

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 27 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 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

研究要旨

本研究の目的は十種の皮膚遺伝性希少難治性疾患群の網羅的臨床研究である。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。本年度は、各疾患群について診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査、およびアンケート等によるデータ収集を行った。さらに集積・分析し、エビデンスに基づいたガイドラインの作成・改訂を推進する。この研究結果を用いて、医療情報提供と社会啓発活動を進め、医療の質の向上など、国民へ研究成果を還元することができると思われる。

本研究は関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して進めるため、本研究の疫学調査に学会ならびに会員の協力が得られ、学会のホームページへの開示が可能になり、単一のガイドラインの作成が可能になる。今回の研究分担者はそれぞれの疾患分野で本邦の第一人者であり、国際的交流も盛んである。また、日本皮膚科学会とも連携し、英語版作成などによりグローバルな情報発信も行う予定である。本研究で取り扱う 10 皮膚遺伝性疾患は、その疫学的・病態的研究が進んでおらず、今回の研究の成果が期待される。

それぞれの疾患群について、研究要旨を以下に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

担当：古川福実 和歌山県立医科大学皮膚科 教授

平成 21 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。「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」班での議論もふまえ、診断基準と重症度分類案を策定した結果、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群の 3 疾患が平成 27 年 1 月より、中條-西村症候群 (NNS) と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・痤瘡症候群が 7 月より難病指定を受けた。これら遺伝性自己炎症性皮膚疾患が疑われる新規症例について遺伝子解析を行い、診断基準の妥当性を検討した。特に、NNS の臨床診断基準を満たすも *PSMB8* 遺伝子変異を認めない症例については、診断確定を目指し、末梢血のプロテアソーム活性の測定やエキソーム解析、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析も行った。また、平成 26 年度に行った Weber-Christian 病 (WCD) の全国疫学調査を受けて二次調査を行い、その結果をもとに診断基準と重症度分類案を策定した。さらに NNS についても、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめ、患者一次調査票とともに全国に配布した。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

担当：森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授

実地医療に役立つコケイン症候群 (Cockayne syndrome; CS) の診療ガイドラインを

策定し、平成 27 年 7 月 1 日の本疾患指定難病の施行に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省 HP 上にて全国公開した。合わせて疾患概要、国の難病行政用必要な CS 患者用個人調査票を作成し全国の難病指定医が記載できるように公開した。今回の CS 診療ガイドラインは年齢や臨床型（Ⅰ型 CS、Ⅱ型 CS、Ⅲ型 CS、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum;XP) 合併型 CS) を問わず、すべての CS 患者を対象としている。同ガイドラインには分担研究者のこれまで経験症例、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえて遺伝学的検査・細胞学的検査の項目、確定診断基準、重症度分類も盛り込まれている。さらに CS 患者家族会にアンケート調査を実施し回答があった CS 臨床経過資料を参考に、本ガイドラインの適切性を確認し、またこれまでなかった CS に関する一般向け（患者家族、教員など対象）の解説冊子；「CS 手引書」を出版した。

[3]掌蹠角化症

担当：米田耕造 香川大学医学部皮膚科 准教授

平成 24 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、掌蹠角化症について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することならびに本邦における実態を解明することを目的とする。平成 26 年度は本研究班での議論の結果もふまえ、診断基準と重症度分類を策定した。平成 27 年度は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90%は、大学病院で診断されていた。平成 28 年度はさらに詳細な調査を実施し、ガイドラインの策定も行う予定である。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

担当：古村南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

ヘイリー・ヘイリー病（家族性良性慢性天疱瘡）は現時点では根治的治療法が確立されておらず、薬物療法などの対症療法が試みられているものの再発性で、日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在する。エビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けて、遺伝子診断項目を含めた診断基準を作成した。また、病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。平成 27 年年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、本症も指定難病（新規）（告示番号 161）となり、認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針や FAQ を難病センターHP に公開した。皮下埋め込み型徐放性 afamelanotide 製剤である SCENESSE®（Clinuvel Pharmaceuticals、オーストラリア）をオーファンドラッグに昨年指定したため、これに関連した最新の治療情報のホームページでの提供も行った。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

担当：大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

平成 27 年度は、本邦のジューリング疱疹状皮膚炎について、日本人特有の発症機序が存在する可能性を報告し（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）、その内容をふまえて、疾患概要を作成した。また、平成 27 年度末にジューリング疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータ収集を終了した。平成 28 年度半ばまでにこの結果を集計、解析し、残りの期間で結果と既報告を横断的に解析し必要に応じてガイドラインを修正する。

[6]化膿性汗腺炎

担当：照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

化膿性汗腺炎は患者のQOLを著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作製した。現在、アンケート方式による疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対し行っている。平成27年12月現在、全国77施設より220名の患者の情報が寄せられている。今後さらに症例数を増やす予定である。また患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後などを統計学的に解析中である。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

担当：鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授

皮膚家族性腫瘍症候群において、母斑性基底細胞癌症候群(Gorlin病)とCowden病が代表疾患である。両者ともに未だ難病指定には至っていない。これまでに両疾患の診断基準案はいくつか報告されてきたが、その後の両疾患の病態解明、特にいくつかの新規遺伝子の発見などを反映した新規診断基準の作成が必要となってきた。平成26年度はこれを踏まえ、実際の過去の文献を科学的に考察することによりGorlin病およびCowden病の診断基準案と重症度分類の試案を作成した。平成27年度は諸方面の意見を聞きながら、両案を一部改変した。また、第一次全国調査を行った。

