

D. 考 察

当該 9 疾患に係る品質の高い生体試料を平成 21 年度の生体試料バンク創設以来、合計 34 検体集積することができた。特に、平成 27 年度には初めて、本研究班員以外の第三者研究機関から生体試料の分譲依頼があったことは、われわれの生体試料バンクの存在を考えたとき、その意義は大きい。特に、生体試料を分譲する際に必要な契約締結システムが完備していたため、手続きが円滑に運用できた点は評価できる。

その他、われわれのウェブサイトを開覧した患者の方から、直接自らの血液を将来の研究開発のために提供したいとの申し出を受ける場面も出てきており、稀少難治性皮膚疾患に係る生体試料バンクの存在価値は、近時のメガバンクと比べても、決して見劣りはしないものと思われる。

E. 結 論

当該 9 疾患に係る生体試料の集積総数は 34 検体となり、本年度初めて、第三者たる研究機関にも同生体試料を無償分譲することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T and Muto M: Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. J. Dermatol., 42:166-170, 2015.

2. Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto A, Kanekura T, Furue M and Uchi H: Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls. Chemosphere, 137:45-51, 2015.
3. 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会（照井正、秋山真志、池田志孝、小澤明、金蔵拓郎、黒澤美智子、小宮根真弓、佐野栄紀、根本治、武藤正彦、山西清文、岩月啓氏）：膿疱性乾癬（汎発性）診療ガイドライン 2014 年度版。日皮会誌、125:2211-2257, 2015.
4. Yokoyama E, Nakamura Y, Okita T, Nagai N and Muto M: CD34+ dermal dendritic cells and mucin deposition in dermatomyositis. World J. Dermatol., in press.
5. 武藤正彦：HLA からみた乾癬発症理論の現代的展開—乾癬研究 30 年の軌跡—。西日皮膚、印刷中。

学会発表

1. Matsumoto K, Nakamura A, Wakamatsu K, Nakamura Y, Yamaguchi M, Okuda M, Ichimiya M, Nakamura H, Muto M: A case of concomitant psoriasis vulgaris and sarcoidosis; 23rd World Congress of Dermatology, 2015.6.8-13, Vancouver

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. 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）
分担研究報告書

ガイドライン最適化に伴うゲノム解析

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 准教授

【研究要旨】

本研究では、日本人における稀少難治性皮膚疾患の発症に関与する遺伝的背景を明らかにすることを通じてガイドラインの最適化に貢献することを目的とする。平成 27 年度は、収集した試料からのゲノム DNA 抽出を行うとともにゲノム解析も進め、徐々に興味深い知見が得られ始めている。

A. 研究目的

日本人における天疱瘡や類天疱瘡などの多因子疾患の発症に関与する遺伝的背景の検索はほとんど行われておらず、また、単一遺伝子疾患についても未知の部分が多く残されている。近年の分子遺伝学の進歩には目覚しいものがあり、遺伝子型に基づく治療薬の選択などが実際に行われる時代を迎えている。すなわち、疾患ガイドラインにもゲノム解析の結果を反映させることで、医師と患者双方にとって有益な情報を提供可能と考えられる。そのような背景を踏まえ、本研究では、日本人の稀少難治性皮膚疾患に関して過去に施行されたゲノム解析のデータおよび新規に施行する解析データを用いて詳細に分析を行い、各疾患における遺伝的背景や遺伝子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで疾患ガイドラインの最適化に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

[新規の患者試料の収集]

本研究を施行する上で、できる限り多くの患者試料を収集することが極めて重要

なステップである。そのために、全国の大学病院および生体試料バンクとの連携体制を整える。収集した血液試料についてはゲノム DNA を抽出し、品質チェック後に凍結保存する。

[ゲノム解析]

本研究班では、日本人の天疱瘡患者 96 名および 60 歳以上の健常人コントロール 1000 名の DNA を SNP アレイ (Affymetrix 社) に乗せて得られたデータを既に保有している。まず、患者群と健常人コントロール群のデータを統計学的に処理し、発症への関与が示唆される SNP を抽出する。その後、患者のゲノム情報と臨床情報を照らし合わせ、遺伝子型と臨床症状（発症年齢・病型・検査値・治療に対する効果や抵抗性など）との相関関係について詳細な検討を行う。また、研究期間内に、天疱瘡の新規の患者試料やその他の多因子遺伝性疾患の患者試料を SNP アレイで解析したデータ、更には単一遺伝子疾患の遺伝子解析で得られた遺伝子型の情報も順次入手できる見込みであり、それらのデータについても同様に統計学的解析を行う予定である。なお、SNP アレイ（ゲノム解析）は本研究とは

別の研究費で施行し、解析データのみを本研究で用いる。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、ヘルシンキ宣言に則り行われるものとする。また、以下の研究テーマについて、本学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

1. 天疱瘡における遺伝的背景の検索(承認番号 408)
2. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析 (承認番号 517)
3. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究 (承認番号 537)
4. 自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究 (承認番号 558)

C. 研究結果

平成 27 年度内に、収集したすべての血液試料から良質のゲノム DNA を抽出した。また、天疱瘡の新規の患者試料 48 名分を SNP アレイで解析した。現在、過去の解析データと合わせて統計学的処理を施行している。

上記に加え、優性栄養障害型表皮水疱症の 1 家系について遺伝子解析を行い、collagen 7 (*COL7A1*) 遺伝子に既知のミスマutations 変異を同定した。特記すべきことに、家系内の患者 1 名が、63 歳時に全身の皮膚および口腔粘膜に水疱・びらんが多発した。さまざまな検査の結果、collagen 7 蛋白に対する自己抗体によって後天性表皮水疱症を発症していたことが判明した。

D. 考 察

現在までに、計 144 名分の天疱瘡患者のゲノム解析のデータが得られており、

健常人のデータとの比較によって疾患感受性遺伝子の候補が複数抽出されると期待される。なお、平成 28 年度には、更に患者試料 48 名分を SNP アレイに乗せる予定である。

また、以前から栄養障害型表皮水疱症の患者の一部に抗 collagen 7 抗体が検出されることは知られていたが、実際に後天性表皮水疱症を発症したという報告はなかった。今後の更なる症例の蓄積が必要だが、今回の解析で得られた知見は、*COL7A1* 遺伝子変異によって合成された異常な collagen 7 蛋白が、後天性表皮水疱症を誘発する危険因子になりうることを示唆している。

E. 結 論

今後も粛々と試料収集と解析を継続していき、ガイドラインの最適化に役立つ情報を提供する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

Hayashi R, Natsuga K, Watanabe M, Iwata H, Shinkuma S, Ito A, Masui Y, Ito M, Shimomura Y. Epidermolysis bullosa acquisita develops in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.*, 136:320-323, 2016.

学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

[IV]

業績一覽表

平成27年度 研究業績

書籍					
和文					
著者名	論文タイトル	編集者名	書名	出版社 (出版地)	出版年 (西暦)、頁
池田志孝	天疱瘡	渡辺晋一、古川 福美	皮膚疾患再診の 治療2015-2016	南江堂（東京）	115-118, 2015
宇谷厚志	弾性線維性仮性 黄色腫	南山堂医学大辞 典、第20版1刷		南山堂（東京）	1572-1573, 2015
宇谷厚志	弾性線維性仮性 黄色腫	皮膚疾患最新の 治療2015-2016.	渡辺晋一、古川 福実	南江堂（東京）	155, 2015
武藤正彦	掌蹠角化症	渡辺晋一、古川 福実	皮膚疾患 最新 の治療2015- 2016	南江堂（東京）	145, 2015

平成27年度 研究業績

雑誌			
欧文			
著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, <u>Amagai M</u> , <u>Yamagami J</u>	Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical phenotypes in pemphigus.	J Dermatol	42 (7), 685-689, 2015
Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, <u>Amagai M</u> , Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, <u>Hashimoto T</u> , Herrero-Gonzalez JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP	Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts.	J Am Acad Dermatol	72 (1), 168-174, 2015
Masunaga T, Saito M, Sasaki T, Kubo A, <u>Amagai M</u> , Ishiko A	Japanese recurrent mutation c.6216+5G>T in COL7A1 leads to a mild phenotype of dystrophic epidermolysis bullosa.	J Dermatol Sci	78 (1), 61-66, 2015
Masunaga T, Niizeki H, Yasuda F, Yoshida K, <u>Amagai M</u> , Ishiko A	Splicing abnormality of integrin beta4 gene (ITGB4) due to nucleotide substitutions far from splice site underlies pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome.	J Dermatol Sci	78 (1), 61-66, 2015
Kasai H, Sasaki T, Matsuzaki H, Yoshioka T, Nagao K, <u>Amagai M</u> , Ishiko A, Kubo A	Case of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutation.	J Dermatol	42 (3), 323-325, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Yamaguchi M, Tokura Y, <u>Iwatsuki K</u>	Detection of autoantibodies against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with mammalian cell expression systems.	J Dermatol	42(8):825-827
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Yamaguchi M, Ukida A, Mizuno-Ikeda K, Fujii K, Hamada T, Tokura Y, <u>Iwatsuki K</u>	Clues to diagnosis for unusual mucosal pemphigus demonstrating undetectable anti-desmoglein 3 serum antibodies by routine tests.	J Dermatol	42(6):572-579
Arima K, Ohta S, Takagi A, Shiraishi H, Masuoka M, Ontsuka K, Suto H, Suzuki S, Yamamoto K, Ogawa M, Simmons O, Yamaguchi Y, Toda S, Aihara M, Conway SJ, <u>Ikeda S</u> , Izuhara K.	Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis	Allergology International	64:41-48, 2015
Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, <u>Ikeda S</u> , Okumura K, Ogawa H.	Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in hyman keratinocytes	J Dermatol Sci	Jan;77(1):46-53, 2015
Tsutsui-Takeuchi M, Ushio H, Fukuda M, Yamada T, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H, <u>Ikeda S</u> .	Roles of retinoic acid-inducible gene-like receptors(RLRs), Toll-like receptors(TLR)3 and 2'-5' oligoadenylate synthetase as viral recognition receptors on human mast cells in response to viral infection	Immunol Res	61(3):240-249, 2015
Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, <u>Ikeda S</u> , Okumura K, Ogawa H	Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes.	J Dermatol Sci	77(1):46-53, 2015
Kamijo M, Wada A, Mineki R, Sakanishi T, <u>Ikeda S</u> .	Prostaglandin E receptor 4 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in cultured normal human keratinocytes.	J Dermatol Sci	Oct 28. pii: S0923-1811(15)30062-1. 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Furusawa K, Hasegawa T, Hirasawa Y, Ikeda S.	Mucous membrane pemphigoid with esophageal stricture treated with balloon dilatation	J Dermatol	42(3):325-326, 2015
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Noda K, Miyake T, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, <u>Iwatsuki K</u> .	Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	78: 77-79, 2015
Miyake T, Umemura H, Doi H, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, <u>Aoyama Y</u> , <u>Akiyama M</u> , <u>Iwatsuki K</u> .	Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation.	Eur J Dermatol	25: 349-350, 2015
Kajita A, Morizane S, Takiguchi T, Yamamoto T, Yamada M, <u>Iwatsuki K</u> .	Interferon-Gamma Enhances TLR3 Expression and Anti- Viral Activity in Keratinocytes.	J Invest Dermatol	135: 2005-2011, 2015
Sato Y., Hara T., Okubo Y., <u>Utani A</u> .	Axillary syringomas misdiagnosed as pseudoxanthoma elasticum for years.	J Dermatol	42: 933-934, 2015
Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K, <u>Shimizu H</u>	In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: A study of 100 cases.	J Dermatol Sci	78: 21-25, 2015
Shimanuki M, Abe Y, Tamiya G, Ueki M, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Positive selection with diversity in oculocutaneous albinisms type 2 gene (OCA2) among Japanese.	Pigment Cell Melanoma Res	28:233-235, 2015
Tanaka M, Yang L, Wataya-Kaneda M, <u>Suzuki T</u> , Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I	Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant.	J Dermatol	42:906-907, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, Hamzavi I, Lim H, <u>Suzuki T</u> , Katayama I, Anbar T, Abdallah M, Benzekri L, Gauthier Y, Harris J, Silva de Castro CC, Pandya A, Goh BK, Lan CC, Oiso N, Al Issa A, Esmat S, Le Poole C, Lee AY, Parsad D, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K	Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus.	Pigment Cell Melanoma Res	28:363-369, 2015
Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, <u>Suzuki T</u> , Katayama I	An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododenol-induced leukoderma patients.	J Dermatol Sci	77:185-188, 2015
Kawaguchi M, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes.	J Dermatol Sci	78:133-42, 2015
Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, Wataya-Kaneda M, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, <u>Suzuki T</u>	Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene.	J Dermatol Sci	79: 88-90, 2015
Okamura K, Ohe R, Abe Y, Ueki M, Hozumi Y, Tamiya G, Matsunaga K, Yamakawa M, <u>Suzuki T</u>	Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododenol-induced leukoderma.	J Dermatol Sci	80: 156-158, 2015
Okamura K, Oiso N, Tamiya G, Makino S, Tsujioka D, Abe Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, <u>Shimomura Y</u> , <u>Suzuki T</u>	Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel missense mutation in the SOX10 gene.	J Dermatol	42:1211-1212, 2015
Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Fukui T, Takiyoshi N, Kitamura H, Harada K.	Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid	Int J Dermatol	2015 Sep;54(9):e366-8

