瘡患者（Dsg 1に対する自己抗体を持つ）および健常人の末梢血リンパ球から、Dsg 1に対するモノクローナル抗体（mAb）を分離する。得られた前駆体Dsg 1および成熟Dsg 1に対

するmAbを、蛍光抗体法、ELISA、免疫沈降法、正常皮膚を用いた病原性評価法などを用いて詳細に分析する。その一方で、それぞれのmAbのシーケンス解析を行い、使用している免疫グロブリン遺伝子の特定、可変領域のアミノ酸配列の比較など遺伝子的特徴を検討する。

#### C. 研究結果

落葉状天疱瘡患者からは、表皮細胞の表面に反応する成熟Dsg 1に対するmAbと、細胞表面と反応せず細胞内に弱い染色を示す前駆体Dsg 1に対するmAbの両方が分離された。一方で、健常人からは細胞表面と反応するmAbは得られず、細胞内に弱い染色を示すmAbが分離された。プロ配列を切断するフュリンでELISAおよび免疫沈降法に用いる組替えDsg 1を処理することにより、健常人から得られたmAbは、すべて前駆体Dsg 1にのみ反応し、成熟Dsg 1に反応するmAbは分離されないことが示された。また前駆体Dsg 1に対するmAbの多くは、重鎖の可変領域に同一の遺伝子（VH 3-09遺伝子）を用いており、その領域の体細胞超変異の割合が、成熟Dsg 1に対するmAbに比べ

て有為に低いことが明らかになった。

#### D. 考察

この研究で、健常人から分離されたmAbの性質を検討すると、細胞質内の自己抗原(この場合は前駆体Dsg1)に対する抗体であること、抗体の特性のほとんどを特定の重鎖が規定していること、ゲノム遺伝子配列からの変異がほとんどないこと、といった点で、健常人にも見られる自然自己抗体の特徴を備えていると考えられた。一部の自然自己抗体は、組織損傷などが誘因となって、病的な自己抗体を産生する素地になるとも言われており、前駆体Dsgに対する自己抗体および、その産生に関わる前駆体Dsg特異的B細胞が、天疱瘡の発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

#### E. 結論

この研究から、健常人は細胞表面の成熟Dsgに対する特異的なB細胞は持たないものの、細胞内の前駆体Dsgに対しては特異的なB細胞を保持しており、前駆体Dsgに対する自己抗体を産生している可能性が示された。この前駆体Dsg特異的B細胞および自己抗体は、自然自己抗体の特徴を有しており、健常人が保持していても矛盾はない。現時点では仮説であるが、患者が天疱瘡を発症する前段階で、前駆体Dsg特異的なB細胞および自己抗体が、抗原取り込みとT細胞への抗原提示を行うなど、重要な役割を果たしている可能性も考えられる。今後、前駆体Dsg特異的なB細胞および自己抗体に関して、より詳細な解析を行うことで、天疱瘡の発症機序を解明する新しい突破口になることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表 (平成22年度)

##### 論文発表

1. Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. Proc Jpn Acad Ser 86 : 524-537, 2010
2. Chan PT, Ohyama B, Nishifuji K, Yoshida K, Ishii K, Hashimoto T, Amagai M. Immune response towards the amino-terminus of desmoglein 1 prevails across different activity stages in non-endemic pemphigus foliaceus. Br J Dermatol. 162 : 1242-1250, 2010.
3. Yokoyama T, Amagai M. Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. J Dermatol. 37 : 205-213, 2010

##### 学会発表

「デスモグレイン前駆体に対する自己抗体の解析」

(第32回水疱症研究会 平成22年10月30日 京都)

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

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

腫瘍随伴性天疱瘡患者における抗エピプラキン特異自己抗体の検索

研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授

**研究要旨** 腫瘍随伴性天疱瘡は、主に造血器腫瘍を伴い、眼結膜や口腔粘膜に難治性の粘膜症状をきたす自己免疫性水疱症の一つである。腫瘍随伴性天疱瘡患者血清は、210kDa エンボプラキン、190kDa ペリプラキンなど、種々のプラキンファミリーに反応することが知られている。エピプラキンはFujiwaraらにより1996年に新しく発見されたプラキンファミリータンパクであり、推定分子量552kDaの細胞質内分子で、他のプラキンファミリーと異なり、アミノ末端の球状ドメインも中央の棒状ドメインもなく、1本のプリペプチドで一分子を形成する（図1）。今回我々は腫瘍随伴性天疱瘡患者血清を用い、この新しく発見されたタンパクに対する反応性を確認することで、エピプラキンが自己免疫性水疱症患者における特異自己抗原である可能性を検討した。

