

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 平成29年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学・大学院医学系研究科 皮膚病態学 特任教授

研究要旨

本研究班の研究対象疾患群は、自己炎症性皮膚疾患群、6疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病）・ダリエ病、自己免疫性水疱症の一つとしてジューリング疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、スタージ・ウェーバー症候群、遺伝性毛髪疾患群および疣贅状表皮発育異常症の18疾患である。特に、本年度から、対象疾患のひとつを、酒さから、より難病として適している疣贅状表皮発育異常症に変更した。研究代表者の橋本隆は、10名の研究分担者が中心となって行ったこれらの疾患の臨床研究を総括した。

実際の作業としては、本研究の申請および成果発表を、本研究班の事務局として、研究代表者の橋本隆が進めた。すなわち、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の、平成29年度新規申請書の作成と送付、平成29年度交付申請書の作成と送付、平成29年度中間報告書の作成と送付、平成30年度継続申請書の作成と送付を行った。

また、本研究班の特徴のひとつは、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成などについて日本皮膚科学会と密に連携していることであるが、橋本隆は、日本皮膚科学会との窓口として、この連携をオーガナイズした。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班は家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の対応窓口になっているため、この2疾患についてさまざまな政策的作業を行った。また、これらの2疾患に関する患者および医療者からの問い合わせは、まず研究代表者の橋本隆に来るため、それぞれの疾患を担当する研究分担者と相談の上、返事および対応をした。指定難病ではない疾患についても、患者および医療者からの問い合わせについて、本研究班を代表して対応した。

さらに、橋本隆は、2回の班会議を企画、運営、開催した。第1回目は、H29年9月15日に、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班との合同会議として東京で開催した。二つの研究班の異なった対象疾患に関して、両研究班のすべての研究者により、高度な検討を行うことができ、大きな成果を上げた。また、H30年2月6日に、関西地区の研究者を中心に、第2回目の班会議を大阪市立大学で行い、さらに議論を深めた。

また、平成30年度からの研究対象の変更を、各研究分担者と相談して進めた。その結果、今までの研究の連携の在り方を勘案し、また、複数の研究班が扱う指定難病は一つの班に統合するという厚生労働省の意向に沿うため、中條 西村症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群を、本研究班から外すことにした。これらの疾患については、今後、本研究班は、さまざまな研究において、皮膚科学的見地から、担当窓口である清家班および井上班と連携・協力する。また、指定難病以外の多くの難病についても研究を行うことを奨励するという厚生労働省の意向に沿って、平成30年度から、新たに、自己炎症性皮膚疾患のスイート病とシュニッツラー症候群を、また、穿孔性皮膚症疾患として、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症を追加する。

A. 研究目的

本研究の第一の目的は、研究代表者の橋本隆の総括のもと、10名の研究分担者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、それぞれの疾患の最終的な診断基準・重症度分類を作成することである。新たに対象疾患に追加した掌蹠角化症症候群と疣贅状表皮増殖異常症については新規に診断基準・重症度分類の試案の作成を開始し、他の疾患については前回の研究実施期間3年間に作成した診断基準・重症度分類を改定する。

第二の目的は、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続することである。さらに、その必要がある疾患については、新たに患者および患者の家族のQuality of Life (QOL) の調査を施行する。

第三の目的は、各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成である。レジストリに関しては、すでに作成を開始している疾患については、そのレジストリの内容を更改・充実する。また、まだレジストリがない疾患については、その作成を開始する。レポジトリに関しても、すでにレポジトリが存在する疾患に関しては、そのレポジトリの内容を更改・充実し、まだレジストリがない疾患については、可能な疾患についてレポジトリの作成を開始する。そして、これらのレジストリとレポジトリを用いてデータシェアリングを推進する。

第四の目的は、各疾患について、クリニカルクエスション (CQ) 作成・文献渉猟・システムティックレビューによる診療ガイドラインを策定し、その診療ガイドラインを和文・英文論文として発表しホームページで公開することである。

