

ダリエ病は、脂漏部位を中心に角化性丘疹を生じる常染色体優性遺伝性疾患であり、病因遺伝子は、細胞内の小胞体からゴルジ体に存在するカルシウムポンプ SERCA2 をコードする *ATP2A2* である。これまでに久留米大学皮膚科では国内 8 症例、ブラジル 5 症例のダリエ病について遺伝子解析を行っている。その結果、*ATP2A2* 遺伝子に 6 種の新規変異を含む 9 種の変異 (missense 6 種, insertion/deletion 3 種) を同定することができた。

A. 研究目的

ヘイリーヘイリー病の発症には haploinsufficiency による SPCA1 の機能低下に基づく細胞内カルシウムの環境の変化が関与すると考えられている。しかし培養表皮細胞内カルシウム濃度の異常を示す報告は散見されるが、実験の条件設定やサンプルの採取部位などにより、結果は様々で未だ一定の見解には至っていない。また細胞内カルシウム濃度の変化が表皮の接着障害や角化異常を引き起こす機序は未だ不明である。本研究では、missense、nonsense、または splice-site 遺伝子変異を有する複数の患者培養ケラチノサイトを用いて、SPCA1 機能異常を有すると考えられる細胞の細胞内カルシウム動態の変化、及び角化に関与する遺伝子群の発現について検討することを目的とした。また、異なる遺伝子変異をもつ患者培養ケラチノサイトと用いて *ATP2C1* の変異に基づく mRNA 発現と SPCA1 タンパクの発現の変化を調べることも目的とした。

ダリエ病については遺伝子変異を同定することを目的とした。

B. 研究方法

ヘイリーヘイリー病については、SPCA1 をコードする *ATP2C1* 遺伝子の missense、nonsense、または splice-site 変異を有する患者から皮膚を採取し、ケラチノサイトを分離培養した。患者ケラチノサイトにおいて表皮に発現する calmodulin-like5 等のカルシウム結合タンパク質

の遺伝子発現と loricrin 等の角化関連遺伝子の発現を検討し、コントロールと比較した。さらに、p.Pro307His、c.1308+1G>A、p.Gln504X という異なる遺伝子変異を持つ患者ケラチノサイトを用いて、RT-PCR 法にてそれぞれの *ATP2C1* mRNA 発現を調べ、ウエスタンブロットで SPCA1 タンパクの発現を調べた。また、fluorescence ratio imaging を用いて、定常状態の細胞内カルシウム濃度と ATP 刺激による変化を調べた。

ダリエ病については国内 8 症例、ブラジル 5 症例のダリエ病患者について *ATP2A2* 遺伝子の解析を行った。国内症例は男性 5 症例、女性 3 症例で、年齢は 11-80 歳、平均年齢 45.8 歳であった。遺伝子検査については末梢血からゲノム DNA を抽出し、PCR を用いて *ATP2A2* 遺伝子を断片化して増幅した。次に生成された DNA 断片をアガロースゲル上で電気泳動し、目的のサイズの DNA 断片が得られたかどうかを確認したのち、サイクルシーケンシング法によりサンプルを調整し、自動シーケンサーを用いて塩基配列を決定した。

(倫理面への配慮)

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意 (インフォームドコンセプト) を受けてから、試料な

どの提供を受ける。また、試験開始も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。

実際には、全ての研究において、採血で得られた患者のゲノム DNA を用いて遺伝子解析を行う。その遺伝子解析結果と臨床データベースに関しては連結可能な状態で匿名化し、用いるコンピュータには倫理的・物理的セキュリティを確保する。本研究で知り得た情報は厳重に管理し、対象症例への不利益とならないようにする。また、本研究に含まれるヒト遺伝子解析研究については、その計画を久留米大学生命に関する倫理委員会に申請し、承認（研究番号 59）を受けている。

さらに、患者から得られた血清と皮膚組織を用いて、抗皮膚自己抗体の抗原解析と病態の解明を行う。水疱性類天疱瘡、妊娠性疱疹、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡、抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡、眼型粘膜類天疱瘡、抗 p165 粘膜類天疱瘡、基底膜下部型線状 IgA 水疱性皮膚症、線状 IgA/IgG 水疱性皮膚症、後天性表皮水疱症、抗 p200 類天疱瘡などの患者から採血で得た血清を用いるため患者に危害を及ぼすことは全くなく、研究・生命倫理・安全対策に対する取り組みを満足している。また、皮膚の生検も可及的少範囲に狭めて患者の負担を少なくする。

