

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5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5年度は、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（橋本班）」の3年間の研究期間の初年度として、研究代表者の大阪公立大学の橋本隆と9名の研究分担者ならびに多数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（23疾患）について、厚生労働省政策に寄与する各種作業の他、多くの臨床研究を進め、その研究成果を学会発表および和文・英文論文として公開した。

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）ならびに疣贅状表皮発育異常症について、厚生労働省担当者・医療関係者・患者グループへの医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。他の研究班が主体的に研究する指定難病6疾患についても、他の研究班と連携して、厚生労働省政策に寄与する各種作業を行った。また、本研究班で研究する全疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成と改定・更新を行った。さらに、多数の疾患について、より詳細な疫学調査を行い、全国の患者実態を正確に把握し、そのデータをREDCapシステムによるレジストリ構築に使用した。

さらに、令和5年度に、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多くの疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して診療ガイドラインの作成とブラッシュアップを進め、家族性良性慢性天疱瘡について日本皮膚科学会雑誌に公開し、ダリエ病についても近日中に掲載予定である。

並行して、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、ゴーリン症候群・カウデン症候群、掌蹠角化症など、多くの疾患について、REDCapシステムを用いたレジストリの構築を終了・継続した。同時に、本研究班で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、血漿、DNA、生検皮膚検体などの生体資料のレポジトリの作成・拡充も進めた。

令和5年度は、診療ガイドラインの作成が終了した多くの疾患について、追加の疫学調査や診療ガイドラインの改定などを行うことにより、指定難病の疾病追加の申請の準備を行い、最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症の4疾患について実際に指定難病の疾病追加の申請を終了し、現在、結果待ちである。

また、複数の疾患について、臨床試験のためのAMED研究費の応募を進めた。実際に、AMED研究費を獲得した「シュニツラー症候群におけるカナキヌマブ治療」について、AMED、神戸直智先生の研究班、橋本班と連携しての医師主導試験を進めた。

さらに、画期的な企画として、「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」と連携して研究を進めている自己炎症性疾患と、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と連携している疣贅状表皮発育異常症について、さらに連携を高め、詳細で高度な研究を進めるため、橋本班・西小森班・橋本班の3班合同の班会議を開催する準備を進めた。令和6年度の初期に3班合班会議を予定している。

また、一年間を通じて、本研究班（橋本班）のホームページの掲載と改定を続け、令和5年11月7日に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催した。

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・准教授
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
乃村俊史	筑波大学・教授
鶴田大輔	大阪公立大学・教授
赤坂英二郎	弘前大学・教授
新谷 歩	大阪公立大学・教授

A. 研究目的

私どもの研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究（橋本班）」の研究目的は、研究の総括を担当する研究代表者の大阪公立大学大学院医学系研究科皮膚病態学の特任教授の橋本 隆と、9名の研究分担者ならびに多数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）として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、23疾患について厚生労働省政策に寄与する研究を中心に各種の疫学的ならびに各種の臨床的な研究を遂行することである。

これらの23疾患のうち、本研究班（橋本班）が主体的に研究する疾患は、(1) コケイン症候群(Cockayne syndrome; 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)、壊疽性膿皮症（PG）（葉山惟大先生担当）、(4) 皮膚を病変の主体とする自己炎症性疾患群としての、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（Granular C3 dermatosis, GCD）の4疾患（金澤伸雄先生担当）、(5) 穿孔性皮膚症群としての、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（乃村俊史先生担当）、(7) ゴーリン症候群、カウデン

症候群（鶴田大輔先生担当）、(8) 疣贅状表皮増殖異常症（赤坂英二郎先生担当）の、計8疾患群、全17疾患である。

疣贅状表皮増殖異常症は、「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）のなかの1疾患であるが、皮膚症状が主体であるため、森尾班と連携して、本研究班（橋本班）が主要な研究を進めている。

また、カウデン症候群は、まだ指定難病ではないが、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班でも研究対象としている。そのため、今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。

上記の疾患のうち、すでに指定難病に疾病追加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、指定難病として必要な各種の項目について、厚生労働省の政策的作業を進める。さらに疣贅状表皮増殖異常症についても「原発性免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と連携して指定難病としての厚生労働省の政策的作業を進める。

さらに、2つの他の研究班が主体として研究する以下の6疾患についても、その2研究班と連携して、本研究班（橋本班）が皮膚科的な見地から研究を進める。前述の皮膚症状を中心とする自己炎症性疾患、4疾患の他に、「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）」が主体的に研究する、5種の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、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・瘡瘻（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）について、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「稀少てんかんに関する包括的研究班（井

上班)」が主体的に研究するステージ・ウェーバー症候群(告示番号：157)についても、井上班と連携して、本研究班(橋本班)が、皮膚科的な見地から研究を進める(川上民裕先生担当)。

令和5年度の目的としては、まず、1年間を通して、厚生労働省の担当者・医療関係者・該当する諸疾患の患者グループ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、本研究班(橋本班)で研究する上記の23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検討を進め、診断基準と重症度分類を作成・改定する。さらに、本邦の各疾患の患者数と現状のより詳細な状況把握のため、全国疫学調査を継続する。