[8]血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

担当：川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準の3班統一(本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村 秀文先生)と「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(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上 有史先生)を図っている。その折衝中、三村班内の“血管腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ”に配属された。そして、血管腫・血管奇形診療ガイドライン CQ16: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? のシステムティック レビューに参加している。

“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。患者血液での早期臨床診断を模索している。現在、聖マリアンナ医科大学の倫理審査委員会で審議中である。

[9]遺伝性毛髪疾患

担当：下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者について、その臨床像の特徴や遺伝的背景を更に明らかにした。また、日本人の本症の中で最も頻度の高い常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者を対象としたアンケート調査を実施した。

[10]鼻瘤(腫瘤型酒さ)

担当：相場節也 東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いためにその頻度が実情よりも低く考えられている。酒皸の病態は不明であるが、

最近の研究で外界刺激を感知する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成 26 年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成 27 年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。

研究分担者氏名

古川福実：和歌山県立医科大学皮膚科教授

森脇真一：大阪医科大学皮膚科 教授

米田耕造：香川大学医学部皮膚科 准教授

古村南夫：福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

大畑千佳：久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

照井 正：日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

鶴田大輔：大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授

川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

下村 裕：新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授

相場節也：東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

A. 研究目的

本研究は 10 種の遺伝性希少難治性皮膚疾患群について、診断基準・重症度分類の作成、疫学調査・アンケート等によるデータ収集、ガイドラインの作成などの臨床研究を目的とする。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。

以下にそれぞれの疾患群についての研究目的を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

平成 24 年度より 2 年間行われた「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」により、中條-西村症候群 (NNS) をはじめとする皮膚症状を

主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められた。それらの成果をもとに、本分担研究においては、NNS のほかクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、ブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・痤瘡 (PAPA) 症候群 NF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、Weber-Christian 病 (WCD) の 6 疾患について診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを主たる目的とする。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

コケイン症候群 (Cockayne syndrome; CS) は臨床的に I 型 (古典型)、II 型 (先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III 型 (遅発型、成人発症) の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) 合併型 (XP/CS) もある。

CS には世界的に見ても、これまで適切な診断基準というものが存在せず、臨床症状を主治医が判断する経験的なものでしかなかった。今回、我々は、分子細胞レベルでの新しい CS 診断基準、重症度分類を作成し、実際の臨床で役立つ診療ガイドラインの完成を試みた。これにより、今後 CS が一般医にさらに認知され、何科の医師であっても CS を疑うことが可能となり、早期に CS 専門施設に紹介されることが期待できる。そのため、分担研究者は、以前から継続している CS 診断センターをさらに充実し維持することも研究目的とした。

[3]掌蹠角化症

掌蹠角化症の特徴は症状が多様なことである。原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多い。平成 26 年度の目標である診断基準・重症度分類の策定にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準・重症度分類を策定することに留意した。

重症度分類については、スコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。今回は有病者数を知るための全国一次調査であった。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）の診療上の問題点として、慢性に経過する遺伝性皮膚疾患で根治療法も無いことや、病理診断や遺伝子診断に基づく確定診断が十分に行われていないことが挙げられる。さらに、繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症に対する皮膚科専門医による精査や診断が確実に行われないうま一般医が経過観察している症例も多い。また皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のままで異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在することが推測される。

平成 27 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、本症も指定難病となり、認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針やFAQを難病センターHPに公開する運びとなった。これに伴い最新の治療情報の渉猟も行った。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(ジュリー

ング疱疹状皮膚炎を中心に)

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は平成 24 年に過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLA アレルが存在する可能性を指摘している (Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)。

[6] 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QOL を著しく障害する疾患にも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。我々は海外文献を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作成した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

[7] 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

これまでに両疾患の診断基準案はいくつか作成報告されてきたが、その後の両疾患の病態解明の進展、特に新規遺伝子の発見を反映した新規診断基準案の作成が必要となった。また、これまで報告されてこなかった、重症度分類を作成する必要性も生じた。

このため、昨年度、実際的な Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案と重症度分類の試案を作成した。本年度は諸方面の意見を聞きながら、両案を一部改変すること、そして第一次全国調査を行うことを目標とした。

[8] 難治性血管腫、特にスタージ=ウェーバー症候群

難治性血管腫、特にスタージ・ウェーバー症候群の、統一した診断基準と

重症度分類を確立する。そして、確立した診断基準と重症度分類を使用し、病因を解明する。

ステージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告された GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

[9] 遺伝性毛髪疾患

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計 100 種類以上に分類され、それぞれの原因も異なる。過去 15 年間に報告された本症患者の多くが欧米人などの他民族であり、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報はまだ乏しい。それらの情報は、本症の診療ガイドラインを作成する上で極めて重要である。本研究は、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との関係等をできる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成することを目的とする。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

発症要因が不明である酒皸の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

B. 研究方法

以下にそれぞれの疾患群についての研究方法を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

1) 研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「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」での議論もふまえ、診断基準と重症度分類案を策定して難病指定を目指す。

2) 新規症例について、診断基準にそって必要な遺伝子検査を行い、状況に応じ、プロテアソーム酵素活性測定などにより機能異常の有無を確認し、遺伝子診断と臨床診断の関連を検証する。

3) WCD は、全国疫学調査で症例ありと回答のあった施設に対して二次調査を行い、各症例について詳細に検討し、診断基準と重症度分類案を策定する。

4) NNS は、今回の指定難病と小児慢性特定疾病への指定に合わせ、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成し、患者一次調査票とともに全国の主な医療機関に配布した。

