

表1 H13-20年臨床調査個人票入力数(率)と各年の受給者数(H22年2月入手データ)

年度	天疱瘡(%)	受給者数	表皮水疱症(%)	受給者数	膿疱性乾癬(%)	受給者数
H13(2001)	123(3.6)	3388	2(0.6)	313	31(0.24)	1315
H14(2002)	551(15.8)	3481	59(17.4)	339	157(11.7)	1338
H15(2003)	2165(63.7)	3399	187(57.5)	325	784(56.8)	1380
H16(2004)	2503(71.4)	3504	230(71.4)	322	976(68.4)	1426
H17(2005)	2423(65.6)	3695	192(59.4)	323	934(63.6)	1468
H18(2006)	2168(56.4)	3843	172(52.6)	327	890(59.9)	1487
H19(2007)	1793(43.9)	4085	130(39.0)	333	634(41.2)	1538
H20(2008)	2001(46.1)	4341	128(39.6)	323	694(43.4)	1599

表2 3疾患の性比(H16-19年臨床調査個人票新規・更新データ)

	天疱瘡			表皮水疱症			膿疱性乾癬		
	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)
H16(2004)	1001	1502	0.67	108	122	0.89	499	477	1.05
H17(2005)	956	1467	0.65	87	105	0.83	468	466	1.00
H18(2006)	856	1312	0.65	77	95	0.81	462	428	1.08
H19(2007)	702	1091	0.74	49	81	0.60	333	301	1.11

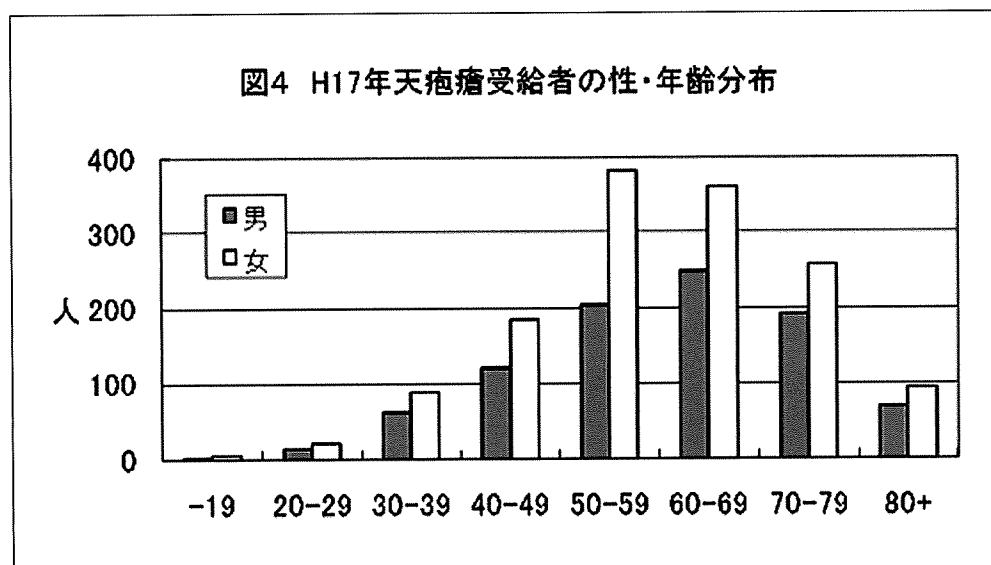


図5 H17年表皮水疱症受給者の性・年齢分布

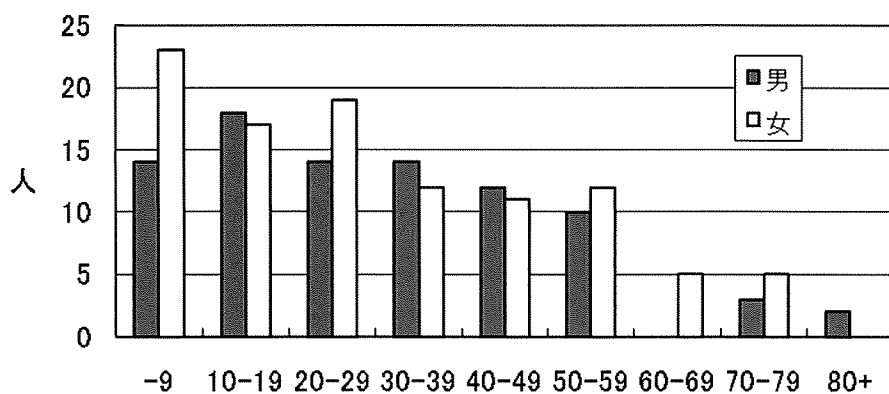


図6 H17年膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布

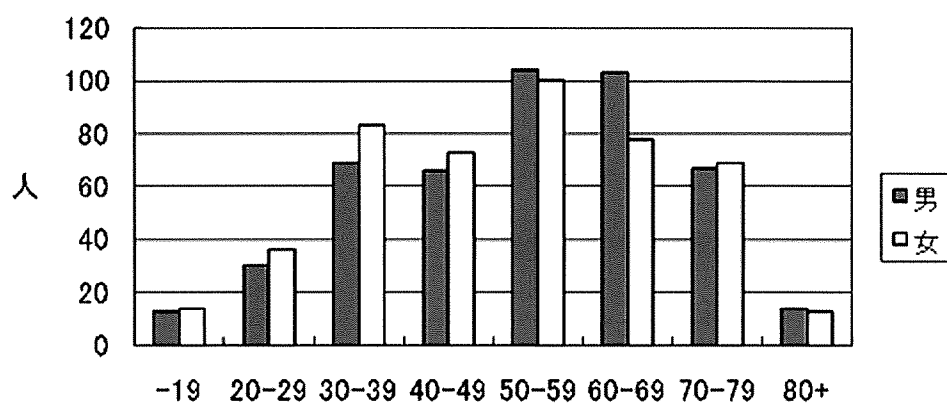
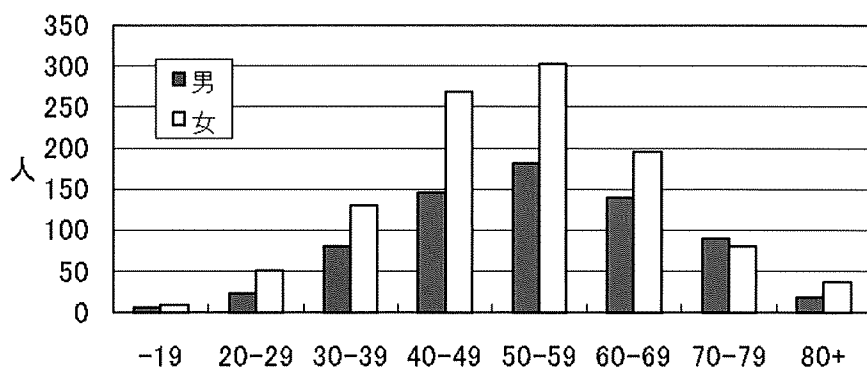