共同研究者

夏秋 洋平 久留米大学 皮膚科  
濱田 尚宏 久留米大学 皮膚科  
石井 文人 久留米大学 皮膚科  
古賀 浩嗣 久留米大学 皮膚科  
藤原 作平 大分大学 皮膚科  
後藤 瑞希 大分大学 皮膚科

A. 研究目的

エピプラキンは細胞骨格リンカー蛋白で、表皮全層に発現し、cDNA解析で特異な構造を示す新規プラキンファミリー蛋白である。我々は、腫瘍随伴性天疱瘡患者血清が種々のプラキンファミリーに対する特異自己抗体をもつことから、エピプラキンが本疾患の新たな自己抗原である可能性を検証するため、患者血清を用い抗エピプラキン特異自己抗体の検索を行った。

B. 研究方法

腫瘍随伴性天疱瘡患者50例の血清とヒトの有棘細胞癌から分離されたKU8 cell-lineの抽出液を用いた免疫ブロット法、ならびに免疫沈降法を行った。免疫ブロット法の posi-

tive controlとしての一次抗体、および免疫沈降法の二次抗体は大分大学の藤原先生から分与していただいた抗エピプラキンウサギポリクローナル抗体を用いた。また比較実験として、尋常性天疱瘡ならびに水疱性類天疱瘡患者血清を用いた免疫沈降法も行った。

C. 研究結果

予備実験として、培養したKU8細胞とラビット抗エピプラキンポリクローナル抗体を用いた蛍光抗体法を行い、細胞膜、基底膜、細胞質にエピプラキンの発現を確認した（図2）。免疫ブロット法では患者血清におけるエピプラキンに対するバンドの描出は不明瞭であったが、IP-IBでは患者血清50例のうち11例がエピプラキンに対する自己抗体を有していた（図3）。尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡患者それぞれ8例ずつを用いた免疫沈降法ではいずれも反応は見られなかった。

D. 考察

今回の結果から、エピプラキンが腫瘍随伴性天疱瘡の特異的自己抗原の一つである可能性が示唆された。免疫ブロット法よりも免疫

沈降法の方が高感度であった。

## E. 結論

エピプラキンが腫瘍随伴性天疱瘡の特異的  
自己抗原のひとつである可能性があることが  
示唆されたが、病原性の有無については未だ  
確立した考えはなく、今後症例の蓄積が必要  
と考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表（平成22年度）

### 論文発表

1. Rafel D, Mueller R, Ishii N, Llamazares Prada M, Hashimoto T, Hertl M, Eming R. IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion. *Am J Pathol*, in press.
2. Mao X, Nagler AR, Farber SA, Choi EJ, Jackson LH, Leiferman KM, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M, Zone JJ, Payne AS. Autoimmunity to Desmocollin 3 in Pemphigus Vulgaris. *Am J Pathol*. 2010 Oct 15. [Epub ahead of print]
3. Dainichi T, Kawaguchi A, Ueda S, Tajiri R, Fumimori T, Kakuma T, Hashimoto T. Skin Tightening Effect Using Fractional Laser Treatment : I. A Randomized Half-Side Pilot Study on Faces of Patients with Acne. *Dermatol Surg* 36 (1) : 66-70,2010.
4. Dainichi T, Ueda S, Fumimori T, Kiryu H, Hashimoto T. Skin Tightening Effect Using Fractional Laser Treatment II : A Pilot Animal Study on Skin Remodeling. *Dermatol Surg* 36 (1) : 71-75,2010.
5. Abreu-Velez AM, Howard MS, Hashimoto T, Grossniklaus HE. Human eyelid meibomian glands and tarsal muscle are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagre, Colombia, South America. *J Am Acad Dermatol* 62 (3) : 437-447,2010.
6. Csorba K, Sesarman A, Oswald E, Feldrihan V, Fritsch A, Hashimoto T, Sitaru C. Cross-reactivity of autoantibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita with murine collagen VII. *Cell Mol Life Sci* 67 (8) : 1343-1351,2010.
7. Masu T, Okuyama R, Tsunoda T, Hashimoto T, Aiba S. Paraneoplastic pemphigus associated with malignant gastrointestinal stromal tumour. *Acta Derm Venereol* 90 (1) : 89-90,2010.
8. Groves RW, Liu L, Dopping-Hepenstal PJ, Markus HS, Lovell PA, Ozoemena L, Lai-Cheong JE, Gawler J, Owaribe K, Hashimoto T, Mellerio JE, Mee JB, McGrath JA. A Homozygous Nonsense Mutation within the Dystonin Gene Coding for the Coiled-Coil Domain of the Epithelial Isoform of BPAG 1 Underlies a New Subtype of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 130 (6) : 1551-1557,2010.
9. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger W, Stöcker W, Hashimoto T, Brocker EB, Recke A, Rose C, Zillikens D. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3 : correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010 Feb 16. [Epub ahead of print] PMID : 20163452.
10. Chan PT, Ohyama B, Nishifuji K, Yoshida K, Ishii K, Hashimoto T, Amagai M.

