

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

（研究期間：平成 29 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日（3 年計画の 1 年目））

研究要旨

本研究の目的は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析を推進するとともに、医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂を進め、得られた成果のグローバルな情報発信に努める。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいた、新しい難病対策が施行された2015年7月から指定難病に加わった疾患も含め、全国的に指定難病全般の診断および治療水準を引き上げるため、診療ガイドラインの策定と最適化が求められている。新しい難病対策は、まだ全国的に浸透していない可能性もあり、調査研究班として診断基準・重症度判定基準・診療ガイドラインの妥当性の評価を進める。

3年計画の初年度に当たる本年度は、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）と弾性線維性仮性黄色腫の診療ガイドラインを日本皮膚科学会雑誌に公表することができた。また表皮水疱症、先天性魚鱗癬でもガイドライン策定の作業が進行している。来年度以降も、稀少難治性皮膚疾患の実診療に有用な成果をあげることで、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を継続していく。

A . 研究目的

本研究は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改訂を目的としており、そのために必要な臨床研究を推進する。

日本皮膚科学会などの関連団体、患者の会などと提携しながら、研究成果が臨床現場に応用されるように、オールジャパンで取り組んでいく。また、皮膚以外にも症状を有する疾患に関して、関連学会と連携しつつ、診断・重症度分類基準等について齟齬が生じないように配慮しながら進める。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 診療ガイドラインの改訂・最適化を行うため、罹患状況の調査、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績の評価を行う。本年度は、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡におけるアザチオプリン単剤療法の効果と実現性を検証する。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 2017年に成立したガイドラインの普及に務める。また、薬剤との因果関係を含めた罹患実態

および臨床情報の調査を行う。本年度は、糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例を集積するための全国調査を計画する。[膿疱性乾癬] 複数の生物学的製剤の汎発性膿疱性乾癬 (GPP) に対する適応拡大に伴う、患者QOLの変化について調査する。

[表皮水疱症] 表皮水疱症の新規治療法開発の実現に向けて、本研究班、日本医療研究開発機構 (AMED) の研究班、患者会との連携体制を構築する。

[先天性魚鱗癬] 各病型における重症度分類を確立し、臨床疫学像およびQOLの調査を通じて、QOLに対する症状および重症度の影響について検討する。

[弾性線維性仮性黄色腫] 以前に行われた弾性線維性仮性黄色腫 (PXE) の責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析と全国罹患実態調査の結果をもとに、診断基準と重症度判定基準が作成された。さらに最新の臨床研究に基づいた診療ガイドラインを策定する。

[眼皮膚白皮症] 昨年度までに作成されたガイドラインを啓蒙・普及させるとともに、診断基準にもある遺伝子診断について、次世代シーケンサーを使った網羅的で簡便

な方法を計画する。また、レジストリの構築を目的として、患者会との強固な連携体制を築く。

[遺伝性血管性浮腫] よりよい遺伝性血管性浮腫（HAE）の治療体制の構築のため、HAE患者の治療内容を記録するレジストリを立ち上げ、本邦における疾病と診療の実情を正確に把握し、課題を明らかにする。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 各疾患の臨床疫学像・重症度分布を把握するとともに、さらなる疫学研究の可能性を探るため、症例登録や臨床調査個人票データ分析に加えて、健康保険組合のレセプトデータについて検討する。

[生体試料蓄積] 全国レベルで多施設共同研究の形をとり、持続可能な生体試料バンクの管理・運営を行う。得られた成果を、診療ガイドラインの最適化などに生かしていく。

B. 研究方法

班員の所属施設を拠点として、対象となっている各疾患について臨床研究に取り組む。得られた成果を患者に還元するため、積極的に症例登録や生体試料収集を進めるとともに、医療情報共有と社会啓発活動を継続的に展開する。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 慶應義塾大学病院皮膚科において、アザチオプリン単剤療法で治療された10例の自己免疫性水疱症について、臨床症状スコア、自己抗体の抗体価から有効性と安全性を検討した。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 協力が得られた施設へ、川崎医科大学総合医療センターより調査票を送り、水疱性類天疱瘡（BP）と診断された時点でのDPP-4阻害薬内服の有無、臨床症状スコア（BPDAI）、自己抗体価などについての調査を計画した。

[膿疱性乾癬] 同意をいただいた施設で、包括的健康関連QOL尺度であるSF-36v2を用いて、GPP患者のQOL調査を行なった。

[表皮水疱症] 表皮水疱症患者のスクリーニング体制、医師主導治験実施体制等について、治験を行なっているAMED研究班と連携した。また患者会と連携し、表皮水疱症の診療の現状、医師主導治験の実施内容等に関する情報共有を進めた。

[先天性魚鱗癬] 協力を得られた施設においてアンケート調査を行い、臨床症状、重症度、患者QOL、診療実態等について調査を行った。

[弾性線維性仮性黄色腫] 皮膚科、眼科、循環器科、消化器科など、複数領域のメンバーで構成されるガイドライン作成委員会を立ち上げ、これまでの調査に基づいてガイドライン作成を進めた。

[眼皮膚白皮症] 遺伝子診断について、これまで行ってきたSSCP+ダイレクトシーケンシング法よりも網羅的で簡便な方法について、データベースを使って計画した。患者会と連絡を取り、交流会で講演を行った。

[遺伝性血管性浮腫] 希少疾患のレジストリシステム（Rudy）をプラットフォームとして、患者レジストリの構築を進めた。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] （株）日本医療データセンターが保有する健康保険組合のレセプトデータのうち、2005年～2016年9月請求分の天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡について、その利用可能性を検討した。

[生体試料蓄積] 医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクとの共同事業として寄託されている生体試料について、研究者からの使用申請に対応できるような体制を整備した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日）を遵守する。また、「ヘルシンキ宣言（2000年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。疫学調査は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日）に基づき、倫理委員会の承認を得た上で行う。なお、各分担施設に関しても同様に行う。以下は、倫理規定による承認。

《慶應義塾大学》

「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」（承認番号20090016）

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」（承認番号20090040）

「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（承認

番号20090066)

「患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明」(承認番号20120180)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号20140238)

「水疱性類天疱瘡の病態解明を目指した多施設共同研究」(承認番号20160352)

「自己免疫性水疱症患者のQOL調査」(承認番号20170010)

「自己免疫性水疱症の多施設共同レジストリ研究」(承認番号20180014)

《岡山大学》

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」(承認番号1492)

「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」(承認番号963)

「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239)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療Rtx-BD Trial 2」(承認番号 臨1510-005)

《川崎医科大学》

*主施設として、川崎医科大学の倫理委員会で承認後、日本皮膚科学会の倫理委員会の承認を申請予定。

《順天堂大学》

「厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する研究班 先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査」(承認番号2016071)

*症例登録の分析についてはこれから倫理審査を受ける予定。

「先天性魚鱗癬の重症度とQOL」(承認番号16-077)

《長崎大学》

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」(申請中...研究責任者変更のため申請中)

《名古屋大学》

遺伝性角化異常症の遺伝子診断(承認番号1088-4)

《日本大学》

「汎発性膿疱性乾癬患者のQoL調査」(承認番号RK-15110-3)

*症例レジストリと生体試料収集研究については、新たに研究組織と研究計画を作成し各研究施設の倫理委員会承認を得る予定。

《広島大学》

「AAS(Angioedema activity score), A E-QoL(Angioedema quality of life questionnaire)の日本語版翻訳作成と信頼性・妥当性の検討」(承認番号C20150018)

「遺伝性血管性浮腫患者の臨床情報レジストリ研究」*申請予定

《北海道大学》

「新規ELISAを用いた水疱性類天疱瘡診断システムの開発」(承認番号012-0173)

「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011-0304)

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」(承認番号010-0204)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号014-0323)

《山口大学》

難治性皮膚疾患の生体試料収集については山口大学倫理委員会での承認を既に得ており、円滑に研究を開始できる状態である。(承認番号H23-33-4:2016年3月23日更新済)

《山形大学》

「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」(承認番号 H24-139)

C. 研究結果

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 検討された10例のうち7例において、6ヶ月後の臨床症状スコアの減少が観察され、また平均すると治療開始から約1年後に寛解となっており、アザチオプリン単剤療法が有効と判断された。治療開始2ヶ月後の臨床症状スコアの平均は、奏効例において有意に低下していた。また、奏効例では、2、6、12ヶ月後において、自己抗体価の減少が観察された。10例中4例で有害事象が見られたが、重篤な有害事象はなかった。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 2017年7月、日本皮膚科学会雑誌に診療ガイドラインが掲載された。DPP4阻害薬関連BPの調査については、全国の施設に葉書を送付し、参加意思を確認中である。

[膿疱性乾癬] GPP患者のQOL調査を行い、身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8尺度について前回調査結果と比較した。全体的健康感、社会生活機能、心の健康において、今回の調査の方が有意に改善していた。ただし、日本国民の平均と比較すると、GPP患者のQOLは依然として低い。

[表皮水疱症] 患者会との連携を進め、2017年4月および10月に開催された表皮水疱症患者相談会に参加し、皮膚症状に対する処置方法、開発中の再生医療および遺伝子治療などに関する質疑応答が持たれた。

[先天性魚鱗癬] 先天性魚鱗癬の症例情報を集積し、重症度調査票とDLQIから得られたデータから、過去に本研究班が策定した診断基準と重症度分類は、概ね妥当であったことが示された。また、重症度と患者QOLの低下に相関が示された。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2017年11月に、日本皮膚科学会ガイドラインとして公表した。クリニカルクエスチョン(CQ)は、皮膚、眼、心血管、消化管、産婦の領域ごとに作成し、解説と推奨を記載した。

[眼皮膚白皮症] 網羅的な色素異常症診断パネルとして、これまでに報告されている遺伝性色素異常症の原因遺伝子を含むパネルを作成中である。また、2018年3月に東京で開催された日本アルピニズムネットワークの子育て相談・交流会で、講演・個別相談を行った。

[遺伝性血管性浮腫] オンラインのレジストリシステム(Rudy)を参考に、我が国のHAEの実態に適した方法を検討した。また、HAEの自己注射(イカチバント)の国内第III相非盲検試験について解析を行い、アレルギー雑誌に発表した。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] レセプトデータから、天疱瘡: 約300例、膿疱性乾癬: 約150例、表皮水疱症: 約70例、先天性魚鱗癬: 16例について検討し、臨床調査個人票のデータと比較して、症例数は少ないものの、特に治療法については詳細なデータが得られた。

[生体試料蓄積] より有効な生体試料の蓄積と保管をめざして、現行の計画を見直すべく、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクの松山晃文代表、神戸大学皮膚科の錦織千佳子教授と協議を行った。

D. 考察

研究計画の達成度について考察するとともに、次年度以降の研究計画について以下に述べる。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 本年度の調査結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡に対する治療

において、アザチオプリン単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。さらなる症例の蓄積と長期間の観察が望まれるが、今後の診療ガイドラインの最適化に向けて、有用な情報が得られた。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 発表されたガイドラインの普及に努めるとともに、DPP-4阻害薬関連BPについて、さらなる情報を集積していく。

[膿疱性乾癬] GPP患者のQOL調査では、前回調査結果と比較して改善が見られているが、改善されていない項目も多く、日本国民の平均よりもまだ低い。今後も、GPP患者および家族に対して、新薬および治験を含めた情報提供を継続的に行なっていく必要がある。

[表皮水疱症] 表皮水疱症患者に最新医療情報を提供し、患者QOL向上を図るためには、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業である本研究班と、新規治療法開発に直結するAMED研究班、そして患者会との連携はきわめて重要であることが再認識された。今後も、ますます三者の連携を強化して、本邦における表皮水疱症の医療の質の向上を実現していく。

[先天性魚鱗癬] 本年度の研究から、先天性魚鱗癬の臨床症状の多様性にもかかわらず、過去に策定された診断基準ならびに重症度分類の妥当性が示された。また、重症度とQOLの低下との相関が得られたことから、さらに情報を集積し、ガイドラインの策定に進む予定である。

[弾性線維性仮性黄色腫] 診療ガイドラインを日本皮膚科学会を通して公表できたことで、PXE患者に質の高い治療を提供できるようになることが期待される。また、これまでの遺伝子解析等の結果から、来年度以降はデータベースの確立、重症度および予後を規定する因子の解明をめざす。

[眼皮膚白皮症] 本年度の研究を通じて設計された色素異常症診断パネルが実用化されれば、より効率よく症例の診断と遺伝子解析を行うことができる。また、患者会との交流を通じて、患者のニーズにこたえていくことは重要で、そのためにも難病を診療できる皮膚科医の養成、診療ガイドラインの普及の重要性が認識された。

[遺伝性血管性浮腫] 我が国のHAE治療は、国際的な治療水準と比較すると選択肢が限

られていたが、今後自己注射による在宅治療が導入されれば、HAEの発作に対して速やかな対応が可能となり、患者QOLの改善が期待される。また、レジストリシステムの確立により、より効率的な医療体制の構築をめざしていく。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本研究班で行われている症例登録と臨床調査個人票データの分析に加えて、レセプトデータの利用の可能性について検討した。各データには特徴があり、それぞれの長所を生かし、相互保管的に利用することが望ましい。今後、利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースを用いた分析とも併用して、より網羅的な解析が期待される。

[生体試料蓄積] 現行システムの問題点を整理した。その一方で、専門としている疾患の試料を数多く保管している施設もあるため、今後に向けて重要なのは、「どの疾患の資料がどの施設にどのくらい保管されているか」という情報をデータベース上で容易に把握できるようなシステムを構築することであると考えられた。

E . 結論

前述したように、本研究班の目的は稀少難治性皮膚疾患における、1)診療ガイドライン作成・改訂、2)データベース作成・疫学解析、3)情報提供と社会啓発であり、各疾患群の研究と共通研究課題が協調しながら着実に目標に進んでいる。

本年度は、2015年7月から指定難病となった疾患のうち、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）と弾性線維性仮性黄色腫の診療ガイドラインを、日本皮膚科学会雑誌で発表することができた。表皮水疱症と先天性魚鱗癬においても、診断基準と重症度分類の妥当性評価が進んでおり、診療ガイドライン策定に向けての動きが順調に進んでいる。

来年度以降も、ガイドラインの最適化、新しい診断法および治療の開発など、臨床に直結する成果を求めるとともに、QOL調査や患者会の支援などを通じて、対象疾患の患者・家族に還元できるような研究活動を進めていく。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 29 年度）

～天疱瘡～

1. 論文発表

Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, Amagai M: Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases. *J Dermatol*, 45(3), 334-339, 2018

山上 淳, 船越 建, 天谷雅行. 重症感染症を転機に軽快した尋常性天疱瘡. *皮膚病診療* 40(1): 15-18, 2018

Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, e109-e110, 2017

Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, Yamagami J, Amagai M, Kitagawa Y: Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*, 29(7), 765-772, 2017

Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, Kowalczyk AP, Muller EJ, Payne AS, Pincelli C, Sinha AA, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J: Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *J Invest Dermatol*, 138(1), 32-37, 2018

Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujii H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H,

Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol, in press

2.学会発表

Nomura H, Kase Y, Yamagami J, Wada N, Koyasu S, Takahashi H, Amagai M. FcγRIIb is important for clonal ignorance and prevents pemphigus phenotype in pathogenic anti-desmoglein 3 antibody knock-in mice. 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology. 2017.4.27. Portland, Oregon, USA.

天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第116回日本皮膚科学会総会・学術大会. H29年6/3. 仙台.
天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第39回水疱症研究会. H29年7/15. 北海道.

山上 淳, 加勢優子, 和田直子, 高橋勇人, 小安重夫, 天谷雅行. 免疫グロブリン大量療法は天疱瘡モデルマウスのB220陰性の抗体産生細胞における抗デスモグレイン3抗体の産生を抑制する. 第45回日本臨床免疫学会総会. H29年9/29. 東京.

Amagai M, Iriki H, Takahashi H. Critical role of CCR7 in peripheral tolerance to CD4+ T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), an autoantigen in pemphigus vulgaris. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. H29年10/30. 金沢.

天谷雅行. 天疱瘡、類天疱瘡におけるIVIg療法と抗CD20抗体療法. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. H29年11/18. 東京.

～類天疱瘡～

1.論文発表

氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉真武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢 美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏, 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン(解説) 日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

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

2.学会発表

なし

～膿疱性乾癬～

1.論文発表

Kobashi M, Morizane S, Sugimoto S, Sugihara S, Iwatsuki K: The expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium, but not 1,25(OH)₂ vitamin D₃ or retinoic acid. Br J Dermatol, 176, 1525-32, 2017
Sakagami-Yasui Y, Shirafuji Y, Yamasaki O, Morizane S, Hamada T, Umemura H, Iwatsuki K: Two arginine residues in the COOH-terminal of human α -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production. Exp

Dermatol, 2017 Apr 18. doi:
10.1111/exd.13361. [Epub ahead of
print]

Yamamura Y, Morizane S, Yamamoto T,
Wada J, Iwatsuki K: High calcium
enhances the expression of
double-stranded RNA sensors and
antiviral activity in epidermal
keratinocytes. *Exp Dermatol*, 2018
Feb;27(2):129-134. doi:
10.1111/exd.13456. Epub 2017 Dec
19.

Morizane S, Nomura H, Tachibana K,
Nakagawa Y, Iwatsuki K: The
synergistic activities of the
combination of TNF- α , IL-17A, and
IFN- γ in epidermal keratinocytes.
Br J Dermatol, 2018 Feb 12. doi:
10.1111/bjd.16443. [Epub ahead of
print] PMID: 29432653

Guenther L, Warren RB, Cather JC,
Sofen H, Poulin Y, Lebwohl M, Terui
T, Potts Bleakman A, Zhu B, Burge R,
Reich K, van de Kerkhof P: Impact of
ixekizumab treatment on
skin-related personal relationship
difficulties in moderate-to-severe
psoriasis patients: 12-week results
from two Phase 3 trials. *J Eur Acad
Dermatol Venereol*, 31(11):1867-1875,
2017

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y,
Murakami M, Hirose K, Kubo H:
Efficacy and Safety of Guselkumab,
an anti-interleukin 23 monoclonal
antibody, for palmoplantar
pustulosis: a randomized clinical
trial. *JAMA Dermatol*,
154(3):309-316, 2018

2. 学会発表

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹,
岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性
乾癬患者のQoLの変化~Pre-Bio era
vs Post-Bio era~ (中間報告)」. 第
32回日本乾癬学会学術大会.H29年
9/8-9.東京.

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹,
岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性
乾癬患者のQoLの横断的調査~10年間

の変性~」第69回日本皮膚科学会西
部支部学術大会.H29年10/28-29.熊
本.

~表皮水疱症~

1. 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y,
Yamada M, Kayaba H, Sawamura D:
Psoriasis Area and Severity Index is
closely related to serum C-reactive
protein level and neutrophil to
lymphocyte ratio in Japanese
patients. *J Dermatol*, 44(10),
e236-e237, 2017

Hattori M, Shimizu A, Oikawa D,
Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A,
Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F,
Ishikawa O: Endoplasmic reticulum
stress in the pathogenesis of
pretibial dystrophic epidermolysis
bullosa. *Br J Dermatol*, 177(4),
e92-e93, 2017

Akasaka E, Nakano H, Takagi Y,
Toyomaki Y, Sawamura D: Multiple
Milia as an Isolated Skin
Manifestation of Dominant
Dystrophic Epidermolysis Bullosa:
Evidence of Phenotypic Variability.
Pediatr Dermatol, 34(2),
e106-e108, 2017

Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T,
Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A,
Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A,
Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H,
Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype
of epidermolysis bullosa simplex
with infantile migratory circinate
erythema due to frameshift
mutations in the V2 domain of KRT5.
J Eur Acad Dermatol Venereol, 31(5),
e241-e243, 2017

石河 晃, 吉田憲司. 表皮水疱症. 疾
患別・知っておきたい 皮膚科の検査
とその評価. 皮膚科の臨床
59(6):132-139, 2017

Heppner EN, Tofern S, Schulze FS,
Ishiko A, Shimizu A, Sina C,
Zillikens D4, Köhl J, Goletz S,
Schmidt E: Experimental laminin 332
mucous membrane pemphigoid

critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol*, 137(8), 1709-1718, 2017
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31 (5), e241-e243, 2017
Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y: Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic peptide, AG30/5C, for patients with severe limb ulcers. *Geriatr Gerontol Int*, 17(11), 2150-2156, 2017

2. 学会発表

Tamai K. Subcutaneous transplantation of allogenic mesenchymal stromal cells ameliorates intractable ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients, 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, 2017.4.27. Portland, Oregon.

Tamai K. HMGB1-derived peptide drug to reduce inflammation and fibrosis, EB2017 Research & EB-CLINET Conferences 2017, 2017.9.25. Salzburg, Austria.

Tamai K. Systemic administration of HMGB1 peptide drastically improves survival of the RDEB model mice by mobilizing multipotent stem/progenitor cells from bone marrow, The 47th Annual Meeting of the ESDR. 2017.9.29. Salzburg, Austria.

玉井克人. 間葉系幹細胞を利用した

表皮水疱症治療戦略. 第39回水疱症研究会年次学術集会. H29年7月. 札幌.

玉井克人. 骨髄由来間葉系細胞による表皮水疱症治療. 第38回日本炎症・再生医学会. H29年7月. 大阪.

玉井克人. Systemic administration of HMGB1 peptide safely and specifically increases mesenchymal cells in human peripheral blood: outcomes from phase I clinical study. 日本遺伝子細胞治療学会. H29年7月. 岡山.

玉井克人. 間葉系血液細胞誘導剤の開発と皮膚難病治療への応用. 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会. H29年10月. 京都(教育公演).

玉井克人. 骨髄間葉系幹細胞と損傷組織のクロストークによる生体組織再生誘導メカニズムを利用した筋ジストロフィー治療の可能性、ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. 平成29年度研究班会議. H29年12月. 東京(招待発表).

玉井克人. Mesenchymal stem cells in bone marrow as a target for treating epidermolysis bullosa. 日本研究皮膚科学会(JSID)第42回年次学術大会・総会. H29年12月. 高知(シンポジウム).

玉井克人. 皮膚再生過程における骨髄間葉系幹細胞の役割. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

玉井克人. 表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞製品の開発. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M: A novel IFIH1 mutation in the pincer domain underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a

single patient. *Br J Dermatol*, 178 (2), e111-e113, 2018

Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K: Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 140(6), 1545-1547, 2017

Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, Akiyama M, McGrath JA: Biallelic mutations in KDSR disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. *J Invest Dermatol*, 137(11), 2344-2353, 2017

Akiyama M: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci*, 88(1), 3-9, 2017

Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M: A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest Dermatol*, 137(9), 2024-2026, 2017

Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M: Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol*, 177(4), e133-e135, 2017

Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M: Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7. *Br J Dermatol*, 177(3), e62-e64, 2017

Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, Akiyama M: Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *J Autoimmun*, 80, 28-38, 2017

Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S: Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*, 28, 108-111, 2018

Kanekura T, Seishima M, Honma M, Eto T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K, Ikeda S: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. *J Dermatol*, 44, 1353-1359, 2017

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, 77-84, 2017

2.学会発表

なし

～弾性線維性仮性黄色腫～

1.論文発表

Maki N, Komine M, Tsuda H, Fujita Y, Fujita E, Murata S, Demitsu T, Utani A, Ohtsuki M: Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum in a 4-year-old boy. *J Dermatol*, 45, 244-246, 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*, 44(6), 644-650, 2017

Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A: Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGCX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules. *PLoS One*, 12, e0177375, 2017

宇谷厚志, 岩永 聰, 小池雄太, 大久保佑美, 鋤塚 大, 遠藤雄一郎, 谷崎英昭, 金田眞理, 籾持 淳, 三長孝輔, 荻 朋男, 山本洋介, 池田聡司, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 北岡 隆 (「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会): 日本皮膚科学会ガイドライン 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版). *日本皮膚科学会雑誌* 127(11): 2447-2454, 2017

2.学会発表

大久保佑美, 増山律子, 岩永 聰, 小池雄太, 鋤塚 大, 荻 朋男, 山本洋介, 遠藤雄一郎, 田村 寛, 宇谷厚志. GGCX 症候群患者皮膚線維芽細胞で

みられた骨分化マーカー上昇を伴う石灰化. 日本皮膚科学会第 331 回長崎地方会例会. H29 年 4/9.長崎 (PLoS One12: e0177375, 2017).

～眼皮膚白皮症～

1.論文発表

Hemmi A, Okamura K, Tazawa R, Abe Y, Hayashi M, Izumi S, Tohyama J, Shimomura Y, Hozumi Y, Suzuki T: Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene.*J Dermatol on line published*, 2017, doi: 10.1111/1346-8138.14151.

Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Suzuki T: Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with tyrosinase activity in human melanocytes. *J Dermatol Sci*, 85(2), 131-134, 2017

Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, Suzuki T, Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A; VGICC: Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 30(1), 28-40, 2017

Okamura K, Abe Y, Araki Y, Wakamatsu K, Seishima M, Umetsu T, Kato A, Kawaguchi M, Hayashi M, Hozumi Y, Suzuki T: Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9. *Pigment Cell Melanoma Res*, 31, 267-276, 2018
Ozaki S, Funasaka Y, Otsuka Y, Oyama S, Ito M, Osada SI, Ueno T, Okamura K,

Hozumi Y, Suzuki T, Kawana S, Saeki H: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. Acta Derm Venereol, 97, 287-288, 2017

2.学会発表

Abe Y, et al.: Analysis of repigmentation in vitiligo using the mouse model with Rhododenol-induced leukoderma (RIL). The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Okamura K, et al.: Melanin analysis for hair samples from Japanese patients with Hermansky-Pudlak Syndrome type 1, 4, 6, and 9. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Hemmi A, et al.: Waardenburg Syndrome Type E in a Japanese Patient Caused by a Novel Non-frameshift Duplication Mutation in the SOX10 Gene. The 23rd International Pigment Cell Conference, Denver August 2017

Abe Y, Hozumi Y, Okamura K, Suzuki T: Analysis of repigmentation in the mouse model of Rhododenol-induced leukoderma (RIL). 第42回日本研究皮膚科学会. H29年12月.高知.

鈴木民夫. シンポジウム3 白斑の治療
白斑の治療について:白斑モデルマウスでの結果を含めて. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. H29年4月.神戸.

鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊. 教育講演 31 白斑の病態と治療 up to date □
ドデノール誘発性脱色素斑の解析:白斑の動物モデル. 第116回日本皮膚科学会総会. H29年6月. 仙台.

～遺伝性血管性浮腫～

1.論文発表

Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A: Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy. J Dermatol, 44(4), e58-9, 2017

岩本和真, 秀道広. 血管性浮腫の治療展望, アレルギーの臨床 37: 143-146, 2017

岩本和真, 秀道広. プラジキニン.

アレルギー66(6): 813-814, 2017

秀道広, 他. 蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス. 小児皮膚科学会雑誌 31: 714-720, 2017

Kasami S, Sowa-Osako J, Fukai K, Tokimasa S, Kaga SI, Saito R, Tanaka A, Hide M, Truta D: Presymptomatic genetic diagnosis of two siblings with hereditary angioedema, presenting with unusual normal levels of serum C4. J Dermatol, 45(2), e31-32, 2018

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy 2018. Doi: 10.1111/all.13384.

秀道広, 他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第 相非盲検試験. アレルギー67(2): 139-147, 2018

2.学会発表

岩本和真, 秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療展望. 第66回アレルギー学会学術大会. H29年6/16(アレルギー 66: 473, 2017).

秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療を巡る新展開. 第116回日本皮膚科学会学術大会. H29年6/2 (日本皮膚科学会雑誌 127: 1183, 2017).

～疫学解析～

1.論文発表

Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y,

Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration.

Rheumatology, 56(11), 1918-27, 2017
氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1483-1520, 2017

2. 学会発表

黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉 裕, 横山和仁. 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて). 第 87 回日本衛生学会学術総会. H29 年 3/26-28. 宮崎.

黒沢美智子, 武藤 剛, 横山和仁, 稲葉 裕, 中村好一, 縣 俊彦. Stevens- Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3 種のデータを用いて. 第 76 回日本公衆衛生学会総会. H29 年 10/31-11/2. 鹿児島.

黒沢美智子, 稲葉 裕. 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第

88 回日本衛生学会総会シンポジウム, H30 年 3/22-24. 東京.

～生体試料集積(全般)～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

安野秀一郎, 一宮 誠, 中村好貴, 下村 裕. 左後縦隔部限局型 Castleman 病に起因する腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. 第 172 回日本皮膚科学会山口地方会. H29 年 4/2. 宇部(山口大学医学部).

浅野伸幸, 安野秀一郎, 下村 裕. 結節性類天疱瘡の 1 例. 第 173 回日本皮膚科学会山口地方会. H29 年 6/11. 宇部(山口大学医学部).

安野秀一郎, 山口道也, 梅原かおり, 浅野伸幸, 沖田朋子, 下村 裕. テルピナフィンの内服を契機に発症した汎発型膿疱性乾癬の 1 例. 第 32 回角化症研究会. H29 年 8/5. 東京(海運クラブ).

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