

- 橋本隆. 新生児に発症した線状 IgA 水疱症. 第 37 回日本小児皮膚科学会学術大会 (2013 年 7 月 14-15 日、東京都)
6. Takashi Hashimoto, Norito Ishii, Atsunari Tsuchisaka, Yohei Natsuaki, Teye Kwesi, Sanae Numata. New classification of autoimmune bullous diseases. *Takashi Hashimoto (Japan)* International preIID 2013 Satellite Meeting on Autoimmune Bullous Diseases (AIBD) (May 5-13, 2013. Lubeck)
  7. Takashi Hashimoto. Identification of autoantigens and development of modern serological diagnostics for various autoimmune blistering skin diseases (poster). 78<sup>th</sup> Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology Immunity & Tolerance (May 29-June 3, 2013. NY)
  8. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  9. 松田光弘、濱田尚宏、坂口幸子、石井文人、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水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子解析のまとめ. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  10. 小猿恒志、五木田麻里、田中康博、古賀浩嗣、橋本隆、堀川達弥. 西神戸医療センター多彩な皮膚粘膜症状を契機にリンパ腫が発見され、腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた 1 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  11. 安水真規子、鶴田大輔、石井正光、森田章介、福田あおい、古賀浩嗣、橋本隆. 抗 BP180 抗体と抗ラミニン 332 抗体を併せもつ粘膜類天疱瘡の 1 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  12. 布施恵理、松浦哲彦、村上富美子、栗村理恵、鶴田大輔、古賀浩嗣、橋本隆. 当院で経験した Lichen Planus Pemphigoides 症例の臨床的特徴と疾患関連因子の検討. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  13. 赤木有沙、加畑大輔、大西里佳、中島利栄子、太田深雪、立花隆夫、藤本徳毅、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  14. 原葉子、小林美和、中村元信、橋本隆. ステロイドハーフパルス後 DDS とメチルプレドニゾロン内服が著効した線状 IgA\_IgG 水疱症. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  15. 谷直実、濱田尚宏、永田寛、大畑千佳、古村南夫、名嘉眞武国、橋本隆. Self-healing Langerhans cell histiocytosis の 2 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  16. 金子玲子、橋本学、中村晃一郎、倉持朗、土田哲也、古賀浩嗣、橋本隆. 3 線状 IgA\_IgG 水疱性皮膚症の 2 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  17. 布施恵理、松浦哲彦、村上富美子、栗村理恵、鶴田大輔、古賀浩嗣、橋本隆. C3 dermatitis herpetiformis (仮称) の 1 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  18. 赤木有沙、加畑大輔、大西里佳、中島利栄子、太田深雪、立花隆夫、藤本徳毅、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 治療に難渋した後天性表皮水疱症の 1 例. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  19. 江口弘伸、田中亮多、大芦孝平、小俣渡、並川健二郎、堤田新、蔦幸治、橋本隆、山崎直也. 当科メラノーマにおける BRAF 変異の検討. 第 112 回 日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
  20. 橋本隆、濱田尚宏. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班. 平成 25 年度第 1 回総会 (2013 年 7 月 19 日、東京都)
  21. Krol Rafal、橋本隆. 久留米大学皮膚科において施行した Vorner 型掌蹠角化症の遺伝子判断. 第 28 回角化症研究会 (2013 年 7 月 27 日、東京都)
  22. Teye Kwesi、橋本隆. 久留米大学皮膚科において施行した尋常性魚鱗癬とアトピー性皮膚炎のフィラグリン遺伝子解析. 第 28 回角化症研究会 (2013 年 7 月 27 日、東京都)
  23. 橋本隆、沼田早苗. 久留米大学皮膚科において施行した常染色体劣性先天性魚鱗癬の遺伝子診断—7 つの原因遺伝子の検索について— 第 28 回角化症研究会 (2013 年 7 月 27 日、東京都)
  24. 武藤一考、猿田寛、永田寛、井上義彦、大畑千佳、森崎隆、日浦梓、大原國章、橋本

- 隆. セツキシマブが有効であった治療抵抗性有棘細胞癌の1例. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会(2013年8月9-10日、甲府市)
25. 丸田康夫、猿田寛、井上義彦、大畑千佳、名嘉真武国、橋本隆. 脈管肉腫13例の免疫組織化学的検討. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会(2013年8月9-10日、甲府市)
  26. Takashi Hashimoto. Identification of novel autoantigens and new classification in autoimmune bullous diseases. The 30-year Anniversary Symposium of Department of Dermatology, Gangnam Severance Hospital (Aug.30-Sep.1, 2013.Korea)
  27. 深井達夫、工藤裕佳子、本間由希子、石井智子、神谷由紀、平澤祐輔、池田志孝、松本健史、海老原伸行、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 血清学的に腫瘍随伴性天疱瘡と考えられた眼粘膜びらん病変のみ呈する1例. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会(2013年9月21-22日、埼玉市)
  28. 橋本隆. 自己免疫性水疱症: 基礎研究から診断へ、そして治療へ. 大阪水疱症カンファレンス(2013年10月3日、大阪)
  29. 大園綾花、十亀良介、古賀浩嗣、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 当科で検討した腫瘍随伴性天疱瘡のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  30. 谷直実、古賀浩嗣、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 当科で検討した妊娠性疱疹のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  31. 大畑千佳、古賀浩嗣、古村南夫、橋本隆. 過去18年間に経験した乾癬と自己免疫性水疱症の合併例のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  32. 土坂享成、夏秋洋平、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、川上民裕、鶴田大輔、Wenqing Wang、後藤瑞生、藤原作平、橋本隆. 腫瘍随伴性天疱瘡患者における抗エピブラキン特異自己抗体の検索. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  33. Teye Kwesi、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、沼田早苗、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. Usefulness of newly developed enzyme-linked immunosorbent assays using mammalian recombinant proteins of human desmocollin 1-3 for diagnosis of subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  34. 安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  35. 若松美智子、松倉節子、佐野遥、守田亜希子、中村和子、蒲原毅、高橋一夫、石井文人、橋本隆. 抗Dsg1抗体価が高値であり、抗Dsc1・2IgG抗体陽性を示した重要落葉状天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  36. 長田真一、東直行、小橋啓一、細根勝、朝山敏夫、近藤麻加、中村弘之、田中徹、古賀浩嗣、橋本隆、川名誠司. 多発性肺塞栓症、高カテコラミン血症を合併した腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  37. 深井達夫、工藤裕佳子、本間由希子、石井智子、神谷由紀、平澤祐輔、池田志孝、松本健史、海老原伸行、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 血清学的に腫瘍随伴性天疱瘡と考えられた眼粘膜びらん病変のみ呈する1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  38. 上尾大輔、市川弘城、濱田尚宏、石井文人、橋本隆、藤原作平. デスモコリン天疱瘡を合併したヘイリーヘイリー病の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  39. 市村知佳、陳怡如、高田裕子、石井健、峯村佐和子、石井文人、橋本隆、石河晃. 粘膜病変を主症状とした抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  40. 大歳晋平、松澤有希、末木博彦、古賀浩嗣、石井文人、Li Xiaoguang、Qian Hua、平子善章、橋本隆. 腎基底膜へのIgG沈着を伴う膜性腎症を伴発し、各種ラミニンサブユニットに対する自己抗体を認めた表皮下水疱症の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  41. 石井文人、安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議.(2013年11月8日、鹿児島市)
  42. 濱田尚宏、松田光弘、石井文人、橋本隆. ヘイリーヘイリー病におけるATP2C1遺伝子