- Immune response towards amino-terminus of desmoglein 1 prevails across different activity stages in nonendemic pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2010 Feb 15. [Epub ahead of print]
11. Miura T, Kawakami Y, Oyama N, Ohtsuka M, Suzuki Y, Ohyama B, Hashimoto T, Motoki Y, Yamamoto T. A case of pemphigus herpetiformis with absence of antibodies to desmogleins 1 and 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24 (1) : 101-103, 2010.
  12. Hashimoto T, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Ishii N, Sato N, Tanigawa O, Nakayama J, Amano S, Nishiyama T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. A case of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid showing a blister on the bulbar conjunctiva and a unique epitope on the alpha3 subunit. *Br J Dermatol* 162 (4) : 898-899,2010.
  13. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How Does Intramolecular Epitope Spreading Occur in BPAG2 (BP180) ? *J Invest Dermatol* 130 (4) : 924-926,2010.
  14. Dainichi T, Ohyama B, Ishii N, Yamaguchi Z, Yasumoto S, Hashimoto T. Refractory oral ulcers with multiple immunoglobulin G/immunoglobulin A autoantibodies without skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 62 (4) : 712-715,2010.
  15. Dainichi T, Ueda S, Fumimori T, Kiryu H, Hashimoto T. Skin Tightening Effect Using Fractional Laser Treatment II : A Pilot Animal Study on Skin Remodeling. *Dermatol Surg* 36 (1) : 71-75,2010.
  16. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita : What's new ? *J Dermatol* 37 : 220-230,2010.
  17. Dainichi T, Koga H, Tsuji T, Ishii N, Ohyama B, Ueda A, Natsuaki Y, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin-1 pemphigoid. *J Dermatol* 37 : 231-238,2010.
  18. Yamaki F, Mayuzumi N, Ikeda S, Hashimoto T. Immunoglobulin A antibodies against desmoglein 1, envoplakin, periplakin and BP230 in a patient with atypical bullous pemphigoid. *J Dermatol* 37 : 255-258,2010.
  19. Nakashima H, Fumimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Tamaki K. Herpetiform pemphigus without anti-desmoglein 1/3 autoantibodies. *J Dermatol* 37 : 264-68,2010.
  20. Kaminaka C, Kanazawa N, Furukawa F, Hashimoto T. Case of antilaminin-1 pemphigoid associated with psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 37 : 272-275,2010.
  21. Jin K, Nakano H, Akasaka E, Rokunohé D, Minagawa S, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis possibly induced by mefenamic acid. *J Dermatol* 37 : 269-271,2010.
  22. Koga H, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Successful treatment with mycophenolate mofetil of four Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2010 Apr 20. [Epub ahead of print]
  23. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, White JM, Hashimoto T, McGrath JA. Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci*. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]
  24. Santiago-Et-Sánchez-Mateos D, Juárez

