様式Ａ（８）

（厚生労働科学研究費 ~~厚生労働行政推進調査事業費~~）補助金研究報告書

令和７年　5月　16日

国立保健医療科学院長　殿

（研究代表者）

所属機関名	大阪公立大学
部署・職名	大学院医学研究科・特任教授
氏名	橋本 隆
自宅住所	〒830-0046 福岡県久留米市原古賀町 25-4-1303

交付決定日及び文書番号：令和６年　６月　６日　科学院発　0606 第　　58 号

補助事業名　　：令和６年度（厚生労働科学研究費 ~~厚生労働行政推進調査事業費~~）補助金

（難治性疾患政策研究事業）

研究課題名　（課題番号）：皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究　（　23FC1036　）

研究実施期間　　：令和６年４月１日から令和７年３月３１日まで

（　３　）年計画の（　２　）年目

国庫補助金精算所要額　：金　　23,000,000 円也（※当該研究課題に係る総額を記載すること）

（うち間接経費　5,307,000 円）

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程（平成１０年４月９日厚生省告示第１３０号）第１６条第２項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

１．研究概要の説明

（１）研究者別の概要

所属機関・部署・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	直接経費の実支出額（円）	間接経費（円）
大阪公立大学大学院医学研究科特任教授	橋本 隆	【分担した研究項目】 研究の総括、事務局として研究分担者と連絡、班会議の開催、ホームページの維持 【研究成果の概要】 本研究班の全研究の総括を行った。事務局としての研究分担者と連絡し、令和６年１１月５日第１回総会（班会議)、令和７年３月７日第２回総会（関西限定)、令和６年10月７日３班（橋本班、西小森班、森尾班）合同Web会議を開催した。また、一年を通して、ホームページの改訂を進めた。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	10,993,000円	5,307,000円
大阪医科薬科大学・医学部・教授	森脇真一	【分担した研究項目】 コケイン症候群 【研究成果の概要】 CS診断センター、CSレジストリーシステムの維持、CS重症度スコアの改訂、患者家族のためのCS手引書作成	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	600,000円	0円
岐阜大学大学院医学系研究科・教授	岩田浩明	【分担した研究項目】 家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病 【研究成果の概要】 ダリエ病の診療ガイドラインについて、システマティックレビューのやり直しとクリニカルクエスチョンの選定および推奨度決定のためのアンケートを実施した	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	950,000円	0円
日本大学医学部・准教授	葉山惟大	【分担した研究項目】 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症 【研究成果の概要】 化膿性汗腺炎患者の生活習慣（入浴、食事）について調査を行い、解析を実施した。壊疽性膿皮症患者の重症度については後方視的に評価を行い、有効な指標となり得るかを解析した。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	950,000円	0円
兵庫医科大学医学部・主任教授	金澤 伸雄	【分担した研究項目】 自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群、	令和６年４月１日～令和７	950,000円	0円

		スイート病、顆粒状 C3 皮膚症)。 以下の疾患は「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究班」と連携（中條・西村症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群、シュニッツラー症候群） 【研究成果の概要】 スイート病に関連し、厚労西小森班と連携して VEXAS 症候群の診断基準・重症度分類案の改訂を行い、AMED 桐野班と連携して症例のレジストリを進めた。シュニッツラー症候群について、厚労西小森班、AMED 神戸班と連携し、診断基準・重症度分類案を策定し日本リウマチ学会の承認を得た。顆粒状 C3 皮膚症についても症例・検体集積を進め、遺伝子･蛋白質の解析を進めた。厚労西小森班と連携し、中條･西村症候群と PAPA 症候群について、MINDs に基づき Delphi 法による診療ガイドラインとフローチャートの作成を進めた。	年 3 月 31 日まで		
東北医科薬科大学医学部・ 教授	川上民裕	【分担した研究項目】 穿孔性皮膚症群４疾患（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）。スタージ・ウェーバー症候群は「稀少てんかんに関する調査研究班」と連携。 【研究成果の概要】 穿孔性皮膚症群４疾患（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）について、各種の臨床研究を進めた。また、スタージ・ウェーバー症候群については遺伝子診断の支援を進めた。しかし、川上民裕先生の研究分担者の辞退により、令和 6 年 11 月で、研究を中断した。	令和 6 年 4 月 1 日～令和 6 年 11 月 19 日まで	0 円	0 円

