

めて明らかとなった。表皮水疱症患者では、幹細胞を含む表皮全層が剥離するが、しかし表皮再生メカニズムは維持されている。これら水疱部皮膚では、SOSシグナルが水疱内に多量に放出され、さらには末梢循環血液中濃度が上昇していることが予想される。その結果、骨髄からP44細胞が末梢循環を介して水疱部皮膚に動員され、真皮線維芽細胞や表皮角化細胞へと分化することにより、水疱部皮膚の再生機構が維持されていることが期待される。P44細胞を標的とした再生医療や遺伝子治療の開発により、表皮水疱症の根治的治療法開発が可能になると期待される。

E. 結論

剥離皮膚が放出するSOSシグナルや、間葉系細胞や上皮系細胞に分化可能なP44細胞の詳細を解明することにより、これまでに無い新しい再生医療、再生誘導医療、遺伝子治療の開発が可能になり、多くの皮膚難病の根治的治療の道が開かれると期待する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuru S, Tamai K, Yamazaki T, Yoshikawa H and Kaneda Y. Circulating bone marrow-derived osteoblast progenitor cells are recruited to the bone-forming site by the CXCR4/stromal cell-derived factor-1 pathway. *Stem Cells* 2008, 26:223-34.
2. Saito Y, Nakagami H, Kurooka M, Takami Y, Kikuchi Y, Hayashi H, Nishikawa T, Tamai K, Morishita R, Azuma N, Sasajima T, Kaneda Y. Cold shock domain protein A represses angiogenesis and lymphangiogenesis via inhibition of serum response element. *Oncogene*. 2008, 27:1821-33.

3. Saga K, Tamai K, Kawachi M, Shimbo T, Fujita H, Yamazaki T and Kaneda Y. Functional modification of Sendai virus by siRNA. *J Biotech*. 2008 Feb 1; 133(3):386-94.
4. Nakajima K, Tamai K, Yamazaki T, Toyomaki Y, Nakano H, Uitto J, Sawamura D. Identification of Skn-1 α , a Splice Variant Induced by High Calcium Concentration and Specifically Expressed in Normal Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008 128:1336-9.
5. Yamamoto C, Tamai K, Nakano H, Matsuzaki Y, Kaneko T, Sawamura D. Vitamin D(3) inhibits expression of bullous pemphigoid antigen 1 through post-transcriptional mechanism without new protein synthesis. *J Dermatol Sci*. 2008 50:155-8.
6. Nishikawa T, Nakagami H, Maeda A, Morishita R, Miyazaki N, Ogawa T, Tabata Y, Kikuchi Y, Hayashi H, Tatsu Y, Yumoto N, Tamai K, Tomono K, Kaneda Y. Development of a novel antimicrobial peptide, AG-30, with angiogenic properties. *J Cell Mol Med*. 2008, Apr 9. [Epub ahead of print]
7. Aizu T, Tamai K, Nakano H, Rokunohe D, Toyomaki Y, Uitto J, Sawamura D. Calcineurin/NFAT-dependent regulation of 230-kDa bullous pemphigoid antigen (BPAG1) gene expression in normal human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2008, 51:45-51.
8. Chino T, Tamai K, Yamazaki T, Otsuru S, Kikuchi Y, Nimura K, Endo M, Nagai M, Uitto J, Kitajima Y, Kaneda Y. Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance.

Am J Pathol.2008,173:803-14.

9. Rokunohe A, Nakano H, Aizu T, Kaneko T, Nakajima K, Ikenaga S, Matsuzaki Y, Murai T, Tamai K, Sawamura D. Significance of sentinel node biopsy in the management of squamous cell carcinoma arising from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. J Dermatol. 2008, 35:336-40.

2. 学会発表

1. シンポジウム：骨髄由来ケラチノサイトによる皮膚再生、第7回日本再生医療学会総会、2008年3月13日、名古屋
2. 教育講演：創傷治療のニューウエーブ、第107回日本皮膚科学会総会 2008年4月20日、京都
3. Symposium: Development of NF-kB decoy ointment and clinical trial for atopic dermatitis, International Symposium of Atopic Dermatitis, May 12th, 2008, Kyoto
4. 基調講演：遺伝性皮膚疾患の根治的治療法開発、第23回角化症研究会、2008年8月2日、東京
5. Workshop for molecular and cellular therapy for EB, Bone marrow transplants: from mouse to human, bone marrow can be an essential source of mesenchymal and epithelial progenitor cells in EB skin, October 3rd, 2008, Madrid
6. Katsuto Tamai, Takehiko Yamazaki, Takenao Chino, Yasushi Kikuchi, Ichiro Katayama, Jouni Uitto, Yasufumi Kaneda. Bone marrow replenishes de novo keratinocytes in the regenerating hair follicles via circulating blood. Concurrent Minisymposium, Epidermal Structure and Function, International Investigative Dermatology Meeting 2008, May 14-17, Kyoto
7. 玉井克人、梅垣知子、馬淵恵理子、

片山一郎、金田安史、棘融解性水疱を生じた非ヘルリツ接合部型表皮水疱症の一例、第30回水疱症研究会、2008.10.26、東京

8. 玉井克人、山崎尊彦、知野剛直、金田安史 骨髄幹細胞動員因子を利用した新しい皮膚再生誘導医療の開発 第15回分子皮膚科学フォーラム 2008.11.14-15、京都