さらにそれ以外の目的として、研究対象の遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断を行い、さらに、診断技術の向上と病態解明の手掛かりとする。さらに、それ以外のさまざまな臨床研究も進める。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表して、国内外に発信する。さらに、市民公開講座などの開催および患者会への支援などにより、

一般市民・医療関係者への社会啓発も進める。

研究対象疾患群は、自己炎症性皮膚疾患群、6疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病）・ダリエ病、自己免疫性水疱症の一つとしてジューリング疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、スタージ・ウェーバー症候群、遺伝性毛髪疾患群および疣贅状表皮発育異常症の18疾患である。これらの疾患は、その病態は不明であり、疫学研究も不十分であり、治療法も確立していない。そのため、これらの皮膚難病の臨床研究を進めることは厚生労働行政に貢献できる。

また、本研究班の特徴のひとつは、複数の関連研究班および多くの関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して研究を進めていることである。本研究班で進めているさまざまな疾患の診断基準・重症度分類・ガイドラインの作成作業において、日本皮膚科学会の全面的な協力が得られており、その承認に向けた検討も可能となっている。さらに、本研究班は、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班といろいろな方面で連携し、最終的に、東京にて合同班会議を行い、二つの研究班のすべての研究者により、高度の検討を行うことができることが大きな特徴である。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班は家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の対応窓口になっており、この2疾患については様々な政策的作業を行うと共に、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。指定難病ではない疾患についても、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。

なお、平成30年度からは、上記にも示しているように、いくつかの疾患における今までの研究の連携の在り方を勘案し、また、複数の研究班が扱う指定難病は一つの班に統合するという厚生労働省の意向に沿うため、中條 西村症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関

連周期性症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群を、本研究班から外すことにする。今後は、これらの疾患に関するさまざまな研究において、担当窓口である清家班および井上班と皮膚科学的見地から連携・協力する。また、同じく平成30年度から指定難病以外の多くの難病についても研究を行うことを奨励するという厚労省の意向に沿って、新たに、自己炎症性皮膚疾患のスイート病とシュニッツラー症候群を、また、穿孔性皮膚症疾患として、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症を追加する。

B. 研究方法

本年度は、本研究班が対象としている10群、18疾患の診断基準・重症度分類に関して、それぞれの疾患の状況に応じて、異なった作業を進めた。

疫学研究に関しても、本研究班が対象とする多くの疾患について、それぞれの疾患の状況に応じて、全国の施設へのアンケート等による疫学調査、家族、特に両親のQOLの調査、ジューリング疱疹状皮膚炎におけるセリアック病の合併頻度の調査などを施行し、その集計と解析を継続的に行った。

レジストリとレポジトリの作成に関しても、それぞれの疾患の状況に応じて、現在有しているレジストリとレポジトリの検討を開始し、まだ、レジストリとレポジトリがない疾患に関しては、その作成のための検討を開始した。

診療ガイドライン作成に関しても、それぞれの疾患の状況に応じて、診療ガイドラインの作成を進めた。一部の疾患では、すでに診療ガイドラインは完成しており、それ以外の疾患については、現在、臨床ガイドラインの作成中あるいは作成の検討を開始した状況にある。

本研究期間中に、本研究班の研究成果および関連疾患の研究成果について、多くの学会報告、和文・英文論文として発表した。

この間、多くの疾患について、その疾患と関連する研究班および関連学会と連携して研究を進めた。また、さまざまな社会への啓発活動も行った。

また、本研究班の研究成果の検討のための班会議を2回行った。

C. 研究結果

本年度は、本研究班が対象としている皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、診断基準・重症度分類についての作業を進めた。指定難病に関してはすでに最終の診断基準・重症度分類が出来上がっているため、本年度は特に大きな変更などの作業はなかった。新たに対象疾患に追加した掌蹠角化症候群および疣贅状表皮増殖異常症については新規に診断基準・重症度分類の試案の作成を開始した。それ以外の指定難病以外の対象疾患については、必要な診断基準・重症度分類の改定を行った。今後、日本皮膚科学会に送付し、パブリックコメントを含めた審議を行い、承認を目指す予定である。