筑波大学医学医療系・教授	乃村俊史	【分担した研究項目】 掌蹠角化症 【研究成果の概要】 掌蹠角化症の患者会ホームページの立ち上げ。指定難病の疾病追加申請。REDCap システムを用いたレジストリの構築中。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	950,000 円	0 円
大阪公立大学大学院医学研究科・教授	鶴田大輔	【分担した研究項目】 ゴーリン症候群 カウデン症候群 【研究成果の概要】 研究班で定めた診断基準と重症度分類（案）の有用性検討の為に実施した二次アンケート調査を EDC システム「REDCap」を用いてデータモニタリング的観点から改修した。また、並行して来年度に調査を実施する為の研究計画書を作成する。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	850,000 円	0 円
弘前大学大学院医学研究科・教授	赤坂英二郎	【分担した研究項目】 疣贅状表皮発育異常症 【研究成果の概要】 疣贅状表皮発育異常症診療の手引きの概要と CQ を作成した。全国疫学調査（二次調査）に向けて準備を行った。疣贅状表皮発育異常症と診断された３例につき遺伝学的検査を行ったが、病的変異は同定されなかった。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	950,000 円	0 円
大阪公立大学大学院医学研究科・教授	新谷 歩	【分担した研究項目】 生物統計学、疫学、データ管理・解析、統計研究担当 【研究成果の概要】 本研究班で対象としている疾患のデータ収集のため、EDC「REDCap」を使用したデータ収集画面を作成。「コケイン症候群、ゴーリン症候群、カウデン症候群」の二次アンケート調査画面については、画面構築を終えた。「家族性慢性良性天疱瘡」の素案、「掌蹠角化症」および症例共通の一次調査画面の素案を作成。	令和６年４月１日～令和７年３月31日まで	500,000 円	0 円

（２）研究実施日程

研究代表者　橋本　隆

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・本研究班の総括	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
・研究分担者、厚生労働省との連絡	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
・各種書類の作成	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
・ホームページの改訂等の維持管理	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
・班会議開催の準備と連絡							→	→				
・３班合同会議出席（令和6年10月7日）							→					
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				
・班会議（関西地区限定）出席（令和7年3月7日）												→

研究分担者　森脇　真一

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・CS,診断センター維持、CSレジストリー登録とCS診療GL策定公開			→	→	→	→	→	→	→	→	→	
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				

研究分担者　岩田　浩明

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・家族性慢性良性天疱瘡・ダリエ病の診療ガイドラインの作成	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				

研究分担者　葉山　惟大

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・化膿性汗腺炎患者の生活習慣の調査												
・壊疽性膿皮症の重症度分類の検討												
・班会議開催の準備と連絡												
・班会議出席（令和6年11月5日）												

研究分担者　金澤　伸雄

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・VEXAS症候群の診断基準・重症度分類案改訂（厚労西小森班と連携）												
・VEXAS症候群の症例のレジストリ構築（AMED桐野班と連携）												
・シュニッツラー症候群の診断基準・重症度分類案作成・学会承認取得（厚労西小森班・AMED神戸班と連携）												
・顆粒状C3皮膚症の症例・検体集積、遺伝子・蛋白質解析												
・中條・西村症候群とPAPA症候群の診療ガイドライン・診療フローチャート作成（厚労西小森班と連携）												
・３班合同会議出席（令和6年10月7日）												
・班会議出席（令和6年11月5日）												
・関西支部会議出席（令和7年3月7日）												

研究分担者　川上　民裕

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・穿孔性皮膚症の研究と統計処理	→	→	→	→	→	→	→					
・スタージ・ウェーバー症候群の研究と井上班との調整	→	→	→	→	→	→	→					

研究分担者　乃村　俊史

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・指定難病申請						→	→					
・患者会の立ち上げ	→	→										
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				

研究分担者　鶴田　大輔

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・二次アンケート調査をEDCシステム「REDCap」を用いてデータモニタリング												→
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				

研究分担者　赤坂　英二郎

研究実施内容	実施日程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・疣贅上表皮発育異常症の遺伝子診断												→
・診療診療の手引きの作成	→	→	→	→	→	→	→					→
・全国疫学調査（二次調査）の準備							→	→	→	→	→	→
・班会議出席（令和6年11月5日）								→				

研究分担者　新谷　歩

研究実施内容	実　施　日　程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・本研究班での対象疾患についての画面の作成	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
・班会議出席 （令和6年11月5日）								→				

（３）．研究成果の説明

研究の目的：

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ることも考慮する。

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も進める。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も進める。

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・痤瘡（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)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タージ・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 6 年度の本研究班（橋本班）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からの質問に返答し、医療情報提供することなどで厚生労働省政策に貢献する。また、本研究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、AMED 研究費に採択されたシュニッツラー症候群について、画期的新規治療法の医師主導試験を進める。

