

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし

## 添付資料 4

### 道化師様魚鱗癬治療指針（平成 21 年度版）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

道化師様魚鱗癬調査研究班（班長：秋山真志）編

（平成 21 年度版は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）道化師様魚鱗癬調査研究班の平成 21 年度（初年度）の活動により作成されたものであり、同研究班の今後の活動の成果を踏まえて改訂し、平成 23 年度（最終年度）に完成を目指すものである。）

#### <道化師様魚鱗癬の病態、症状とそれに対する治療の基本方針>

道化師様魚鱗癬の約半数の症例は、2 次的な細菌感染や、脱水、低栄養等のため、生後 1、2 日から数週以内に死亡する。罹患児が、積極的な治療無しに数週以上生存する例は稀と考えられる。重篤な皮膚バリア障害は、経皮的水分蒸散量の上昇、脱水、水電解質バランスの乱れを惹起する。皮膚の亀裂から、皮膚感染症、敗血症を来しやすく、哺乳障害は低栄養状態の原因となる。胸部の皮膚の硬化と本症における肺サーファクタント不足は、しばしば呼吸不全を引き起こす。体温の異常上昇、あるいは、下降も起こりえる。致死性とされてきた本症であるが、近年、長期生存例も報告されるようになった。新生児期の集中治療技術の進歩とレチノイド等の使用により、今後さらに長期生存例が増えることが期待される。

現在、本症には、根治療法はなく、対症療法がとられる。生活指導や遺伝相談、家族への臨床心理的支援も重要である。本症についての遺伝子解析による出生前診断が本邦において可能である。

#### <具体的治療指針>

以下に、新生児期、ならびにそれ以降の病期に分けて、具体的な治療指針を示す。

各治療の推奨度を以下の指標により示した。

B: 行うよう勧められる

C1: 行っても良いが十分な根拠はない

C2: 行わないほうが良い

### I. 新生児期

#### (1) 全身療法

### 1) 新生児集中治療室 (NICU) に収容する (推奨度 B)

生後 1 か月以内の死亡症例が多いことから、2) 以下の管理を効率よく行うために、新生児期は罹患児を新生児集中治療室に収容することが必要である。皮膚バリア機能が新生児期極端に弱いので、体表面からの水分喪失を抑制するため保育器内にて湿度を管理することが重要である。

### 2) 輸液管理 (推奨度 B)

水電解質バランスをチェックし、皮膚バリア障害による体表面からの高度の水分喪失を補うように輸液を行う。

### 3) 栄養管理 (推奨度 B)

口唇の突出開口と顔面の皮膚硬化により哺乳が十分行えない症例が多いので、罹患児の状態に応じて輸液や経管栄養によって栄養状態の管理を行う。

### 4) 体温管理 (推奨度 B)

発汗障害と高度の体表面からの水分蒸散のため、異常な高体温、あるいは、低体温になる場合があり、注意を要する。保育器内で体温管理を行う。

### 5) 呼吸管理 (推奨度 B)

胸部の皮膚の硬化と亀裂による痛みによる胸郭運動不良、ならびに本症に合併すると考えられる肺胞サーファクタント不足から、呼吸不全に陥りやすい。血液ガス分析の結果を見ながら、酸素吸入、補助換気を行う。感染性の肺炎も合併しやすいので注意を要する。

### 6) 感染症対策 (推奨度 B)

皮膚の亀裂、びらんによる細菌感染、candida 感染を生じやすく、尿路感染症も高頻度に合併する。細菌性、あるいは、真菌性敗血症を来すことも稀ではないので、必要に応じて適宜、全身性の抗菌剤の投与を行う。

### 7) レチノイド経口投与 (推奨度 C1)

0.5-1.0 mg/kg/day のレチノイド (本邦では、チガソン®のみが使用可能) の内服が新生児期から行われ、皮膚症状の予後改善に効果があるとの報告が見られる。

## (2) 外用療法

### 1) 保湿剤、ワセリン軟膏 (推奨度 B)

皮膚表面からの水分蒸散量を減らし、乾燥を防ぐために、全身の皮膚に1日2-3回塗布する。症状がひどい部位には密封療法（ODT）を行う。

#### 2) 角質溶解剤含有軟膏（推奨度 C2）

硬く乾燥した皮膚表面の角層を溶かし、柔らかくする目的で、尿素含有軟膏、サリチル酸ワセリン等が用いられることがあるが、角質溶解剤は、皮膚バリア障害を助長する可能性がある。新生児期は、全身に多量に外用を行う必要があるため、サリチル酸中毒に注意が必要である。

#### 3) 活性型ビタミンD3含有軟膏（推奨度 C2）

新生児期には全身に多量の外用が必要であるが、罹患児では皮膚バリア機能が低いいため経皮的薬剤吸収量が多く、高カルシウム血症に陥りやすいので十分な注意を要する。

#### 4) 抗生剤含有軟膏（推奨度 C1）

ワセリン基剤の抗生剤含有軟膏は皮膚バリア機能を補う保湿作用とともに、局所の感染をコントロールする点で有用と考えられる。ただし、全身に多量に外用すると薬剤の血中濃度が異常に上昇することがあるので、感染徴候の認められる部分のみに用いるべきである。

### (3) その他

#### 1) 沐浴による皮膚の洗浄と角質除去（推奨度 C1）

皮膚表面の亀裂を減らし、感染を予防する意味で、全身状態が許す範囲で沐浴による皮膚を洗浄し、無理せず自然に剥がせるレベルで角質除去を適宜行う。

#### 2) 角質切開による手指などの絞扼部の減圧（推奨度 C1）

皮膚角質の著明な肥厚、硬化により手指、足趾の絞扼、血行障害、壊死を来す可能性がある。それを防ぐため、適宜、角層のみの減張切開、角層除去を行う。硬化、絞扼の原因は角層の肥厚であるので、皮膚深部に及ぶ切開は不要である。

#### 3) 角膜の保護（推奨度 B）

高度の眼瞼外反に対しては、角膜の乾燥を防ぐため人工涙液を用いる。高度の角膜乾燥は角膜穿孔を来す可能性があるため、眼科的な処置が必要である。

#### 4) 家族への精神的サポート（推奨度 B）

本症の皮膚症状が非常に重篤であること、本症は常染色体劣性遺伝性であり家

族歴のない症例が殆どであり、本症の発症を予見できないことから、両親、家族が本症から受ける心理的ダメージは小さくない。家族が罹患者を受け入れることができるような臨床心理的支援が必要な場合が多い。次子の出生前診断の可能性等を含めた遺伝カウンセリングも必要である。

## II. 幼小児期以降

### (1) 全身療法

#### 1) 体温管理（推奨度 B）

発汗障害があるため高体温になりやすく、特に夏季には注意を要する。室温、衣服のこまめな調節が重要である。

#### 2) 水電解質バランス、栄養管理（推奨度 C1）

発育の程度、全身状態に応じて、水電解質バランス、栄養状態をチェック、管理することが望ましい。

#### 3) レチノイド経口投与（推奨度 B）

0.2-0.5 mg/kg/day のレチノイド（チガソン®）の内服が、皮膚症状の改善に効果があるとの報告が見られる。肝機能障害、口唇炎、粘膜乾燥等の副作用があるので、患者の QOL を考慮して投与量を症例ごとに決める必要がある。本剤の持つ催奇形性のため、レチノイド内服中止後も、男性の場合 6 ヶ月、女性の場合 2 年の避妊が必要である。

### (2) 外用療法

#### 1) 保湿剤、ワセリン軟膏（推奨度 B）

皮膚表面からの水分蒸散量を減らし、乾燥を防ぐために、全身の皮膚に 1 日 2 - 3 回塗布する。症状がひどい部位には密封療法（ODT）を行う。

#### 2) 角質溶解剤含有軟膏、活性型ビタミン D3 含有軟膏（推奨度 C1）

手掌、足底等、特に角化の強い部位に、局所的に用いる場合がある。広範囲に用いるとサリチル酸中毒、高カルシウム血症を来すことがあるので、注意を要する。

#### 3) 副腎皮質ステロイド含有軟膏（推奨度 C1）

痒みの強い部位にのみ、短期間外用する。副腎皮質ステロイドは本質的に本症に有効な薬剤ではなく、広範囲、あるいは、長期間の外用は避けるべきである。

#### 4) 抗生剤含有軟膏（推奨度 C1）

皮膚の亀裂からの皮膚細菌感染を来しやすく、敗血症を起こす原因ともなるので、感染徴候が認められた部位に抗生剤含有軟膏を局所の感染症対策として用いる。

### (3) その他

#### 1) 生活指導（推奨度 B）

本症の病態の本質は、皮膚バリア不全であることを理解し、保湿に努める。厚く堆積した鱗屑ははがしたり、こそげ落とすことにより、整容上、機能上、有益な場合もあるが、無理には剥がさないようにする。2次感染を来す場合も多いので、毎日の入浴で、皮膚表面を清潔に保ち、かつ、入浴により弱まる皮膚バリア機能を保湿剤などの外用で補うようにする。

#### 2) 形成外科的治療（推奨度 C1）

手指等の硬縮に対する形成術を施行することがある。瘢痕性の眼瞼外反にも眼瞼形成術が行われる場合がある。

#### 3) 患者本人とその家族への臨床心理的支援（推奨度 C1）

患者本人と家族が本症の皮膚症状により受ける精神的ストレスに対して、臨床心理的支援が必要である。学校生活、社会生活の種々の面で心理的なダメージに対するアドバイス、サポートがなされるべきである。

## 付録. 出生前診断

本症の病因遺伝子が不明であった時代は、胎児皮膚生検によって出生前診断を施行して来た。2005年、我々は病因遺伝子を同定し、その結果、現在は遺伝子変異検索による道化師様魚鱗癬の出生前診断が可能となり、実際に行われている。実際の方法は、胎児由来の羊水細胞、または、絨毛を採取し、胎児ゲノムDNAを抽出し、病因である *ABCA12* 遺伝子変異の有無を検査し、出生前診断する。出生前診断に際しては、妊娠する以前に当該家系における病因 *ABCA12* 遺伝子変異を確実に同定しておくことと、可能な限り多数の家族の遺伝子解析を進めておくことが必要である。

出生前診断は、あくまで、中絶されようとしている胎児の命を救うための緊急避難的なものであるべきである。出生前診断を希望する両親に対して、十分な遺伝相談が行われ、出生前診断の意味とリスクを含む informed consent が完全に得られることが出生前診断施行の必要条件である。

## <文献>

- Akiyama M. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: the underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci* 42: 83-9, 2006.
- Akiyama M. Pathomechanisms of harlequin ichthyosis and ABCA transporters in human diseases. *Arch Dermatol* 142: 914-918, 2006.
- Akiyama M, Sakai K, Sato T, McMillan JR, Goto M, Sawamura D, Shimizu H. Compound heterozygous *ABCA12* mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis. *Dermatology* 215: 155-9, 2007.
- Akiyama M, Shimizu H. An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. *Exp Dermatol* 17: 373-382, 2008.
- Akiyama M, Sakai K, Sugiyama-Nakagiri Y, Yamanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Niizeki H, Miyagawa S, Shimizu H. Compound heterozygous mutations including a *de novo* missense mutation in *ABCA12* led to a case of harlequin ichthyosis with moderate clinical severity. *J Invest Dermatol* 126: 1518-23, 2006.
- Akiyama M, Sakai K, Wolff G, Hausser I, McMillan JR, Sawamura D, Shimizu H. A novel *ABCA12* mutation 3270delT causes harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 155: 1064-1066, 2006.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al: Mutations in lipid transporter *ABCA12* in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer, *J Clin Invest*, 115: 1777-1784, 2005.
- Akiyama M, Titeux M, Sakai K, McMillan JR, Tonasso L, Calvas P, Jossic F, Hovnanian A, Shimizu H. DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of *ABCA12* mutation consequences. *J Invest Dermatol* 127: 568-573, 2007.
- Haase R, Kreft B, Foell J, Kekulé AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol*. 26: 575-8, 2009.
- Haftek M, Cambazard F, Dhouailly D, Réano A, Simon M, Lachaux A, Serre G,

- Claudy A, Schmitt D. A longitudinal study of a harlequin infant presenting clinically as non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 1996; 135: 448-453.
- Khan R, Arora S, El-Hindy N, Chang BY. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS*. 13: 415-6, 2009.
- Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Pediatrics* 1988; 82: 870-873.
- Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985; 112: 585-590.
- Oji V, Tadini G, Akiyama M, *et al*. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* (in press)
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 10: 351-64, 2009.
- Prasad RS, Pejaver RK, Hassan A, Al Dusari S, Wooldridge MA. Management and follow-up of harlequin siblings. *Br J Dermatol* 1994; 130: 650-653.
- Roberts LJ. Long-term survival of a harlequin fetus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 335-339.
- Rogers M, Scraf C. Harlequin baby treated with etretinate. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 216-221.
- Shwayder T. Disorders of keratinization: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 5: 17-29, 2004.
- Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther*. 18: 87-103, 2005.
- Ward PS, Jones RD. Successful treatment of a harlequin fetus. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1309-1311.
- Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Sakai K, Nishie W, Tanaka S, Shimizu H. Harlequin ichthyosis model mouse reveals alveolar collapse and fetal



skin barrier defects. Hum Mol Genet 17: 3075-3083, 2008.

Yanagi T, Akiyama M, Sakai K, Nagasaki A, Ozawa N, Kosaki R, Sago H, Shimizu H. DNA-based prenatal exclusion of harlequin ichthyosis. J Am Acad Dermatol 58: 653-656, 2008.

秋山真志. 道化師様魚鱗癬. 玉置邦彦, 他編. 最新皮膚科学大系 第7巻 角化異常性疾患. 中山書店、東京, pp 95-102, 2002.

秋山真志: 魚鱗癬. 今日の治療指針 2008 年版、医学書院、東京, pp 886-887, 2008.

秋山真志: 水疱症、角化症 魚鱗癬の病態-最近の知見. 玉置邦彦, 他編. 最新皮膚科学大系 2008-2009、中山書店、東京, pp 189-198, 2008.

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

道化師様魚鱗癬家系における病因 *ABCA12* 遺伝子変異の検索

研究分担者 有田 賢 北海道大学・大学院医学研究科・皮膚科学分野 助教

**研究要旨** これまで研究代表者の研究室で *ABCA12* 遺伝子変異検索をした 20 家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、新たに多数の道化師様魚鱗癬家系を集積し、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は計 54 種（ナンセンス変異 19 種、ミスセンス変異 16 種、欠失などフレームシフト変異 19 種）である。これらのデータを *ABCA12* Mutation Database として研究代表者のホームページ上に掲載し、世界中の研究者が閲覧可能な状態である。

**A. 目的**

道化師様魚鱗癬は、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われた最重症の遺伝性皮膚疾患であり、新生児期の死亡例が多い。我々は、本症の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分に把握し、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とし、本研究を施行しているが、その疫学調査の過程で集積された道化師様魚鱗癬家系について、病因 *ABCA12* 遺伝子変異を網羅的に同定することが本研究の目的である。

症状の重篤さ、新生児期の致死率の高さ、そして、発症が稀であることから、罹患者の遺伝子変異検索が行われることは希であった。今回の研究において日本人道化師様魚鱗癬家系における遺伝子変異の情報を網羅的に多数集積することは今後の本症の診断、治療にとって非常に重要なことである。

**B. 研究方法**

これまで研究代表者の研究室で *ABCA12* 遺伝子変異検索をした 20 家系

以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、本研究の疫学調査の過程で集積された新規の多数の道化師様魚鱗癬家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。研究代表者の研究室では *ABCA12* 遺伝子の全領域のシーケンスが可能であり、これまで日本人で見ついている新規遺伝子変異はすべて研究代表者の研究室で同定されたものである。

**C. 研究結果**

本研究の疫学調査の過程で新たに多数の道化師様魚鱗癬家系が集積された。それらの家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を施行し、複数の *ABCA12* 遺伝子変異を同定した。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は計 54 種（ナンセンス変異 19 種、ミスセンス変異 16 種、欠失などフレームシフト変異 19 種）である。これらのデータを *ABCA12* Mutation Database として研究代表者のホームページ上に掲載し、世界中の研究者が閲覧可能な状態である。さら

に、Human Genome Variation Society (事務局、ドイツ・ライデン) の Locus Specific Mutation Database のホームページの一つとしてアップの予定である。

#### D. 考察

研究代表者は、本症の病因が *ABCA12* 遺伝子変異であることを明らかにした (Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005)。*ABCA12* の遺伝子変異検索については、研究代表者の経験、症例数は世界一であり、全世界から本症の遺伝子診断、出生前診断の依頼を受け、国際的に本症の遺伝子診断に貢献している。その活動が評価され、疾患病因遺伝子変異データ・ベースとして最も権威ある Human Genome Variation Society (ドイツ・ライデン) の依頼により、我々の *ABCA12* 遺伝子変異集約データをホームページの一つとしてアップ作業中である。本研究に基づく道化師様魚鱗癬の遺伝子診断システムは他の遺伝性の難病のモデルケースとなり得る点で非常に意義深いものである。

#### E. 結論

これまで研究代表者の研究室で *ABCA12* 遺伝子変異検索をした 20 家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、本研究において新たに多数の道化師様魚鱗癬家系を集積し、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は計 54 種 (ナンセンス変異 19 種、ミスセンス変異 16 種、欠失などフレームシフト変異 19 種) が同定されている。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文 1)

Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima Keiko, Shimizu H.

*ABCA12* is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. J Invest Dermatol 129; 2306-2309, 2009

論文 2)

Akiyama M.

*ABCA12* mutations in harlequin ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. Hum Mutation (論文投稿中)

ワークショップ 1)

Akiyama M. Membrane lipids and trafficking in barrier formation and function; *ABCA12* in lamellar body formation and function. Gordon Research Conferences, Barrier Function of Mammalian Skin. Waterville Valley, NH, U.S.A., August 11, 2009.

***ABCA12* 遺伝子変異データベース)**

*ABCA12* mutations in harlequin ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis.

アドレス

<http://www.derm-hokudai.jp/ABCA12/>

H. 知的財産の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

道化師様魚鱗癬の新規治療戦略（胎児治療）の開発

研究分担者 阿部 理一郎 北海道大学・北海道大学病院・皮膚科 講師

**研究要旨** 我々が作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス（*ABCA12* ノックアウトマウス）（Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008）を使用して、多種の薬剤について、胎生期での治療効果のスクリーニングを行った。具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに、対象薬剤を経口的に、または、羊水中に投与する実験を施行した。さらに、胎児に直接投与する方法も試みた。これらの胎児治療実験の結果、現状の投与方法では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイドは、全て、胎児治療としての有為な効果は認められなかった。今後、PPAR アゴニスト等、他の薬剤について胎児治療実験を予定している。

**A. 目的**

道化師様魚鱗癬は、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われた最重症の遺伝性皮膚疾患であるが、研究代表者らは、本症のモデルマウスの作成に成功した。本研究では、そのモデルマウスを用いて治療実験を行い、新規治療法、胎児療法確立、臨床応用を目指した。本症に対する新規治療法は、アトピー性皮膚炎の病因として注目されているフィラグリン遺伝子変異による皮膚バリア障害や、軽症の魚鱗癬の治療へと応用され得る点で重要である。

**B. 研究方法**

研究代表者らが作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス（*ABCA12* ノックアウトマウス）は、出生時から、ヒト道化師様魚鱗癬患者と酷似した臨床症状を呈する（Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008）。このモデルマウスを使用することで、レチノイド、ビタミンD3をはじめ、多くの薬剤に

ついて、新生児期に投与した場合の効果、胎生期に母体に投与する胎児治療の効果について、スクリーニングすることが可能となる。

本研究においては、具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに対して、妊娠後期に、スクリーニングの対象薬剤を経口的に、あるいは、羊水中に投与する実験を施行した。さらに、子宮内の胎児に直接投与する方法も試みた。妊娠後期は、魚鱗癬の病変が発現する時期であると同時に、レチノイド等の薬剤の催奇形性を排除できる時期である。これらの胎児治療実験の結果から有効薬剤を特定し、臨床応用を目指す。

**C. 研究結果**

道化師様魚鱗癬モデルマウス（*ABCA12* ノックアウトマウス）を使用して、多種の薬剤について、胎生期での治療効果のスクリーニングを行った。罹患胎児を妊娠している母マウスに、対象薬剤を経口的に、または、羊水中に投与

する実験を施行した。また、胎児に直接投与する方法も行った。これらの胎児治療実験の結果、現状の投与方法では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイドは、全て、胎児治療としての有為な効果は認められなかった。今後、PPAR アゴニスト等、他の薬剤について胎児治療実験を予定している。

#### D. 考察

我々は、本症の病因が*ABCA12*遺伝子変異であることを明らかにし (Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005)、*ABCA12*ノックアウトマウスの作成に成功した (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。本研究は強力なツールであるこのモデルマウスを用いて、臨床の現場に応用可能な新規治療法の確立を目指した点で画期的である。また、本症に対する新規胎児治療法の開発は、他の多くの胎生期に既に発症する難病の治療へと応用され得ることから、難病胎児治療の先駆となるものである。

我々が作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス (*ABCA12*ノックアウト・マウス) は、出生時から、ヒト道化師様魚鱗癬患者と酷似した臨床症状を呈する。このモデルマウスを使用することで、PPARアゴニストをはじめ、多くの薬剤について、新生児期に投与した場合の効果、胎生期に母体に投与する胎児治療の効果について、スクリーニングすることが可能となった。

具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスにおいて、妊娠後期に、スクリーニングの対象薬剤を経口的に、あるいは、羊水中に投与する実験を施行することができる。さらに、胎児に直接投与する方法を試みることも可能

である。初年度にスクリーニングした薬剤では、有効性の確認されたものはなかったが、次年度以降の研究において、多種、多様な薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが大いに期待できる。

#### E. 結論

道化師様魚鱗癬モデルマウスを対象として、数種の薬剤について、胎生期での治療効果のスクリーニングを行った。これらの胎児治療実験の結果、現状では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイドは、全て、胎児治療としての有為な効果は認められなかった。次年度以降の研究において、多くの薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文1)

Long HA, McMillan JR, Qiao H, Akiyama M, Shimizu H.

Current advances in gene therapy for the treatment of genodermatoses. *Curr Gene Ther* 9: 487-494, 2009.

論文2)

Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y, Naoe A, Kitahara T, Tanaka S, Shimizu H. Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in *ABCA12* deficient harlequin

ichthyosis model mice. Am J Pathol  
(in press)

教育講演)

秋山真志.

角化異常症の最新情報：角化異常症と

皮膚バリア機能.

第 109 回日本皮膚科学会総会、大阪、  
2010 年 4 月 18 日.

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Oji V, Gianluca T, Akiyama M, Claudine B-B, Christine B, Emmanuelle B, Philippe C, John JD, Peter E, Judith F, Philip F, Michal G, John H, Hashimoto T, Ingrid H, Hans CH, Daniel H, Alain H, Ishida-Yamamoto A, Withold KJ, Sancy L, Irene L, Juliette M-H, Leonhard M, Fanny M-P, Amy SP, Gabriele R, Matthias S, Shimizu H, Eli S, Maurice vS, Alain T, Jorge RT, Pierre V, Anders V, Mary W, Heiko T	Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009	<b>J Am Acad Dermatol</b>			in press
Tsuruta D, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Imanishi H, Mizuno N, Sowa J, Kobayashi H, Ishii M, Kurokawa I, Shimizu H	Three-base deletion mutation c.120_122delGTT in ATP2A2 leads to the unique phenotype of comedonal Darier disease	<b>Br J Dermatol</b>			in press
Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, Nampoothiri S, Mampilly T, V S, Shimizu H	An Indian family with Sjögren-Larsson syndrome caused by a novel ALDH3A2 mutation	<b>Int J Dermatol</b>			in press
Osawa R, Akiyama M, Izumi K, Ujiie H, Sakai K, Nemoto-Hasebe I, Yanagi T, Koizumi H, Shimizu H	Extremely severe palmoplantar hyperkeratosis in a generalized epidermolytic hyperkeratosis patient with a keratin 1 gene mutation	<b>J Am Acad Dermatol</b>			in press
Kusajima E, Akiyama M, Sato M, Natsuga K, Shimizu H	Type XVII collagen ELISA indices significantly decreased after bullous pemphigoid remission	<b>Int J Dermatol</b>			in press
Inokuma D, Shibaki A, Shimizu H	Two cases of cutaneous sporotrichosis in continental/ microthermal climate zone: global warming alert?	<b>Clin Exp Dermatol</b>			in press
Iitani MM, Abe R, Yanagi T, Hamasaka A, Tateishi Y, Abe Y, Ito M, Kondo T, Kubota K, Shimizu H	Aleukemic leukemia cutis with extensive bone involvement	<b>J Am Acad Dermatol</b>			in press
Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Fukushima S, Ihn H, Hitomi K, Shimizu H	Transglutaminase1 preferred substrate peptide K5 is an efficient tool in diagnosis of lamellar ichthyosis	<b>Am J Pathol</b>			in press

Akiyama M	FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema; spectrum of mutations and population genetics	<b>Br J Dermatol</b>			in press
Abe R, Yamagishi SI, Fujita Y, Hoshina D, Sasaki M, Nakamura K, Matsui T, Shimizu T, Bucala R, Shimizu H	Topical application of anti-angiogenic peptides based on pigment epithelium-derived factor can improve psoriasis	<b>J Dermatol Sci</b>			in press
Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, Suzuki T	Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease	<b>J Dermatol</b>			in press
Wang G, Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Kikuchi K, Li Q, McMillan JR, Morioka H, Sawamura D, Nakamura H, Shimizu H	Blockade of autoantibody-initiated tissue damage by using recombinant fab antibody fragments against pathogenic autoantigen	<b>Am J Pathol</b>	176	914-925	2010
Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Sawamura D, Wang G, Tateishi Y, Li Q, Moriuchi R, Qiao H, Nakamura H, Akiyama M, Shimizu H	A novel active mouse model for bullous pemphigoid targeting humanized pathogenic antigen	<b>J Immunol</b>	184	2166-2174	2010
Ujiie H, Kodama K, Akiyama M, Shimizu H	Hereditary benign telangiectasia: two families with punctate telangiectasias surrounded by anemic halos	<b>Arch Dermatol</b>	146	98-99	2010
Ujiie H, Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H	Successful treatment of nail lichen planus with topical tacrolimus	<b>Acta Derm Venereol</b>	90	218-219	2010
Ujihara M, Nakajima K, Yamamoto M, Teraishi M, Uchida Y, Akiyama M, Shimizu H, Sano S	Epidermal triglyceride levels are correlated with severity of ichthyosis in Dorfman-Chanarin syndrome	<b>J Dermatol Sci</b>	57	102-107	2010
Natsuga K, Sawamura D, Goto M, Homma E, Goto-Ohguchi Y, Aoyagi S, Akiyama M, Kuroyanagi Y, Shimizu H	Response of intractable skin ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients to an allogeneic cultured dermal substitute	<b>Acta Derm Venereol</b>	90	165-169	2010
Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nakamura H, Shinkuma S, McMillan JR, Nagasaki A, Has C, Ouchi T, Ishiko A, Hirako Y, Owaribe K, Sawamura D, Bruckner-Tuderman L, Shimizu H	Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex	<b>Hum Mutat</b>	31	308-316	2010

Lin MW, Lee DD, Liu TT, Lin YF, Chen SY, Huang CC, Weng HY, Liu YF, Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong J, Palisson F, Chang YT, Wong CK, Matsuura I, McGrath JA, Tsai SF	Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis	<b>Eur J Hum Genet</b>	18	26-32	2010
Ujii H, Akiyama M, Osawa R, Shida S, Aoyagi S, Shimizu H	Bloody nipple discharge in an infant	<b>Arch Dermatol</b>	145	1068-1069	2009
Uematsu R, Shinohara Y, Nakagawa H, Kurogochi M, Furukawa J, Miura Y, Akiyama M, Shimizu H, Nishimura S	Glycosylation specific for adhesion molecules in epidermis and its receptor revealed by glycoform-focused reverse genomics	<b>Mol Cell Proteomics</b>	8	232-244	2009
Suzuki K, Yamaguchi Y, Villacorte M, Mihara K, Akiyama M, Shimizu H, Taketo MM, Nakagata N, Tsukiyama T, Yamaguchi TP, Birchmeier W, Kato S, Yamada G	Embryonic hair follicle fate change by augmented {beta}-catenin through Shh and Bmp signaling	<b>Development</b>	136	367-372	2009
Shinkuma S, Akiyama M, Torii-Saito N, Natsuga K, Tateishi Y, Ito K, Hirota J, Shimizu Y, Shichinohe T, Shimizu H	Pemphigus foliaceus associated with oesophageal cancer	<b>J Eur Acad Dermatol Venereol</b>	23	473-474	2009
Shinkuma S, Abe R, Nishimura M, Natsuga K, Fujita Y, Nomura T, Nishie W, Shimizu H	Secondary syphilis mimicking warts in an HIV-positive patient	<b>Sex Transm Infect</b>	85	484	2009
Sakuma TH, Hans-Filho G, Arita K, Odashiro M, Odashiro DN, Hans NR, Hans-Neto G, McGrath JA	Familial primary localized cutaneous amyloidosis in Brazil	<b>Arch Dermatol</b>	145	695-699	2009
Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JR, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, Shimizu H	ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma	<b>J Invest Dermatol</b>	129	2306-2309	2009
Qiao H, Shibaki A, Long HA, Wang G, Li Q, Nishie W, Abe R, Akiyama M, Shimizu H, McMillan JR	Collagen XVII participates in keratinocyte adhesion to collagen IV, and in p38MAPK-dependent migration and cell signaling	<b>J Invest Dermatol</b>	129	2288-2295	2009
Osawa R, Akiyama M, Yamanaka Y, Ujii H, Nemoto-Hasebe I, Takeda A, Yanagi T, Shimizu H	A novel PTPN11 missense mutation in a patient with LEOPARD syndrome	<b>Br J Dermatol</b>	161	1202-1204	2009

Nomura Y, Nishie W, Shibaki A, Ibata M, Shimizu H	Disseminated cutaneous Mycobacterium kansasii infection in an patient infected with the human immunodeficiency virus	<b>Clin Exp Dermatol</b>	34	625-626	2009
Nomura Y, Akiyama M, Nishie W, Shimizu H	Progressive Refractory Ulcer of the Nipple: A Quiz	<b>Acta Derm Venereol</b>	89	445-447	2009
Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, Palmer CN, Smith FJ, McLean WH, Shimizu H	Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis	<b>J Invest Dermatol</b>	129	1302-1305	2009
Nishie W, Sawamura D, Natsuga K, Shinkuma S, Goto M, Shibaki A, Ujiie H, Olasz E, Yancey KB, Shimizu H	A novel humanized neonatal autoimmune blistering skin disease model induced by maternally transferred antibodies	<b>J Immunol</b>	183	4088-4093	2009
Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H	FLG mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema	<b>Br J Dermatol</b>	161	1387-1390	2009
Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H	Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema	<b>J Invest Dermatol</b>	129	682-689	2009
Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Kudo S, Ishiko A, Tanaka A, Arita K, Shimizu H	Novel mutation p.Gly59Arg in GJB6 encoding connexin 30 underlies palmoplantar keratoderma with pseudoainhum, knuckle pads and hearing loss	<b>Br J Dermatol</b>	161	452-455	2009
McMillan JR, Long HA, Akiyama M, Shimizu H, Kimble RM	Epidermolysis bullosa (EB) - diagnosis and therapy	<b>Wound Practice and Research</b>	17	62-70	2009
Long HA, McMillan JR, Qiao H, Akiyama M, Shimizu H	Current advances in gene therapy for the treatment of genodermatoses	<b>Curr Gene Ther</b>	9	487-494	2009
Kanda M, Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nagasaki A, Shimizu T, Shimizu H	Morphological and genetic analysis of steatocystoma multiplex in an Asian family with pachyonychia congenita type 2 harbouring a KRT17 missense mutation	<b>Br J Dermatol</b>	160	465-468	2009
Jiang YJ, Uchida Y, Lu B, Kim P, Mao C, Akiyama M, Elias PM, Holleran WM, Grunfeld C, Feingold KR	Ceramide stimulates ABCA12 expression via peroxisome proliferator-activated receptor $\delta$ in human keratinocytes	<b>J Biol Chem</b>	284	18942-18952	2009
Ito K, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Nishie W, Sakai K, Natsuga K, Shinkuma S, Shibaki A, Uitto J, Denton CP, Nakajima O, Akiyama M, Shimizu H	Keratinocyte-/fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation	<b>Am J Pathol</b>	175	2508-2517	2009