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得(4月30日出願)
 - 1) 特許出願番号:特願2008-119324「損傷組織の機能的再生促進医薬」
 - 2) 特許出願番号:特願2008-119348「末梢循環への骨髄由来多能性幹細胞動員薬」
 - 3) 特許出願番号:特願2008-119355「生体内機能的細胞の高効率採取法」
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性表皮水疱症の内臓・血液合併症：腎不全と全身性アミロイドーシスへの対応

研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨 先天性表皮水疱症の合併症として、癬痕、食道狭窄、合指症、皮膚癌がよく知られているが、全身性合併症としての二次性AAアミロイドーシスやIgA腎症などによる腎不全も重要である。重症型の先天性表皮水疱症では、蛋白漏出による低蛋白血症と、それを代償するために高ガンマグロブリン血症や、さらに慢性に続く炎症と血清IL-6高値のために形質細胞増多や血清アミロイドA産生がおり、続発性AAアミロイドーシスによる腎不全をきたすと想定される。血清IgAが異常高値になる症例があり、感染症ともあいまってIgA腎症をきたすと考えられる。重症型先天性表皮水疱症では、皮膚・食道の合併症だけでなく、内臓・血液合併症が予後を規定するため、その対応が重要である。

共同研究者

川上 佳夫 福島県立医大 皮膚科

大塚 幹夫 福島県立医大 皮膚科

A. 研究目的

先天性表皮水疱症は繰り返す水疱と治癒後の癬痕のために合併症として手指癒着、合指症や食道狭窄がみられ、後年の合併症として皮膚癌に対する対応が重要である。その他の合併症として、二次性アミロイドーシスや腎不全が死因として重要であるが、その病態は十分に理解されていない。

われわれは自験例と既報告例の臨床的検討を行い、先天性表皮水疱症における内臓・血液合併症についての病態を解析し、その対応を検討してきた。

B. 研究方法

福島県立医大および岡山大学で経験した先天性表皮水疱症（多中心性Castleman病を合併）を含めて、8症例の先天性表皮水疱症（Hallopeau-Siemens型RDEB; 4例、nonHallopeau-Siemens型RDEB; 3例、nonHerlitz接合部型表皮水疱症; 1例）の臨床的解析を行った。

C. 研究結果

8症例のうち、多中心性Castleman病を合併した症例はJ Dermatol 2003;30:910-4に、5症例のまとめはJ Dermatol 2005;32:503-5にすでに報告した。

8症例すべてポリクローナルな高ガンマグロブリン血症とCRPの恒常的高値を認めた。血清中IL-6を測定した5例ではいずれも高値を示した（表1）。リンパ節生検を行った2例ではともに形質細胞増多が認められた。

D. 考察

重症型先天性表皮水疱症では、低蛋白血症、皮膚びらんの慢性炎症や血清IL-6による形質細胞増多によってポリクローナルな高ガンマグロブリン血症を起し、同時に、CRP高値やSAAの産生が起きている（図1）。患児にみられる原因不明の発熱やCRP高値の一因としてIL-6を中心としたサイトカイン血症が想定される。

これまで死因として続発性AAアミロイドーシスやIgA腎症による腎不全が報告されているが、このような血液学的背景をもとに臓器合併症として現れてきたものと思われる。

E. 結 論

先天性表皮水疱症では、内臓・血液合併症としての二次性AAアミロイドーシスや、IgA腎症に注意が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (平成20年度)

論文発表

1. Kashino K, Senoo A, Yamasaki O, Iwatsuki K. Gangrenous staphylococcal infections localized on the lesions of acquired reactive perforating collagenosis. *J Dermatol*. 2008;35:594-7.
2. Yamamoto T, Yamada A, Tsuji K, Iwatsuki K. Tracing of the molecular remnants of herpes virus infections in necrotic skin tissue. *Eur J Dermatol*. 2008;18:499-503.
3. Tsuji K, Hamada T, Uenaka A, Wada H, Sato E, Isobe M, Asagoe K, Yamasaki O, Shiku H, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Old LJ, Nakayama E, Iwatsuki K. Induction of immune response against NY-ESO-1 by CHP-NY-ESO-1 vaccination and immune regulation in a melanoma patient. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57:1429-37.
4. Hamada T, Matsuura H, Oono T, Yamasaki, Asagoe K, Yamamoto T, Tsuji K, Iwatsuki K. Karyotypic analysis of marrow cells in pyodermic lesions associated with myelodysplastic syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:643-8.
5. Nakanishi G, Suzuki N, Lin SN, Asagoe K, Iwatsuki K. Re-evaluation of CD34-negative dermatofibrosarcoma protuberans with a highly sensitive, tyramide-based immunohistochemical analysis. *Eur J Dermatol* 2008;18:719-21.
6. Tokuyama Y, Senoh A, Setsu

N, Iwatsuki K. Pustular psoriasis induced by terbinafine: differential diagnosis from acute generalized exanthematous pustulosis. *Eur J Dermatol* 2008;18:725-6

7. Senoh A, Tokuyama Y, Nakayama Y, Fujii K, Iwatsuki K. Erythema multiforme-like contact reaction due to liquid formulated 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA): Involvement of cytotoxic T-lymphocyte reaction. *Clin Exp Dermatol*, in press.
8. Morizane S, Setsu N, Yamamoto Y, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K, Iwatsuki K. Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, in press.

学会発表

1. Iwatsuki K. Virus-related lymphomas. Asian Dermatology Congress, Seoul, Oct 2, 2008
2. Iwatsuki K. Staphylococcal virulence factors and atopic dermatitis. 5th International Society for Atopic Dermatitis, Kyoto, May 12, 2008

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

特許第4182227号(H20年9月12日)

発明の名称: ウイルス潜伏感染の検査方法
および検査用キット

特許権者: 岡山大学法人 岡山大学

発明者: 岩月啓氏 山本剛伸

特許番号: 特願2005-261917

出願年月日: 平成17年9月9日

I. 引用文献

1. Kawakami Y, Nishibu A, Kikuchi S, et al. Multicentric Castleman's disease associated with inherited epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 2003;30:689-693.

	Pt.1 (HS)	2 (HS)	3 (HS)	4 (nHS)	5 (JEB-nH)
IL-6 (0.16-7.25pg/ml)	105	42	25.5	55.2	44
IgG (910-1910mg/dl)	2810	4283	3170	4300	3260
IgA (115-359mg/dl)	344	1192	652	783	890
IgM (36-200mg/dl)	223	382	77	259	127
CRP (<0.25mg/dl)	3.8	10.2	7.4	10.7	10.4
Fever	(-)	+	+	+	+

(Kawakami Y et al, JD 2005)

HS: Hallopeau-Siemens type, nHS; nonHS,
JES-nH: non-Herlitz type junctional epidermolysis bullosa

表1 先天性表皮水疱症患者の高ガンマグロブリン血症と血清IL-6

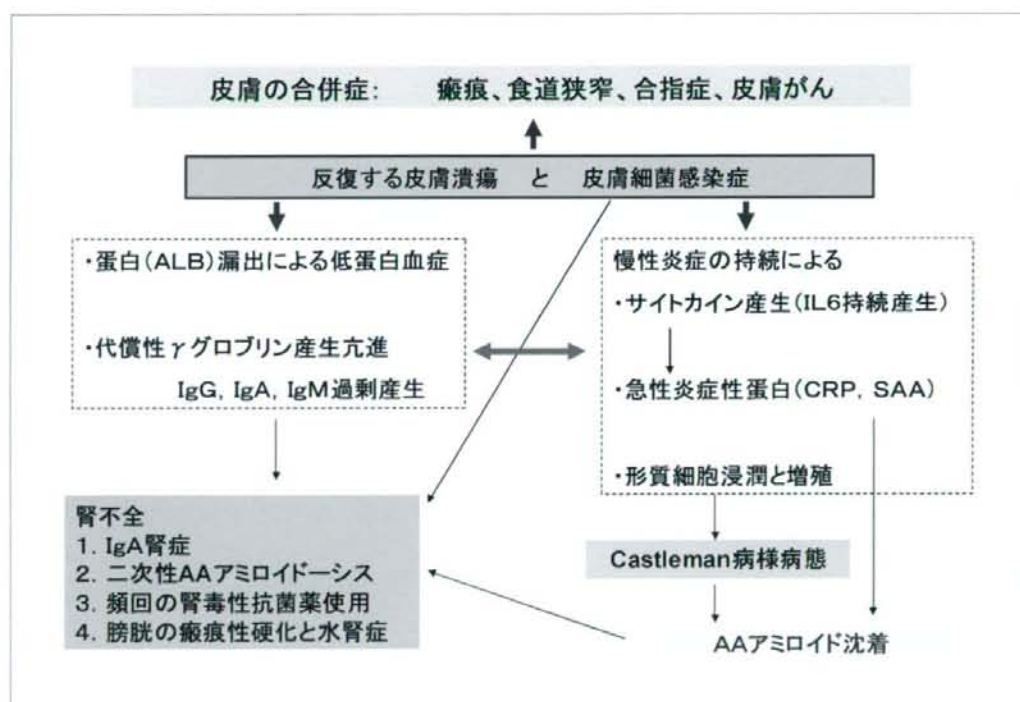


図1 先天性表皮水疱症患者の内臓・血液合併症の病態

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性魚鱗癬様紅皮症（CIE）の臨床疫学研究
－診断書と調査票の策定－

研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 CIEには水疱型、非水疱型、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群が含まれる。ケラチン1、ケラチン10またはケラチン2eの変異により生じる水疱型については、以前全国調査が行われたが、残りのものについては行われていない。この度は、残りのものについて全国調査を行うべく、診断書と調査票を作成したので報告する。

共同研究者

黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学
山本 明美 旭川医科大学皮膚科
小宮根真弓 自治医科大学皮膚科
橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科
清水 宏 北海道大学医学部皮膚科
山西 清文 兵庫医科大学皮膚科

A. 研究目的

CIEは表皮角化細胞の細胞骨格、角化細胞の細胞膜とその内側の裏打ち構造あるいは角質細胞間脂質構造に関与している、多くのタンパク質の遺伝子の異常（変異）により生じる。それらのタンパク質として、ケラチン1、ケラチン10、ケラチン2e、transglutaminase 1、ATP-binding cassette subfamily A member 12(ABCA12)、ichthyin、arachidonate 12-lipoxygenase R type(ALOX 12B)、arachidonate lipoxygenase 3(ALOXE3)、CYP4F22などが報告されている。CIEには、水疱を伴う群（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、水疱を伴わない群（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬）、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬）、皮膚以外の症状を持つ群（魚鱗癬症候群）がある。

