

DFPPおよびPEの前後でのIL-10値の変化率(前値を1として)

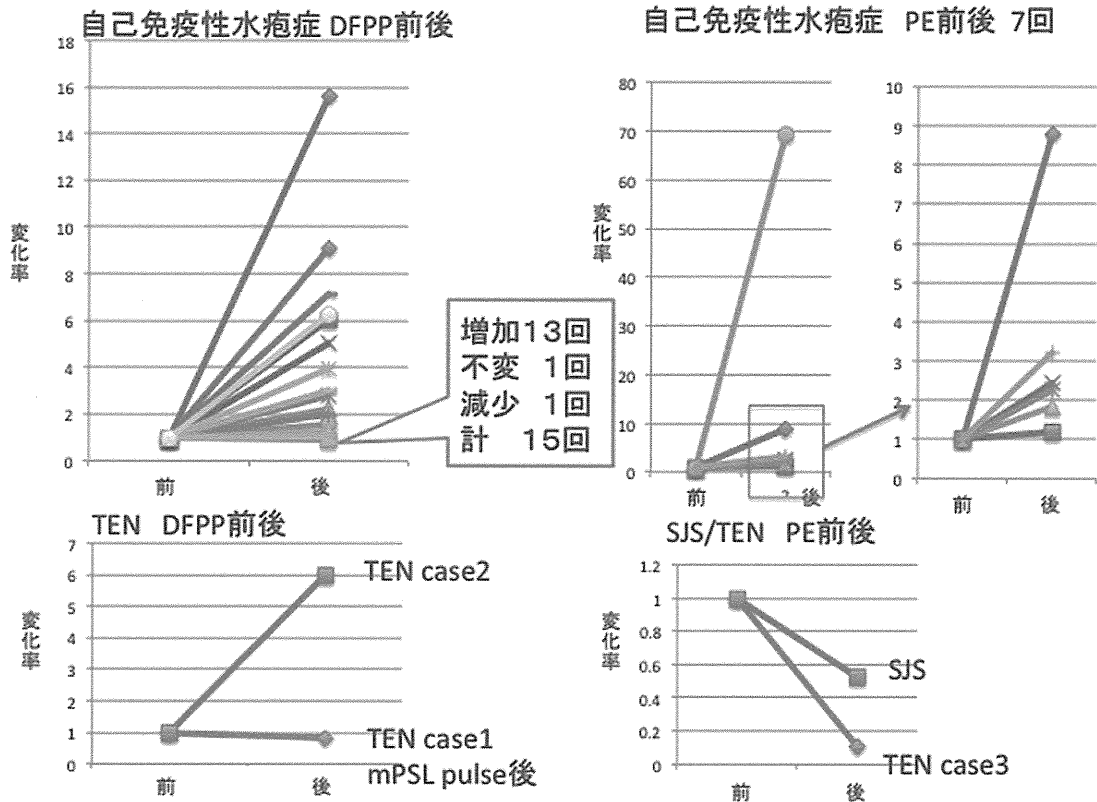
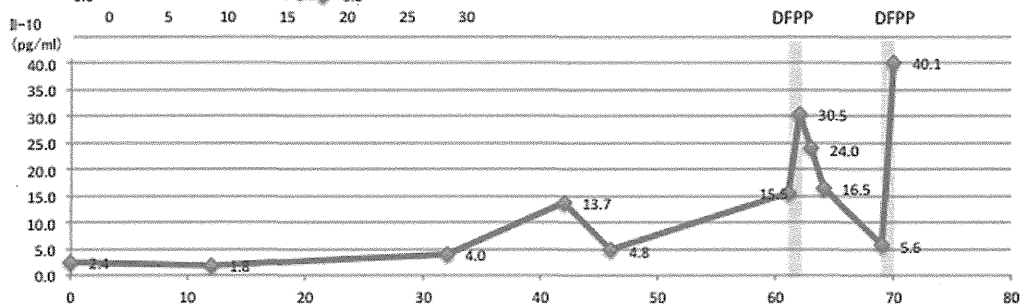
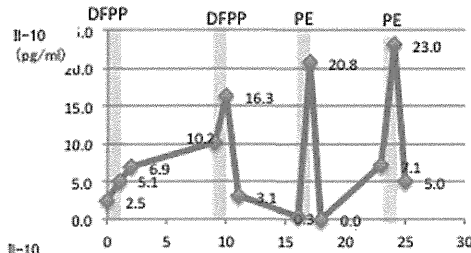
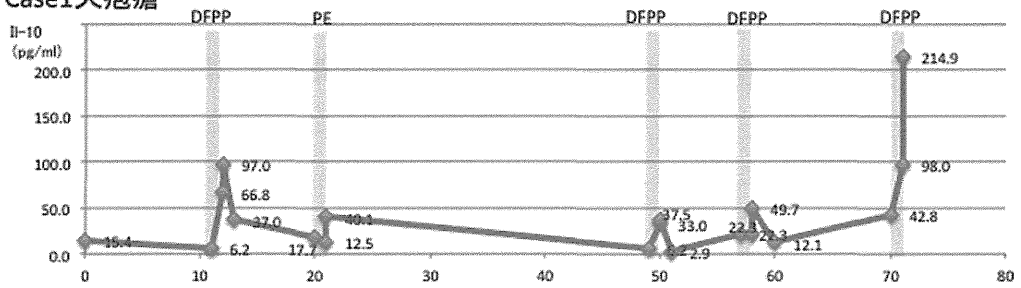


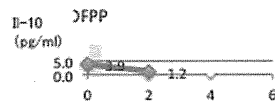
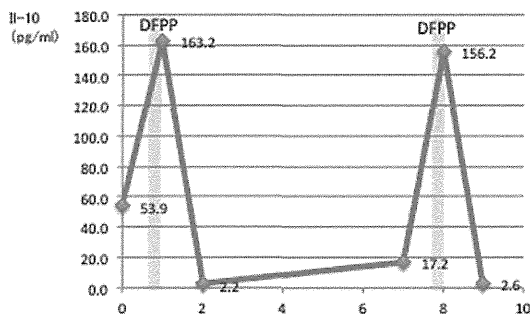
図1 自己免疫性水疱症のDFPPとPE前後でのIL10値の変化率

自己免疫性水疱症としてDFPPやPEを施行した天疱瘡（4例）と類天疱瘡患者（1例）の施行前後の血清（DFPP 22回、PE 11回）を用いて、血清中のIL10値を測定した。施行前に対する割合を比較検討した。自己免疫性水疱症では、施行後に増加していたが、薬疹患者では頻度が低かった。

Case1天疱瘡



Case2落葉状天疱瘡



Case3類天疱瘡

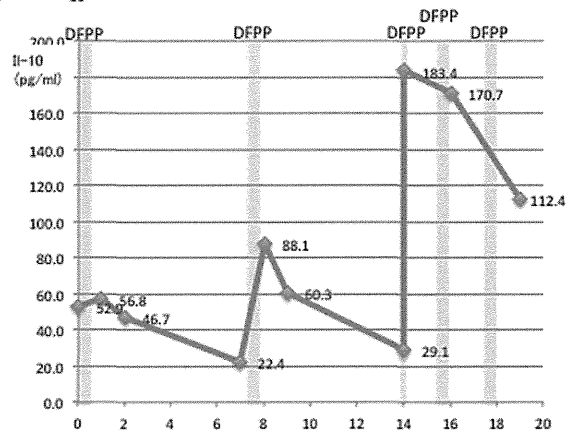
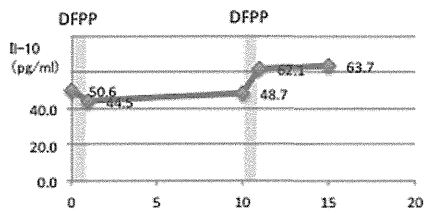


図2 各症例における、DFPPならびにPE前後でのIL-10の変化率

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

Dsg 3 抗体陰性かつ Dsg 1 抗体陽性であった口腔内病変を生じる天疱瘡患者における
Dsg 1 抗体認識エピトープ部位の検討

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 デスマグレイン (Dsg) 1 抗体によって皮膚病変は生じるが、口腔内病変は生じないことは“デスマグレイン代償説”によって説明することができる。しかし我々は口腔内病変を生じ、経過中に Dsg 3 抗体が陰性で、かつ Dsg 1 抗体が陽性であった非典型的な 5 症例を経験した。これらの症例では Dsg 1 抗体が口腔内病変に関与している可能性が考えられた。今回、その Dsg 1 抗体の特徴を検討するため、近年確立された Dsg 1 / Dsg 2 スワッピング組み換え蛋白を用いて抗体の認識エピトープ部位を検討した。その結果、口腔内病変のみを生じた 2 症例では Dsg 1 細胞外ドメインの C 末端側にエピトープが存在していたことが明らかとなった。

共同研究者

古賀 浩嗣 久留米大学皮膚科学教室
大山 文悟 久留米大学皮膚科学教室
濱田 尚宏 久留米大学皮膚科学教室
石井 文人 久留米大学皮膚科学教室

A. 研究目的

デスマグレイン (Dsg) 1 抗体によって皮膚病変は生じるが、口腔内病変は生じないことは“デスマグレイン代償説”によって説明することができる。しかし我々は口腔内病変を生じ、経過中に Dsg 3 抗体が陰性で、かつ Dsg 1 抗体が陽性であった非典型的な 5 症例を経験した。これらの症例では Dsg 1 抗体が口腔内病変に関与している可能性も考えられた。これらの症例で検出された Dsg 1 抗体のプロファイリングを行うことが症例の病態解明につながると考え、Dsg 2 を骨格に各種 Dsg 1 細胞外ドメイン配列に置換した昆虫細胞発現の Dsg 1 / Dsg 2 スワッピング組み換え蛋白を用いて抗体のエピトープ解析を行った。

B. 研究方法

口腔内病変を生じ、経過中に ELISA 法で Dsg 3 抗体が陰性で、かつ Dsg 1 抗体が陽性であった非典型的な 5 症例の血清を研究対象とした。5 症例中 3 症例は口腔内病変だけではなく皮膚病変も生じていた。一方、2 症例は経過中口腔内病変のみを生じていた。

組み換え蛋白に関しては以下の蛋白を使用した。Dsg は細胞外領域に EC 1 - EC 5 の 5 つのドメインを有している。天疱瘡患者血清に認識されないと考えられている Dsg 2 細胞外領域の配列を骨格に、各種ドメインを Dsg 1 のものに置換した 5 つの昆虫細胞発現 Dsg 1 / Dsg 2 スワッピング組み換え蛋白、さらに昆虫細胞発現 Dsg 1 細胞外組み換え蛋白、Dsg 2 細胞外組み換え蛋白の計 7 つの組み換え蛋白を用いた (図 1)。スワッピング組み換え蛋白を使用する利点は Dsg 2 の配列を骨格にすることにより、高次構造が維持された状態で Dsg 1 各種 EC ドメイン蛋白を発現させることができることにある。これらの蛋白と患者血清、Protein G とで免疫沈降法を行い、沈降物を SDS - PAGE 後に免疫ブロット法を行う (IP - IB) ことで、患者血中抗

体がDsg 1のどの細胞外ドメインを認識しているのかを同定する実験を行った。

C. 研究結果

全例で患者血清はDsg 1細胞外組み換え蛋白と反応がみられ、Dsg 1 ELISAの陽性の結果と一致した。症例3、4では患者血清はDsg 1 EC 1 / Dsg 2、Dsg 1 EC 2 / Dsg 2と、症例5ではDsg 1 EC 1 / Dsg 2と反応がみられた。一方、症例1では患者血清はDsg 1 EC 3 / Dsg 2、Dsg 1 EC 5 / Dsg 2に反応がみられ、わずかにDsg 1 EC 4 / Dsg 2にも反応がみられた。症例2では患者血清はDsg 1 EC 5 / Dsg 2と反応がみられた(図2)。

これらの結果を症状の分布と合わせて検討すると、口腔内病変と皮膚病変を生じた3症例では患者血清はDsg 1 EC1、EC 2ドメインリコンビナント蛋白に反応する傾向がみられた。また口腔内病変しか生じなかった2症例では患者血清はDsg 1 EC 5ドメインリコンビナント蛋白に反応する傾向がみられた(表1)。

D. 考察

口腔内病変と皮膚病変を生じた3症例ではDsg 1細胞外ドメインのN末端側に抗体のエピトープが存在していたことが明らかとなり、この傾向は通常の落葉状天疱瘡でも見られる傾向であった。しかし、口腔内病変のみを生じた2症例ではDsg 1細胞外ドメインのC末端側に抗体のエピトープが存在していたことが明らかとなった。このエピトープは既知の報告では非病原性のエピトープである事が示唆されており、これらの抗体が口腔内病変を形成し得たかについては議論の余地があるが、通常の落葉状天疱瘡では検出されることが珍しいC末端側を認識する抗体がこれらの非典型的な症例で検出されたことは興味深い結果であり、今後の症例の蓄積によって検討を重ねる必要があると考えた。

E. 結論

Dsg 3抗体陰性かつDsg 1抗体陽性であった口腔内病変を生じる天疱瘡患者におけるDsg 1抗体認識エピトープ部位の検討を行った。その結果、口腔内病変のみを生じた2症例ではDsg 1細胞外ドメインのC末端側に抗体のエピトープが存在していたことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表(平成24年度)

論文発表

1. Hosoda S, Suzuki M, Komine M, Murata S, Hashimoto T, Ohtsuki M. A Case of IgG / IgA Pemphigus Presenting Malar Rash - like Erythema. *Acta Derm Venereol* 92 (2) : 164-166, 2012.
2. Yamada H, Nobeyama Y, Matsuo K, Ishiji T, Takeuchi T, Fukuda S, Hashimoto T, Nakagawa H. A case of paraneoplastic pemphigus associated with triple malignancies in combination with anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 166(1) : 230-231, 2012.
3. Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Novel ATP-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 166 (1) : 218-221, 2012.
4. Hashikawa K, Niino D, Yasumoto S, Nakama T, Kiyasu J, Sato K, Kimura Y, Takeuchi M, Sugita Y, Hashimoto T, Ohshima K. Clinicopathological features and prognostic significance of CXCL12 in blastic plasmacytoid dendritic cell neo-

- plasm. *Am Acad Dermatol* 66 (2) : 278 – 291, 2012.
5. Kuniwa Y, Ashida A, Ohashi A, Kitoh R, Fukuda S, Hashimoto T, Okuyama R. A case of epidermolysis bullosa acquisita associated with laryngeal stenosis. *Acta Derm Venereol* 92 (1) : 93–94, 2012.
 6. Tsuruta D, Hashimoto T. Commentary : Facial plexiform neurofibromatosis in a patient with neurofibromatosis type 1 : A case report. *Our Dermatol Online* 3 (1) : 28, 2012 Iffat Hassan, Abid Keen, Parvaiz Ahmad Shah.
 7. Monshi B, Richter L, Hashimoto T, Groiss E, Haensch N, Rappersberger K. [IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type : Successful therapy with a combination of dapsone and acitretin] . *Hautarzt* 63 (6) : 482–486, 2012.
 8. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. *Eur J Dermatol* 22 (1) : 140-142, 2012.
 9. Shibuya T, Komatsu S, Takahashi I, Honma M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Kamiya T, Fukuda S, Hashimoto T, Iizuka H. Mucous membrane pemphigoid accompanied by ovarian cancer : A case with autoantibodies solely against gamma (2) -subunit of laminin-332. *J Dermatol* 39 (10) : 882–884, 2012.
 10. Koga H, Ohyama B, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Natsuaki Y, Sogame R, Fukuda S, Karashima T, Tada J, Yamashiro M, Uezato H, Chan PT, Hashimoto T. Five Japanese cases of anti – Dsg 1 antibody positive and anti-Dsg3 antibody negative pemphigus with oral lesions. *Br J Dermatol* 166 (5) : 976–980, 2012.
 11. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y, Kawai K, Kanekura T, Habuchi M, Igarashi A, Sogame R, Hashimoto T, Koga T, Nishino A, Ishiguro N, Sugimoto N, Aoki R, Ando N, Abe T, Kanda T, Kuwana M, Takehara K, Fujimoto M. Anti-NXP 2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies : possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 71 (5) : 710–713, 2012.
 12. Kurashige Y, Mitsuhashi Y, Saito M, Fukuda S, Hashimoto T, Tsuboi R. Herpetiform pemphigus with anti-Dsg 1 and full-length BP180 autoantibodies. *Eur J Dermatol* 22 (2) : 269–270, 2012.
 13. Ohyama B, Nishifuji K, Chan PT, Kawaguchi A, Yamashita T, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Koga H, Tsuruta D, Amagai M, Hashimoto T. Epitope spreading is rarely found in pemphigus vulgaris by large-scale longitudinal study using desmoglein 2 -based swapped molecules. *J Invest Dermatol* 132 (4) : 1158–1168, 2012.
 14. Karashima T, Hashikawa K, Ono F, Eguchi H, Hamada T, Ishii N, Dainichi T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Successful Treatment of Bowen's Disease with Topical Maxacalcitol. *Acta Derm Venereol* 92 (6) : 660–661, 2012.
 15. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ishii N, Ono F, Hashikawa K, Ohyama B, Natsuaki Y, Fukuda S, Koga H, Sogame R, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T. Interaction of plectin and intermediate filaments. *J Dermatol Sci* 66 (1) : 44–50, 2012.

16. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, Hashimoto T, Kim SC, Groves R, Ludwig RJ, Zillikens D, Stocker W, Schmidt E. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*, 2012 Feb 15. PMID : 22341608 [Epub ahead of print]
17. Iida K, Yamaguchi F, Hibi K, Tate G, Ohyama B, Numata S, Hashimoto T, Sato M, Uchida T, Sueki H. Characterisation of inflammatory infiltrates in lesions of the oral mucosa, skin, and bronchioles in a case of paraneoplastic pemphigus. *Eur J Dermatol* 22 (1) : 154-155, 2012.
18. Hanawa F, Harada K, Andou N, Kawamura T, Shibagaki N, Fukuda S, Hashimoto T, Shimada S. Case of mucous membrane pemphigoid characterized by circulating immunoglobulin A and immunoglobulin G autoantibodies to the gamma-2 subunit of laminin-332. *J Dermatol* 39 (11) : 962-963, 2012.
19. Inaoki M, Nishijima C, Ohyama B, Hashimoto T. Subepidermal blistering disease presenting with anti-plakin antibodies. *Eur J Dermatol* 22 (2) : 284-285, 2012.
20. Inoue Y, Adachi A, Ueno M, Fukumoto T, Nishitani N, Fujiwara N, Yamada Y, Ohyama B, Tsuruta D, Hashimoto T. Atypical subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as lichen planus pemphigoides with autoantibodies to C-terminus of BP180, desmoglein 1 and SS-A/Ro antigen. *J Dermatol* 39 (11) : 960-962, 2012.
21. Florea F, Torio-Padron N, Hashimoto T, Sitaru C. Non-scarring skin blistering disease and mucosal lesions with IgA autoantibodies reactive with collagen VII and IgG reactivity with laminin γ 2. *Br J Dermatol* 167 (4) : 938-41, 2012.
22. Sato M, Ishitsuka A, Shibuya Y, Kanoh H, Koga H, Hashimoto T, Seishima M. Time-course of the Change in Titre of Antibodies Against Type VII Collagen in a Patient with Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Acta Derm Venereol* 92 (6) : 693-694, 2012.
23. Licarete E, Ganz S, Recknagel M, Di Zenzo G, Hashimoto T, Hertl M, Zambruno G, Hundorfean G, Mudter J, Neurath M, Bruckner-Tuderman L, Sitaru C. Prevalence of collagen VII-specific autoantibodies in patients with autoimmune and inflammatory diseases. *BMC Immunol* 13 (1) : 16, 2012.
24. Tsuruta D, Nishikawa T, Yamagami J, Hashimoto T. Unilateral bullous pemphigoid without erythema and eosinophil infiltration in a hemiplegic patient. *J Dermatol* 39 (9) : 787-789, 2012.
25. Ishii N, Hamada T, Koga H, Sogame R, Ohyama B, Fukuda S, Natsuaki Y, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Hashimoto T. Decline of disease activity and autoantibodies to desmoglein 3 and envoplakin by oral prednisolone in paraneoplastic pemphigus with benign thymoma. *Eur J Dermatol* 22 (4) : 547-549, 2012.
26. Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Der-*

- matol 39 (11) : 902–908, 2012.
27. Hashimoto T, Ishii N, Ohata C, Furu-mura M. Pathogenesis of epidermolysis bullosa acquisita, an autoimmune subepi-dermal bullous disease. *J Pathol* 228 (1) : 1–7, 2012. Kasperkiewicz M, Nimmerjahn F, Wende S, et al.
 28. Mitate E, Kawano S, Nakao Y, Goto Y, Kobayashi I, Onozawa K, Hashimoto T, Nakamura S. Concurrence of Autoantibodies to Both Laminin gamma 1 and gamma 2 Subunits in a Patient with Kidney Rejection Response. *Acta Derm Venereol*, 2012 Jun 27. doi : 10.2340 / 00015555-1395. PMID : 22735827 [Epub ahead of print]
 29. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ono F, Ishii N, Abe T, Ohyama B, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T. Oral zinc therapy for zinc deficiency – related telogen effluvium. *Dermatol Ther.* 25 (2) : 210–213, 2012.
 30. Asahina A, Koga H, Suzuki Y, Hashimoto T. IgA pemphigus associated with diffuse large B-cell lymphoma showing unique reactivity with desmocollins : Unusual clinical and histopathological features. *Br J Dermatol*, 2012 Jul 3. doi : 10.1111/j.1365-2133.2012.11127.x. PMID : 22757612 [Epub ahead of print]
 31. Fukuda S, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Momosaki N, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Hashimoto T. A case of herpes gestationis : follow-up study of autoantibodies using enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78 (2) : 199–201, 2012.
 32. Kanwar AJ, Vinay K, Koga H, Hashimoto T. Mucous membrane pemphigoid with antibodies against $\alpha 3$ subunit of laminin-332 : First report from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78 (4) : 475–479, 2012.
 33. Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T. Distinct Characteristics in Japanese Dermatitis Herpetiformis : A Review of All 91 Japanese Patients over the Last 35 Years. *Clin Dev Immunol* 2012 : 562168, 2012.
 34. Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 4 (7) : 735–745, 2012.
 35. Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 149 (3–4) : 197–207, 2012.
 36. Hashimoto T, Kawakami T, Tsuruta D, Hamada T, Natsuaki Y, Fukuda S, Koga H, Sogame R, Ohyama B, Ono F, Karashima T, Nakama T, Dainichi T, Ishii N, Yasumoto S. Low-dose cyclosporin improves the health – related quality of life in Japanese psoriasis patients dissatisfied with topical corticosteroid monotherapy. *Australas J Dermatol* 53 (3) : 202–206, 2012.
 37. Fukuchi O, Suko A, Matsuzaki H, Baba H, Yoshida H, Takeuchi T, Odawara S, Fukuda S, Hashimoto T. Anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid with autoantibodies to $\alpha 3$, $\beta 3$ and gamma 2 subunits of laminin-332 as well as to BP230 and periplakin associated with adenocarcinoma from an unknown primary site. *J Dermatol*, 2012 Aug 20. doi : 10.1111/j.1346-8138.2012.01645.x. PMID : 22901273 [Epub ahead of print]
 38. Vafia K, Groth S, Beckmann T, Hirose M, Dworschak J, Recke A, Ludwig RJ, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Pathogenicity of Autoantibodies in Anti-p200

- Pemphigoid. *PLoS One* 7 (7) : e41769, 2012.
39. Ohata C, Koga H, Teye K, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Sato M, Sueki H, Hashimoto T. Concurrence of bullous pemphigoid and herpetiform pemphigus with IgG antibodies to desmogleins 1 / 3 and desmocollins 1-3. *Br J Dermatol*, 2012. Aug 27. doi : 10.1111 / bjd.12019. PMID : 22924466 [Epub ahead of print]
 40. Wozniak K, Hashimoto T, Ishii N, Koga H, Huczek M, Kowalewski C. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol*, 2012. Aug 27. doi : 10.1111 / bjd.12017. PMID : 22924407 [Epub ahead of print]
 41. Gunes T, Akin MA, Sarici D, Hallac K, Kurtoglu S, Hashimoto T. Guaiazulene ; a new treatment option for recalcitrant diaper dermatitis in nicu patients. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. Aug 29. PMID : 22928495 [Epub ahead of print]
 42. Choi Y, Nam KH, Lee JB, Lee JY, Ihm CW, Lee SE, Oh SH, Hashimoto T, Kim SC. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*, 39 (12) : 973-981, 2012.
 43. Hashimoto T, Kawakami T, Ishii N, Ishii K, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Dainichi T, Hide M, Hamada T. Mizoribine treatment for antihistamine-resistant chronic autoimmune urticaria. *Dermatol Ther* 25 (4) : 379-381, 2012.
 44. Hashimoto T, Kawakami T, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Dainichi T, Nakama T, Yasumoto S, Tsuruta D, Ishii N. Therapeutic effect of mizoribine on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Ther* 25 (4) : 382-385, 2012.
 45. Kanwar AJ, Sawatkar GU, Vinay K, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78(5) : 632-634, 2012.
 46. Shimizu A, Funakoshi T, Ishibashi M, Yoshida T, Koga H, Hashimoto T, Amagai M, Ishiko A. IgG deposition to non-hemidesmosomal lamina lucida and the early neutrophil involvement are the characteristic features in a case with anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2012. Sep 10. doi : 10.1111 / bjd.12033. PMID : 22963596 [Epub ahead of print]
 47. Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Zone JJ, Karpati S, Sitaru C, Hashimoto T. Two Japanese cases of dermatitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *J Dermatol*, 39 (12) : 1002-1005, 2012
 48. Nin M, Tokunaga D, Ishii N, Komai A, Hashimoto T, Katoh N. Case of coexisting psoriatic arthritis and bullous pemphigoid improved by etanercept. *J Dermatol*, 2012 Sep 11. doi : 10.1111 / j.1346-8138.2012.01659.x. PMID : 22963138 [Epub ahead of print]
 49. Wakumoto-Nakashima K, Yoshida Y, Adachi K, Yamamoto O, Hashimoto T. Rare appearance of toxic epidermal necrolysis - like histopathological features in a case of atypical pemphigus with serological pemphigus vulgaris character. *J Dermatol*, 2012 Sep 14. doi : 10.1111 / j.1346-8138.2012.01667.x. PMID : 22974176 [Epub ahead of print]
 50. Di Zenzo G, Di Lullo G, Corti D, Calabresi V, Sinistro A, Vanzetta F, Didona B,

- Cianchini G, Hertl M, Eming R, Amagai M, Ohyama B, Hashimoto T, Sloostra J, Salustio F, Zambruno G, Lanzavecchia A. Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface. *J Clin Invest* 122 (10) : 3781-3790, 2012.
51. Hamada T, Tsuruta D, Fukuda S, Ishii N, Teye K, Numata S, Dainichi T, Karashima T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. How do keratinizing disorders and blistering disorders overlap? *Exp Dermatol*, 2012 Sep 7. doi : 10.1111 / exd.12021. PMID : 23039137 [Epub ahead of print]
52. Tsuruta D, Ohzono A, Ishii N, Ono F, Hamada T, Dainichi T, Ohata C, Furumura M, Noda K, Hashimoto T. Overlap syndrome comprised of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus associated with spinocerebellar ataxia type 6 and MALT lymphoma. *Eur J Dermatol*, in press.
53. Amrinder J, Kanwar, Keshavamurthy Vinay, Nisha V. Parmar, Hiroshi Koga, Norito Ishii, Takashi Hashimoto. Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus with coexisting bullous pemphigoid, successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol*, in press.
54. Saki Tajima, Keisuke Konishi, Hiroshi Koga, Takashi Hashimoto. A case of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis with circulating IgA antibodies to the NC16a domain of BP180. *Int J Dermatol*, in press.
55. Suzuki K, Nishiwaki K, Yamada H, Baba H, Hori K, Takeuchi T, Fukuda S, Hashimoto T. Case of paraneoplastic pemphigus associated with retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma and fatal bronchiolitis obliterans-like lung disease. *J Dermatol*, 2012 Oct 30. doi : 10.1111 / 1346-8138.12021. PMID : 23110627 [Epub ahead of print]
56. Ueo D, Hamada T, Hashimoto T, Hatanano Y, Okamoto O, Fujiwara S. Different missense mutations in a single codon of ATP2A2 are associated with late-onset Darier's disease and acrokeratosis verruciformis. *J Dermatol*, in press.
57. Higuchi F, Tsuruta D, Ishibashi Y, Imamura K, Shimoyama T, Ookawa T, Kume S, Yoshida S, Gotoh M, Noda A, Mori T, Hamada T, Ishii N, Dainichi T, Kobayashi H, Nagata K, Hashimoto T. Psoriasis Vulgaris Caused by Ceramic Inserts Used in Total Hip Replacement. *J Cutan Med Surg* 16 (6) : 448-450, 2012.
58. Shimizu A, Funakoshi T, Ishibashi M, Yoshida T, Koga H, Hashimoto T, Amagai M, Ishiko A. Immunoglobulin G deposition to nonhemidesmosomal lamina lucida and early neutrophil involvement are characteristic features in a case of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2012 Sep 10. doi : 10.1111 / bjd.12033. [Epub ahead of print]
59. Parmar NV, Kanwar AJ, Minz RW, Parsad D, Vinay K, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Assessment of the therapeutic benefit of dexamethasone cyclophosphamide pulse versus only oral cyclophosphamide in phase II of the dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy : A preliminary prospective randomized controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79 (1) : 70-76, 2013.
60. Ohata C, Mori Y, Tokita T, Koga H, Ohyama B, Sogame R, Hamada T, Ishii N, Furumura M, Hashimoto T. Pemphigoid with autoantibodies to all laminin 332 subunits and BP230 developing vesicles within psoriatic plaques. *Eur J Dermatol*, 2012

- Nov 20. PMID : 23174568 [Epub ahead of print]
61. Haneda T, Imai Y, Koga H, Hashimoto T, Yamanishi K. A case of subepidermal bullous dermatosis with IgG autoantibodies against various basement membrane zone proteins. *J Dermatol*, in press.
62. Marzia Caproni, Alessio Fasano, Takashi Hashimoto, Paolo Fabbri and Antonino Salvatore Calabro. Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dev Immunol*, 2012, 450109, 2012.
63. Majima Y, Yagi H, Tateishi C, Groth S, Schmidt E, Zillikens D, Koga H, Hashimoto T, Tokura Y. A successful treatment with ustekinumab in a case of anti-laminin-gamma 1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012. Dec 18. doi : 10.1111/bjd.12163. [Epub ahead of print]
64. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27 (1) : e17-23, 2013.
65. 名嘉眞武国、橋本 隆. 類天疱瘡：高齢者の非ステロイド療法. *デルマ*190 : 94 - 99, 2012.
66. 橋本 隆、石井文人. Premune抗Dsg 1抗体ELISA「コスミック」およびPremune抗Dsg 3抗体ELISA「コスミック」の基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*68 (1) : 149-156, 2012.
67. 橋本 隆、石井文人. Premune抗BP180抗体ELISA「コスミック」の基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*68 (1) : 143-148, 2012.
68. 福田俊 平、名嘉眞武国、辻 貴子、桃崎直也、濱田尚宏、田中克己、安本慎一郎、橋本 隆. 神経線維腫症1型に合併した口唇部悪性黒色腫の1例. *皮膚科の臨床*53 (6) : 905-909, 2012.
69. 大日輝記、川口 淳、上田説子、内小保理、占部和敬、小林美和、下田貴子、十亀良介、高守史子、田中倫子、寺原慶子、中園亜矢子、文森健明、師井美樹、山本有紀、渡邊徹心、須賀 康、古江増隆、戸倉新樹、川名誠司、古川福実、山元 修、橋本 隆. サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性？瘡の治療効果. *日本美容皮膚科学会雑誌*22 : 31-39, 2012.
70. 今村和子、鶴田大輔、橋本 隆. 薬物アレルギー. *臨床と研究*89 (3) : 327-333, 2012.
71. 難波千佳、白方裕司、宮脇さおり、藤山幹子、花川 靖、白石 研、岡崎秀規、小田富美子、村上信司、橋本公二、佐山浩二、福田俊平、橋本 隆. VII型コラーゲンが高原と思われた粘膜類天疱瘡の1例. *西日本皮膚科*73 (6) : 581-585, 2012.
72. 横山洋子、武石恵美子、浪江 智、福田俊平、荒川正崇、石井文人、橋本 隆. 妊娠初期に発症し人工流産後も遷延した難治性妊娠性疱疹の1例. *西日本皮膚科*73(6) : 563-567, 2012.
73. 廣川景子、西村景子、菅谷直樹、鈴木加余子、福田俊平、橋本 隆、松永佳世子. 大量免疫グロブリン静注 (IVIG) 療法が奏功した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. *日本皮膚科学会雑誌*122 (8) : 2097-2104, 2012.
74. 越後岳士、折戸秀光、濱口儒人、藤本学、竹原和彦、小林 顕、橋本 隆. 各種局所療法や羊膜移植が有用であった粘膜類天疱瘡の3例. *日皮会誌*122 (11) : 2647-2654, 2012.
75. 名嘉眞武国、橋本 隆. 水疱症. *Geriatric Medicine* 50 (7) : 825-830, 2012.
76. 藤澤智美、村瀬香奈、太和田知里、清島真理子、石井文人、濱田尚宏、橋本 隆. 単純型表皮水疱症の孤発例. *日小皮会誌*31 (2) : 41-44, 2012.
77. 石井文人、橋本 隆. 水疱症に対する使い方、予期せぬ結果とその対策. *J Visu-*

- al Dermatol 11 (6) : 600-604, 2012.
78. 松井佐起、前田七瀬、清水裕希、西野洋、片岡葉子、遠藤 薫、福田俊平、橋本隆. 結節性類天疱瘡の合併が判明したアトピー性皮膚炎. 皮膚病診療34 (1) : 41-44, 2012.
79. 神山由佳、長谷川道子、永井弥生、石川治、福田俊平、橋本 隆. 免疫グロブリン大量静注療法が著効した後天性表皮水疱症が疑われた1例. 臨床皮膚科66 (1) : 35-40, 2012.

学会発表

1. 松田光弘、濱田尚宏、坂口幸子、石井文人、辛島正志、古村南夫、橋本 隆. Haley-Hailey病30家系におけるATP2C1遺伝子変異と細胞内カルシウム動態や角化に関与する遺伝子群の発現について. 第19回分子皮膚科学フォーラム (2012年4月13-14日、青森市)
2. 今村太一、永田 寛、吉村和弘、猿田寛、井上義彦、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 前額部に生じたポーエン病の1例当科でのポーエン病過去5年間の考察を含めて. 第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-22日、福岡市)
3. 辻 貴子、吉村和弘、木村容子、上田明弘、橋本 隆、田口千香子、力丸英明、大川 毅. ステロイド・レーザーの併用療法が奏功した顔面のいちご状血管腫の1例. 第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-22日、福岡市)
4. 谷 直美、福田俊平、十亀良介、小野文武、楠原正洋、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. *Microsporum gypseum*による顔面白癬の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
5. 福田俊平、楠原正洋、十亀良介、谷 直美、阿部俊文、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米市の中高一貫校における足白癬の疫学調査. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
6. 新居沙央里、荒川正崇、小野文武、大畑千佳、海江田信二郎、大島孝一、橋本 隆. 皮膚筋炎類似の皮疹を呈した皮下脂肪織炎様T細胞リンパ種の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
7. 福田俊平、阿部俊文、豊福司生、古賀浩嗣、石井文人、橋本 隆. 抗BP180型粘膜類天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
8. 坂口麻莉子、木村容子、熊野修治、合原みち、大畑千佳、橋本 隆. Eruptive syringomaの1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
9. 大畑千佳、河野秀郎、猿田 寛、井上義彦、橋本 隆. 左陰囊の紅斑. 第28回日本皮膚病理組織学会 (2012年7月28日、東京都)
10. 今村太一、吉村和弘、濱田尚宏、辛島正志、名嘉眞武国、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 久留米大学における色素性Bowen病のダーモスコピー所見の検討. 第39回皮膚かたち研究学会学術大会 (2012年7月29日、東京都)
11. 横山華央、春名邦隆、須賀 康、濱田尚宏、橋本 隆. ケラチン1に遺伝子変異を認めた水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の1例. 第27回角化症研究会 (2012年8月4日、東京都)
12. 十亀良介、濱田尚宏、松田光弘、坂口幸子、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米大学皮膚科におけるダリエ病の遺伝子診断. 第27回角化症研究会 (2012年8月4日、東京都)
13. 今村太一、大島明奈、丸田康夫、猿田寛、井上義彦、大畑千佳、古村南夫、名嘉眞武国、赤木由人、橋本 隆. 膝窩リンパ

- 節転移の来した足背悪性黒色腫の1例. 第27回日本皮膚外科学会総会・学術集会(2012年9月1-2日、盛岡市)
14. 井上義彦、名嘉眞武国、橋本 隆. 久留米大学皮膚科における眼瞼悪性腫瘍46症例の切除後再建法の検討. 第27回日本皮膚外科学会総会・学術集会(2012年9月1-2日、盛岡市)
15. 立松沙織、今福信一、立川量子、境 哲平、中山樹一郎、瓜生美樹、高原正和、古江増隆、大畑千佳、橋本 隆、日野亮介、中村元信. 乾癬患者のQOLと支払い意欲額調査(第2報). 第27回日本乾癬学会学術大会(2012年9月7-8日、新潟市)
16. 五十嵐麻貴、常深祐一郎、川島 眞、古賀浩嗣、橋本 隆、立石千晴、鶴田大輔、石井正光. 膿疱性乾癬に合併した抗ラミニン γ 1類天疱瘡の1例. 第27回日本乾癬学会学術大会(2012年9月7-8日、新潟市)
17. 鎌田昌洋、多田弥生、上嶋裕太、柴田彩、荒木麻由子、藤田英樹、浅野善英、佐藤伸一、橋本 隆. 関節症性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡の一例. 第27回日本乾癬学会学術大会(2012年9月7-8日、新潟市)
18. 大畑千佳、新谷貴子、荒川正崇、小野文武、辛島正志、古村南夫、橋本 隆. 他の生物学的製剤からウステキヌマブへ投与変更した尋常性乾癬6例のまとめ. 第27回日本乾癬学会学術大会(2012年9月7-8日、新潟市)
19. 小野文武、濱田尚宏、吉村和弘、荒川正崇、新谷貴子、石井文人、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 生物学的製剤を投与した乾癬患者における皮膚ウイルス感染症の発症頻度の検討. 第27回日本乾癬学会学術大会(2012年9月7-8日、新潟市)
20. 大塚洋平、上野 孝、金子 綾、伊藤路子、長田真一、船坂陽子、川名誠司、橋本隆. 免疫グロブリン療法が有効であった腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第844回東京地方会(2012年9月8日、千葉市)
21. 妹尾明美、牧原亜矢子、中山由美、山田真美、橋本 隆. 抗BP230抗体単独陽性の類天疱瘡の1例. 第257回日本皮膚科学会岡山地方会(2012年9月9日、岡山市)
22. 新谷貴子、丸田康夫、江口弘伸、猿田寛、井上義彦、桃崎直也、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 過去15年間に久留米大学皮膚科で経験した爪甲下悪性黒色腫16例の臨床的検討. 第362回日本皮膚科学会福岡地方会中村元信教授就任記念(2012年9月17日、北九州市)
23. 村田 将、澄川靖之、高橋 仁、松本真吾、太田征孝、新原寛之、古賀浩嗣、橋本隆、森田栄伸. Stevens-Johnson症候群様症状を呈した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会(2012年9月29-30日、札幌市)
24. 十亀良介、平子善章、鶴田大輔、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、坪田一男、木下 茂、橋本 隆. Large scale study using antigen detection system defined human β 4 integrin as the major autoantigen for pure ocular mucous membrane pemphigoid. 第34回水疱症研究会(2012年10月6-7日、弘前市)
25. 大島明奈、古賀浩嗣、福田俊平、石井文人、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 当科で検討した後天性表皮水疱症のまとめ. 第34回水疱症研究会(2012年10月6-7日、弘前市)
26. 金子 栄、今岡かおる、太田征孝、森田栄伸、岸本晃司、土坂享成、大日輝記、濱田尚宏、橋本 隆. 胸腺腫を伴った落葉状天疱瘡の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2012年10月27-28日、広島市)
27. 馬場裕子、野村尚志、加茂真理子、藤本篤嗣、杉浦 丹、古賀浩嗣、橋本 隆. BP180とラミニン332に対するIgG自己抗体を検出した治療抵抗性・非定型の水疱性類天疱瘡の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2012年10月27-28日、広島市)

28. 三井 浩、中野敦子、木村聡子、川上民裕、相馬良直、濱田尚宏、橋本 隆. 高齢者に生じ、特異な臨床像を呈した Hailey - Hailey 病の 1 例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
29. 谷 直美、阿部俊文、今村 豊、小野文武、石井文人、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 後天性血友病を併発した水疱性類天疱瘡の 1 例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
30. 十亀良介、濱田尚宏、松田光弘、坂口幸子、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米大学皮膚科における Darier 病の遺伝子解析のまとめ. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
31. 武藤一考、小野文武、井上義彦、辛島正志、大畑千佳、名嘉眞武国、三原 典、吉田紀子、森部 仁、橋本 隆. 久留米大学皮膚科におけるボーエン様丘疹症の検討. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
32. 河野秀郎、猿田 寛、合原みち、谷 直美、新谷貴子、井上義彦、大畑千佳、橋本隆. 左乳房 Paget 病の手術 4 年後の会陰部乳房外 Paget 病を発症した 1 例. 日本皮膚科学会第363回福岡地方会 (2012年11月23日、福岡市)
33. 永田 寛、猿田 寛、新居沙央里、谷 直美、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. ポリノスタットが部分奏功した皮膚 T 細胞性リンパ腫の 2 例. 日本皮膚科学会第363回福岡地方会 (2012年11月23日、福岡市)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし。

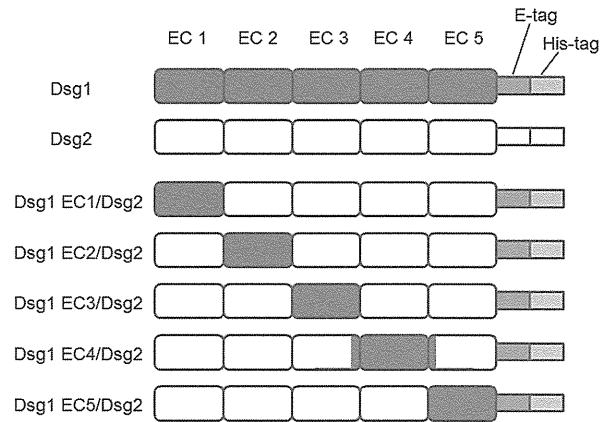


図1 Dsg 1 / Dsg 2 スワッピング組み換え蛋白の構造
灰色は Dsg 1、白色は Dsg 2 の配列を示す。各種組み換えタンパクには E tag と His tag 配列が付加されている。

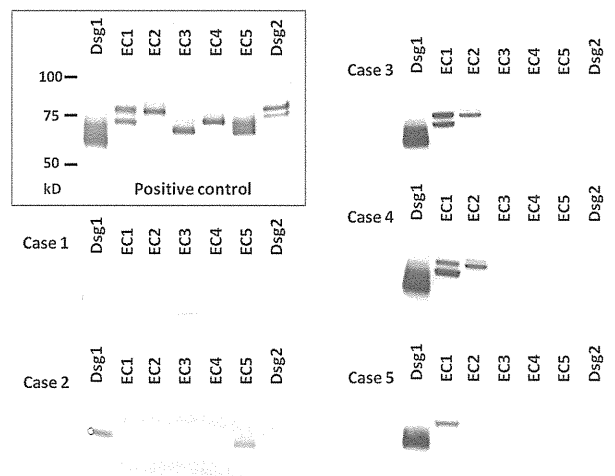


図2 5 症例における IP - IB 結果
枠中は、免疫沈降の抗体に E tag 抗体を使用した陽性コントロールの結果を示す。各結果の左レーンから Dsg 1 細胞外、Dsg 1 EC 1 / Dsg 2、Dsg 1 EC 2 / Dsg 2、Dsg 1 EC 3 / Dsg 2、Dsg 1 EC 4 / Dsg 2、Dsg 1 EC 5 / Dsg 2、Dsg 2 細胞外組み換え蛋白を用いた結果を示す。

Case no.	Lesions		Results of Dsg1/Dsg2 swapped molecules IP-IB				
	Oral	Skin					
1	+	-			EC3 (EC4)		EC5
2	+	-					EC5
3	+	+	EC1	EC2			
4	+	+	EC1	EC2			
5	+	+	EC1				

表1 5症例のIP-IB結果と症状の分布の関係

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

腫瘍随伴性天疱瘡の新規特異抗原 alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1)
に対する抗体の病原性の検討

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 (PNP) は重篤な自己免疫水疱症である。PNPにおいて未同定であった170kDaの抗原タンパクが alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) であると2010年に発表されたが、PNPの病態におけるその機能はまだ不明である。今回我々はPNP患者58例を対象として、抗A2ML1抗体を様々な方法で検出し、臨床症状との関連性、およびその病原性について検討した。

共同研究者

沼田 早苗 久留米大学医学部皮膚科学教室
研究員

Kwesi Teye 久留米大学医学部皮膚科学教室
研究員

濱田 尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室
講師

石井 文人 久留米大学医学部皮膚科学教室
講師

大畑 千佳 久留米大学医学部皮膚科学教室
准教授

古村 南夫 久留米大学医学部皮膚科学教室
准教授

A. 研究目的

腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP) は、悪性または良性の新生物を伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認める自己免疫性疾患である。PNPにおいては、多くの抗原蛋白に対する自己抗体を有することが特徴的とされ、免疫沈降法により250kDa, 230kDa, 210kDa, 190kDa, 170kDaの蛋白群とさまざまなパターンで反応することが知られている。

これまで未同定であった170kDaの抗原タンパクに関しては、alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) であることが報告されたが、PNPにおける正確な自己抗体保有率

や病原性の有無については不明である。

そこで今回、PNP患者における抗A2ML1抗体を様々な方法で検出し、その保有率と臨床症状との関連性、特に病原性の有無について検討した。

B. 研究方法

まず、正常皮膚組織およびラット膀胱組織を用い、免疫蛍光抗体法 (IF) にてA2ML1の発現を確認した。

次に、C末端にc-Mycタグを付加したA2ML1のcDNAをCOS7細胞に移入して作成したりコンビナント蛋白を用いて、PNP患者58例を対象に、IFおよび免疫沈降法 (IP-IB)、正常表皮培養細胞 (NHKs) を基質とした免疫ブロット法 (IB) を施行して、患者血清中の抗A2ML1抗体の有無を調べ、臨床症状との関連性について検討した。

さらに、抗A2ML1抗体を添加した培養NHKs系を用いて、Dissociation assayとProtease活性の測定を実施し、抗A2ML1抗体の病原性を検討した。

C. 研究結果

A2ML1の発現の検討において、正常皮膚組織のIFでは、顆粒層にA2ML1の発現が認められた (図1a)。また、ラットの膀胱では発現を認めなかった (図1b)。

cDNA 移入 COS 7 細胞を用いた IF では、患者血清と抗 A 2 ML 1 抗体または抗 c-Myc 抗体はともに細胞質に反応し、反応部位は完全に一致していた (図 2 a)。同様に行った患者血清での IF では、58 例中 30 例 (51.7%) で抗 A 2 ML 1 抗体が検出された (図 2 b)。

なお、cDNA 移入 COS 7 細胞の 4 分画の IB では、A 2 ML 1 は培養上清には認めず、細胞内のみで認められた (図 3 a)。さらに、cDNA を移入した細胞でのみ認めることも確認した (図 3 b)。

リコンビナント蛋白を用いた PNP 血清における IP - IB 法では、58 例中 35 例 (60.3%) に A 2 ML 1 抗体が検出された (図 3 c)。

また、NHKs を基質とした非還元 IB 法で 58 例中 22 例 (37.9%) に抗 A 2 ML 1 抗体が検出され (図 3 d)、通常の還元 IB 法では検出できなかった (図 3 e)。

なお、IB 法で陽性となった症例は、IP-IB 法でもすべて陽性であった。

抗体保有と臨床症状との検討では、抗体陽性例で若年発症が多く、眼病変を伴った症例が少なかった ($p < 0.05$) (図 4)。

抗 A 2 ML 1 抗体の病原性の検討においては、予備実験として行った NHKs の濃縮培養上清を用いた IB 法で A 2 ML 1 が培養上清に分泌され (図 5 a)、添加した抗 A 2 ML 1 抗体が、培養上清中の A 2 ML 1 に結合していることを確認した (図 5 b)。

抗 A 2 ML 1 抗体の病原性確認のために行った Dissociation assay では抗 A 2 ML 1 抗体による細胞接着の低下を (図 5 c)、同時に、培養上清を用いた zymography で、プラスミン活性の増強が認められた (図 5 d)。

D. 考察

A 2 ML 1 は、A 2 M プロテナーゼインヒビターファミリーに属し、上皮、胸腺、精巣など多くの組織において発現している。一方、腎上皮や肺などでは発現が認められないとされている。

A 2 ML 1 の詳しい機能はまだ定義されて

いないが、おそらく生体防御機構に関連しており、上皮においては恒常性の修復や角化に直接関与していると考えられている。

今回の検討では、リコンビナント蛋白を用いた IP-IB 法または IF 法で PNP 58 例中 40 例 (69.0%) に抗 A 2 ML 1 抗体が検出され、NHKs を基質とした IB 法での 22 例 (37.9%) より感度が高く、検出法として有用であると考えられた。

また、170kDa に対する自己抗体は若年患者で多く認めるという報告があるが、今回の検討結果でも、抗 A 2 ML 1 抗体保有率は低年齢の患者で高く、抗 A 2 ML 1 抗体と、若年発症との関連性が示唆された。一方、眼病変を伴った患者では、抗体保有率が低い傾向にあり、それに関しては、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

さらに、病原性の検討では、これまで報告されているように、A 2 ML 1 が細胞外に分泌されることが証明され、抗 A 2 ML 1 抗体の添加により、細胞接着低下と Protease の 1 つであるプラスミンの活性上昇が認められた。この結果から、PNP では抗 A 2 ML 1 抗体により、A 2 ML 1 が阻害されることが、その病原に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

抗 A 2 ML 1 抗体は PNP 患者で高率に認められ、その病原性も確認された。

PNP 患者における抗 A 2 ML 1 自己抗体は、本症の発症や重症化に関連していると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (平成 24 年度)

論文発表

1. Hosoda S, Suzuki M, Komine M, Murata S, Hashimoto T, Ohtsuki M. A Case of IgG / IgA Pemphigus Presenting Malar Rash-like Erythema. Acta Derm Venereol

- 92 (2) : 164–166, 2012.
2. Yamada H, Nobeyama Y, Matsuo K, Ishiji T, Takeuchi T, Fukuda S, Hashimoto T, Nakagawa H. A case of paraneoplastic pemphigus associated with triple malignancies in combination with anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 166 (1) : 230–231, 2012.
 3. Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Novel ATP-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 166 (1) : 218–221, 2012.
 4. Hashikawa K, Niino D, Yasumoto S, Nakama T, Kiyasu J, Sato K, Kimura Y, Takeuchi M, Sugita Y, Hashimoto T, Ohshima K. Clinicopathological features and prognostic significance of CXCL12 in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am Acad Dermatol* 66 (2) : 278–291, 2012.
 5. Kiniwa Y, Ashida A, Ohashi A, Kitoh R, Fukuda S, Hashimoto T, Okuyama R. A case of epidermolysis bullosa acquisita associated with laryngeal stenosis. *Acta Derm Venereol* 92 (1) : 93–94, 2012.
 6. Tsuruta D, Hashimoto T. Commentary : Facial plexiform neurofibromatosis in a patient with neurofibromatosis type 1 : A case report. *Our Dermatol Online* 3 (1) : 28, 2012 Iffat Hassan, Abid Keen, Parvaiz Ahmad Shah.
 7. Monshi B, Richter L, Hashimoto T, Groiss E, Haensch N, Rappersberger K. [IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type : Successful therapy with a combination of dapsons and acitretin]. *Hautarzt* 63 (6) : 482–486, 2012.
 8. Hanafusa T, Azukizawa H, Nishioka M, Tanemura A, Murota H, Yoshida H, Sato E, Hashii Y, Ozono K, Koga H, Hashimoto T, Katayama I. Lichen planus-type chronic graft-versus-host disease complicated by mucous membrane pemphigoid with positive anti-BP180/230 and scleroderma-related autoantibodies followed by reduced regulatory T cell frequency. *Eur J Dermatol* 22 (1) : 140–142, 2012.
 9. Shibuya T, Komatsu S, Takahashi I, Honma M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Kamiya T, Fukuda S, Hashimoto T, Iizuka H. Mucous membrane pemphigoid accompanied by ovarian cancer : A case with autoantibodies solely against gamma (2) -subunit of laminin-332. *J Dermatol* 39 (10) : 882–884, 2012.
 10. Koga H, Ohyama B, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Natsuaki Y, Sogame R, Fukuda S, Karashima T, Tada J, Yamashiro M, Uezato H, Chan PT, Hashimoto T. Five Japanese cases of anti-Dsg 1 antibody positive and anti-Dsg3 antibody negative pemphigus with oral lesions. *Br J Dermatol* 166 (5) : 976–980, 2012.
 11. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, Inokoshi Y, Kawai K, Kanekura T, Habuchi M, Igarashi A, Sogame R, Hashimoto T, Koga T, Nishino A, Ishiguro N, Sugimoto N, Aoki R, Ando N, Abe T, Kanda T, Kuwana M, Takehara K, Fujimoto M. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies : possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 71 (5) : 710–713, 2012.
 12. Kurashige Y, Mitsuhashi Y, Saito M, Fukuda S, Hashimoto T, Tsuboi R. Herpetiform pemphigus with anti-Dsg 1 and

- full-length BP180 autoantibodies. *Eur J Dermatol* 22 (2) : 269-270, 2012.
13. Ohyama B, Nishifuji K, Chan PT, Kawaguchi A, Yamashita T, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Koga H, Tsuruta D, Amagai M, Hashimoto T. Epitope spreading is rarely found in pemphigus vulgaris by large-scale longitudinal study using desmoglein 2-based swapped molecules. *J Invest Dermatol* 132 (4) : 1158-1168, 2012.
 14. Karashima T, Hashikawa K, Ono F, Eguchi H, Hamada T, Ishii N, Dainichi T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Successful Treatment of Bowen's Disease with Topical Maxacalcitol. *Acta Derm Venereol* 92 (6) : 660-661, 2012.
 15. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ishii N, Ono F, Hashikawa K, Ohyama B, Natsuaki Y, Fukuda S, Koga H, Sogame R, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T. Interaction of plectin and intermediate filaments. *J Dermatol Sci* 66 (1) : 44-50, 2012.
 16. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, Hashimoto T, Kim SC, Groves R, Ludwig RJ, Zillikens D, Stocker W, Schmidt E. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*, 2012 Feb 15. PMID : 22341608 [Epub ahead of print]
 17. Iida K, Yamaguchi F, Hibi K, Tate G, Ohyama B, Numata S, Hashimoto T, Sato M, Uchida T, Sueki H. Characterisation of inflammatory infiltrates in lesions of the oral mucosa, skin, and bronchioles in a case of paraneoplastic pemphigus. *Eur J Dermatol* 22 (1) : 154-155, 2012.
 18. Hanawa F, Harada K, Andou N, Kawamura T, Shibagaki N, Fukuda S, Hashimoto T, Shimada S. Case of mucous membrane pemphigoid characterized by circulating immunoglobulin A and immunoglobulin G autoantibodies to the gamma-2 subunit of laminin-332. *J Dermatol* 39 (11) : 962-963, 2012.
 19. Inaoki M, Nishijima C, Ohyama B, Hashimoto T. Subepidermal blistering disease presenting with anti-plakin antibodies. *Eur J Dermatol* 22 (2) : 284-285, 2012.
 20. Inoue Y, Adachi A, Ueno M, Fukumoto T, Nishitani N, Fujiwara N, Yamada Y, Ohyama B, Tsuruta D, Hashimoto T. Atypical subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as lichen planus pemphigoides with autoantibodies to C-terminus of BP180, desmoglein 1 and SS-A/Ro antigen. *J Dermatol* 39 (11) : 960-962, 2012.
 21. Florea F, Torio-Padron N, Hashimoto T, Sitaru C. Non-scarring skin blistering disease and mucosal lesions with IgA autoantibodies reactive with collagen VII and IgG reactivity with laminin γ 2. *Br J Dermatol* 167 (4) : 938-41, 2012.
 22. Sato M, Ishitsuka A, Shibuya Y, Kanoh H, Koga H, Hashimoto T, Seishima M. Time-course of the Change in Titre of Antibodies Against Type VII Collagen in a Patient with Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Acta Derm Venereol* 92 (6) : 693-694, 2012.
 23. Licarete E, Ganz S, Recknagel M, Di Zenzo G, Hashimoto T, Hertl M, Zambruno G, Hundorfean G, Mudter J, Neurath M, Bruckner-Tuderman L, Sitaru C. Prevalence of collagen VII-specific autoantibodies in patients with autoimmune and inflammatory diseases. *BMC Immunol* 13 (1) : 16, 2012.
 24. Tsuruta D, Nishikawa T, Yamagami J, Hashimoto T. Unilateral bullous pemphi-

- goid without erythema and eosinophil infiltration in a hemiplegic patient. *J Dermatol* 39 (9) : 787–789, 2012.
25. Ishii N, Hamada T, Koga H, Sogame R, Ohyama B, Fukuda S, Natsuaki Y, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Hashimoto T. Decline of disease activity and autoantibodies to desmoglein 3 and envoplakin by oral prednisolone in paraneoplastic pemphigus with benign thymoma. *Eur J Dermatol* 22 (4) : 547–549, 2012.
 26. Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, Higuchi M, Inokuchi K, Jyo K, Koga H, Komai A, Maruta K, Mashiko T, Mihara T, Miyahara H, Miyasato M, Muto K, Nagase K, Nagata M, Sakihama H, Tanahashi T, Ueda A, Yamakawa K, Ohata C, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster. *J Dermatol* 39 (11) : 902–908, 2012.
 27. Hashimoto T, Ishii N, Ohata C, Furumura M. Pathogenesis of epidermolysis bullosa acquisita, an autoimmune subepidermal bullous disease. *J Pathol* 228 (1) : 1–7, 2012. Kasperkiewicz M, Nimmerjahn F, Wende S, et al.
 28. Mitate E, Kawano S, Nakao Y, Goto Y, Kobayashi I, Onozawa K, Hashimoto T, Nakamura S. Concurrence of Autoantibodies to Both Laminin gamma 1 and gamma 2 Subunits in a Patient with Kidney Rejection Response. *Acta Derm Venereol*, 2012 Jun 27. doi : 10.2340 / 00015555-1395. PMID : 22735827 [Epub ahead of print]
 29. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ono F, Ishii N, Abe T, Ohyama B, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T. Oral zinc therapy for zinc deficiency-related telogen effluvium. *Dermatol Ther*. 25 (2) : 210–213, 2012.
 30. Asahina A, Koga H, Suzuki Y, Hashimoto T. IgA pemphigus associated with diffuse large B-cell lymphoma showing unique reactivity with desmocollins : Unusual clinical and histopathological features. *Br J Dermatol*, 2012 Jul 3. doi : 10.1111/j.1365-2133.2012.11127.x. PMID : 22757612 [Epub ahead of print]
 31. Fukuda S, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Momosaki N, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Hashimoto T. A case of herpes gestationis : follow-up study of autoantibodies using enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78 (2) : 199–201, 2012.
 32. Kanwar AJ, Vinay K, Koga H, Hashimoto T. Mucous membrane pemphigoid with antibodies against s 3 subunit of laminin-332 : First report from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78 (4) : 475–479, 2012.
 33. Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T. Distinct Characteristics in Japanese Dermatitis Herpetiformis : A Review of All 91 Japanese Patients over the Last 35 Years. *Clin Dev Immunol* 2012 : 562168, 2012.
 34. Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 4 (7) : 735–745, 2012.
 35. Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, Olivry T. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 149 (3–4) : 197–207, 2012.
 36. Hashimoto T, Kawakami T, Tsuruta D,

- Hamada T, Natsuaki Y, Fukuda S, Koga H, Sogame R, Ohyama B, Ono F, Karashima T, Nakama T, Dainichi T, Ishii N, Yasumoto S. Low-dose cyclosporin improves the health-related quality of life in Japanese psoriasis patients dissatisfied with topical corticosteroid monotherapy. *Australas J Dermatol* 53 (3) : 202-206, 2012.
37. Fukuchi O, Suko A, Matsuzaki H, Baba H, Yoshida H, Takeuchi T, Odawara S, Fukuda S, Hashimoto T. Anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid with autoantibodies to alpha3, beta 3 and gamma 2 subunits of laminin-332 as well as to BP230 and periplakin associated with adenocarcinoma from an unknown primary site. *J Dermatol*, 2012 Aug 20. doi : 10.1111/j.1346-8138.2012.01645.x. PMID : 22901273 [Epub ahead of print]
38. Vafia K, Groth S, Beckmann T, Hirose M, Dworschak J, Recke A, Ludwig RJ, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Pathogenicity of Autoantibodies in Anti-p200 Pemphigoid. *PLoS One* 7 (7) : e41769, 2012.
39. Ohata C, Koga H, Teye K, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Sato M, Sueki H, Hashimoto T. Concurrence of bullous pemphigoid and herpetiform pemphigus with IgG antibodies to desmogleins 1 / 3 and desmocollins 1 -3. *Br J Dermatol*, 2012. Aug 27. doi : 10.1111 / bjd.12019. PMID : 22924466 [Epub ahead of print]
40. Wozniak K, Hashimoto T, Ishii N, Koga H, Huczek M, Kowalewski C. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol*, 2012. Aug 27. doi : 10.1111 / bjd.12017. PMID : 22924407 [Epub ahead of print]
41. Gunes T, Akin MA, Sarici D, Hallac K, Kurtoglu S, Hashimoto T. Guaiazulene : a new treatment option for recalcitrant diaper dermatitis in nicu patients. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. Aug 29. PMID : 22928495 [Epub ahead of print]
42. Choi Y, Nam KH, Lee JB, Lee JY, Ihm CW, Lee SE, Oh SH, Hashimoto T, Kim SC. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*, 39 (12) : 973-981, 2012.
43. Hashimoto T, Kawakami T, Ishii N, Ishii K, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Dainichi T, Hide M, Hamada T. Mizoribine treatment for antihistamine-resistant chronic autoimmune urticaria. *Dermatol Ther* 25 (4) : 379-381, 2012.
44. Hashimoto T, Kawakami T, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Dainichi T, Nakama T, Yasumoto S, Tsuruta D, Ishii N. Therapeutic effect of mizoribine on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Ther* 25 (4) : 382-385, 2012.
45. Kanwar AJ, Sawatkar GU, Vinay K, Hashimoto T. Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78(5) : 632-634, 2012.
46. Shimizu A, Funakoshi T, Ishibashi M, Yoshida T, Koga H, Hashimoto T, Amagai M, Ishiko A. IgG deposition to non-hemidesmosomal lamina lucida and the early neutrophil involvement are the characteristic features in a case with anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2012. Sep 10. doi : 10.1111/bjd.12033. PMID : 22963596 [Epub ahead of print]
47. Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Zone JJ, Karpati S, Sitaru C, Hashimoto T. Two Japanese cases of der-