

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
平成 26～28 年度総合研究報告書**

**皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究**

**研究代表者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授**

**研究要旨**

本研究の目的は 10 種の皮膚遺伝性希少難治性疾患群の網羅的臨床研究である。平成 26 年度から 28 年度まで 3 年間にわたって施行した。その間に、皮膚科及び他科の関連臨床調査研究班及び学会と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。この 3 年間に、各疾患群について診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査及びアンケート等によるデータ収集した。これらの診断基準と重症度分類及び全国疫学調査結果のデータなどの情報を集積・分析し、ガイドラインの作成を行った。この研究結果を用いて、医療情報提供と社会啓発活動を進め、医療の質の向上など、国民へ研究成果を還元する。

本研究は多くの他の研究班とも連携して進めた。さらに関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して進めるため、本研究の疫学調査に学会ならびに会員の協力が得られ、学会のホームページへの開示が可能になり、単一のガイドラインの作成が可能になった。また、日本皮膚科学会とも連携し、英語版作成などによりグローバルな情報発信も行う予定である。本研究で取り扱う 10 皮膚遺伝性疾患は、その疫学的・病態的研究が進んでおらず、今回の研究の成果が期待される。

それぞれの疾患群について、研究要旨を以下に述べる。

**[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)**

**担当：古川福実 和歌山県立医科大学皮膚科 教授**

本分担研究は、平成 21 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、中條 - 西村症候群（NNS）などの自己炎症性皮膚疾患について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論もふまえ、各疾患の診断基準と重症度分類案を策定した結果、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、TNF 受容体関連周期熱症候群（TRAPS）の 3 疾患が平成 27 年 1 月より、NNS と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・痤瘡（PAPA）症候群が 7 月より難病指定を受けた。さらに、これら 5 疾患の診断基準と重症度分類の妥当性について、日本皮膚科学会よりいくつか改善点の指摘を受けたうえで大筋承認となった。NNS と臨床的に似るが、未だ独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病（WCD）について、全国疫学調査を行った結果、1000 施設中 302 施設より回答があり、29 施設 34 症例（疑い例を含む）が過去 5 年間に WCD と診断されていたことを確認し、さらに二次調査にてその詳細を確認した。それらの結果をもとに、除外診断の不確実性や経過によって最終診断が代わる可能性があるものの独立疾患の可能性が残ることを示したうえで、診断基準と重症度分類案を作成したが、日本皮膚科学会から肯定的な回答を得ることはできなかった。NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6 年ぶりの全国疫学調査を行った。その結果、5 施設から患者ありとの回答があったが、うち 3 症例は *PSMB8* 変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。NNS の臨床診断基準を満たすも *PSMB8* 変異を認めない症例については、診断確定を目指し、末梢血のプロテアソーム活性の測定やエキソソーム解析、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析も行った。その結果、*TREX1* の既知の変異によるエカルディ・グティエール症候群の父子例が含まれることが判明した。

**[2]早老症(コケイン症候群)**

**担当：森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授**

これまで、医学的エビデンスの上に考えられた実地医療に役立つコケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）の診断基準が世界的になかったため、CS の診断は、Sugarman (1977)、Nance & Berry (1992) が作成した臨床症状分類を参考に経験的になされていた。しかもこれらは CS 患者の多くを占める 型 に対しての診断にのみ対応できるものであった。今回、我々は、型 CS、型 CS、型

CS、XP 合併型 CS,すべての CS 患者を対象とでき、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえた新しい CS 診断基準と CS 重症度分類を策定した。これらが厚生労働省でも承認され、CS は新たな難病政策の下、平成 27 年 7 月に指定難病のひとつに加えられた。その後、XS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、さらに過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査を皮膚科医にも実施し、これらを踏まえて、何科の臨床医でも役立つ実際の CS 診療ガイドライン(2016 案)を策定し論文化した。これに小児科医、眼科医、耳鼻科医らによりさらなるブラッシュアップ化したものが次年度完成予定である。また本研究班では CS 患者家族、彼らを取りまく教育関係者から要望の高かった非医師に対する「CS の手引き書」を完成させた。

### [3]掌蹠角化症

**担当：米田耕造 大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授**

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。

平成 26 年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。併行して、和歌山県立医科大学が中心となり、先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査の結果も 2015 年に報告した。

平成 27 年度は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90%は、大学病院で診断されていた。

平成 28 年度は、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症(掌蹠角化症症候群)の診断基準と重症度分類を作成した。

### [4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

**担当：古村南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授**

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれていた。本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行う(2014 年度)とともに、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。また、同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センターHP で公開された(2015 年度)。

常染色体性優性遺伝を示す本症は、青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした小水疱、びらん、痂皮形成を特徴とする。病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプ SPCA1 をコードする *ATP2C1* 遺伝子で、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。約 150 種の遺伝子変異が既に報告され、変異の部位・種類は多彩である。本症の 33 家系を遺伝子解析したところ、32 種の変異が同定され遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。変異による予後の推測や、変異別の特徴的臨床像から障害される機能と重症度の相関解明のために更なる症例の蓄積が必要と考えられた(2014 年度)。難病新法施行による新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが集約され、今後は研究班への解析データ提供が開始される予定となり本症でも活用が期待される。また、認定基準の改訂、および臨床症状や病因遺伝子の類似性が高い類縁疾患のダリエ病を併せて「指定難病」する場合、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についてのデータが役立つ。さらに、次回の改訂に向けて「重症度分類」改訂の試案を作成するなど、今後の政策研究事業の継続に向けた準備も行った(2016 年度)。

### [5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

**担当：大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授**

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討した。初年度(H26 年度)は過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例の報告を解析した結果(Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)を踏まえて、疱疹状皮膚炎の診断基準案と重症度分類案を作成し、班会議の討議を経て暫定版を完成させた。また、疱疹状皮膚炎についての全国アンケート調査もスタートさせた。H27 年度は疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータ収集を終了し H28 年度にデータ解析を行った。この疫学調査の結果を H26 年度より作成を手掛けていた診断基準と重症度分類およびガイドライン改訂に反映させ、班会議の討議を踏まえて修正し最新版を完成させた。

## [6]化膿性汗腺炎

**担当：照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授**

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作製した。平成 26 年～28 年度にかけてアンケート方式による疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対し行った。最終的に全国 58 施設より 300 名の患者の情報が寄せられている。統計学的に解析した結果、海外と異なり本邦では男性優位であり、肥満や糖尿病などの背景因子が少ないことが分かった。

## [7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

**担当：鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授**

母斑性基底細胞癌症候群 (Gorlin 症候群) は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群および Cowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

## [8]血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

**担当：川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授**

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)-(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の 3 班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。すでに日本皮膚科学会で承認、今後は関係各学会に提出・承認、さらに厚労省へ提出予定である。(2)「スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する」とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本の GNAQ 遺伝子変異を検証中である。(3)(1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成のため、ワーキンググループに配属され、スタージ・ウェーバー症候群でも使用される色素レーザー照射の検証および、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に参画している。

## [9]遺伝性毛髪疾患

**担当：下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授**

日本人の非症候性および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者について、それぞれの臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を踏まえて本症の診断基準および重症度分類を作成した。さらに、日本人の本症の中で最も頻度の高い非症候性常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者を対象としたアンケート調査を実施した。

## [10]鼻瘤(腫瘍型酒さ)

**担当：相場節也 東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授**

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘤・鼻瘤型の3型に分類される。日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いため日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘤型酒皸では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性の変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関知する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成26年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成27年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。平成28年度には、アンケート調査を元に酒皸の重症度判定基準等の見直しを行った。

## 研究分担者氏名

古川福実：和歌山県立医科大学皮膚科 教授  
森脇真一：大阪医科大学皮膚科 教授  
米田耕造：大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授  
古村南夫：福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授  
大畑千佳：久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授  
照井 正：日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授  
鶴田大輔：大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授  
川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授  
下村 裕：山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授  
相場節也：東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

## A . 研究目的

本研究は 10 種の遺伝性希少難治性皮膚疾患群について、診断基準・重症度分類の作成、疫学調査・アンケート等によるデータ収集、ガイドラインの作成などの臨床研究を目的とする。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。

以下にそれぞれの疾患群についての研究目的を簡潔に述べる。

### [1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

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。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野)「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)と「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和歌山の 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 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨髄症」として最初に報告されて以来 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 (p.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として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)

さらに、橋本隆班長のもとで 2 年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成 24, 25 年度)により、NNS をはじめ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が進められた。それらの研究事業の成果をもとに、平成 26 年度より診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業が開始された。本分担研究においては、自己炎症性皮膚疾患として、NNS (自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群: ALDD) のほか、NNS とともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得た CINCA 症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧 (PAPA) 症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS) さらに NNS と臨床的に似るが独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病 (WCD) の 6 疾患を選び、それぞれ診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを目標とする。

### [2]早老症(コケイン症候群)

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復 (転写領域の DNA 損傷の優先的な修復) ができないことにより発症する遺伝性早老症、遺伝性光線過敏症である。患者は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴などを伴い、遺伝形式は常染色体劣性である。本邦での CS 発症頻度は 2.7/100 万人と稀であるが、皮膚科、小児科領域では常に鑑別すべき重要な疾患のひとつである。CS は臨床的に 型 (古典型)、型 (先天性、生下時から著明な発育障害あり)、型 (遅発型、成人発症) の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) 合併型 (XP/CS) もある。CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*、*CSB*、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) B・D・G 群の原因遺伝子でもある *XPB*、*XPD*、*XPG* の 5 つが知られている。

これまで医学的エビデンスの上に立った CS の診断基準は海外を含めて存在しなかった。Sugarman (1977) は CS 症状を大症状、小症状に、Nance & Berry (1992) は主徴候、副徴候に分類したが、いずれの報告もそれぞれの所見を何項目満たせば CS と確定診断するのかという一定の基

準がなく、これまでの CS 診断はこれら臨床症状の有無による経験的なものでしかなかった。しかも前述の分類はともに CS 患者の多くを占める型に対してのみであった。

