

2010.24117A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

家族性良性慢性天疱瘡（Hailey-Hailey病）の診断基準  
作成と*ATP2C1* 遺伝子解析に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 橋本 隆

平成23年（2011）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

家族性良性慢性天疱瘡（Hailey-Hailey病）の診断基準  
作成と *ATP2C1* 遺伝子解析に関する研究

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 橋本 隆

平成23年（2011）年 5月

## 目 次

I. 班員構成	-----	1
---------	-------	---

## II. 総括研究報告

家族性良性慢性天疱瘡 (Hailey-Hailey病) の診断基準作成と  
*ATP2C1* 遺伝子解析に関する研究

橋本 隆

久留米大学医学部皮膚科学講座 教授

久留米大学皮膚細胞生物学研究所 所長兼任 ----- 2

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	16
-----------------	-------	----

# I. 班員構成

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

家族性良性慢性天疱瘡 (Hailey-Hailey病) の診断基準作成と  
*ATP2C1* 遺伝子解析に関する研究

研究代表者

橋本 隆	
久留米大学医学部皮膚科学講座	教授
久留米大学皮膚細胞生物学研究所	所長兼任

研究分担者

安元 慎一郎	
久留米大学医学部皮膚科学講座	准教授
久留米大学皮膚細胞生物学研究所	副所長兼任

名嘉真 武国	
久留米大学医学部皮膚科学講座	講師
久留米大学皮膚細胞生物学研究所	運営委員

辛島 正志	
久留米大学医学部皮膚科学講座	講師
久留米大学皮膚細胞生物学研究所	運営委員

濱田 尚宏	
久留米大学医学部皮膚科学講座	講師
久留米大学皮膚細胞生物学研究所	運営委員

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究報告書

家族性良性慢性天疱瘡（Hailey-Hailey病）の診断基準作成と  
*ATP2C1* 遺伝子解析に関する研究

研究代表者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学講座 教授  
久留米大学皮膚細胞生物学研究所 所長兼任

### 研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡（Hailey-Hailey病、以下HHD：MIM#169600）は常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である。青壮年期に発症し、慢性に経過する間擦部の水疱・びらんのため、患者の日常生活は著しく障害される。根治療法は現時点で存在せず、各種外用・全身療法でも症状のコントロールが難しい。一方で生命予後良好な疾患であるため、HHDの確定診断がなされないまま、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多いと推測される。近年、本症はゴルジ体膜上に存在するhuman secretory pathway  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -ATPase protein 1 (SPCA1) というカルシウムポンプをコードする*ATP2C1*遺伝子の変異で発症することが報告された。我々の研究室ではHHDにおけるダイレクトシーケンス法に基づいた同遺伝子の検索を行い、複数の新規変異を同定し報告してきた。本研究では、追加収集したHHD 22症例について、それらの診療情報を詳細に検討すると共に*ATP2C1*遺伝子検査を行った。全ての症例において*ATP2C1*遺伝子変異を同定し、そのうち15の変異は過去に報告のない新規のものであった。遺伝子変異の結果と個々の診療情報を詳細に照らし合わせて検討したが、現時点において遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との関連について明らかにすることはできなかった。また、real-time PCR法にて患者病変部皮膚における*ATP2C1*遺伝子の発現は低下していることが確認された。

HHDの診断基準については現在、作成準備中である。青壮年期に出現する間擦部を中心とした水疱・びらんを特徴的症状とするため、臨床診断項目は比較的容易に抽出でき、*ATP2C1* 遺伝子検査は確定診断のために重要と考えている。しかし、皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現と SPCA 1 タンパク質の発現を調べる real-time PCR 法や免疫組織化学染色の有用性は未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらなる検討を行う必要がある。