本研究班の特徴的な点として、医療統計学の専門家である大阪公立大学医療統計学教室教授で研究分担者の新谷歩先生と、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生の指導により、世界標準システムである

Research Electronic Data Capture

(REDCap)システムを優先的に用いて、多数のレジストリを構築できることである。将来的には、本研究班で研究する全疾患について、上述の全国疫学調査の患者データを中心に、REDCapシステムを用いたレジストリ構築を進める予定である。また、本研究班の研究中に渉猟した患者の生体試料のレポジトリも作成・継続・拡充する。また、シュニツラー症候群や家族性良性慢性天疱瘡などについて、AMED研究費に応募し、医師主導試験を中心に、画期的新規治療法の臨床研究を進める。

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、シュニツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症、カウデン症候群などについて、日本皮膚科学会や小児科関係の学会などと連携して診療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、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、反応性穿孔性皮膚症に加えて、ダリエ病、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、さらに詳細な全国調査を進め、全国の患者実態を把握し、最新の情報によ

って診療ガイドラインの改定を行い、指定難病の疾病追加の申請を行う。

また、他の研究班と連携して研究を進めている、上述の自己炎症性疾患5疾患と疣贅状表皮発育異常症の計6疾患について、さらに連携を高め、詳細で高度な研究を進めるため、橋本班・西小森班・橋本班の3班合同の班会議を開催する。令和5年度は、そのための準備を進める。

これらの多くの研究の成果を、最終的に、統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生による統計学的検討を加えて、学会発表および和文・英文論文発表として公開する。また、本研究班(橋本班)のホームページの掲載と改定を継続し、令和5年末に、橋本班の班会議/総会を行う。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で若干異なるので、以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和5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(CS)に関しては、まず指定難病としての厚生労働省政策に貢献するための各種の作業と書類の作成・提出などを行う。また、コケイン症候群の早期確定診断のため、分担研究者の森脇真一先生が各種の診断検査の作業を継続し、全国の施設からの依頼を受けた患者検体を解析して診断に寄与する。また、令和5年度も、森脇真一先生が中心となって立ち上げたコケイン症候群診断センターを継続し、コケイン症候群家族会の支援も行う。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病

(DD)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、指定難病としての作業と書類の作成・提出などを継続し、厚生労働省政策に寄与する。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の2疾患、特にすでに指定難病に採択されている家族性良性慢性天疱瘡について、日本皮膚科学会と連携して診断基準・重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、その治療がいまだ確立していない家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病について、診療ガイドライン作成過程で、各種の新規治

療法の有効性を検討する。その検討の過程で候補と考えられた新規薬物療法について、医師主導試験などの臨床試験の開始のためにAMED研究費に応募する。

本年度より、化膿性汗腺炎（HS）類似疾患として、壊疽性膿皮症（PG）も本研究班（橋本班）の研究対象疾患に追加した。化膿性汗腺炎の令和5年度の目的の一つは、本邦における化膿性汗腺炎患者の真の罹患率を検討するため、正常人を対象に、皮疹の有無についてアンケートによる疫学調査を行うことである。この研究は、主にヨーロッパの研究者と連携して、国際共同研究として進める。また、新たに本研究班の対象疾患に追加した化膿性汗腺炎類似疾患である壊疽性膿皮症については、全国疫学調査を行い、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類を設定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症について、指定難病の疾病追加申請を行う。

本研究班が主体的に研究する皮膚病変を主体とする各種自己炎症性疾患のうち、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）について、全国疫学調査を施行し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を進める。また、AMED研究費に採択されたシュニッツラー症候群に対するカナキマブ治療については、研究協力者の神戸直智先生と研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、多施設医師主導治療を進める。同時に、シュニッツラー症候群について、診療ガイドライン作成など、指定難病の疾病追加申請に向けた作業を進める。顆粒状C3皮膚症については、研究分担者の金澤伸雄先生を中心に全国疫学調査を継続し、研究協力者の井上徳光先生を中心に、全国の施設に依頼して各種の新鮮検体を渉猟し、本疾患における補体活性化機序を検討し、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。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。

穿孔性皮膚症疾患群の、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疾患について、疫学調査を継続し、REDCapシステムを用いたレジストリ構築のデータを渉猟する。また、日本皮膚科学会と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを更新し、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、その発症機序、特に痒み発症機序の解明の検討を進めて今後の新規治療法の開発に役立てる。また、スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班（井上班）」と連携して、疫学調査を行い、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成・改定・検証を行う。

掌蹠角化症については、その実態解明のための疫学調査を行い、そのデータを利用してREDCapシステムを用いたレジストリの構築を進める。さらに、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成の改定を進め、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、掌蹠角化症患者会の創設を援助し、本疾患の社会へのプロパガンダを進める。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して、その診断基準案と重症度分類および診療ガイドラインの改定を進め、その後、指定難病の疾病追加申請を目指す。また、疫学調査を継続し、そのデータを利用して、医療統計学の新谷歩先生および太田恵子先生、立石千晴先生が、REDCapシステムを用いたレジストリの構築を進める。