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, <u>Sawamura D</u> , Nakano H	Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation	J Dermatol Sci	2015 Jul;79(1):86-8
Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , <u>Sawamura D</u>	Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332	Eur J Dermatol	2015 Apr;25(2):198-9
Akasaka E, Okawa Y, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe D, Toyomaki Y, <u>Sawamura D</u> , Sueki H	Two Japanese familial cases of punctate palmoplantar keratoderma caused by a novel AAGAB mutation, c.191_194delCAAA	J Dermatol Sci	2015 May;78(2):156-8
Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, <u>Tamai K</u> , Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T	Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine model	PLoS One	2015 Apr 13;10(4):e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015
Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, <u>Tamai K</u>	Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR α (+) mesenchymal cells from bone marrow	Sci Rep	2015 Jun 5;5:11008. doi: 10.1038/srep11008
Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata CI, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia.	J Dermatol Sci	78 (1):82-85, 2015
On HR, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1.	Br J Dermatol	172(4):1144-1146, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
<u>Hashimoto T</u>	Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus.	Br J Dermatol	172(4):849-850, 2015
Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, <u>Hashimoto T</u> , Aihara M	A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1.	J Dermatol	42(4):391-393, 2015
Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, <u>Hashimoto T</u>	Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine.	J Dermatol	42(4):394-397, 2015
Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.	Acta Derm Venereol	95(4):493-494, 2015
Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab.	Int J Dermatol	54(5):576-579, 2015
Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy.	Acta Derm Venereol	95(5):610-611, 2015
Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Görg S, Henschler R13, <u>Hashimoto T</u> , Schmidt E, Zillikens D, Ibrahim SM, Ludwig RJ	Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population.	Orphanet J Rare Dis	10(1):63, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, <u>Shimizu H</u> , Ludwig RJ	Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters.	J Invest Dermatol	135(6):1565-1573, 2015
Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Okuyama R:	An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings.	Eur J Dermatol	25(2):186-188, 2015
Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Namiki T	Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain.	Eur J Dermatol	25(2):190-192, 2015
Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, <u>Hashimoto T</u> , Sadeghi B, Alheim M, Ringden O	Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients.	Stem Cells Dev	24(12):1471-1482, 2015
Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , <u>Sawamura D</u>	Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332.	Eur J Dermatol	25(2):198-199, 2015
Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies.	J Dermatol	42(6):657-658, 2015
Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Coexistence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases.	J Am Acad Dermatol	73(1):50-55, 2015
Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, <u>Hashimoto T</u> , Tsuchida M	Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Pediat Int	57(3):480-483, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, <u>Hashimoto</u> <u>T</u> , Kawada A	Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope- spreading phenomenon.	J Dermatol	42(7):758-759, 2015
Gawaz A, Metzler G, Hertl M, <u>Hashimoto T</u> , Schaller M	Treatment of anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil.	J Dtsch Dermatol Ges	13(7):696-697, 2015
Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, <u>Hashimoto T</u>	Anti-desmocollin autoantibodies in non- classical pemphigus.	Br J Dermatol	173(1):59-68, 2015.
Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, <u>Hashimoto T</u>	Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient.	Br J Dermatol	173(1):268-271, 2015
Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , Hatano Y, Fujiwara S	Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease.	Br J Dermatol	173(1):307-309, 2015
Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sawamura D	Diaminodiphenyl Sulfone- Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatosi.	Case Rep Dermatol	7(2):183-186, 2015
Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey- Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene.	J Eur Acad Dermatol Venereol	29(8):1646-1648, 2015
Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, <u>Hashimoto T</u>	Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris.	JAMA Dermatol	151(8):878-882, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, <u>Hashimoto T</u>	Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro.	Chin Med J	128(16):2228- 2233, 2015
Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Borza DB, Fader W, Ghohestani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, <u>Hashimoto T</u>	A case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to multiple laminin subunits developing membranous glomerulonephropathy.	Acta Derm Venereol	95(7):826-829, 2015
<u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Demitsu T	Response to the Letter to the Editor by Muro et al. The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins.	Acta Derm Venereol	95(7):872-874, 2015
<u>Hashimoto T</u> , Nishikawa T	Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies.	Br J Dermatol	173(3):868-869, 2015
Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, <u>Hashimoto T</u>	Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins.	Eur J Dermatol	25(5):418-423, 2015
Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Inomata M, Tojigamori M, Ichimada M, Kitano S, Fujiwara S	Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association?	Eur J Dermatol	25(5):501-503, 2015
Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, <u>Hashimoto T</u> , Aihara M	Development of mucous membrane pemphigoids with antibodies to the $\beta 3$ subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft- versus-host disease.	Eur J Dermatol	25(5):505-506, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版 年(西暦)
Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fraczek M, Kalinska-Bienias A, Sobocki J4, Wozniak K	Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1.	Eur J Dermatol	25(5):510-512, 2015
Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer.	Eur J Dermatol	25(5):515-516, 2015
Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, <u>Hashimoto T</u>	A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies.	J Dermatol	42(10):1024-1026, 2015
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, <u>Hashimoto T</u>	A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease.	Exp Dermatol	24(10):788-789, 2015
Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Mitsuya H, Okuno Y	Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans.	J Clin Exp Hematop	55(2):83-88, 2015
Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, <u>Terui T</u> , Ohyama B, <u>Hashimoto T</u> , Hara H	Autoantibodies Against Multiple Epitopes in Bp180 and Laminin Gamma-1 in Subepidermal Blistering Skin Disease Associated with Psoriatic Erythroderma.	Indian J Dermatol	60(5):521, 2015
Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Marinović B	Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl.	J Dermatol	42(11):1098-1100, 2015
Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ishida-Yamamoto A, Iizuka H	Subepidermal autoimmune blistering lesion in a case of psoriasis successfully treated with cyclosporin	J Dermatol	42(11):1125-1126, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Morita E	A case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions.	J Dermatol	42(11):1126-1128, 2015
Ivars M, <u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Bernad I, Lecumberri R, España A	Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukaemia	J Dermatol	42(11):1128-1129, 2015
Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, <u>Hashimoto T</u>	Anti-BP180-type oral mucous membrane pemphigoid reactive to both NC16a and C-terminal domains.	Indian J Dermatol Venereol Leprol	81(6):637-639, 2015
Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus.	Br J Dermatol	173(6):1447-1452, 2015
Sakurai Y, Morioke S, Takeda T, Takahagi S, <u>Hide M</u> , Shima M.	Increased thrombin generation potential in patients with chronic spontaneous urticaria.	Allergol Int	64: 96-8, 2015
Takemoto A., Cho O, Morohoshi Y, Sugita T and <u>Muto, M</u>	Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis.	J Dermatol	42:166-170, 2015
Nakamura Y, Kashiwagi K, Nakamura A and <u>Muto M</u>	Verrucous carcinoma of the foot diagnosed using p53 and Ki-67 immunostaining in a patient with diabetic neuropathy.	Am J Dermatopathol	37:257-259, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Oiso N, Okubo Y, <u>Utani A</u> , Kawada A	Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars.	J Dermatol	online, 2015.
Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins.	Eur J Dermatol	2015 in press.
Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ikegami R	IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Apr 10. doi: 10.1111/jdv.13158. [Epub ahead of print].
Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kowalewski C, Wozniak K	Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid.	Br J Dermatol	2015 Jul 25. doi: 10.1111/bjd.14043. [Epub ahead of print].
Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , <u>Akiyama M</u>	Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis.	Br J Dermatol	2015 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14069. [Epub ahead of print].
Kamiya, K, <u>Aoyama Y</u> , Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , <u>Iwatsuki K</u> , Tokura Y	Atypical pemphigus with IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3.	J Dermatol	2015 Sep 2. doi: 10.1111/1346-8138.13086. [Epub ahead of print].
Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, <u>Hashimoto T</u>	Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus.	Int J Dermatol	2015 Sep 4. doi: 10.1111/ijd.12884. [Epub ahead of print].

