

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 令和4年度 総括研究報告書

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 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学 特任教授

研究要旨：令和4年度は、令和2年度および令和3年度に引き続いて、本研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の3年間の研究期間の最終年度として、研究代表者の大阪公立大学の橋本隆の総括のもと、9名の研究分担者と多くの研究協力者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、厚生労働省政策に貢献する作業を中心にさまざまな臨床研究を進め、多くの研究結果と研究成果を得ることが出来た。それらの結果を多くの学会発表および英文・和文の論文として発表した。

まず、本研究班で主体的に研究する2種の指定難病であるコケイン症候群（告示番号：192）と家族性良性慢性天疱瘡（告示番号：161）と他の研究班が主体的に研究する指定難病7疾患を中心に、本研究班で研究する多くの疾患について、一部は、他の研究班と連携して、厚生労働省担当者・医療関係者・患者およびその家族への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。また、令和4年度は、令和3年度までに診断基準と重症度分類の作成を終了した多くの疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、それらの診断基準と重症度分類について必要な改定・更新を行った。

さらに、多数の疾患について、第二次および第三次の全国疫学調査を行い、全国の患者実態を正確に把握し、今後のREDCapシステムを用いたレジストリ構築にむけて、そのデータをまとめた。特に令和2年度中に診療ガイドラインの作成して令和2年度末に指定難病疾病追加申請を行ったが、その申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、今後の指定難病疾病追加の再申請を行うため、令和4年度中に、MINDS診療ガイドラインに沿った形でそれぞれの診療ガイドラインを改定し、さらに患者の詳細な把握に必要な追加の全国疫学調査などを行った。

さらに、令和3年度に、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げた家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などの疾患について、平成4年度に、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成とブラッシュアップを進め、和文ついで英文論文として発表した。これらの疾患ならびにすでに診療ガイドライン作成済のカウデン症候群などの疾患についても今後指定難病の疾病追加申請を目指す。

同時に、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生および研究協力者の太田恵子先生・立石千晴先生の指導のもと、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、さらにゴーリン症候群・カウデン症候群、掌蹠角化症、などについて、REDCapシステムを用いたレジストリのオンラインシステムの構築を終了した。今後、本研究班が担当するすべての疾患について、REDCapシステムを用いたレジストリ構築を進める。また、シュニツラー症候群のAMED研究費による臨床試験を開始した。同時に、本研究班で研究する多くの疾患について、確定診断のための各種検索を行った疾患を中心に、渉猟した血清、DNA、生検皮膚検体などの生体資料などを用いてレポジトリの作成・拡充も進めた。

研究分担者

森脇 真一 大阪医科薬科大学・教授
岩田 浩明 岐阜大学・教授
葉山 惟大 日本大学・助教
金澤 伸雄 兵庫医科大学・主任教授
川上 民裕 東北医科薬科大学・教授
米田 耕造 大阪大谷大学・教授
鶴田 大輔 大阪公立大学・教授
中野 創 弘前大学・准教授
新谷 歩 大阪公立大学・教授

A. 研究目的

本研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の目的は、研究代表者の大阪公立大学の橋本隆の総括のもと、9名の研究分担者と多くの研究協力者により、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について厚生労働省政策に貢献する

作業を中心にさまざまな臨床研究を進めることである。

これらの22疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、(1) コケイン症候群(CS) (指定難病：告示番号：192) (森脇真一先生担当)、(2) 家族性良性慢性天疱瘡(HHD) (指定難病：告示番号：161)、ダリエ病(DD) 岩田浩明先生担当)、(3) 化膿性汗腺炎(HS) (葉山惟大先生担当)、(4) 自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症(GCD)の4疾患(金澤伸雄先生担当)、(5) 穿孔性皮膚症群として、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患(川上民裕先生担当)、(6) 掌蹠角化症(米田耕造先生担当)、(7) ゴーリン症候群、カウデン症候群(鶴田大輔先生担当)、(8) 疣贅状表皮発育異常症(中野創先生担当)の、計8疾患群、全16疾患である。これらの疾患のうち、指定難病に指定されているコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については各種の指定難病としての厚生労働省政策に貢献する作業も進める。

さらに、上記の4種の自己炎症性皮膚疾患以外の、中條・西村症候群(NNS) (告示番号：268)、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS) (告示番号：106)、ブラウ症候群(BS) (告示番号：110)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡(PAPA) 症候群(告示番号：269)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS) (告示番号：108)の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、5疾患については、この5疾患を主体的に研究する研究班「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班(西小森班)」と連携して皮膚科的な見地から研究を進める(金澤伸雄先生担当)。さらにスタージ・ウェーバー症候群(告示番号：157)についても、本疾患を主体的に研究する研究班、「稀少てんかんに関する包括的研究班(井上班)」と連携して皮膚科的な見地から研究を進める

(川上民裕先生担当)。

疣贅状表皮発育異常症は、「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構、データベースの確立に関する研究班(森尾班)」が研究する原発性免疫不全症候群(告示番号：65)疾患群のなかの1疾患であるが、皮膚症状が主体であるため本研究班で主要な研究を進める。

令和4年度の目的としては、まず一年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、上記22疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して、MINDS診療ガイドラインに準拠したかたちで診断基準と重症度分類を作成・改定する。より詳細な疫学調査が必要な疾患について、作成した診断基準と重症度分類を利用したアンケート票送付などにより、患者の実態や患者・家族のQOLについて第2次、第3次の全国疫学調査を行い、その結果をまとめてREDCapシステムを用いたレジストリ構築を進める。さらに、確定診断などのため渉猟した血清、DNA、生検皮膚などを用いてレポジトリを作成・拡充する。さらに、多くの疾患、特に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、日本皮膚科学会などと連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。また、令和2年度、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症については、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者実態を確認し、診療ガイドラインを改定した後、再度の指定難病の疾病追加申請を目指す。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である、大阪公立大学医療統計学の新谷歩先生、太田恵子先生のご援助と研究協力者の立石千晴先生の参画でREDCapシステムを用いたレジストリを構築できることである。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で異なっているので、以下に、そ

それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和4年度の研究目的を詳細に記載する。

指定難病であるコケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) については、まず指定難病としての厚生労働省政策に貢献するさまざまな作業を進める。また、早期にCSの確定診断することは治療法の決定、患者およびその家族のQOL向上に重要である。そのため、分担研究者の森脇真一先生が開設したXP・CS診断センターでは、全国からの依頼を受けて、紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的欠損で発症するCS、色素性乾皮症(XP)など遺伝性光線過敏症(指定難病、小児慢性特定疾病)の早期診断のため、いろいろな検体を用いたさまざまな検査を行っている。また、令和4年度もCS家族会の支援を継続する。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のうち、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について指定難病としての厚生労働省政策に寄与するさまざまな作業を進める。また、令和4年度は、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病について日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成を進める(岩田浩明先生担当)。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病ではいまだに確立した治療法はないが、診療ガイドライン作成により、ステロイド等抗炎症薬、表皮細胞増殖・角化抑制薬、免疫抑制剤等の薬物療法、レーザー・手術療法、症状悪化の予防的措置などの有効性を検討する。

化膿性汗腺炎の令和4年度の目的の一つは、昨年度に終了した化膿性汗腺炎患者の患者のQuality of Life(QOL)調査に引き続き、本邦における化膿性汗腺炎患者の病態と悪化因子としての生活習慣、特に食生活と入浴習慣について詳細なアンケート調査を行うことである(葉山惟大先生担当)。さらに、再度の指定難病の疾病追加申請のため、全国実態調査の患者実態の結果をさらに詳細に検討し、必要な診療ガイドラインの改定を行う。

各種自己炎症性疾患のうち、本研究班が主体となって研究する自己炎症性皮膚疾患

であるウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症について、本邦における患者の実態を明らかにするため、まず、的確な診断基準を作成し、重症度分類も策定する。その後、診療ガイドラインを策定し、全国疫学調査を施行する(金澤伸雄先生担当)。また、シュニッツラー症候群については、昨年度、AMED研究費に採択されたため、カナキヌマブを用いた多施設医師主導治験を開始する(神戸直智先生担当)。顆粒状C3皮膚症については、さらに症例と各種検体を渉猟し、補体活性化解析のための各種の生化学的研究を施行し、病態と疾患概念を確立する。すでに指定難病に指定されている中條・西村症候群(NNS)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、クリオピリン関連周期性熱症候群(CAPS)、ブラウ症候群(BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(PAPA)症候群の5疾患については、主たる研究班である「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(西小森班)」と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定を行う(金澤伸雄先生担当)。また、各種の未診断症例について詳細な遺伝子診断法を施行し、最終的な診断を行う。

穿孔性皮膚症は経表皮性排出を主徴とする疾患群で、主要な疾患としてキルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患があり、高度の痒みが患者のQOLを著しく低下させる。慢性腎疾患、糖尿病、感染症、薬剤など誘因として知られているが、原因不明のこともある。そのため、令和4年度の研究目的の一つは、穿孔性皮膚症の発症機序の解明を進めて治療法開発に役立てることである(川上民裕先生担当)。もう一つの目的は、詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、以前作成した診療ガイドラインを改定し、再度、指定難病の疾病追加申請を行うことである。スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性でんかんのレジストリ構築による総

合的研究班（井上班）」と連携して診断基準・重症度分類の検証を進める。

掌蹠角化症の研究目的は、まず、診断確定のため、遺伝子診断を行うシステムを確立することである。そのため、かずさ研究所や全国の皮膚科施設と連携する。また、掌蹠角化症患者の本邦における実態解明のため、以前施行した先天性爪甲硬厚症の全国疫学調査に引き続き、掌蹠角化症の第二次、第三次の全国疫学調査も実施することである。さらに、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。また、EBMの手法を用いて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加えて、以前作製した診療ガイドライン作成委員会を、MINDSガイドラインに沿う形で改定しする。その改定した診療ガイドラインを用いて、再度、指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、以前、カウデン症候群の診断基準案と重症度分類を作成したので、令和4年度は、ゴーリン症候群の診断基準案と重症度分類を作成する。また医療統計学の新谷歩先生、太田恵子先生の指導のもと、研究分担者の鶴田大輔先生と研究協力者の立石千晴先生が中心となって、REDCapシステムを用いてゴーリン症候群とカウデン症候群のレジストリを構築する。

疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身皮膚にウイルス性疣贅を多発するまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。令和4年度は、すでに組織したEVガイドライン作成委員会と日本皮膚科学会と連携して、EV診療ガイドライン作成する。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的でさらに詳細な第二次、第三次の全国調査も行う。さらに、弘前大学皮膚科の施設において、EVの遺伝子診断診断を継続的に行う（中野創先生担当）。

上記の全ての疾患について、研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室の新谷歩先生のご指導のもと、研究協力者の太田恵子先生、立石千晴先生が中心となって、希少難治性疾患のデータの収集・管理のために有用な Research Electronic Data Capture (REDCap) システムを用いて、レジ

ストリを構築する。そのREDCapシステムを用いて渉猟したデータを、統計学的に検討し、各疾患における全国の実態を詳細に解明する。

B. 研究方法

上述の皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患の研究目的に沿って、令和4年度に施行した各種の研究に関する研究方法を以下に述べる。

まず、一年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに対応することで厚生労働省政策に貢献する。また、本研究班で研究するすべての疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、主に、MINDSガイドラインに沿う形で診断基準と重症度分類を改定・更新する。さらに、より詳細に患者の実態を調査するため、複数の疾患について、患者の実態、患者・家族のQOL、生活習慣について、第二次、第三次の全国疫学調査を行う。これらの疫学調査の患者情報は、以下に述べるREDCapシステムを用いたレジストリ作成にも利用する。そして、本研究班の大きな特徴であるREDCapシステムを用いたレジストリの作成・拡充を、大阪公立大学で医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生の指導のもと推進する。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進める。また、医療統計学専門家である新谷歩先生と川上民裕先生の指導により、多くの疾患について、全国疫学調査の結果の各種統計的検討も進める。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に多くの疾患で診療ガイドライン作成の大幅な改定作業を行う。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患の他に、ダリエ病・カウデン症候群・疣贅状表皮発育異常症などについても、さらに全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その研究方法は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究方法を詳細に記載する。

本研究班が主体となって研究する2指定難病のうちの一つのコケイン症候群(CS)については、指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業、すなわち、厚生労働省担当者や医療関係者などへの医療情報提供などを行う。また、患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いたDNA修復を指標にした細胞学的解析、CS遺伝子についての遺伝子解析などによる確定診断を継続する。さらに、XP・CS診断センターを維持し、CS患者会の援助も継続する。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の研究方法としては、指定難病である本研究班が主体となって研究するもう一つの指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省担当者、医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行う。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患について、すでに構築した診療ガイドライン作成委員会と日本皮膚科学会の連携により、早期の診療ガイドライン作成と和文・英文論文としての発表を目指す。

化膿性汗腺炎は患者の生活の質(QOL, Quality of Life)を著しく障害する疾患で、国外では多くの臨床研究が進んでいるにもかかわらず、本邦ではあまり研究されていなかった。しかし、最近、生物学的製剤などの有効な治療法が開発されてきたので、本邦における化膿性汗腺炎の実態調査が喫緊の課題になっている。そのため、海外との患者背景の違いをさらに詳細に検討するため、令和4年度は、日本皮膚科学会と連携して、化膿性汗腺炎の疾患と生活習慣との関連などに関する第二次、第三次の疫学調査を行う。また、以前、化膿性汗腺炎の指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、上記の詳細に全国調査の結果を含めて診療ガイドラインの改定を進めて、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

本研究班が主体となって研究する4種の自己炎症性皮膚疾患について、疫学調査と診療ガイドライン作成を進める。これらの自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群については、AMED研究費に採択されたため、カナキヌマブを用いた多施設医師主導治験を進める。顆粒状C3皮膚症については、その疾患概念の確立と発症機序の解明の検討に使用する新鮮な血液・皮膚検体の収集のため、症例を取集する。未診断例について各種の遺伝子検査を中心とする診断検査を施行する。さらに「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」班と連携し、中條・西村症候群などの5種の指定難病について、診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進める。

4種の穿孔性皮膚症に関しては、以前作成した診断基準と重症度分類と診療ガイドラインを用いて、詳細な疫学調査を行う。穿孔性皮膚症は中枢性の痒みとの関与が想定されているため、内因性オピオイドの関与について臨床研究を行う。また、以前、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにし、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインを改定した上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群ではGNAQ遺伝子の遺伝子解析を継続する。さらに、これらの研究の研究分担者の川上民裕先生は、統計専門家でもあり、本研究班で研究を進めている多くの疾患について統計学的検討を行う。

掌蹠角化症については、関連施設と連携して遺伝子診断の補助を行うことでさらに症例収集を継続し、さらに詳細な全国疫学調査を行う。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを改定し、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な全国疫学調査を施行して

全国の患者の実態のデータを渉猟する。そのデータも含めて、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進め、調査結果のデータ収集と管理を行う。最終的にはこれらのデータを用いて両疾患の本邦における実態を解析し、学会や論文として発表する。

疣贅状表皮発育異常症(EV)に関しては、組織した診療ガイドライン作成委員会により診療ガイドライン作成を進める。また、EV 患者とその家族から末梢血を採取し、ゲノム DNA および全 RNA を抽出し、EV の原因遺伝子として同定されている 8 つの遺伝子 (TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST-1、DOCK8、CIB1) について、遺伝子変異検索による確定診断を継続する。

本研究班では、担当するすべての疾患について、データ収集システム、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進め、統計学的検討を行う。REDCap システムを用いたレジストリ構築は、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって進める。まず、各疾患について、構築したシステムにテストデータを登録し、入力や運用について検討する。その後、本格的な統計的研究を進める。統計研究は医療統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生の指導のもと進める。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

令和 4 年度も、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、22 疾患について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、多くの疾患で、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供、遺伝子診断を含めた各種の確定診断の施行、患者会のサポート、研究成果の学会や論文発表などで厚生労働省政策に貢献することができた。また、令和 4 年度も、日本皮膚科学会などと連携し、主に MINDS ガイドラインに沿う形で多くの疾患の診断基準

と重症度分類を改定・更改した。さらに、今までにも大多数の疾患においてアンケート票などを用いた全国疫学調査などの疫学研究を進めてきたが、令和 4 年度は、さらに多くの疾患で、詳細な第二次、第三次の疫学調査を行い全国の患者の実態を知ることができた。

すでに診療ガイドラインを作成し論文発表をした 3 疾患群に加えて、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、疣贅状表皮発育異常症についても日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成をほぼ終了し、さらに、他の多くの疾患でも診療ガイドラインの作成を進めた。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の 3 疾患については、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかに、その結果を含めて診療ガイドラインを改定した。これらの患者実態データ、改定した診断基準・重症度分類、改定した診療ガイドラインを用いて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

レジストリ構築とレポジトリ作成に関しては、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡に加えて、ゴーリン症候群・カウデン症候群についても、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCap システムを用いたレジストリ構築と改善を行い、さらに、掌蹠角化症、顆粒状 C3 皮膚症、シュニツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症などについても REDCap システムを用いたレジストリ作成を進めた。同時に、診断検査行った疾患を中心に、血液や生検皮膚などの生体資料などのレポジトリを拡充した。

しかしながら、得られた研究結果、研究成果は各疾患群、疾患の間で大きく異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた研究結果を詳細に記載する。

指定難病であるコケイン症候群 (CS) については、厚生労働省担当者・医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行っ

た。しかし、新型コロナウイルス感染症の影響もあり、新規症例の紹介はなかった。CS患者会の支援も継続し交流会も開催した。

家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省担当者・医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。また、日本皮膚科学会と連携して家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患の診療ガイドライン作成をほぼ終了した。近日中に、和文と英文の論文として、日本皮膚科学会雑誌と Journal of Dermatology に掲載される予定である。さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、本研究班と関連施設との連携により、遺伝子診断による確定診断を行った。

化膿性汗腺炎に関しては、患者の生活習慣との関係をさらに詳しく調べるため、食生活と入浴習慣のアンケート調査を行い、その結果を統計学的に解析した。その結果、本邦と国外の化膿性汗腺炎患者の間で生活習慣に差異があることが示唆される結果を得た。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、さらに上記の全国調査を含めてさらに全国の患者の実態を詳細に検討した。それらの結果と改定した診断基準・重症度分類、診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

本研究班が主体的に研究する自己炎症性皮膚疾患、4疾患について、診断基準・重症度分類ならびに診療ガイドライン作成のための準備作業を行った。また、シュニッツラー症候群については、カナキスマブ治療の多施設医師主導臨床試験のAMED研究費も採択されたため、全国的な研究組織を立ち上げ実際の臨床試験を開始した（神戸直智先生担当）。顆粒状C3皮膚症については、全国疫学調査を継続した。また、顆粒状C3皮膚症の疾患概念の確立と補体活性化の機序を検討するため、同意が得られた患者から、血液、血漿、生検皮膚、水疱内容、水疱底擦過サンプルなど採取し、補体

活性に関して各種の生化学的実験を開始した。また、「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（西小森班）」が主体的に研究を進めている中條・西村症候群などの自己炎症性皮膚疾患、5疾患について、西小森班と連携し、診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。また、VEXAS症候群の本邦の一例目を英文論文として報告した。

穿孔性皮膚症、4疾患に関しては、後天性反応性穿孔性膠原線維症などにおける痒みの発症機序について検討を継続した。また、以前、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、全国調査における患者の実態をさらに詳細に検討し、診療ガイドラインを改定した。この改訂版により今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。また、スタージ・ウェーバー症候群に関してGNAQ遺伝子解析を継続した。

掌蹠角化症に関しては、詳細な患者情報の検討を行い、診療ガイドラインをさらに改定した。診断基準・重症度分類および診療ガイドラインをもと、再度掌蹠角化症の指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を行った。また、REDCapシステムによるレジストリ構築のためのプラットフォームを作成し、全国疫学調査の結果も含めて、データの管理作業を開始した。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）に関しては、8つの原因遺伝子検査による病的変異同定の検討を継続し、臨床的にEVと診断された症例の最終診断を行った。また、EVの診療ガイドライン作成のため診療ガイドライン作成委員会を組織し、日本皮膚科学会と連携してガイドライン作成を進めた。

統計的研究とレジストリ構築に関しては、研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室教授の新谷歩先生のご指導のもと、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、まず、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ゴーリン症候群、カウデン症候群についてレジストリのデータ

収集システムである REDCap システムのプラットフォームを作成し、レジストリ構築を開始した。さらに、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症などについても REDCap システムのプラットフォーム作成を開始した。また、本研究班の多くの疾患について、医療統計学の専門家である研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導の下に統計学的検討を進めた。

D. 考察

令和4年度も、上述のように、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について、厚生労働省政策に貢献するための作業を中心に、診断基準・重症度分類の改定・更新、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査、REDCapシステムを用いたレジストリ構築、患者生体試料のレポジトリ構築、診療ガイドライン作成と論文発表、各種疾患の確定診断検査の施行、疾患発症機序の検討、AMED研究費に採択されたシュニッツラー症候群のカナキヌマブ治療の多施設医師主導臨床試験、患者会のサポートなど、さまざまな臨床研究を進めた。それらの研究について、研究の進捗、研究成果、問題点などを総括的に考察する。

すなわち、令和4年度も、指定難病であるコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省政策に貢献する各種の指定難病としての作業を行った。さらに、指定難病を含めて、多くの疾患について、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などを行い、厚生労働省政策に貢献することができた。また、本研究班が研究するすべての疾患において、日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を改定・更改した。さらに、多数の疾患において、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を施行することにより、我が国の患者状況をより明瞭に把握することができた。この全国患者状況の情報は以下に述べる、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患の再度の指定難病の疾病追加申請だけでなく、他の疾患の指定

難病の疾病追加申請に重要である。また、これらのデータは、多くの疾患について作成中のREDCapシステムを用いたレジストリ構築にも有用なものとなった。

さらに、すでに診療ガイドラインを作成し、和文・英文論文として発表した化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患の診療ガイドラインを改定するとともに、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、顆粒状C3皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症など、多くの疾患について、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成を開始した。その内の一部の疾患の診療ガイドラインは、近日中に日本皮膚科学会雑誌とJournal of Dermatologyへの掲載される予定である。

また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにし、診療ガイドラインを改定した。それらを用いて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡およびゴーリン症候群とカウデン症候群については、新谷歩先生のご指導のもと、太田恵子先生、立石千晴先生により既にREDCapシステムのプラットフォームを作成し、レジストリの作成を開始した。同時に、ダリエ病、顆粒状C3皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症などについても、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を進めている。同時に、疫学調査や診断確定検索時に涉猟した生体試料により各種疾患のレポジトリを拡充した。

しかしながら、研究経過や研究成果は各疾患群で大きく異なるので、その考察も各疾患で異なる。以下に、各疾患群および各疾患について考察を詳細に記載する。

本研究班が主体的に研究している2種の指定難病のうち、コケイン症候群（CS）については、3年間にわたって、新型コロナウイルス感染症のため患者の紹介は減少し

たが、その反動で、今後診断検査の依頼数の急増が見込まれる。また、REDCap システムによるレジストリ構築が終了したため、今後のデータの解析により本邦のCS患者の実態の正確が期待される。また、CSの診療ガイドライン作成については、以前、複数の診療科の学会の総意をまとめる作業が遅れている。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、本研究班が主体的に研究しているもうひとつの指定難病である家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成を日本皮膚科学会と連携して迅速に進めて終了しており、近日中に和文・英文論文として発表される予定である。同時にダリエ病についても診療ガイドライン作成を終了しており論文発表の予定である。ダリエ病の指定難病認定が待たれているため、ダリエ病の指定難病の疾病追加申請も行う予定である。

化膿性汗腺炎は患者のQOLが著しく低下する疾患であるが、今まで、本邦ではあまり研究されていなかった。本研究班の昨年度までの研究で、欧米に比較して、本邦の化膿性汗腺炎患者は男性優位であること、臀部の皮疹が多いことなどを報告した。最近、新しい治療法として生物学的製剤のアダリムマブが保険収載されたこともあり、この治療の有効性を高めるため、生活習慣の影響などの疫学調査が重要になると思われる。そのため、令和4年度は食生活と入浴習慣を中心に生活習慣に関するアンケート調査を行い、その結果も含めて、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインの改定を進めた。また、高額な生物学的製剤の治療を推進するためにも、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

自己炎症性皮膚疾患に関しては、シュニッツラー症候群については、研究分担者の金澤伸雄先生と研究協力者の神戸直智先生がAMED研究費も獲得したカナキヌマブ治療の多施設医師主導治験の作業を開始した。顆粒状C3皮膚症については、本疾患の疾患概念と発症機序を明らかにするため、全国疫学調査と補体活性化の基礎的研究を進めている。また、西小森班と連携している5種の全身性自己炎症性疾患につい

ても、自己炎症性皮膚疾患の遺伝子検査が保険適応となったことから、遺伝子診断を中心に確定診断の作業と継続する。また、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定を迅速に進める。

穿孔性皮膚症についても、詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めながら、病態解明と新しい治療法の開発の研究を継続する。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査の検討結果を加えて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群についてはGNAQ遺伝子変異の検索を継続する。

掌蹠角化症に関しては、今後も、詳細な第二次、第三次の全国疫学調査による実態解明と新規薬物治療開発の研究を継続する。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査の検討結果を加えて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、さらに全国疫学調査を継続する。そのデータを使って、すでにそのプラットフォーム作成を終了しているREDCapシステムを用いて、レジストリとしてまとめ、そのデータの詳細な統計的解析を行う。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、遺伝子変異検索を継続するとともに、現在進めている診療ガイドライン作成作業を迅速に終了する。また、REDCapシステムのプラットフォームの作成を進め、レジストリ構築を進める。

統計学的研究とレジストリ構築に関しては、本研究班で研究するすべての疾患について、研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導により詳細な統計的研究を進める。また、最終的には、本研究班で研究するすべての疾患についてレジストリ構築を行う予定である。そのレジストリ構築のためのデータ収集システムとして、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、希少疾患でもWeb上でデータの入力可能なREDCapシステムを使用する。

E. 結論

令和4年度に、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について、上記のように、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの成果上げることができた。

令和4年度も、一年間を通じて、指定難病を中心に多くの疾患について厚生労働省政策に貢献できた。また、すべての疾患について診断基準・重症度分類を策定し、さらに多くの疾患の診断基準・重症度分類を改定した。さらに、大多数の疾患においてさらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を施行し、それぞれの疾患について、本邦における患者数、地域性、診断の困難性、治療方法、QOL、疾患と生活習慣の関係などの患者の実態を明らかにすることができた。これらの情報は今後の厚生労働省政策に重要と考える。さらに、多くの疾患についてはREDCapシステムを用いたレジストリを構築し、さらに、他の疾患についても同じくREDCapシステムを用いたレジストリ構築の準備を進めた。同時に、各種診断検査のとき入手した生体試料を用いてレポジトリも拡充できた。これらのレジストリとレポジトリは、それぞれの希少難治性疾患の今後のさまざまな研究に有用となる。

さらに、以前、すでに化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症について診療ガイドラインを作成したのに続いて、令和4年度も家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症など多くの疾患について日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成をほぼ終了することができ、今後日本皮膚科学会雑誌並びにJournal of Dermatologyに掲載する予定である。

また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患、および、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについては、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにしたので、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインを改定して、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

しかしながら、研究経過、研究結果に基づく結論は各疾患群で異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた結論について詳細に記載する。

コケイン症候群（CS）に関しては、今後、迅速に各関連学会と意見の相違点のすり合わせを進め、診療ガイドラインの早期作成を目指す。また、令和4年度にREDCapシステムを用いたCS患者のプラットフォームを作成し本格的な稼働を開始した。来年度以降も引き続き、CSの診断検査を継続して症例を蓄積し、CSの診断センターとCS患者家族会のサポート体制も維持していく。新型コロナウイルス感染症の終息に伴い、CSの診断依頼が急速に増えることが想定される。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、令和4年度に日本皮膚科学会と連携して家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成が終了し、近日中に論文として掲載される予定である。また、ダリエ病についても診療ガイドライン作成が終了し論文発表の予定である。また、令和4年度に家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病患者のREDCapシステムのプラットフォーム作成を終了したので、今後、このレジストリを本格的に稼働する。また、研究分担者の岩田浩明先生が家族性良性慢性天疱瘡の新規治療薬の開発を進めているので、今後、AMED研究費に応募し、採択された際には臨床試験を開始する。

化膿性汗腺炎に関しては、今までに、患者数、患者および家族のQoLについてアンケート調査を行ったが、令和4年度は、さらに、化膿性汗腺炎の病態と生活習慣の関係について疫学調査を進めた。

また、以前作成した化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症について診療ガイドラインに続いて、令和4年度も、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症など多くの疾患について日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成をほぼ終了することができた。近日中に日本皮膚科学会雑誌並びに

Journal of Dermatologyに掲載する予定である。

また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患、および、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについては、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにしたので、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインを改定して、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

しかしながら、研究経過、研究結果に基づく結論は各疾患群で異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた結論について詳細に記載する。

コケイン症候群 (CS) に関しては、今後、迅速に各関連学会と意見の相違点のすり合わせを進め、診療ガイドラインの早期作成を目指す。また、令和4年度にREDCapシステムを用いたCS患者のプラットフォームを作成し本格的な稼働を開始した。来年度以降も引き続き、CSの診断検査を継続して症例を蓄積し、CSの診断センターとCS患者家族会のサポート体制も維持していく。新型コロナウイルス感染症の終息に伴い、CSの診断依頼が急速に増えることが想定される。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、令和4年度に日本皮膚科学会と連携して家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成が終了し、近日中に論文として掲載される予定である。また、ダリエ病についても診療ガイドライン作成が終了し論文発表の予定である。また、令和4年度に家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病患者のREDCapシステムのプラットフォーム作成を終了したので、今後、このレジストリを本格的に稼働する。また、研究分担者の岩田浩明先生が家族性良性慢性天疱瘡の新規治療薬の開発を進めているので、今後、AMED研究費に応募し、採択された際には臨床試験を開始する。

化膿性汗腺炎に関しては、今までに、患者数、患者および家族のQoLをアンケート

調査による全国疫学調査は終了したが、令和4年度は本邦における本疾患と生活習慣との関連の疫学調査を進めた。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査検討により得られた全国の患者実態の結果を加えて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

自己炎症性皮膚疾患に関しては、シュニッツラー症候群についてはAMED研究費に採択されたカナキヌマブ治療の多施設医師主導治験の作業を進めた。顆粒状C3皮膚症についてはさらに詳細な全国疫学調査を行い、得られたいろいろな生体試料を用いた補体活性化の検証による病態解明を進めた。また、E1ユビキチンリガーゼをコードするUBAI遺伝子の体細胞モザイク変異を確認したVEXAS症候群の2例を英文誌に報告した。さらに「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(西小森班)」と連携し、中條・西村症候群などの5種の全身性自己炎症性疾患の診断基準改定と診療ガイドラインの策定を進めた。これらの研究により、自己炎症性皮膚疾患(WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群)の概念が確立し、最適な医療提供につながることを期待される。

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の穿孔性皮膚症4疾患に関してさらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めるとともに、痒みの病態解明研究を行った。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査で得られた全国の患者の実態の結果を加えて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。スタージ・ウェーバー症候群については疾患解明へのアプローチとしてGNAQ遺伝子検査を行った。

掌蹠角化症に関しては、詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めるとともに、新規治療法の検討を加えて診療ガイドラインを改定した。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全

国調査で明らかとなった結果を加えて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めた。また、REDCap システムのプラットフォームを作成し、それを用いたレジストリ構築を進めた。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めた。また、REDCap システムのプラットフォームを作成したので、今後、レジストリ構築を進める予定である。さらに、診療ガイドライン作成委員会を組織し、診療ガイドライン作成を進めた。一年を通じて、各種の原因遺伝子の遺伝子検査による診断確定を継続した。

統計学的研究に関しては、医療統計専門家の研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導により、本研究班で研究するほぼすべて疾患について、各種の統計研究を進めた。また、レジストリ構築に関しては、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、ゴーリン症候群、カウデン症候群をはじめとする各種の疾患について、REDCap システムのプラットフォームを作成してレジストリ構築を進め、一部の疾患では実際にレジストリの稼働を開始した。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

(和文)

- 見代 佳奈, 岩立 和子, 北島 真理子, 石井 文人, 橋本 隆, 末木 博彦: 【水疱症】発症初期に抗デスモグレイン 1 抗体が CLEIA 法で陰性を示したが, 2 年半後の病勢軽快期に抗体価が上昇した落葉状天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page9-13 (2022. 01)
- 江口 杏子, 紺野 隆之, 逸見 愛美, 荒木 勇太, 難波 広幸, 石井 文人, 橋本 隆, 鈴木 民夫: 【水疱症】免疫グロブリン大量静注療法を行った抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page59-64 (2022. 01)
- 阿部 佳奈美, 川瀬 正昭, 山田 朋子, 石井 文人, 橋本 隆, 出光 俊郎: 【水疱症】後天性表皮水疱症の急性増悪に対し, ステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が有効だった 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page73-77 (2022. 01)
- 種村智香, 布谷麻耶, 師岡友紀, 川端京子, 鶴田大輔, 橋本隆: 天疱瘡・類天疱瘡患者の日常生活における困難感. 日本看護学会雑誌 42 巻, Page 365-374, (2022) DOI: 10. 5630/jans. 42. 365
- 稲沖真, 西島千博, 中村裕美, 石井文人, 橋本隆: 尋常性乾癬の紫外線治療後に生じた表皮下水疱症の 1 例. 皮膚臨床 64 (9) Page1519-1522 (2022)
- 清水 千尋, 立石 千晴, 今西 明子, 白鳥 隆宏, 前川 直輝, 鶴田 大輔, 橋本 隆, 泉 健太郎, 深井 和吉: ELISA 法にて全長 BP180 陽性、免疫ブロット法にて BP230 陽性となった DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡の 1 例. 皮膚の科学 (1347-1813) 21 巻 1 号 Page34-38 (2022. 03)
- 岩津 理世, 佐藤 雅子, 加藤 麻衣子, 柳原 茂人, 大磯 直毅, 立石 千晴, 橋本 隆, 鶴田 大輔, 川田 暁, 大塚 篤司: 抗ラミニン γ 1 類天疱瘡と抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡を合併した 1 例 (原著論文). 皮膚の科学 (1347-1813) 21 巻 2 号 Page126-132 (2022. 06)
- 角田 孝彦, 新井 陽介, 川口 純之介, 小関 伸, 泉 健太郎, 石井 文人, 橋本 隆: バルヒディオ®配合錠による薬剤誘発性類天疱瘡の 1 例. 山形済生館医誌 第 47 巻 第 1 号 Page58-62 (2022. 08)
- 角田孝彦, 吉岡千春, 川口純之介, 泉

健太郎, 石井文人, 橋本隆: 後天性表皮水疱症の1例. 山形済生館医学雑誌

(英文)

1. Kuang W, Qian H, Zhang Q, Li W, Hashimoto T, Zeng X, Li X: Case report: Mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA anti-laminin γ 1 antibodies and IgA anti-laminin α 5 antibodies. *Front Immunol*, 2022 Jun 1;13:903174. doi: 10.3389/fimmu.2022.903174. eCollection 2022. PMID:35720393 PMID:PMC9198329
2. Kugelmann D, Anders M, Sigmund AM, Egu DT, Eichkorn RA, Yazdi AS, Sárdy M, Hertl M, Didona D, Hashimoto T, Waschke J: Role of ADAM10 and ADAM17 in the Regulation of Keratinocyte Adhesion in Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol*. 2022 Jun 30; 13:884248. PMID: 35844545: PMID: PMC9279611: DOI: 10.3389/fimmu.2022.884248
3. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Mitsuru N, Sawamura D: A case of anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies showing distinct reactivities. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2022 Jul;30(1):54-56: PMID:36153720
4. Hashimoto T, Tsunoda T, Arai Y, Izumi K, Ishii N, Qian H, Li X, Tsuruta D: A case of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related anti-BP230-type bullous pemphigoid showing granular C3 dermatosis-like direct immunofluorescence staining, *Eur J Dermatol*. 2022 Jul 1;32(4): 549-551. doi: 10.1684/ejd.2022.4316. PMID: 36301770
5. Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Furukawa F, Torai R, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: A case of linear IgA disease with IgA antibodies to type VII collagen demonstrated by immunofluorescence overlay antigen mapping. *Eur J Dermatol*. 2022: Jul 1;32(4): 553-554. doi: 10.1684/ejd.2022.4312. PMID: 36301766
6. Matsushima Y, Kitano M, Hayashi D, Goto H, Mine M, Yokoe T, Kondo M, Habe K, Toyama Y, Hashimoto T, Tsuruta D, Takeuchi K and Yamanaka K: A case of IgG and IgA anti-laminin-332 antibody-positive mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies, *Dermatopathology (Basel)*. 2022 Aug 8;9(3):287-291. doi: 10.3390/dermatopathology9030034. PMID: 35997351 PMID: PMC9397087
7. Kita K, Kurokawa I, Hayashi D, Hashimoto T: Prurigo pigmentosa clinically and immunologically mimicking autoimmune bullous disease: A case report. *Front Med (Lausanne)*, 2022 Dec 2;9:1047870 doi: 10.3389/fmed.2022.1047870. eCollection 2022.
8. Hamaguchi M, Oiso N, Sato M, Kawada A, Tateishi C, Hashimoto T, Tsuruta D, Ohtsuka A: Epidermolysis bullosa acquisita with concomitant autoantibodies to 3 subunit of laminin 332. *J Dermatol*, 2022 Dec 14. doi: 10.1111/1346-8138.16677. Online ahead of print.
9. Kokubu H, Takahashi T, Tateishi C, Hashimoto T, Tsuruta D, Fujimoto N: Associations of autoimmune bullous diseases and autoantibodies against epidermal autoantigens in patients with inflammatory myopathy. *Mod Rheumatol*. 2022 Dec 17; roac159. doi: 10.1093/mr/roac159. PMID: 36527416 Online ahead of print.
10. Gao Y, Qian H, Hashimoto T, Li X: Potential contribution of anti-p200 autoantibodies to mucosal lesions in anti-p200 pemphigoid, *Front Immunol*, 2023 Jan 25;14:1118846. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118846. PMID: 36761755 PMID: PMC9905711 eCollection 2023.
11. Maglie R, De Almeida CV, Baffa ME, Bianchi B, Caproni M, Di Zenzo G, Li X, Hirako Y, Hashimoto T, Tusa I, Lulli M, Rovida E, Antiga E: Anti- β 4 integrin autoantibodies in patients with mucous membrane pemphigoid: a retrospective analysis from a tertiary centre in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2): e249- e251. doi: 10.1111/jdv.18617. Epub 2022 Oct 7. PMID:36166640.

12. Liu W, Li H, Jin Y, Cheng L, She L, Gao Y, Zhou Z, Feng S, Qian H, Hashimoto T, Li X: Case Report: Mucous membrane pemphigoid with complicated autoantibody profile indicating the necessity of comprehensive diagnostic methods and the contribution of IgA autoantibodies. *Front Immunol.* 2023 Mar 9 th; 14:1149119. doi:10.3389/fimmu.2023.1149119
13. Vernal S, Bueno-Filho R, Hashimoto T, Roselino M A: Pemphigus vulgaris associated with nasoseptal perforation, ocular conjunctival herpes infection and milia formation. *An Bras Dermatol*, 2023 Mar 20; S0365-0596(23)00063-6. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.019. Online ahead of print. PMID: 36949003.
14. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Marzano AV: S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Mar 25. doi: 10.1111/jdv.18931. Online ahead of print.PMID: 36965110
15. Li X, Di Zenzo G, Schmidt E, Joly P, Hashimoto T: Editorial: Autoimmune blistering diseases - volume II, *Front Immunol*, 2023 Mar 16;14:1175962. doi:10.3389/fimmu.2023.1175962. eCollection 2023. PMID: 37006261. PMCID: PMC10061345.
16. Hayashi D, Hashimoto T, Mine M, Ishii N, Izumi K, Tsuruta D: Analysis of anti-laminin $\gamma 1$ autoantibodies in anti-p200 pemphigoid by immunoblotting using cultured cells, *Osaka City Medical Journal*, in press
17. Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Usefulness of immunofluorescence overlay antigen mapping in identification of autoantigen in anti-p200 pemphigoid. *J Dermatol*, in press.
18. Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X: Classification and antigen molecules of autoimmune bullous diseases. *Biomolecules*, in press.
19. Buján-Bonino C, Bosch-Amate X, Hashimoto T, Ishii N, José M, Mascaró Jr: IgA anti-p200 pemphigoid: A rare case of bullous disease showing areolar tropism. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)*, in press.

2. 学会発表

(国内学会)

1. 第 490 回日本皮膚科学会大阪地方会 (Web 開催)
2022.3.5, 来田 英伸, 菊澤 千秋, 文省太, 出野 りか子, 池田 彩, 小澤 健太郎, 橋本 隆. 超高齢者に発症した抗ラミニン 332 型および抗 BP180 型合併粘膜類天疱瘡(MMP)の 1 例
2. 第 490 回日本皮膚科学会大阪地方会 (Web 開催)
2022.3.5. 福満 祥子, 福本 毅, 川上 大輔, 南 祐介, 谷川 絢乃, 久保 亮治, 長井 隆行, 入谷 啓介, 橋本 隆, 平子 善章. 抗ラミニン $\alpha 3$ 抗体を同定し抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡と診断した 1 例
3. 日本皮膚科学会福島地方会
2022.4.25. 角田孝彦、川口純之介、大原香子、泉健太郎、石井文人、橋本隆.
BP230 抗体が陽性であったトラセンタによると思われる granular C3dermatosis
4. 第 397 回日本皮膚科学会福島地方会
2022.4.29. 角田 孝彦, 川口 純之介, 大原 香子, 泉 健太郎, 石井 文人, 橋本 隆. BP230 抗体が単独陽性であったト

ラゼンタによると思われる水疱性類天疱瘡

5. 第 902 回日本皮膚科学会東京地方会
(合同臨床地方会)(Web 開催)
2022.7.16. 井上 舞, 川村 飛翔, 佐川 展
子, 蒲原 毅, 石井 文人, 橋本 隆. 抗デス
モグレイン 1 抗体の上昇が認められ臨
床的に腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた 1
例
6. 第 400 回日本皮膚科学会宮城地方会学
術大会例会
2022.12.10. 角田 孝彦, 吉岡 千春, 川口
純之介, 泉 健太郎, 石井 文人, 橋本 隆.
後天性表皮水疱症の 1 例

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