疣贅状表皮発育異常症（EV）については、令和5年度は、日本皮膚科学会と連携して、疣贅状表皮発育異常症の診断基準・

重症度分類・診療ガイドライン作成・改定を進める。また、本邦における疣贅状表皮発育異常症の患者実態把握のための全国調査と本症の遺伝子診断も継続し、将来的に、REDCap システムを用いたレジストリの構築を目指す。

最終的には、本研究班（橋本班）で取り扱う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、立石千晴先生が中心となって、REDCap システムを用いたレジストリ構築し、希少難治性疾患のデータの収集・管理を行う。

B. 研究方法

本研究班（橋本班）で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、23 疾患について、上述の「研究の目的」の欄に記載した目的のために、令和5年度に各種の研究を施行する。

(1) 1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。

(2) コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に、本研究班で研究するほぼ全疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定を行なう。

(3) さらに、多くの疾患について、より詳細な疫学調査を行う。これらの疫学調査などの患者情報をもとに、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、太田恵子先生・立石千晴先生が中心となって、多くの疾患について、REDCap システムを用いたレジストリを作成・拡充する。同時に、各種の検査を行った症例を中心に、多くの生体資料などを渉猟し、レポジトリを作成・拡充する。

(4) 医療統計学専門家である新谷歩先

生や川上民裕先生の指導のもと、多くの研究について詳細な各種統計的検討も進め、学会発表や和文・英文論文として公開する。

(5) また、前回指定難病の疾病追加申請が不採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患に加えて、新しく診療ガイドラインを公開した多くの疾患について、指定難病の疾病追加の申請の準備を行う。すなわち、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症、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、詳細な疫学調査結果をもとに診療ガイドラインを改定し、指定難病の疾病追加の申請を行う。

(6) AMED 研究費に応募し、AMED と本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を推進する。

(7) 他の研究班と連携している疾患について、さらに、密に連携して詳細な研究を進めるため、各研究班と相談して、3-4 研究班の合同班会議を行う準備を進める。

(8) 一年間を通じて、本研究班（橋本班）のホームページの掲載と改定を継続し、令和5年末に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催する。また、各疾患の確定診断検査の援助を進め、患者会の設立・維持のサポートを行う。

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。

(1) コケイン症候群(CS)については、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の指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行なう。また、確定診断を行うコケイン症候群診断センターを維持し、コケイン症候群患者会の援助も継続する。また、作成診療ガイドラインの公開のため、日本皮膚科学会や小児科関係学会などの関連学科と交渉する。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を継続する。

(2) 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は、各種の指定難病としての

厚生労働省政策に関連する作業を継続する。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドライン作成を完了し、日本皮膚科学会雑誌に公開する。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を推進する。

(3) 化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症のうち、化膿性汗腺炎については、最近、新規治療薬として生物学的製のアダリムマブが保険収載されたこともあり、本邦の真の患者数の把握が喫緊の課題となっているため、さらに詳細な疫学調査を進める。また、壊疽性膿皮症についても、疫学調査、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成を進める。最終的には、化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症の2疾患とも、指定難病の疾病追加の申請を行う。

(4) 皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の4疾患については、患者状況把握のための詳細な疫学調査を行い、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定を進める。また、シュニッツラー症候群のカナキヌマブを用いた新規治療について、神戸直智先生の研究班が、AMED と本研究班

(橋本班) と連携して、多施設医師主導治験を推進する。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ため、研究協力者の井上徳光先生が、収集した多くの生体試料を利用した各種の補体活性化の研究を進める。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種類の全身性自己炎症性疾患について、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・改定を進める。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、自己炎症性疾患の共同研究のため、「自己炎症性疾患の研究班(西小森班)」の班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班(森尾班)」班長の森と先生と相談して、来年度(令和6年度)に、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う準備を進める。

(5) 穿孔性皮膚症に関しては、4種の穿孔性皮膚症の疫学調査を行い、診断基準と重症度分類および診療ガイドラインの

改定を進める。また、穿孔性皮膚症の発症機序の解明のための検討を継続する。さらに、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、指定難病の疾病追加の申請を行う。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進める。

(6) 掌蹠角化症については、疫学調査を継続し、掌蹠角化症の各種遺伝子検査関連施設と連携して、最終診断確定の支援を行なう。また、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、指定難病の疾病追加の申請を行なう。さらに、掌蹠角化症患者さんを支援して、掌蹠角化症患者会を設立してホームページを開設する。そして、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進める。

(7) ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な疫学調査を施行し、その調査結果のデータを利用して REDCap システムによるレジストリ作成を継続する。また、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの改定も進める。カウデン症候群について指定難病の疾病追加の申請の準備をする。また、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進める準備をおこなう。必要な時は、統合することも考慮する。

(8) 疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、診断基準・重症度分類を改定するとともに、診療ガイドライン作成委員会を組織して診療ガイドライン作成を進める。また、8つの遺伝子(TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST1、DOCK8、CIB1)について、遺伝子変異検索による確定診断作業を継続する。さらに、疣贅状表皮増殖異常症のさらに詳細な検討のため、「免疫不全症候群の研究班(森尾班)」班長の森尾先生と相談して、研究を進める。さらに、「自己炎症性疾患の研究班(西小森班)」も含めて、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う準備を進める。

(9) 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の指導のもと、研究分担者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、REDCap シス