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, <u>Hashimoto T</u> , Miyachi Y, Kabashima K	A case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen.	J Dermatol	2015 Sep 12. doi: 10.1111/1346-8138.13084. [Epub ahead of print].
Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , Hasegawa M	Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational 1 and structural spectrum.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Sep 21. doi: 10.1111/jdv.13231. [Epub ahead of print].
Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii, N, <u>Hashimoto T</u>	A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance.	Acta Derm Venereol	2015 Oct 6. doi: 10.2340/00015555-2254. [Epub ahead of print].
<u>Hashimoto T</u> , Fukuda A, Himejima A, Morita S, Tsuruta D, Koga H, Krol RP, Ishii N	Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone.	Eur J Dermatol	2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Shimizu T	Detection of IgG antibodies to desmoglein 3 and desmocollins 2 and 3 in mucosal dominant-type pemphigus vulgaris with severe pharyngalgia and hyperemia of the bulbar conjunctiva.	Eur J Dermatol	2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sayama K	Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG.	J Dermatol	2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13160. [Epub ahead of print].

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	A possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with IgG anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia.	J Dermatol	2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13170. [Epub ahead of print].
Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, <u>Hashimoto T</u>	A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies.	Br J Dermatol	2015 Nov 2. doi: 10.1111/bjd.14265. [Epub ahead of print].
Izaki S, Ito K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fujita H, <u>Terui T</u>	Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis.	Eur J Dermatol	2015 Nov 6. [Epub ahead of print]
Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kabashima K, Miyachi Y	Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Nov 30. doi: 10.1111/jdv.13525. [Epub ahead of print].
Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, <u>Hashimoto T</u> , Tsuruta D	Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm.	Med Mol Morphol	2015 Dec 10. [Epub ahead of print].
Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fujiwara S	Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies.	J Dermatol	2015 Dec 12. doi: 10.1111/1346-8138.13198. [Epub ahead of print].
Hayashi R, Natsuga K, Watanabe M, Iwata H, Shinkuma S, Ito A, Masui Y, Ito M, <u>Shimomura Y</u>	Epidermolysis bullosa acquisita develops in dominant dystrophic epidermolysis bullosa.	J Invest Dermatol	136: 320-323, 2016