疫学研究に関しては、多くの疾患について、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続的に行った。特に、家族性良性慢性天疱瘡については、その重症化因子を検討し、ジューリング疱疹状皮膚炎についてはセリアック病の合併の頻度の調査を開始した。さらに、コケイン症候群については、新たに患者および患者の家族のQuality of Life (QOL)の調査を行った。

さらに、いくつかの疾患について、レジストリとレポジトリの作成ないし作成法の検討を開始した。特に、コケイン症候群と化膿性汗腺炎に関しては、すでに、担当施設に、基本的なレジストリが存在するが、今後、京都大学松田教授の研究班が担当する難病プラットフォームおよび大阪市立大学臨床統計学の長谷川教授が進めるREDCap systemを用いて、より有用性の高いレジストリを構築し、データシェアリングに寄与する予定である。また、家族性良性慢性天疱瘡については、今後、

臨床個人票の公開後、そのデータをもとに疫学調査を行う予定である。また、レジストリに関しては、現在、ジューリング疱疹状皮膚炎の患者血清およびコケイン症候群・掌蹠角化症・家族性良性慢性天疱瘡・化膿性汗腺炎、遺伝性毛髪疾患・疣贅状表皮増殖異常症の患者DNAがそれぞれの疾患を担当している研究分担者の施設に管理・保存されているが、今後、さらなるレジストリの充実とデータシェアリングを進める予定である。

診療ガイドライン作成に関しては、大多数の自己炎症性皮膚疾患、コケイン症候群、スタージ・ウェーバー症候群について、診療ガイドライン作成を完了ないし作業中の状態であり、その診療ガイドラインの論文化もすでに開始している。掌蹠角化症および掌蹠角化症症候群に関しては、クリニカルクエスション（CQ）作成・文献渉猟・システマティックレビューによる診療ガイドライン策定を開始した。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡・遺伝性毛髪疾患・疣贅状表皮増殖異常症類縁疾患の遺伝子診断結果を英文論文として報告した。また、今回の研究期間の1年間で、本研究班の研究者からは、本研究に関連する遺伝性皮膚疾患や自己免疫性水疱症の研究に関して、100編におよぶ英文論文が発表されたことは、本研究班の活発な研究を示すものと考え、それらの英文業績を本研究報告書に記載した。

また、各自己炎症性皮膚疾患については清家班を中心とした関連研究班および関連学会と連携して研究を進めた。また、スタージ・ウェーバー症候群についても、井上班を中心とした関連研究班および関連学会と連携して研究を進めた。今後は、日本皮膚科学会との連携も強化する。このように、多くの関連研究班・関連学会と連携して進めている本研究班の研究成果は、今後の厚生労働行政に有用なものとなると考える。

また、本研究班の研究成果の検討のための班会議を2回行った。1回目は、平成29年9月15日に東京で、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班との合

同班会議として行った。2回目は、平成30年2月6日に大阪市立大学内の会議室で行った。社会への啓発としては、コケイン症候群については、森脇真一がコケイン症候群家族会を中心として、啓発活動を継続している。また、家族性良性慢性天疱瘡については、研究分担者の橋本隆のもとに、患者あるいは医療施設から数回の質問があり、担当の古村南夫が中心となって、適宜、返答した。