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、シュニッツラー症候群、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、ダリエ病、壊疽性膿皮症、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、さらに研究班間の連携を高め、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。

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 6 年度中に、2 回の橋本班の班会議/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 6 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 6 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（HHD）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、ダリエ病について、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、各種の新規治療法の有効性を検討し、新規薬物療法の候補について、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。

化膿性汗腺炎（HS）の研究の目的は、さらに詳細な疫学調査を継続することである。特に、新たに本邦で承認された 2 つの治療法について詳細に検討する。また、昨年度から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（PG）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）については、昨年度に引き続き、全国疫学調査を継続し、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ヌ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、多施設医師主導治験を進める。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も進め、指定難病の疾病追加を申請する。顆粒状 C3 皮膚症については、引き続き、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。

また、各種の自己炎症性疾患について橋本班と「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」の連携を高めるため、西小森班、橋本班、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」の 3 班合同班会議を行う。

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、昨年度に立ち上げた掌蹠角化症患者会を援助し、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 6 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。また、疣贅状表皮発育異常症の研究について、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と橋本班の連携を強めるため、橋本班、森尾班、「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」の 3 班合同班会議を行う。

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。

研究結果の概要：

令和６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、厚生労働省の担当者・医療関係者・各疾患の患者会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、必要な作業を行った。

シュニッツラー症候群、コケイン症候群、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、日本リウマチ学会、関連小児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継続して行った。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。REDCap システムについては、さらに、橋本班で研究する全疾患に応用できるように、必要な基本的な作業を進めた。同時に、本年度の１年間に本研究班の施設で各種の診断検査を行い、その際に渉猟した生体資料を用いてレポジトリを拡充した。

また、指定難病の疾病追加の申請のため、シュニッツラー症候群、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症、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、詳細な疫学研究・診療ガイドラインの更改の作業をすすめ、最終的に、シュニッツラー症候群、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症の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、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、神戸直智先生の研究班と AMED と本研究班（橋本班）で連携して、多施設医師主導治験を継続中である。さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、掌蹠角化症などについて、臨床的研究から、新しい治療法について検討した。今後、可能な疾患については、AMED 研究費に応募する予定である。

令和 6 年 11 月 5 日に、例年のように、橋本班の全体の班会議/総会をオンラインで開催した。また、令和 7 年 3 月 7 日に、2 回目の関西地区に限定した橋本班の班会議/総会を、金澤伸雄先生のお世話で、兵庫医科大学会議室の現地で行った。

さらに、他の研究班と密に連携して詳細な研究を進めるため、令和 6 年 10 月 7 日に、金澤伸雄先生のお世話で、本研究班（橋本班）、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」の３研究班の合同班会議を行った。

この一年間を通じて、橋本班のホームページの掲載と改定を継続した。また、各疾患の確定診断のため、主に遺伝子診断検査の支援を進めた。さらに、コケイン症候群、掌蹠角化症などの患者会のサポートも継続した。この間、医療統計学専門家である新谷歩先生の指導のもと、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、令和 6 年度も、厚生労働省担当者・医療関係者・患者会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した。また、令和 6 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、昨年度に家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインを公開したことに引き続いて、ダリエ病についても、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン策定を終了し、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、診療ガイドラインの公開の遅れのため、令和 6 年度は申請しなかった。この間、いろいろな臨床研究を進め、最新の治療法の候補を検討した。有望な治療法について、医師指導臨床治験のための AMED 研究費を申請を予定している。また、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病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、化膿性汗腺炎について、さらに詳細な疫学調査を継続した。また、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを改定し、追加の疫学調査の結果も用いて、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継続した。さらに、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、REDCap システムを用いたレジストリ構築の準備を行った。AMED 研究費が採択された「シュニッツラー症候群のカナキヌマブ新規治療」については、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、有望な結果を得たため、全担当者によるオンライン会議を行い、早期の承認のための検討を行った。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 皮膚症に関しては、全国の施設から、研究代表者の橋本隆に多くの患者が紹介された。これらの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、研究協力者の井上徳光先生による顆粒状 C3 皮膚症の疾患概念確立と補体活性化機序解明のための研究に供した。

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、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生が、「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、診断基準・重症度分類の改正と診療ガイドラインの改定のため、必要な作業を進めた。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、令和 6 年 10 月 7 日に、研究分担者の金澤伸雄先生のお世話で、橋本班、西小森班と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」の 3 研究班の合同班会議を行った。