図7 H17年天疱瘡受給者の性別発症年齢分布



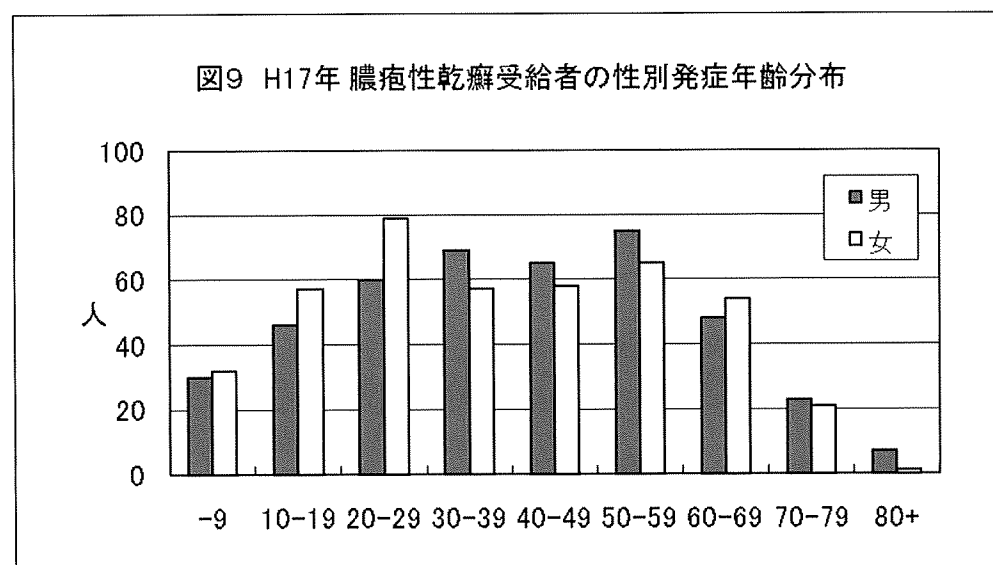
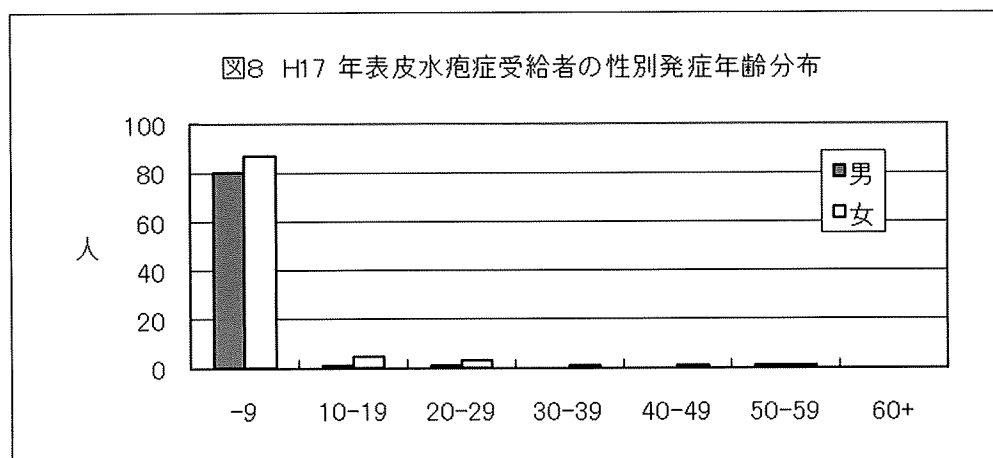


表3 H17年天疱瘡臨床調査個人票新規更新別重症度（合計スコア）分布

重症度	新規(%)	更新(%)	合計(%)
軽症(5点以下)	105(31.9)	1655(80.3)	1760(73.6)
中等度(6～9点)	159(48.3)	350(17.0)	509(21.3)
重症(10点以上)	65(19.8)	56(2.7)	121(5.1)
計	329(100.0)	2061(100.0)	2390(100.0)

注) 重症度スコア不明を除く

表4 H17年天疱瘡臨床調査個人票(新規・更新)の重症度(合計スコア)別社会活動状況

社会活動状況	軽症(5点以下)	中等度(6～9点)	重症(10点以上)	合計(%)
就労	543(30.9)	179(35.2)	30(24.8)	752(31.5)
就学	10(0.6)	4(0.8)	0(0.0)	14(0.6)
家事労働	649(36.9)	142(27.9)	33(27.3)	824(34.5)
在宅医療	214(12.2)	62(12.2)	15(12.4)	291(12.2)
入院	33(1.9)	48(9.4)	28(23.1)	109(4.6)
入所	13(0.7)	7(1.4)	1(0.8)	21(0.9)
その他・不明	298(16.9)	67(13.2)	14(11.6)	379(15.9)
計	1760(100.0)	509(100.0)	121(100.0)	2390(100.0)

表5 H17年天疱瘡臨床調査個人票(新規・更新)の重症度(合計スコア)別日常生活状況

日常生活状況	軽症(5点以下)	中等度(6～9点)	重症(10点以上)	合計
正常	1149(65.3)	316(62.1)	64(52.9)	1529(64.0)
やや不自由独力可	290(16.5)	102(20.0)	30(24.8)	422(17.7)
部分介助	72(4.1)	31(6.1)	11(9.1)	114(4.8)
全面介助	19(1.1)	5(1.0)	4(3.3)	28(1.2)
不明	230(13.1)	55(10.8)	12(9.9)	297(12.4)
計	1700(100.0)	509(100.0)	121(100.0)	2390(100.0)

注) 重症度スコア不明を除く

表6 H17年天疱瘡臨床調査個人票(新規・更新)の重症度(合計スコア)別受診状況

受診状況	軽症(5点以下)	中等度(6～9点)	重症(10点以上)	合計
主に入院	29(1.6)	60(11.8)	41(33.9)	130(5.4)
入院と通院半々	36(2.0)	52(10.2)	17(14.0)	105(4.4)
主に通院	1504(85.5)	352(69.2)	49(40.5)	1905(79.7)
往診あり	7(0.4)	3(0.6)	1(0.8)	11(0.5)
入通院なし	4(0.2)	1(0.2)	2(1.7)	7(0.3)
その他・不明	180(10.2)	41(8.1)	11(9.1)	232(9.7)
計	1760(100.0)	509(100.0)	121(100.0)	2390(100.0)

注) 重症度スコア不明を除く

表7 H17年天疱瘡臨床調査個人票(新規・更新)の重症度(合計スコア)別経過

経過	軽症(5点以下)	中等度(6～9点)	重症(10点以上)	合計
治癒	14(0.8)	1(0.2)	0(0.0)	15(0.6)
軽快	1045(59.4)	201(39.5)	46(38.0)	1292(54.1)
不変	571(32.4)	191(37.5)	26(21.5)	788(33.0)
徐々に悪化	60(3.4)	71(13.9)	25(20.7)	156(6.5)
急速に悪化	4(0.2)	19(3.7)	18(14.9)	41(1.7)
その他・不明	66(3.8)	26(5.1)	6(5.0)	98(4.1)
計	1760(100.0)	509(100.0)	121(100.0)	2390(100.0)

注) 重症度スコア不明を除く

表8 H17年表皮水疱症臨床調査個人票(新規・更新)の病型別社会活動状況

社会活動状況	接合部型(%)	栄養障害型(%)	その他・不明(%)	合計(%)
就労	9( 34.6)	38( 25.3)	7( 43.8)	54( 28.1)
就学	4( 15.4)	43( 28.7)	1( 6.3)	48( 25.0)
家事労働	5( 19.2)	16( 10.7)	5( 31.3)	26( 13.5)
在宅医療	6( 23.1)	26( 17.3)	0( 0.0)	32( 16.7)
入院	0( 0.0)	3( 2.0)	0( 0.0)	3( 1.6)
入所	0( 0.0)	0( 0.0)	2( 12.5)	2( 1.0)
その他・不明	2( 7.7)	24( 16.0)	1( 6.3)	27( 14.1)
計	26(100.0)	150(100.0)	16(100.0)	192(100.0)