- 解析と病態解明に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成 25 年度第 1 回班会議. (2013 年 11 月 8 日、鹿児島市)
43. 稲葉豊、中谷友美、金澤伸雄、古川福実、米田耕造、濱田尚宏、橋本隆. 本邦における先天性爪甲肥厚症:文献的考察と全国疫学調査のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成 25 年度第 1 回班会議 (2013 年 11 月 8 日、鹿児島市)
  44. 丸田康夫、福田俊平、阿部俊文、大畑千佳、橋本隆. 炎症性腸疾患に合併した granulomatous vasculitis の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013 年 11 月 9-10 日、鹿児島市)
  45. 高田紗奈美、若林正一郎、中野倫代、外川八英、神戸直智、松江弘之、古賀浩嗣、橋本隆. ミゾリビンパルス療法を施行した、TEN 様の臨床像を呈した線状 IgA/IgG 水疱性皮膚症の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会(2013 年 11 月 9-10 日、鹿児島市)
  46. 新居沙央里、猿田寛、今村太一、井上義彦、古村南夫、大畑千佳、森崎隆、橋本隆. ベムラフェニブが奏功した陰茎原発の悪性黒色腫の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013 年 11 月 9-10 日、鹿児島市)
  47. 谷直実、猿田寛、合原みち、丸田康夫、松田光弘、井上義彦、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 皮下型 Merkel 細胞癌の 2 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013 年 11 月 9-10 日、鹿児島市)
  48. 武藤一考、小野文武、石井文人、濱田尚宏、大畑千佳、安元慎一郎、橋本隆. 急性期带状疱疹における抗ヘルペス薬の開始時期と QOL スコアの評価. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013 年 11 月 9-10 日、鹿児島市)
  49. 松田光弘、小野文武、新居沙央里、棚橋佳世、大畑千佳、古村南夫、安元慎一郎、橋本隆. STI 重複感染を示した梅毒の 6 例. 第 26 回日本性感染症学会学術大会. (2013 年 11 月 16-17 日、岐阜市)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
平成 25 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：ヘイリーヘイリー病・ダリエ病

研究代表者：橋本 隆	久留米大学医学部皮膚科学講座	教授
共同研究者：古村南夫	久留米大学医学部皮膚科学教室	准教授
大畑千佳	久留米大学医学部皮膚科学教室	准教授
辛島正志	久留米大学医学部皮膚科学教室	講師
濱田尚宏	久留米大学医学部皮膚科学教室	講師
小野文武	久留米大学医学部皮膚科学教室	講師
松田光弘	久留米大学医学部皮膚科学教室	助教
沼田早苗	久留米大学医学部皮膚科学教室	特別研究員
Teye Kwesi	久留米大学医学部皮膚科学教室	特別研究員
Rafal Krol	久留米大学医学部皮膚科学教室	特別研究員

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病、以下 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。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。我々の研究室ではダイレクトシーケンシング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、平成 25 年度に追加収集した症例について、それらの臨床的重症度を検討すると共に *ATP2C1* 遺伝子検査を行った。5 例（新規 4 例を含む）において遺伝子変異を同定することができた。さらに、当研究室でこれまでに同定したもののうち、18 個の遺伝子変異を検討したところ、重篤な皮膚症状を呈する症例は早期停止コドンをもつ傾向がみられた。また、本症の基礎研究として、患者培養表皮細胞では細胞内カルシウム濃度や細胞接着に関わる分子である aquaporin-3 の発現が低下していることを示した。さらに、*ATP2C1* をノックダウンした HaCaT 細胞内のカルシウム濃度はコントロールより高かったが、ATP 刺激に対する反応性には変化がないことを示した。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」の理念に沿う医療のために有用と考えられる。また、本症はカルシウムポンプの異常で起こる疾患であるが、本研究は種々の遺伝子の相互作用により症状が引き起こされている可能性を示した。病態の詳細は未だ明らかではないが、これらの成果は細胞のカルシウム動態の解明や本症の新規治療法開発の可能性などを含み、学術的・国際的・社会的に重要な意義をもつと思われる。

A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病、以下 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。青年期に発症し、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。そこで本研究では、平成25年度に追加収集した6症例について、それらの臨床症状を検討すると共に *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。また、本症はカルシウムポンプの異常で起こる疾患であるが、病態については未だ明らかにされていない。本研究では患者培養表皮細胞や *ATP2C1* のノックダウン細胞を用いて、病因以外の遺伝子発現の様式や細胞内カルシウム濃度を調べた。

## B. 研究方法

### 1) *ATP2C1* 遺伝子検査

6名のHHD患者について検討した。遺伝子検査については末梢血からゲノムDNAを抽出し、PCR法と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。

### 2) 臨床的重症度の検討

当研究室でこれまでに遺伝子変異を同定したもののうち、20名の患者の皮疹の重症度を調べた。病変部10ヶ所に分けて、皮疹を4段階で評価し(0:なし、1:紅斑かつ/または色素沈着、2:乾燥傾向のあるびらん、3:湿潤したびらん)、最高30点となるようにスコア化した。それらと遺伝子変異の種類(早期停止コドンをきたす遺伝子変異群とそ

れ以外の遺伝子変異群)との関連を検討した。

### 3) 患者培養表皮角化細胞における遺伝子発現の変化の検討

異なる *ATP2C1* 遺伝子変異をもつ患者表皮角化細胞 (p.Pro307His、c.1308+1G>A、p.Gln504X) からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイ上で網羅的な遺伝子発現解析を行った。病態に深く関わると考えられた候補遺伝子について、real-time PCR法や免疫組織化学染色法を用いて遺伝子・タンパク質発現の変化を調べた。

### 4) *ATP2C1* ノックダウン HaCaT 細胞における細胞内カルシウム濃度の解析

RNAi法により *ATP2C1* をノックダウンしたHaCaT細胞を用いた。細胞内カルシウムを検出できるFluo-8試薬を細胞に投与し、蛍光プレートリーダーにより、ATP刺激後のカルシウム濃度変化を経時的に測定した。

#### (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) *ATP2C1* 遺伝子検査

HHD 6症例中5例に変異を検出した。そのうち4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・種類には多様性が認められた。1例では変異を検出することができなかった。

### 2) 臨床的重症度の検討

検討した18名の患者において、早期停止コドンを有する遺伝子変異群 (n=14) の重症度スコアは  $6.3 \pm 3.8$  であった。一方、それ以外の遺伝子変異群 (n=6) は  $3.5 \pm 2.4$  で両者に有意差はなかったが (P = 0.19)、重篤な皮膚症状を呈する症例では早期停止コドンを有する傾向がみられた。

### 3) 患者培養表皮角化細胞における aquaporin-3 遺伝子発現の検討

異なる *ATP2C1* 遺伝子変異をもつ患者培養表皮角化細胞 (p.Pro307His, c.1308+1G>A, p.Gln504X) の網羅的な遺伝子発現解析から、細胞内カルシウム濃度や細胞接着に関わる分子である aquaporin-3 の発現が低下していることが示された。real-time PCR 法や免疫組織化学染色法でも同様に遺伝子とタンパク質の発現は減少していた (図1)。

### 4) *ATP2C1* ノックダウン HaCaT 細胞における細胞内カルシウム濃度の解析

*ATP2C1* をノックダウンした HaCaT 細胞内のカルシウム濃度はコントロールより高かったが、ATP 刺激に対する反応性には変化がなかった。

## D. 考察

本研究では、平成25年度に収集したHHD 6症例について *ATP2C1* 遺伝子検査を行った。5症例において変異を検出し4個が新規のものであった。1例で変異を同定することはできなかったが、その理由として、現在我々が使用している遺伝子検査では、1) 遺伝子プロモータ領域の変異を検索できないこと、2) 比較的大きな遺伝子欠失を有する場合にそれを検出できないことなどが考えられた。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と臨床的重症度との相関は明らかにできなかったが、当研究室でこれまでに同定した18個の遺伝子変異を検討したところ、重篤な皮膚症状を呈する症例は早期停止コドンを有する傾向があった。HHD の発症には対立遺伝子の一方に *ATP2C1* 変異が起こり不活性化され、正常に機能する他方の対立