穿孔性皮膚症ついては、研究分担者の川上民裕が、疫学調査、診療ガイドラインの改定、発症機序の解明のための臨床研究を継続した。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。しかしながら、川上先生の都合により、令和 6 年 11 月に研究分担者を辞退されたため、いったん、穿孔性皮膚症とスタージ・ウェーバー症候群の研究は中断を余儀なくされた。その後の川上先生と事務局の相談で、来年の令和 7 年度も、須賀康先生が新たな研究代表者、川上先生が研究協力者となり、穿孔性皮膚症の研究を継続することが決定した。スタージ・ウェーバー症候群の主たる研究班との連携は、両方の研究班に所属した川上先生の辞退により、中止とした。

掌蹠角化症に関しては、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の申請を行った。現在、採否の結果待ちである。また、研究分担者の乃村先生と研究代表者の橋本の指導で、掌蹠角化症患者が設立した掌蹠角化症患者会については、開設したホームページも用いて、会員の募集と掌蹠角化症のプロパガンダを進めている。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、さらに疫学調査を進めるとともに、完成した

REDCap システムのプラットフォームを用いてレジストリ作成を進めた。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る予定である。
　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、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、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、令和 6 年 10 月 7 日に、橋本班・西小森班・森尾班の 3 研究班の合同班会議を行い、疣贅状表皮増殖異常症の今後の進め方について相談をした。
　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、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、多く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。

以下に、本年度の本研究班の事業で、特筆すべき人事面の出来事、新しい企画やプロジェクト、新規の対象疾患について述べる。

人事面の出来事としては、令和 6 年度は、担当研究分担者の川上民裕先生のご都合による、研究分担者のご辞退により、穿孔性皮膚症とスタージ・ウェーバー症候群の研究が 11 月で中断することになった。しかし、その後の相談で、研究分担者を、川上先生から須賀康先生に引き継いで、穿孔性皮膚症の研究を来年度も継続することになった。

特筆すべき新しい企画やプロジェクトの一番目は、令和 6 年度は、橋本班が関連する班会議/総会を計 3 回行ったことである。令和 6 年 11 月 5 日に、橋本班の全体の班会議/総会を例年のようにオンラインで開催した。また、令和 7 年 3 月 7 日に、関西地区に限定した 2 回目の橋本班の班会議/総会を、金澤伸雄先生のお世話で、兵庫医科大学会議室で、現地開催として行った。さらに、令和 6 年 10 月 7 日に、本研究班（橋本班）の画期的プロジェクトとして、金澤伸雄先生のお世話で、3 班合同班会議をオンライン会議として行った。「自己炎症性疾患の研究（西小森班）」、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」、橋本班の 3 班における、各種の自己炎症性疾患と疣贅状表皮発育異常症の研究の連携を高めるため、詳細で高度な検討と相談を行った。橋本班・西小森班・橋本班の 3 班合同班会議は今後も定期的に行う予定である。
また、2 年前に AMED 研究費を獲得した「シュニッツラー症候群におけるカナキヌマブ治療」について、神戸直智先生、金澤伸雄先生が中心となって、神戸先生の研究班、AMED と橋本班が連携して、医師主導試験を進めた。最終的に、全担当者によるオンライン会議を行い、本治療法の実現のための今後の方針を検討した。
さらに、橋本班が担当する全疾患について REDCap システムを用いたレジストリ構築を進めるため、多くの担当者が必要な作業を進めたことも特筆すべき成果であった。
最後に、来年度（令和 7 年度）からの、本研究班の研究分担者ならびに研究疾患項目の変更について述べる。
上記のように、穿孔性皮膚症は、研究分担者を川上民裕先生から須賀康先生に交代して来年度からも研究を続ける。川上先生は研究協力者として、研究に引き続き参加する。スタージ・ウェーバー症候群は、専門家の川上先生が研究代表者を辞退されたため、本研究班の研究対象からは削除した。

令和７年度は、シュニッツラー症候群の診療ガイドライン更改と医師主導試験の継続などのため、シュニッツラー症候群を、現在の研究分担者の金澤伸雄先生の研究対象から外して、新たに、神戸直智先生を研究分担者として研究を続ける。さらに、橋本班の新たな本研究班の研究対象疾患群として、遺伝関連性の重症ざ瘡関連疾患群の４疾患（集簇性ざ瘡、頭部乳頭上皮膚炎、禿髪性毛包炎、膿瘍性穿掘性頭部毛包炎）ついて、大日輝記先生を新しい研究分担者として、研究を開始する。
シュニッツラー症候群が、金澤伸雄先生の研究対象疾患群から神戸直智先生の対象疾患に移動したため、金澤伸雄先生が新たに限局性皮膚アミロイドーシスについても研究を開始する。また、赤坂英二郎先生も、疣贅状表皮発育異常症に加えて、腸性肢端皮膚炎・低亜鉛母乳について研究を開始する。その結果、令和７年度は、本研究班(橋本班)において、研究分担者が９名から 11 名に、研究疾患が８疾患群（23 疾患）から 10 疾患群（28 疾患）に増加する予定である。

