

- 143.五木田麻里、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.
- 144.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.
- 145.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.
- 146.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.
- 147.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 γ 1類天疱瘡の1例．西日本皮膚科 75(1):7-10, 2013.
- 148.十亀良介、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.
- 149.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.
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関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会総会・臨床学術大会(2012年4月21-22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. 前額部に生じたボーエン病の1例当科でのボーエン病過去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)
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

2. 学会発表

- 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, Mino 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. 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)
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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 T. Hashimoto. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC) (June 13 - 15, Beijing, China)
15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)
 23. 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回皮膚かたち研究会学会学術大会 (2012年7月29日、東京都)
 24. 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)
 25. 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)
 26. 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)
 27. 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)
 28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. 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.
43. 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)
44. 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)
45. 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ボ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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)
49. 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)
50. 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.
51. 第 41 回日本免疫学会学術集会 (2012 年 12 月 5 日、神戸市)
52. 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)
53. 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)
54. 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)
55. 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)
56. 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)
57. 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)
58. 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)
59. 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)
60. 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 - 17、東京都)
61. 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 を基質とする免疫ブ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)
62. 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)
63. 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)
64. 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)
65. 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)
66. 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)
67. Takashi Hashimoto. Identification of autoantigens and development of modern serological diagnostics for various autoimmune blistering skin diseases (poster). 78th Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology Immunity & Tolerance (May 29-June 3, 2013.NY)
68. 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)
69. 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)
70. 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)
71. 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)
72. 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)
73. 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)
74. 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)
75. 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)
76. 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)
77. 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)
78. 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)
79. 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)
80. 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)
81. 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)
82. 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)
83. 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)
84. 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)
85. 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)
86. 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)
87. 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)
88. 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)

89. 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)
90. 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)
91. 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)
92. 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イ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)
93. 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)
94. 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-日、大分市)
95. 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)
96. 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)
97. 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)
98. 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)
99. 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)
100. 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)
101. 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)
102. 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)
103. 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)
104. 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)
105. 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)
106. 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)
107. 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)
108. 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)
109. 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)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成 24 年度～25 年度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

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教室	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）とダリエ病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、本症は細胞内カルシウムポンプをコードする *ATP2C1* 遺伝子、*ATP2A2* 遺伝子の変異でそれぞれ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。本研究では、HHD38 症例（37 変異、31 個の新規を含む）とダリエ病 10 症例（9 変異、6 個の新規を含む）について遺伝子変異を同定できた。そのうち、18 個の HHD 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認められた。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、角化に関わる分子である calmodulin-like5 や loricrin の発現が増強し、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異なるメカニズムで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）とダリエ病は常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である。青壮年期に発症し、慢性に経過する皮疹のため、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、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、本症は細胞内カルシウムポンプをコードする *ATP2C1* 遺伝子、*ATP2A2* 遺伝子の変異でそれぞれ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、これまでに収集した症例について、それらの臨床症状を検討すると共に遺伝子検索を行い、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原因分子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) HHD における *ATP2C1* 遺伝子検査
45 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。病変部を 10 ヶ所に分けて、皮疹の重症度を 4 段階で評価（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）し、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 *ATP2C1* 遺伝子と SPCA1 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）から RNA とタンパク質を抽出し、real-time PCR 法やウェスタンブロット法を用いて *ATP2C1* 遺伝子と SPCA1 発現を調べた。

- 4) 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。病態に深く関わりと考えられた候補遺伝子や分子について、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。

- 5) *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。

- 6) ダリエ病における *ATP2A2* 遺伝子検査

13 名のダリエ病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。

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

C. 研究結果

1) HHDにおける *ATP2C1* 遺伝子検査

HHD 45 症例中 38 例に変異を検出した。そのうち 31 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。7 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 ± 3.8 であった。一方、それ以外の遺伝子変異群 (n=6) は 3.5 ± 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 *ATP2C1* 遺伝子と SPCA1 発現の検討

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) のうち p.Gln504X では *ATP2C1*mRNA と SPCA1 の発現が減少していたが、他はコントロールと同等であった (図 1)。また、RT-PCR を用いた解析ではスプライスサイト変異である c.1308+1G>A により in-frame exon skipping が引き起こされることが分かった。

4) 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、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ることが明らかにされた。同様に、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も示されたが、real-time PCR 法や免疫組織化学染色法でもその遺伝子とタンパク質の発現は減少していた (図 2)。

5) *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。

6) ダリエ病における *ATP2A2* 遺伝子検査

ダリエ病 13 症例中 10 例に 9 個の変異を検出した。そのうち 6 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。3 例では変異を検出することができなかった。