D. 考察

本年度も、18疾患に関して、診断基準・重症度分類についてのさまざまな作業を進めた結果、多くの成果が得られた。指定難病に関してはすでに最終の診断基準・重症度分類が出来上がっているため、これらの指定難病における最終の診断基準・重症度分類を、それらの疾患の厚生労働行政のために使用する。特に、本研究班が窓口になっている2指定難病、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、患者および医療関係者からの臨床個人票記載時の質問に対して、作成した診断基準・重症度分類を用いて、その適応などについて回答する。指定難病以外の疾患の診断基準・重症度分類は、今後の、疫学調査に使用する。さらに、日本皮膚科学会との連携時に、パブリックコメントの応募のために使用し、日本皮膚科学会の承認後、診療ガイドラインに組み込み、新規指定難病の申請を目指す。

患者の疫学研究の結果は、それぞれの疾患の病態研究と治療法開発に使用するとともに、今後の厚生労働行政のために活用する。また、患者家族のQOL調査の結果は、今後、難病家族への支援方法の決定のために活用する。ジューリング疱疹状皮膚炎とセリアック病の合併の調査の結果は、欧米と我が国のジューリング疱疹状皮膚炎の病態の比較研究に有用である。

レジストリとレポジトリの作成とその情報は、今後、それぞれの疾患について、さまざまな厚生労働行政の施行に使用する。また、これらのレジストリとレポジ

トリの情報はデータシェアリングとして、希望する研究者に提供し、将来のさまざまな研究につなげる。

また、作成した診療ガイドラインは、それぞれの疾患の迅速な診断と的確な治療のために必須なものとなる。

本研究の成果を100編におよぶ英文論文として発表したことは、本研究の成果を世界に発信することになる。また、それらの論文に関して、国内外の研究者から問い合わせが来ることが予想され、そのディスカッションは、今後の新たな研究のために活用できるとともに、多くの共同研究の推進にも役立つと思われる。

また、各種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群について、他の研究班と連携して研究を進めることは、皮膚科以外の領域の研究者に皮膚科的な情報を提供するとともに、今後の複数の研究班の連携研究のプロトタイプとなる。

また、本研究班が行った2回の班会議で行われた多くの重要なディスカッションは、それぞれの研究班の今後の研究推進に非常に有用なものとなる。

さらに、本年度、本研究班において得られたさまざまな成果は、今後、患者、患者家族およびその領域の医療関係者の啓発のため使用する。

E. 結論

本年度は、本研究班のミッションとして挙げた当初の目的のすべてについて、その目的をほぼ達成した。

すなわち、第1の目的の診断基準・重症度分類の作成・改定については、それぞれの疾患について、必要な作業を多なうことができた。

第2の目的の、アンケート等による疫学調査およびその解析を継続および患者の家族のQOLの調査を施行できた。

第3の目的の各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成については、一部の疾患で作成と充実を行った。今後、さらに疾患を増やし、その内容も充実する予定である。

第4の目的のCQ作成・文献渉猟・システムティックレビューによる診療ガイドラインを策定も、複数の疾患で施行し、その一部は、最終の診療ガイドラインを作成した。

それ以外の目的では、研究対象の遺伝性皮膚疾患のうち、過半数の疾患で、いろいろなタイプの遺伝子診断を行った。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表し、国内外に発信した。さらに、患者会への支援など、一般市民・医療関係者への社会啓発も進めた。

また、複数の関連研究班および多くの関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して研究を進めることができた。特に、日本皮膚科学会と連携し、全面的な協力が得られた。

また、2回の班会議を開催し、特に、天谷班との合同班会議で、二つの研究班のすべての研究者により、高度の検討を行うことができた。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班が対応窓口になっている指定難病の家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群については厚労省政策に対応すると共に、患者および医療者からの問い合わせについて対応した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

(1) 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.

(2) 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.
- (3) 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(1):24-31, 2017.
- (4) Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 176(2):304– 305, 2017.
- (8) 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* 86(2):174-177, 2017.
- (9) 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* 44(2):189-193, 2017.
- (10) 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* 44(4):461-464, 2017.
- (11) 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* 27(2):192-193, 2017.
- (12) 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* 42(3):342-345, 2017.
- (13) Lim JM, Lee SE, Seo J, Kim DY, Hashimoto T, Kim SC: Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy. *Ann Dermatol* 29(2):219-222, 2017.
- (14) Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 176(5):1119-1120, 2017.
- (15) 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* 176(5):1406-1409, 2017.
- (16) 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* 27(3):306-307, 2017.
- (17) 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* 177(1):141-151, 2017.
- (18) 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* 58(3):e120-e122, 2017.
- (19) Teye K, Hashimoto K, Numata S, Ohta K, Haftek M, Hashimoto T: Multimerization is required for antigen binding activity of an engineered IgM/IgG chimeric antibody recognizing a skin-related antigen. *Sci Rep* 7(1):8212, 2017.
- (20) 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* 26(9):811-819, 2017.
- (21) Kitoh Y, Asahina A, Sato J, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: Case of linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis showing immunoglobulin G reactivity with the 120-kDa LAD-1. *J Dermatol* 44(9):e222-e223, 2017.
- (22) Komori T, Dainichi T, Kusuba N, Otsuka A, Hashimoto T, Kabashima K: Efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of mucous membrane pemphigoid-like epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 27(5):563-564, 2017.
- (23) 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* 29(5):642-644, 2017.
- (24) Matsudate Y, Urano Y, Hashimoto T: Grover's disease in a patient with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 56(10):1052-1054, 2017.
- (25) Baba N, Ibusuki A, Higashi Y, Ishii N, Hashimoto T, Yoshimitsu M, Kanekura T: Anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma and graft-versus-host disease. *J Dermatol* 44(11):e300-e301, 2017.
- (26) Onoe A, Matsuura D, Terui T, Ishii N, Hashimoto T, Ochiai T. Linear immunoglobulin A/G bullous dermatosis associated with ulcerative colitis. *J Dermatol* 44(11):1295-1298, 2017.
- (27) Rosique López F, Martínez Losa A, Sánchez-Pedreño Guillén P, Ishii N, Hashimoto T, Martínez García P: Bullous pemphigoid and chronic kidney graft rejection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11(11):e508-e510, 2017.
- (28) Saito-Shono T, Nakamura Y, Sakai T, Ishikawa K, Goto M, Takeo N, Hatano Y, Seguchi S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Fujiwara S: A case of IgA pemphigus foliaceus with high scores on drug-induced lymphocyte stimulation tests secondary to various drugs. *Eur J Dermatol* 27(6):664-665, 2017.
- (29) Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermitis vegetans with antibodies to

- bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol* 44(12):1417-1418, 2017.
- (30) Hashimoto T, Ishii N, Tsuruta D: Production of neopeptides by dynamic structural changes on BP180/type XVII collagen. *J Invest Dermatol* 137(12):2462-2464, 2017.
- (31) Lee S, Yamauchi T, Ishii N, Hashimoto T, Kinoshita K, Imamura S, Kamiya K: Achievement of the longest survival of paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma using R-CHOP chemotherapy. *Int J Hematol* 106(6):852-859, 2017.
- (32) Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, Probst C, Komorowski L, Fechner K, van Beek N, Lemcke S, Sárdy M, Bangert C, Benoit S, Hashimoto T, Zillikens D, Pas HH, Jonkman MF, Stöcker W, Schmidt E: International Autoimmune Bullous Diseases Study Group. Routine detection of serum anti-desmoglein autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol* 26(12):1267-1270, 2017.
- (33) Kranzelbinder B, Hashimoto T, Joch M, Salmhofer W, Reiter H, Bauer J, Aberer E: Paraneoplastic pemphigus in two pairs of brothers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (12):e552-e553, 2017.
- (34) Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad SS, Solimani F, Di Zenzo G, Marzano AV, Goebeler M, Cozzani E, Kern JS, Sitaru C, Lakoš Jukić I, Sárdy M, Uzun S, Jedlickova H, Gläser R, Kaneda M, Eming R, Göpel G, Ishii N, Greene B, Hashimoto T, Hertl M: Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita - a multicenter analysis. *Br J Dermatol* 177(6):1683-1692, 2017.
- (35) Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 43(1):71-72, 2018.
- (36) Yasumizu M, Imanishi H, Morita S, Fukuda A, Tateishi C, Koga H, Hashimoto T, Tsuruta D: A case of mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies against the 3 and 2 subunits of laminin-332, and the C-terminal domain of BP180. *Int J Dermatol* 57(1):86-88, 2018.
- (37) Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, Okubo Y, Murayama N, Ishii N, Hashimoto T, Utani A: Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. *J Dermatol* 45(1):e21-e22, 2018.
- (38) Yamaguchi Y, Shinkuma S, Ishii N, Takashima S, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Nomura T, Fujita Y, Hamasaka A, Hamasaka K, Hashimoto T, Shimizu H: Appearance of anti-desmoglein 1 autoantibodies leading to a vegetative lesion in a pemphigus vulgaris patient. *Br J Dermatol* 178(1):294-295, 2018.
- (39) Hertl M, Hashimoto T. Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis': reply from authors. *Br J Dermatol* 178(2):573-574, 2018.
- (40) Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M: Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol* 45(2):e27-e28, 2018.
- (41) Shimada H, Takeo N, Saito-Shono T, Ishikawa K, Sakai T, Goto M, Hatano Y, Fujiwara S, Matsuda M, Hamada T, Nakama T, Hashimoto T, Kono M, Akiyama M, Kitajima Y: Superficial epidermolytic ichthyosis concomitant with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 28(1):94-96, 2018.
- (42) Nakama K, Koga H, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T, Nakama T: Clinical and immunological profiles of 14 bullous

- pemphigoid patients without IgG antibodies to BP180 NC16A domain. *JAMA Dermatol* 154(3):347-350, 2018.
- (43) Nishida E, Nishio E, Murashima H, Ishii N, Hashimoto T, Morita A: A case of epidermolysis bullosa acquisita with concomitant anti-laminin-332 antibodies. *J Dermatol* 45(4):472-474, 2018.
- (44) Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda F, Hashimoto T, Sayama K: A case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrow-band UVB phototherapy. *J Dermatol* 45(4):479-482, 2018.
- (45) Yan Y, Qian H, Jiang H, Yu H, Sun L, Wei X, Sun Y, Ge H, Zhou H, Li X, Hashimoto T, Tang X, Liu P: Laminins in an in vitro anterior lens capsule model established using HLE B-3 cells. *Mol Med Rep* 17(4):5726-5733, 2018.
- (46) Giacaman A, Bauzá A, Olea JM, Escudero-Góngora MDM, Escalas J, Martín-Santiago A, Ishii N, Hashimoto T: Annular paraneoplastic bullous pemphigoid mimicking linear IgA bullous dermatosis in a 40 year- old patient with cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(4):482-484, 2018.
- (47) Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y, Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. *Int J Dermatol* 57(5):587-589, 2018.
- (48) Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating dermatosis. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Feb 20. doi: 10.1111/ced.13080. [Epub ahead of print].
- (49) Tani N, Sugita K, Yamada N, Ishii N, Hashimoto T, Yamamoto O: Reduced IgG anti-desmocollin autoantibody titre and concomitant improvement in a patient with pemphigus vegetans. *Eur J Dermatol*. 2018 Jan 16. doi: 10.1684/ejd.2017.3202. [Epub ahead of print].
- (50) Miyashita K, Iioka H, Miyagawa F, Ishii N, Hashimoto T, Asada H: A case of bullous pemphigoid with IgG antibodies against LAD-1, but not against BP180 NC16a domain and BP230. *Eur J Dermatol* 2018 Jan 29. doi: 10.1684/ejd.2018.3229. [Epub ahead of print].
- (51) Kage Y, Yamaguchi Y, Uchida T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: Case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement. *J Dermatol*. 2018 Jan 30. doi: 10.1111/1346-8138.14237. [Epub ahead of print].
- (52) 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, Ujiie 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*. 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. [Epub ahead of print].
- (53) Yamagami J, Nakamura Y, Nagao K, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Hachiya T, Yamamoto T, Ishida-Yamamoto A, Tanaka T, Fujimoto N, Nishigori C, Yoshida T, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M: Vancomycin mediates IgA autoreactivity in drug-induced linear IgA

bullous dermatosis. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan 31. pii: S0022-202X(18)30039-3. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.035. [Epub ahead of print].

(54) Kurosaki Y, Suga Y, Negi O, Takamori K, Ishii N, Makino T, Shimizu T, Hashimoto T: Monitoring of IgA antibodies to epidermal and tissue transglutaminases over an 18-month period in a Japanese patient with dermatitis herpetiformis, *J Dermatol*, in press

(55) Chijiwa C, Kamata M, Fukuyasu A, Shono Y, Takeoka S, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y, Saito K, Ishii N, Hashimoto T: A Case of Acquired Hemophilia in a Patient with Bullous Pemphigoid, *Eur J Dermatol*, in press

(56) Oka T, Miyagaki T, Isomura S, Ichimura Y, Kamata M, Mitsui H, Ishii N, Hashimoto T, Sato S: Linear IgA bullous dermatosis limited to oral mucosa associated with ulcerative colitis, *J Dermatol*, in press

(57) Ishiura N, Tamura-Nakano M, Okochi H, Tateishi C, Maki M, Shimoda Y, Ishii N, Hashimoto T, Tamaki T: Herpetiform Pemphigus with Characteristic Transmission Electron Microscopic Findings of Various-sized Ballooning Vacuoles in Keratinocytes without Acantholysis, *Br J Dermatol*, in press

(58) García-Díez I, Ivars M, Lopez-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Irazo P, Pujol RM, España A, Herrero-Gonzalez JE. Bullous Pemphigoid Induced By Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. Seven Cases With Clinical And Immunological Characterization. *Int J Dermatol*, in press

(59) Hashimoto T, Tsuruta D: Relationships between clinical data and autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, in press

(60) Waki Y, Kamiya K, Komine M, Maekawa T, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M: A case of anti-laminin 1

(p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. *Eur J Dermatol* in press

(61) Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, Inafuku K, Kotobuki Y, Jukic IL, Marinovic B, Bruckner A, Tsuruta D, Kawakami T, Ishii N: Clinical and Immunological study of 30 Cases With Both IgG and IgA anti-Keratinocyte Cell surface autoantibodies toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis, in press

(和文)

(1)中家理紗、和田麻衣子、内博史、石井文人、橋本隆、古江増隆：シクロスポリン内服が有効であった後天性表皮水疱症の1例、*西日本皮膚科* 79(5):463-467,2017

(2)岩崎文、小林祐子、白井浩平、川内康弘、橋本隆：BP180NC16aに対する自己抗体のみが検出された粘膜類天疱瘡の1例、*皮膚科の臨床* 59(11):1680-1683,2017

(3)石川貴裕、盛山吉弘、南風原明子、渡部誠一、石井文人、橋本隆：生後2ヵ月で発症した水疱性類天疱瘡、*皮膚科の臨床* 59(1):1669-1674,2017

(4)土屋暁子、矢口順子、佐藤文字、角田孝彦、五十嵐雅彦、西江渉、橋本隆：DPP-4阻害薬による水疱性類天疱瘡の3例、*皮膚科の臨床* 59(11):1645-1650,2017

(5)矢野志ずか、屋代未佳、三井純雪、天羽康之、羽山慧以、石井文人、橋本隆：救命し得た閉塞性換気障害を伴う腫瘍随伴性天疱瘡の1例、*皮膚科の臨床* 59(8):1294-1298,2017