研究の実施経過：
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」の欄に記載した内容に沿って令和６年度に施行した、各種の研究に関する実施経過を以下に述べる。

基本的に、１年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者会関係者への医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者などからの診断・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した。また、コケイン症候群、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った。さらに、多くの疾患について、より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・拡充した。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、レポジトリを拡充した。また、医療統計学専門家である新谷歩先生の指導のもと、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。
また、これまで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、穿孔性皮膚症などに加えて、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った。令和６年度は、シュニッツラー症候群、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症掌蹠角化症について、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在、採否の決定待ちである。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その実施経過は異なるので、以下に、個々の疾患について、その実施経過を詳細に記載する。

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・患者会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った。また、ＣＳの細胞学的解析・遺伝子解析による確定診断を行う XP・CS 診断センターを維持し、CS 患者会の援助も継続した。また、日本皮膚科学会や小児科関係学会などの関連学科と相談して、診療ガイドラインの公開のための作業を進めた。さらに、REDCap システムによるレジストリ構築を継続した。
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行った。また、前年度に終了した家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインに引き続き、ダリエ病の診療ガイドライン作成を完了し、

近日中に日本皮膚科学会雑誌に掲載予定である。さらに、REDCap システムのレジストリ作成を継続した。

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、近年、2 種類の生物学的製剤による治療が保険収載された。この新規治療の患者への投与を円滑にするため、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在結果待ちの状態である。　また、壊疽性膿皮症については、指定難病の疾病追加の申請を目指して、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、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在結果待ちの状態である。

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た。また、AMED 科研費に採択された「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」については、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し、現在最終の段階に進んでいる。顆粒状 C3 皮膚症については、全国の施設から、大阪公立大学に診断のための依頼があり、その際、多くの生体試料を渉猟した。その収集した多くの生体試料を利用して、顆粒状 C3 皮膚症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、各種の補体活性化の研究を進めた。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（西小森班）」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・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を進めた。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継続した。画期的な事業として、自己炎症性疾患の共同研究のため、私どもの橋本班、西小森班と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と、3 研究班の合同班会議を行った。

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とおよび診療ガイドラインの改定を進めた。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た。しかし、これらの疾患の担当の川上民裕先生の研究分担者の辞退により、令和 6 年 11 月で、一旦、本研究を中止した。その後の川上先生との相談で、令和 7 年度から、須賀康先生を新たな研究分担者として、4 種の穿孔性皮膚症の臨床研究を継続することとなった。スタージ・ウェーバー症候群の研究は継続しないこととした。

掌蹠角化症については、疫学調査を継続するとともに、各種遺伝子検査による最終診断確定の支援を行った。また、再度、指定難病の疾病追加の申請を行って、現在結果待ちである。さらに、昨年度、掌蹠角化症患者さんを支援して設立した掌蹠角化症患者会について、ホームページの更改や本疾患のプロパガンダなどについて支援を行った。

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拡充した。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た。

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を進めた。また、８つの遺伝子について、遺伝子変異検索による確定診断作業を継続した。さらに、令和 6 年度の特筆すべき成果として、疣贅状表皮増殖異常症のさらに詳細な検討のため、私ども橋本班、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」および西小森班と、3 研究班の合同班会議を行った。

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た。また、本研究班で行った多くの研究の結果を、統計研究は医療統計専門家である新谷歩先生の指導のもと、詳細に統計的解析を施行し、成果を学会発表および和文・英文論文として公開した。

研究成果の刊行に関する一覧表：
　別添５のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：
　該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：
　令和６年度に、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、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。これらの臨床研究によって得られた成果の今後の活用・提供について以下に総括する。
　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・患者会関係者からの遺伝子診断は治療法に関する対応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。これらの成果や経験を、今後さらに高度な厚生労働省政策の貢献に活用する。さらに、現在、指定難病の疾病追加を申請して、採択結果待ちの４疾患（シュニッツラー症候群、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症）についても、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。

２．厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙　（別添１のとおり）

３．厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次　（別添２のとおり）

４．厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書　（別添３のとおり）

５．厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書　（別添４のとおり）

６．研究成果の刊行に関する一覧表　（別添５のとおり）

７．研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
　「該当なし」

８．健康危険情報
　「該当なし」

９．厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告　（参考：別添６）