本研究成果にみられるような遺伝子検査の結果は、個々の患者に正確な診断

をもたらす、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿った医療のために有用と考えられる。また、個々の症例において適切な治療が選択されて症状が速やかに改善すれば、本症にかかる医療費は軽減することが期待される。本研究を基盤として、病態生理の解明や新規治療法の開発が進めば、HHD 患者の健康・医療・福祉向上にも寄与することができ、行政及び社会への貢献度は高いと思われる。

#### 研究分担者氏名

安元 慎一郎

久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授  
久留米大学皮膚細胞生物学研究所 副所長兼任

名嘉真 武国

久留米大学医学部皮膚科学講座 講師  
久留米大学皮膚細胞生物学研究所 運営委員

辛島 正志

久留米大学医学部皮膚科学講座 講師  
久留米大学皮膚細胞生物学研究所 運営委員

濱田 尚宏

久留米大学医学部皮膚科学講座 講師  
久留米大学皮膚細胞生物学研究所 運営委員

#### A. 研究目的

HHD は常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である。本邦では約 300 例程度の報告が認められる。青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために患者の日常生活は著しく障害される。病理組織学的に表皮基底層直上から中

上層にかけて特徴的な角化異常・棘融解を認める。局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。最近、本疾患はゴルジ体膜上に存在する SPCA1 というカルシウムポンプをコードする *ATP2C1* 遺伝子の変異で発症することが報告された (Hu Z et al. Nat Genet 2000)。我々の研究室では、患者 DNA



を用いた PCR 法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) 法、ダイレクトシーケンス法により、HHD の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた (Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008)。また、今日まで多くの遺伝性皮膚疾患において、様々な手法を用いて変異解析を行い、結果を報告してきたことから、豊富な経験に基づき円滑に検索を進めることができる (Hamada T et al. J Invest Dermatol 2008; Hamada T et al. Br J Dermatol 2007 など)。本症は慢性に経過する予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、HHD の確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多いと推測される。そこで本研究では HHD 22 症例について、それらの診療情報を詳細に検討すると共に *ATP2C1* 遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいて診断基準作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

22 名の HHD 患者について検討した。

### 1) 診療情報

個々の患者の診療情報については、家族歴の有無・発症時期・皮膚病変の分布と重症度などについて調べた。

### 2) *ATP2C1* 遺伝子検査

遺伝子検査については末梢血からゲノム DNA を抽出し、まず PCR 法を用いて *ATP2C1* 遺伝子を断片化して増幅

した。*ATP2C1* は 28 のエクソンを有しており、このように比較的大きなエクソンをもつ遺伝子について変異を簡便かつ安価に検出する方法としては、従来から SSCP 法や CSGE 法などが用いられてきた。これらは得られた検体における遺伝子変異のうち、1~数塩基の欠失、挿入あるいは塩基置換を明らかにする方法であるが、特異性の高い検出法ではあるものの感度は 70~80% とされている。そこで本研究では代替として DGGE 法による検索を行った。本法では変性剤である尿素とホルムアミドの濃度勾配をつけたポリアクリルアミドゲルを使用するが、DNA 断片は変性剤濃度が上昇すると低い  $T_m$  値を持つ配列が部分的に解離する。泳動開始直後、検体は塩基対が完全に二重らせんを形成しているが、下方へ向かい変性剤濃度が上昇すると、断片内の最も低い  $T_m$  値をもつドメインが 1 本鎖に解離し、移動スピードが遅くなる。これを利用し、わずかな塩基配列の違いを検出する。DGGE 法による遺伝子変異の検出率は最大 99% と報告されており、SSCP 法や CSGE 法と比較して効率よく変異を明らかにできる可能性が高い。変異の存在が疑われた検体については、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、遺伝子変異を検出した。以上のような手法を用いて *ATP2C1* 遺伝子変異を確認した。さらに、生検で得られた患者皮膚から抽出した RNA を用いて同変異により誘導される転写産物の発現を real-time PCR 法を用いて調べた。患者皮膚の凍

結切片標本において、SPCA1 に対するモノクローナル抗体による免疫組織化学染色を行い、表皮での同タンパク質の発現様式について検討した。

### 3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関

以上のように、HHD 検体において遺伝子変異を同定し、RNA とタンパク質レベル、臨床症状とを併せて検討することで遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。最終的に診療情報の詳細と遺伝子変異の結果をとりまとめて診断基準の作成準備を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究などは、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得ている(研究番号 59)。すべての患者に対して、その検体提供は倫理委員会の示すインフォームドコンセントを得た後に行った。本研究では、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。また、動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

## C. 研究結果

### 1) HHD 症例の内訳

収集した HHD 22 症例の内訳は久留米大学病院皮膚科受診症例 14、他施設からの症例 8 (国内 3、英国・ドイツ・韓国 5) であった。稀な遺伝性皮膚疾患である本疾患を国内外から広く収

集できた。全ての症例で末梢血から抽出したゲノム DNA を回収し、病変部皮膚の凍結標本を 3 例、皮膚から抽出した RNA を 5 例、培養表皮細胞を 4 例保存した。

### 2) HHD 症例の診療情報(表 1)

個々の症例について、家族歴の有無・発症時期・皮膚病変の分布と重症度について調べた。青壮年期に発症するとされる HHD であるが、本研究では 20 歳代から 60 歳代まで幅広い発症時期が得られた。間擦部に小水疱やびらんを形成する典型例がほとんどであったが、全身皮膚に病変が多発する重症 1 例と頸部のみに症状が認められる軽症 1 例が含まれた。

### 3) HHD 症例の *ATP2C1* 遺伝子検査結果(表 1)

HHD 22 症例全てに変異を検出した。そのうち 15 個の遺伝子変異は過去に報告のない新規のものであった。遺伝子変異の部位・種類には多様性があり、臨床的重症度との相関を明らかにすることは困難であった。

### 4) HHD 病変部皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現

患者病変部皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現は正常に比して低下が認められた(図 1)。しかし、遺伝子発現の有意な低下と変異の種類・部位、臨床的重症度に明らかな相関はみられなかった。

### 5) HHD 病変部皮膚における SPCA1 発現

患者と正常皮膚の免疫組織化学染色において SPCA1 は表皮全層の細胞質に同様に発現しており、差は認められなかった。また、症例間でもタンパク質発現の差はみられなかった。

## D. 考察

本研究では、国内外から収集したHHD 22症例について、診療情報の検討と *ATP2C1* 遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。全身皮膚に多発する重症例と頸部にのみに皮疹がみられる軽症例が各1例ずつ認められた。*ATP2C1* 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し15個が新規のものであったが、変異には多様性があり、過去の報告と同様に遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにできなかった。患者皮膚における *ATP2C1* 遺伝子には発現低下が認められた。

HHDの診断基準については現在、作成準備中である。青壮年期に発症する間擦部を中心とした水疱・びらんを特徴的徴候とするため、臨床診断項目は比較的容易に抽出できる。また、*ATP2C1* 遺伝子変異を同定できれば診断を確定できる。しかし、皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現とSPCA1タンパク質の発現を調べるreal-time PCR法や免疫組織化学染色の有用性は未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらなる検討を行う必要がある。

### 1) 研究成果の学術的意義

研究代表者らは、HHD患者の*ATP2C1* 遺伝子解析の結果を2008年に報告して(Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008)以来、国内外の学会において追加発表を行ってきた(濱田尚宏ら：第108回日本皮膚科学会総会 2009、濱田尚宏：第61回日本皮膚科学会西部

支部学術大会 2009、濱田尚宏ら：第62回日本細胞生物学会大会 2010など)。これらの成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている。遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらし、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿った医療提供を行うことができると考えられる。

### 2) 研究成果の社会的意義

本研究結果をもとにして、個々の症例において適切な治療が選択されて症状が速やかに改善すれば、本症にかかる医療費は軽減することが期待される。また本研究を基盤として、病態生理の解明や新規治療法の開発が進めば、HHD患者の健康・医療・福祉向上にも寄与することができ、行政及び社会への貢献度は高いと思われる。

## E. 結論

HHDは稀少な遺伝性皮膚疾患であるため、疫学や症状、治療などについて今日まで十分な検討がなされてこなかった。そのため、確定診断がなされないままに慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多いと推測される。また、間擦部に生じる頑固な水疱・びらんによる疼痛により患者の日常生活は著しく障害されるが、本症の社会的認知度は低く、サポート体制も十分ではない。

本研究ではHHD 22症例について、診療情報を詳細に検討するとともに*ATP2C1* 遺伝子検査を実施した。本研究結果をもとにして診断基準の作成準

備中である。将来的に診断基準を用いて個々の症例において、適切な治療が選択され、症状が速やかに改善すれば、本症にかかる医療費は軽減することが期待される。また、診断基準を広く公開することで民間にも関心が高まり、重篤な皮膚症状に対応する支援や環境整備が進む可能性がある。

HHD の本邦報告は約 300 例である。稀少な疾患であるが、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで行われていない。今後、早期に全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。全国の施設からの協力が得られれば、さらに大きな患者試料を収集できる可能性が出てくる。特に DNA サンプルは重要で HHD 患者を有する複数施設に依頼を行い、可能な限り多くの患者について *ATP2C1* 遺伝子検査を行うことにより、研究代表者の施設が将来的に本邦における HHD の遺伝子診断の拠点となることを考えている。

HHD には副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 の外用療法、レチノイドや免疫抑制剤の全身療法の有効例が散見される。一方、本症が稀少であるために治療の有効性が EBM に沿って示されたものは存在しない。アンケート調査から得られた HHD 患者を有する施設に協力を依頼して各種治療の有効性、現存の最適な治療法を検討するスタディを実施することも必要である。

最後に、遺伝性皮膚疾患の HHD では現時点において根治療法が存在しな

い。他の遺伝病と同様に遺伝子治療、タンパク補充療法、細胞療法などの開発が将来的に期待される。研究代表者らは、HHD 患者の血液から抽出したゲノム DNA 以外にも皮膚から抽出した RNA、培養細胞などの保存を積極的に行い、病態解明に関する基礎研究 (HHD の病態形成に関わる microRNA の同定、表皮細胞内のカルシウム濃度調節機構など) を行っている。将来、実用化が期待される治療法へ発展する可能性も秘めており、今後の研究継続が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. 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* 177(6):2724-2730, 2010.
2. 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* 178(2):718-23, 2011.
3. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderach U, Marcus K, Hashimoto T, Bertrand Favre, Luca Borradori. 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.
4. 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.
5. 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.
  6. 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.
  7. 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 BPAG1 Underlies a New Subtype of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 130(6):1551–1557,2010.
  8. 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* 162(6):1242–50, 2010.
  9. 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
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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  $\gamma$ 1 pemphigoid. *J Dermatol* 37:231–238,2010.
  13. 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*: 20(4):472–5, 2010.
  14. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, White JM, Hashimoto T, McGrath JA. Schöpf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci*. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]
  15. 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.
  16. 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, Ta'eb 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 Sorèze 2009.

- J Am Acad Dermatol  
63(4):607-41,2010.
17. 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: 638051. Epub 2010 Sep 16.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Ishigami T, Kubo Y, Matsudate Y, Ansai S, Arase S, Ohyama B, Hashimoto T. Paraneoplastic pemphigus associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Dermatol* 21(1):122-4, 2011.
  21. Abreu-Verez AM, Howard MS, Yi H, Gao W, Hashimoto T, Grossiklaus HE. Neural system antigens are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia. *J Clin Immunol.* 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
  22. Iida K, Sueki H, Ohyama B, Ishii N, Hashimoto T. A Unique Case of Intra-Epidermal Neutrophilic Dermatitis-Type IgA Pemphigus Presenting with Subcorneal Pustules. *Dermatology* 222(1):15-19,2011.
- 学会発表
1. 橋本隆. 自己免疫性水疱症の新しい病型と治療. 第 109 回日本皮膚科学会総会(4月16-18日, 大阪市)
  2. 濱田尚宏. 自己免疫水疱症の自己抗体の読み方と治療への応用. 第 109 回日本皮膚科学会総会(4月16-18日, 大阪市)
  3. 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 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting , Atlanta, May5-8, 2010.
  4. 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.
  5. 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 in paraneoplastic pemphigus. The 70th annual Society for Investigative Dermatology meeting , Atlanta, May5-8, 2010.
  6. 濱田尚宏, 辛島正志, ティエ クエシ, 坂口幸子, 橋本 隆. 遺伝性皮膚疾患ヘイリーヘイリー病における microRNA-142-5p による病因遺伝子 *ATP2C1* の発現調節. 第 62 回日本細胞生物学会大会(2010年5月, 大阪市)
  7. 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, Jun.20.
  8. Teye K, Ishii N, Hamada T , Dainichi T, Karashima T , Yasumoto S , Koga H , Haftek M , Hashimoto T. An attempt to identify desmosealin, an unknown desmosomal protein for KM48 monoclonal antibody, using

- cultured human keratinocytes.  
第17回分子皮膚科学フォーラム(7月9日、福岡市)
9. 橋本 隆. 「ヒトで自然選択が働いている遺伝子群について: 集団間で差異が認められる遺伝形質の多型解析」第17回分子皮膚科学フォーラム(7月9日、福岡市)
  10. 橋本 隆. Recent advances in congenital ichthyoses and their implications for the epidermal barrier. 第25回角化症研究会(7月31日、東京都)
  11. 河野秀郎、夏秋洋平、橋川恵子、阿部俊文、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本 隆. Solitary circumscribed neuroma の1例. 日本皮膚科学会第354回福岡地方会(9月20日、北九州市)
  12. 十亀良介、石井文人、松田光弘、丸田康夫、森敏恵、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本 隆. 顆粒細胞腫の一種. 第37回皮膚かたち研究学会学術大会(旧日本電顕皮膚生物学会)(7月24日-25日、東京都)
  13. 谷 直美、濱田尚宏、石井文人、辛島正志、安元慎一郎、橋本 隆. A case of hyperkeratosis lenticularis perstans. 第25回角化症研究会(7月31日、東京都)
  14. 橋本 隆, 名嘉眞武国, 辛島正志, 濱田尚宏, 石井文人, 樋口雅子, 安元慎一郎. 久留米大学皮膚科における10例の尋常性乾癬のマグリムマップ(ヒュミラ)治療のまとめ. 第25回日本乾癬学会学術大会(9月3-4日、宇部市)
  15. 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, Sept.8-11.
  16. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hashimoto T. Exon 87 skipping of the *COLA7I* gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. The 40<sup>th</sup> annual European Society for Dermatological Research meeting, Helsinki, Sept.8-11.
  17. Ishii N, Teye K, Hamada T, Ishikawa T, Sakaguchi S, Fukuda S, Saruta H, Karashima T, Nakama 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, Sept.8-11.
  18. Fujii M, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. A new keratin 2 mutation in a Japanese patient with superficial epidermolytic ichthyosis. The first eastern Asia dermatology congress (September 30-October 3, Fukuoka)
  19. Koga H, Ishii N, Hamada T, Fukuda F, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. An attempt to identify the antigen of intraepidermal neutrophilic dermatosis (IEN)-type IgA pemphigus. 第24回表皮細胞研究会(10月9日、高知市)
  20. Hashimoto T: Attempts to identify many mysterious antigens by proteomics techniques. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting (NIH), Bethesda, Nov.5-6.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 特になし。
  2. 実用新案登録 特になし。
  3. その他 特になし。
- I. 文献別冊
- 巻末に添付した。

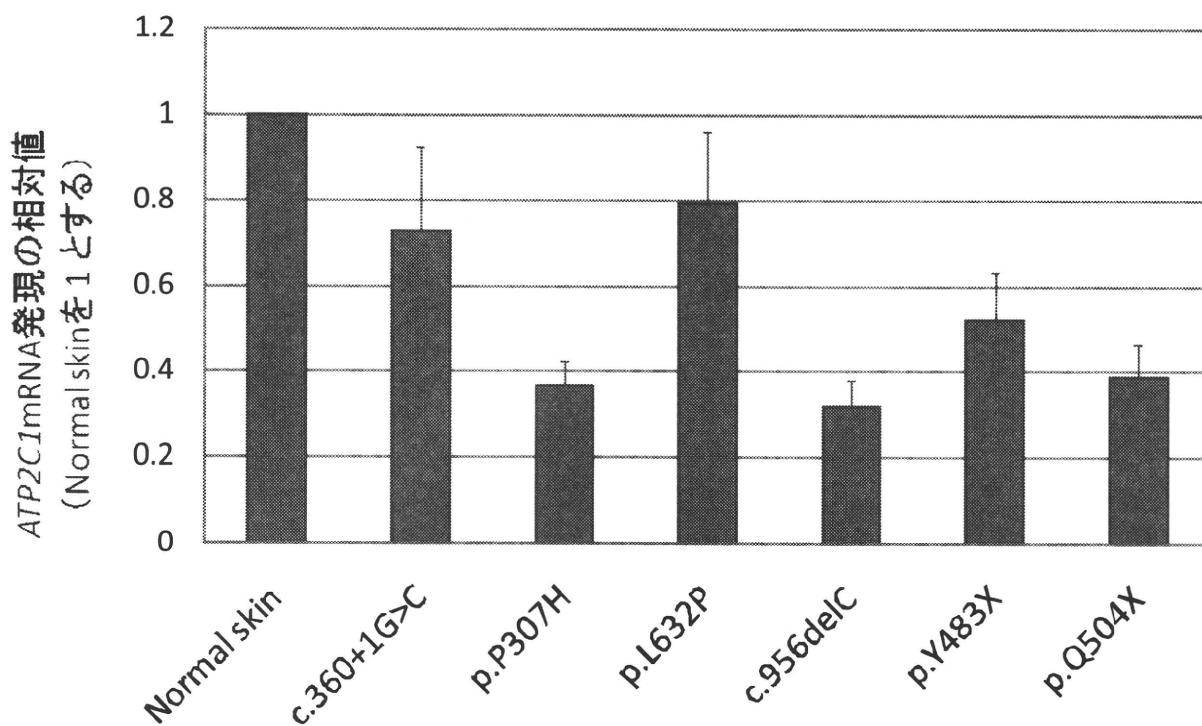
表 1：本研究で検討した HHD 症例のまとめ

下線の変異は過去に報告のない新規のものであることを示す。

症例	国籍	性	年齢	家族歴	発症時期	病変部	重症度	変異		
								ATP2C1	mRNAレベル	hSPCA1の位置
1	日本	男	57	なし	50代	鼠径	中等症	<u>c.360+1G&gt;C</u> (intron 5)	in-frame exon 5 skipping	M2
2	日本	女	36	有	30代	頸部, 腋窩	軽症	<u>p.Cys141X</u> (exon 7)	PTC in exon 7	Actuator
3	日本	男	42	なし	20代	腋窩, 背部, 鼠径	重症	p.Arg153X (exon 7)	PTC in exon 7	Actuator
4	日本	男	47	なし	30代	腋窩, 鼠径, 肛門	重症	<u>c.520delC</u> (exon 7)	PTC in exon 8	Actuator
5	日本	女	32	有	20代	鼠径, 腋窩	軽症	<u>p.Ile216 Ala217del</u> (exon 8)	in-frame deletion in eson 8	Actuator
6	韓国	女	62	有	40代	腋窩, 鼠径	中等症	<u>c.681dupA</u> (exon 8)	PTC in exon 9	Actuator
7	日本	女	52	なし	40代	頸部	中等症	<u>c.825delTA</u> (exon 10)	PTC in exon 11	M3
8	日本	男	44	有	20代	腋窩, 鼠径, 膝窩	中等症	<u>c.899+1G&gt;T</u> (intron 11)	novel cryptic donor splice site 5-bp upstream, PTC in exon12	M4
9	日本	男	49	なし	不明	頸部, 腋窩, 肘窩, 鼠径, 膝窩	重症	<u>p.Pro307His</u> (exon 12)	missense mutation	M4
10	日本	男	58	なし	40代	腋窩, 鼠径, 肛門	中等症	<u>c.956delC</u> (exon 12)	PTC in exon 12	M4
11	日本	男	42	有	30代	腋窩, 鼠径	中等症	<u>p.Lys351Trp</u> (exon13)	missense mutation	Phosphorylation
12	日本	男	61	有	50代	頸部, 腋窩, 肘窩, 鼠径, 膝窩	重症	<u>p.Trp483X</u> (exon 17)	PTC in exon 17	Nucleotide
13	日本	男	66	なし	50代	頸部, 腋窩, 鼠径	中等症	<u>p.493X</u> (exon17)	PTC in exon 17	
14	日本	男	54	有	50代	鼠径, 肛門	中等症	<u>p.Gln504X</u> (exon 17)	PTC in exon 17	Nucleotide
15	日本	男	80	なし	不明	全身	重症	<u>p.Gln505X</u> (exon 17)	PTC in exon 17	Nucleotide
16	韓国	女	55	なし	20代	頸部, 腋窩, 胸部, 肘窩, 鼠径	重症	<u>c.1570+2T&gt;C</u> (intron 17)	out-of-frame exon 17 skipping, PTC in exon 18	Nucleotide
17	英国	女	不明	不明	不明	不明	不明	<u>p.Leu541Phe</u> (exon18)	missense mutation	Nucleotide
18	英国	不明	不明	不明	不明	不明	不明	<u>c.1825-1831delCAAATAG</u> (exon19)	PTC in exon 20	Nucleotide
19	日本	男	68	なし	60代	腋窩, 鼠径, 肛門	中等症	<u>p.Leu632Pro</u> (exon 21)	missense mutation	Hinge
20	日本	男	40	なし	20代	頸部, 腋窩, 鼠径	中等症	<u>c.1906-1909dup</u> (exon21)	PTC in exon 21	Hinge
21	ドイツ	不明	28	有	不明	不明	不明	<u>p.Asn647His</u> (exon 21)	missense mutation	Hinge
22	日本	女	80	有	20代	腋窩, 胸部, 鼠径, 四肢	重症	<u>p.Gln706X</u> (exon 22)	PTC in exon22	M5



図 1: Real-time PCR 法による *ATP2C1* 遺伝子発現の定量 患者病変部皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現は正常皮膚に比して低下がみられた。遺伝子発現の有意な低下と変異の種類・部位、臨床的重症度に明らかな相関は認められなかった。



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

1. 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):437-4, 2010.
2. 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.
3. 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 BPAG1 Underlies a New Subtype of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 130(6): 1551-1557, 2010.
4. 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* 162(6):1242-50, 2010.
5. 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.
6. Isabelle Schepens, Fabienne Jaunin, Nadja Begre, Ursula Laderach, Katrin Marcus, Takashi Hashimoto, Bertrand Favre, Luca Borradori: 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.
7. 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*. 177(6):2724-2730, 2010.
8. Rafei D, Müller R, Ishii N, Llamazares M, Hashimoto T, Hertl M, Eming R: IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion. *Am J Pathol* 178(2):718-23, 2011.
9. Abreu-Verez AM, Howard MS, Yi H, Gao W, Hashimoto T, Grossniklaus HE: Neural system antigens are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia. *J Clin Immunol*. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