[2] 早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

CS 診療ガイドライン (2014 案) を本研究班内でブラッシュアップし、2015 完成版を策定した。

重症度判定の際のスコアシート内項目の診療ガイドライン上での意義付けの再確認と、患者家族会から要望のあったわかりやすい資料を作成するため、患者アンケート調査を実施した。

また研究分担者がこの 17 年間維持している CS 診断センターにて、紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種 DNA 修復試験にて CS かどうかのスクリーニングを行った後、CS 遺伝子のゲノム解析を実施した。

[3] 掌蹠角化症

全国の 500 床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。今回の調査では、過去 5

年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらい、型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望などを記載してもらうようにした。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

1) 診療情報（年齢、性別、家族歴、発症時期、臨床所見、変異の種類と存在部位、重症度）について集計し検討した。

2) 診断基準、重症度分類を作成した。

3) 医療従事者向け診断・治療指針を作成した。

4) 解説情報を公開する目的で、一般向け解説、FAQを作成した。

5) オーフアンドラッグを含む海外での治療法開発について、新しく更新された情報について欧州医薬品庁 (EMA) および米国食品医薬品局 (FDA) より公開されている内容を検索した。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

1) 本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した。その結果を論文発表するとともに (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)、作成した診断基準と重症度分類に付随する疾患概要の作成を試みた。

2) 平成 26 年度に、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を開始した。平成 27 年度はそのデータ収集を完了させた。

[6] 化膿性汗腺炎

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

疫学調査は郵送によるアンケート

形式で行い、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設 (555 施設) に発送した。1 次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。さらに 2 次アンケートにて患者の背景、作成した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後を調べた。

[7] 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

すでに作成した、両疾患の診断基準案、重症度分類案を研究班員と議論することにより、ブラッシュアップする。第一次全国調査を行う。具体的には、全国主要大学病院、基幹病院計 X 施設に、1) 担当者、2) 病院名、3) 連絡先、4) Email アドレス、5) Gorlin 病家系数、6) Gorlin 病患者数、7) Cowden 病家系数、8) Cowden 病患者数について調査を行った。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

診断基準の3班統一 (本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班 (研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村 秀文先生) と「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 (研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上 有史先生) を図っている。

臨床研究は、スタージ・ウェーバー症候群と診断された、又は診断されなかった患者で、顔面の色素斑がある患者を対象とした多施設共同試験を行う。血液、顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛を採取する。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

[9] 遺伝性毛髪疾患

1) 日本人の患者計 40 名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出した DNA を用いて遺伝子検査を施行し、

原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。

2) 日本人において最も患者数が多いのは、lipase H (*LIPH*) 遺伝子の変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症であるが、患者の経過や患者が日常生活で抱えている問題点・悩み等については不明な点が多い。それらを明らかにするために、アンケート調査を行う。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 26 年度に策定した診断基準、重症度判定基準、除外診断をもとに、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。酒皰特に腫瘍・鼻瘤型酒皰の頻度を検討するために、患者が比較的集積されると想定される大学病院を主体としてアンケートを送付した。

(倫理面への配慮)

和歌山大学

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

大阪医科大学

今回の研究実施にあたっては、患者家族の個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部(CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS 解析はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を

得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。

福岡歯科大学 (古村南夫)

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った(研究番号 59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報に伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

久留米大学 (大畑千佳)

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とす

る医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意（インフォームド Consent）を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」（久留米大学研究番号 127）「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」（同 12164）、「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」（同 14089）について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。
日本大学

疫学調査において患者の個人情報扱うため、日本大学医学部の倫理委員会に「化膿性汗腺炎の疫学調査」として申請し、承認を得た。承認番号：RK-15310-11

聖マリアンナ医科大学

本試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

新潟大学

本研究は新潟大学の倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセンツの後に研究を行っている。

全般に関して、文献の検討を主体とした研究においては特記すべきことなし。

C. 研究結果

研究代表者の総括のもと、平成 27 年度は、厚生労働省からの依頼もあり、本研究班で扱う 10 疾患のうち、指定難病に指定されたヘイリー・ヘイリー病とコケイン症候群について、各種書類の作成を行った。また、指定難病に指定されていない 8 の疾患群に関して、各分担者が診断基準・重症度分類を改正し、さらに指定難病に指定されることを目指した。

以下にそれぞれの疾患群についての研究結果を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

1) NNS について、従来の臨床診断基準案をもとに、フローチャートを整備した。中等症以上の NNS と PAPA 症候群が平成 27 年 7 月 1 日から医療費助成対象疾病の指定難病に指定された。

CAPS、BS、TRAPS の診療ガイドラインについては、自己炎症性疾患研究班と連動し、エビデンスを検討中である。

2) NNS 疑いの患者について、解析の結果、エカルディ・グティエール症候群と診断した。

3) WCD 全国疫学調査で過去 5 年間に WCD と診断した患者がいると回答した 29 施設に対して二次調査票を送付した。これらの結果より、現行の診断基準でも WCD と診断された症例の一部が該当することが明らかとなった。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナ

一症候群)

実地医療に役立つCS診療ガイドライン完成版を策定し、平成27年7月1日の本疾患指定難病の施行に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省HPにて全国公開した。また、国の難病行政用必要なCS患者の個人調査票を作成し全国の難病指定医が記載できるように公開した。今回のCS診療ガイドラインはI型CS、II型CS、III型CS、XP合併型CSを問わずすべてのCS患者を対象(成人症例を含む)としており、分担研究者のこれまで経験症例、近年の分子細胞レベルでのCS研究の発展をふまえて遺伝学的検査・細胞学的検査の項目、確定診断基準、重症度分類も盛り込まれている。

[3]掌蹠角化症

全国690施設の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。うち325施設より回答を得た。病型が明らかでない家系は113家系、患者数は147名であった。約9割は大学病院にて診断されていた。全国平均は、100万人当たり2人であった。

[4]ヘイリー・ヘイリー病

- 1) 症例を国内外から広く収集できた。
- 2) 個々の患者について、家族歴の有無・発症時期・皮膚病変の分布と重症度について調べた。約半数の症例が家族歴を有さない孤発例であった。発症時期は20代~80代まで幅広く分布していた。
- 3) 遺伝子変異の部位・種類には多様性があり、臨床的重症度との有意な相関を明らかにすることは困難であった。
- 4) 診断基準、重症度分類、FAQ、海外でのオーファンドラッグ治療について、難病情報センターホームページにて公開した。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

1) 本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討し報告した内容を踏まえて、疾患概要を作成した。

2) 全国疫学調査を106の専門医主研修施設および549の研修施設の計655施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および208(37.9%)の疱疹状皮膚炎が存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、平成27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

[6]化膿性汗腺炎

1) 診断基準の作成

海外ではガイドラインが制定されており、この定義を参考にし、正確に診断できるように診断基準を作成した。

2) 重症度分類の作成

従来、重症度分類に使用されていたHurley分類は簡便ではあるものの、罹患部位の数を考慮しておらず、正確に重症度を表現しにくい。さらに正確に分類するために、近年考案されたSartorius分類を参考に作成した。Sartorius分類は病巣の大きさや皮疹の数、大きさを評価しており、Hurley分類と比べると詳細な記載ができる。

3) 化膿性汗腺炎の疫学調査

全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。まず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。解析が終わった131名について中間報告をする。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を一部改変した。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

「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」班での研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野 秀宣先生が作成した診断基準の改定へと折衝がすすんでいる。その経過を踏まえ、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班での発表を行い、3班統一診断基準を完成させた。さらに「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班内の“血管腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ”に配属された。そして、血管腫・血管奇形診療ガイドライン CQ16: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? のシステマティック レビューに参加している。

[9] 遺伝性毛髪疾患

1) 遺伝子検査の結果

40名の患者を解析し、常染色体劣性縮毛症・乏毛症が33名、単純型乏毛症(hypotrichosis simplex)が2名、Marie-Unna型遺伝性乏毛症1名、毛髪・鼻・指節症候群(tricho-rhino-phalangeal syndrome: 以下TRPS)が2名、伴性劣性無汗性外胚葉形成不全症が2名だった。その他、Marie-Unna型遺伝性乏毛症の患者1名にU2HR遺伝子の新規の変異、TRPSの患者1名にTRPS1遺伝子の新規の変異、伴性劣性無汗性外胚葉形成不全症の患者2名にはEDA遺伝子に既知の変異がそれぞれ同定された。しかしながら、単純型乏毛症の患者2名とTRPSの患者1名には、既知の原因遺伝子に変異が認められなかった。

2) 患者へのアンケート調査の結果

遺伝子検査でLIPH遺伝子に変異を

同定した常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者計20名を対象にアンケート調査を行った。

[10] 鼻瘤(腫瘤型酒さ)

全国で113施設の大学病院皮膚科宛にアンケートを送付し、62施設から回答を得た(回収率54.9%)。過去三年間に酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎と診断された患者数は、それぞれ1881名、81名、878名であった。一施設あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎の平均患者数は、それぞれ30.4名、1.3名、14.2名であった。人口100万人あたりに換算すると、酒皰では奈良県の77.4名が最も多く、次いで栃木県と愛知県に50名以上の患者数と試算された。人口100万人あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎患者頻度はそれぞれ平均で18.6名、0.7名、8.7名と試算された。

D. 考察

以下にそれぞれの疾患群についての考察を述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織され自己炎症疾患の研究に特化した政策化研究事業「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」での議論が先行しているが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特にNNSはこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも十分な対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、

診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

今回、先に難病指定となった CAPS、BS、TRAPS の 3 疾患に引き続いて NNS と PAPA 症候群が難病指定を受けたことは大きな成果である。NNS についてはエカルディ・グティエール症候群との鑑別など、臨床診断の難しさがあるものの、遺伝子診断との組み合わせで診断の精度が高まることが期待される。

一方、WCD については、一時期「真の」WCD は存在しないという考えが主流であったが、近年また報告数が増えつつあり、復権の兆しが見られる（図参照）。今回の調査で、過去 5 年間に「診断基準案に合致する」症例が 12 例、特に病理でも小葉性脂肪織炎を呈する症例が 8 例あったという事実は注目に値する。更なる検討により、それらが単一の entity として定義できるのかどうか、一方、「診断基準に合致しない」症例をどう定義するか、明らかにする必要がある。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

今回の CS 診療ガイドラインは分担研究者がこれまで経験した約 30 名の CS 患者の臨床症状、各種検査結果を参考に提唱したものである。その原案を CS 医療に関わる他科の多くの臨床医によりその有用性の評価を受け、本研究班メンバー、厚生労働省の担当者とのメール会議などにて何度もブラッシュアップを重ねたのち、CS 診療ガイドライン（2015 年、完成版）を策定した。本ガイドラインは CS 患者家族会に属する CS 患者の検討から適切なものであることも確認できた。今後、次世代シーケンサーなど遺伝子変異の網羅的解析技術がさらに進み、遺伝子検査の迅速化、低コスト化が実現すれば、本ガイドラインは当然見直すことは当然になってくるであろう。

今回策定した CS 診療ガイドラインは簡潔・明瞭で全科の医師に有用であり、また重症、軽症、小児、成人を問わずすべての CS 患者に対応している。今後、同時に作成した個人調査表の記載事項をまとめることができれば、CS 患者の臨床症状や重症度、CS の重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有益となる。また今回出版に至った「CS 手引書」に関しては、CS 患者家族会に実施した CS 症状のアンケート調査の結果を参考に作成した。次年度には CS 患者を診療している施設に郵送で配布し、実施を計画している CS 患者家族 QOL 調査の際に一緒に患者家族にも配布して、その有用性、使いやすさなど、今後のさらなる希望など評価を受ける予定である。

[3]掌蹠角化症

今回われわれは、昨年（平成 26 年）度に策定した掌蹠角化症の診断基準と重症度分類をもとにして、有病者数についての全国一次調査を行った。

昨年度に本研究班で策定した診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ない Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことであった。この診断基準と重症度分類にもとづいて全国の有病者数を知らうと試みた。

掌蹠角化症の病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。診断が困難なのか、約 9 割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口 100 万人あたりの患者数で見ると、青森県が最多で、100 万人当たり 30.6 人であった。全国平均は、100 万

人当たり2人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。来年度以降施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

今回われわれが施行した疫学調査により、本邦における掌蹠角化症の実態が少しずつ明らかになってきている。来年度は二次調査を行い、詳細な患者情報の蓄積・登録を行いたい。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらし、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿う医療提供につながると考えられる。

また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

今回、難病情報センターホームページ上で公開した診断基準ならびに重症度分類は公開した段階で完成というわけではなく、これからも情報を付加・編集していくことを前提としており、今後の改訂についても一定のルールにしたがい検討を加えながら定期的に行っていく予定である。

本年度の、研究班の班会議では、ステロイド内服治療のプロトコールについて本症での調査が殆ど行われていない現状が問題点として提起された。

臨床個人調査票に基づいて本症患者の治療に関するアンケート調査を行うなど、治療の現状についての内容を今後明らかにするとともに、重症度に対応した治療プロトコールなどを新たに提案することによって、日本皮

膚科学会認定診療ガイドラインの作成に向けた準備を行っていく予定である。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討したところ、欧米患者に必発のグルテン過敏腸症の患者はおらず、グルテン除去食を治療に取り入れているケースはなかった (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。また、欧米患者に多いHLA-DQ2、DQ8については、HLA-DQ2を有する患者はおらず、HLA-DQ8を有する患者が6名存在した。これはHLAのデータが得られた16名の37.5%に該当する。また、IgA抗組織トランスグルタミナーゼ抗体、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体は21名中8名、9名で陽性であった。蛍光抗体直接法では施行した14名中9名がIgAと表皮トランスグルタミナーゼのco-localizeを認めた。欧米患者ではほぼ全例がIgA抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有するが、本邦患者ではそれを有さない患者が約3分の1存在する。これより、欧米例とは発症機序が異なる可能性が考えられた。

[6] 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者のQOLを著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本研究では平成26年度に海外の報告を参考に診断基準、重症度分類を作成した。診断基準は臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作成した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。しかしアンケート調査の結果では病理検査を行っていないものが多く、疑診例に分類されるものが多かった。現在、確定例と疑診例で重症度や罹患部位などに差がないか統計学的に解析を行

っている。

また近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は γ セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし γ セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されており (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)、今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満が少ない傾向にあった。現在、さらなる統計学的解析を施行している。

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Hurley 分類と相関していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)、10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と定義した。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており、本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、Sartorius 分類スコアの有用性を示している。

また化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。このような症例では予後が非常に悪い。今回の調査では 1 例しか報告がなかった。

まだ症例数が少ないため、今後回答の得られていない施設に再度のアンケート調査を行う予定である。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

平成 26 年度作成した Gorlin 病と Cowden 病の診断基準と重症度分類を班員の意見を参考に改変した。作成にあたり Gorlin 病と Cowden 病の最近の病理学的、分子生物学的、遺伝学的解明を参考にした。

また、平成 27 年度は第一次全国調

査も行った。次年度以降この調査結果を踏まえ、第二次調査、特に該当患者での診断基準、重症度分類調査を行うこととしたい。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、の診断基準が策定された。今後は、まず厚労省への提示を行い、関係各学会で承認して頂く。

“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の臨床研究から、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

[9]遺伝性毛髪疾患

日本人には常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者が圧倒的に多く存在し、そのほとんどが *LIPH* 遺伝子に病的変異を有することが改めて示された。また、2 種類の創始者変異のうち、p.His248Asn を保有する患者の方が乏毛症の症状が強い傾向を示しており、遺伝子型と臨床症状の相関性を示唆する知見と考えられる。

平成 27 年度に遺伝子検査を施行した 40 名中 37 名に変異を同定しえた一方で、3 名の患者 (単純型乏毛症が 2 名、TRPS が 1 名) には、既知の原因遺伝子のすべてのエクソンおよびエクソン・イントロン境界部に変異が同定されなかった。この結果は、これらの疾患がいわゆる genetic heterogeneity を有しており、未知の原因遺伝子が存在する可能性を示唆している。今後の研究の発展が待たれるところである。今回、*LIPH* に変異を同定した縮毛症・乏毛症の患者を対象にアンケート調査を行ったが、以下に挙げる興味深い情報が得られた。

1. 発症年齢：遅くとも 5 歳までには症状が明らかになる。

2. 最も気になる症状として、縮毛症を挙げた患者がかなりいた。したがって、今後、重症度分類に縮毛症の程度についても含めた方が良く考えられた。
3. 毛髪症状が日常生活に与える影響は男性よりも女性の方が有意に大きいことが明らかになった。つまり、同様の症状でも、患者本人が感じる重症度には性差があると考えられた。

遺伝子検査については、検査を受けて良かったと感じる患者が多数を占めており、同検査を施行する意義が改めて示された。

[10] 鼻瘤（腫瘤型酒さ）

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対象とし、62施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的よく起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

E. 結論

研究代表者の総括のもと、指定難病に指定されたヘイリー・ヘイリー病とコケイン症候群に関して各種書類を作成した。また、それ以外の8の各疾患群に関して診断基準・重症度分類を改正した。その後、その診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査およびアンケート等によるデータ収集を進めている。

以下にそれぞれの疾患群について

の結論を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

本分担研究により、皮膚科医を中心として自己炎症性皮膚疾患(CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群、WCD)の診断基準と重症度分類案が策定・改良された。WCDについては全国疫学調査(一次・二次調査)の結果をもとに疾患概念、各種基準案の妥当性を検討する。今後も1例1例丹念に遺伝子型-表現型連関を検討していくことで、基準案の更なる改良を図る。

[2] 早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

平成27年度、豊富な臨床経験と近年の分子医学の進歩を踏まえ、すべてのCS患者に対応できる実用的なCS診断基準、CS重症度分類を含んだCS診療ガイドラインを策定し2015完成版を一般公開した。今後もその有用性を検討し、CS患者のために必要があれば適宜改訂を加えていく予定である。

[3] 掌蹠角化症

今回われわれは掌蹠角化症の有病者数についての全国一次調査を行った。このデータは、掌蹠角化症の日常診療のみならず研究・治療法開発にも非常に有益である。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

本疾患は、疫学や症状、治療など、検討が十分ではなく、確定診断がなされないままに慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多いと推測される。また、疼痛により患者の日常生活は著しく障害されるなど対応すべき問題点も多い。

診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。今後、早期に全国的なアンケート調査を実施し

て、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

平成 27 年度末に終了したジューリング疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータについて、平成 28 年度半ばまでに集計、解析し、残りの期間で結果と既報告を横断的に解析し必要に応じてガイドラインを修正する。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の診断基準と重症度基準を作成した。アンケート調査の結果、重症度分類の有用性が示された。現在、更なる統計学的解析を施行中である。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

班員の意見を参考に Gorlin 病、Cowden 病の診断基準と重症度分類をブラッシュアップした。第一次全国調査も行った。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

スタージ・ウェーバー症候群の統一した診断基準を完成することは、本疾患の病因解明に大きな影響を及ぼすことが想定される。

本臨床研究を通じて、GNAQ 遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

[9]遺伝性毛髪疾患

本邦には *LIPH* 遺伝子変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者の頻度が最も高いが、その他の遺伝性毛髪疾患の患者も稀に存在するので留意すべきである。それらの中には原因遺伝子が未知の疾患が含まれている。遺伝子検査の結果および患者からのアンケート調査の結果を踏まえ、診断基準・重症度分類の改訂を行い、更には診療ガイドラインを作成する必要がある。

[10] 鼻瘤 (腫瘤型酒さ)

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究代表者研究発表(平成 27 年度)

研究分担者の研究発表については各分担報告書の該当箇所を参照

論文発表

(英文)

- 1 Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C1, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, Hashimoto T: Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia. *J Dermatol Sci* 78 (1):82-85, 2015.
- 2 On HR, Hashimoto T, Kim SC: Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1. *Br J Dermatol* 172(4):1144-1146, 2015.
- 3 Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 172(4):849-850, 2015.
- 4 Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, Hashimoto T, Aihara M: A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis

- vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1. *J Dermatol* 42(4):391-393, 2015.
- 5 Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, Hashimoto T: Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine. *J Dermatol* 42(4):394-397, 2015.
- 6 Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Derm Venereol* 95(4):493-494, 2015.
- 7 Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol* 54(5):576-579, 2015.
- 8 Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy. *Acta Derm Venereol* 95(5):610-611, 2015.
- 9 Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Görg S, Henschler R13, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Ibrahim SM, Ludwig RJ: Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. *Orphanet J Rare Dis* 10(1):63, 2015.
- 10 Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, Ludwig RJ: Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters. *J Invest Dermatol* 135(6):1565-1573, 2015.
- 11 Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, Hashimoto T, Okuyama R: An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings. *Eur J Dermatol* 25(2):186-188, 2015.
- 12 Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T: Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain. *Eur J Dermatol* 25(2):190-192, 2015.
- 13 Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Mollén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, Sadeghi B, Alheim M, Ringden O: Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Stem Cells Dev* 24(12):1471-1482, 2015.
- 14 Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D: Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. *Eur J Dermatol* 25(2):198-199, 2015.
- 15 Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies. *J Dermatol* 2015.

- 42(6):657-658, 2015.
- 16 Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Co-existence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 73(1):50-55, 2015.
- 17 Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* 57(3):480-483, 2015.
- 18 Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon. *J Dermatol* 42(7):758-759, 2015.
- 19 Gawaz A, Metzler G, Hertl M, Hashimoto T, Schaller M: Treatment of anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(7):696-697, 2015.
- 20 Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, Hashimoto T: Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus. *Br J Dermatol* 173(1):59-68, 2015.
- 21 Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T: Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient. *Br J Dermatol* 173(1):268-271, 2015.
- 22 Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, Hashimoto T, Hatano Y, Fujiwara S: Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 173(1):307-309, 2015.
- 23 Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatosis. *Case Rep Dermatol* 7(2):183-186, 2015.
- 24 Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(8):1646-1648, 2015.
- 25 Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T: Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol* 151(8):878-882, 2015.
- 26 Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, Hashimoto T: Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro. *Chin Med J* 128(16):2228-2233, 2015.
- 27 Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Borza DB, Fader W, Ghohestani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, Hashimoto T: A case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to multiple laminin subunits developing membranous glomerulonephropathy. *Acta Derm Venereol* 95(7):826-829, 2015.
- 28 Hashimoto T, Ishii N, Demitsu

- T: Response to the Letter to the Editor by Muro et al. The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins. *Acta Derm Venereol* 95(7):872-874, 2015.
- 29 Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies. *Br J Dermatol* 173(3):868-869, 2015.
- 30 Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, Hashimoto T: Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins. *Eur J Dermatol* 25(5):418-423, 2015.
- 31 Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, Hashimoto T, Inomata M, Tojigamori M, Ichimada M, Kitano S, Fujiwara S: Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association? *Eur J Dermatol* 25(5):501-503, 2015.
- 32 Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, Hashimoto T, Aihara M: Development of mucous membrane pemphigoid with antibodies to the $\beta 3$ subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol* 25(5):505-506, 2015.
- 33 Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, Fraczek M, Kalinska-Bienias A, Sobocki J4, Wozniak K: Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1. *Eur J Dermatol* 25(5):510-512, 2015.
- 34 Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer. *Eur J Dermatol* 25(5):515-516, 2015.
- 35 Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T: A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies. *J Dermatol* 42(10):1024-1026, 2015.
- 36 Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T: A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 24(10):788-789, 2015.
- 37 Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, Hashimoto T, Mitsuya H, Okuno Y: Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans. *J Clin Exp Hematop* 55(2):83-88, 2015.
- 38 Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, Hara H: Autoantibodies Against Multiple Epitopes in Bp180 and Laminin Gamma-1 in Subepidermal Blistering Skin Disease Associated with Psoriatic Erythroderma. *Indian J Dermatol* 60(5):521, 2015.
- 39 Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, Hashimoto T, Marinović B: Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl. *J Dermatol* 42(11):1098-1100, 2015.
- 40 Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, Hashimoto T, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Subepidermal autoimmune blistering lesion in a case of psoriasis successfully treated with cyclosporin. *J Dermatol*

- 42(11):1125-1126, 2015.
- 41 Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, Hashimoto T, Morita E: A case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 42(11):1126-1128, 2015.
- 42 Ivars M, Hashimoto T, Ishii N, Bernad I, Lecumberri R, España A: Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukaemia. *J Dermatol* 42(11):1128-1129, 2015.
- 43 Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, Hashimoto T: Anti-BP180-type oral mucous membrane pemphigoid reactive to both NC16a and C-terminal domains. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 81(6):637-639, 2015.
- 44 Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 173(6):1447-1452, 2015.
- 45 Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A, Morita S, Daisuke T, Koga H, Krol RP, Ishii N: Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone. *Eur J Dermatol* 25(6):539-547, 2015.
- 46 Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Detection of IgG antibodies to desmoglein 3 and desmocollins 2 and 3 in mucosal dominant-type pemphigus vulgaris with severe pharyngalgia and hyperemia of the bulbar conjunctiva. *Eur J Dermatol* 25(6):619-620, 2015.
- 47 Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, Hashimoto T: Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 174(1):180-183, 2016.
- 48 Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E: Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins. *Pediatr Dermatol* 33(1):e10-3, 2016.
- 49 Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas Hendri, Fujiwara S, Hashimoto T: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 136(2):399-408, 2016.
- 50 Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(2):350-352, 2016.
- 51 Hong WJ, Hashimoto T, Kim SC: A Case of Pemphigus Herpetiformis with Only Immunoglobulin G Anti-Desmocollin 3 Antibodies. *Ann Dermatol* 28(1):102-106, 2016.
- 52 Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Wozniak K: Efficacy and safety

- of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 174(2):436-438, 2016.
- 53 Hashimoto T, Ohzono A, Ishii N: 'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors. *Br J Dermatol* 174(2):461-462, 2016.
- 54 Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii, N, Hashimoto T: A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance. *Acta Derm Venereol* 96: 412–413, 2016.
- 55 Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Apr 10. doi: 10.1111/jdv.13158. [Epub ahead of print].
- 56 Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*, 2015 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14069. [Epub ahead of print].
- 57 Kamiya, K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol*, 2015 Sep 2. doi: 10.1111/1346-8138.13086. [Epub ahead of print].
- 58 Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, Hashimoto T: Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus. *Int J Dermatol*, 2015 Sep 4. doi: 10.1111/ijd.12884. [Epub ahead of print].
- 59 Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: A case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol*, 2015 Sep 12. doi: 10.1111/1346-8138.13084. [Epub ahead of print].
- 60 Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational 1 and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Sep 21. doi: 10.1111/jdv.13231. [Epub ahead of print].
- 61 Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13160. [Epub ahead of print].
- 62 Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: A possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with IgG anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi:

- 10.1111/1346-8138.13170. [Epub ahead of print].
- 63 Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *Br J Dermatol*, 2015 Nov 2. doi: 10.1111/bjd.14265. [Epub ahead of print].
- 64 Izaki S, Ito K, Ishii N, Hashimoto T, Fujita H, Terui T: Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*, 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].
- 65 Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Kabashima K, Miyachi Y: Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Nov 30. doi: 10.1111/jdv.13525. [Epub ahead of print].
- 66 Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol*, 2015 Dec 10. [Epub ahead of print].
- 67 Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama Y, Ishii N, Hashimoto T, Fujiwara S: Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies. *J Dermatol*, 2015 Dec 12. doi: 10.1111/1346-8138.13198. [Epub ahead of print].
- 68 Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases. *J Dermatol Sci*, 2016 Jan 29. pii: S0923-1811(16)30012-3. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.01.012. [Epub ahead of print].
- 69 Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: 64 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol*, 2016 Feb 2. doi: 10.1111/exd.12961. [Epub ahead of print].
- 70 Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther Tar*, 2016 Feb 19:1-14. [Epub ahead of print].
- 71 Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, GI M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol*, 2016 Feb 25. doi: 10.2340/00015555-2379. [Epub ahead of print]
- 72 Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol*, 2015 in press.
- 73 Oh SJ, Lee SE, Hashimoto T,

- Kim SC: A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease reacting with multiple autoantigens including laminin γ 1. *Br J Dermatol*, 2016 in press, DOI: 10.1111/bjd.14293.
- 74 Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: A case of paraneoplastic pemphigus with IgG and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 75 Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 76 Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin β 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*, 2016 in press.
- 77 Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: A case of bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies without evident erythema and eosinophil infiltration. *Acta Derm Venereol*, 2016 in press.
- 78 Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R., Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. *Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 79 Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 80 Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological studies including newly developed BP180 C-terminal domain ELISA for 332 Japanese cases diagnosed as anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid by tentative criteria at Kurume University. *Acta Derm Venereol*, 2016 in press.
- 81 Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 82 Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuko M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 83 Numata S, Teye K, Krol RP., Okamatsu Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 84 Vinay K., Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol*, 2016 in press.

(和文)

1. 橋本 隆：自己免疫性水疱症の最新の知見. 日本臨床皮膚科医会雑誌 32(2):170-174(2015)
2. 橋本 隆, 米田耕三：角化症と水疱症その基礎と臨床 自己免疫性水疱症の自己抗原解析と新しい分類法. 西日本皮膚科 121(3):281(2015)
3. 沼田早苗, Teye Kwesi, Krol Rafal, 濱田尚宏, 松田光弘, 須賀 康, 橋本 隆：Peeling skin disease における CDSN 遺伝子を含めた 6 遺伝子のホモ接合性欠失の同定. 日本カウセリング学会誌 36(2):77(2015)
4. 石井文人, 大園綾花, 大山文悟, 大畑千佳, 橋本 隆：CLEIA 法を用いた抗デスマグレイン抗体測定の臨床的検討. 西日本皮膚科 77(2):179(2015)
5. 金 哲雄, 古村南夫, 松本 満, 橋本 隆：皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明. 日本皮膚科学会雑誌 125(4):963(2015)
6. 永田 寛, 石井文人, 丸田康夫, 大畑千佳, 牧野輝彦, 清水忠道, 橋本 隆, 名嘉真武国：Duhring 疱疹状皮膚炎の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 125(4):916(2015)
5. Teye Kwesi, 沼田早苗, Krol Rafal, 須賀 康, 橋本 隆. CDSN 遺伝子の欠失は、日本人の peeling skin disease で頻度が高い：3 例の新規患者における同定 Krol Rafal, 沼田早苗, Teye Kwesi, 江良沢実, 橋本 隆. Hailey-Hailey Disease 患者 iPS 細胞からの表皮細胞への分化誘導. 第 30 回角化症研究会 (平成 27 年 8 月 1, 東京)
6. 山瀬 綾, 幸野 健, 市山 進, 二宮里紗, 石井文人, 橋本 隆, 佐伯秀久. 水疱性類天疱瘡と後天性表皮水疱症を合併した 1 例. 他 第 37 回水疱症研究会 (平成 27 年 9 月 26~27 日, 福島)
7. Teye Kwesi, Sanae Numata, Krol Rafal, Hiroshi Koga, Norito Ishii, Takashi Hashimoto. Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents. 第 29 回表皮細胞研究会 (平成 27 年 11 月 14 日, 佐賀)
8. Teye Kwesi, Sanae Numata, Norito Ishii, Krol Rafal, Takahiro Hamada, Hiroshi Koga, Daisuke Tsuruta, Hideyuki Saya, Marek Haftek, Takashi Hashimoto. 日本研究皮膚科学会第 40 回学術大会 (平成 27 年 12 月 11~13 日, 岡山)

学会発表

1. 橋本 隆. 第 22 回分子皮膚科学フォーラム (平成 27 年 4 月 17~18 日, 高知)
2. 金 哲雄, 古村南夫, 松本 満, 橋本 隆. 皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明. 第 114 回日本皮膚科学会総会 (平成 27 年 5 月 29 日~5 月 31 日, 神奈川)
3. 橋本隆. 上原記念生命科学財団 創立 30 周年記念講演会 (平成 27 年 6 月 12 日, 東京)
4. 沼田早苗, Teye Kwesi, Krol Rafal, 濱田尚宏, 松田光弘, 須賀康, 橋本隆. Peeling skin disease における CDSN 遺伝子を含めた 6 遺伝子のホモ接合性欠失の同定. 第 39 回日本遺伝カウセリング学会学術集会 (平成 27 年 6 月 26~28 日, 千葉)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
橋本 隆, 迫田英敏, 小宮大輔: 就寝中掻き篋り防止グローブ 「サークルガード」特許第 5853278 号 (登録日: 平成 27 年 12 月 18 日)
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。