(6)白川典子、船坂陽子、上野孝、江崎英子、石井文人、橋本隆、佐伯秀久：抗LAD-1抗体が検出された粘膜類天疱瘡の1例、*皮膚科の臨床* 59(7):1145-1148,2017

2. 学会発表

(1)三輪祐、猿田祐輔、末木博彦、池田祐輔、石井文人、橋本隆：自然軽快した線状IgA水疱性皮膚症(lamina lucida type)の1例 第68回中部支部学術大会：2017.10.7-8 京都

(日本皮膚科学会雑誌 128(2):247,2018)

(2)北口紘子、楠葉展大、吉川義頭、奥野知子、白瀬智之、石井文人、橋本隆：抗BP180抗体が陽性であった後天性表皮水疱症の1例 第68回中部支部学術大会：2017.10.7-8 京都（日本皮膚科学会雑誌 128(2):246-247,2018）

(3)遠藤千尋、土田真弓、福田亮子、常深祐一郎、石井文人、橋本隆：LAD-1およびBP180NC16a部位に反応した粘膜類天疱瘡の1例 東京地方会第875回例会（四地区分会）：2017.11.11 東京（日本皮膚科学会雑誌 128(1):70,2018）

(4)角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本隆：DPP-4阻害剤によると思われる類天疱瘡6例の免疫プロット所見 福島地方会第380回例会：2017.10.23 郡山市（日本皮膚科学会雑誌 128(1):67,2018）

(5)荻原麻里、北島真理子、小林香映、大歳晋平、渡辺秀晃、末木博彦、古屋秀和、石井文人、橋本隆：ヒドロキシクロロキン硫酸塩が奏功した水疱性エリテマトーデスの1例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.4 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1195,2017）

(6)黒崎裕子、根木治、木村有太子、高森健二、牧野輝彦、清水忠道、石井文人、橋本隆、須賀康：IgA抗eTG抗体とIgA抗tTG抗体が陽性であったDühring 疱疹状皮膚炎の1例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1161,2017）

(7)馬場直子、東裕子、指宿敦子、藤井一恭、石井文人、橋本隆、金蔵拓郎：網膜に成人T細胞白血病/リンパ腫が再発し抗ラミン332型粘膜類天疱瘡を合併した1例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1161,2017）

(8)藤澤麻衣、平澤祐輔、清水智子、本間由希子、込山悦子、安齋崇、石井文人、橋本隆、池田志孝：気道狭窄をきたし抗ラミニ

ン332型粘膜類天疱瘡と考えられた1例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017）

(9)鍬塚大、岩永聰、村山直也、鍬塚さやか、本多舞、神尾芳幸、宇谷厚志、石井文人、橋本隆：免疫チェックポイント阻害薬使用中に発症した水疱性類天疱瘡の2例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017）

(10)原寛、牧野輝彦、林政雄、杉田友里、三澤恵、清水忠道、石井文人、橋本隆：上行結腸癌との関連が示唆された抗BP180型粘膜類天疱瘡 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017）

(11)越後岳士、井波真矢子、石井文人、橋本隆：ビルダグリブチン投与中に陽子線治療部位から発症した抗BP230抗体単独陽性水疱性類天疱瘡の1例 第116回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1158,2017）

(12)角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、橋本隆：全長型BP-180抗体を調べた水疱症9例 第80回東京支部学術大会：2017.2.11-12 横浜（日本皮膚科学会雑誌 127(6):1376,2017）

(13)石浦信子、渡邊光子、深谷早希、日浦梓、木曾真弘、鈴木大介、玉木毅、牧正彬、中野美和[田村]、大河内仁志、下田由莉江、石井文人、橋本隆：著明な好酸球増多を伴った、抗デスマグレイン1,3抗体陰性の疱疹状天疱瘡の1例 第80回東京支部学術大会：2017.2.11-12 横浜（日本皮膚科学会雑誌 127(6):1376,2017）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし