

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08275

研究課題名(和文) 各種自己免疫性水疱症における免疫グロブリンクラススイッチ過程の追跡と病原性の研究

研究課題名(英文) The study of process and pathogenesis of immunoglobulin class switch in various autoimmune bullous diseases

研究代表者

橋本 隆 (Hashimoto, Takashi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：20129597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：まず、IgG/IgA天疱瘡と線状IgA/IgG水疱性皮膚症血清中のIgGとIgA抗体の共存、水疱性類天疱瘡血清中のIgE抗体の存在を確認した。抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGとIgA抗体のBP180 C末端部への反応性を詳細に検討するため、BP180 C末端部を3分割する小型のリコンビナント蛋白を作成し、それらを用いた免疫ブロット法で、患者血清のIgGとIgA抗体が同一のリコンビナント蛋白と反応していることを見出した。さらに、この結果を、IgG1-IgG4、IgA1、IgA2の6種の免疫グロブリンサブクラス特異的抗体を用いた上記リコンビナント蛋白のブロット法で確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果から、まず、いまだにその疾患概念が確立されていないIgA/IgG天疱瘡および線状IgA/IgG水疱性皮膚症の存在が証明され、水疱性類天疱瘡におけるIgE抗体の存在も確認された。また、抗BP180型粘膜類天疱瘡血清中のIgGおよびIgAの抗BP180自己抗体は同一のB細胞からクラススイッチリコンビネーション(CSR)によって産生されたことが示唆された。本研究によって自己免疫性疾患におけるCSRの役割が明らかにされたことは、自己免疫疾患の新しい研究につながる。また、今回の研究結果をふまえて、今後、新しい自己免疫性水疱症の分類を提案する予定である。

研究成果の概要(英文)：We first confirmed the concurrence of IgG and IgA antibodies in the sera of both IgG/IgA pemphigus (intercellular IgG/IgA dermatosis) and linear IgA/IgG bullous dermatosis, and the presence of IgE antibodies in the sera of bullous pemphigoid. In order to examine further the reactivity of IgG and IgA antibodies in anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid with BP180 C-terminal domain, we prepared 3 short recombinant proteins (RPs) of BP180 C-terminal domain, and found that IgG and IgA antibodies in the patient sera reacted with the same RP by immunoblotting. This finding was further confirmed by the immunoblotting of the same RPs for IgG1-IgG4, IgA1 and IgA2 immunoglobulin subclasses. These results indicate that the IgG and IgA antibodies were produced by the plasma cells, which were originated from the same B cells and differentiated by class switch recombination mechanism.

研究分野：医学

キーワード：自己免疫疾患 自己免疫性水疱症 自己抗体 免疫グロブリンクラススイッチ

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性水疱症は多彩な皮膚抗原に対する自己抗体によって皮膚が障害され水疱を形成する一連の皮膚疾患であり、現在、多数の病型が知られている（表1）。天疱瘡群では表皮細胞間接着の障害を、類天疱瘡群では表皮真皮間接着の障害を生ずる。多くの自己免疫性水疱症はIgG自己抗体を示すが、一部はIgA自己抗体を示す（表1）。

その他に、IgGとIgAの抗表皮基底膜部抗体を同時に示す疾患として線状IgA/IgG水疱性皮膚症（linear IgA/IgG bullous dermatosis (LAGBD)）（文献1）、IgGとIgAの抗表皮細胞膜抗体を同時に示す疾患としてIgG/IgA天疱瘡（intercellular IgG/IgA dermatosis (IGAD)）（文献2）があり、そして抗BP180型粘膜類天疱瘡もIgGとIgAの抗表皮基底膜部抗体を同時に示す（文献3, 4）（表1）。また、近年、水疱性類天疱瘡において、IgG抗体に加えて、IgE抗体が出現することが示されている（文献5）（表1）。

しかしながら、通常のIgG型天疱瘡やIgG型水疱性類天疱瘡でもIgA抗体が出現するという報告もあり、現在、IgG/IgA天疱瘡と線状IgA/IgG水疱性皮膚症の疾患概念は確立していない。また、これらの疾患におけるIgGとIgA抗体の病原性の有無および抗原エピトープの相違も研究されていない。また、水疱性類天疱瘡におけるIgE自己抗体の病因的意義も解明されていない。

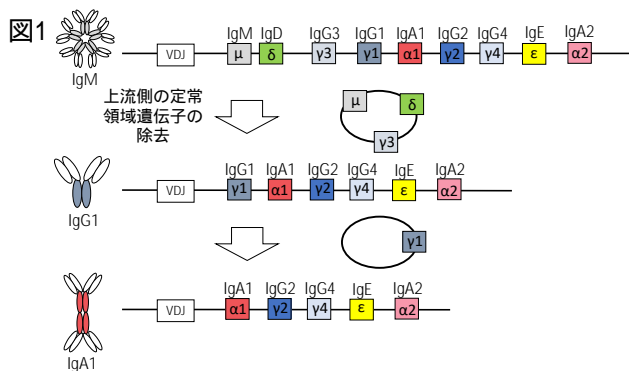
異種クラスの抗体は、クラススイッチリコンビネーション（CSR）を経て発現する。図1の upper 段に抗体遺伝子座の模式図を示す。クラススイッチは上流側の定常領域遺伝子が除去されることで進行する（図1下段、代表として、IgMからIgG1と、IgG1からIgA1へのクラススイッチを示す）。これは、クラススイッチが上流から下流へ不可逆的に進行することを意味し、これを用いてCSR過程を追跡できる。しかし、定常領域遺伝子はクラス毎にまとまって存在していないため、CSR追跡のためには自己抗体のサブクラスを明らかにしなければならない。

以上から、本研究の背景は、以下の問いのようにまとめることができる。
すなわち、（1）各種自己免疫性水疱症においてIgGとIgAの抗体はどの程度共存するか、
（2）IgG、IgA抗体産生B細胞は同一起源のB細胞からクラススイッチによって生じるか、
（3）IgGとIgAの病原性の相違はあるか、（4）水疱性類天疱瘡ではIgE抗体はどの程度存在するか、（5）IgE自己抗体産生B細胞は同一起源のIgG産生B細胞からのクラススイッチで生じるか、（6）水疱性類天疱瘡におけるIgE自己抗体は病原性を有するか。

（表1）各種自己免疫性水疱症における抗体クラスと標的抗原

抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫水疱症			抗表皮基底膜部抗体を示す自己免疫水疱症		
病名	抗体クラス	標的抗原	病名	抗体クラス	標的抗原
尋常性天疱瘡	IgG (IgA, IgE)	Dsg3	水疱性類天疱瘡	IgG (IgA), IgE	BP180, BP230
胎膜胞位型胎膜皮膚症	IgG (IgA, IgE)	Dsg3, Dsg1	紅斑性類天疱瘡	IgG (IgA)	BP180, BP230
増殖性天疱瘡	IgG (IgA, IgE)	Dsg3, Dsg1, Dsc1-3	線状IgA/IgG水疱症 (LAGBD)	IgG, IgA	未確定
増殖性天疱瘡	IgG	Dsg1	粘膜類天疱瘡 (MMP)		
紅斑性天疱瘡	IgG (IgA)	Dsg1	抗BP180型MMP	IgG, IgA	BP180
増殖性天疱瘡	IgG (IgA)	Dsg1, Dsg3, Dsc1-3	抗ラミニン332型MMP	IgG	ラミニン332
			線状MMP	IgG, IgA	イインテグリン, LAD1
腫瘍随伴性天疱瘡	IgG (IgA)	デスモブラキン1/11, BP180, BP230, エンボブラキン, ペリプラキリン, プレクテン, エピブラキン, A2ML-1, Dsg3, Dsg1, Dsc1-3	線状IgA水疱症 (LAD)	IgA	97/120kDa LAD1
			lamina lucida型	IgA	VII型コラーゲン, ラミニン 1
			sub-lamina densa型	IgG (IgA)	VII型コラーゲン
薬物誘発性天疱瘡	IgG (IgA)	Dsg1, 未確定	後天性表皮水疱症	IgG (IgA)	VII型コラーゲン
IgG/IgA天疱瘡 (IGAD)	IgG, IgA	未確定	抗ラミニン-1型天疱瘡	IgG (IgA)	ラミニン 1(p200)
IgA天疱瘡 (IAD)	IgA	デスモコリン1 (Dsc1)	Duhring腫瘍状皮膚炎	IgA	表皮トランスグルタミナーゼ
SPD型 IEN型	IgA	未確定			

(), まれに報告される抗体クラスを示す
IGAD, intercellular IgG/IgA dermatosis;
IAD, intercellular IgA dermatosis



2. 研究の目的

本研究では、上記の背景に述べた問いに答える目的で、各種の免疫学的・生化学的、分子生物学的研究を施行する。その結果から、線状IgA/IgG水疱性皮膚症とIgG/IgA天疱瘡の疾患概念が確立されること、抗BP180型粘膜類天疱瘡におけるIgGとIgA抗表皮基底膜部抗体の性質が解明されること、これらの疾患におけるIgGとIgA抗体の病原性の相違が解明されること、水疱性類天疱瘡におけるIgE抗体の病因的意義が明らかとなることが期待される。

自己免疫性水疱症を含めた各種自己免疫疾患の自己抗体の多くはIgG抗体であり、IgAやIgE抗体の解析は少ない。また、異種クラスの自己抗体を同時に産生する疾患の解析はほとんどされていない。本研究の次の目的は、各種自己免疫性水疱症のうち、IgGとIgA抗体を同時示す疾患およびIgE抗体を併発する疾患において、IgAおよびIgE抗体の産生を、B細胞におけるクラススイッチリコンビネーション（CSR）メカニズムの観点から解析することである。さらに、これらの抗体の病原性を検討し、新しい自己免疫性水疱症の分類を提案することもできる。

また、IgG、IgA、IgEの異種の抗体の病原性を明らかにすることは、新規の自己免疫疾患の病態の発見、新しい治療法の確立につながる可能性があり、臨床的インパクトが大きい。IgG/IgA天疱瘡と線状IgA/IgG水疱性皮膚症の疾患概念を確立することは、最新の自己免疫性水疱症の分類を作成し、的確な治療を行うことの基盤となる。

3. 研究の方法

(1) 蛍光抗体法

IgG/IgA天疱瘡と線状IgA/IgG水疱性皮膚症におけるIgGとIgA抗体の存在を、正常ヒト皮膚およびサル食道を用いた蛍光抗体間接法および生検皮膚を用いた蛍光抗体直接法で確認する。同時に、抗BP180型粘膜類天疱瘡におけるIgGとIgA抗体の存在を、1M食塩水剥離ヒト皮膚を用いた蛍光抗体間接法で確認する。また、水疱性類天疱瘡におけるIgE抗体の存在を各種蛍光抗体法で確認する。

(2) 通常の免疫プロット法・ELISA法

IgG/IgA天疱瘡、線状IgA/IgG水疱性皮膚症と抗BP180型粘膜類天疱瘡におけるIgGとIgA抗体と、水疱性類天疱瘡におけるIgGとIgE抗体の自己抗原を、ヒト表皮抽出液および各種皮膚基底膜部蛋白の免疫プロット法で確認する。さらに、デスマグレイン1(Dsg1)、Dsg3、デスマコリン1-3(Dsc1-3)、BP180、BP230、VII型コラーゲンのELISA法で確認する。

(3) 各種の生化学的手法による皮膚自己抗原上のエピトープの解析

IgGとIgA抗体産生B細胞が同じ抗原結合性を有するIgMあるいはIgG産生B細胞からクラススイッチリコンビネーションが生じたかどうかを確認するため、各自己抗原のさまざまなリコンビナント蛋白および合成ペプチド、蛋白分解酵素分解リコンビナント蛋白を用いた免疫プロット法を施行し、IgGとIgA抗体が同じエピトープを認識するかどうか解析する。

(4) 蛍光抗体法、免疫プロット法、ELISA法によるIgGとIgAのサブクラスの免疫プロット法による検討

IgGとIgA抗体が併存する各種疾患におけるIgGとIgAクラスの抗体のクラススイッチ過程を追跡するために、IgG1-IgG4、IgA1、IgA2の6種の免疫グロブリンサブクラス特異的抗体を用いて、各種の蛍光抗体間接法、免疫プロット法、ELISA法を施行する。

(5) 新しい網羅的自己免疫性水疱症分類の提案

以上の実験の結果をまとめ、新しい自己免疫性水疱症、特に、IgA/IgG天疱瘡および線状IgA/IgG水疱性皮膚症の疾患概念を確立し、新しい自己免疫性水疱症の分類を提案する。

4. 研究成果

(1) 蛍光抗体法

本研究期間中に大阪市立大学および久留米大学皮膚科にて渉猟した各種の希少な自己免疫性水疱症血清について、IgG、IgA、IgE抗体について、各種蛍光抗体法を施行した。その結果、多くのIgG/IgA天疱瘡、線状IgA/IgG水疱性皮膚症、抗BP180型粘膜類天疱瘡患者においてIgGとIgAの抗皮膚基底膜部抗体が共存することを確認した。また、一部の水疱性類天疱瘡においてIgE抗皮膚基底膜部抗体の存在を確認した。

(2) 通常の免疫プロット法・ELISA法

上記のように、本研究期間中に渉猟したIgG/IgA天疱瘡、線状IgA/IgG水疱性皮膚症と抗BP180型粘膜類天疱瘡におけるIgGとIgA抗体の自己抗原、および水疱性類天疱瘡におけるIgGとIgE抗体の自己抗原を各種免疫プロット法で検討した。

その結果、IgG/IgA天疱瘡、線状IgA/IgG水疱性皮膚症においては、IgGとIgA抗体の抗原性は多様であることが判明した。また、各種の免疫プロット法では水疱性類天疱瘡のIgE抗体の反応は見られなかった。これは、おそらくIgE抗体はIgG抗体の300,000分の1の濃度しか血中に存在しないためと思われる。

これに対して、多くの抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGとIgA抗体はBP180 C末端部のリコンビナント蛋白に反応した(図2)。このため以下の実験では、抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGとIgA抗体のBP180 C末端部に対する反応性を詳細に検討することとした。

(3) 各種のリコンビナント蛋白の免疫プロット法による皮膚自己抗原上のエピトープの解析

抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGとIgA抗体のBP180 C末端部への反応性を詳細に検討するため、BP180 C末端部を3分割する小型のリコンビナント蛋白を作成することとした(図3,A)。この目的のため、BP180 C末端部リコンビナント蛋白のcDNAを鋳型として、PCRを行い、得られたcDNAをpGEX大腸菌発現ベクターに組み込み、リコンビナント蛋白を作成し、抗GST抗体を用いた免疫プロット法で発現を確認した(図3,B)。

これらの3種の小型リコンビナント蛋白を用いた免疫プロット法で、IgGおよびIgA抗体を有する抗BP180型粘膜類天疱瘡血清を検討し、全例で、それぞれの患者血清のIgGとIgA抗体が同一のリコンビナント蛋白と反応していることを見出した(図4)。

以上の結果から、抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGおよびIgA抗BP180自己抗体は同一のB細胞からクラススイッチによって生じたことが示唆された。

(4) 免疫プロット法によるIgGとIgAのサブクラスの免疫プロット法による検討

上記のBP180 C末端部を3分割した3種の小型のリコンビナント蛋白を用いた免疫プロット法で、抗BP180型粘膜類天疱瘡血清の反応を、IgG1-IgG4、IgA1、IgA2の6種の免疫グロブリンサブクラス特異的抗体を用いて検討した。その結果、抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGおよびIgA抗BP180自己抗体は同一のB細胞からクラススイッチによって生じたことが確認された。

(5) 新しい網羅的自己免疫性水疱症分類の提案

以上の実験の結果から、まず、いまだその概念が確立されていないIgA/IgG天疱瘡および線状IgA/IgG水疱性皮膚症の疾患概念が存在することが示唆された。また、抗BP180型粘膜類天疱瘡のIgGおよびIgA抗BP180自己抗体は同一のB細胞からクラススイッチによって生じたことが示唆された。今後、今回の研究結果をふまえて、新しい自己免疫性水疱症の分類を提案する予定である。

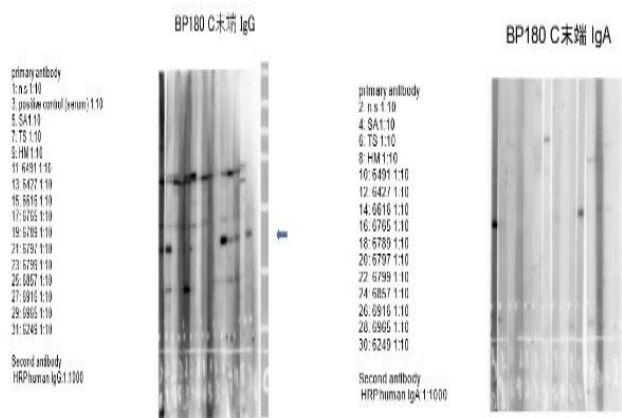


図2: BP180 C末端部リコンビナント蛋白の免疫プロット法結果 (IgG, IgA)
矢印: リコンビナント蛋白

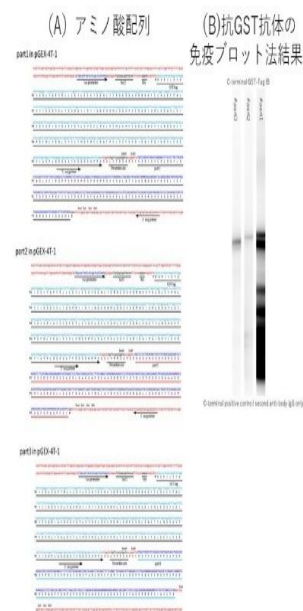


図3: 3種の分割したBP180 C末端部リコンビナント蛋白

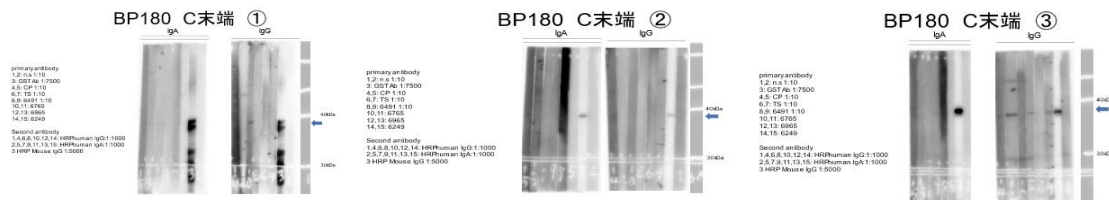


図4：3種の分割したBP180 C末端部リコンビナント蛋白
の患者血清のIgGとIgAの免疫ブロット法
矢印：リコンビナント蛋白

< 引用文献 >

(1) 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.* 2015 Sep-Oct;25(5):418-23. doi: 10.1684/ejd.2015.2555.PMID: 26069157

(2) Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, Inafuku K, Kotobuki Y, Jukic IL, Marinović B, Bruckner A, Tsuruta D, Kawakami T, Ishii N. Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti-Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis. *Front Immunol.* 2018 May 7;9:994. doi: 10.3389/fimmu.2018.00994. eCollection 2018.PMID: 29867971

(3) 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 the C-terminal domain of BP230, shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol.* 2016 Apr 1;26(2):155-63. doi: 10.1684/ejd.2015.2719.PMID: 27087683

(4) Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Apr;117(4):483-96. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.402. Epub 2013 Dec 20.PMID: 24556492

(5) Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2017 Jul;177(1):141-151. doi: 10.1111/bjd.15114. Epub 2017 Apr 12.PMID: 27716903

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Solimani F., Pollmann R., Ishii N., Eming R., Hashimoto T., Schmidt T., Hertl M.	4. 巻 33
2. 論文標題 Diagnosis of anti laminin 1 pemphigoid by immunoblot analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 735 ~ 741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.15170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Okahashi Kazunori, Oiso Naoki, Ishii Norito, Uchida Shusuke, Yanagihara Shigeto, Sano Akiko, Tohda Yuji, Hashimoto Takashi, Tsuruta Daisuke, Kawada Akira	4. 巻 46
2. 論文標題 Paraneoplastic pemphigus presenting lichen planus like lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e140 ~ e142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Togo S, Ozawa K, Fujii A, Tanii T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T, Tadokoro T, Isei T	4. 巻 99
2. 論文標題 Neutrophil-rich Variant of Persistent Bullous Grover's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 1282 ~ 1283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, Hashimoto T	4. 巻 29
2. 論文標題 Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 220 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokubu Hiraku, Takahashi Toshifumi, Tateishi Chiharu, Tsuruta Daisuke, Hashimoto Takashi, Tanaka Toshihiro, Fujimoto Noriki	4. 巻 46
2. 論文標題 Serological investigation of bullous scabies and review of the published work	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e324 ~ e325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto T., Nakahara H.	4. 巻 181
2. 論文標題 Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 9 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.17830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Curto Barredo Laia, Segura Sonia, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Mascar? Jos? M., Espinet Blanca, Besses Carles, Pujol Ramon M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Pemphigus like hypereosinophilic syndrome with FIP 1L1? PDGFRA fusion gene: A challenging and uncommon clinical presentation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 531 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Seo Seong Hoon, Kim Jong Hoon, Hashimoto Takashi, Ishii Norito, Kim Soo Chan	4. 巻 46
2. 論文標題 Pharyngeal obstruction due to hemorrhagic bullae in a patient with anti 180 type mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A BP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e375 ~ e376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aoki Yuki, Miyagawa Fumi, Miyashita Kazuya, Nishimura Yuki, Hashimoto Takashi, Asada Hideo	4. 巻 29
2. 論文標題 Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 552 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taki T., Takeichi T., Kono M., Sugiura K., Sugimura Y., Ishii N., Hashimoto T., Akiyama M.	4. 巻 182
2. 論文標題 A patient with bullous pemphigoid with mucosal involvement serologically positive for anti BP230 autoantibodies only	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 221 ~ 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18343	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yang A., Xuan R.R., Melbourne W., Hashimoto T., Uzun S., Daneshpazhoo M., Yamagami J., Di Zenzo G., Mascaro J.M., Mahmoudi H., Patsatsi A., Drenovska K., Vassileva S., Murrell D.F.	4. 巻 33
2. 論文標題 Inter rater reliability of the BIOCHIP indirect immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 2327 ~ 2333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.15817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ashida H, Hamada T, Hosokawa Y, Hashimoto T, Nishie W, Ishii N, Nakama T, Kanno T, Ikeda M	4. 巻 99
2. 論文標題 Refractory Pemphigoid with Autoantibodies to Both BP230 and Laminin gamma1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwakura Riyo, Oiso Naoki, Tateishi Chiharu, Suzuki Midori, Uchida Shusuke, Yanagihara Shigeto, Hashimoto Takashi, Tsuruta Daisuke, Kawada Akira	4. 巻 46
2. 論文標題 Pemphigus foliaceus progressing to bullous pemphigoid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e424-e426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto T., Kanazawa N., Inoue N.	4. 巻 181
2. 論文標題 Anticomplement therapy in bullous pemphigoid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 448 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Riera Monroig J., Iranzo P., Ishii N., Hashimoto T., Mascar? J.M.	4. 巻 182
2. 論文標題 Persistence of antienvoplakin and antiperiplakin antibodies in a patient with paraneoplastic pemphigus 20 years after remission	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 797 ~ 798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18534	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishikawa Takahiro, Munetsugu Takichi, Shinada Yui, Yonekura Yuiko, Fujimoto Norihiro, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Satoh Takahiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Inter cellular IgA dermatosis aggravated during pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 551 ~ 552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3620	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsui Yu, Makino Teruhiko, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Shimizu Tadamichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Detection of IgG antibodies to BP180 NC16a and C-terminal domains and LAD-1 in nivolumab-associated bullous pemphigoid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 554 ~ 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minakawa Satoko, Matsuzaki Yasushi, Hashimoto Takashi, Ishii Norito, Nishie Wataru, Kayaba Hiroyuki, Sawamura Daisuke	4. 巻 47
2. 論文標題 Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor associated anti laminin 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e25 ~ e26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyagawa Fumi, Arima Ai, Iwasa Kentaro, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Asada Hideo	4. 巻 29
2. 論文標題 Postpartum pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with blister formation resembling herpes gestationis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 669 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi M., Tsunoda T., Sato F., Yaguchi Y., Igarashi M., Izumi K., Nishie W., Ishii N., Okamura K., Suzuki T., Hashimoto T.	4. 巻 182
2. 論文標題 Clinical and immunological characterization of 14 cases of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor associated bullous pemphigoid: a single centre study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 806 ~ 807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomura Y, Noto M, Ishii N, Hashimoto T, Manabe M, Osada SI	4. 巻 47
2. 論文標題 Nodular formation in anti-laminin 1 pemphigoid.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e80 ~ e82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Schauer Franziska, Ishii Norito, Mockenhaupt Maja, Bruckner-Tuderman Leena, Hashimoto Takashi, Kiritsi Dimitra	4. 巻 10
2. 論文標題 Radiation-Associated Pemphigus Vulgaris in a Patient With Preceding Malignancy: Treatment With Rituximab as a Valuable Option	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 3116 ~ 3116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.03116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto Takashi, Teye Kwesi, Hashimoto Koji, Wozniak Katarzyna, Ueo Daisuke, Fujiwara Sakuhei, Inafuku Kazuhiro, Kotobuki Yoriyhisu, Jukic Ines Lakos, Marinovi? Branka, Bruckner Anna, Tsuruta Daisuke, Kawakami Tamihiro, Ishii Norito	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti-Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 994, 994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.00994	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto T., Tsuruta D.	4. 巻 179
2. 論文標題 Relationships between clinical data and autoantibodies in bullous pemphigoid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 820 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.16813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Takashi, Takahashi Hayato, Sakaguchi Shimon	4. 巻 142
2. 論文標題 Regulatory T-cell deficiency and autoimmune skin disease: Beyond the scurfy mouse and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1754 ~ 1756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.08.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagami Jun, Nakamura Yoshio, Nagao Keisuke, Funakoshi Takeru, Takahashi Hayato, Tanikawa Akiko, Hachiya Takahisa, Yamamoto Toshiyuki, Ishida-Yamamoto Akemi, Tanaka Toshihiro, Fujimoto Noriki, Nishigori Chikako, Yoshida Tetsuya, Ishii Norito, Hashimoto Takashi, Amagai Masayuki	4. 巻 138
2. 論文標題 Vancomycin Mediates IgA Autoreactivity in Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1473 ~ 1480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2017.12.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto T, Nakahara H	4. 巻
2. 論文標題 Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Takashi Hashimoto
2. 発表標題 Basic and clinical studies on autoimmune bullous diseases
3. 学会等名 第二回国際美容臨床皮膚科学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takashi Hashimoto
2 . 発表標題 Paraneoplastic pemphigus
3 . 学会等名 世界皮膚科学会 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Goletz, M.M. Holtsche, N. van Beek, T. Hashimoto, G. Di Zenzo, D. Zillikens, C. Prost-Squarcioni, A. Hovnanian, E. Schmidt
2 . 発表標題 Comparison of different diagnostic tools in Epidermolysis bullosa acquisita
3 . 学会等名 Annual Meeting for European Society of Dermatological Research (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 S. Emtenani; J.-G. Johns; A. Recke; J. Langenhan; L. Komorowski; C. Probst; J. E. Hundt; T. Hashimoto; D. Zillikens; E. Schmidt; R. J. Ludwig; C. M. Hammers
2 . 発表標題 Pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgA1 autoantibodies is Fc-dependent in IgA pemphigus
3 . 学会等名 Annual Meeting for European Society of Dermatological Research (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takashi Hashimoto
2 . 発表標題 AI in Dermatology
3 . 学会等名 Asia Derma 2019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Hashimoto
2. 発表標題 Latest complication and diagnostic methods for immunobullous diseases
3. 学会等名 Asia Derma 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Hashimoto
2. 発表標題 Current understanding of paraneoplastic pemphigus
3. 学会等名 Asia Derma 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Feldmeyer L, Hashimoto T, Borradori L	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wallach D,	5. 総ページ数 101-117
3. 書名 Neutrophilic dermatoses	

1. 著者名 Kowalewski C, Joly P, Hashimoto T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Immunology for autoimmune bullous diseases	5. 総ページ数 -
3. 書名 eBook for Frontiers in Immunology for autoimmune bullous diseases	

1. 著者名 Takashi Hashimoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Study Guide and Review	

1. 著者名 Hashimoto, T.*, Ishii, N., Tsuruta, D., Tateishi, C	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Immunobullous Dermatoses.	5. 総ページ数 -
3. 書名 Dermatopathology and Venereology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	TEYE KWESI (Teye Kwesi) (30599303)	久留米大学・付置研究所・助教 (37104)	免疫グロブリン遺伝子の解析,ゲル濾過クロマトグラフィー,ファージディスプレイ法,皮膚細胞生物学研究所,各種免疫学・生化学的検索の実行,皮膚自己抗原蛋白の解析,B細胞培養,RNA/DNA単離,データ解析
研究分担者	石井 文人 (Ishii Norito) (80330827)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	各種免疫学・生化学的検索の実行,皮膚自己抗原蛋白の解析,B細胞培養,RNA/DNA単離,データ解析,各種免疫学・生化学的検索の実行,病態実験モデル実験の施行,患者資料渉猟
研究分担者	鶴田 大輔 (Tsuruta Daisuke) (90382043)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	皮膚の形態的観察,皮膚自己抗原蛋白の解析,生体観察・電顕学的検討,患者資料の渉猟

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	立石 千晴 (Tateishi Chiharu) (40597308)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授 (24402)	各種免疫学・生化学的検索の実行、皮膚自己抗原 蛋白の解析、B細胞培養、RNA/DNA単離、データ解 析、 各種免疫学・生化学的検索の実行、病態実験モデル 実験の施行、患者資料渉猟

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	林 大輔 (Hayashi Daisuke)		各種免疫学・生化学的検索の実行、皮膚自己抗原 蛋白の解析、B細胞培養、RNA/DNA単離、データ解 析
研究 協力者	橋本 講司 (Hashimoto Kouji)		免疫グロブリン遺伝子の解析、ゲル濾過クロマトグ ラフィー、ファージディスプレイ法

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関