今回我々は、型 CS、型 CS、型 CS、XP/CS すべての CS 患者を対象にでき、分子細胞レベルでの近年の CS 研究の発展をふまえた以下の新しい CS 診断基準、重症度分類を策定した。

また CS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査（「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成 21-23 年度に実施）を皮膚科医に対しても実施し、これらの結果を踏まえて、何科の臨床医でも役立つ実際の CS 診療ガイドライン（2016 案）を策定し論文化を試みた。これに小児神経医、眼科医、耳鼻咽喉科医などによりさらにブラッシュアップ化した最終版は次年度完成予定である。

さらに分担研究者は平成 11 年からこれまで CS 患者家族会（日本 CS ネットワーク）の支援を行ってきたが、CS 患者家族、彼らをとりにくく教育関係者から特に要望の高かった非医師向け「CS の手引き書」を今回完成させた。

### [3] 掌蹠角化症

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。最近の分子遺伝学の進歩により原因遺伝子は大部分の病型において、同定された。しかしまだ同定されていない病型も存在する。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚の H.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の 1 つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost 型・Vörner 型、線状・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン 1・9、デスマグレイン 1・デスマプラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、平成 26 年度の掌蹠角化症の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。平成 27 年度の調査は有病者数を知るための全国一次調査であった。

引き続き平成 28 年度は、掌蹠角化症の中でも、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症について、その診断基準と重症度分類を作成した。そして、こ

のような重篤な掌蹠角化症を掌蹠角化症候群とよぶことを提唱した。

### [4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡は、国内ではこれまでに約 300 例程度が報告されており、常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である、多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。治療は対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在する 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（Hu Z et al. Nat Genet 2000）。細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされるが、これまでに約 150 種の遺伝子変異が報告されており、変異の部位・種類は多彩である。本研究では 33 家系の遺伝子解析を行い、臨床像との関連について検討した。久留米大学医学部皮膚科学教室では、患者 DNA を用いた PCR 法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) 法、ダイレクトシーケンシング法により、家族性良性慢性天疱瘡の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた（Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008）。具体的には、久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行った 33 家系について、それらの診療情報を詳細に比較、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た新たな診断基準の作成と遺伝子変異の種類・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、エビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けた取り組みとしては、遺伝子診断項目を含めて作成した診断基準を公開し、さらに病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過で重症度を定量的・客観的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を実際に運用できるように認定基準とともに作成した。2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、本症も指定難病（新規）（告示番号 161）となり、認定基準および臨床調査個人票を公開した。臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針や FAQ を難病センター HP に公開した。

家族性良性慢性天疱瘡の臨床現場でみられる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、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。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在すると推測される。

今後、疾患別基盤研究分野の難治性疾患政策研究事業の目的に沿って、科学的エビデンスをさらに集積・分析し、患者の実態把握を行い、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類の改訂や類縁疾患の追加、医療水準の向上などを目指す患者啓発活動などの方策を進めることが重要と考えられる。

#### **[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)**

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は2012年に過去35年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例91例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLAアレルが存在する可能性を指摘している(Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)。また、H27年度に本邦のジュエリング疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。

#### **[6]化膿性汗腺炎**

化膿性汗腺炎は患者のQoLを著しく障害する疾患にも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。我々は海外文献を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作製した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

#### **[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)**

母斑性基底細胞癌症候群(Gorlin症候群)は典型例ではHedgehogシグナル伝達分子であるPTCH遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子であるPTEN遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポージスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的なGorlin症候群およびCowden症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

#### **[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当**

(1) 母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群には、本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)が関与している。すでに井上班のみで作成された診断基準・重症度分類が存在しているので、3班合同の、より改善されより横断的な新規診断基準と重症度分類を完成する。そして、厚生労働者や関連の各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告されたGNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

(3) (1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成している。血管腫の治療で施術される色素レーザー照射(スタージ・ウェーバー症候群でも使用される)の効果を、過去の学術論文から検証する。

#### **[9] 遺伝性毛髪疾患**

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計100種類以上に分類され、それぞれの原因も異なる。本症は、毛髪疾患のみを呈する非症候性の群と、さまざまな毛髪外症状を合併する症候性の群に大別される。近年の分子遺伝学の進歩に伴い、非症候性・症候性ともに本症の遺伝的背景がかなり明らかになったが、それらは欧米人やアラブ系民族の本症患者の解析で得られた知見である。一方、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報は極めて乏しいというのが現状だった。本症の診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成する上で、日本人における本症の疫学データ、臨床所見や遺伝的背景の情報が不可欠である。本研究は、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との相関関係等をできる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成す

ることを目的とする。

## [10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

発症要因が不明である酒皸の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

## B. 研究方法

以下にそれぞれの疾患群についての研究方法を簡潔に述べる。

### [1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

1) 研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論もふまえて各疾患の診断基準と重症度分類案、診療ガイドライン作成を進め、日本皮膚科学会での承認を目指す。

2) WCD については、全国疫学調査を行い、収集した症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点などについて検討したうえで 1) に進む。同時に、調査結果を広く共有し、疾患の存在についてコンセンサスを得るため、論文報告を目指す。

3) NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行い、現状を把握する。疑い症例があれば、同意を得て原因遺伝子検索を行い、類症を含めた本疾患（プロテアソーム機能異常症）の全体像に迫る。

4) 遺伝性自己炎症性疾患が疑われる新規症例の遺伝子解析を行い、新規遺伝子変異に関してはプロテアソーム酵素活性測定などによりその機能異常を確認したうえで、遺伝子診断と臨床診断の関連を明確にする。

### [2]早老症(コケイン症候群)

文献による過去の本邦報告例、研究分担者らが自ら確定診断した 30 例の自験例、CS 患者家族会から提供された膨大な臨床資料、「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成 21-23 年度に実施された疫学結果を参考に、CS の臨床症状を大きく主徴候、副徴候、その他の徴候、予後に関連する徴候に分類した。また CS に特異性の高い臨床症状（主徴候、副徴候）をもとに、新規の CS 確定診断基準、CS 重症度分類を作成し、ブラッシュアップを重ねた。

CS 症状、各種検査（MRI/CT 検査、眼底検査、聴力検査など）の実施状況の調査は患者家族会（19 患者、16 家族）の協力のもと、聞き取り調査、アンケート調査を行った。

皮膚科疫学調査は調査日から過去 3 年間（2013～2016 年）での生存 CS 患者の有無を分院含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいるこども病院、計 122 施設にアンケート送付して実施した。

また研究分担者がこの 18 年間維持している CS 診断センターにて、全国から依頼のあった患者に対しての CS の確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種 DNA 修復試験にて CS かどうかのスクリーニングを行った後、CS 遺伝子のゲノム解析を実施した。

### [3]掌蹠角化症

平成 26 年度は掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型として、Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda 病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼腫脹と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。掌蹠角化症の重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行った。

平成 27 年度は全国の 500 床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。アンケート用紙のタイトルは、先天性掌蹠角化症全国疫学調査とした。6月下旬に発送、7月下旬までにファックスにて返事をもらうことにした。今回の調査では、過去 5 年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらうようにした。型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望なども併せて記載してもらうようにした。

平成 28 年度であるが、まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った。掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）をリストアップした。現在、大部分の掌蹠角化症の原因となる遺伝子は解明されているので、臨床症状と原因遺伝子により、病型を分類した。最終的に、掌蹠角化症症候群の主要病型として 18 病型を選んだ。

重症度分類については、スコア計算表を作成した。皮膚科の外来診療の現場でも、短時間で分類できるような計算表を作成した。6つの項目によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。



#### [4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

##### 1) 診療情報収集(2014 年度)

2000～2011 年に、久留米大学病院皮膚科において遺伝子解析を行った家族性良性慢性天疱瘡 33 家系の患者について臨床所見を集計し検討した。

##### 2) ATP2C1 遺伝子検査(2014 年度)

末梢血由来のゲノム DNA から、PCR 法にて ATP2C1 遺伝子断片を増幅した。ATP2C1 遺伝子には 28 のエクソンが存在し、DGGE 法により検索した。変異が疑われた場合、ダイレクトシーケンシング法により遺伝子変異を同定した。

##### 3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関(2014 年度)

各患者遺伝子変異と、RNA とタンパク質レベル、臨床症状とを比較解析して遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。

##### 4) 診断基準と重症度分類の作成(2015 年度)(表)

診療情報および臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異との関連を取りまとめて、家族性良性慢性天疱瘡の診断基準と、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。

##### 5) 重症度分類の改訂試案(2016 年度)(表)

重症度分類項目である“症状”のスコアリングについては、「難病指定を受けた皮膚疾患に関する日本皮膚科学会での承認手続」に際し、日本皮膚科学会医療戦略委員会委員からの意見を頂いた。重症度分類の「皮疹の症状」をより具体的に決めたほうがよいのでは、および、「頻度」とするなら、「一時的」は1ヶ月のうちに何日などという指摘を受けたため、改訂の準備作業として、現時点での試案を作成した。

#### [5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

本邦のジュリーング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した。その結果を論文発表するとともに(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。H26 年度作成した診断基準と重症度分類に付随する疾患概要の作成の参考資料とした。

表皮下自己免疫性水疱症に関しては大畑千佳が研究分担者であり、石井文人、大山文悟が研究協力者である。H26 年度は、1976 年から 2011 年の 35 年間に報告された本邦疱疹状皮膚炎 91 例の報告の内容を基に、診断基準と重症度分類の作成を試みた。また、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を計画した。H27 年度は疫学調査の取りまとめを行い、H28 年度にデータ解析を行い治療のガイドラインを改訂した。

#### [6] 化膿性汗腺炎

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設(670 施設)に発送した。平成 26 年度に 1 次アンケートを施行した。当初は大学病院のみに送付したが、症例数が少ないため大学病院以外の臨床研修指定施設にも送付した。1 次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。さらに平成 27 年度には 2 次アンケートを施行した。このアンケートで患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後を調べた。

#### [7] 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、国内当該疾患に関するエキスパートを研究協力者として議論を重ねた。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。

また、第一次全国調査も平成 27 年度に行った。

#### [8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 三村班では、研究協力者となり、新規診断基準と重症度分類への理解と承認を求めため、年2回の全体班会議に参加している。井上班では、研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生と折衝し、新規診断基準と重症度分類の作成とそれへの理解と承認を図っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設である。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

#### [9] 遺伝性毛髪疾患

##### 1. 遺伝子検査

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計 192 名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出した

ゲノム DNA を用いて遺伝子検査を施行し、原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。

## 2. 患者を対象としたアンケート調査

上記の遺伝子検査の過程で、日本人における遺伝性毛髪疾患で最も患者数が多いのは、lipase H (LIPH) 遺伝子の変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症であることが判明した。ただし、患者の生下時～受診時までの経過や患者が日常生活で抱えている問題点・悩み等については不明な点が多い。それらを明らかにするために、遺伝子検査で同遺伝子に変異を同定した患者計 20 名を対象にアンケート調査を行う。なお、15 歳以下の患者については患者の両親から回答してもらう。

### [10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 26 年度は、酒皰の疫学調査や遺伝学的検討のためには、精緻な診断基準が必要である。酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定するために、関連する文献等を検索し、調査する。

平成 27 年度は、平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断をもとに、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。主たる対象疾患は腫瘍・鼻瘤型の酒皰とした。酒皰特に腫瘍・鼻瘤型酒皰の頻度を検討するために、腫瘍・鼻瘤型酒皰患者が比較的集積されると想定される大学病院を主体としてアンケートを送付した。質問項目は、過去三年間で酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎（ステロイド皮膚炎）と診断された患者数である。

平成 28 年度は平成 27 年度に行った酒皰の全国の主要基幹施設を対象としたアンケート調査を元に、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。

### （倫理面への配慮）

#### 和歌山県立医科大学

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。

#### 大阪医科大学

今回の研究実施にあたっては、患者家族の個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部(CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS 解析はその審査会

の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。  
福岡歯科大学

本研究のうち、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は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った(研究番号 59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。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。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。

#### 久留米大学

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意(インフォームドコンセント)を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」(久留米大学研究番号 127)「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」(同 12164)「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」(同 14089)について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

## 日本大学

疫学調査において患者の個人情報扱うため、日本大学医学部の倫理委員会に「化膿性汗腺炎の疫学調査」として申請し、承認を得た。承認番号：RK-15310-11

## 聖マリアンナ医科大学

本試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

## 新潟大学

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報は厳格に保護されている。

## 東北大学

平成 28 年度の研究では、倫理面に配慮が必要な侵襲的手法や要配慮個人情報の取り扱いはなく、特記すべきことはない。

## C . 研究結果

研究代表者の総括のもと、平成 26 年度から 28 年度の 3 年間に、厚生労働省の指導に従い、本研究班で扱う 10 疾患の診断基準・重症度分類を作成し、全国調査及びアンケートによる情報収集を進めた。そして一部の疾患についてはガイドラインの作成及びその準備を進めた。

以下にそれぞれの疾患群についての研究結果を簡潔に述べる。

### [1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

1) BS/EOS、CAPS、NNS、PAPA 症候群、TRAPS、WCD について、診断基準と重症度分類案を作成した。特に NNS については、臨床症状と遺伝子診断を合わせて診断確定 (Definite) と臨床的診断 (Probable) とするフローチャートを整備し、重症度分類については、発熱発作、皮疹、脂肪筋肉萎縮・関節拘縮、内臓 (心・肺・肝臓) 病変の 4 項目についてそれぞれスコア化し、「スコアがすべて 0 か 1」を軽症、「1 つでもスコア 2 がある」を中等症、「1 つでもスコア 3 (後半 2 項目のみ) がある」を重症とした。発熱発作のスコアについてはその

他の自己炎症疾患と同じとした。その結果、BS/EOS、CAPS、TRAPS は平成 27 年 1 月 1 日より、NNS と PAPA 症候群は同年 7 月 1 日より医療費助成対象疾病の指定難病に指定された。さらに、日本皮膚科学会医療戦略委員会より、すでに難病指定を受けている 5 疾患に関する日本皮膚科学会での承認について、NNS の重症度分類について、内臓病変について具体的な症状をあげて記載したほうがよい、CAPS 以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい、PAPA 症候群の重症度分類について、「症状および所見はいずれの時期のものを用いてもよい」となっているが「1 年以内」などの期限をつける必要がある、すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれないもの大筋では日本皮膚科学会としても承認ということであり、という意見が出された。今後「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での改定作業に際し、これらの意見を反映させていくことが課題となる。

2) 全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科、免疫・膠原病内科合わせて 1000 施設に調査票を送付し、過去 5 年間に WCD と診断した患者がいるか、いる場合に患者で認められた症状は診断基準案の必須 3 項目を含むか、臓器症状はあるか、について調査した。302 施設より回答があり、29 施設より 34 症例 (疑い例を含む) が WCD と診断されていたが、このうち半数近い約 15 例は必須 3 項目を満たさなかった。29 施設に対して二次調査票を送付したところ、15 施設より 21 症例について回答を得た。そのうち最終的に悪性リンパ腫と診断された 2 症例を除く 19 症例についてまとめた結果を以下に示す。(以下省略。分担報告書参照。)

WCD は他の類似疾患を完全に除外することが難しく、疾患としての独立性が疑われているが、歴史的には古い疾患で一部の新しい教科書にも記載されている。全国疫学調査の結果、全国の内科・皮膚科施設にて過去 5 年間に WCD と診断された患者が 19 症例見いだされた。我々が作成した診断基準案に対し、12 例は合致するとしたが、6 例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。したがってやはり WCD には境界例ともいふべき症例、あるいは他疾患とするにも症状がそろわない症例が含まれると思われる。一方、我々の診断基準でも他疾患を鑑別し WCD と診断される症例が相当数存在することが明らかとなった。

しかし、日本皮膚科学会医療戦略委員会からは、疾患概念がはっきりせず国際的に統一見解が得られておらず、診断が除外診断によっている側面が多く指定難病として指定されると「ウェーパーク

リスチャン病」に偏った診断がなされ臨床現場に混乱を招く、という理由から、診断基準・重症度基準は承認されなかった。

3) 全国の大学病院と500床以上(和歌山県内は300床以上)の大病院の皮膚科・小児科・整形外科・免疫膠原病内科・神経内科に、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子と一次調査票を送付し、疫学調査を行った。合わせて1840施設に送付して718施設から回答があり、回答率は38%(大学:45%、大病院:36%、和歌山:52%)であった。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。

4) NNSが疑われ臨床診断基準5項目を満たし臨床的に酷似するが、精神発達障害を伴いPSMB8遺伝子変異を認めない福島の成人例について、末梢血単核球のプロテアソーム活性を測定しエキソーム解析とプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、DLEと診断されていた父親とともに既知のTREX1遺伝子ヘテロ変異を認め、エカルディ・グティエール症候群と診断した。同じく臨床診断基準5項目を満たしNNSが疑われるとされた兵庫の成人例においてもPSMB8遺伝子は認めなかった。

また、学会抄録で関節サルコイドーシスに伴う光沢苔癬性皮疹と記載されていた大阪の小児例と肉芽腫性苔癬様丘疹を呈する幼児例について遺伝子解析を行い、いずれも既知のNOD2遺伝子変異を認めBSと診断した。

さらに、難治性の壊疽性膿皮症と腋窩の慢性膿皮症、痤瘡様発疹を呈し、類症の家族歴をもつ旭川の成人例について遺伝子解析を行った結果、新規のPSTPI1遺伝子変異を認め、その意義を検討中である。関節炎がないことから、PAPAよりも壊疽性膿皮症・痤瘡・化膿性汗腺炎(PASH)症候群と診断した。

さらに、全国調査で見出された臨床診断のみの1例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。現在、もう1例について解析を進めている。

## [2]早老症(コケイン症候群)

実地医療に役立つCS診断基準・重症度分類を策定し、平成27年7月1日の本疾患指定難病認定に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省HPにて疾患概要を含めて全国に公開した

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4435>、<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html> 参照)

## [3]掌蹠角化症

平成26年度であるが、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

平成27年度は、全国690施設の皮膚科ならびに

小児科にアンケート用紙を送付した。うち325施設より回答を得た。病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。約9割は大学病院にて診断されていた。人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。

掌蹠角化症症候群を、掌蹠角化症の臨床症状に加えて他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患と定義した。そして、平成28年度中に掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

## [4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

TP2C1遺伝子検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。しかし、皮膚におけるATP2C1遺伝子発現とSPCA1タンパク質の発現を調べるreal-time PCR法や免疫組織化学染色の有用性はこれまでの我々の検討結果からも未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらに検討する必要がある。

## [5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

本邦の疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討し報告した(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)内容を踏まえて、疾患概要を作成した。(分担報告書参照)

全国疫学調査を106の専門医主研修施設および549の研修施設の計655施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および208(37.9%)の研修施設の計268施設(40.9%)より回答があった。回答を集計すると2013年の1年間で21名の疱疹状皮膚炎が存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、H27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

## [6]化膿性汗腺炎

### (1)診断基準の作成

海外ではガイドライン(Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015)が制定されており、化膿性汗腺炎は「再発性の炎症が反転領域に6カ月のうち2~3カ月継続する。臨床症状としては結節、瘻孔、瘢痕を示す。」と定義されている。本調査での基準もこの定義を参考に作成した。なお海外の基準では病理組織は必須ではないが、本研究では調査のために組織学的診断項目を設けた。(項目、分担報告書参照)

### (2)重症度分類の作成

従来、重症度分類はHurley病期分類(Hurley HJ,

Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996)が使用されていた。

### (3)化膿性汗腺炎の疫学調査

海外では化膿性汗腺炎の有病率は

約1%とされているが、本邦ではいまだ大規模な疫学調査はなく、患者数も把握されていない。本研究では全国の皮膚科学会が定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。まず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670施設(主研修施設115、研修施設555)にアンケートを送付したところ178施設(主研修施設70;10.4%、研修施設108;16.1%)より回答があった。そのうち2次アンケートの参加に承諾したのは78施設(主研修施設28;4.1%、研修施設50;7.4%)であった。平成24~26年度で合わせて57施設300名の患者の情報が寄せられ、統計学的に解析を行った。300名中、男性218名、女性81名、不明1名であった。男女比は2.69:1で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は91.6カ月(約7.58年)であった。家族歴があったものは10例であった。我々はうち1例の遺伝子解析を行ったところ、-secretaseのcofactor subunitの1つであるnicastrin(NCT)に新規の遺伝子変異(C11351T)を発見した(Nishimori N et al: 未発表データ)。既往歴は肥満:48例、糖尿病:55例、高血圧:36例、高脂血症:19例、クローン病:1例、多毛:17例であった。このうち糖尿病のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。(  $\chi^2=10.977$ ,  $P=0.01185 < 0.05$ )

今回策定した診断基準を満たすものは143例、疑診例は157例であり、疑診例のすべてが病理検査を行っていないものであった。重症度は医師の判断する重症度とHurley分類の重症度、ならびに今回使用したSartrius分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ100例、133例、34例、29例であり、Sartrius分類スコアと統計学的に有意に相関した。

Hurley分類では :69例、 :109例、 :121例であり、それぞれSartriusスコアと統計学的に有意に相関した。腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。(  $\chi^2=8.6378$ ,  $P=0.03452 < 0.05$ ) 臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。治療効果は著効、有効、無効、悪化、不明で評価した。著効、有効を効果あり、無効、悪化を効果なしとして重症度との関係を検証した。その結果、治療効果と重症度の相関はいずれの治療でもみられなかった。

### [7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。(分担報告書参照)

### [8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウ

## エーバー症候群、統計研究担当

(1) 3班統一の新規診断基準を完成させた(分担報告書参照)。すでに日本皮膚科学会へ提出し、承認を受けた。今後は関係各学会に提出し、承認を求める予定である。

(2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。すでに一部の標本は、横浜市立大学遺伝学教室へ郵送された。全施設にて、血液、顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛を採取する。顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。

(3) 以下のシステマティックレビューに参加している。CQ11:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか? 推奨案:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来たしやすき可能性がある。

CQ12:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか? 推奨案:色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

CQ13:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? 推奨案:1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

### [9]遺伝性毛髪疾患

#### 1. 日本人における遺伝性毛髪疾患の種類と遺伝子型の特徴

本研究では、計192名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察し、血液試料を収集した。そのうち、非症候性と症候性の本症患者は、それぞれ162名と30名だった。非症候性の群では、常染色体劣性縮毛症/乏毛症(autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis:以下ARWH/H)の患者数が162名中158名と大部分を占めていた(以下分担報告書参照)。

#### 2. 患者へのアンケート調査の結果

遺伝子検査でLIPH遺伝子に変異を同定した常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者計20名を対象にアンケート調査を行った。以下に、対象患者の年齢と性別、質問内容および回答結果をそれぞれ提示する。(分担報告書参照)

### [10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定; 酒皸文献等を検索し、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。(分担報告書の診断基準と重症度スコアを参照)。

アンケート調査結果; 全国で113施設の大学病院皮膚科宛にアンケートを送付し、62施設から回答を得た(回収率54.9%)。過去三年間に酒皸、鼻瘤、

酒皸様皮膚炎と診断された患者数は、それぞれ1881名、81名、878名であった。一施設あたりの酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎の平均患者数は、それぞれ30.4名、1.3名、14.2名であった。実数の報告では、酒皸は愛知県、東京都、神奈川県、大阪府、栃木県、宮城県の順に報告が多く、鼻瘤では大阪府、福岡県、宮城県、埼玉県で8名以上の報告が為された。人口100万人あたりに換算すると、酒皸では奈良県の77.4名が最も多く、次いで栃木県と愛知県に50名以上の患者数と試算された。人口100万人あたりの酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎患者頻度はそれぞれ平均で18.6名、0.7名、8.7名と試算された。

#### D. 考察

以下にそれぞれの疾患群についての考察を述べる。

#### [1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織された自己炎症疾患の研究に特化した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論が先行しているが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特にNNSはこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA症候群が難病指定となり、それらの診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認を得られることになり、順調に前進している。今後、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に際し、日本皮膚科学会からの要望を反映させていく必要がある。さらに、日本皮膚科学会にて了承されているCAPSの診療ガイドライン策定に向けて、同班で進められているMINDSに準拠した診療ガイドライン策定作業を参考に内容を詰め、学会の承認を目指す。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか、調査する必要がある。

一方、WCDについては、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることがはっきりしたが、むしろ学術的にどう

なのか、さらに追究を続け、学会や論文によって世に問いたい。

最後に、NNSの6年ぶりの全国調査により、新規の遺伝子確定例は見いだされなかったものの、診断基準に基づいて臨床診断3例の存在が明らかになったことは驚きであった。欧米から、PSMB8に限らずプロテアソーム構成成分の複数の遺伝子のヘテロ変異の組み合わせによるCANDLE症候群あるいはプロテアソーム関連自己炎症症候群(PRAAS)が報告されており、本邦にも同様の症例が存在するかわらかになることが期待される。

自己炎症性皮膚疾患一般の遺伝子検査については、より手軽でルーチン的な検査が望まれることから、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班とも連動して簡便で有効な方策を検討し、提供していきたい。

#### [2]早老症(コケイン症候群)

CS患者の臨床エビデンス、CSに関連する最近の遺伝医学の進歩を踏まえて、これまで海外を含めて存在しなかったCS診断基準、重症度分類を策定できた。平成27年度に新たに小児慢性特定疾病、指定難病に認定されたCSであるが、小児科、皮膚科での疫学調査が終了し、今後は両科共同での厚生労働行政への協力体制の構築が必要であることが明らかになった。CS患者家族会に入会中のCS患者という限られた集団ではあるがCS医療の状況が把握でき、小児科、皮膚科共同でのCS診療ガイドライン策定作業が始まった。同ガイドラインの原案は論文形式のものが完成したが、CSにみられる神経症状、眼症状、難聴に対する検査法とそれらの評価法の記載も必要であることが判明した。そのため小児眼科専門医、耳科学が専門の耳鼻咽喉科医の協力を得て、現在原案をブラッシュアップ中である。CSは複数の科にまたがる疾患であるため、現在、次年度、皮膚科、小児科両科での学会承認を目指してのスキームを検討している。また時代の変化に応じて本研究班で策定した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインは定期的に(あるいは必要時に)改訂する作業が必要になってくる。そのためにも、今後も引き続き、CSに関連する多くの科の医師間のネットワーク構築、本邦での新規CS患者の同定、臨床所見のさらなる蓄積、定期的な疫学調査、予後調査を行う作業が本研究班には求められる。

#### [3]掌蹠角化症

まず、われわれは、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ないUnna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

引き続き掌蹠角化症有病者数についての全国一次調査を行った。掌蹠角化症の病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。診断が困難なのか、約 9 割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口 100 万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100 万人当たり 30.6 人であった。全国平均は、100 万人当たり 2 人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。今後施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

平成 28 年度は、掌蹠角化症症候群の定義づけを行ない、その主要病型を選んだ。現在、掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は、大体明らかになっている。ゆえに、臨床症状と遺伝子を適切に組み合わせることにより、掌蹠角化症症候群の主要 18 病型を設定した。

われわれが考案した掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の大きな特徴は、多忙な皮膚科外来診療の間でも簡潔に、軽症、中等症、重症のグレード化ができるように配慮したことである

今後はこの希少ではあるが、非常に重要な疾患である掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群について難病への登録とガイドライン作成を行いたいと考えている。

#### [4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

本研究では、国内外から収集した家族性良性慢性天疱瘡 33 家系について、診療情報の検討と ATP2C1 遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。ATP2C1 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス

変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、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」の理念に沿う医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

#### [5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

疾患概要、診断基準、重症度分類を作成し、班会議での検討をもとに改定したものを下記に記す。(下記内容は分担報告書参照)

#### [6] 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本調査で使用した診断基準、重症度分類は海外の文献を参考に作成した。診断基準は臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作製した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。しかしアンケート調査の結果では病理検査を行っていないものが多く、疑診例に分類されるものが多かった。

また、近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は  $\gamma$  セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし、 $\gamma$  セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されている (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)。さらに我々も新規の遺伝子異常を家族性化膿性汗腺炎の症例から発見している。(Nishimori N et al: 未発表データ) 今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満、高脂血症、多毛が少ない傾向にあった。罹患部位は臀部の症例が多いものの、重症度とは相関せず、むしろ脇窩に症状がある例で重症度と相関関係があることがわかった。以上のことから海外と疾患の背景因子が異なることが示唆された。

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Sartorius 分類は Hurley 病期分類と相関していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)。本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮に定義した。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており、本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、

Sartrius 分類スコアの有用性を示している。

また、化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。このような症例では予後が非常に悪い。今回の調査では1例しか報告がなかった。

本調査では重症な患者が多いが、大学病院を含めた基幹病院を中心に調査を行った結果としてバイアスがかかった可能性がある。

本疾患は本邦では知名度の高い疾患ではなく、感染症と誤解されている場合もある。また、実際の病態生理は1) 毛包漏斗部の脆弱性と2) 白血球の過剰反応であるにも関わらず、伝統的に化膿性汗腺炎という病名が使用されている。このことが本邦での本疾患の理解の普及の妨げになっている。そこで我々は比較的重症の化膿性汗腺炎を対象により病態生理に則した「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という名称を提唱したい。具体的には複数部位の広範囲皮膚に慢性再発性に非感染性の膿瘍、瘻孔を形成する化膿性汗腺炎が対象と想定している。また、病因的に類似が報告されている膿疱性穿壙性頭部毛包周囲炎も含むものとする。今後学会発表などを通じて本疾患概念を広めていきたい。

#### [7] 皮膚家族性膿瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

平成 26-28 年度を通して Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、研究班員及び研究協力員、日本小児科学会の担当者と議論を尽くして作成した。また全国第一次調査も平成 27 年度に行った。平成 28 年度は当初第二次調査を行う予定であったが、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論を重視し、特に Gorlin 症候群において重症度分類を大幅に改変することに専念した。平成 28 年度に新たに Modified Rankin Scale および、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を導入した。しかしながら、既存の Scale を用いることに慎重な意見も班員や日本皮膚科学会から出ている。今後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担当者とさらに議論して作成した上で、完全な重症度分類を確立する予定である。その上で、第二次全国調査を行いたい。

#### [8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期

臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

(3) 色素レーザー治療のエビデンスが確立することで治療の進歩が期待できる。

#### [9] 遺伝性毛髪疾患

本研究により、非症候性の遺伝性毛髪疾患の中で、LIPH 遺伝子変異による ARWH/H が極めて高頻度に存在することが確認された。臨床症状と遺伝子型との間に明確な相関関係は見いだされなかったが、H248N のホモ接合型の患者は全員が顕著な乏毛症を呈していたことから、H248N と乏毛症(毛髪数の減少)との関連性が示唆された。LIPH 遺伝子がコードする蛋白質は、脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: 以下 LPA) を合成する酵素であることが判明しており、同遺伝子変異による ARWH/H の患者に対しては、将来的に酵素補充療法や LPA アナログを用いた治療法が開発される可能性もあるので、本研究を通じ、治療対象となりうる多くの患者を確認できたことに意義を見出せる。さらに、ARWH/H の患者に対するアンケート調査により、毛髪症状が実際の日常生活に及ぼす影響などが明確になった。ARWH/H は非症候性であり、wig を装着すれば問題なく日常生活を送ることができるので重篤感が低いと評価される傾向があると危惧されるが、本疾患の患者が抱えている悩みは予想以上に大きく、将来的に遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指す際にも軽んじてはならないと考える。

一方で、症候群の1つとして毛髪症状を呈する症候性の遺伝性毛髪疾患のほうが重症度が高いであろうことも否定はできず、その実態を把握することが重要である。

本研究で、遺伝子検査を施行した約 16% の患者が症候性だった。特に、TRPS の患者を複数同定できたことには意義がある。TRPS は常染色体優性遺伝性疾患であり、本邦にも多くの患者が存在する可能性が高い。骨形成異常が軽微な場合には非症候性の単純型乏毛症と誤診されていると考えられるので、本疾患の確実な疫学データを集積するためには、本研究で判明した TRPS の臨床症状の特徴を全国の臨床医に周知する必要がある。

本研究では、主に非症候性の遺伝性毛髪疾患について、多数の患者の臨床所見および遺伝子型の情報が得られたために、まずは非症候性の群に焦点を絞って診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、日本皮膚科学会から重篤感に乏しいとの指摘を受けたこともあり、診療ガイドラインの作成までは至らなかった。今後は症候性の群も含めて診断基準と重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成することで、指定難病への道が開けてくると思われる。

#### [10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対



象とし、62 施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的よく起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

## E . 結論

研究代表者の総括のもと、本研究班が中心となって担当している疾患のうち、ヘイリー・ヘイリー病とコケイン症候群が指定難病に指定された。また、それ以外の 8 疾患群に関しても診断基準・重症度分類を作成した。その後、その診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査及びアンケート等によるデータ収集を進めた。そして、一部の疾患群については、臨床ガイドラインを作成し、その他の疾患群に関してもガイドラインの作成を進めている。

以下にそれぞれの疾患群についての結論を簡潔に述べる。

### [1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

本分担任研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患 (CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の重要度が高まり、症例の掘り起こしにつながる事が期待される。今後も 1 例 1 例丹念に遺伝子型—表現型連関を検討していくことで、各種基準案の更なる改良を図りたい。

### [2]早老症(コケイン症候群)

本研究班にて CS 診断基準、CS 重症度分類を策定し、ブラッシュアップの過程を経て厚生労働省により承認され、CS が平成 27 年 7 月より指定難病に認定された。また CS 患者家族会の協力で CS 医療の現状が把握できた。また平成 21-23 年度実施の小児科対象疫学調査結果に、今回実施した皮膚科対象疫学調査結果を加味し、論文型 CS 診療ガイドライン (2016) 原案を作成した。

患者家族会からの要請の強かった CS 手引き書は平成 28 年 1 月に発刊できた。次年度以降も新規患者の主治医、両親、関連する教育施設に配布し、その有用性を確認し、必要があれば適宜改訂していく予定である。

### [3]掌蹠角化症

われわれは掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査を施行した。そして掌蹠

角化症のうち、より重症度の高い、掌蹠角化症候群についても診断基準と重症度分類を作成した。

### [4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれてきた。

本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行い(2014 年度)、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センター HP で公開された(2015 年度)。

今後、診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。しかし、その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで十分に行われていない。治療方法や経過を含めた臨床個人調査票のデータを基にした、全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

### [5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

今後、多くの医療機関で、疾患概要、診断基準、重症度分類を広く活用してもらい、症例の蓄積を図っていく。特に、アンケート調査の結果から誤診例が存在する可能性が明らかとなったため、診断基準の周知は極めて重要だと考える。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性(施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性)が期待できる。

### [6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の全国的な疫学調査をアンケート調査を通じて行った。アンケート調査の結果、重症度分類の有用性が示された。また海外との患者背景の違いが示唆された。中等症以上の化膿性汗腺炎を対象に「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という疾患名を提唱した。

### [7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調

査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

#### [8] 血管系母斑、母斑症、特にステージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ 遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(3) 色素レーザー治療の普及が確立される。

#### [9] 遺伝性毛髪疾患

本研究を通じ、特に非症候性の遺伝性毛髪疾患の情報が大幅にアップデートされた。今後は、症候性の群についてもより多くの患者を捕捉し、臨床所見と遺伝子型の情報を集積していく予定である。

#### [10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

#### F . 健康危険情報

なし。

#### G . 研究代表者研究発表(平成 28 年度)

研究分担者の研究発表については各分担報告書の該当箇所を参照

#### 論文発表

(英文)

- 1 Yamauchi T, Matsushita S, Hashimoto T, Hirako Y: Major cleavage-dependent epitopes for linear IgA bullous dermatosis are formed at the boundary between the non-collagenous 16A and collagenous 15 domains of BP180. J Dermatol Sci 76(1):25-33, 2014.
- 2 Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. J Dermatol Sci 75(1):36-42, 2014.

- 3 Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E: Anti-p200 pemphigoid. J Am Acad Dermatol 71(1):185-191, 2014.
- 4 Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T: Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases. Eur J Dermatol 24(2):269-271, 2014.
- 5 Matsui K, Makino T, Takegami Y, Murayama S, Seki Y, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies. Eur J Dermatol 24(2):275-276, 2014.
- 6 España A, Koga H, Suárez-Fernández R, Ohata C, Ishii N, Irrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T: Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. Eur J Dermatol 24(2):174-179, 2014.
- 7 Gallo E, Garcia-Martin P, Fraga J, Teye K, Koga H, Hashimoto T, Garcia-Diez A: Paraneoplastic pemphigus with eosinophilic spongiosis and autoantibodies against desmocollins 2 and 3. Clin Exp Dermatol 39(3):323-326, 2014.
- 8 Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Hashimoto T, Ohshima K: Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Oncol 45(3):1200-1208, 2014.
- 9 Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. Br J

- Dermatol 171(3):544-553, 2014.
- 10 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* 27(3):135-139, 2014.
  - 11 Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T: [Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus.](#) *J Am Acad Dermatol* 71(4):669-675, 2014.
  - 12 Hida T, Kase K, Hamada T, Matsuda M, Hashimoto T, Yamashita T: Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome: a case with a novel p63 mutation associated with abnormal keratohyalin granules. *Eur J Dermatol* 24(4):495-497, 2014.
  - 13 Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T: Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117(4):483-496, 2014.
  - 14 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* 170(4):965-969, 2014.
  - 15 Mizuno K, Hamada T, Hashimoto T, Okamoto H: [Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey-Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene.](#) *Dermatol Ther* 27(4):233-235, 2014.
  - 16 Sato M, Oiso N, Koga H, Ishii N, Matsuda H, Hayamizu K, Saitou K, Doi K, Hashimoto T, Kawada A: [Mucosal dominant-type pemphigus vulgaris associated with gastrointestinal stromal tumor.](#) *Eur J Dermatol* 24(4):494-495, 2014.
  - 17 Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T: IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Dermatol* 24(4):512-513, 2014.
  - 18 Hara H, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Unusual bullous pemphigoid without infiltration of inflammatory cells in the skin lesions. *Eur J Dermatol* 24(4):488-489, 2014.
  - 19 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. *Ann Plast Surg* 72(5):553-555, 2014.
  - 20 Hatano Y, Ishikawa K, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Takeo N, Shimada H, Sakai T, Okamoto O, Fujiwara S: A case of concurrent pemphigoid vegetans and pemphigus vegetans remitted without oral corticosteroid. *Br J Dermatol* 170(5):1192-1194, 2014.
  - 21 Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers. *J Dermatol* 41(5):454-456, 2014.
  - 22 Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the sporothrix schenckii, and mature and activate the immune response by secreting IL-12 and presenting antigens to T lymphocytes. *J Dermatol* 41(5):386-392, 2014.
  - 23 Tsuchisaka A, Furumura M, Hashimoto T: Cytokine regulation in epidermal differentiation and skin barrier. *J Invest Dermatol* 134(5):1194-1196, 2014.
  - 24 Demitsu 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* 94(5):601-603, 2014.
  - 25 Muro Y, Tsuchisaka A, Ishii N, Hashimoto T, Sugiura K, Akiyama M: Author's Reply to "Detection of

- anti-periplakin autoantibodies during idiopathic pulmonary fibrosis" by Taille et al. Clin Chim Acta 433C:194, 2014.
- 26 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: A randomized comparative observer blinded study. Br J Dermatol 170(6):1341-1349, 2014.
- 27 Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T: Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. Exp Dermatol 23(6):433-435, 2014.
- 28 Aoki N, Nakajima K, Shiga T, Koga H, Hashimoto T, Sano S: A case of anti-BP180 type mucous membrane pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. J Dermatol 41(6):557-559, 2014.
- 29 Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y: Japanese guidelines for the management of pemphigus. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease. J Dermatol 41(6):471-486, 2014.
- 30 Osawa M, Ueda-Hayakawa I, Isei T, Yoshimura K, Fukuda S, Hashimoto T, Okamoto H: A case of childhood bullous pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies to various domains of BP180. J Am Acad Dermatol 70(6):e129-131, 2014.
- 31 Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. Exp Dermatol 23(7):514-516, 2014.
- 32 Kanaoka M, Matsukura S, Ishikawa H, Matsuura M, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and appearance of anti-BP180 antibodies in the late stage of the disease. J Dermatol 41(7):628-630, 2014.
- 33 Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Kawamura T, Suzuki F, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T: [Case of subepidermal bullous disease with diffuse esophageal involvement presenting with immunoglobulin G autoantibodies to both the BP180 NC16a and C-terminal domains, and immunoglobulin A autoantibodies to the BP180 NC16a domain.](#) J Dermatol 41(7):665-667, 2014.
- 34 Nagamoto E, Fujisawa A, Jinnin M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Yoshino Y: Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays. J Dermatol 41(7):667-668, 2014.
- 35 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 26(3):369-373, 2014.
- 36 Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T: Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides. Am J Dermatopathol 36(8):685-687, 2014.
- 37 Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T: Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic Pemphigus. J Invest Dermatol 134(8):2283-2287, 2014.
- 38 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 53(8):1023-1026, 2014.

- 39 Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: B-cell activating factor detected on both naive and memory B-cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 23(8):596-605, 2014.
- 40 Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y, Hashimoto T: [Case of mucous membrane pemphigoid with autoantibodies solely to the  \$\gamma\$ 2-subunit of laminin-332.](#) *J Dermatol* 41(8):766-767, 2014.
- 41 Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA, Hashimoto T, Hertl M, Ibrahim SM, Jonkman MF, Kitajima Y, Murrell DF, Schmidt E, Shimizu H, Stanley JR, Woodley D, Zillikens D: From epidemiology and genetics to diagnostics, outcome measures and novel treatments in autoimmune bullous diseases. *J Invest Dermatol* 134(9):2298-2300, 2014.
- 42 Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners. *Exp Dermatol* 23(9):682-684, 2014.
- 43 Minakawa S, Kaneko T, Rokunohe D, Nakajima K, Matsuzaki Y, Nakano H, Hashimoto T, Sawamura D: [Pemphigoid gestationis with prepartum flare.](#) *J Dermatol* 41(9):850-851, 2014.
- 44 Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH: Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 41(9):851-852, 2014.
- 45 Alloo A, Strazzula L, Rothschild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, Koga H, Hashimoto T, Kroshinsky D: Refractory antilaminin  $\gamma$ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(10):1401-1403, 2014.
- 46 Igarashi M, Tsunemi Y, Koga H, Hashimoto T, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Kawashima M: Anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis. *Eur J Dermatol* 24(5):629-630, 2014.
- 47 Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Characterization of Two Cases of Bullous Pemphigoid Reactive Only with BP230 on Japanese Enzyme-linked Immunosorbent Assays. *Acta Derm Venereol* 94(6):734-736, 2014.
- 48 Uchiyama R, Ishii N, Arakura F, Kiniwa Y, Nakazawa K, Uhara H, Hashimoto T, Okuyama R: IgA/IgG Pemphigus with Infiltration of Neutrophils and Eosinophils in an Ulcerative Colitis Patient. *Acta Derm Venereol* 94(6):737-738, 2014.
- 49 Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng LG, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K: Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol* 15(11):1064-1069, 2014.
- 50 Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A: Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol* 41(11):969-973, 2014.
- 51 Uchida S, Oiso N, Koga H, Ishii N, Okahashi K, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Refractory bullous pemphigoid leaving numerous milia during recovery. *J Dermatol* 41(11):1003-1005, 2014.
- 52 Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: [A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative.](#) *J Dermatol* 41(11):1016-1018, 2014.
- 53 Ansai SI, Hashizume S, Kawana S,

- Tateishi C, Koga H, Hashimoto T: Case of anti-laminin gamma-1 pemphigoid with antibody against C-terminal domain of BP180 in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 41(11):1031-1033, 2014.
- 54 Sekiya A, Kodera M, Yamaoka T, Iwata Y, Usuda T, Ohzono A, Yasukochi A, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *Br J Dermatol* 171(5):1230-1235, 2014.
- 55 Li X, Qian H, Ishii N, Yamaya M, Fukuda H, Mukai H, Hirako Y, Hashimoto T: A case of concurrent anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 171(5):1257-1259, 2014.
- 56 Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Muto M: A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmocolin 3 antibodies. *Br J Dermatol* 171(6):1588-1590, 2014.
- 57 Miyamoto S, Chikazu D, Yasuda T, Enomoto A, Oh-i T, Hirako Y, Tsuchisaka A, Yasukochi A, Sogame R, Teye K, Koga H, Ishii N, Qian H, Li X, Hashimoto T: A case of oral mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies to integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 4. *Br J Dermatol* 171(6):1555-1557, 2014.
- 58 Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C: Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br J Dermatol* 171(6):1578-1581, 2014.
- 59 Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, 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, Hashimoto T, Herrero-González 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.
- 60 Ohzono A, Numata S, Hamada T, Fukuda S, Teye K, Shirakashi Y, Kasai H, Koga H, Ishii N, Sugiura M, Hashimoto T: Anti-laminin- $\gamma$ 1 pemphigoid developed in a case of gene undetermined autosomal recessive congenital ichthyosis. *Acta Derm Venereol* 95(1):93-94, 2015.
- 61 Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, Hashimoto T: [Oesophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita](#). *Br J Dermatol* 172(1):288-290, 2015.
- 62 España A, Gimenez-Azcarate A, Ishii N, Idoate MA, Panizo C, Hashimoto T: [Anti-desmocolin 1 autoantibody negative SPD-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma](#). *Br J Dermatol* 172(1):296-298, 2015.
- 63 Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, Hashimoto T: Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes. *Exp Dermatol* 24(1):62-65, 2015.
- 64 Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 172(1):120-129, 2015.
- 65 Asahina A, Niizuma A, Ohzono A, Ishii N, Koga H, Hashimoto T: Pemphigoid Nodularis with Diverse IgG, IgA and IgE Antibodies Showing Neutrophilic Papillary Microabscesses. *Acta Derm Venereol* 95(2):239-240, 2015.
- 66 Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Peter Marinkovich M, Hashimoto T: Type VII Collagen is the

- Major Autoantigen for Sublamina Densa-Type Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Invest Dermatol* 135(2):626-629, 2015.
- 67 Solano-López G, Concha-Garzón MJ, Sánchez-Pérez J, Hirako Y, Li X, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: [Pure ocular mucous membrane pemphigoid reactive with both  \$\beta\$ 4 integrin and the BP180 C-terminal domain](#). *Br J Dermatol* 172(2):542-544, 2015.
- 68 Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T: A Case of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis with Anti-laminin-332 Autoantibodies. *Acta Derm Venereol* 95(2):359-360, 2015.
- 69 Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Teye K, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 24(3):217-219, 2015.
- 70 Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C1, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, Hashimoto T: 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.
- 71 Hong WJ, Lee SE, Chang SE, Hashimoto T, Kim SC: [Paraneoplastic pemphigus associated with metastatic lymphoepithelioma-like carcinoma originating from the thyroid gland](#). *Br J Dermatol* 172(3):831-834, 2015.
- 72 On HR, Hashimoto T, Kim SC: Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1. *Br J Dermatol* 172(4):1144-1146, 2015.
- 73 Oh SJ, Kim TH, Roh MR, Hashimoto T, Kim SC: Coexistence of Psoriasis and Bullous Pemphigoid in Three Cases. *Korean J Dermatol* 53(3):239-243, 2015 (in Korean).
- 74 Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K, Hirako Y, Hashimoto T: N-linked glycosylation on laminin  $\gamma$ 1 influences recognition of anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid autoantibodies. *J Dermatol Sci* 77(2):125-129, 2015.
- 75 Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 172(4):849-850, 2015.
- 76 Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, Hashimoto T, 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.
- 77 Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, Hashimoto T: Pemphigoid with antibodies to laminin  $\gamma$ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine. *J Dermatol* 42(4):394-397, 2015.
- 78 Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, 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.
- 79 Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol* 54(5):576-579, 2015.
- 80 Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy. *Acta Derm Venereol* 95(5):610-611, 2015.
- 81 Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Görg S, Henschler R13, Hashimoto T, 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.
- 82 Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, 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.
- 83 Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, Hashimoto T, Okuyama R: An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings. *Eur J Dermatol* 25(2):186-188, 2015.
- 84 Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, Hashimoto T, 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.
- 85 Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Mollén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, 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.
- 86 Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D: Anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin  $\gamma$ 1, type XVII collagen and laminin-332. *Eur J Dermatol* 25(2):198-199, 2015.
- 87 Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies. *J Dermatol* 42(6):657-658, 2015.
- 88 Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Coexistence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 73(1):50-55, 2015.
- 89 Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* 57(3):480-483, 2015.
- 90 Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon. *J Dermatol* 42(7):758-759, 2015.
- 91 Gawaz A, Metzler G, Hertl M, Hashimoto T, Schaller M: Treatment of anti-Laminin- $\gamma$ 1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(7):696-697, 2015.
- 92 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, Hashimoto T: Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus. *Br J Dermatol* 173(1):59-68, 2015.
- 93 Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T: Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in a thymoma in a patient with pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 173(1):268-271, 2015.
- 94 Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, Hashimoto T, Hatano Y, Fujiwara S: Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 173(1):307-309, 2015.
- 95 Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatitis. *Case Rep Dermatol* 7(2):183-186, 2015.
- 96 Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: 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.
- 97 Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T: Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol* 151(8):878-882, 2015.
- 98 Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, Hashimoto T: Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro. *Chin Med J* 128(16):2228-2233, 2015.
- 99 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, Hashimoto T: A case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to multiple laminin subunits developing membranous glomerulonephropathy. *Acta Derm Venereol* 95(7):826-829, 2015.
- 100 Hashimoto T, 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.
- 101 Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies. *Br J Dermatol* 173(3):868-869, 2015.
- 102 Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, Hashimoto T: Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins. *Eur J Dermatol* 25(5):418-423, 2015.
- 103 Li M, Kensuke M, Hashimoto T, Naoyuki H: Epidermolysis bullosa acquisita in a patient with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 25(5):499-500, 2015.
- 104 Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, Hashimoto T, 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.
- 105 Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, Hashimoto T, Aihara M: Development of mucous membrane pemphigoid 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.
- 106 Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, 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.
- 107 Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: 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.
- 108 Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T: A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies. *J Dermatol* 42(10):1024-1026, 2015.
- 109 Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T: A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 24(10):788-789, 2015.
- 110 Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, Hashimoto T, 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.
- 111 Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, 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.
- 112 Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, Hashimoto T, Marinović B: Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl. *J Dermatol* 42(11):1098-1100, 2015.
- 113 Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, Hashimoto T, 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.
- 114 Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, Hashimoto T, Morita E: 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.
- 115 Ivars M, Hashimoto T, 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.
- 116 Uchiyama M, Mitsunaga Y, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, Hashimoto T: 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.
- 117 Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 173(6):1447-1452, 2015.
- 118 Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A, Morita S, Daisuke T, 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* 25(6):539-547, 2015.
- 119 Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, Hashimoto T, 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* 25(6):619-620, 2015.
- 120 Oh SJ, Lee SE, Hashimoto T, Kim SC: A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease reacting with multiple autoantigens including laminin  $\gamma$ 1. *Br J Dermatol* 172(3):831-834, 2015.
- 121 Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, Hashimoto T: Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 174(1):180-183, 2016.
- 122 Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E: Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins. *Pediatr Dermatol* 33(1):e10-13, 2016
- 123 Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas Hendri, Fujiwara S, Hashimoto T: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis

- obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 136(2):399-408, 2016.
- 124 Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: [Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis](#). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(2):350-352, 2016.
- 125 Hong WJ, Hashimoto T, Kim SC: A Case of Pemphigus Herpetiformis with Only Immunoglobulin G Anti-Desmocollin 3 Antibodies. *Ann Dermatol* 28(1):102-106, 2016.
- 126 Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Wozniak K: Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 174(2):436-438, 2016.
- 127 Hashimoto T, Ohzono A, Ishii N: 'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors. *Br J Dermatol* 174(2):461-462, 2016.
- 128 Izaki S, Ito K, Ishii N, Hashimoto T, Fujita H, Terui T: Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol* 26(1):96-98, 2016.
- 129 Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii, N, Hashimoto T: A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance. *Acta Derm Venereol* 96(3):412-413, 2016.
- 130 Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto, T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama, Y, Ishii N, Hashimoto T, Fujiwara S: Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies. *J Dermatol* 43(3):341-343, 2016.
- 131 Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, 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* 43(4):419-422, 2016.
- 132 Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol* 43(4):426-428, 2016.
- 133 Kamiya, K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with immunoglobulin autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol* 43(4):429-431, 2016.
- 134 Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D:  $\beta 4$  integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol* 25(4):267-268, 2016.
- 135 Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *Br J Dermatol* 174(4):925-927, 2016.
- 136 Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: Possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with immunoglobulin G anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol* 43(5):571-574, 2016.
- 137 Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R., Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. *Exp Dermatol* 25(5):368-574, 2016.
- 138 Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A,

- Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases. *J Dermatol Sci* 82(2):134-137, 2016.
- 139 Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, Hashimoto T: Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus. *Int J Dermatol* 55(6):657-665, 2016.
- 140 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, Hashimoto T: 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* 26(2):155-163, 2016.
- 141 Dainichi T, Hayden MS, Park SG, Oh H, Seeley JJ, Grinberg-Bleyer Y, Beck KM, Miyachi Y, Kabashima K, Hashimoto T, Ghosh S: PDK1 Is a Regulator of Epidermal Differentiation that Activates and Organizes Asymmetric Cell Division. *Cell Rep* 15(8):1615-1623, 2016.
- 142 Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol* 49(2):89-97, 2016.
- 143 Geller S, Gat A, Zeeli T, Schmidt E, Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Sprecher E: A refractory, cutaneous, subepidermal bullous disease. *Clin Exp Dermatol* 41(5):573-575, 2016.
- 144 Teye K, Numata S, Ohzono A, Ohyama B, Tsuchisaka A, Koga H, Hachiya T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Establishment of IgA ELISAs of mammalian recombinant proteins of human desmoglein 1-3. *J Dermatol Sci* 83(1):75-77, 2016.
- 145 Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmoglein 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(7):1229-1231, 2016.
- 146 Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin  $\beta 4$  is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 26(3):247-253, 2016.
- 147 Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislat A, Nguyen NT, Hashimoto T, Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP: RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells. *J Clin Invest* 126(7):2661-2677, 2016.
- 148 Numata S, Teye K, Krol RP, Okamoto Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol* 25(7):568-570, 2016.
- 149 Hashimoto T, Jin Z, Ishii N: Clinical and immunological studies for 105 Japanese seropositive patients of epidermolysis bullosa acquisita examined at Kurume University. *Expert Rev Clin Immunol* 12(8):895-902, 2016.
- 150 Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders -

- what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther* 20(8):985-998, 2016.
- 151 Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol* 43(8):944-946, 2016.
- 152 Numata S, Teye K, Karashima T, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: Functional study of TGM1 missense mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Exp Dermatol* 25(8):657-659, 2016.
- 153 Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol* 175 (1):15-16, 2016.
- 154 Teye K, Numata S, Ishii N, Krol RP, Tsuchisaka A, Hamada T, Koga H, Karashima T, Ohata C, Tsuruta D, Saya H, Haftek M, Hashimoto T: Isolation of all CD44 Transcripts in Human Epidermis and Regulation of their Expression by various Agents. *Plos One* 11(8):e0160952, 2016.
- 155 Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gi M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol* 96(6):748-753, 2016.
- 156 Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and Immunological Study of 332 Japanese Patients Tentatively Diagnosed as Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid: A Novel BP180 C-terminal Domain Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Acta Derm Venereol* 96(6):762-767, 2016.
- 157 Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: Bullous Pemphigoid with Immunoglobulin G anti-LAD-1 Antibodies without Evident Erythema and Eosinophil Infiltration. *Acta Derm Venereol* 96(6):832-833, 2016.
- 158 Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(9):1629-1631, 2016.
- 159 Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C: Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol* 170:39-52, 2016.
- 160 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol* 55(10):e557-e561, 2016.
- 161 Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 175(4):790-793, 2016.
- 162 Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int Immunol* 28(10):489-501, 2016.
- 163 Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol* 43(10):1228-1229, 2016.
- 164 Hashimoto T, Tsuruta D, Koga H, Fukuda S, Ohyama B, Komai A, Karashima T, Ohata C, Teye K, Ishii N: Summary of results of serological tests and diagnoses for 4774 cases of various autoimmune bullous diseases consulted to Kurume University. *Br J Dermatol* 175(5):953-965, 2016.
- 165 Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear

- IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 175(5):1106-1108, 2016.
- 166 Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuka M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol* 43(11):1389-1391, 2016.
- 167 Koga H, Recke A, Vidarsson G, Pas HH, Jonkman MF, Hashimoto T, Kasprick A, Ghorbanalipour S, Tenor H, Zillikens D, Ludwig RJ: PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 136(11):2211-2220, 2016.
- 168 Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, 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* 30(12):e199-e201, 2016.
- 169 Męcińska-Jundziłł K, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K, Ishii N, Czajkowski R: Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol* 33(6):480-484, 2016.
- 170 García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró Galy JM, Pujol RM, Herrero-González JE: Usefulness of a Simple Immunohistochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid From Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 108(1):e1-e5, 2017.
- 171 Kieny A, Hashimoto T, Ishii N, Antal MC, Boehm N, Lipsker D: Granular pemphigus-like IgM deposition around keratinocytes in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia: a so far unreported finding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1):e47-e49, 2017.
- 172 Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, Murrell DF: The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol* 96(7):24-31, 2017.
- 173 Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K; Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85(2):77-84, 2017.
- 174 Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
- 175 Hashimoto T, Teye K, Ishii N: Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol* 176(1):168-175, 2017.
- 176 Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H: Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. *Australas J Dermatol*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/ajd.12510. [Epub ahead of print].
- 177 Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N: Detection of IgE

- autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.15114. [Epub ahead of print].
- 178 Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermatitis vegetans with antibodies to bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13703. [Epub ahead of print].
- 179 Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, Hashimoto T, Kawai K: Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13706. [Epub ahead of print].
- 180 Nomura H, Mukai M, Niimi Y, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Inazumi T, Ishii N, Hashimoto T: Coexistence of acquired perforating dermatosis and bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol*. 2016 Dec 22. doi: 10.1684/ejd.2016.2944. [Epub ahead of print].
- 181 Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, Hashimoto T: Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen. *Exp Dermatol*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/exd.13306. [Epub ahead of print].
- 182 Teye K, Numata S, Krol RP, Ishii N, Matsuda M, Lee JB, Hamada T, Hashimoto T: Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci*. 2017 Jan 22. pii: S0923-1811(16)30846-5. doi: 10.1016/j.jderm.2017.01.009. [Epub ahead of print].
- 183 Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 184 Hashimoto T, Teye K, Numata S, Suga Y, Hamada T, Ishii N: Detection of SERPINB7 mutation can distinguish Nagashima-type palmoplantar keratoderma from other keratodermas with palmoplantar lesions. *Clin Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 185 Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the ATP2C1 gene. *Ann Dermatol*, 2016 in press.
- 186 Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Nakama T: A case of shift from linear IgA bullous dermatosis (LABD) to pemphigus herpetiformis (PH) for a short period of time. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 187 Bunimovich YL, Teye K, Ishii N, Ho J, Hashimoto T, Patton TJ: IgG/IgA Pemphigus with Autoantibodies to Desmoglein 1 and Desmocollin 3, and Associated Lung Cancer. *J Clin Cosmet Dermatol* 1(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/jccd.102>, 2016 in press.
- 188 Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2017 in press.
- 189 Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
- 190 Ohashi M, Takagi H, Mizutani Y, Seishima M, Koga H, Hashimoto T: A case of pemphigoid with IgG autoantibodies to the  $\alpha 3$  subunit of laminin 332 associated with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2017 in press.
- 191 Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating

- dermatosis. Clin Exp Dermatol, 2017 in press.
- 192 Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Sato M, Uchida S, Matsuda H, Kitano M, Hida J, Kawai S, Sano A, Hashimoto T, Kawada A: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: Progression from mucous to mucocutaneous lesions with epitope-spreading phenomena, Br J Dermatol, 2017 in press.
- (和文)
1. 河野秀郎、橋川恵子、夏秋洋平、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本隆：生後1カ月で消退した Solitary Langerhans Cell Histiocytosis (Congenital Self-healing Reticulohistiocytosis) の1例. 西日本皮膚科 76(3):206-209, 2014
  2. 新谷貴子、濱田尚宏、坂口麻莉子、猿田寛、井上義彦、上田明弘、石井文人、橋本隆、名嘉眞武国：水疱症類天疱瘡を合併した X 連鎖性劣性魚鱗癬の1例. 皮膚の科学 14(1):12-16, 2015
  3. 大畑千佳、濱田尚宏、小野文武、荒木由布子、角間辰之、橋本隆：魚鱗癬におけるリアベクトの臨床効果の検討. 薬理と治療 43(2):175-180, 2015
  4. 小野寺信江、水芦政人、萩原彰子、加賀谷早織、沼田郁子、菊地克子、相場節也、古賀浩嗣、橋本隆：治療に難渋した抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 69(11):827-830, 2015
  5. 滝沢佐和、春名邦隆、濱田尚宏、沼田早苗、橋本隆、須賀康：TGM1 遺伝子変異が同定された葉状魚鱗癬の姉弟症例. 臨床皮膚科 69(12):917-922, 2015
  6. 橋本啓代、山本洋輔、外川八英、石井文人、橋本隆、松江弘之：Brunsting-Perry 型を思わせる皮疹の分布を初発症状とした水疱症類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):983-986, 2016
  7. 秦舞子、周円、加納宏行、清島真理子、古賀浩嗣、橋本隆：肺癌患者に生じた抗 180 型粘膜類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):995-998, 2016
  8. 守屋智枝、周円、加納宏行、小森聡子、橋本隆、石井文人、清島真理子：糖尿病治療薬による類天疱瘡型薬疹を疑った症例. 皮膚病診療 38(10):1003-1006, 2016
  9. 西岡いづみ、平澤祐輔、吉原渚、扇谷咲子、池田志孝、石井文人、古賀浩嗣、橋本隆：線状 IgA/IgG 水疱症. 皮膚病診療 38(10):1023-1026, 2016
  10. 片山智恵子、齊藤恭子、徳永千春、小澤知倫、石井文人、橋本隆：歯肉辺縁に生じた尋常性天疱瘡. 皮膚病診療 38(11):1069-1072, 2016
  11. 白川典子、船坂陽子、菊地伊豆実、大塚流音、橋本隆、川名誠司、佐伯秀久：【水疱症・膿疱症】原発性マクログロブリン血症に合併した腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 皮膚科の臨床 58(1):9-13, 2016
  12. 宇津宮まりか、佐々木哲雄、勝野正子、竹下芳裕、池澤善郎、野澤昭典、石井文人、橋本隆：【水疱症・膿疱症】掌蹠、口腔粘膜を中心に水疱を認めた後天性表皮水疱症の1例. 皮膚科の臨床 58(1):31-35, 2016
  13. 藤田真文、遠藤雄一郎、藤澤章弘、谷岡末樹、大日輝記、椛島健治、石井文人、橋本隆、宮地良樹：歯肉粘膜びらんのみを呈した粘膜類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 70(3):207-212, 2016
  14. 伊藤恵梨、足立秀禎、鈴木伸吾、石井文人、橋本隆：潰瘍性大腸炎に合併した線状 IgA 水疱性皮膚症の1例. 臨床皮膚科 70(8):585-590, 2016
  15. 大塚明奈、阿部俊文、安元慎一郎、橋本隆、名嘉眞武国：左上口唇に生じた Mucoepidermoid Carcinoma の1例. 西日本皮膚科 78(3):266-269, 2016
  16. 川村みゆき、石井文人、松田光弘、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆：【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 SERPINB7 変異を認めた長島型掌蹠角化症の3例. 皮膚病診療 38(8):785-788, 2016
  17. 島本純子、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一、濱田尚宏、橋本隆：【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 ATP2C1 遺伝子に新規変異を認めた Hailey-Hailey 病. 皮膚病診療 38(8):793-796, 2016
  18. 山名やよい、小林里実、高山亜由美、福田俊平、橋本隆：口腔粘膜病変に加えて爪囲炎と小水疱性皮疹を呈した抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):999-1002, 2016
  19. 藤井麻美、水谷陽子、清島真理子、石井文人、橋本隆：抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. Visual Dermatology 16(1):24-25, 2017
  20. 堤美穂、峠岡理沙、中川有夏、上田有希子、張財源、益田浩司、加藤則人、立石千晴、鶴田大輔、橋本隆：抗ラミニン 1 類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 71(1):37-42, 2017

## 学会発表

1. Xiaoguang Li, Hua Qian, Hiroshi Koga, Atsunari Tsuchisaka, Norito Ishii, Taihei Hayakawa, Yoshiaki Hirako, Takashi Hashimoto N-linked glycosylation on laminin 1 influences recognition of anti-laminin 1 pemphigoid autoantibodies 2014 annual meeting of the society for Investig



- ative Dermatology (平成 26 年 5 月 6 日～10 日、アメリカ・アルバカーキー)
2. 橋本隆 皮膚筋炎の診断と治療 第 113 回日本皮膚科学会総会(平成 26 年 5 月 31 日～6 月 1 日、京都)
  3. 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、濱田尚宏、松田光弘、大山文吾、古村南夫、大畑千佳、橋本隆 5 番染色体の片親性ダイソミーで発症した Netherton 症候群の 1 例 他 第 29 回角化症研究会 (平成 26 年 8 月 2 日、東京)
  4. 川村みゆき、石井文人、大山文悟、南里文、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 IgG/IgA 天疱瘡の 2 例 他 第 36 回水疱症研究会 (平成 26 年 10 月 18 日～19 日、東京)
  5. 橋本隆 自己免疫性水疱症の自己抗原解析と新しい分類法 第 66 回西日本皮膚科学会 西部支部学術大会 (平成 26 年 11 月 8 日～9 日、香川)
  6. Kwesi Teye, Sanae Numata, Krol Rafal, Takahiro Hamada, Atsunari Tsuchisaka, Tada shi Karashima, Chika Ohata, Minao Furumura, Marek Haftek, Norito Ishii, Takashi Hashimoto Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents 他 日本研究皮膚科学会第 39 回年次学術大会・総会 (平成 26 年 12 月 12 日～14 日、大阪)
  7. Kwesi Teye、沼田早苗、Rafal P Krol、須賀康、橋本隆 CDSN 遺伝子の欠失は、日本人の peeling skin disease で頻度が高い:3 例の新規患者における同定 他 第 30 回角化症研究会 (平成 27 年 8 月 1 日、東京)
  8. 山瀬綾、幸野健、市山進、二宮里紗、石井文人、橋本隆、佐伯秀久 水疱性類天疱瘡と後天性表皮水疱症を合併した 1 例 他 第 37 回水疱症研究会 (平成 27 年 9 月 26 日～27 日、福島)
  9. Kwesi Teye, Sanae Numata, Krol Rafal P, Norito Ishii, Takashi Hashimoto Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents 第 29 回表皮細胞研究会 (平成 27 年 11 月 14 日、佐賀)
  10. Kwesi Teye, Sanae Numata, Norito Ishii, Krol Rafal P, Takahiro Hamada, Hiroshi Koga, Daisuke Tsuruta, Hideyuki Saya, Marek Haftek, Takashi Hashimoto Identification of CD44 transcripts that segregate with proliferation, redox and differentiation activities in human epidermal keratinocytes 日本研究皮膚科学会 第 40 回年次学術大会 (平成 27 年 12 月 11 日～13 日、岡山)
  11. 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、夏秋洋平、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 アトピー性皮膚炎患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析および治療法の研究 第 115 回日本皮膚科学会総会(平成 28 年 6 月 3 日～5 日、京都)
  12. Kwesi Teye、須賀康、沼田早苗、副島美貴子、石井文人、本間大、山本明美、濱田尚宏、神田芳郎、橋本隆 SNP 解析により peeling skin disease における corneodesmosin 遺伝子の広範囲欠失が創始者効果によることが明らかとなった 他 第 31 回角化症研究会 (平成 28 年 7 月 30 日、東京)
  13. 角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、泉健太郎、西江涉、橋本隆 DPP 4 阻害剤によると思われる類天疱瘡の 3 例 他 第 38 回水疱症研究会 (平成 28 年 11 月 26 日～27 日、埼玉)

## 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。