- Martín A, González De Arriba A, Delgado Jimenez Y, Fraga J, Hashimoto T, García-Diez A. IgG/IgA pemphigus with IgA and IgG antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay : presentation of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 May 7. [Epub ahead of print]
25. Kabashima R, Hino R, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Bungo O, Hashimoto T, Tokura Y. Epidermolysis bullosa acquisita associated with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 90 (3) : 314-316,2010.
  26. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, Uehara S, Kobayashi H, Ishii M, Hashimoto T. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 63 (1) : e8-e10,2010.
  27. Endo Y, Kato M, Kitoh A, Kore-Eda S, Fukuda S, Hashimoto T, Toda K, Miyachi Y, Utani A. Pemphigoid without Mucous Involvement Showing Autoantibodies against Laminin-332 Gamma 2 Subunit. *Br J Dermatol*. 2010 Jun 25. [Epub ahead of print]
  28. Oji V, Tadani G, Akiyama M, Bardou CB, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, Digiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, Van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses : Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul 17. [Epub ahead of print]
  29. Morimoto K, Fukumoto T, Kobayashi N, Nagashima C, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Asada H. Pruritic reddish-brown papules and plaques as initial skin lesions in a case of anti-laminin gamma 1 pemphigoid without psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
  30. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderach U, Marcus K, Hashimoto T, Favre B, Borradori L. The Protease Inhibitor Alpha-2-Macroglobuline-Like-1 Is the p170 Antigen Recognized by Paraneoplastic Pemphigus Autoantibodies in Human. *PLoS One*. 2010 Aug 18; 5 (8) : e12250.
  31. Groth S, Recke A, Vafia K, Ludwig RJ, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Development of a simple ELISA for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2010 Sep 2 1 .doi : 10.1111/j. 1365-2133. 2010.10056. x. [Epub ahead of print]
  32. Hashimoto T, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. Effects of olopatadine hydrochloride, a histamine h (1) receptor antagonist, on histamine-induced skin responses. *Dermatol Res Pract*. 2010 : 2010. pii : 63805 1 .Epub 2010 Sep 16.
  33. 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 caused by liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, in press.
  34. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. High-Dose Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy in Autoim-

mune Skin Blistering Diseases. Clin Rev Allergy Immunol 38 (2-3) : 186-195,2010.

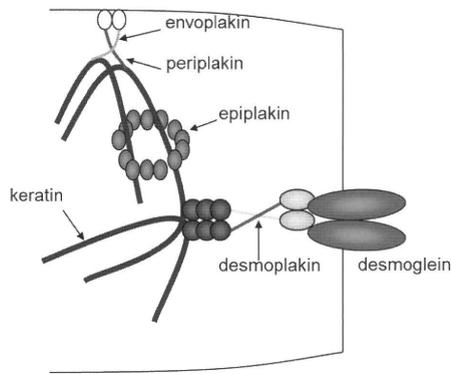
#### 学会発表

1. Teye K, Hamada T, Sakaguchi S, Fukuda S, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T. Filaggrin mutation study and clinical characterization of patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis in Kyushu area, the most southern part of Japan. The 70th annual Society for Investigative Dermatology meeting , Atlanta, May5-8, 2010.
2. Ishii N, Hamada T, Fukuda S, Koga H, Teye K, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. The majority of patients with Neumann type pemphigus vegetans show IgG autoantibodies to human desmocollins 1-3, particularly desmocollin 3. The 70th annual Society for Investigative Dermatology meeting , Atlanta, May5-8, 2010.
3. Natsuaki Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Ishikawa T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epiplakin autoantibodies are present in paraneoplastic pemphigus. The 70th annual Society for Investigative Dermatology meeting , Atlanta, May5-8, 2010.
4. Hashimoto T. Recent progress in classification, diagnostic methods, treatments and autoantigen detection in autoimmune bullous skin diseases. 7th Annual Scientific Meeting Australasian Society for Dermatology Research, Australia, June 20, 2010.
5. Ishii N, Teye K, Hamada T, Ishikawa T, Sakaguchi S, Fukuda S, Saruta H, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. Anti-desmocollin autoantibodies in pemphigus herpetiformis and pemphigus vegetans : IgG antibodies to desmocollin 1-3 are the key factor for their characteristic phenotypes. The 40th annual European Society for Dermatological Research meeting, Helsinki, Finland, September8-11, 2010.
6. Hamada T, Ishii N, Oyama N, Yasumoto S, McGrath J, Hashimoto T. Regulation of epidermal differentiation evidenced by gene silencing of extracellular matrix protein 1. The 40th annual European Society for Dermatological Research meeting, Helsinki, Finland, September8-11, 2010.
7. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hashimoto T. Exon 87 skipping of the COLA71 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. The 40th annual European Society for Dermatological Research meeting, Helsinki, Finland, September8-11, 2010.
8. Koga H, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Chan P, Amagai M, Yasumoto S, Hashimoto T. Three Japanese Cases of Pemphigus with Oral Lesions Detecting Anti-Dsg1 Antibodies but not Anti-Dsg3 Antibodies. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting, Bethesda, November 5-6, 2010.
9. Hashimoto T. Attempts to identify many mysterious antigens by proteomics techniques. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting, Bethesda, November 5-6, 2010.
10. Lin J, Marinovic B, Fivenson D, Murrell D, Borradori L, Hashimoto T, Cianchini G, Caux F, Iranzo P, Venugopal S, Martin L, Taylor L, Werth V. Photovalidation of Two Outcome Measure Instru-