組替え DNA 実験に関しては、久留米大学内の必要な講習を受け、必要な書類を提出して、その承認手続きを受けている。本研究で用いられる多量のモノクローナル抗体の産生には各種の培養技術を用いているが、特に、人権の保護及び法令の遵守への対応を必要としない。さらに、本研究では、個人情報に伴うアンケート調査・インタビュー調査はない。

実験動物に関しては、動物の愛護及び管理に関する法律（平成 11 年 12 月 21 日、法律第 221 号）、実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号）、動物の処分方法に関する指針（平成 7 年 7 月 4 日、総理府告示第 6 号）である基本原則に則った、久留米大学実験動物施設による動物実験計画書の認可制度の承認を受け、動物数の最小限を実施するなどの考慮を行っている。

C. 研究結果

ヘイリーヘイリー病の研究では、患者ケラチノサイトにおいて、表皮に発現する calmodulin-like5 等のカルシウム結合タンパク質の遺伝子発現、および loricrin 等の角化関連遺伝子の発現がコントロールと比較して増強していた。また p.Pro307His、c.1308+1G>A、p.Gln504X という異なる遺伝子変異を持つ患者ケラチノサイトの中で p.Gln504X に変異をもつ患者ケラチノサイトで *ATP2C1*mRNA と *SPCA1* の発現が減少していたが、p.Pro307His と c.1308+1G>A に遺伝子変異を持つ患者ケラチノサイトではコントロールと同等であった。RT-PCR を用いた解析では splice-site 変異によりエクソンスキッピングが引き起こされることが分かった。また、定常状態の細胞内カルシウム濃度はコントロールと比べ変化はなかったが、ATP 刺激に対する反応性は低下していた。

ダリエ病については 10 例において *ATP2A2* 遺伝子に 6 種の新規変異を含む 9 種の変異 (missense 6 種, insertion/deletion 3 種) を同定することができた。新規変異は 824A→T、2092G→A、2300A→G、2327 ins A、1865-1851 del、2541 del C であった。

D. 考察

nonsense 変異患者では nonsense mediated mRNA decay による SPCA1 の発現量の低下が発症に関わる一方、missense、splice-site 変異患者は機能不全をもつ SPCA1 が発症に関わる可能性が考えられた。またヘイリーヘイリー病患者では、ATP による細胞内カルシウムストアからのカルシウム放出能低下がみられ、さらに SPCA1 の機能異常を有する細胞において、カルシウム濃度の恒常性を保つべき他の遺伝子群や角化に関連する遺伝子群の発現の変化が認められた。カルシウム動態の変化に伴うと考えられる、これらの遺伝子の二次的な変化が、ヘイリーヘイリー病の病態形成に関わる可能性がある。

ダリエ病についてはこれまでに 150 以上の ATP2A2 遺伝子の変異が報告されており、そのうちミスセンス変異が 55%、ノンセンス変異およびフレームシフト変異が 37%、挿入および欠失が 8%となっている。変異部位に特にホットスポットはなく、分子全体に散見するとされる。本研究においてもミスセンス変異が 7 例と最も多く、また変異部分は分子全体に散見され、これまでの報告と同様であった。本研究では 13 例中 3 例 (23%) で ATP2A2 遺伝子の変異を同定できなかった。

E. 結論

ヘイリーヘイリー病はカルシウムポンプの異常で起こる疾患であるが、遺伝子異常は多数あり、その違いによって、異なるメカニズムで症状が引き起こされている可能性が示唆された。

ダリエ病では 13 例中 3 例 (23%) で ATP2A2 遺伝子の変異を同定できなかった理由として、プロモーター領域やイントロン領域に変異が存在している可能性や、従来のダイレクトシーケンス法では検出できない遺伝子の大規模欠失を生じている可能性が考えられた。