表9 H17年表皮水疱症臨床調査個人票(新規・更新)の病型別日常生活状況

日常生活状況	接合部型(%)	栄養障害型(%)	その他・不明(%)	合計(%)
正常	4( 15.4)	48( 32.0)	10( 62.5)	62( 32.3)
やや不自由独力可	15( 57.7)	53( 35.3)	2( 12.5)	70( 36.5)
部分介助	2( 7.7)	30( 20.0)	1( 6.3)	33( 17.2)
全面介助	4( 15.4)	9( 6.0)	0( 0.0)	13( 6.8)
不明	1( 3.8)	10( 6.7)	3( 18.8)	14( 7.3)
計	26(100.0)	150(100.0)	16(100.0)	192(100.0)

表10 H17年表皮水疱症臨床調査個人票(新規・更新)の病型別受診状況

受診状況	接合部型(%)	栄養障害型(%)	その他・不明(%)	合計(%)
主に入院	0( 0.0)	3( 2.0)	0( 0.0)	3( 1.6)
入院と通院半々	1( 3.8)	8( 5.3)	0( 0.0)	9( 4.7)
主に通院	24( 92.3)	130( 86.7)	14( 87.5)	168( 87.5)
往診あり	1( 3.8)	0( 0.0)	0( 0.0)	1( 0.5)
入通院なし	0( 0.0)	3( 2.0)	2( 12.5)	5( 2.6)
その他・不明	0( 0.0)	6( 4.0)	0( 0.0)	6( 3.1)
計	26(100.0)	150(100.0)	16(100.0)	192(100.0)

表11 H17年表皮水疱症臨床調査個人票(新規・更新)の病型別経過

経過	接合部型(%)	栄養障害型(%)	その他・不明(%)	合計(%)
治癒	0( 0.0)	1( 0.7)	1( 6.3)	2( 1.0)
軽快	2( 7.8)	14( 9.3)	3( 18.8)	19( 9.9)
不変	20( 76.9)	109( 72.7)	8( 50.0)	137( 71.4)
徐々に悪化	3( 11.5)	23( 15.3)	2( 12.5)	28( 14.6)
急速に悪化	1( 3.8)	1( 0.7)	0( 0.0)	2( 1.0)
その他・不明	0( 0.0)	2( 1.3)	2( 12.5)	4( 2.1)
計	26(100.0)	150(100.0)	16(100.0)	192(100.0)

表12 H17年膿疱性乾癬臨床調査個人票の新規・更新社会活動状況

社会活動状況	新規(%)	更新(%)	合計(%)
就労	37( 40.7)	339( 40.2)	376( 40.3)
就学	4( 4.4)	25( 3.0)	29( 3.1)
家事労働	19( 20.9)	247( 29.3)	266( 28.5)
在宅医療	7( 7.7)	136( 16.1)	143( 15.3)
入院	12( 13.2)	9( 1.1)	21( 2.2)
入所	0( 0.0)	2( 0.2)	2( 0.2)
その他・不明	12( 13.2)	85( 10.1)	97( 10.4)
計	91(100.0)	843(100.0)	934(100.0)

表13 H17年膿疱性乾癬臨床調査個人票の新規・更新日常生活状況

日常生活状況	新規(%)	更新(%)	合計(%)
正常	59( 64.8)	479( 56.8)	538( 57.6)
やや不自由独力可	15( 16.5)	242( 28.7)	257( 27.5)
部分介助	8( 8.8)	50( 5.9)	58( 6.2)
全面介助	2( 2.2)	4( 0.5)	6( 0.6)
不明	7( 7.7)	68( 8.1)	75( 8.0)
計	91(100.0)	843(100.0)	934(100.0)

表14 H17年膿疱性乾癬臨床調査個人票の新規・更新受診状況

受診状況	新規(%)	更新(%)	合計(%)
主に入院	21( 23.1)	5( 0.6)	26( 2.8)
入院と通院半々	12( 13.2)	38( 4.5)	50( 5.4)
主に通院	55( 60.4)	737( 87.4)	792( 84.8)
往診あり	0( 0.0)	3( 0.4)	3( 0.3)
入通院なし	0( 0.0)	7( 0.8)	7( 0.7)
その他・不明	3( 3.3)	53( 6.3)	56( 6.0)
計	91(100.0)	843(100.0)	934(100.0)

表15 H17年膿疱性乾癬臨床調査個人票の新規・更新別経過

経過	新規(%)	更新(%)	合計(%)
治癒	0( 0.0)	10( 1.2)	10( 1.1)
軽快	38( 41.8)	342( 40.6)	380( 40.7)
不変	17( 18.7)	383( 45.4)	400( 42.8)
徐々に悪化	11( 12.1)	41( 4.9)	52( 5.6)
急速に悪化	25( 27.5)	38( 4.5)	63( 6.7)
その他・不明	0( 0.0)	29( 3.4)	29( 3.1)
計	91(100.0)	843(100.0)	934(100.0)

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

膿疱性乾癬新規症例レジストリと追跡調査

研究協力者 大野貴司 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 准教授

**研究要旨** 稀少難治性皮膚疾患調査研究対象疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症）の年齢、性別、重症度、治療の選択、治療のアウトカムを把握するために、全国レベルでのシステム化された登録システムの構築が不可欠である。2008年度から膿疱性乾癬のwebサイト登録画面入力を開始しており、今回2008年度膿疱性乾癬新規登録症例の検討を行った。登録症例は6例で男女比は1：1。病型では急性汎発性膿疱性乾癬が大部分（5／6）を占めた。急性期の治療は外用療法（50%）、全身療法（40%）が行われており、外用療法ではステロイド外用薬（50%）、ビタミンD3外用薬（16%）が使用されていた。

**共同研究者**

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究参加施設（岡山大学、慶應義塾大学、久留米大学、岐阜大学、日本大学、自治医科大学、北海道大学、愛媛大学、順天堂大学、旭川医科大学、東海大学、山口大学、兵庫医科大学）

**A. 研究目的**

国際分類に準拠した臨床、検査、治療データをweb入力し、稀少難治性皮膚疾患の動向、治療効果、予後について詳細な臨床データの収集、解析を実施する。今回は2008年度に登録された膿疱性乾癬症例を検討し、症状、重症度、治療内容を検討する。

**B. 研究方法**

拠点施設が参加し、毎年の全症例についての登録を事務局が管理するフォーマットに従ってオンラインで行う。各施設から、指定されたパスワードにより、webサイト登録画面にアクセスし、当該年度の膿疱性乾癬新規症例に関しての、患者情報を連結可能匿名化情報として入力する。膿疱性乾癬登録画面の入力項目（性別、年齢、病型、重症度、検査所見、治療内容）に関して解析した。

**（倫理面への配慮）**

参加施設の倫理委員会で承認を得る。

**C. 研究結果**

膿疱性乾癬をモデルケースとして入力画面を構築した。①性別は男女比1：1（図1）、②年齢分布（図2）③病型は急性汎発性膿疱性乾癬が大部分を占めた（83%）（図3）④重症度判定項目では紅斑面積、膿疱を伴う紅斑、浮腫の面積とも中等度が多かった（図4、5）⑤稀少難治性皮膚疾患研究班重症度分類では中等症が50%を占めた（図6）。⑥治療に関しては急性期には全身療法と外用療法をあわせると90%であり、外用療法ではステロイド外用薬が86%、ビタミンD3外用薬が14%で使用されていた（図7,8）。急性期の全身療法ではエトレチナート内服が85%を占めており、ステロイド内服治療も行われていた。

**D. 考察**

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では研究対象疾患のうち類天疱瘡をのぞいた尋常性天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症に関して2008年度から研究班参加施設によるwebサイト入力による新

規症例登録システムを構築している。2008年度は膿疱性乾癬の登録画面が運用を開始し、症例登録が始まった。登録症例は6例で症例の病型、年齢、性別、急性期治療内容、治療効果のデータを解析した。急性期にはほぼ全例で全身療法が行われており、今回の解析ではエトレチナートの使用例が多かった。今後膿疱性乾癬ガイドラインが改定され治療指針が示されれば治療内容にも変化がある可能性もある。今後登録症例を追跡し再燃時、慢性期の治療内容についても解析を進めてゆく予定である。

#### E. 結論

厚生労働省特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票のデータに加えて、本登録システムの構築は今後の症例、患者データの集積を行い、新規治療の有効性の判定、患者動向について、把握が可能となる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表（平成21年度）

##### 論文発表

1. Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Oono T, Iwatsuki K, Elfert S, Fritsch A, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T. A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine. *J Am Acad Dermatol*. 61 (4) : 715-9, 2009
2. 大野貴司. 膿疱ができる疾患—慢性膿皮症— 照井 正編、*デルマ* 115巻 32 - 39、2009

##### 学会発表

1. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究—疫学調査（膿疱性乾癬）の報告— 第24回日本乾癬学会、2009年9月4日

— 5日、東京

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。

#### I. 引用文献

1. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005 ; 437 : 369-75.
2. Roth J, Vogl T, Sorg C, Sunderkotter C. Phagocyte-specific S100 proteins : A novel group of proinflammatory molecules. *Trends Immunol* 2003 ; 24 : 155-8.
3. Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Katagiri C, Hibino T, et al. S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2008 ; 104 : 453-64.
4. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkotter C, Foell D, et al. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006 ; 155 : 62-6.
5. 岩月啓氏、照井 正、小澤 明、小宮根真弓、梅澤慶紀、中西 元、原 弘之、馬淵智生、青山裕美、北島康雄。膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2009年度版。[http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou\\_kansen.pdf](http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou_kansen.pdf)  
簡易版日皮会誌掲載予定



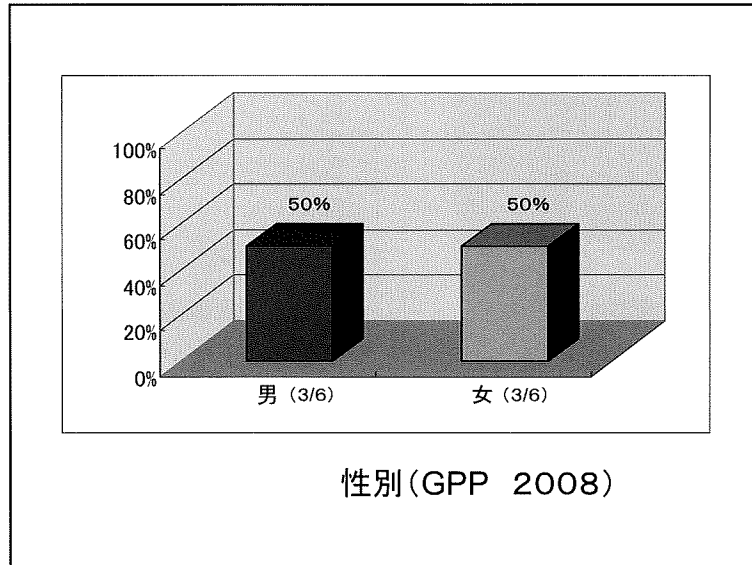


図 1

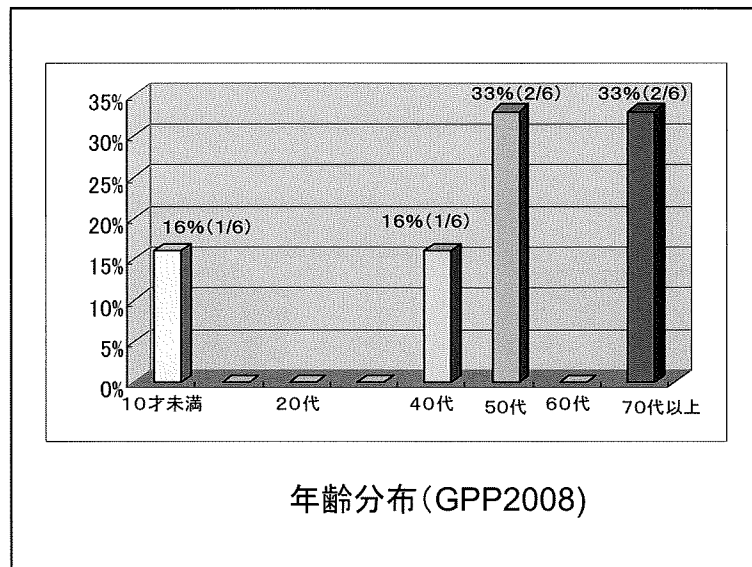


図 2

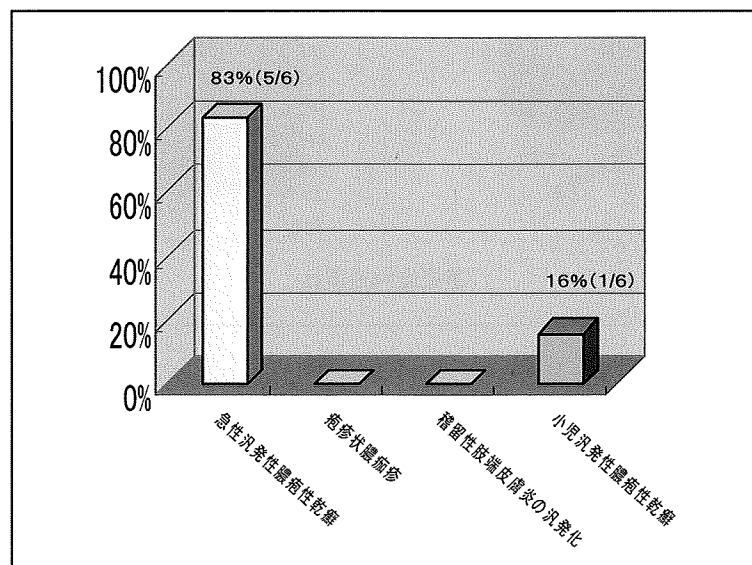


図 3

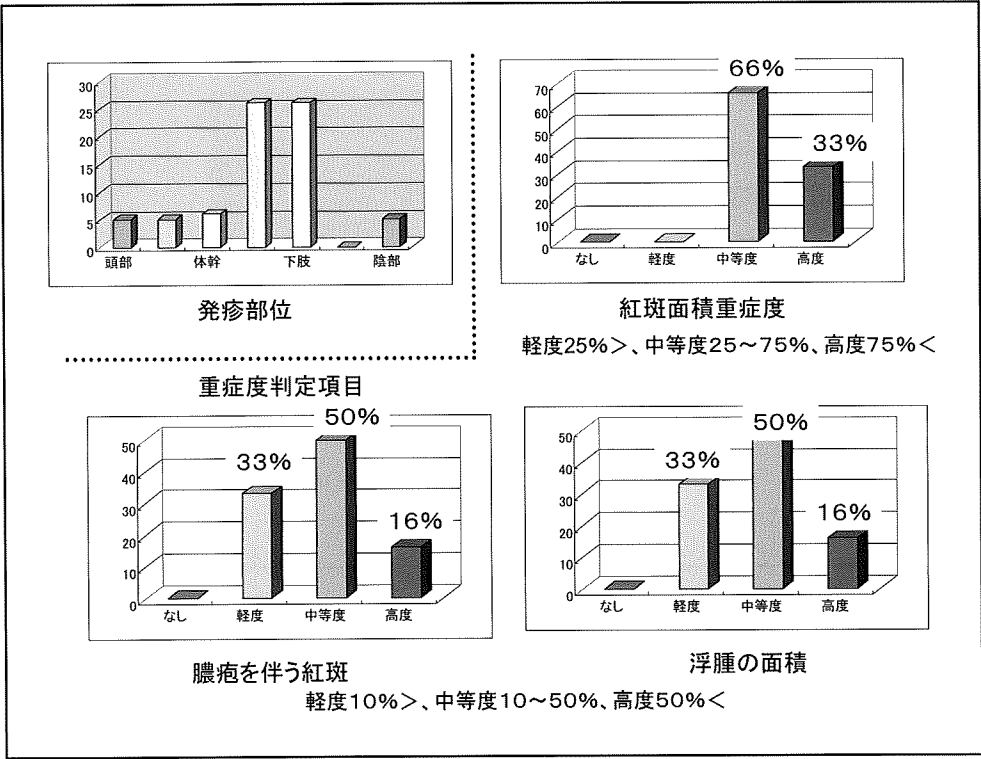


図 4

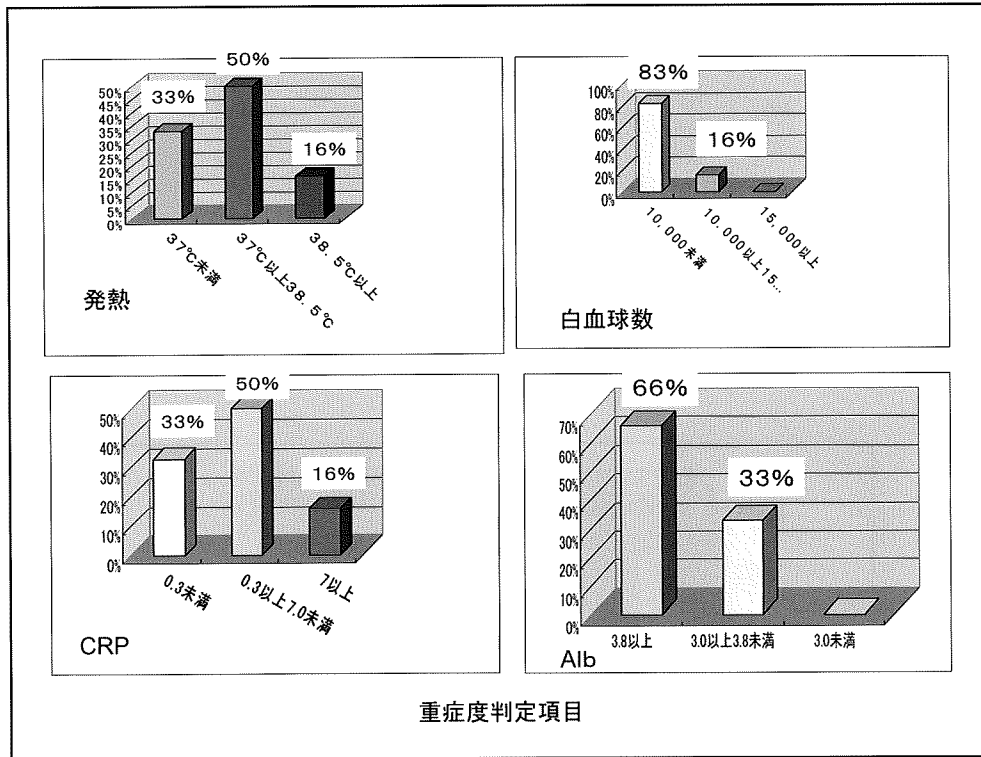


図 5

稀少難治性皮膚疾患研究班による重症度分類  
(GPP2008)

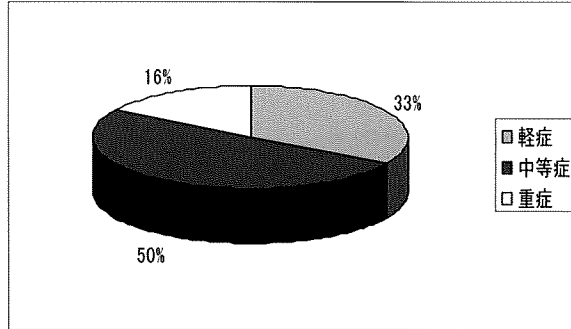
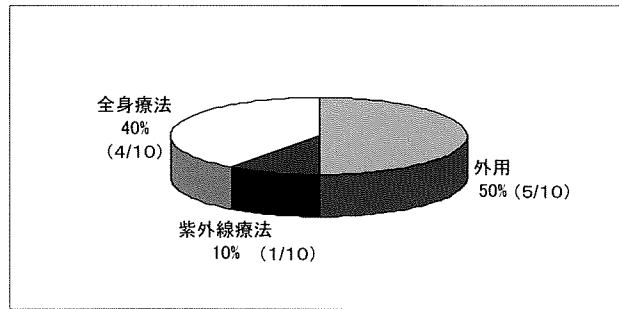


図 6



急性期の治療(GPP2008)

図 7

初期治療外用薬の内容

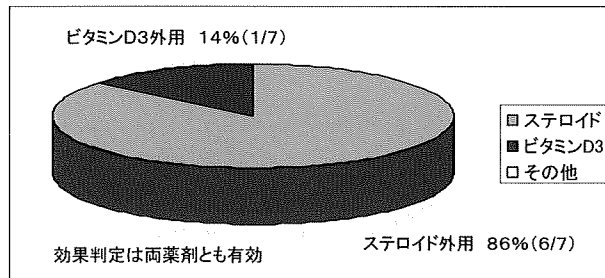
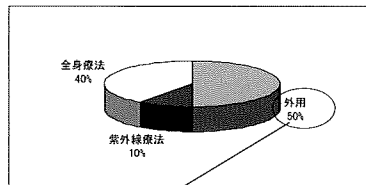


図 8

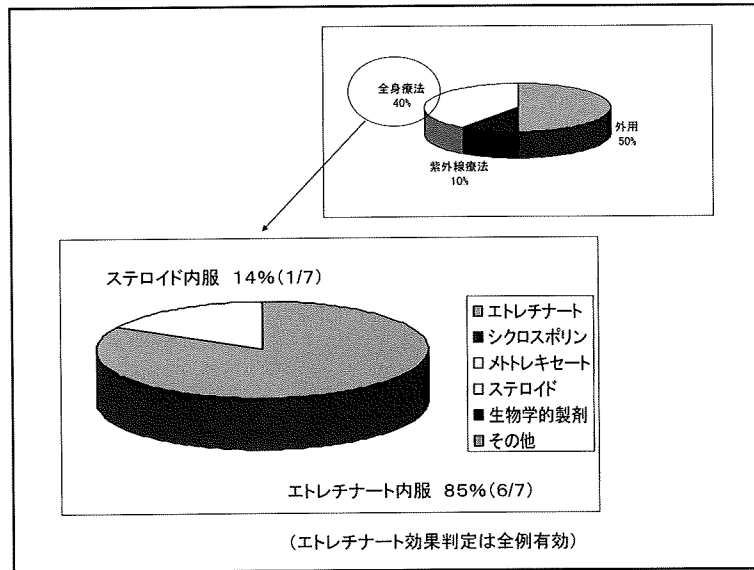


図 9

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

天疱瘡患者の前駆型と成熟型デスマグレインに対する自己抗体の検討

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授

**研究要旨** 天疱瘡自己抗原であるデスマグレイン (Dsg) は前駆体Dsg (pro-Dsg) の形で生成され、細胞内でprocessingを受けることにより、細胞間接着機能を持った成熟したDsg (mature-Dsg) となることが知られている。我々は、processingで影響を受けるDsgのエピトープに着目して抗体の反応性を検討し、天疱瘡患者血清中の自己抗体の大部分はProteolytic processingで露呈される部位を認識していることを既に報告している。今回、天疱瘡患者血清中自己抗体のmature-Dsgおよびpro-Dsgに対する反応性の経時的推移と病勢との相関を検討した。多くの症例において、mature-Dsgに対する反応性がより病勢を反映する傾向が認められた。従って、mature-Dsgのみを抗原としたELISA法はより病勢を反映した検査法になると考えられた。

共同研究者

石井 健 慶應義塾大学医学部皮膚科講師  
横内麻里子 慶應義塾大学医学部皮膚科大学  
院生

A. 研究目的

天疱瘡は自己抗体を介する自己免疫性水疱性疾患であり、その自己抗原はカドヘリン型の細胞接着因子のデスマグレイン (Dsg) である。天疱瘡の病態解明を目的として、phage displayを用いて天疱瘡患者から多数のモノクローナル抗デスマグレイン (Dsg) 抗体を単離し解析している。さらに、病的活性を有する抗体、持たない抗体があることが示されており、自己抗体の結合する部位 (エピトープ) がその病原性に重要であると考えられている。一方で、天疱瘡自己抗原であるDsgは前駆体Dsg (pro-Dsg) の形で生成され、細胞内でprocessingを受けることにより、細胞間接着機能を持った成熟したDsg (mature-Dsg) となることが知られている。今回、我々は、①天疱瘡患者血清中自己抗体のmature-Dsgおよびpro-Dsgに対する反応性の経時的推移と病勢との相関を検討した。

B. 研究方法

- 1) pro-Dsg1とmature-Dsg1を分離精製し、それぞれ固相化したELISAプレートを作成した。尋常性天疱瘡4例、落葉状天疱瘡4例の複数の異なる時点の血清を測定した。

C. 研究結果

1. 多くの症例では、成熟型デスマグレインに対する反応性が強い。このような症例においては、Pro-Dsg、mature-Dsg両者の抗体価は病勢と並行して推移しているのが認められるものの、前駆型Dsgに対する反応性は非常に弱かった。従って、成熟型Dsg抗体はより感度のよい検査法であると考えられた。(図1 a-f)

次に、前駆型デスマグレイン抗体が多い症例を検討した。(図1 g, f)、症例PF#4においては前駆体抗体、成熟型Dsg抗体価が病勢と並行して推移しているのが認められた。症例PV#4においては、寛解期においても前駆体抗体の抗体価の高い症例も認められた。

以上より、成熟型デスマグレインの抗

体価はより鋭敏に病勢と相関しているのが認められた。

成熟型Dsgのみを抗原としたELISA法はより病勢を反映した検査法であると思われた。

#### D. 考察

成熟型Dsgのみを抗原としたELISA法はより病勢を反映した検査法であると思われた。

天疱瘡患者血清中の自己抗体の大部分は、Proteolytic processingで露呈される部位を認識していることが判明し、成熟Dsgを用いたELISA法はより鋭敏に病勢を反映しているのが認められた。現行のDsg ELISAの抗原はpro-Dsgとmature-Dsgの混合物であるため、mature-Dsgのみを抗原としたELISA法は、より病勢を反映した検査法になりうると考えられた。

#### E. 結論

デスマogleイン分子上のProteolytic processingで露呈される部位に結合する自己抗体が天疱瘡の病原性にとって重要な役割をもつことが考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takahashi H, Kuwana M, Amagai M: A single helper T cell clone is sufficient to commit polyclonal naive B cells to produce pathogenic IgG in experimental pemphigus vulgaris. *J Immunol*, 182(3): 1740-1745, 2009.
2. Takae Y, Nishikawa T, Amagai M: Pemphigus mouse model as a tool to evaluate various immunosuppressive therapies. *Exp Dermatol*, 18(3) : 252-260, 2009.

3. Wang W, Amagai M, Ishiko A: Desmosome splitting is a primary ultrastructural change in the acantholysis of pemphigus. *J Dermatol Sci*, 54 (1) : 59-61, 2009.
4. Yokouchi M, Saleh MA, Kuroda K, Hachiya T, Stanley JR, Amagai M, Ishii K: Pathogenic Epitopes of Autoantibodies in Pemphigus Reside in the Amino-Terminal Adhesive Region of Desmogleins Which Are Unmasked by Proteolytic Processing of Prosequence. *J Invest Dermatol*: 129: 2156-216 2009.
5. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y, Hashimoto K: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 60(4): 595-603, 2009.
6. Saito H, Shimizu A, Tsunoda K, Amagai M, Ishiko A: Subcellular localization of desmosomal components is different between desmoglein 3 knockout mice and pemphigus vulgaris model mice. *J Dermatol Sci*, 55 (2) : 108-115, 2009.
7. Nishifuji K, Amagai M, Iwasaki T, Olivry T: Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of circulating IgG autoantibodies against canine desmoglein 3 in dogs with pemphigus. *Vet Dermatol*, 20 (5-6) : 331-337, 2009.

8. Amagai M: The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. *Vet Dermatol*, 20 (5-6): 308-312, 2009.
9. Amagai M. Pemphigus Family of Diseases. *Clinical and Basic Immunodermatology*. London: Springer London Ltd.; 2009.02. p. 739-749.
10. 天谷雅行: IVIG. 皮膚アレルギーフロンティア, 7 (2) : 58, 2009.
11. 高橋勇人, 天谷雅行: 天疱瘡モデルマウスにおける病的抗体産生を制御する Dsg 3 反応性 T 細胞の役割. *医学のあゆみ*, 230 (9) : 686-691, 2009.
12. 谷川瑛子, 天谷雅行: 天疱瘡 一重症度判定基準を中心に. *医学のあゆみ*, 230 (11) : 997-1000, 2009.

## 2. 学会発表

1. Ishii K, Pathogenic pemphigus autoantibodies target the amino-terminal adhesive sites of desmogleins which are unmasked by proteolytic processing of prosequence. International Pemphigus Meeting, Berne, Switzerland, 2009.06
2. Ishii K, Yokouchi M, Saleh MA, Amagai M. The majority of anti-desmoglein autoantibodies in pemphigus target epitopes which are unmasked by proteolytic processing of prosequence. The 4<sup>th</sup> joint meeting of Japanese dermatology association and Australasian college of Dermatologists, Sapporo, Japan, 2009. 07.
3. Ishii K. Practical updates on the diagnostic and monitoring value of desmoglein ELISAs in pemphigus. The Australasian College of Dermatologists' Biennial Spring Conference 2009 Hunter Valley, New South Wales, Australia,

2009.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

## I. 引用論文

1. Yokouchi M, Saleh MA, Kuroda K, Hachiya T, Stanley JR, Amagai M, Ishii K. Pathogenic epitopes of autoantibodies in pemphigus reside in the amino-terminal adhesive region of desmogleins which are unmasked by proteolytic processing of prosequence. *J Invest Dermatol*. 129: 2156-216 2009.04.

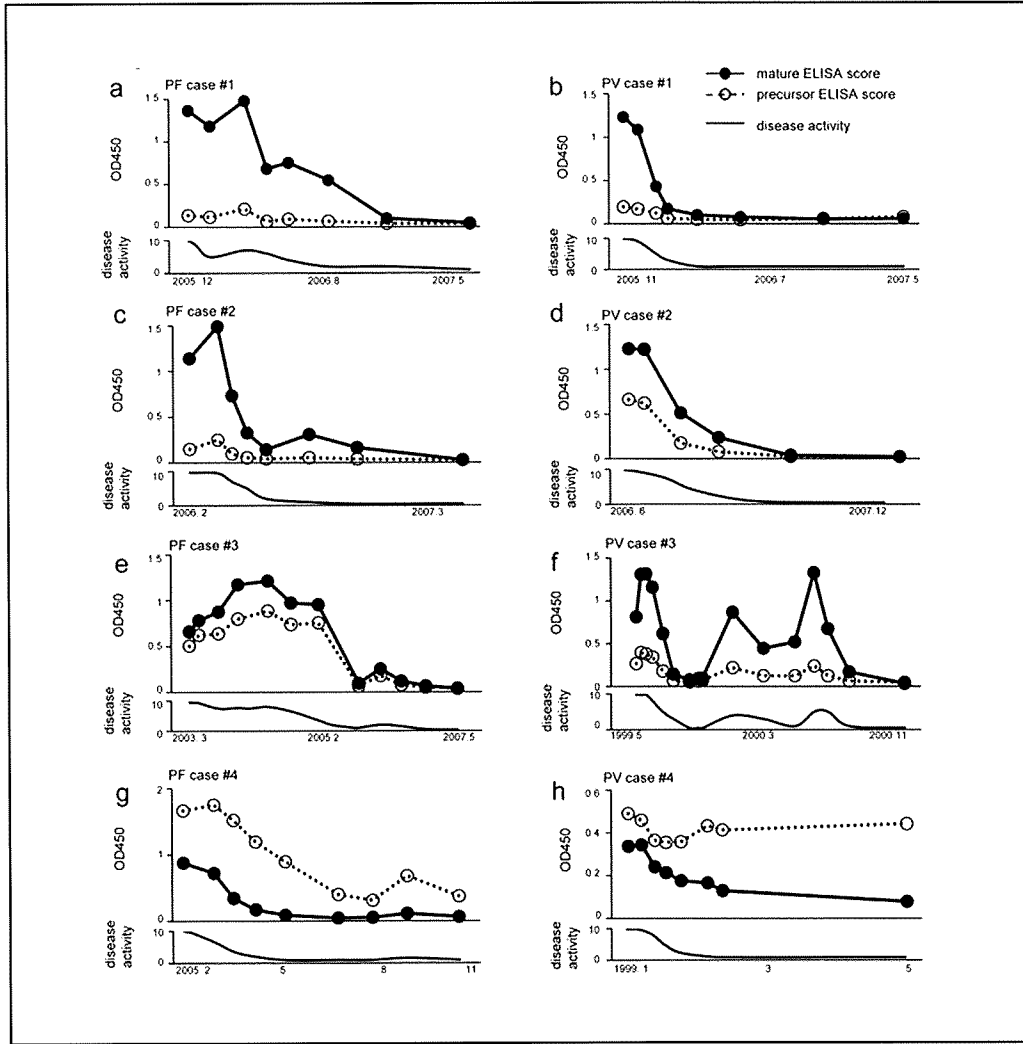


図1. 天疱瘡患者の成熟型または前駆体型デスマグレインに対する反応性の経時的推移 (Yokouchi M. et al., J Invest Dermatol, 2009より)



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

天疱瘡における遺伝的背景の検索（検体収集システムの確立について）

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授

**研究要旨** ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーを用いた患者対照群の相関解析により天疱瘡における感受性遺伝子の同定を行うことを企画している。今年度は患者（血液）DNAの収集体制について役割分担の変更があったので報告した。さらには同時に進行している候補遺伝子解析について、分担研究者が解析を行いたい遺伝子を申告し、収集試料全体を使用するシステムを提案した。ゲノムワイドに行う計画と候補遺伝子解析の両方を実施することにより、より効率よく感受性遺伝子を同定できると考えた。

共同研究者

新関 寛徳 国立成育医療センター皮膚科  
石井 健 慶應義塾大学医学部皮膚科学部  
内講師  
猪子 英俊 東海大学医学部分子生命科学教授  
青山 裕美 岡山労災病院皮膚科医長  
岩月 啓氏 岡山大学大学院皮膚科教授  
橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科教授  
池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科教授  
清水 宏 北海道大学大学院皮膚科学分野  
教授  
浅田 秀夫 奈良県立医科大学皮膚科教授  
橋本 公二 愛媛大学医学部皮膚科教授  
藤本 亘 川崎医科大学医学部皮膚科教授  
清水 忠道 富山大学医学部皮膚科教授  
中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科教授  
照井 正 日本大学医学部皮膚科教授  
相場 節也 東北大学大学院皮膚科分野教授

A. 研究目的

天疱瘡は表皮構成蛋白であるデスマogleイン蛋白に対する自己抗体を産生する自己免疫性水疱症の1つである。多くの自己免疫疾患同様、多因子疾患の1つと考えられている。当該課題では、天疱瘡の遺伝的背景を検索する目的で、患者（血液）DNA試料の収集を多施設共同で実施するためのシステムの構築

を目的とした。

B. 研究方法

1. 主たる検体収集機関の変更

平成19年度までの当該研究班（前班長北島康雄）における研究協力者であった新関寛徳が勤務先変更となり、それに伴い、主たる試料収集機関を奈良県立医科大学より慶應義塾大学医学部皮膚科（主任:天谷雅行、当該研究班分担研究者）に変更した。変更に伴い慶應義塾大学医学部において倫理審査申請し、平成21年8月7日付で承認された（受付番号2009-66、申請者石井健）。審査承認後奈良県立医科大学に主たる検体収集機関より検体提供機関への変更届を提出した。

2. 試料収集体制の概要

検体収集体制は平成15年度報告書と大きな変更はないが、担当者に若干変更があった。図1-3に試料収集までの流れを示す。変更があったのは、臨床情報収集は新関から青山裕美（当該研究班研究分担者）に変更した。重複チェック担当は青山から新関に変更した。試料提供先を慶應義塾大学医学部皮膚科（担当:石井健）とした。

### 3. 生体材料収集事業との連携

平成21年度厚生労働科学難治性疾患克服研究事業の一環として「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」班（研究代表者：山口大学武藤正彦）と連携し、収集状況に関する情報を提供する。同研究事業「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」班（研究代表者：亀岡洋祐）が提供する生体試料バンクへの参加については、バンク事業への参加同意書が完成されたのちに具体案を作成していく予定である。

### 4. 遺伝子解析方法

平成15年当該プロジェクト発足時と同様に、試料が、天疱瘡の1つの臨床亜型につき300例収集できた時点で、東海大学医学部分子生命科学猪子英俊教授に送付し、ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーを用いた相関解析（ゲノムワイドスキャン）により疾患感受性遺伝子の検索を行う予定である<sup>1)</sup>。この方法では、疾患感受性遺伝子領域を100 kilo base (kb) 内に絞り込むことが可能である。この100kb程度の領域をさらに詳細に遺伝子マーカーを用いて検索していき、候補遺伝子を同定する。

一方、候補遺伝子解析としては、候補遺伝子内外に単一塩基多型 (SNP) を設定し、患者一対照群の2群間比較による相関解析を行う。必要に応じてこの方法においてもマイクロサテライトを選択する。

### 5. 候補遺伝子解析のための試料提供

候補遺伝子解析を行う際には、試料提供元機関が解析する遺伝子を、当該班長岩月啓氏に申告し、試料保存先機関慶應義塾大学天谷雅行および班長が指定する共同研究者を交えて協議したうえで承認する。解析を申し出た機関および慶應大学の倫理審査が終了した時点で、収集し

た試料を提供する。

## C. 研究結果

### 1. 試料提供施設（カッコ内は倫理審査承認番号）

現在の試料提供施設は、当該研究班天疱瘡担当施設および提供していただける旨通知のあった施設として以下の通り（名称より皮膚科は省略）：慶應義塾大学、奈良県立医科大学、岡山大学（127）、久留米大学、順天堂大学、富山大学（遺変21-4号）、川崎医科大学、埼玉医科大学である。次年度にはさらに公募を募る予定である。

### 2. 提供検体数

平成19年度末と変更なく、195例である。今年度は、主たる試料収集施設での倫理審査承認を受け、試料提供元の各施設での倫理申請を行っているところである。

### 3. 候補遺伝子解析のリスト

下記の遺伝子は引用文献に示すごとく機能的に発症に関与すると考えられるため、解析の候補とした：HLA 領域 (HLA-DR 他; 6 p21)<sup>2)</sup>、サイトカインクラスター (IL 4 他; 5 q31)<sup>3) 4)</sup>、T cell regulatory gene cluster (CTLA 他; 2 q33)<sup>5) 6)</sup>、Desmoglein cluster (18q12)<sup>7)</sup>、FCGRT (19q13.3)<sup>8)</sup>、AIRE (21q22.3)<sup>9)</sup>、Foxp3 (Xp11)<sup>10) 11)</sup>。

## D. 考察

相関解析をゲノムワイドに行う理由は、疾患感受性遺伝子を、網羅的かつ排他的に同定する目的のためである。今回の方法では約50程度の候補遺伝子が発見されると推定されている。実際には遺伝子の機能ごとにクラスターを形成することが予想されるため、発症機序は遺伝子数よりも少なくなると予想される。

一方で機能的に発症に関与することがある程度証明されている遺伝子については、遺伝的な手法において相関があることと同等とみなし、候補遺伝子解析を行う。候補遺伝子解析の欠点は、実際に感受性を持っているSNPが見つからない場合があることである。長所としては、もし遺伝学的に相関のあるSNPが見つかった場合に、あらかじめ機能がわかっているので、SNPの機能解析を行いやすいという点である。天疱瘡においては双方の方法をうまく活用し、研究を推進していくことが大切であると思われる。

## E. 結論

ゲノムワイドスキャンにより天疱瘡における遺伝的背景を検索するシステムを構築した。平成19年度以前の役割分担に変更があることを報告した。さらには分担研究者から希望の遺伝子解析を行うシステムを付加した。ゲノムワイドスキャンのみならず候補遺伝子解析を同時に推進することにより効率よく感受性遺伝子を同定できるものと予想される。

## <引用文献>

1. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27 039 microsatellites: Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furu-gaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Nakami Y, Takayama S, Endo T, Saruwatari T, Yagura M, Yoshikawa Y, Fujimoto K, Oka A, Chiku S, Linsen SE, Giphart MJ, Kulski JK, Fukazawa T, Hashimoto H, Kimura M, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki T, Komai K, Shiozawa S, Taniguchi A, Yamanaka H, Kamatani N, Gojobori T, Bahram S, Inoko H. *Hum Mol Genet* 15;14 (16) :2305-21, 2005
2. Miyagawa S, Amagai M, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T, Nishikawa T, Shirai T, Inoko H: HLA-DRB 1 polymorphisms and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus. *Tissue Antigens* 54 (4) :333-40, 1999.
3. Takahashi H, Amagai M, Nishikawa T, Fujii Y, Kawakami Y, Kuwana M: Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. *J Immunol*; 181 (2) :1526-35, 2008.
4. Rizzo C, Fotino M, Zhang Y, Chow S, Spizuoco A, Sinha AA: Direct characterization of human T cells in pemphigus vulgaris reveals elevated autoantigen-specific Th2 activity in association with active disease. *Clin Exp Dermatol* 30 (5) :535-40, 2005.
5. Veldman C, Pahl A, Hertl M: Desmoglein 3-specific T regulatory 1 cells consist of two subpopulations with differential expression of the transcription factor Foxp3. *Immunology* 127 (1) :40-9, 2009.
6. Toto P, Feliciani C, Amerio P, Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Woodley D, Sauder DN: Immune modulation in pemphigus vulgaris: role of CD28 and IL-10. *J Immunol* 164 (1) :522-9, 2000.
7. Capon F, Bharkhada J, Cochrane NE, Mortimer NJ, Setterfield JF, Reynaert S, Black MM, Vaughan RW, Trembath RC, Harman KE: Evidence of an association between desmoglein 3 haplotypes and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 154 (1) :67-71, 2006.
8. Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, Roopenian DC, Liu Z: Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest* 115 (12) :3440-50, 2005
9. Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C,

- Ke X, Levi-Strauss M, Pagani F, Baralle FE, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Vincent A, Willcox N, Beeson D, Kyewski B, Garchon HJ: An IRF 8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature* 448 (7156) :934-7, 2007
10. Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M: Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into Th 2-like cells. *J Immunol* 176 (5) :3215-22, 2006.
11. Sugiyama H, Matsue H, Nagasaka A, Nakamura Y, Tsukamoto K, Shibagaki N, Kawamura T, Kitamura R, Ando N, Shimada S: CD4+CD25high regulatory T cells are markedly decreased in blood of patients with pemphigus vulgaris. *Dermatology* 214 (3) :210-20, 2007.

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表（平成21年度）

##### 1. 論文発表

###### 英語論文

Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Oga-wa H, Kitajima Y, Hashimoto K; Pemphigus Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60 (4) :595-603, 2009 (Pemphigus Study Groupとして参加)

###### 日本語論文

新関寛徳:教育講演23-1 自己免疫性水疱症 天疱瘡診療ガイドライン 日本皮膚会誌119: 2789-92, 2009

##### 2. 学会発表

H. Niizeki, H. Asada, M. Amagai, A. Oka, H. Inoko, T. Hashimoto, S. Ikeda, H. Shimizu, K. Iwatsuki, Y. Kitajima, S. Miyagawa, and Japanese Collaborative Group on the Genetics of Pemphigus (J-CGGP) : Genetic variation of DSG 3 is associated with pemphigus vulgaris among Japanese. The 34th Annual Meeting of Japanese Society for Investigative Dermatology, Fukuoka, Dec 4-6, 2009

#### G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。