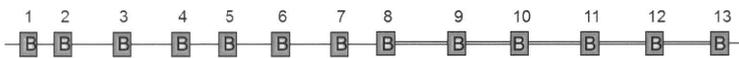
ments for Pemphigus. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting, Bethesda, November 5-6, 2010.

11. Hashimoto T. Role of pemphigus & pemphigoid foundations in uniting physicians and patients. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting, Bethesda, November 5-6, 2010.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

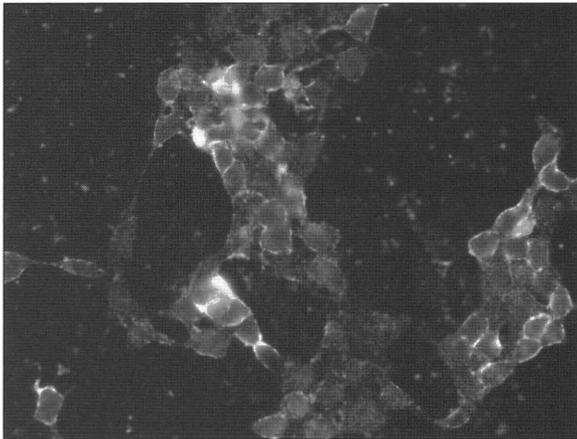


エピプラキンはデスモゾーム内に存在する蛋白で、ケラチンを束ねている。



エピプラキンは棒状ドメインとアミノ末端側の球状ドメインがなく、Bドメインとリンカードメインのみから構成されている。

図1 エピプラキンの局在と構造について



培養したKU8細胞では細胞膜、基底膜、細胞質にエピプラキンの発現が確認された。

図2 蛍光抗体法による検討

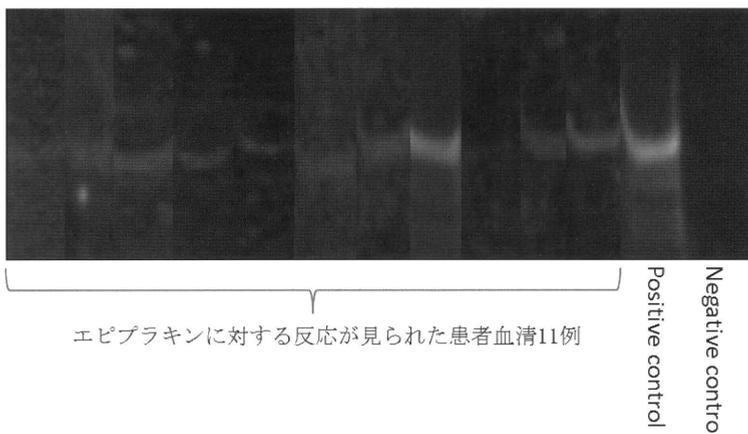


図3 KU8抽出物と腫瘍随伴性天疱瘡患者血清を用いたImmunoprecipitation-Immunoblot method