本研究班で以前行った水疱型の全国疫学調査により、本邦では55人（95%信頼区間35-75

人）の患者が、2002年に全国の医療機関を受診していることが推定された¹⁾。その内、個々の症例の臨床情報が得られた28例につき、遺伝子検索実施の有無（実施済みであればその結果についても）、また遺伝子検索未施行の場合はその可能性につき、依頼状を送付した。その結果、遺伝子検索拒否1例、遺伝子検索中1例、検索するも同定出来ず2例、当科での検査要請2例、既に検査済み10例の返答が得られた。それをまとめると、①ほぼ全例のK1、K10変異症例に全身の紅皮症と水疱形成が見られ、多くは新生児期以降も水疱を生じる、②K1変異症例だけでなく、K10変異症例にも掌跖角化が生じ得る、③コロジオン児は、K1、K10変異症例ともに生じ得る、など従来報告されているものに加え、多少異なったgenotype-phenotype関係があることが示された。

今回は、残りの病型の全国調査を行うべく、診断書と調査票を作成した。

B. 研究結果

資料1、2参照（IV、2008年度診断基準の項に掲載）

C. 今後の方針

疫学班に現在答申中であり、可能な限り早急に調査を開始する予定である。

D. 参考文献

- 1) 黒沢美智子ほか：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の全国疫学調査、厚生科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班、平成16年度研究報告書、pp192-198,2005.

G. 健康危険情報

なし。

H. 研究発表（平成20年度）

1. 論文発表

英語論文

1. NG W, Nishiyama C, Mizoguchi M, Nakano N, Suga Y, Ikeda S, Itou S, Kinoshita K, Okamura K, Ogawa H: Human umbilical cord epithelial cells express Notch: implications for its epidermal-like differentiation. *J Dermatol Sci*, 49:143-152, 2008
2. Takagi A, Nishiyama C, Maeda K, Tokura T, Kawada H, Kanada S, Niwa Y, Nakano N, Mayuzumi N, Nishiyama M, Ikeda S, Okumura k, Ogawa H: Role of SPI in transcription of human ATP242 gene in keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 128:96-103, 2008
3. Shiraki Y, Hiruma M, Sugita T, Ikeda S: Assessment of the treatment protocol described in the guidelines for Trichophyton tonsurans infection. *Jpn J Med Mycol*, 49:27-31, 2008
4. Yamada Y, Matsumoto T, Arakawa A, Ikeda S, Fujime M, Komuro Y, Takeda S: Evaluation using a combination of lymphatic invasion on D2-40 immunostain and depth of dermal invasion is a strong predictor for nodal metastasis in extramammary Paget's disease. *Pathol Int*, 5:114-117, 2008
5. Gunawan H, Takai T, Ikeda

S, Okumura K, Ogawa H: Protease Activity of Allergenic Pollen of Clean, Cypress, Juniper, Birch and Ragweed. *Allergol Int*, 57:83-91, 2008

6. Niwa Y, Nishiyama C, Nakano N, Kamei A, kato H, Kaneda S, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K: Opposite effects of PU.1 on mast cell stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 375:95-100, 2008
7. Haruna K, Suga Y, Muramatsu S, Taneda K, Mizuno Y, Ikeda S, Ueno T, Kominami E, Tanida I, Hanada K: Differentiation-specific expression and localization of an autophagosomal marker protein (LC3) in human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 52:213-215, 2008
8. Zheng Y, Peng Z, Jiang J, Gondokaryono S, Wang G, Ikeda S: Effects of narrow and ultraviolet B and tarazotene therapy on keratinocyte proliferation and T/G3 expression. *J Dermatol*, 35:651-657, 2008
9. Hasegawa T, Tsuchihashi H, Okuma K, Haruna K, Mizuno Y, Suga Y, Ogawa H, Ikeda S: Benign symmetrical lipomatosis associated with alcoholism. *The J Dermatol* 35:689-690, 2008
10. Shiraki Y, Ishiyama Y, Hiruma M, Nishikawa A, Ikeda S: Candida albicans abrogates the expression of interferon beta-inducible protein-10 in human keratinocytes. *FEMS Immunol Med Microbil*, 54:112-128, 2008

邦文論文

1. 池田志孝、黒澤美智子、山本明美、玉井克人、米田耕造、青山裕美、北島康雄：日本皮膚科ガイドライン：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、日本皮膚科学会雑誌、118:343-346, 2008
2. 込山悦子、池田志孝：天疱瘡の予後調査、日本皮膚科学会雑誌、118:1977-1979, 2008

3. 大月亜希子、黛暢恭、池田志孝、橋本隆：抗BP230抗体のみ高値陽性であった水疱性類天疱瘡の3例、日本皮膚科学会雑誌、118:2219-2225,2008

I. 知的所有権の出願・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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の角化異常機序の解析

研究分担者 山本明美 旭川医科大学医学部皮膚科学講座 准教授

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）においては層板顆粒の分泌不全が観察される。コルネオデスモシン（Cdsn）は層板顆粒から分泌されて角層のデスマゾームに局在する分子である。我々はBCIEにおいてCdsnの分泌が不十分であることを平成15年度の本研究室において報告した。しかし、この時点はCdsnの機能が十分解明されていなかったためこの現象のBCIEの病態形成における意義は不明であった。今回我々は、Cdsnの欠損マウスにおける表皮を観察したところ、角層と顆粒層の間で細胞が剥離することが判明した。これによりCdsnは分化した角化細胞間の接着を強化する分子であると考えられた。また我々は過去に層板顆粒分子であるカリクレイン（KLK）8のノックアウトマウスでは角層が肥厚することを報告した。今回は同様に層板顆粒分子と推定されるKLK6について検討した。KLK6は、野生型マウスでは顆粒層から角層下層に発現しているが、このノックアウトマウスでは角層数が増加していた。このことからKLK6も角層剥離に働いていると考えられた。以上からBCIEにおいては角層の細胞接着に働くCdsnと細胞剥離に働くKLKがいずれも分泌されない状態と推定されるが、これにより接着と剥離機構のバランスが崩れ、本症に特徴的な数石状の角質肥厚がもたらされる可能性が示唆された。

共同研究者
岸部 麻里 旭川医科大学皮膚科学講座
吉田 成孝 旭川医科大学解剖学講座形態学分野
松本 満 徳島大学疾患酵素学研究センター
免疫病態研究部門

る。これを解決するためには個々の層板顆粒内成分の機能を明らかにしていくことが必須である。今回我々は層板顆粒分子であるCdsnならびに、層板顆粒分子の可能性が高いKLK6の機能を知るために、これらが発現しないと皮膚にどのような異常が起きるかを検討した。

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）は極めて重篤な角化異常症であり、患者皮膚は数石状の著しい角質肥厚を呈し、精神的、社会的ハンディキャップが大きい。本研究は有効な治療法の開発のため、BCIEの異常な角質形成機序を解明することが目的である。

BCIEはK1/K10の遺伝子変異による角化異常症であり表皮角化細胞の分化に伴う細胞の扁平化がおきず、層板顆粒の分泌が不完全となる。しかし層板顆粒内には様々なタンパクや脂質が含まれており、顆粒の分泌異常がどのような結果をもたらすかは予測困難であ

B. 研究方法

1. C57BL/6系のCdsnノックアウト新生仔マウス¹⁾の皮膚を透過電顕法によって野生型と比較した。
2. C57BL/6系のKLK6ノックアウトマウスと野生型マウス皮膚の表原型を比較した。角層の数はsafranin染色、2% KOH処理後の層数をカウントした。

（倫理面への配慮）

動物実験は旭川医科大学の動物実験委員会の承認のもとに行われた。

C. 研究結果

1. Cdsnノックアウトマウスの表皮ではコルネオデスモゾームの形成がみられず、表皮は顆粒層と角層の間で剥離していた(図1)。
2. KLK6ノックアウトマウスの皮膚や体毛には肉眼的な異常を認めなかったが、生後1, 3, 5, 7日目の表皮角層の層数を調べたところ、3, 5, 7日目において、有意差をもってノックアウトの方で肥厚していた(図2)。

D. 考察

Cdsnは層板顆粒から分泌された後は角層のデスモゾーム(コルネオデスモゾーム)に局在することと、*in vitro*で発現させると細胞同士の接着に働くことから角層細胞の接着を担うと推定されていた。これに加え、今回のノックアウトマウスで顆粒細胞と角層細胞の間での剥離が見られたことはこの考えを支持するものである。しかしながらBCIEにおいてはむしろ角層は厚く肥厚している。このことからコルネオデスモゾームはCdsnの提供が低下してもそれ以外の構成分子によって接着機構を代償しうること、あるいは同時にコルネオデスモゾーム分解機構が低下していることが考えられる。この点において次に述べるKLKの異常の意義が注目される。

我々は過去にKLK5, KLK7, KLK8は表皮角化細胞で発現し、層板顆粒によってはこばれること^{2,3)}、さらにKLK8ノックアウトマウスでは角層の層数が増加することを報告した⁴⁾。KLKグループのタンパク分解酵素はこの中の複数の異なるKLKが段階的に他のKLKを活性化することによって、最終的にコルネオデスモゾームの構成タンパクを分解し角層の剥離に働くと考えられている。今回、KLK6のノックアウトマウスでも角層が肥厚することが示されたことは、コルネオデスモゾームの分解に関与するいずれかのKLKの欠損によって、角層剥離過程がさまたげられることを示唆している。表皮で発現する他

のKLKであるKLK6の局在はまだ確認されていないが表皮上層で発現することと、これまで調べた他のKLKも層板顆粒分子であったことから、おそらく同様の局在を示す可能性が高い。BCIEにおいてみられる層板顆粒の分泌障害が、顆粒分子であるいずれかのKLKの段階的活性化を損ない、これによって角層は剥離の遅延、角質肥厚に傾くことが推測される。

E. 結論

BCIEにおける異常な角質形成の機序として、細胞骨格の異常によってもたらされた細胞内での層板顆粒の移動や分泌過程の障害がCdsnやKLK6, KLK8などの分泌不全をまねき、細胞接着と剥離のアンバランスによることが考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto M, Zhou Y, Matsuo S, Nakanishi H, Hirose K, Oura H, Arase S, Ishida-Yamamoto A, Bando Y, Izumi K, Kiyonari H, Oshima N, Nakayama R, atsushima A, Hirota F, Mouri Y, Kuroda N, Sano S, Chaplin DD. Targeted deletion of the murine corneodesmosin gene delineates its essential role in skin and hair physiology. Proc Natl Acad Sci USA. 105(18):6720-4. 2008
2. Hershkovitz D, Mandel H, Ishida-Yamamoto A, Chefetz I, Hino B, Luder A, Indelman M, Bergman R, Sprecher E. Defective lamellar granule secretion in arthrogyriposis, renal dysfunction, and cholestasis syndrome caused by a mutation in VPS33B. Arch Dermatol 144(3):334-40. 2008
3. Lugassy J, McGrath JA, Itin

- P, Shemer R, Verbov J, Murphy HR, Ishida-Yamamoto A, Digiovanna JJ, Bercovich D, Karin N, KRT14 haploinsufficiency results in increased susceptibility of keratinocytes to TNF-alpha-induced apoptosis and causes Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome. *J Invest Dermatol* 2128 (6) :1517-24. 2008
4. Noursbeck J, Spiegel R, Ishida-Yamamoto A, Indelman M, Shani-Adir A, Adir N, Lipkin E, Bercovici S, Geiger D, van Steensel MA, Steijlen PM, Bergman R, Bindereif A, Choder M, Shalev S, Sprecher E. Alopecia, neurological defects, and endocrinopathy syndrome caused by decreased expression of RBM28, a nucleolar protein associated with ribosome biogenesis. *Am J Hum Genet* 82 (5) :1114-21. 2008
5. Raymond AA, Gonzalez de Peredo A, Stella A, Ishida-Yamamoto A, Bouyssie D, Serre G, Monsarrat B, Simon M. Lamellar bodies of human epidermis: Proteomic characterization by high-throughput mass spectrometry, possible involvement of CLIP-170 in their trafficking/secretion. *Mol Cell Proteomics*. 7(11) : 2151-75. 2008
6. Tolar J, Ishida-Yamamoto A, Riddle M, McElmurry RT, Osborn M, Xia L, Lund T, Slattery C, Uitto J, Christiano AM, Wagner JE, Blazar BR. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood*. In press
2. 学会発表
1. Ishida-Yamamoto A. Lamellar granules and ichthyosis. In 5th Joint Meeting of society for skin structure research and society for cutaneous ultrastructure research. May 17-19. 2008. Otsu, Japan.
2. 山本明美, Eli Sprecher. ARC症候群における魚鱗鱗の病態形成機構の電顕的検討. 第23回角化症研究会. 平成20年8月2日. 東京商工会議所 (東京都)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし。
- I. 引用論文
1. Matsumoto M, Zhou Y, Matsuo S, Nakanishi H, Hirose K, Oura H, Arase S, Ishida-Yamamoto A, Bando Y, Izumi K, Kiyonari H, Oshima N, Nakayama R, Matsushima A, Hirota F, Mouri Y, Kuroda N, Sano S, Chaplin DD. Targeted deletion of the murine corneodesmosin gene delineates its essential role in skin and hair physiology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105(18) :6720-4. 2008
2. Ishida-Yamamoto A, Simon M, Kishibe M, Miyauchi Y, Takahashi H, Yoshida S, O'Brien TJ, Serre G, Iizuka H. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol*. 2004 ;122: 1137-44.
3. Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, Bitoun E, Robinson R, O'Brien TJ, Wakamatsu K, Ohtsubo S, Takahashi H, Hashimoto Y, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Iizuka H, Richard G, Hovnanian A. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum. *J Invest Dermatol*. 2005; 124:360-6.
4. Kishibe M, Bando Y, Terayama R, Namikawa K, Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Jiang YP, Mitrovic B, Perez D, Iizuka H, Yoshida

S.Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. J Biol Chem. 2007;282: 5834-41.

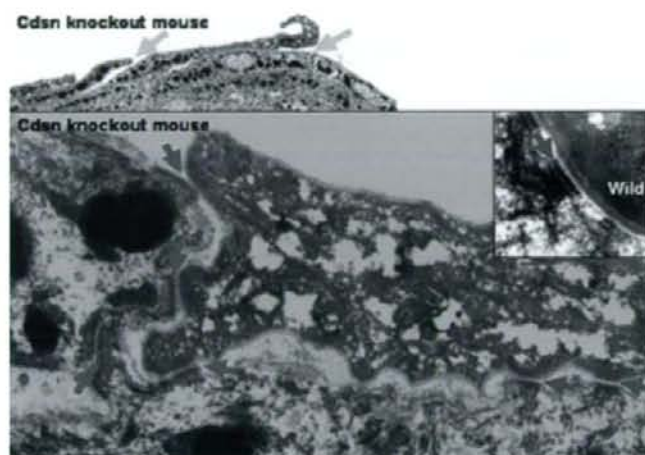


図1 Cdsnノックアウトマウスでは角層が早期剥離する



図2 KLK6ノックアウトマウスでは角層が肥厚する

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹形成機序に関する研究

研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学講座 准教授

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症：Bullous congenital ichthyosiform erythroderma (BCIE) は、ケラチン遺伝子の異常により発症する遺伝性疾患であるが、遺伝子変異の部位により臨床症状に差異があることが知られ、その皮疹の形成機序については詳細には明らかになっていない。我々は正常表皮細胞に変異ケラチンK1発現アデノウイルスベクターを感染させ、さらに機械的刺激を加えることにより、変異ケラチンが表皮細胞に与える影響について検討している。DNAアレイの結果よりIL-8、IL-18、PGE2、bFGFなどがBCIEの炎症に関与している可能性が示唆され、また、MAPkinase 阻害剤がその変化を抑制する可能性があり、治療への応用も期待される。

共同研究者

花川 靖 愛媛大学医学部皮膚科学
橋本 公二 愛媛大学医学部皮膚科学
玉置 邦彦 東京大学医学部皮膚科学
Miroslav Blumenberg ニューヨーク大学
大槻マミ太郎 自治医科大学皮膚科学

A. 研究目的

BCIEはケラチンK1あるいはK10の遺伝子異常によって発症する遺伝性疾患であるが、ケラチンの遺伝子異常がどのような機序で皮疹を形成するに至るかについての詳細は明らかではない。本研究では、ケラチン遺伝子異常が表皮細胞に与える影響について検討し、その皮疹形成機序を明らかにすることによって、新たな治療に結びつく知見を得ることがその目的である。

B. 研究方法

表皮細胞を、伸展可能なシリコンウェルに播種し、ウェルを伸展することにより培養細胞に伸展刺激を加えた。まず、正常ヒト表皮角化細胞に機械的刺激を加えることにより、どのような変化が生じるのかを、ウェスタンブロット法、DNAマイクロアレイ法を用いて

検討した。

次に、ATCCより購入したヒトケラチン1遺伝子を用い、BCIEの病原性変異として報告のある2種類の変異型、および野生型GFPアデノウイルスベクターを作成した。このベクターを用いて変異ケラチン発現ベクター、正常ケラチン発現ベクターを、培養正常ヒト表皮細胞に導入した。これらの細胞に機械的刺激を加え、形態的变化を観察し、また遺伝子発現をDNAマイクロアレイにより解析した。

(倫理面への配慮)

東京大学の遺伝子組み換え実験倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

BCIEの皮疹部には多数のマスト細胞が浸潤していることはすでに報告しているが、マスト細胞の走化因子あるいは活性化因子に注目してDNAアレイの結果を検討したところ、マスト細胞の活性化を促進することが報告されているIL-8とIL-18の産生が特に変異ケラチンK1導入NHKにおいて亢進していた。また機械的刺激により、マスト細胞の走化因子

であるプロスタグランジンE2、basic FGF産生が誘導され、これらはそれぞれERK MAP kinaseあるいはp38 MAP kinase阻害剤であるPD98059、SB202190によって阻害された。

D. 考察

BCIEはケラチン遺伝子変異により発症する遺伝性疾患であるが、皮膚の過角化のみならず全身の潮紅を認めることから、皮膚の炎症を伴っていると考えられる。これまでの検討から、その炎症の主体はマスト細胞であることが示唆されている。今回、マスト細胞の活性化あるいは走化因子が、変異ケラチン導入細胞において、機械的刺激により誘導されることが示された。したがって、BCIEにおける炎症の誘導には、機械的刺激により産生が亢進したPGE2、bFGF、あるいは変異ケラチンにより産生が亢進したIL-8、IL-18などが関与している可能性が考えられる。また、PGE2、bFGF産生亢進がMAPkinase阻害剤により抑制されることから、これらの阻害剤が、BCIEの皮疹の抑制に応用できる可能性も示唆される。

E. 結論

MAPkinase阻害剤によりBCIEの炎症を抑制できる可能性があり、今後の治療に応用できる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi K, Wakamatsu K, Tada Y, Komine M, Ito S, Tamaki K. Serum 5-S-cysteinyldopa levels in patients with psoriasis undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):750-3.
- 2) Saeki H, Watanabe A, Tada

Y, Kakinuma T, Komine M, Ihn H, Asahina A, Etoh T, Kitanaka S, Sato U, Kano H, Igarashi T, Tamaki K. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. *J Dermatol*. 2008 Sep;35(9):601-3.

- 3) Fujimoto S, Uratsuji H, Saeki H, Kagami S, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K. CCR4 and CCR10 are expressed on epidermal keratinocytes and are involved in cutaneous immune reaction. *Cytokine*. 2008 Sep 7.
- 4) Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, Watanabe S, Saeki H, Tamaki K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. *J Dermatol Sci*. 2008 Aug 25.
- 5) Masui Y, Komine M, Kadono T, Ishiura N, Maekawa T, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Proliferating tricholemmal cystic carcinoma: a case containing differentiated and dedifferentiated parts. *J Cutan Pathol*. 2008 Jun 9.
- 6) Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K. CCL27-transgenic mice show enhanced contact hypersensitivity to Th2, but not Th1 stimuli. *Eur J Immunol*. 2008 Mar;38(3):647-57.
- 7) 小宮根真弓：乾癬と樹状細胞。皮膚アレルギーフロンティア 6(3):37(183)-42(188)、2008.11.
- 8) 小宮根真弓：アトピー性皮膚炎におけるケラチノサイトの役割。炎症と免疫16(5):14(498)-20(504)、2008.9.
- 9) 小宮根真弓：バイオロジックス。Monthly Book Derma 140:147-153、2008.6.
- 10) 永田麻由子、門野岳史、小宮根真弓、

菊池かな子、玉置邦彦、前川武雄、鹿田純一郎、尹 浩信：多彩な組織像及びケラチン発現を示した有棘細胞癌の1例。日本皮膚科学会雑誌118(6):1079-1083、2008.5.

- 11) 小宮根真弓：ここまでわかった乾癬の病態。WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2008-2009. 宮地良樹 編 メディカルレビュー社、2007年12月。東京

2. 学会発表

- 1) 小宮根真弓：乾癬に対する光線療法の位置づけ 筑波皮膚科研究会 3月13日、筑波。
- 2) 小宮根真弓：乾癬と樹状細胞 Psoriasis Remicade University Members 3月15日、東京
- 3) 小宮根真弓：アトピー性皮膚炎における表皮細胞の役割 日本薬理学会シンポジウム 3月19日、横浜
- 4) 小宮根真弓：抗菌剤の新しい作用 日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー、京都
- 5) 小宮根真弓：Existence of numerous CD1a-and RANKL-positive dendritic cells in the papillary dermis of psoriatic plaques. International Investigative Dermatology、5月14日~17日、京都
- 6) 小宮根真弓：乾癬の治療、栃木乾癬友の会（勉強会）、栃木
- 7) 小宮根真弓：掌せき膿疱症に対するマクロライドの効果 皮膚マクロライド研究会 6月14日、東京
- 8) 小宮根真弓：乾癬の病態と治療 山梨乾癬研究会、7月11日、山梨
- 9) 小宮根真弓：マクロライド新作用の皮膚疾患への応用、ラジオNIKKEI、7月31日収録、東京
- 10) 小宮根真弓：マクロライド新作用：皮膚科への応用、アボットジャパンラインカンファレンス、8月8日、栃木
- 11) 小宮根真弓：乾癬の病態：表皮側か

ら、第23回日本乾癬学会、シンポジウム、9月5日、旭川

- 12) 小宮根真弓：バイオロジックスと乾癬の病態理論の深化、第23回日本乾癬学会、ランチョンセミナー、9月6日、旭川

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許出願中「白斑治療外用薬」

整理番号 P07012/特願2008-97207

発明者：玉置邦彦、菊池かな子、小宮根真弓、藤本盛輝

[IV]

2008年度 診断基準

(Non-Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, NBCIE) 診断の手引き

(厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班版)

1) 概念

常染色体劣性遺伝性疾患。出生時から全身の皮膚にびまん性の潮紅と鱗屑を認める。眼瞼外反、掌蹠角化、指趾拘縮を来たすことがある。組織学的には、角質増殖や不全角化が見られる。Transglutaminase 1, ichthyin, arachidonate 12-lipoxygenase R type (ALOX12B), arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3), ATP-binding cassette subfamily A member 12 (ABCA12), CYP4F22などの変異が報告されている。

2) 診断の手引き

- a) 生下時にはしばしばコロジオン児の状態を呈する
- b) 生下時より生じる全身性びまん性潮紅
- c) 生後まもなく皮膚は乾燥し、眼瞼外反・口唇の突出開口などを生じる
- d) 鱗屑は全身にみられる。
- e) 掌蹠の角化、亀裂、手指拘縮がみられることがある
- f) 組織学的には、光顕では著明な過角化を認め、不全角化がみられる例もある。

3) 亜型ないし近縁疾患

①葉状魚鱗癬

全身の潮紅は明らかでなく、粗大・暗褐色・板状の鱗屑を伴う

②道化師様魚鱗癬

出生時には全身が厚い板状の角質に覆われ、重篤な眼瞼外反、口唇突出開口、耳介変形が見られる。

4) 鑑別診断—以下の疾患を除外出来ること。

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、尋常性魚鱗癬、伴性遺伝性魚鱗癬、魚鱗癬症候群、紅斑角皮症

5) 診断

2) の診断の手引きの b) d) f) を満たし、かつ 4) の疾患を除外出来るものを NBCIE と診断する。その後亜型ないし近縁疾患は、3) の項目につき診断する。

重症先天性魚鱗癬を伴う魚鱗癬症候群一覧

(平成20年7月)

(厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班版)

- 1) Netherton 症候群
 - a) 曲折線状魚鱗癬または魚鱗癬様紅皮症様の皮疹
 - b) 結節性裂毛
 - c) アトピー素因
- 2) Sjogren-Larsson 症候群
 - a) 先天性魚鱗癬
 - b) 四肢痙性麻痺
 - c) 精神遅滞
- 3) Rud 症候群
 - a) 先天性魚鱗癬
 - b) てんかん
 - c) 精神遅滞
 - d) 性腺機能低下
 - e) その他
- 4) Refsum 症候群
 - a) 魚鱗癬
 - b) 色素性網膜炎
 - c) 末梢神経炎
 - d) 小脳失調
 - e) その他
- 5) KID 症候群
 - a) 乳頭腫状角化 (顔面、頭部、掌蹠、肘膝)
 - b) 聴覚障害
 - c) 角膜炎
- 6) Dorfman-Chanarin 症候群
 - a) 魚鱗癬
 - b) 血球、肝、筋肉、眼、耳、中枢神経などへの neutral lipid 沈着
 - c) 肝障害
 - d) 精神発達障害
- 7) その他

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、魚鱗癬症候群
有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名 _____

記載年月日 2010 年 ____ 月 ____ 日

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	1. なし	2. あり 男 ____ 例 女 ____ 例
葉状魚鱗癬	1. なし	2. あり 男 ____ 例 女 ____ 例
道化師様魚鱗癬	1. なし	2. あり 男 ____ 例 女 ____ 例
魚鱗癬症候群	1. なし	2. あり (疾患名: _____) 男 ____ 例 女 ____ 例
その他	1. なし	2. あり (疾患名: _____) 男 ____ 例 女 ____ 例

記入上の注意事項

1. 2005年～09年の5年間（05年1月1日～2009年12月31日）に貴診療科を受診した上記疾患の患者数につき、診断手引きを参考にご記入ください。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、御返送下さい。
3. 後日第二次調査を行う予定であります。御協力戴ければ幸いです。
4. 御住所、貴施設名、貴診療科名等に誤りが御座いましたら、御手数ですが御訂正を御願ひ致します。

[V]

研究成果の刊行に関する一覧表