テムを用いたレジストリ構築を進める。

C. 研究結果

令和5年度に、本研究班（橋本班）で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、23疾患について、上述の「研究方法」の欄に記載した方法に沿って、各種の研究を施行した。

まず、1年間を通じて、指定難病を中心に、厚生労働省政策に貢献するために、厚生労働省担当者・医療関係者へ医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者グループ・患者個人からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに対応した。

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を中心に、本研究班で研究するほぼ全疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定の作業を行った。

さらに、本研究班で研究するほぼ全疾患について、さらに詳細な疫学調査を行った。これらの疫学調査などの患者情報などのデータをもとに、多くの疾患について、REDCap システムを用いたレジストリの作成・拡充を継続した。一年間に本研究班の施設で行った各種の診断検査を行ったときに渉猟した生体資料を用いてレポジトリの作成・拡充を継続した。

また、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症について、指定難病の疾病追加の申請のための作業をすすめ、最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症の4疾患の指定難病の疾病追加の申請を行った。現在、結果待ち中である。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡などの新しい治療法について、AMED 研究費に応募の作業を進め、実際に 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について、AMED、神戸直智先生の研究班と本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を開始し、現在継続中である。

また、他の研究班と連携している疾患つ

いて、さらに、密に連携して詳細な研究を進めるため、「自己炎症性疾患の研究班

（西小森班）」の西小森先生、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」の森尾先生とオンラインで相談し、3研究班の合同班会議を行う準備を進めた。令和6年度の初めに、研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって合同班会議を行う予定である。

一年間を通じて、橋本班のホームページの掲載と改定を継続した。また、令和5年11月7日に、オンラインで、橋本班の班会議/総会を開催した。また、各疾患の確定診断のため、主に遺伝子診断検査の援助を進めた。さらに、コケイン症候群、掌蹠角化症などの患者会の設立・維持のサポートを行った。この間、医療統計学専門家である新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと、多くの研究について詳細な各種統計的検討も進め、学会発表や和文・英文論文として公開した。

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

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貢献する作業を行った。また、この4年間は、新型コロナウイルス感染症の影響による受診控えで患者紹介が減少し、令和5年度は、新規に診断を確定した患者はいなかった。令和5年度もコケイン症候群患者会の支援も継続した。さらに、REDCap システムによるレジストリ作成を継続した。また、診療ガイドラインの公開のため、日本皮膚科学会・小児科関連学会などの関連学会との交渉を継続した。

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、指定難病としての厚生労働省政策に貢献する作業を行った。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診療ガイドライン策定を終了した。家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインは日本皮膚科学会雑誌に掲載された。ダリエ病の診療ガイドラインも、

近日中に日本皮膚科学会雑誌に掲載される予定である。ダリエ病について、指定難病の疾病追加の申請の作業を進めたが、資料の不足のため、令和5年度は申請しなかった。次回に再度申請する予定である。この間、最新の治療法の医師指導臨床治験のためのAMED研究費を申請の準備も進めた。また、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、これらの疾患の遺伝子診断を行っている本研究班（橋本班）の関連施設に依頼して、遺伝子診断による確定診断の支援を行った。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症に関しては、まず、本邦における化膿性汗腺炎の真の患者数の把握のため、正常人に対するアンケートによる疫学調査を行った。その結果、現在まで、本疾患は本邦では少ないと考えられていたが、実際には、欧米並みの多くの患者がいることが判明し、学会発表を行った。この研究はヨーロッパ各国との国際共同研究であり、現在、論文化を進めている。また、また、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを改定し、上記の正常人の調査結果も用いて、指定難病の疾病追加の申請を行った。また、壊疽性膿皮症についても、全国疫学調査を行うとともに、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加の申請を行った。

本研究班が主体的に研究する4種の皮膚病変を主体とする自己炎症性皮膚疾患について、全国疫学調査、診断基準・重症度分類の改定、診療ガイドライン策定を進めた。シュニツラー症候群のカナキヌマブ新規治療については、AMED研究費が採択され、神戸直智先生の研究班が中心となり、AMEDと本研究班（橋本班）と連携して、全国多施設医師主導臨床試験を継続した。顆粒状C3皮膚症については、全国疫学調査を継続し、REDCapシステムを用いたレジストリのプラットフォーム作成を開始した。また、顆粒状C3皮膚症の疾患概念確立と補体活性化機序解明のため、全国から紹介された患者から渉猟した、血液、血漿、生検皮膚、水疱内容、水疱底擦過サンプルなどの生体試料を用いて、研究協力者の井上徳光先生が各種の研究を行った。

この間、中條・西村症候群など5種の全身性自己炎症性疾患について、「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（西小森班）」班と連携して、その診断基準・重症度分類を改定するとともに診療ガイドラインの策定を進めた。さらに、皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の共同研究の推進のため、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、西小森班班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森尾先生と相談して、来年度（令和6年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う準備を進めた。

穿孔性皮膚症については、その発症機序について検討を継続した。また、前回、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、さらに詳細な全国の患者調査を進め、診療ガイドラインを改定し、再度指定難病の疾病追加の申請を行った。現在、採否の結果を待っているところである。また、スタージ・ウェーバー症候群に関してはGNAQ遺伝子解析と検証を継続した。

掌蹠角化症に関しては、以前作成した診療ガイドラインの妥当性と有用性を検討し、追加の全国調査結果をもとに、診療ガイドライン改定した。この診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加の申請を行い、現在、採否の結果待ちである。また、一人の掌蹠角化症患者さんの希望をもとに、研究分担者の乃村先生と研究代表者の橋本の指導で、掌蹠角化症患者会が設立され、ホームページも開設された。現在、全国の会員を募集中であり、今後、この患者会とホームページにより、掌蹠角化症のプロパガンダを進める予定である。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進めた。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な疫学調査を行った。また、REDCapシステムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を開始した。また、カウデン症候群については、指定難病の疾病追加の申請を目指したが、資料の不足のため、今回の申請は断念した。今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班

と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。そして、次回に指定難病の疾病追加の申請を行う予定である。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）に関しては、多数の原因遺伝子に関する遺伝子検査を継続し、多くの症例について病的変異を同定し、最終診断を確定した。また、診療ガイドライン作成委員会を組織して、日本皮膚科学会と連携して、疣贅状表皮増殖異常症の診療ガイドライン作成を進めた。さらに、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」との共同研究の推進のため、前述のように、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生、神戸直智先生、赤坂英二郎先生が中心となって、来年度（令和6年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行うための相談をした。

レジストリ構築に関しては、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と立石千晴先生が中心となって、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、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、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作成を進め、複数の疾患ではすでにレジストリ作成を開始した。また、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もと、多くの疾患の臨床研究の結果について詳細な統計的検討を進め、その結果を、学会発表ならびに和文・英文論文として公開した。

D. 考察

令和5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、23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研究費の応募、ま

た、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、患者会の設立と維持のサポートなど、さまざまな臨床研究を進めた。

さらに、これらの多くの研究を学会発表および和文・英文論文としてして公開した。また、一年を通じて、橋本班のホームページを維持・更新し、橋本班の班会議/総会をオンラインで行った。

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5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、指定難病を中心に、多くの疾患について、厚生労働省担当者・医療関係者・患者グループ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、小児科関係学会などの関連学会と連携して、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成・改定・更改した。さらに、多数の疾患において、より詳細な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。

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疾患に加えて、ダリエ病、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、詳細な疫学調査による全国の患者の実態の把握、診療ガイドラインの改定などの、指定難病の疾病追加の申請の準備作業を行った。最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、疽性膿皮症の4疾患について指定難病の疾病追加申請を行い、現在、結果待ち中である。

さらに、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、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、新谷歩先生のご指導のもと、太田恵子先生、立石千晴先生が中

心となって、REDCap システムを用いたレジストリの作成を開始・維持・継続した。同時に、確定確定検査時に渉猟した生体資料により各種疾患のレポジトリを作成・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（橋本班）が主体的に研究している2種の指定難病のうち、コケイン症候群については、4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、その影響で、診断検査の依頼数も減少した。また、REDCap システムによるレジストリ構築が終了しているが、上記のように、新規の患者の追加はなかった。今後、新型コロナウイルス感染症の終息に伴い、患者の集積が再開され、そのデータの解析により、本邦のコケイン症候群患者の真の実態の解明が期待される。また、コケイン症候群の診療ガイドライン作成については、依然、複数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終了し、日本皮膚科学会雑誌に公開した。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近日中に掲載予定である。ダリエ病の指定難病の疾病追加申請の作業も進めたが、令和5年度は、資料の不足のため、申請が出来なかった。次回に申請する予定である。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症は、いずれも、患者のQOLが著しく低下する疾患である。しかし、化膿性汗腺炎については、本邦では今まで詳細な研究されておらず、欧米に比較して、本邦では化膿性汗腺炎患者は少ないと考えられていた。しかし、令和5年度の本研究班の正常人のアンケート調査研究で、本邦でも、欧米と同定の頻度で化膿性汗腺炎患者がいることが示唆された。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、抗IL36抗体製剤の有効性も検討されていることもあり、この本研究班の疫学調査の結果は、本邦の化膿性汗腺炎の今後の治療法の開発に重要であると考えられる。また、高額な生物学的製剤の治療を推進するためにも、化膿性汗腺炎の指定難病の疾病追加申請を行い、現在、結果待ち中である。

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継続した。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た。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、各疾患の遺伝子検査が保険適応となったことから、かずさ研究所での遺伝子診断の補助と支援を中心に、確定診断の援助を行った。

穿孔性皮膚症についても、詳細な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した。また、詳細な全国調査の検討結果を加えて、再度指定難病の疾病追加申請を行い、現在結果待ちである。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した。

掌蹠角化症に関しては、詳細な疫学調査による実態解明の作業を進め、再度指定難病の疾病追加申請を行い、現在結果待ちである。また、新規薬物治療開発の研究を継続している。また、新たな掌蹠角化症患者会の設立とホームページの開設を支援した。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進めた。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、さらに疫学調査を継続し、そのデータを用いてREDCapシステムによるレジストリを拡充し、詳細な統計的解析を行った。

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した。また、診療ガイドラインの改定を進めて指定難病の疾病追加