D. 考察

本研究では、国内外から収集した HHD 45 症例について *ATP2C1* 遺伝子検査を行った。38 症例において変異を検出し 31 個が新規のものであった。7 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損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、早期停止コドンをもつ遺伝子変異では比較的重篤な皮膚症状を呈する傾向がみられあった。

患者皮膚を用いて培養した培養表皮角化細胞における *ATP2C1* 遺伝子と *SPCA1* の発現では、ナンセンス変異を有する症例 (p.Gln504X) においてその有意な低下が認められた。一方、ミスセンス変異を有する症例 (p.Pro307His) とスプライスサイト変異を有する症例 (c.1308+1G>A) ではコントロールと比較して遺伝子発現の差はみられなかった。p.Gln504X では、病因となるカルシウムポンプの細胞内における量的不足が生じ皮膚症状を形成すると考えられた。p.Pro307His の変異はカルシウムポンプのイオン結合部位に生じており、このため細胞内カルシウム輸送の機能障害が皮膚症状発現に深く関わっていると考えられた。また、RT-PCR を用いた解析では c.1308+1G>A により in-frame exon skipping を示す変異体が形成されることが分かり、臨床症状との関連が示唆された。

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がコントロールと比較して増強していることが明らかにされた。さらに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 は、real-time PCR 法や免疫組織化学染色法において、その遺伝子とタンパク質の発現が減少していた。これらのことは、HHD では細胞内カルシウム濃度異常に引き続いて様々な遺伝子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を示唆するものである。今後、病態との関わりを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。

さらに、本研究ではダリエ病についても *ATP2A2* 遺伝子検査を行った。遺伝子変異は当該分子全体に散見され、ホットスポットはないと考えられてきたが、本研究においても missense 変異が 7 例と最も多く、また変異は分子全体にみられ、これまでの報告と同様であった。また、13 例中 3 例では遺伝子変異を同定できなかったが、その理由は、前述の HHD における *ATP2C1* 遺伝子検査の場合と同様と考えている。

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. 研究発表

1. 論文発表

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Fabbri P, Calabro AS, Hashimoto T, Fasano A, Caproni M: Novel advances in dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol* 2012:450109, 2012.
- 5 Florea F, Torio-Padron N, Hashimoto T, Sitaru C: Nonscarring skin blistering disease and mucosal lesions with IgA autoantibodies reactive with collagen VII and IgG reactivity with laminin gamma2. *Br J Dermatol* 167(4):938-941, 2012.
- 6 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 adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 166(1):218-221, 2012.
- 7 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.
- 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 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.
- 10 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. *J Am Acad Dermatol* 66(2):278-291, 2012.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 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 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.
- 22 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.
- 23 Kanwar AJ, Vinay K, Koga H, Hashimoto T: Mucous membrane pemphigoid with antibodies against beta3 subunit of laminin-332: first report from India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 78(4):475-479, 2012.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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 antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus with oral lesions. *Br J Dermatol* 166(5):976-980, 2012.
- 29 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.
- 30 Licarete E, Ganz S, Recknagel MJ, Di Zenzo G, Hashimoto T, Hertl M, Zambruno G, Hundorfean G, Mudter J, Neurath MF, Bruckner-Tuderman L, Sitaru C: Prevalence of collagen VII-specific autoantibodies in patients with autoimmune and inflammatory diseases. *BMC Immunol* 13(1):16, 2012.
- 31 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.
- 32 Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, Caux F, Marinovic B, Sinha AA, Hertl M, Bernard P, Sirois D, Cianchini G, Fairley JA, Jonkman MF, Pandya AG, Rubenstein D, Zillikens D, Payne AS, Woodley D, Zambruno G, Aoki V, Pincelli C, Diaz L, Hall RP, Meurer M, Mascaro JM, Jr., Schmidt E, Shimizu H, Zone J, Swerlick R, Mimouni D, Culton D, Lipozencic J, Bince B, Grando SA, Bystryk JC, Werth VP: Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 66(3):479-485, 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 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* 22(6):812-813, 2012.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 4(7):735-745, 2012.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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 antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 166(1):230-231, 2012.
- 45 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.
- 46 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* 23(3):362-365, 2013.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 Fumimori T, Tsuruta D, Kawakami T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Effect of monochromatic excimer light on palmoplantar pustulosis: A clinical study performed in a private clinic by a dermatological specialist. *J Dermatol* 40(12):1004-1007, 2013.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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* 26(2):197-200, 2013.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 Hashimoto T: Mesenchymal stem cell therapy in wound healing. *Editors' Picks from Experimental Dermatology* (June issue). *JID jotting*, 2013.