

## 先天性魚鱗癬の臨床実態調査、病態解明と臨床観察研究

研究分担者	秋山真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	教授
研究協力者	棚橋華奈	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	助教
研究協力者	鈴木由以佳	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	大学院生
研究協力者	武市拓也	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	講師

### 研究要旨

分担研究として、これまで継続的に、本邦における先天性魚鱗癬の疫学調査を実施してきた。令和元年度（天谷班）までに、皮疹と他臓器症状の重症度および、患者 QOL 調査を報告した。一昨年度より、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を見据えた、また、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた新たな臨床実態調査を開始しており、今年度も計画通りに遂行した。関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動として、一般市民を対象とした公開講座と、医師向けのシンポジウムを開催した。これらの作業と並行して、本邦における先天性魚鱗癬の患者の収集と各家系における病因、病態の解明を目指し、臨床研究を行った。

臨床実態調査については、二次調査票の集計が終了し、現在、統計学的に解析中である。啓発活動では、大変有意義な市民向けの公開講座を開催することができた。患者の収集の成果として、本邦で初めてとなる、*KLK11* 遺伝子バリエーションによる魚鱗癬症例を同定し、報告した。さらに、魚鱗癬症候群の一型である Conradi-Hünemann-Happle 症候群の症例に、インターロイキン-4/インターロイキン-13 経路を阻害するデュピルマブが奏功し、皮膚症状を改善できたことを報告した。また、グローバルスタンダードとしての新規診断基準、病型分類の確立と国際的診療レベルの向上につながる総説を作成した。

本研究により、我が国における魚鱗癬の診療実態が明らかになるとともに、他の日本人の魚鱗癬患者の中にも、*KLK11* 遺伝子の異常で引き起こされている患者が存在することが示唆された。市民や医師向けのセミナーを通じて、我々の最近の研究成果を還元することができた。グローバルスタンダードとしての総説の執筆により、我が国における先天性魚鱗癬の診療水準が向上すると同時に、先天性魚鱗癬研究におけるプレゼンスを世界に示すことができた。

### A. 研究目的

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の症例・家系における病因、病態を解明し、病型毎の臨床疫学像、患者重症度、QOL を全国規模で調査、解析し、その結果から、我々が策定した、診断基準、並びに、患者の重症度分類の妥当性を検証し、さらに、診療実態、治療の効果と安全性等の先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定に必要なデータを得ることである。並行して、医療情報提供と社会啓発活動を通して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を目標としている。

### B. 研究方法

1) 研究対象は全国の大学附属病院および先天性皮膚疾患の治療に携わる総合病院、

合計 199 施設に通院中の先天性魚鱗癬の患者である。薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を主な目的として、各患者の重症度、治療内容、その有効性や副作用、QOL 等を郵送法により調査する横断研究を行って来ている。3 年目となる今年度は、二次調査票の集計と解析を進める過程にある。

2) 患者向けの公開講座や、医師向けの教育講演を通じた本疾患についての啓発を目的として、あいちサイエンスフェスティバル 2022 内のサイエンストークで、一般市民を対象とした公開講座を開催した。また第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会では、医師向けのシンポジウムを開催した。

3) 集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、追加の遺伝学的解析により新たに病因を解明した家系について、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。

4) グローバルスタンダードとしての新規診断基準、病型分類の確立と国際的診療レベルの向上につながる総説を作成した。

(倫理面への配慮)

研究課題名：先天性魚鱗癬における表皮の脂質組成に関する研究 (2013-0279)、遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析 (2016-0412)、先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査 (2020-0573)

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている。そして、必要に応じて各施設での個別審査を行っている。また、小児例への配慮としてインフォームドアセントド文書を作成している。

### C. 研究結果

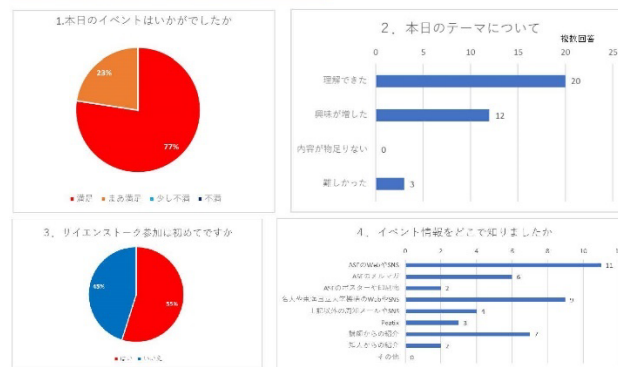
1) 一昨年度より実施している臨床実態調査は一次調査と二次調査を経て、情報収集をすべて完了した。二次調査において返信を得られた全 140 例を示す (下表)。現在、対象外疾患や重症度スコアの欠測例を除外した患者群に対して、統計学的解析を施行中である。

表. 二次調査の集計結果 (施設間の重複を除いた病型別の症例数)	
病型・疾患名	症例数
表皮融解性魚鱗癬	29
表在性表皮融解性魚鱗癬	2
ichthyosis with confetti	3
道化師様魚鱗癬	11
先天性魚鱗癬様紅皮症	24
葉状魚鱗癬	9
Self-improving collodion ichthyosis	3
ネザートン症候群	13
シェーグレン・ラルソン症候群	1
KID 症候群	1
MEDNIC 症候群	1
ドルフマン・シャナリン症候群	2
CDPX2	3
IFAP 症候群	2
中性脂肪蓄積症	0
多発性スルファターゼ欠損症	0

X連鎖性劣性魚鱗癬症候群	0
TTD	0
毛包性魚鱗癬	0
IBID	0
CHILD	0
病型分類が困難な non-syndromic ichthyosis	5
病型分類が困難な ichthyosis syndromes	1
尋常性魚鱗癬	2
X連鎖性魚鱗癬	23
peeling skin disease	1
SAM 症候群	1
家族性黒色表皮腫	2
毛孔性紅色皰糠疹の疑い	1
合計	140

2) オンライン形式の一般市民向けのセミナーでは、聴講された一般の方々から、たくさんの質問をいただいた。アンケート結果 (下図)。

2022年10月17日 (月) 19:00~20:00 オンラインイベント「少人数参加型患者の活躍を促す」 秋山真志教授、玉井克人教授、田中晩生准教授	申込者数	参加者数	アンケート回答数
	63	47	31



感想  
 参加メモを見て、予定が空いたため、急遽申込をしました。内容は、興味がなかったですが、このような事があるのかという驚きでした。有難い情報でした。このように、興味がある場合は、知らない知識を得たいです。  
 大変勉強になりました。  
 貴重なお話をいただき、お話を聞いて「驚いたこと」も聞けたのがよかったです。  
 治療のお話など非常に勉強の得るお話しもあり、とても有意義な講義でした。ありがとうございました。  
 今回の前夜でありませんが、難病の日です。先生方のご活躍を応援しています。そして皆さんのQOLがよくなりますように。  
 正しい知識の必要がなくなった事例を見て涙が出ました。どうして自分にも病気が及ぶ可能性があるのか。  
 先生でも難病になることがある。わかりやすい説明でした。貴重なお話を聞きたくて、参加したのですが、ありがとうございました。ありがとうございました。  
 難病の研究の最新情報を知ることができ、とても有意義でした。ありがとうございました。難病や治療法の確立を待ち望んでいる者としては、一日でも早く成果がもたらされることを願っています！  
 病が難治は患部と関係が浅く治療が難しいのか  
 厄い治療法ということで、治療法の中で自分の病気の重篤な程度も知りたくて聞きました。  
 難病の研究の最新情報を知ることができ、とても有意義な講義でした。ありがとうございました。  
 病が難治は患部と関係が浅く治療が難しいのか  
 厄い治療法ということで、治療法の中で自分の病気の重篤な程度も知りたくて聞きました。  
 難病の研究の最新情報を知ることができ、とても有意義な講義でした。ありがとうございました。  
 病が難治は患部と関係が浅く治療が難しいのか  
 厄い治療法ということで、治療法の中で自分の病気の重篤な程度も知りたくて聞きました。

3) いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子バリエーションが同定され、その他に

も、新規の病因遺伝子のバリエーションが疑われる魚鱗癬の家系があった。以下に、集積した症例の中から、A) *CYP4F22* 遺伝子の病的バリエーション（潜性遺伝形式）を有する self-healing collodion baby、B) 本邦で初めての報告となる *KLK11* 遺伝子バリエーションによる魚鱗癬症例、C) Conradi-Hünermann-Happle (CHH) 症候群患者における臨床症状の経時的観察研究の結果を示す。

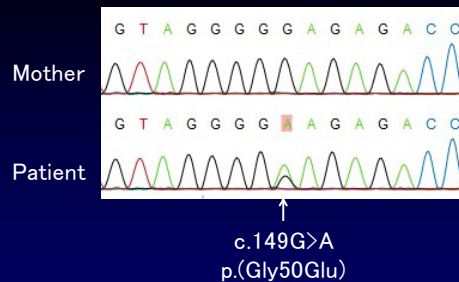
A) Self-healing collodion baby とは、コロジオン児として出生するが、生後数週間～1歳までにはほぼ症状が軽快する先天性魚鱗癬の稀な病型で、症例が自然治癒するかどうかは患児の原因遺伝子に因ることが知られている。2家系の先天性魚鱗癬患児に行った whole-exome sequencing 解析の結果、*CYP4F22* 遺伝子の病的バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した（下図）。



患児の角層を使ったセラミド分析では、健常児と比較して、アシルセラミドや $\omega$ 位が水酸化された脂肪酸を含むセラミド、そして結合型セラミドの低下を示した。酵素活性測定では、患児の有する *CYP4F22* の酵素活性の低下を確認した。

B) 原因遺伝子が同定されていない7歳の魚鱗癬患児の末梢血 DNA を用いた whole-exome sequencing 解析により、過去に報告のある *KLK11* 遺伝子のミスセンスバリエーション c.149G>A p.(Gly50Glu) をヘテロ接合体で同定した。両親の同部位は野生型であった（下図）。

### 全エクソーム、サンガーシーケンス解析結果



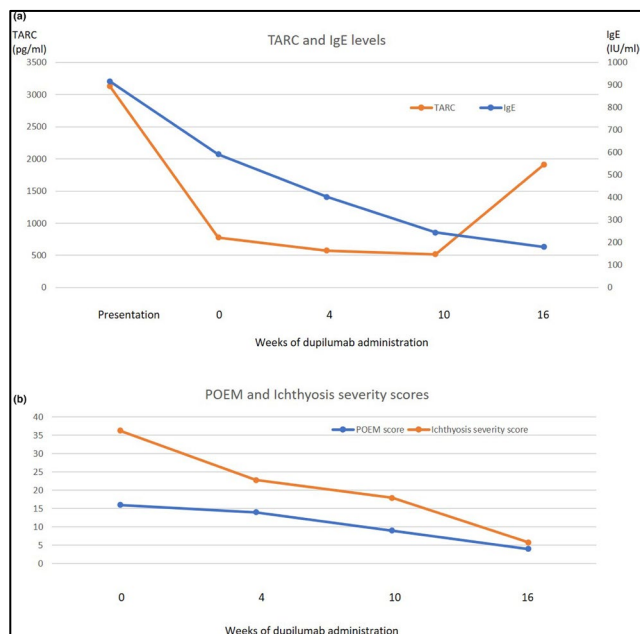
患者末梢血から抽出したDNAに、先行論文と同じ *KLK11* 遺伝子のミスセンスバリエーション c.149G>A p.(Gly50Glu) をヘテロ接合体で同定した。両親の同部位は野生型。

このバリエーションは *KLK11* 遺伝子がコードするカリクレイン 11 (KLK11) のシグナルペプチドドメインの最後の塩基に位置するため、KLK11 のシグナルペプチド切断に影響を及ぼすことが示唆された。

C) CHH は、先天性魚鱗癬、軟骨形成異常、低身長、脚の非対称性短縮、脊柱後側弯症、股関節形成異常を特徴とする、まれな X 連鎖優性（顕性）疾患である。本研究では、CHH の症例に、IL-4/IL-13 経路を阻害するデュピルマブが奏功し、皮膚症状を大きく改善できた（下図）。



また、血清学的データや、掻痒に関する VAS についても著明な改善を認めた（下図）。



デュピルマブ投与に伴う副作用は認めなかった。患者満足度はとても高かった。

4) 国際規模での魚鱗癬の再分類、診断基準、最新の治療法についての総説を Nature Reviews Disease Primers 誌に発表した。

#### D. 考察

1) 臨床実態調査では全てのデータの収集が完了し、本邦での先天性魚鱗癬の病型毎の患者数や遺伝型、重症度、治療内容、利用中の福祉サービスや治療意欲、学歴への影響などが明らかとなった。これらの実態や相関等の結果を来年度に公表できるように解析を進めていく。

2) オンライン形式での開催となった市民向けのセミナーは、事後アンケートの結果から、とても有意義な公開講座だったと考えられる。次年度も継続して、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動に取り組んでいく。

3) A) Self-healing collodion baby の解析では、遺伝学的解析に加えて侵襲の少ない角層テープストリッピングを併用することにより、迅速に正確な診断を行うことができた。病型が確定されることにより、その疾患に関する症状や患者がどのような経過、予後を迎えるか、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。本解析では、self-healing collodion baby と早期に診断でき

たことで、患児や家族への遺伝カウンセリングに有益となる情報を提供することにもつながった。

B) 本邦では初の報告となる *KLK11* 遺伝子の病的バリエーションによる魚鱗癬を発表した。*KLK11* はカリクレイン関連ペプチダーゼファミリーに属し、コルネオデスモソームを分解することで角層の落屑に関与する、角層の脱落に不可欠な酵素と考えられている。これまでに、世界で1報(3家系)の論文報告があるだけで、我々の報告が本邦では初めてとなった。結果から得られた知見は、我々の有する患者情報のスペクトラムを拡大することができる大変意義深いものであった。

C) 世界で初めて CHH 患者にデュピルマブを投与し、アトピー性皮膚炎症状に加えて魚鱗癬の皮疹の改善を報告した。血清学的所見の改善に加えて掻痒も低下し、皮膚症状の改善は外用回数を減らすことにもつながったため、大変喜ばれた。

#### E. 結論

本研究成果により、本邦にも *KLK11* 遺伝子の病的バリエーションを有する魚鱗癬患者が存在することが明らかになり、我々の有する魚鱗癬の遺伝型/表現型相関を拡大することができた。

今後は、引き続き全国から先天性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬、常染色体潜性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群)の症例を集積し、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を解析することで、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を進めていく計画である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Miyazaki M, Ohkawa N, Miyabayashi K, Shoji H, Takeichi T, Kantake M, **Akiyama M**, Shimizu T. Case of harlequin ichthyosis in preterm infant with a compound heterozygous

- ABCA12* missense mutation. **J Dermatol** 49(4): 137–139, 2022. Apr doi: 10.1111/1346-8138.16277.
2. **Akiyama M.** Ichthyosis Scoring System (ISS)—A powerful tool in the era of immune pathway-targeted therapies for ichthyosis. **JAMA Dermatol** 158(4): 354–356, 2022. Apr doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5342.
  3. **Akiyama M.** Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. **J Allergy Clin Immunol** 149(4): 1210–1212, 2022. Apr doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.010.
  4. Takeichi T, Ikeda K, Muro Y, Ogi T, Morizane S, **Akiyama M.** Epithelioid cell granuloma formation in *CARD14*-associated papulosquamous eruptions. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 36(5): e369–e371, 2022. May doi: 10.1111/jdv.17890.
  5. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Tamio O, Shimamura T, **Akiyama M.** UVB-induced skin autoinflammation due to *Nlrp1b* mutation and its inhibition by anti-IL-1 $\beta$  antibody. **Front Immunol** 13:876390, 2022. June doi: 10.3389/fimmu.2022.876390. PMID: 35784371
  6. Ito Y, Takeichi T, Nakagawa K, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M.** Case of ichthyosis with confetti caused by *KRT10* mutation, complicated with multiple malignant melanomas. **J Dermatol** 49(7): e228–e229, 2022. July doi: 10.1111/1346-8138.16348. PMID: 35253938
  7. Suzuki Y, Takeichi T, Tanahashi K, Muro Y, Suga Y, Ogi T, **Akiyama M.** Deep phenotyping of superficial epidermolytic ichthyosis due to a recurrent mutation in *KRT2*. **Int J Mol Sci** 23: 7791, 2022. July <https://doi.org/10.3390/ijms23147791>
  8. Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, **Akiyama M.** Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. **J Dermatol** 49(8): 779–782, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16395. PMID: 35437850
  9. Miyazaki A, Takeichi T, Takeuchi S, Taki T, Muro Y, **Akiyama M.** Extremely mild dominant dystrophic epidermolysis bullosa: genotype information from whole-exome sequencing of salivary gDNA predicts disease severity. **J Dermatol** 49(8): e276–e277, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16402. PMID: 35451103
  10. Arai A, Takeichi T, Wakamoto H, Sassa T, Ito Y, Murase Y, Ogi T, **Akiyama M,** Kihara A. Ceramide profiling of stratum corneum in Sjögren-Larsson syndrome. **J Dermatol Sci** 107(3): 114–122, 2022. Sep doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.08.003. PMID: 35973883
  11. Lin Y-C, Chang Y-H, Chiu FP-C, **Akiyama M,** Hsu C-K. Application of nanopore sequencing in identifying null mutations and intragenic copy number variations (CNVs) in *FLG*. **J Dermatol Sci** 108(1):48–50. 2022. Oct doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.09.004. PMID: 36210233
  12. Takeichi T, Ohno Y, Tanahashi K, Ito Y, Shiraishi K, Utsunomiya R, Yoshida S, Ikeda K, Nomura H, Morizane S, Sayama K, Ogi T, Muro Y, Kihara A, **Akiyama M.** Ceramide analysis in combination with genetic testing may provide a precise diagnosis for self-healing collodion babies. **J Lipid Res** 63(12):100308, 2022. Dec doi: 10.1016/j.jlr.2022.100308. PMID: 36332686

13. Gutierrez-Cerrajero C, Sprecher E, Paller A, Akiyama M, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, González-Sarmiento R. Ichthyosis. *Nat Rev Dis Primers* 9: 3, 2023. Jan doi.org/10.1038/s41572-023-00419-4
14. Mae K, Kawakami Y, Kajita A, Takeichi T, Noda T, Hirai Y, Akiyama M, Morizane S. Novel homozygous missense mutation c.1654G>T in the ALOX12B gene causing congenital ichthyosiform erythroderma. *J Dermatol* 50 (1): e37-e38, 2023. Jan doi: 10.1111/1346-8138.16601. PMID: 36258281
15. Miyazaki A, Takeichi T, Tanahashi K, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Whole-exome sequencing reveals a retinitis pigmentosa-causative *PRPH2* variant as a secondary finding in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 50 (2): e85-e86, 2023. Feb doi: 10.1111/1346-8138.16618. PMID: 36285378
16. Teshima H, Endo M, Furuyama Y, Takama H, Akiyama M, Tsuji T, Tatsukawa H, Hitomi K. Involvement of hypoxia-inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture. *FEBS J* (in press)
17. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Muro Y, Akiyama M. COVID-19 infection- and vaccination-related exacerbation of Darier's disease in a single patient. *J Dermatol* (in press)
18. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
19. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, Akiyama M. *KLK11* ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol* (in press)
20. Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, Akiyama M. Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* (in press)
21. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 秋山 真志, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 武藤 潤, 大磯 直毅, 清島 真理子, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男. 14例の長島型掌蹠角化症における、*SERPINB7*創始者変異のアレル頻度の解析, 角化症研究会記録集. 36巻 Page45-48 (2022.06)
22. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 秋山 真志, 須賀 康. *KRT2*の mutation hotspot に変異を有する、表在性表皮融解性魚鱗癬の1家系, 角化症研究会記録集. 36巻 Page83-85(2022.06)
23. 垣生 美奈子, 武藤 潤, 吉川 剛典, 武市 拓也, 秋山 真志, 佐山 浩二. 【手足の皮膚病】長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎の併存, 皮膚病診療. 44巻7号 Page618-621(2022.07)
24. 江畑 葵, 武市 拓也, 秋山 真志. 【皮膚科学研究に応用できる最新テクニックとアプローチ】稀少疾患の遺伝子解析, 皮膚科. 2巻4号 Page496-503(2022.10)
25. 有沢 友希, 武市 拓也, 伊藤 靖敏, 棚橋 華奈, 室 慶直, 荻 朋男, 秋山 真志. 経過観察中に水疱性類天疱瘡を発症した、MV 遺伝子変異を有する高齢発症の汗孔角化症の2例, 加齢皮膚医学セミナー. 17巻2号 Page65-66(2022.12)

## 2. 学会発表

1. 片岡 晃希, 岩田 昌史, 江畑 葵, 加来 洋, 武市 拓也, 秋山 真志, 大日 輝記. *IL36RN* 遺伝子に複合ヘテロ接合変異を有する小児汎発性膿疱性乾癬 (GPP) の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 2022/6/2-5
2. 滝 奉樹, 武市 拓也, 秋山 真志. Dorfman-Chanarin 症候群の病態解明と新規治療薬の開発. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 2022/6/2-5
3. 若本 裕之, 武市 拓也, 牧野 景, 水本 真奈美, 伊藤 靖敏, 秋山 真志. 軽症型シェーグレン・ラルソン症候群の女児例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 2022/6/2-5
4. 松井 響子, 吉川 剛典, 武市 拓也, 大河内 智子, 早川 昌弘, 秋山 真志. 道化師様魚鱗癬の 1 例. 第 300 回日本皮膚科学会東海地方会, 2022/6/19
5. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 竹内 想, 室 慶直, 猪狩 翔平, 森 龍彦, 山本 俊幸, 小野 敦史, 陶山 和秀, 細矢 光亮, 荻 朋男, 秋山 真志. *AP1B1* の複合ヘテロ接合性変異による MEDNIK-like syndrome. 第 37 回角化症研究会, 2022/7/30
6. 長井 拓哉, 河野 通浩, 菅沼 睦美, 武市 拓也, 秋山 真志, 松本 和彦. 表皮融解性母斑の 1 例. 第 37 回角化症研究会, 2022/7/30
7. Yuika Suzuki, Takuya Takeichi, Kana Tanahashi, Yoshinao Muro, Yasushi Suga, Masashi Akiyama. A Family with Superficial Epidermolytic Ichthyosis due to a Hotspot Mutation in *KRT2*. The 12th Asian Dermatological Congress, 2022/8/5
8. 前 琴絵, 梶田 藍, 野田 達宏, 武市 拓也, 川上 佳夫, 秋山 真志, 森実 真. 新規 *ALOX12B* 遺伝子病的バリエーションを認めた先天性魚鱗癬様紅皮症の 1 例. 第 86 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2022/8/27
9. 浅川 理子, 岡本 崇, 木下 真直, 福島 有貴, 小川 陽一, 島田 眞路, 川村 龍吉, 武市 拓也, 秋山 真志, 杉浦 一充, 塚本 克彦. セクキヌマブが著効した汎発性膿疱性乾癬の 3 例. 第 37 回日本乾癬学会学術大会, 2022/9/9-10
10. Takuya Takeichi, John Y. W. Lee, Yusuke Okuno, Yuki Miyasaka, Yuya Murase, Takenori Yoshikawa, Kana Tanahashi, Emi Nishida, Tatsuya Okamoto, Komei Ito, Yoshinao Muro, Kazumitsu Sugiura, Tamio Ohno, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Autoinflammatory keratinization disease with hepatitis/autism reveals roles for JAK1 hyperactivity. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
11. Chiaki Murase, Takuya Takeichi, Tomoki Taki, So Takeuchi, Aoi Ebata, Yukako Muramatsu, Tomoo Ogi, Masashi Akiyama. Intrafamilial/interfamilial heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia phenotype due to *ACVRL1* variants. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
12. Takenori Yoshikawa, Yoshimasa Nakane, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Masashi Akiyama. A combined ichthyosis vulgaris/X-linked recessive ichthyosis/atopic dermatitis patient controlled well with heparinoid-containing ointment. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
13. Tomoki Taki, Akira Miyazaki, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Hiroaki Yagi, Masashi Akiyama. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. The 47th Annual Meeting of the

Japanese Society for Investigative  
Dermatology, 2022/12/2-4

14. 宿院 梨衣, 小泉 遼, 江畑 葵, 鈴木 由  
以佳, 山下 雄太, 桃原 真理子, 武市  
拓也, 室 慶直, 高見 徳人, 秋山 真志.  
顆粒球単球吸着除去療法とビメキズマブ  
の併用で救命し得た汎発性膿疱性乾癬の  
1例. 第302回日本皮膚科学会東海地方  
会, 2022/12/11
15. 鈴木 須真子, 武市 拓也, 久馬 大昇,  
上嶋 伸知, 佐世 暁, 石井 文人, 古賀  
浩嗣, 室 慶直, 秋山 真志. 抗ラミニン  
332型粘膜類天疱瘡の1例. 第52回日  
本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大  
会, 2022/12/16-18
16. 横山 多可志, 武市 拓也, 野田 達宏,  
石原 麻衣子, 満間 照之, 室 慶直, 秋  
山 真志. 両側脛骨遠位内弯、右拇趾欠  
損を伴った単純型表皮水疱症（重症型）  
の一例. 第303回日本皮膚科学会東海地  
方会, 2023/3/19

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・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