の申請を目指したが、資料の不足のため、令和5年度は申請に至らなかった。さらに、REDCapシステムによるレジストリ構築を進めた。

また、他の研究班と連携して研究を進めている疾患のさらに詳細な検討と研究のため、合同班会議を行うための準備を行った。すなわち、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と橋本班で相談して、3班による合同班会議の設置の相談を進めた。令和6年度の早期に、研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、3班の合同班会議を開く予定である。

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、REDCapシステムを使用したレジストリ構築を進めた。また、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、多くの研究成果を、学会発表および和文・英文論文として公開した。

E. 結論

令和5年度も、本研究班（橋本班）が研究対象とする皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、23疾患について、各種指定難病を中心に、厚生労働省政策に貢献する様々な作業を進めるとともに、すべての疾患について、さまざまな臨床研究を進め、その成果を各種の方法で公開した。以下に、それぞれの項目について、令和5年度の本研究班の研究の結論を述べる。

まず、本年度1年間の研究期間を通じて、現在本研究班が主体的に研究を進めている2種の指定難病（コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡）を中心に、多くの疾患について、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供、医療関係者・患者グループ・個人の患者への個別の対応、この患者の遺伝子診断の援助などで厚生労働省政策に貢献できた。

また、本研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者が本年度に行った多くの臨床研究の成果を学会発表および和文・英文論文として公開出来た。この成果や経験を、今後さらに高度な厚生労働省政策の貢献に活用する。

令和5年度は、多くの疾患で詳細な疫学調査を進め、本邦における各疾患患者の現

状を把握できた。特に、化膿性汗腺炎の正常人のアンケート調査で、本邦における化膿性汗腺炎の患者数が、予想より多いことが示唆されたことは、本疾患の今後の治療法の進歩に繋がる。

さらに、令和5年度は、4疾患（化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症）について指定難病の疾病追加を申請して、現在、採択結果待ちである。採択されたときは、今までの指定難病について培った経験を、それらの疾患への対応に活用できる。

また、シュニッツラー症候群におけるカナキマブ治療について、AMED研究費を獲得して、医師主導試験を進めているが、本治療の有効性が証明されれば、本疾患の患者の福音になる。

また、本研究班（橋本班）の一つの特徴は、研究分担者の新谷歩先生と研究協力者の太田恵子先生・立石千晴先生の指導で進めているREDCapシステムによるレジストリ構築を、全疾患について進めていることである。このデータは今後の厚生労働省政策に重要なものとなると考える。

さらに、本研究班（橋本班）の画期的プロジェクトとして、他の研究班と連携して研究を進めている疾患について、「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」、「免疫不全症候群の研究（森尾班）」、本研究班（橋本班）のさらなる研究の推進のため、3班による合同班会議を行うことがある。この合同班会議は、令和6年度の初期に予定されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[和文]

角田孝彦, 吉岡千春, 川口純之介, 泉健太郎, 石井文人, 橋本隆: 【短報】後天性表皮水疱症の1例. 山形済生館医学雑誌 (第48巻 第1号 2023年) 別版 Page129-132 (2023.10)

福村絵理奈, 大霜智子, 橋本 隆, 鶴田大輔: Focal Acral Hyperkeratosis の1例. 皮膚科の臨床 4月号 (65巻 4号) Page501-504 (2023.04) 松尾 彩子, 佐藤 雅子, 柳原茂人, 遠藤 英樹, 大磯 直毅, 川田 暁, 大塚 篤司, 立石 千晴, 橋本 隆, 鶴田 大輔: 皮疹を伴った抗LAD-1抗体陽性粘膜類

天疱瘡の1例.
皮膚の科学(22巻2号) Page85-
91(2023.06)

岩田浩明, 宮内俊成, 古村南夫, 秋山真志, 池田志孝, 加賀麻弥, 川上民裕, 久保宜明, 久保亮治, 澤村大輔, 須賀 康, 乃村俊史, 橋本 隆, 深井和吉, 山本明美, 米田耕造:日本皮膚科学会ガイドライン 家族性良性慢性天疱瘡診療ガイドライン
2023 日皮会誌 : 134 (2) , 273-287
2024(令和6)

[英文]

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. eCollection 2023. PMID: 36761755

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

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 ;14:1149119. doi:10.3389/fimmu.2023.1149119. e Collection 2023. PMID: 36969205

Vernal S, Bueno-Filho R, Hashimoto T, Roselino AM: Pemphigus vulgaris associated with nasoseptal perforation, ocular conjunctival herpes infection and milia. *An Bras Dermatol*, 2023 Jul-Aug;98(4):550-552. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.019. PMID: 36949003

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 Jun;37(6):1118-1134. doi: 10.1111/jdv.18931. PMID: 36965110.

Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Usefulness of immunofluorescence overlay

- antigen mapping in the identification of autoantigen in anti-p200 pemphigoid. *J Dermatol.* 2023 Apr 20. doi: 10.1111/1346-8138.16810. PMID: 37082790
- Hashimoto T, Qian H, Ishii N, Nakama T, Tateishi C, Tsuruta D, Li X: Classification and antigen molecules of autoimmune bullous diseases. *Biomolecules.* 2023 Apr 20;13(4):703. doi: 10.3390/biom13040703. PMID: 37189450
- Minakawa S, Matsuzaki Y, Yao S, Sagara C, Akasaka E, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Case report: A case of epidermolysis bullosa acquisita with IgG and IgM anti-basement membrane zone antibodies relapsed after COVID-19 mRNA vaccination *Front Med.* 2023 May 30;10:1093827. doi: 10.3389/fmed.2023.1093827. eCollection 2023. PMID: 37324140
- Buján-Bonino C, Bosch-Amate X, Hashimoto T, Ishii N, Mascaró JM Jr: IgA anti-p200 pemphigoid with areolar tropism. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023 Jun 27. doi: 10.1111/ddg.15130. PMID: 37376797
- Yeruva S, Stangner K, Anna Jungwirth A, Hiermaier M, Shoykhet M, Kugelmann D, Hertl M, Egami S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Weis M, Beckmann BM, Biller R, Schüttler D, Käab S, Waschke J: Catalytic antibodies in arrhythmogenic cardiomyopathy patients cleave desmoglein 2 and N-cadherin and impair cardiomyocyte cohesion, *Cell Mol Life Sci.* 2023 Jul 14;80(8):203. doi: 10.1007/s00018-023-04853-1. PMID: 37450050
- Recke A, Hashimoto T: Editorial: Case Reports in Dermatology, *Front Med.* 2023 Aug 23;10:1269802. doi: 10.3389/fmed.2023.1269802. PMID: 37680618
- Guerrero-Juarez CF, Schilf P, Li J, Zappia MP; Bao L, Patel PM; Gieseler-Tillmann J, Murthy S, Cole C, Sverdlov M, Frolov MV, Hashimoto T, Ishii N, Rüllicke T, Bieber K, Ludwig RJ, Sadik CD, Amber KT. C-type lectin receptor expression is a hallmark of neutrophils infiltrating the skin in epidermolysis bullosa acquisita, *Front Immunol.* 2023 Sep 20;14:1266359. doi: 10.3389/fimmu.2023.1266359. PMID: 37799716
- Miyazaki A, Itoi-Ochi S, Hayashi M, Ota A, Nagai K, Inoue S, Tomita N, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H, Hashimoto T: A Case of Lamina Lucida-Type Linear IgA Disease Complicated by Colon Polyposis and Rectal Adenocarcinoma, *Case Reports in Dermatology.* 2023 Sep 1;15(1):126-132. doi: 10.1159/000532104. eCollection 2023 Jan-Dec. PMID: 37899945
- Kurokawa I, Kita K, Hashimoto T. Successful treatment of ulceration in hidradenitis suppurativa with topical bucladesine: A case report, *Skin Health Disease.* 2023 Dec 8;4(1):e321. doi:

10.1002/ski2.321. eCollection
2024 Feb. PMID: 38312248

Yoshida N, Miyagawa F, Mitsui Y,
Ogawa K, Hashimoto T, Asada H: A
case of mucosal
fixed drug eruption with oral,
conjunctival, nasal, and anal
lesions resembling paraneoplastic
pemphigus, *Acta DermatoVenereol*,
2023 Dec 5:103:adv18295. doi:
10.2340/actadv.v103.18295. PMID:
38053321

Ishii K, Ishii N, Ishiko A,
Hashimoto T: Pemphigus
autoantibodies to desmocollin 3,
but not to desmocollin 1,
directly block heterophilic
desmoglein/desmocollin
transinteraction, *J Invest
Dermatol*, 2023 Dec 14: S0022-202X
(23)03139-1. doi:
10.1016/j.jid.2023.12.004. Online
ahead of print. PMID: 38101510
2024

Hashimoto T, Yamagami J.
Development of novel treatment
for pemphigus and confirmation of
its efficacy: a randomized
controlled trial of protein A-
immunoabsorption therapy
(Commentary), *BJD*, 2024 Jan 4:
ljae008. doi:
10.1093/bjd/ljae008. Online ahead
of print. PMID: 38174665

Koszegi B, Stone C, Ishii N,
Hashimoto T, Murrel DF: Sustained
Clinical Remission for Five Years
in Severe Epidermolysis Bullosa
Acquisita Following Rituximab
Infusions, *J Eur Acad Dermatol
Venerol*, 2024 Feb 15. doi:

10.1111/jdv.19863. Online ahead
of print. PMID: 38357844

Nakatani K, Noborio R, Nomura Y,
Ueki Y, Kiyohara T, Hashimoto T:
A case of anti-laminin $\gamma 1$ (p200)
pemphigoid developed after
dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
administration, *J Dermatol*. 2024
Jan 12. doi: 10.1111/1346-
8138.17105. Online ahead of
print. PMID:38214494

Kitayama S, Makino T, Kataoka K,
Mori S, Takemoto K, Furukawa F,
Torai R, Hayashi M, Mizawa M,
Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T:
Successful treatment with
guselkumab in a case of anti-p200
pemphigoid associated with plaque
psoriasis, *Journal der Deutschen
Dermatologischen Gesellschaft
(JDDG)*, 2024 Apr 9. doi:
10.1111/ddg.15364. Online ahead
of print. PMID:38593343