F. 健康危険情報 (分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入) 記入なし

G. 研究発表

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
 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-Dsg1 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, Hunderfean 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 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.
28. Mitate E, Kawano S, Nakao Y, Goto Y, Kobayashi I, Onozawa K, Hashimoto T, Nakamura S. Concurrence of Autoantibodies to Both Laminin gamma1 and gamma2 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 $\beta 3$ 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, beta3 and gamma2 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* 168(4):879-81, 2012.
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. Guaiiazulene; 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, Sallusto 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. Kanwar A J, 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, Hatano 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 Calabrò. 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-gamma1 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. Arai R, Okuda H, Tsuruta D, Koga H, Teye K, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T. IgA pemphigus with non-pustular erythematous lesions and IgA antibodies to desmocollins 1 and 2. *Eur J Dermatol*, in press.
66. Aoi J, Makino K, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Koga H, Hashimoto T, Ihn H. Case of paraneoplastic pemphigus with follicular lymphoma treated with rituximab. *J Dermatol*, in press.
67. Ueo D, Hamada T, Hashimoto T, Hatano Y, Okamoto O, Fujiwara S. Late-onset Darier's disease due to a novel missense mutation in the ATP2A2 gene: A different missense mutation affecting the same codon has been previously reported in acrokeratosis verruciformis. *J Dermatol*, 2013 Jan 5. doi: 10.1111/1346-8138.12058. [Epub ahead of print]
68. Koga H, Tsuruta D, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets*, 2013. Jan 8. PMID:23294403 [Epub ahead of print]
69. Kurashige Y, Minemura T, Nagatani T, Koga H, Hashimoto T. Acute blistering disease presenting IgG autoantibodies against NC16A and COOH-terminal domains of BP180 and laminin-332, with characteristic distribution of eruptions. *Eur J Dermatol*, 2013. Jan 11. PMID: 23306276 [Epub ahead of print]
70. Maruta Y, Ohata C, Ishii N, Koga H, Ohyama B, Dainichi T, Hamada T, Furumura M, Tsuruta D, Nakama T, Hashimoto T. Linear IgA bullous dermatosis with a prurigo nodularis-like appearance. *Eur J Dermatol*, 2013 Jan 11. PMID: 23306219 [Epub ahead of print]
71. Sugiura K, Koga H, Ishikawa R, Matsumoto T, Matsubara M, Hagiwara R, Muro Y, Hashimoto T, Akiyama M. Paraneoplastic pemphigus with anti-laminin-332 autoantibodies in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. *JAMA Dermatol* 149(1):111-113, 2013.
72. Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, Ishii N, Hashimoto T. Molecular diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Methods Mol Biol* 961:17-32, 2013.
73. Haneda T, Imai Y, Koga H, Hashimoto T, Yamanishi K. Case of subepidermal bullous dermatosis with immunoglobulin G autoantibodies against various basement membrane zone proteins. *J Dermatol*, 2013. Jan 21. doi: 10.1111/1346-8138.12079. PMID:23330912 [Epub ahead of print]
74. Hiroyasu S, Ozawa T, Kobayashi H, Ishii M, Aoyama Y, Kitajima Y, Hashimoto T, Jones JC, Tsuruta D. Bullous Pemphigoid IgG Induces BP180 Internalization via a Macropinocytic Pathway. *Am J Pathol*, 2013. Jan 18. doi:p11: S0002-9440(12)00895-4.

- 10.1016/j.ajpath.2012.11.029. PMID: 23337823 [Epub ahead of print]
75. Yamada T, Nakamura S, Demitsu T, Nakamura T, Iida E, Yoneda K, Fukuda S, Hashimoto T. Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis associated with B-cell lymphoma. *J Dermatol*, 2013. Jan 28. doi: 10.1111/1346-8138.12083. PMID:23356911 [Epub ahead of print]
76. Ohata C, Yasunaga M, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Hashimoto T. Nodular morphea (NM): report of a case of concurrent NM and morphea profunda associated with limited type systemic sclerosis, and overview and definition for NM. *Eur J Dermatol*, 2013 Feb 12. PMID: 23400240 [Epub ahead of print]
77. Aoi J, Makino K, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Inoue Y, Koga H, Hashimoto T, Ihn H. Case of paraneoplastic pemphigus with follicular lymphoma treated with rituximab. *J Dermatol*. 2013 Feb 11. doi: 10.1111/1346-8138.12095. PMID: 23398274 [Epub ahead of print]
78. Takegami Y, Makino T, Matsui K, Ueda C, Fukuda S, Hashimoto T, Shimizu T. Coexistence of antilaminin-332-type mucous membrane pemphigoid, lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis and Sjögren syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(2):194-6. doi: 10.1111/ced.12030. PMID: 23397948 [PubMed - in process]
79. Imamura K, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Mori T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Anaphylaxis caused by ingestion of jellyfish. *Eur J Dermatol*, in press.
80. Tsuruta D, Kanwar AJ, Vinay K, Fukuda S, Koga H, Dainichi T, Ohata C, Norito Ishii N Hashimoto T. Clinical and immunological characterization in 26 Indian pemphigus patients. *J Cutan Med Surg*, in press.
81. Numata S, Teye K, Tsuruta D, Sogame R, Ishii N, Koga H, Natsuaki Y, Tsuchisaka A, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Furumura M, Ohata C, Kawakami T, Schepens I, Borradori L, Hashimoto T. Anti-alpha-2-macroglobulin-like-1 Autoantibodies are Detected Frequently and may be Pathogenic in Paraneoplastic Pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2013 doi: 10.1038/jid.2013.65. PMID:23407400 [Epub ahead of print]4
82. Koga H, Ishii N, Dainichi T, Tsuruta D, Hamada T, Ohata C, Karashima T, Furumura M, Hashimoto T. An attempt to develop mouse model for anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 2013 Jan 24. doi:pil: S0923-1811(13)00003-0. 10.1016/j.jdermsci.2013.01.001. PMID:23410740 [Epub ahead of print].
83. Matsukura S, Takahashi K, Hirokado M, Ikezawa Y, Nakamura K, Fukuda S, Hashimoto T, Ikezawa Z, Aihara M, Kambara T: Recalcitrant pemphigus herpetiformis with high titer of immunoglobulin G antibody to desmoglein 1 and positive IgG antibody to desmocollin 3, elevating thymus and activation-regulated chemokine. *Int J Dermatol*, 2013 Feb 22. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05725.x.

- PMID:23432082 [Epub ahead of print]
84. Sato H, Triyama k, Yagi S, Takanari K, Takama H, Sawada M, Hashimoto T, Kamei Y: Surgical Correction of Microstomia in a Patient With Antilaminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid. *Ann Plast Surg* 2013. PMID:23486114[Epub ahead of print]
85. Ken Washio, Atsuko Nakamura, Shunpei Fukuda, Takashi Hashimoto, Tatsuya Horikawa: A Case of Lichen Planus Pemphigoides Successfully Treated with a Combination of Cyclosporine A and Prednisolone, 2013 Mar 20. doi:10.1159/000350285. *Case Rep Dermatol* 2013; 5:84-87
86. Tsuruta D, Piotr B, Hiroshi K, Chika O, Minao F, Takashi H: Bullous pemphigoid with prominent milium formation. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(1):36-39 Case report
87. Tsuruta D, Amrinder J. K, Keshavamurthy V, Shunpei F, Hiroshi K, Teruki D, Chika O, Norito I, and Takashi H. Clinical and Immunologic Characterization in 26 Indian Pemphigus Patients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* JCMS_2013_12097. 3d. 2013, inpress
88. Yoshimura K, Nakano S, Tsuruta D, Ohata C, Hashimoto T: Successful treatment with 308-nm monochromatic excimer light and subsequent tacrolimus 0.03% ointment in refractory plasma cell cheilitis. *Journal of Dermatology*. 2013;40:1-4. doi:10.1111/1346-8138.12152. Case Report, 2013
89. Ueda A, Ishii N, Temporin K, Yamazaki R, Murakami F, Fukuda S, Hamada T, Dainichi T, Kyoya M, Saito C, Matsunaga R, Kimura S, Kawakami T, Soma Y, Hashimoto T. IgA pemphigus with paraneoplastic pemphigus-like clinical features showing IgA antibodies to desmoglein 1/3 and desmocollin 3, and IgG and IgA antibodies to the basement membrane zone. *Clin Exp Dermatol*. 2013. doi: 10.1111/ced.12050. [Epub ahead of print] PMID:23517469
90. 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*. 2013. 168(4):879-81. doi: 10.1111/bjd.12019. Epub 2012 PMID: 22924466
91. 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.
92. 橋本 隆, 石井文人. Premune 抗 Dsg1 抗体 ELISA「コスミック」および Premune 抗 Dsg3 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.
93. 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.
94. 福田俊平, 名嘉眞武国, 辻 貴子, 桃崎直也, 濱田尚宏, 田中克己, 安元慎一郎, 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.
95. 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. 日本小児皮膚科学会雑誌 31(2) : 113-116, 2012.
96. 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 Visual Dermatol 11(6) : 600 - 604, 2012.
97. 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痤瘡の治療効果. 日本美容皮膚科学会雑誌 22 : 31 - 39, 2012.
98. 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.
99. 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.
100. 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口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.
101. 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.
102. 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.
103. 名嘉眞武国, 橋本 隆. 水疱症. Geriatric Medicine 50(7) : 825 - 830, 2012.
104. 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.
105. 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.
106. 福田俊平, 名嘉眞武国, 辻 貴子, 桃崎直也, 濱田尚宏, 田中克己, 安元慎一郎, 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 54(6) : 905 - 909, 2012.
107. 江口弘伸, 阿部俊文, 今村 豊, 檜垣浩一, 大島孝一, 橋川恵子, 橋本 隆. Helicobacter pylori 除菌により消退した Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue の1例. 皮膚臨床 54(4) : 559 - 563, 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. Hailey - 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關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. 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学会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-2日、福岡市)
3. 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学会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-22日、福岡市)
 4. Norito Ishii, Shunpei Fukuda, Kwesi Teye, Atsunari Tsuchisaka, Takahiro Hamada, Daisuke Tsuruta, Teruki Dainichi, Takashi Hashimoto. Newly developed enzyme-linked immunosorbent assays using eukaryotic recombinant proteins of desmocollins (Dsc) are highly sensitive and revealed Dsc2 and Dsc3 as autoantigens specific for paraneoplastic pemphigus. The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (May 9 - 12, Raleigh, North Carolina. USA)
 5. Yohei Natsuaki, Satoshi Nakamizo, Hideaki Tanizaki, Gyohei Egawa, Takashi Hashimoto, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. Clarification of the roles of cutaneous dendritic cell subsets in the elicitation phase of contact hypersensitivity response. The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (May 9 - 12, Raleigh, North Carolina. USA)
 6. Hiroshi Koga, Bungo Ohyama, Norito Ishii, Takahiro Hamada, Teruki Dainichi, Daisuke Tsuruta and Takashi Hashimoto. Studies using newly developed Dsg1/Dsg2 swapped molecules showed unique epitopes on Dsg1 in five Japanese cases of oral pemphigus foliaceus, possibly new disease entity, which showed oral mucosal lesion and reacted with Dsg1 but not Dsg3. The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (May 9 - 12, Raleigh, North Carolina. USA)
 7. Mitsuhiro Matsuda, Takahiro Hamada, Sachiko Sakaguchi, Norito Ishii, Minao Furumura, Takashi Hashimoto. Studies of a photosensitive form trichothiodystrophy case with fourth novel homozygous mutation in rare TTDA gene suggested a role of TTDA in development of atopic diathesis. The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (May 9 - 12, Raleigh, North Carolina. USA)
 8. Tsuchisaka A, Natsuaki Y, Kawakami T, Ihii N, Tsuruta D, Fujihara S, Hashimoto T.
 9. Epiplakin is the major autoantigen in paraneoplastic pemphigus and is related to bronchiolitis obliterans. The 2012 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting (May 9 - 12, Raleigh, North Carolina. USA)
 10. 猿田寛, 武藤一考, 吉村和弘, 井上義彦, 濱田尚宏, 古村南夫, 橋本 隆. シスプラチン、ドセタキセル併用療法が奏功した皮膚原発腺癌の一例. 第111回日本皮膚科学会総会 (2012年6月1-3日、京都市)
 11. 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. Hailey - Hailey 病 33 家系における臨床的特徴と

- ATP2C1 遺伝子変異の関連の検討. 第 111 回日本皮膚科学会総会 (2012 年 6 月 1 - 3 日、京都市)
12. 大園綾花、松田光弘、桃崎直也、島松一秀、今村理恵、大島孝一、鶴田大輔、橋本 隆. 非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に皮膚 T 細胞リンパ腫が合併した 1 例. 第 111 回日本皮膚科学会総会 (2012 年 6 月 1 - 3 日、京都市)
 13. 永田 寛、小野文武、今村和子、福田俊平、石井文人、古村南夫、楠原正洋、橋本 隆. ループス腎炎の加療中に生じた白癬性肉芽腫の 1 例. 第 111 回日本皮膚科学会総会 (2012 年 6 月 1 - 3 日、京都市)
 14. 永田 寛、小野文武、今村和子、福田俊平、上田明弘、石井文人、濱田尚宏、古村南夫、名嘉眞武国、橋本 隆. ステロイド長期内服中に併発した限局性白癬性肉芽腫の 1 症例. 第 111 回日本皮膚科学会総会 (2012 年 6 月 1 - 3 日、京都市)
 15. K. Yoshimura, N. Ishii, T. Hamada, T. Abe, F. Ono, K. Hashikawa, S. Fukuda, B. Ohyama, H. Koga, R. Sogame, T. Karashima, T. Nakama, T. Dainichi, D. Tsuruta, Clinical, histopathological and immunological profiles in 14 patients with drug - induced pemphigus studied in Kurume University. Hashimoto. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC) (June 13 - 15, Beijing, China)
 16. Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC) (June 13 - 15, Beijing, China)
 17. 丸田康夫、猿田 寛、井上義彦、大畑千佳、橋本 隆. 久留米大学皮膚科におけるメルケル細胞癌のまとめ. 第 28 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (2012 年 6 月 29 - 30 日、札幌市)
 18. 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 (2012 年 7 月 1 日、久留米市)
 19. 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 (2012 年 7 月 1 日、久留米市)
 20. 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 (2012 年 7 月 1 日、久留米市)
 21. 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. 第 76 回九州真菌懇話会 (2012 年 7 月 1 日、久留米市)
 22. 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. 第 76 回九州真菌懇話会 (2012 年 7 月 1 日、久留米市)
 23. 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)
 24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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 と支払い意志額調査(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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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. 日本皮膚科学会第 257 回岡山地方会 (2012 年 9 月 9 日、岡山市)
36. 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. 日本皮膚科学会第 362 回福岡地方会 (2012 年 9 月 17 日、北九州市)
37. 村田 将、澄川靖之、高橋 仁、松木真吾、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. 日本皮膚科学会第76回東部支部学術大会 (2012年9月29-30日、札幌市)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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・非定型的水疱性類天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第64回西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
42. 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. 日本皮膚科学会第64回西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
43. 谷 直実、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.
44. 後天性血友病を併発した水疱性類天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第64回西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
45. 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. 日本皮膚科学会第64回西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
46. 武藤一考、松田光弘、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ポーエン様丘疹症の検討. 日本皮膚科学会第64回西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
47. Mitsuhiro Matsuda, Takahiro Hamada, Norito Ishii, Kwesi Teye, Atsunari Tsuchisaka, Tadashi Karashima, Chika Ohata, Minao Furumura, Takashi Hashimoto. Global gene expression analysis of cultured keratinocytes from Hailey-Hailey disease. 第26回表皮細胞研究会 (2012年11月3日、長野市)
48. 福田俊平、楠原正洋、橋本 隆. 福岡県久留米市の中高一貫校における足白癬の疫学調査. 第56回医真菌学会学術集会 (2012年11月10-11日、東京都)
49. 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)
50. 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. ボ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)

51. Yohei Natsuaki, Gyohei Egawa, Satoshi Nakamizo, Hideaki Tanizaki, Takashi Hashimoto, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. Dermal dendritic cells initiate the elicitation phase of contact hypersensitivity via immunological synapse formation.
52. 第 41 回日本免疫学会学術集会 (2012 年 12 月 5 日、神戸市)
53. Ohata C, Koga H, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Furumura, Takashi Hashimoto. Molecular studies of six pemphigus vulgaris cases in remission stage showed paradoxical changes of high titer anti - desmoglein 3 antibodies. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
54. Mitsuhiro Matsuda, Takahiro Hamada, Norito Ishii, Sachiko Sakaguchi, Yoshinaka Murai, Chika Ohata, Minao Furumura, Eiichiro Tanaka, Takashi Hashimoto. Studies of cultured Hailey - Hailey disease keratinocytes revealed pathogenic role of the mutations and novel mechanism in Ca²⁺ homeostasis. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
55. Yohei Natsuaki, Gyohei Egawa, Satoshi Nakamizo, Hideaki Tanizaki, Takashi Hashimoto, Yoshiki Miyachi, Kenji Kabashima. Dermal dendritic cells initiate the elicitation phase of contact hypersensitivity via immunological synapse formation. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
56. Teye K, Ishii N, Koga H, Hamada T, Karashima T, Numata S, Ohata C, Furumura, M, Hashimoto T. Newly developed IgA ELISAs of eukaryotic recombinant proteins of desmocollins 1-3 are more sensitive and specific than baculoprotein ELISAs. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
57. Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. An attempt to identify antigen for IgA pemphigus accidentally showed the presence of transmembrane secretory component in keratinocytes. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
58. Fujihara M, Hamada T, Ono F, Tsuchisaka A, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners: Pilot study of remodeling in atopic dermatitis. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. (December 7 - 9, Okinawa)
59. Hayakawa T, Hirako Y, Kwesi T, Hamada T, Ishii N, Furumura M, Tsuruta D, Tateishi C, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Owaribe K, Hashimoto T. Isolation of mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related unique epitope(s) on human type VII collagen. The 37th Annual

Meeting of the Japanese Society for
Investigative Dermatology. (December 7 -
9, Okinawa)

- 17、東京都)

60. 丸田康夫、猿田 寛、井上義彦、名嘉眞武国、
大畑千佳、橋本 隆. 久留米大学皮膚科にお
いて過去 27 年間に経験した脈管肉腫 24 例.
第 36 回皮膚脈管膠原病研究会 (2013 年 1 月
25 日 - 26 日、吹田市)
61. 河野秀郎、猿田 寛、井上義彦、古村南夫、
大畑千佳、渡邊 浩、鈴木陽子、池田玲子、
大野秀明、大川原明子、宮崎義継、橋本 隆.
左下肢に広範な皮膚潰瘍を形成した原発性皮
膚クリプトコッカス症の 1 例. 第 76 回日本皮
膚科学会東京支部学術大会 (2013 年 2 月 16

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

7. 特許取得
なし

8. 実用新案登録
なし

9. その他
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）
平成 24 年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性疾患（中條 - 西村症候群）

研究報告：皮膚症状を主体とした遺伝性自己炎症疾患の解析

分担研究者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学皮膚科 講師
研究協力者：稲葉 豊 和歌山県立医科大学皮膚科 大学院生
李 洪錦 和歌山県立医科大学皮膚科 博士研究員
国本 佳代 和歌山県立医科大学皮膚科 助教
三木田直哉 和歌山県立医科大学皮膚科 助教
上中智香子 和歌山県立医科大学皮膚科（寄付講座） 講師
中谷 友美 和歌山県立医科大学皮膚科 研究補助員
中村 靖史 和歌山県立医科大学臨床検査医学 准教授
有馬 和彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学 助教
吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学 教授
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 准教授

研究要旨

本分担研究においては、中條—西村症候群（NNS）をはじめとする皮膚症状を主体とした遺伝性自己炎症疾患の病態解明と特異的治療法の開発のため、1) NNS が疑われるが臨床診断基準を満たさない和歌山の女兒と沖縄の男児について遺伝子検索を行い、*PSMB8* にそれぞれ c. 129T>C (A43A) と c. 145C>A (Q49K) 変異をヘテロに見出したが、後者は健常者にも見出されたことから、前者とともに非機能的な SNP と考えられた。一方、金澤と井田が管理する自己炎症疾患関連変異遺伝子登録サイトである INFEVERS の *PSMB8* 欄に、イタリアより CANDLE 症候群に関連する新たな変異として c. 220A>T (T74S) が登録された。2) *PSMB8* 変異の地域的偏在を確認する目的で、和歌山県立高等看護学院学生 49 名の遺伝子解析を行った結果、98 アリル中 1 アリルに c. 602G>T (G201V) を認めた。3) NNS 患者の HLA 発現を検討したところ、HLA-ABC の発現は問題ないが、HLA-DR は用いる抗体のエピトープによって発現が認められないことがあり、何らかの構造的変化の存在が想定される。4) 和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て、同意の得られた 1 成人例にアクテムラ（8mg/kg/m）を約半年間投与した。明らかな自覚症状の改善はないものの、食欲が増進し、冬期になって一度呼吸困難発作があったのみで、これまでのところ明らかな副作用もない。5) IgA 欠損を指摘されていたがその後難治性疣贅と汎血球減少を呈し、WHIM 症候群が疑われたものの診断がつかなかった 1 症例において、新規原発性免疫不全症・遺伝性自己炎症疾患を疑ってエクソーム解析を行い、*LIG4* の新規複合ヘテロ変異を見出した。