遺伝子により生成される SPCA1 が一定の量以下になると個体に症状が出現するという haploinsufficiency が関与していると考えられているが、早期停止コドンを有する症例が重症化しやすい機序に関してはさらなる検討が必要である。

HHD はカルシウムポンプの遺伝的異常により、細胞内カルシウム濃度が逸脱し発症するが、どのような機序で表皮細胞の棘融解と水疱・びらんなどを引き起こすのかは未だ不明である。そこで、異なる *ATP2C1* 遺伝子変異をもつ患者培養表皮角化細胞における網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、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異常に加えて、細胞内カルシウム濃度や細胞接着に関わる分子である aquaporin-3 の発現が低下していることが明らかとなった。Real-time PCR 法や免疫組織化学染色法においても、その遺伝子とタンパク質の発現が減少しており、HHD では細胞内カルシウム濃度異常に引き続いて aquaporin-3 発現の変化が起こり、細胞接着や角化異常を引き起こす可能性が示唆された。今後、病態との関わりをより詳細に明らかにするためにさらなる検討が必要と考えられる。

また、*ATP2C1* をノックダウンした HaCaT 細胞内のカルシウム濃度はコントロールより高かったが、ATP 刺激に対する反応性には変化がなかった。今回使用した HaCaT 細胞は、HHD の表皮角化細胞に類似した動態を示す可能性がある。今後、HHD 培養表皮角化細胞における細胞内カルシウム濃度を評価して HaCaT 細胞との異同を確認する必要があるが、*ATP2C1* ノックダウン HaCaT 細胞を用いて HHD の病態を明らかにする追加研究を行うことができるかもしれない。

今後は本症の病態形成機序を詳細な生化学的・分子生物学的検討で明らかにする予定である。この研究はカルシウムポンプ遺伝子異常による疾患研究のプロトタイプとなると考えられる。さらに、

本研究では希少疾患である HHD とダリエ病を約 50 例収集し遺伝子診断システムを完全に確立し、病態に関する基礎研究も順調に進めることができた。その成果は国内外で評価され、本症の遺伝子検査依頼が寄せられている。検査結果は患者に正確な診断をもたらし、症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にすることができる。さらに、本成果をもとに新規治療法の開発が進めば、患者の健康・医療・福祉向上にも寄与できると思われる。

## E. 結論

本症はカルシウムポンプの異常で起こる疾患であるが、種々の遺伝子変異により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。病態の詳細は未だ明らかにされていないが、当研究室の遺伝性皮膚疾患研究に対する豊富な経験と他施設との連携をもとに、今後も本研究を継続していく。将来に予測される成果は、細胞のカルシウム動態の解明や本症の新規治療法開発などを含み、学術的・国際的・社会的に重要な意義をもつと考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表 (平成 25 年度)

### 論文発表

1. 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* 40(4):285-286, 2013.
2. 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*, 2013. Jun 24. [Epub ahead of print]
3. 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* 168(1):224-226, 2013.
4. 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* 40(1):61-62, 2013.
5. 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* 26(2):197-200, 2013.
6. 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* 22(2):83-87, 2013.
7. 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* 40(4):283-285, 2013.
8. 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* 182(3):828-840, 2013.
9. Imamura K, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Mori T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Anaphylaxis caused by ingestion of jellyfish. *Eur J Dermatol*, 2013. Jun 24. [Epub ahead of print]
10. 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.
11. Kim J, Teye K, Koga H, Yeoh SC, Wakefield D, Hashimoto T, Murrell DF: Successful single-cycle rituximab treatment in a patient with pemphigus vulgaris and squamous cell carcinoma of the tongue and IgG antibodies to desmocollins. *J Am Acad Dermatol* 69(1):e26-27, 2013.
12. 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 gamma1 pemphigoid. *J Dermatol Sci* 70(2):108-115, 2013.
13. 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* 17(3):293-306, 2013.
14. Miyashima S, Honda M, Hashimoto K, Tatematsu K, Hashimoto T, Sato-Nara K, Okada K, Nakajima K. A comprehensive expression analysis of the Arabidopsis MICRORNA165/6 gene family during embryogenesis reveals a conserved role in meristem specification and a non-cell-autonomous function. *Plant Cell Physiol.* 54(3):375-84, 2013
  15. 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* 68(3):e89-95, 2013.
  16. 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* 23(1):109-110, 2013.
  17. 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 antilaminin-gamma1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 168(6):1367-1369, 2013.
  18. 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* 23(1):107-109, 2013.
  19. 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. [Epub ahead of print]
  20. 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* 93(1):114-115, 2013.
  21. 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* 40(1):55-56, 2013.
  22. 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* 133(7):1785-1793, 2013.
  23. Ohata C, Higashi Y, Yamagami J, Koga H, Ishii N, Kanekura T, Furumura M, Hashimoto T: Coexistence of Pemphigus Herpetiformis With IgG Antibodies to Desmocollin 1 and Pemphigoid With IgG Antibodies to BP180 C-Terminal Domain and Laminin gamma2. *JAMA Dermatol* 149(4):502-504, 2013.
  24. 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):879-881, 2013.
  25. Ohata C, Saiki M, Koga H, Ono F, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Discoid lupus erythematosus with the presence of a lupus band in the hair follicle basement membrane zone and IgA anti-BP230 autoantibodies. *Eur J Dermatol*, 2013. Jun 19. [Epub ahead of print]
  26. 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* 23(1):87-93, 2013.
  27. Ono S, Tanioka M, Tanizaki H, Fujisawa A, Koga H, Hashimoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Miyachi Y: Concurrence of autoantibodies to bullous pemphigoid antigens and desmoglein 3: analysis of pathogenic and nonpathogenic antibodies. *Br J Dermatol*



- 168(6):1357-1360, 2013.
28. 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.
  29. Poot AM, Diercks GF, Kramer D, Schepens I, Klunder G, Hashimoto T, Borradori L, Jonkman MF, Pas HH: Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 169(5):1016-1024, 2013.
  30. Sato H, Toriyama 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. *Annals of plastic surgery*, 2013. Mar 12. [Epub ahead of print]
  31. 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* 168(3):647-655, 2013.
  32. 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.
  33. 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* 40(2):142-144, 2013.
  34. Waki T, Miyashima S, Nakanishi M, Ikeda Y, Hashimoto T, Nakajima K.. A GAL4-based targeted activation tagging system in *Arabidopsis thaliana*.. *Plant J*. 73(3):357-67. 2013
  35. 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 Sjogren syndrome. *Clin Exp Dermatol* 38(2):194-196, 2013.
  36. Tashima S, Konishi K, Koga H, Hashimoto T: A case of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis with circulating IgA antibodies to the NC16a domain of BP180. *Int J Dermatol*, 2013. Jul 8. doi: 10.1111/ijd.12047. [Epub ahead of print]
  37. Tsuruta D, Brzezinski P, Koga H, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Bullous pemphigoid with prominent milium formation. *Acta Dermatovenerol Croat* 21(1):35-38, 2013.
  38. Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, Ishii N, Hashimoto T: Molecular diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Methods Mol Biol* 961:17-32, 2013.
  39. 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* 23(1):117, 2013.
  40. Ueda A, Ishii N, Tempurin 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* 38(4):370-373, 2013.
  41. Ueda A, Ishii N, Teye K, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Tsuruta D, Kamioka N, Mitsui K, Hosaka H, Soh I, Nakada T, Hashimoto T: Unique herpetiform bullous dermatosis with IgG antibodies to desmocollins 1/3 and LAD-1. *British Journal of Dermatology* 169(3):719-721, 2013.
  42. 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* 40(4):280-281, 2013.
  43. 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 40(1):63-64, 2013.
44. Washio K, Nakamura A, Fukuda S, Hashimoto T, Horikawa T: A case of lichen planus pemphigoides successfully treated with a combination of cyclosporine a and prednisolone. *Case reports in dermatology* 5(1):84-87, 2013.
  45. 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* 168(3):634-638, 2013.
  46. 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* 40(4):286-288, 2013.
  47. Yashiro M, Nakano T, Taniguchi T, Katsuoka K, Tadera N, Miyazaki K, Teye K, Koga H, Hashimoto T: IgA Paraneoplastic Pemphigus in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma with Antibodies to Desmocollin 1, Type VII Collagen and Laminin 332. *Acta Derm Venereol*, 2013. Jul 4. doi: 10.2340/00015555-1660. [Epub ahead of print]
  48. 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. *J Dermatol* 40(6):471-474, 2013.
  49. Tani N, Ogoshi M, Kawakubo C, Tajima S, Hamada T, Ishii N, Furumura M, Tsuruta D, Ohata C, Hashimoto T: Case of relapsing polychondritis showing elevation of anti-type II collagen antibody titer. *J Dermatol* 40(9):767-768, 2013.
  50. Yoshida Y, Tsuruta D, Nagata H, Ishii N, Nakama T, Yomoda M, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T: Second reported case of unilateral angiokeratoma of the vulva. *J Dermatol* 40(9):763-764, 2013.
  51. Li X, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Potential mesenchymal stem cell therapy for skin diseases. *Exp Dermatol* 22(8):515-516, 2013.
  52. Saruta H, Ishii N, Teye K, Ono F, Ohyama B, Koga H, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Two cases of pemphigus vegetans with IgG anti-desmocollin 3 antibodies. *JAMA Dermatol* 149(10):1209-1213, 2013.
  53. Kawano H, Ohata C, Ono F, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Edema and ulcers on the legs and dilated abdominal veins caused by thromboembolism of inferior vena cava in a patient with protein C deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79(5):725, 2013.
  54. Yoneda K, Demitsu T, Kakurai M, Narita T, Nakai K, Kubota Y, Ishii N, Hashimoto T: Detection of Apoptotic Keratinocytes in a Case of Bullous Pemphigoid Developed after Graft-versus-host Disease. *Acta Derm Venereol*, 2013. Aug 8. doi: 10.2340/00015555-1676. [Epub ahead of print]
  55. Kato K, Moriyama Y, Saito H, Koga H, Hashimoto T: A Case of Mucous Membrane Pemphigoid Involving the Trachea and Bronchus with Autoantibodies to beta3 Subunit of Laminin-332. *Acta Derm Venereol*, 2013. Aug 27. doi: 10.2340/00015555-1659. [Epub ahead of print]
  56. Nishimura R, Fujimoto N, Kito K, Uchiyama K, Koga H, Hodohara K, Hashimoto T, Fujiyama Y, Tanaka T: Refractory mucous membrane pemphigoid which developed after allogeneic stem cell transplantation and was successfully treated with rituximab. *Eur J Dermatol* 23(4):562-564, 2013.
  57. Fukuda S, Li X, Momosaki N, Hamada T, Nakama T, Yasumoto S, Awazawa R, Uezato H, Hashimoto T: Detection of human papilloma virus type 60 in a case of ridged wart. *Eur J Dermatol* 23(4):558-559, 2013.
  58. Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T: Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol*, 2013. Sep 4. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5691. [Epub ahead of print]
  59. Numata S, Hamada T, Teye K, Matsuda M, Ishii N, Karashima T, Kabashima K, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T: Complete Maternal Isodisomy of Chromosome 5 in a Japanese Patient with Netherton Syndrome. *J Invest Dermatol*, 2013. Sep 16. doi: 10.1038/jid.2013.398. [Epub ahead of print]
  60. Tsuruta D, Kanwar AJ, Vinay K, Fukuda S,

- Koga H, Dainichi T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunologic characterization in 26 Indian pemphigus patients. *J Cutan Med Surg* 17(5):321-331, 2013.
61. Garcia-Martin P, Fraga J, Hashimoto T, Garcia-Diez A: Brunsting-perry type cicatricial pemphigoid with IgG autoantibodies to LAD-1. *Br J Dermatol*, 2013. Oct 11. doi: 10.1111/bjd.12677. [Epub ahead of print]
  62. Gohara M, Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Sano A, Iwata Y, Hashimoto T, Matsunaga K: Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol [4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol], a skin-lightening agent in cosmetics. *Contact dermatitis* 69(5):319-320, 2013.
  63. Sakaguchi M, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Development of acquired idiopathic generalized anhidrosis in a case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eur J Dermatol*, 2013. Oct 14. [Epub ahead of print]
  64. Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther*, 2013. Sep 17. doi: 10.1111/dth.12094. [Epub ahead of print]
  65. Ohata C, Fukuda S, Ishii N, Koga H, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T: Refractory anti-laminin gamma1 pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated by double-filtration plasmapheresis. *Eur J Dermatol*, 2013. Sep 17. doi: 10.1111/dth.12094. [Epub ahead of print]
  66. Kawakami T, Koga H, Saruta H, Ueda A, Inoue Y, Soma Y, Ishii N, Hashimoto T: Four mild but refractory cases of pemphigus foliaceus successfully treated with intravenous immunoglobulin. *J Dermatol*, 2013. Oct 16. doi: 10.1111/1346-8138.12280. [Epub ahead of print]
  67. Saruta H, Tsuruta D, Hashikawa K, Ohyama B, Ishii N, Furumura M, Ohata C, Yasumoto S, Ohshima K, Hashimoto T: Old-aged case of indolent grade III lymphomatoid granulomatosis successfully treated only with oral prednisolone. *J Dermatol*, 2013. Oct 16. doi: 10.1111/1346-8138.12261. [Epub ahead of print]
  68. Tanaka N, Ohata C, Ishii N, Imamura K, Ueda A, Furumura M, Yasumoto S, Kawakami T, Tsuruta D, Hashimoto T: Comparative study for the effect of photodynamic therapy, imiquimod immunotherapy and combination of both therapies on 40 lesions of actinic keratosis in Japanese patients. *J Dermatol*, 2013. Oct 22. doi: 10.1111/1346-8138.12310. [Epub ahead of print]
  69. Kamata M, Fujita H, Hamanaka T, Takahashi K, Koga H, Hashimoto T, Sato S: Anti-Laminin gamma1 Pemphigoid Accompanied by Autoantibodies to Laminin alpha3 and gamma2 Subunits of Laminin-332. *JAMA Dermatol*, 2013. Oct 23. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5358. [Epub ahead of print]
  70. Kitagawa C, Nakajima K, Aoyama Y, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, Tsuruta D, Hashimoto T, Sano S: A Typical Case of Paraneoplastic Pemphigus Without Detection of Malignancy: Effectiveness of Plasma Exchange. *Acta Derm Venereol*, 2013. Oct 25. doi: 10.2340/00015555-1742. [Epub ahead of print]
  71. Ohzono A, Tsuruta D, Hashikawa K, Yoshida Y, Arakawa M, Maeyama Y, Nakama T, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T: Three cases of pseudolymphoma successfully treated with amoxicillin. *Eur J Dermatol*, 2013. Oct 10. [Epub ahead of print]
  72. Krol RP, Yasukochi A, Hashimoto T: Towards understanding mechanisms of autoimmune bullous skin diseases. *N Am J Med Sci* 5(10):609-610, 2013.
  73. Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, Payne AS, Sitaru C: Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions. *Current molecular medicine*, 2013. Oct 27. [Epub ahead of print]
  74. Kanwar AJ, Vinay K, Parmar NV, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus with coexisting bullous pemphigoid, successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol* 2013, in press.
  75. Iijima S, Hamada T, Kanzaki M, Ohata C, Hashimoto T: Sibling cases of Hailey-Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course. *JAMA Dermatol* 2013, in press
  76. Kanwar AJ, Vinay K, Saikia UN, Koga H, Teye K, Tsuruta D, Hashimoto T: The first reported Indian case of IgG/IgA pemphigus reactive with desmoglein 1

- with additional undetermined reactivity with epidermal basement membrane zone. Indian J of Dermatol Venerol Leprol 2013, in press
77. Fumimori T, Tsuruta D, Kawakami T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: The effect of monochromatic excimer light on palmoplantar pustulosis: A clinical study performed in a private clinic by a dermatological specialist. J Dermatol 2013, in press
  78. Saruta H, Ono F, Hamada T, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Multiple unilocular epidermal cysts presented as a single lesion on the toe web. J Dermatol 2013, in press
  79. Dermitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T: Detection of autoantibodies to precursor proteins of desmogleins in sera of a patient with Bowen carcinoma. Acta Derm Venereol 2013, in press
  80. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T, Hashimoto T: Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. Eur J Dermatol 2013, in press
  81. Jinbu Y, Kashiwazaki A, Munemasa N, Ozawa M, Kusama M, Ishii N, Ohyama B, Ohata C, Hashimoto T: Oral lesions of a patient with antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 2013, in press
  82. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ishii N, Ono F, Ueda A, Abe T, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T: Morphological changes of the hair roots in alopecia areata: a scanning electron microscopic study. J Dermatol 2013, in press
  83. Florea F, Bernards C, Caproni M, Kleindienst J, Hashimoto T, Koch M, Sitaru C: *Ex vivo* pathogenicity of anti-laminin  $\gamma 1$  autoantibodies. Am J Pathol 2013, in press
  84. Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T: A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the  $\alpha 3$  subunit of laminin-332. Br J Dermatol 2013, in press
  85. España A, Koga H, Suárez-Fernández R, Ohata C, Ishii N, Irrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T: Antibodies to amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. Eur J Dermatol 2013, in press
  86. Muro Y, Sugiura K, Shiraki A, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Detection of autoantibodies to periplakin and envoplakin in paraneoplastic pemphigus but not idiopathic pulmonary fibrosis using full-length recombinant proteins. Clin Chim Acta 2013, in press
  87. 澤城晴名、白田阿美子、金岡美和、中村和子、橋本隆、高橋一夫、相原道子: 抗 VII 型コラーゲン抗体価の経時的測定が有用であった後天性表皮水疱症の 1 例. 西日本皮膚科 75(5):409-414, 2013.
  88. 合原みち、石井文人、大畑千佳、橋本隆: 5 年間の観察中、腫瘍随伴性天疱瘡から尋常性天疱瘡に移行した例. Visual Dermatology 12(10):1072-1073, 2013.
  89. 大塚明奈、石井文人、小野文武、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆: 14 年間の観察中、落葉状天疱瘡に水疱性類天疱瘡を合併した例. Visual Dermatology 12(10):1069-1071, 2013.
  90. 大泉亜美、春名邦隆、根本治、木村有太子、濱田尚宏、橋本隆、須賀康: 二次感染により紅皮症化した Darier 病の 1 例. 皮膚科の臨床 55(9):1091-1095, 2013.
  91. 六戸大樹、赤坂英二郎、北村英夫、原田研、古賀浩嗣、橋本隆: 後腹膜腔原発 B 細胞リンパ腫を伴った腫瘍随伴性天疱瘡. 皮膚病診療 35(9):889-892, 2013.
  92. 三宅美帆、竹内明子、前田進太郎、西島千博、稲沖真、古賀浩嗣、橋本隆: コルヒチンが奏効した表皮下水疱症の 1 例. 皮膚科の臨床 55(7):849-853, 2013.
  93. 山本真由美、加納宏行、清島真理子、濱田尚宏、橋本隆: エトレチナートが有効であった Hailey-Hailey 病. 皮膚科の臨床 55(7):845-847, 2013.
  94. 武藤真悠子、松岡摩耶、松浦哲彦、中野敦子、土井里沙子、竹内そら、堤祐子、三井浩、川上民裕、相馬良直、小川考平、古賀浩嗣、橋本隆: 口腔内病変が難治であった腫瘍随伴性天疱瘡と水疱性類天疱瘡の合併例. 皮膚科の臨

- 床 55(7):829-832, 2013.
95. 五木田麻里、高橋阿起子、仲田かおり、堀川達弥、田中康博、高蓋寿朗、井上友介、古賀浩嗣、橋本隆: BP180 の NC16a 部位と C 末端部位に対する IgG 抗体も検出された腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床 55(7):823-828, 2013.
  96. 山下紘子、栃木美寿紀、松浦大輔、福田恭子、鈴木寛丈、橋本隆、落合豊子: ジアフェニルスルホンが奏効した線状 IgA 水疱性皮膚症 (Lamina Lucida 型). 皮膚科の臨床 55(7):819-822, 2013.
  97. 扇谷咲子、込山悦子、福田理永、池田志孝、大山文悟、橋本隆: 線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例. 皮膚科の臨床 55(5):666-667, 2013.
  98. 武藤真悠子、松岡摩耶、松浦哲彦、中野敦子、土井里沙子、竹内そら、堤祐子、三井浩、川上民裕、相馬良直、小川考平、古賀浩嗣、橋本隆: 口腔内病変が難治であった腫瘍随伴性天疱瘡と水疱性類天疱瘡の合併例. 皮膚科の臨床 55(7):807-808, 2013.
  99. 飯川まどか、室井栄治、石井千寸、持田耕介、瀬戸山充、黒川基樹、Schmidt Enno, Zillikens Detlef、福田俊平、橋本隆: 皮膚型結節性多発動脈炎に合併した抗ラミニン $\gamma$ 1 類天疱瘡の 1 例. 西日本皮膚科 75(1):7-10, 2013.
  100. 十亀良介、石井文人、古賀浩嗣、平子善章、橋本隆: 眼型粘膜類天疱瘡. Visual Dermatology 12(2):168-169, 2013.
  101. 石田修一、日野頼真、廣田理映、高村直子、千葉由幸、堀内義仁、福田俊平、橋本隆: 尋常性乾癬に水疱性類天疱瘡を合併した 1 例. 臨床皮膚科 67(3):209-213, 2013.

#### 学会発表

1. 李小光、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. Hemidesmosome-rich fraction を基質とする免疫プロット法を用いた自己免疫性水疱症の抗原検索の検討. 第 20 回分子皮膚科学フォーラム. (2013 年 4 月 12-13 日、東京都)
2. 土坂享成、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. IgA 自己免疫性水疱症の新規自己抗原同定. 第 20 回分子皮膚科学フォーラム. (2013 年 4 月 12-13 日、東京都)
3. 井上義彦、丸田康夫、猿田寛、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 下眼瞼の悪性黒色腫切除の全層欠損再建後に内反と下垂を生じた 1 例. 第 28 回日本皮膚外科学会総会・学術集会 (2013 年 7 月 13-14 日、大津市)
4. 武藤一考、石井文人、小野文武、大畑千佳、古村南夫、西江温子、橋本隆. 乳児に発症した水疱性類天疱瘡の 1 例. 第 37 回日本小児皮膚科学会学術大会 (2013 年 7 月 14-15 日、東京都)
5. 金澤伸雄、古川福実、島友子、古賀浩嗣、橋本隆. 新生児に発症した線状 IgA 水疱症. 第 37 回日本小児皮膚科学会学術大会 (2013 年 7 月 14-15 日、東京都)
6. Takashi Hashimoto, Norito Ishii, Atsunari Tsuchisaka, Yohei Natsuaki, Teye Kwesi, Sanae Numata. New classification of autoimmune bullous diseases. *Takashi Hashimoto (Japan)* International preIID 2013 Satellite Meeting on Autoimmune Bullous Diseases (AIBD) (May5-13, 2013. Lubeck)
7. Takashi Hashimoto. Identification of autoantigens and development of modern serological diagnostics for various autoimmune blistering skin diseases (poster). 78<sup>th</sup> Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology Immunity & Tolerance (May 29-June 3, 2013.NY)
8. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討. 第 112 回日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
9. 松田光弘、濱田尚宏、坂口幸子、石井文人、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水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子解析のまとめ. 第 112 回日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
10. 小猿恒志、五木田麻里、田中康博、古賀浩嗣、橋本隆、堀川達弥. 西神戸医療センター多彩な皮膚粘膜症状を契機にリンパ腫が発見され、腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた 1 例. 第 112 回日本皮膚科学会総会 (2013 年 6 月 14-16 日、横浜市)
11. 安水真規子、鶴田大輔、石井正光、森

- 田章介、福田あおい、古賀浩嗣、橋本隆. 抗BP180抗体と抗ラミニン332抗体を併せもつ粘膜類天疱瘡の1例. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
12. 布施恵理、松浦哲彦、村上富美子、栗村理恵、鶴田大輔、古賀浩嗣、橋本隆. 当院で経験したLichen Planus Pemphigoides 症例の臨床的特徴と疾患関連因子の検討. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  13. 赤木有沙、加畑大輔、大西里佳、中島利栄子、太田深雪、立花隆夫、藤本徳毅、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  14. 原葉子、小林美和、中村元信、橋本隆. ステロイドハーブパルス後DDSとメチルプレドニゾロン内服が著効した線状IgA\_IgG水疱症. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  15. 谷直実、濱田尚宏、永田寛、大畑千佳、古村南夫、名嘉真武国、橋本隆. Self-healing Langerhans cell histiocytosis の2例. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  16. 金子玲子、橋本学、中村晃一郎、倉持朗、土田哲也、古賀浩嗣、橋本隆. 3線状IgA\_IgG水疱性皮膚症の2例. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  17. 布施恵理、松浦哲彦、村上富美子、栗村理恵、鶴田大輔、古賀浩嗣、橋本隆. C3 dermatitis herpetiformis (仮称) の1例. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  18. 赤木有沙、加畑大輔、大西里佳、中島利栄子、太田深雪、立花隆夫、藤本徳毅、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 治療に難渋した後天性表皮水疱症の1例. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  19. 江口弘伸、田中亮多、大芦孝平、小俣渡、並川健二郎、堤田新、蔦幸治、橋本隆、山崎直也. 当科メラノーマにおけるBRAF変異の検討. 第112回日本皮膚科学会総会 (2013年6月14-16日、横浜市)
  20. 橋本隆、濱田尚宏. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班. 平成25年度第1回総会 (2013年7月19日、東京都)
  21. Krol Rafal、橋本隆. 久留米大学皮膚科において施行したVorner型掌蹠角化症の遺伝子判断. 第28回角化症研究会 (2013年7月27日、東京都)
  22. Teye Kwesi、橋本隆. 久留米大学皮膚科において施行した尋常性魚鱗癬とアトピー性皮膚炎のフィラグリン遺伝子解析. 第28回角化症研究会 (2013年7月27日、東京都)
  23. 橋本隆、沼田早苗. 久留米大学皮膚科において施行した常染色体劣性先天性魚鱗癬の遺伝子診断-7つの原因遺伝子の検索について- 第28回角化症研究会 (2013年7月27日、東京都)
  24. 武藤一考、猿田寛、永田寛、井上義彦、大畑千佳、森崎隆、日浦梓、大原國章、橋本隆. セツキシマブが有効であった治療抵抗性有棘細胞癌の1例. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (2013年8月9-10日、甲府市)
  25. 丸田康夫、猿田寛、井上義彦、大畑千佳、名嘉真武国、橋本隆. 脈管肉腫13例の免疫組織化学的検討. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (2013年8月9-10日、甲府市)
  26. Takashi Hashimoto. Identification of novel autoantigens and new classification in autoimmune bullous diseases. The 30-year Anniversary Symposium of Department of Dermatology, Gangnam Severance Hospital (Aug.30-Sep.1, 2013.Korea)
  27. 深井達夫、工藤裕佳子、本間由希子、石井智子、神谷由紀、平澤祐輔、池田志孝、松本健史、海老原伸行、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 血清学的に腫瘍随伴性天疱瘡と考えられた眼粘膜びらん病変のみ呈する1例. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2013年9月21-22日、埼玉市)
  28. 橋本隆. 自己免疫性水疱症: 基礎研究から診断へ、そして治療へ. 大阪水疱症カンファレンス (2013年10月3日、大阪)
  29. 大園綾花、十亀良介、古賀浩嗣、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 当

- 科で検討した腫瘍随伴性天疱瘡のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
30. 谷直実、古賀浩嗣、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 当科で検討した妊娠性疱疹のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  31. 大畑千佳、古賀浩嗣、古村南夫、橋本隆. 過去18年間に経験した乾癬と自己免疫性水疱症の合併例のまとめ. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  32. 土坂享成、夏秋洋平、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、川上民裕、鶴田大輔、Wenqing Wang、後藤瑞生、藤原作平、橋本隆. 腫瘍随伴性天疱瘡患者における抗エピプラキン特異自己抗体の検索. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  33. Teye Kwesi、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、沼田早苗、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. Usefulness of newly developed enzyme-linked immunosorbent assays using mammalian recombinant proteins of human desmocollin 1-3 for diagnosis of subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  34. 安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  35. 若松美智子、松倉節子、佐野遥、守田亜希子、中村和子、蒲原毅、高橋一夫、石井文人、橋本隆. 抗Dsg1抗体価が高値であり、抗Dsc1・2IgG抗体陽性を示した重要落葉状天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  36. 長田真一、東直行、小橋啓一、細根勝、朝山敏夫、近藤麻加、中村弘之、田中徹、古賀浩嗣、橋本隆、川名誠司. 多発性肺塞栓症、高カテコラミン血症を合併した腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  37. 深井達夫、工藤裕佳子、本間由希子、石井智子、神谷由紀、平澤祐輔、池田志孝、松本健史、海老原伸行、古賀浩嗣、石井文人、橋本隆. 血清学的に腫瘍随伴性天疱瘡と考えられた眼粘膜びらん病変のみ呈する1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  38. 上尾大輔、市川弘城、濱田尚宏、石井文人、橋本隆、藤原作平. デスモコリン天疱瘡を合併したヘイリーヘイリー病の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  39. 市村知佳、陳怡如、高田裕子、石井健、峯村佐和子、石井文人、橋本隆、石河晃. 粘膜病変を主症状とした抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  40. 大歳晋平、松澤有希、末木博彦、古賀浩嗣、石井文人、Li Xiaoguang、Qian Hua、平子善章、橋本隆. 腎基底膜へのIgG沈着を伴う膜性腎症を伴発し、各種ラミニンサブユニットに対する自己抗体を認めた表皮下水疱症の1例. 第35回水疱症研究会(2013年10月19-20日、大分市)
  41. 石井文人、安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議.(2013年11月8日、鹿児島市)
  42. 濱田尚宏、松田光弘、石井文人、橋本隆. ヘイリーヘイリー病におけるATP2C1遺伝子解析と病態解明に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議.(2013年11月8日、鹿児島市)
  43. 稲葉豊、中谷友美、金澤伸雄、古川福実、米田耕造、濱田尚宏、橋本隆. 本邦における先天性爪甲肥厚症:文献的考察と全国疫学調査のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議.

- 議 (2013年11月8日、鹿児島市)
44. 丸田康夫、福田俊平、阿部俊文、大畑千佳、橋本隆. 炎症性腸疾患に合併した granulomatous vasculitis の1例. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)
  45. 高田紗奈美、若林正一郎、中野倫代、外川八英、神戸直智、松江弘之、古賀浩嗣、橋本隆. ミゾリビンパルス療法を施行した、TEN様の臨床像を呈した線状 IgA/IgG 水疱性皮膚症の1例. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)
  46. 新居沙央里、猿田寛、今村太一、井上義彦、古村南夫、大畑千佳、森崎隆、橋本隆. ヘムラフェニブが奏功した陰茎原発の悪性黒色腫の1例. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)
  47. 谷直実、猿田寛、合原みち、丸田康夫、松田光弘、井上義彦、石井文人、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. 皮下型 Merkel 細胞癌の2例. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)
  48. 武藤一考、小野文武、石井文人、濱田尚宏、大畑千佳、安元慎一郎、橋本隆. 急性期帯状疱疹における抗ヘルペス薬の開始時期と QOL スコアの評価. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)
  49. 松田光弘、小野文武、新居沙央里、棚橋佳世、大畑千佳、古村南夫、安元慎一郎、橋本隆. STI 重複感染を示した梅毒の6例. 第26回日本性感染症学会学術大会. (2013年11月16-17日、岐阜市)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)  
なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
平成 25 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：皮膚症状を主体とした遺伝性自己炎症疾患の解析

研究分担者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師  
研究協力者：稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生  
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教  
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教  
上中智香子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科（寄付講座）講師  
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員  
中村 靖史 和歌山県立医科大学医学部臨床検査医学 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  
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授  
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

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大阪、東京、愛知、沖縄、浜松の症例と臨床診断基準を満たす横浜の女兒について遺伝子検索を行ったが、*PSMB8* に有意な変異は見出されなかった。一方、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の 15 歳男児に大脳基底核石灰化が見つかり臨床診断基準を満たし、*PSMB8* に c.602G>T (G201V) ホモ変異を認め NNS と判明した。和歌山の 6 歳男児と合わせ、現存する小児例は 2 例となった。2) 和歌山県立高等看護学院学生 50 名の解析では c.602G>T 変異を認めなかった。3) 和歌山県立医科大学にて、発熱・皮疹など炎症症状が持続する NNS の成人女性例に対して 3 週間おきにトシリズマブ（8mg/kg）を半年間投与する臨床研究を行い、筋肉痛などの自覚症状の軽快を認め継続投与している。4) 汎発性膿疱性乾癬の若年発症例と有棘細胞癌が続発し死亡した症例に新規変異を含む *IL36RN* 複合ヘテロ変異を見出した。5) *PSMB8* など既知の自己炎症疾患関連遺伝子に変異が見られないが NNS の臨床診断基準を満たす横浜の女兒と、臨床症状がよく似た沖縄の男児、さらに CAPS が疑われる大阪の女兒について、エクソーム解析を進めている。

A. 研究目的

中條-西村症候群（NNS）は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。難治性疾患克服研究事業（研究奨励分野）として 3 年間行った研究事業「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病

態解明へのアプローチ」（平成 21 年度）、「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」（平成 22、23 年度）により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年の西村らによって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜炎」として報告されて以来 70

年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソーム $\beta 5i$  サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態であることが示された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。本分担研究においては、前年度に引き続き、これらの研究事業を発展的に継続し、NNSをはじめとする皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明と特異的治療法の開発を進めるとともに、慢性皮膚炎症性疾患の病態解明と治療法開発を目指し、以下の研究が推進された。

## B. 研究方法

- 1) 臨床診断基準を満たさないものの診断がつかず、臨床症状や検査所見から NNS が疑われた大阪、東京、愛知、沖縄、浜松の症例と、診断基準を満たす横浜の女兒と奈良の男児に対し、インフォームドコンセントを得て末梢血から単離したゲノム DNA についてダイレクトシーケンス法にて *PSMB8* 遺伝子の全エクソンの変異検索を行った。また、国際自己炎症疾患研究会が運営する自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースである INFEVERS の *PSMB8* 変異の管理を金澤と井田で行い、新規登録に対応した。
- 2) 和歌山県立高等看護学院の生徒 50 名のインフォームドコンセントを得て、卒前実習で採取した血液の分与を受け、単離したゲノム DNA についてダイレクトシーケンス法にて *PSMB8* c.602G>T 変異を検索した。
- 3) 臨床研究「NNS に対するトシリズマブの有用性に対する前向きコホート研究」(和歌山県立医科大学倫理委員会承認番号 959) に基づき、前年度から引き続いて上半身の脂肪筋肉萎縮、関節拘縮とともに腹部肥満が著明な成人男性例に 8mg/kg のアクテムラ<sup>®</sup> を 4 週間おきに 10 ヶ月間投与した。さらに、発熱・皮疹など炎症症状が持続する成人女性例に新たに投与を開始し、3 週間おきに半年間継続した。
- 4) 和歌山県立医科大学倫理委員会の追加

承認を得て、汎発性膿疱性乾癬 (GPP) 2 症例と急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) 1 症例について、インフォームドコンセントを得て末梢血から単離したゲノム DNA についてダイレクトシーケンス法にて *IL36RN* 遺伝子の全エクソンの変異検索を行った。また、診断のつかない若年発症性炎症性角化症の症例について、*IL36RN* と *CARD14* 遺伝子の全エクソンの変異検索を行った。さらに、有棘細胞癌 (SCC) を発症し死亡した GPP の生検皮膚組織からゲノム DNA を単離し *IL36RN* の変異検索を行った。

5) *PSMB8* など既知の自己炎症疾患関連遺伝子に変異が見られないが NNS の臨床診断基準を満たす横浜の女兒と、臨床症状がよく似た沖縄の男児、さらに CAPS が疑われる大阪の女兒について、次世代シーケンサー SOLID5500 と HiSeq2500 を用いてゲノム DNA のエクソーム解析を進めている。

### (倫理面への配慮)

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

## C. 研究結果

- 1) NNS が疑われるが臨床診断基準を満たさない大阪、東京、愛知、沖縄、浜松の症例については、SNP である c.145C>A (Q49K) とイントロンの c.407+6C>T 以外に *PSMB8* に有意な変異は見出されなかった。横浜の女兒については、弛張熱、結節性紅斑、上半身の脂肪筋肉萎縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化を認め臨床診断基準を満たすものの、指節関節間は浮腫性で NNS に特徴的な長く節くれだった指ではなく、*PSMB8* には SNP の c.145C>A (Q49K) ヘテロ変異しか見出されなかった。一方、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の 15 歳男児に大脳基底核石灰化が見つかり臨床診断基準を満たし、*PSMB8* c.602G>T (G201V) ホモ変異を認め NNS と判明した。これにより、和歌山の 6 歳男児と合わせ、現存する小児例は 2 例となった。この和歌山の 6 歳男児については、皮疹の免疫組織学的検討を加えて論文報告した。一方、アメリカより c.224C>T (T75M) と

新規 c.274G>A (A92T) 複合ヘテロ変異を示す症例が NNS と JMP、CANDLE 症候群を合わせたプロテアソーム関連自己炎症症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS) との疾患名で、またバングラデシュより新規 c.349A>G (M117V) ホモ変異を示す症例が CANDLE 症候群として、論文報告された。新規変異についてはいずれも機能解析がなされておらず、自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースの INFEVERS の中で金澤と井田が管理する *PSMB8* 欄には c.349A>G (M117V) のみ登録され、c.274G>A (A92T) については登録依頼中である。

2) インフォームドコンセントを得て和歌山県内各地とその近郊出身の 50 名の 20-40 歳代男女の血液から単離したゲノム DNA について *PSMB8* c.602G>T 変異を検索したが見出されず、これまでの解析分と合わせて当地での変異アリル頻度は 1/190 と算出された。

3) 平成 23 年に和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た「NNS に対するトシリズマブの有用性に対する前向きコホート研究」のプロトコルに従い、前年度 7 月に開始した脂肪筋肉萎縮と関節拘縮、腹部肥満が著明な成人男性例へのアクテムラ<sup>®</sup> (8mg/kg) 投与を継続して行った。冬期の手足の凍瘡様紫紅色斑はやや軽度と思われたが、5 月の 11 回目投与予定日に細菌性肺炎による高熱と呼吸困難が出現し、以後投与中止となった。投与中食欲や生活意欲も出て表情は明るく、HAQ-DI スコアによる身体機能評価にて投与前の 2.875 が 2.75 と軽度改善したが、自覚的に明らかな改善はなかった。一方、発熱・皮疹など炎症症状が持続する成人女性例に対して新たにアクテムラ<sup>®</sup> (8mg/kg) 投与を開始したが、4 週間おきでは CRP が再上昇するため、3 週間おきに投与した。熱型や皮疹は依然出没を繰り返し明らかな改善を認めないが、筋肉痛が軽減し自覚的にはやや改善を認める。半年間投与し今後も継続投与予定である。

4) 最近 *IL36RN* 遺伝子変異が見出され、*IL-36* 受容体アンタゴニスト欠損症 (DITRA) という新しい劣性遺伝性自己炎症疾患として定義された GPP の 2 症例と薬剤誘発性の AGEP の 1 症例について *IL36RN* 変異を検索し、2 歳半で発症し数年おきに汎発化を繰り返す

返す GPP 症例に c.28C>T (A10X) と c.368C>T (T123M) の複合ヘテロ変異を見出した。さらに、長期間 GPP を放置した末に SCC を発症して死亡した症例の皮膚組織に c.368C>T と新規ミスセンス変異の複合ヘテロ接合を認めたことから、同様の症例から検体を集め *IL36RN* 変異の検索を開始している。また、診断のつかない若年発症性炎症性角化症の症例について、*IL36RN* に変異が見出されなかったため、最近 GPP と毛孔性紅色秕糠疹 (PRP) でヘテロ変異が見出された *CARD14* の変異検索を行い、複数の変異を見出している。

5) 難治性多発疣贅を主症状とする原発性免疫不全症の患児とその母親について次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、200 を越える候補変異が抽出された中から *LIG4* 遺伝子に患児特異的な複合ヘテロ変異 (このうち一つは母親と共通) が見出されたことを受け、*PSMB8* など既知の自己炎症疾患関連遺伝子に変異が見られないが NNS の臨床診断基準を満たす横浜の女児と、臨床症状がよく似た沖縄の男児、さらに CAPS が疑われる大阪の女児についてもエクソーム解析を進めている。横浜の女児については SOLID5500 では有力な候補変異が得られず、解析精度が低い可能性が考えられたため、HiSeq2500 を用いて再度解析を進めている。

#### D. 考察

今年度の本研究における最大のインパクトは、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の 15 歳男児が、現存する 2 例目の NNS 小児例であることが判明したことである。本症例は生後 1 ヶ月時に弛張熱、蕁麻疹様浸潤性紅斑、肝機能障害にて発症し、大量ステロイド治療に反応するも減量により再燃を繰り返した。クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) や TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS) が疑われるも *NLRP3* や *TNFRSF1* 遺伝子に変異なく、炎症が持続し血中 IL-6 が高値であったために 9 歳時にアクテムラ<sup>®</sup> の投与が開始されたところ、速やかに炎症所見が改善するとともに活動性が上昇した。途中一時中断されたが再開され、現在も 3 週間おきに投与が継続されている。ただ CAPS における抗 IL-1 $\beta$  療法のように成長曲線が健常

レベルに回復することはなく、成長ホルモンの投与も追加された。また9歳時には抗核抗体80倍で抗dsDNA抗体も陽性であった。上半身のやせや指の変化は軽度であったが、たまたま大脳基底核石灰化が見つかったことから臨床診断基準を満たし、*PSMB8*変異が見出されたことで確定診断に至った。

一方、横浜の16歳の女児は生後2ヶ月時に弛張熱、環状紅斑、肝機能障害にて発症し、顔面・上肢の脂肪萎縮と大脳基底核石灰化を認めNNSの診断基準を満たすも指は浮腫性で、有意な*PSMB8*変異は見出されなかった。大量ステロイド治療に反応するも減量できず、サリドマイドが一時的有効であったものの血小板減少のため中止し、アクテムラ<sup>®</sup>ではかえって症状が増悪した。CANDLE症候群として学会報告されたがその本態は不明であり、現在エクソーム解析を進めている。前年度に*PSMB8*の変異解析を行い、やはりSNPしか見出されなかった沖縄の2歳男児においても、横浜の症例とよく似た浮腫性の指を認めることから、この症例についても同時にエクソーム解析を行っている。NNSが疑われながら*PSMB8*変異が見られなかった症例においても、最終的に診断が未確定のものについては臨床的特徴などから再分類してまとめて解析することで、解析の精度を上げることができると期待される。ただ、横浜の症例の結果によっては、臨床診断基準案を見直す必要が出てくる可能性も考えられる。

奈良の新規小児例において有効であったアクテムラ<sup>®</sup>であるが、明らかな炎症が残存する成人例への投与では著効とは言い難く、筋肉痛の軽減などごく一部の改善にとどまった。今後、投与前後の血清中サイトカイン濃度の推移を詳細に検討することで、IL-6とその作用の遮断が他のサイトカインやケモカイン、アディポサイトカインの産生に及ぼす影響やそれらのヒエラルキーが明らかになることが期待される。

前年度にNNS関連*PSMB8*変異を1/98アレルに認めた和歌山県高等看護学院の健常者学生の解析では、今年度は変異が見出されず、合わせて1/190のアレル頻度となった。看護学院からは今後も継続的に協力していただける予定であり、さらに解析対象が増えることで実態が明らかになることが

期待される。

今年度はまた、皮膚症状を主体とするNNS以外の遺伝性自己炎症疾患の解析においても進展があった。チュニジアの家族性GPP症例の解析に端を発した*IL36RN*変異の解析とDITRAの提唱は、皮膚科難病とされてきたGPPと類縁疾患の病態理解に革命的展開をもたらした。本邦を含む各民族から特有の変異が報告され、GPPのみならず薬疹と考えられてきたAGEPや掌蹠膿疱症（PPP）にも変異が見ついている。本邦においては、最初の症例を報告した名古屋大学皮膚科を中心とした研究グループによって症例の集積と解析がなされ、尋常性乾癬を伴わない“pure”GPPの大部分はDITRAであると報告されている。我々が今回報告した若年発症のGPPの症例は、数年おきに汎発化を繰り返すという特徴的な臨床経過を呈するが、その間尋常性乾癬と区別がつかない時期もあり、“pure”GPPかどうか疑問が残る。ただDITRAにおいては抗IL-1 $\beta$ 療法が有効との報告もあり、今後IL-36シグナルを制御する新しい治療薬が開発、応用されることが期待される。一方、長いGPPの経過の後、無治療で放置したために壊疽性膿皮症様の潰瘍病変にSCCを発症した症例においても同様の*IL36RN*複合ヘテロ変異を見出したことから、非常に稀ながら報告のあるSCCに進展あるいは合併したGPPの背景に、遺伝子変異に基づく恒常的な炎症シグナル異常が存在する可能性が疑われる。そこで、本邦で報告されているGPPに続発したSCC症例の検体を収集し*IL36RN*の変異解析を進めている。また、*IL36RN*に変異が見出されなかった診断未確定の若年発症性炎症性角化症の症例について、*PSORS2*ローカスの本態として見出された*CARD14*の変異検索を行った結果、SNPを含め複数の変異を見出し、その病態的意義について更なる検討を進めている。*CARD14*変異による炎症性角化症の症例は本邦からまだ報告されておらず、解析結果が待たれる。

次世代シーケンサーの登場と改良によって、エクソーム解析や全ゲノム解析がルーチン検査となりつつある。遺伝性自己炎症疾患の解析においても、*IL36RN*や*CARD14*のほか、家族性寒冷自己炎症症候群（FCAS）3における*PLCG2*、播種状表在性光線性汗