Steiner L, Fuchs M, Sigmund AM,
Didona D, Hudemann C, Möbs C,
Hertl M, Magin T, Hashimoto T,
Waschke J, Vielmuth F: Desmosomal
hyper-adhesion affects direct
inhibition of desmoglein
interactions in pemphigus. *J
Invest Dermatol*, 2024 Apr 25:
S0022-202 X (24)00308-7. doi:
10.1016/j.jid.2024.03.042. PMID:
38677661

Li X, H Pas H, Qian H, Rashid H,
Horvath B, Yilmaz K, Beek N,
Schmidt E, Zillikens D, Ishii N,
Tsuruta D, Hashimoto T: Potential
correlation between anti-laminin
332 autoantibodies and malignant
tumors in anti-BP180-type mucous
membrane pemphigoid, *Clin Exp*

Dermatol, 240402 2024 Apr
18:11ae124. doi:
10.1093/ced/11ae124. Online ahead
of print. PMID: 38634807

Kusano M, Ohashi T, Hiraiwa,
Hashimoto T, Yamamoto T: Scarring
alopecia and nail loss in a
patient with epidermolysis
bullosa acquisita, J Dermatol,
2024 Apr 29. doi: 10.1111/1346-
8138.17242. Online ahead of
print. PMID: 38680057

Hayashi D, Hashimoto T, Mine M,
Ishii N, Izumi K, Tsuruta D:
Analysis of anti-laminin γ 1
autoantibodies in anti-p200
pemphigoid by immunoblotting
using cultured cells, Osaka City
Medical Journal, in press

Jennifer E. Hundt, Christian D.
Sadik, Nina van Beek, Hauke
Busch, Frédéric Caux, Matthias
Goebeler, Christoph M. Hammers,
Karin Hartmann, Hashimoto T,
Saleh Ibrahim, Michael
Kasperkiewicz, Dedee Murrell,
Andreas Recke, Christian Rose,
Nina Schumacher, Iakov
Shimanovich, Cassian Sitarul,
Patrick Terheyden, Diamant
Thaçil, Ralf J. Ludwig, Enno
Schmidt, A life for autoimmune
blistering diseases - in memoriam
Detlef Zillikens, Front Immunol,
in press

Shimamoto, Someda Y, Ushimura A,
Tateishi C, Hayashi D, Tsuruta D,
Hashimoto T, Goto H, A case of
anti-p200 pemphigoid after COVID-
19 vaccination, Eur J Dermatol,
in press

Eriko Takayama, Saki Kuwahara,
Akiko Yoshioka, Chiharu Tateishi,
Takashi Hashimoto, Granular C3
dermatosis - a report of two
cases and a mini-review of
literature, J Dermatol, in press

Hayashi D, Hashimoto T, Mine M,
Ishii N, Hashimoto K, Tsuchisaka
A, Tsuruta D: Study of original B
cells producing pathogenic IgG
and IgA autoantibodies in anti-
BP180-type mucous membrane
pemphigoid. Arch Dermatol Res, in
press

Schmidt E, Ludwig RJ, Caux F,
Payne AS, Sadik CD, Hashimoto T,
Murrell D. Pemphigus and
pemphigoid diseases: in memoriam
Detlef Zillikens. Front Immunol,
in press

2. 学会発表

[国内学会]

森田 駿介(近畿大学), 中嶋 千紗, 大塚 篤
司, 橋本 隆, 鶴田 大輔: 抗ラミニン 332 抗
体が陽性であった Brunsting-Perry 型類天
疱瘡の 1 例, 第 496 回日本皮膚科学会大阪
地方会(Web 開催), 2023. 3. 11.

北 佳奈子, 黒川 一郎, 林 大輔, 橋本 隆:
水疱性類天疱瘡の鑑別を要した色素性痒疹
の 1 例, 第 74 回日本皮膚科学会西部支部
学術大会(ハイブリッド開催) 2022. 10. 22.
久留米シティプラザ

花本 眞未, 矢村 明久, 北嶋 友紀, 四十万谷
貴子, 寺井 沙也加, 榎村 馨, 清原 隆宏, 橋
本 隆: DPP4 阻害薬内服中に抗 BP180 抗
体, 抗デスモグレイン 1 抗体陽性の自己免
疫性水疱症を発症した 1 例, 第 493 回日本
皮膚科学会大阪地方会(Web 開
催). 2022. 9. 24

濱口 麻衣, 細本 宜志, 大原 裕士郎, 中

嶋 万季, 吉岡 希, 山田 秀和, 大磯 直毅, 門田 匡史, 立石 千晴, 橋本 隆, 鶴田 大輔: 粘膜優位に水疱が生じた抗ラミニン1(p200)類天疱瘡の1例, 第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会(ハイブリッド開催). 2022. 11. 19

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, 第400回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会例会. 2022. 12. 10. 仙台サンプラザホール

[国際学会]

Kurokawa I, Kita K, Hashimoto T: Successful treatment of ulceration in hidradenitis suppurativa with topical bucladesine: A case report. EHSF 2024. The 13th edition of the European Hidraden Conference, Lyon-France 2024. 2. 7-9

Hashimoto T. Antigen markers in Autoimmune bullous diseases and their clinical implications Auto Immune Blistering Disease Foundation (AIBDF), Pune, India, 31st March 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし