

2. 単行本

和文							
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武藤正彦	HLA-DNAタイピング	宮地良樹、古川福実	第2版 皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	136-137
天谷雅行	血清中抗デスマグレイン1抗体〔抗Dsg1抗体〕	黒川清、春日雅人、北村聖	臨床検査データブック 2009-2010	医学書院	東京	2009	420
天谷雅行	血清中抗デスマグレイン3抗体〔抗Dsg3抗体〕	黒川清、春日雅人、北村聖	臨床検査データブック 2009-2010	医学書院	東京	2009	421
天谷雅行	天疱瘡	宮地良樹、古川福実	第2版 皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	459-462
天谷雅行	皮膚 ー自己免疫性皮膚疾患	松島綱治、西脇徹	炎症・再生医学事典	朝倉書店	東京	2009	227-230
高江雄二郎、天谷雅行	皮膚疾患	田中良哉	生物学的製剤による難病の治療革命	日本医学出版	東京	2009	97-101
大塚藤男	レックリングハウゼン病	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	分光堂	東京	2008	694-697
大塚藤男	悪性末梢神経鞘腫瘍	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	分光堂	東京	2008	675-777
錦織千佳子	紫外線と光防御	宮地良樹、松永佳世子、古川福実、宇津木龍一	美容皮膚科学改定2版	南山堂	東京	2009	31-39
山西清文	毛孔性紅色皰糠疹	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	分光堂	東京	2009	506-508
山西清文	光沢苔癬	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	分光堂	東京	2009	508-510
山西清文	線状苔癬	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	分光堂	東京	2009	510

欧文							
Tanikawa A, Amagai M	Aquired Bullous Diseases.	Krieg T, Bickers DR, Miyachi Y.	Therapy of Skin Diseases: A Worldwide Perspective on Therapeutic Approaches and Their Molecular Basis	Springer	Heidelberg	2010	389-405

[V]

平成21年度総会プログラム・議事録

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班、
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合同

平成 21 年度第 1 回総会

プログラム
抄録集

日時：平成 21 年 7 月 24 日（金）9 時 30 分～17 時
場所：KKR ホテル東京 11 階 丹頂の間
東京都千代田区大手町 1-4-1
(TEL03-3287-2921FAX03-3287-2913)

研究代表者：岩月啓氏（稀少難治）
研究代表者：武藤正彦（生体試料）

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

研究班会議（第1回）議事録

開催日時：平成21年7月24日（金） 12：30－13：30

出席者：岩月 啓氏、大野 貴司（岡山大）、天谷 雅行、石河 晃（慶應義塾大）、池田志孝、高木 敦（順天堂大）、清水 宏（北海道大）、山西 清文（兵庫医科大）、金田 眞里（大阪大）、長野 徹（神戸大）、中村 泰大（筑波大）、武藤 正彦、一宮 誠、事務局（山口 道也、中村 好貴）（山口大）

会場：KKR ホテル東京 竹の間

I. 厚生労働省健康局疾病対策課主査の草西 俊様から、厚生行政、特に難治性疾患研究事業の現状に関する講演を聴いた後、岩月班との本年度第1回の合同総会を行い、武藤（研究代表者）から本年度の研究班の事業計画について、その概要説明を行い、同日午後（12：30－13：30）に、討論を行った。

II. 午後の討論の概要

1. 生体試料の情報は、生体試料提供側では連結可能匿名化とし、将来的には、当該患者の臨床データも含めた統合的情報の構築を図る。本研究班の班員は、個人情報保護法に抵触しない様に加工した統合的情報（臨床及び遺伝）を、WEB上でデータ閲覧をできるように整備することで、班員の研究を加速する。

2. 生体試料の管理・維持

1) 生体試料自体の管理保存の継続にはかなりの費用がかかるため、将来、費用がなくなった場合はどうするのか。

2) 各施設ごとに収集、保存しておくことは、もし研究者が変われば、そこでそれまでに収集されていた生体試料の保存継続がなくなってしまうことが懸念される。過去にも同様の研究班事例（結局、試料は廃棄処分された）があった。

3) 血液だけでなく、生検および手術組織の収集はどうするのか。組織に関しては、保存法の問題（液体窒素下での保存等）や保存スペースが大きくなり、経費がかさんでしまう。

4) 本研究班が解散したあとの管理運営は日本皮膚科学会で管理するのが理想であるが、財団法人である、費用がどこからでるのかなど、いくつかの課題がある。

- 3.他の施設からの試料請求があった場合はどうするのか。それぞれの施設で努力して収集、研究してきたものもあり、本研究班所属の生体試料収集者に対するインセンティブはどうか。
- 4.今回、天疱瘡は含まれておらず、いずれは稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集の対象に含めるようにしたいが、単年度研究班のため、研究継続を厚労省に働きかける。
- 5.各施設ごとに生体試料は収集し、その情報（どこの施設に、どれくらいの生体試料が保管されているか）をデータベース化していくのが理想的であるが、遺伝子検査など、どこまでの情報を各施設で行うかや施設ごとでの倫理委員会での承認方法が問題となる。
- 6.本研究班として、6疾患（①膿疱性乾癬、②先天性表皮水疱症、③先天性魚鱗癬様紅皮症、④神経線維腫症Ⅰ・Ⅱ、⑤色素性乾皮症、⑥結節性硬化症）に共通する倫理委員会提出用申請書を作成することとした。
- 7.当該研究施設から外へ持出す場合に、他の研究者による検索遺伝子の範囲に、制限が付く場合の対応をどうするのか。
- 8.永続的に生体試料 DNA を供給できるようにするため、末梢血液からの EB ウイルス細胞株化を行う方が効率的である。その方法の具体的側面について調査することとした。

以上、生体試料収集に際していくつかの問題点・アイデアが出されたが、本年8月に生体試料収集に関する基本指針（基盤研）が打出されるとの由であるので、それを踏えて、本研究班としての収集に関する方針を決めることとした。

次回の本研究班の班会議は、平成21年12月18日（金）に、岩月班、大塚班との合同で、会場は同じくKKRホテル東京で行うこととして会議を終了した。

添付書類（6 疾患の分科会からの発表内容の資料）

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

本年度研究計画

②表皮水疱症（石河、清水、伊藤）

表皮水疱症の主要病型とその責任遺伝子との関係は下表のごとくである。

大病型	主要病型	責任蛋白・遺伝子
単純型	Weber-Cockayne 型	ケラチン 5 または 14
	Köbner 型	ケラチン 5 または 14
	Dowling-Meara 型	ケラチン 5 または 14
	筋ジストロフィー合併型	プレクチン
接合部型	Herlitz 型	ラミニン 332
	non-Herlitz 型	ラミニン 332, BP180
	幽門閉鎖症合併型	$\alpha 6\beta 4$ インテグリンまたはプレクチン
栄養障害型	優性型	VII 型コラーゲン
	Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン
	non-Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン

多病型に表現型を持つ遺伝子については特に遺伝子-表現型解析が重要な意味を持つため、試料収集に重点を置くべきとおもわれる。患者数の多いケラチン 5 / 14, VII 型コラーゲンが収集の中心となるが、合計 20 例、極めて希な病型についても最低 1 例は確保したい。

1. すでに解析を終えた遺伝子の収集における倫理面のクリア

稀少難治性疾患に関する調査研究班および生体試料収集に関する研究班班員所属の各施設にすでに解析を終えた遺伝子で保管しているものがある。しかし、それぞれの施設から外部に遺伝子を移動することについては倫理委員会の承諾と、患者への説明と同意が必要である。この面においてまず体制を整備する。

2. 遺伝子を匿名化して収集するかどうかについて、議論する。

3. 臨床情報を収集する。表皮水疱症の症状につき共通の書式を作成し、情報提供に使用する。この際、診断根拠となる電子顕微鏡所見および/または蛍光抗体法による基底膜蛋白染色の結果をふくめることとする。

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

平成21年7月24日

於 KKR 東京ホテル

⑤色素性乾皮症（錦織、長野）

色素性乾皮症（XP）は紫外線によって生じたDNA損傷を修復する過程に障害のある遺伝性疾患で、平成19年度よりの患者数、相補性群の分布などの現状を把握するための調査を開始し、現在3年目になる。1次調査の結果、全国の研修指定病院皮膚科を訪れたXP全患者数は、平成18年、平成19年度をあわせると258名（89施設）で、男女比はほぼ1、分布はほぼ全国に散らばっていた。地域的には、北海道5名、東北8名、関東61名、北陸・甲信越8名、東海30名、近畿108名、中国6名、四国8名、九州・沖縄24名であった。関西から西日本にかけて患者数が多い傾向がみられるものの、広範囲の地域に広く散在していることが明らかとなった。これらの患者対象に詳細な二次調査を実施中である。

全ての相補性群の原因遺伝子は判明しているが、その病態、特に神経症状の発症機序については不明の点が多く、治療の開発が遅れている。わが国に多い病型（A群とバリエーション群）（80症例）について、研究を推進する必要がある。

現在、神戸大学医学研究科倫理委員会の承認された遺伝子診断を、高度先進医療によって行っているため、今年度は確定診断された症例について、生体試料の集積を図り、病態の解明を進めたい。そのためには正確な病態の把握が重要であり、二次調査の集計を行い、問題点と今後の研究の方向性をつかみたい。

XPA群は日本に置いて創始者変異があることが知られている。また、バリエーション群についても日本人に見られる変異のうち、欧米でも見つかっている変異は1種類のみである。したがって、日本人症例の病態解析を日本人によってその生体試料を用いて解析する意義は大きいと考える。

⑥結節性硬化症（金田）

はじめに

結節性硬化症は全身の過誤腫を特徴とする常染色体劣性遺伝性の疾患で皮膚、脳、腎、肺をはじめとしてほぼ全身に種々の症状を呈する疾患である。しかしながら各症状の程度に関しては、まったく症状を認めないものから極めて重症のものまで、様々である。さらに現時点では遺伝子型と表現型との間には明らかな関係が認められず、遺伝子型が同一である兄弟例や親子例においてもその症状には大きな開きが認められる。さらに同一患者においても臓器によって症状の程度が異なってくる。そこで、患者さんのDNAを調べると同時に種々の臓器よりサンプルを採取して、蛋白レベルや組織レベルで本症の病態を精査することも不可欠であると考えられる。そこでこれらに先立ってまずは患者さんより種々のサンプルを多数集める事が必要である。結節性硬化症は7000人に1人の疾患であり、日本における患者数は薬17000人程と推察され、単一施設で多数の患者さんを集めることは困難である。

1. 本年度の計画としては、これらの患者さんのサンプルを多数集めるために、全国の主だった大学病院や市中病院に手紙で協力を要請し、患者さんあるいは患者さんのサンプルとして末梢血や組織のパラフィン切片を送ってもらう。
2. 自施設にあるサンプルを整理して本研究に当てる。

我々は現在150名ほどの結節性硬化症の患者をフォロー中であり、過去に於ける症例も検討すればさらに増加する。そのうちの半分以上は組織ブロック、患者由来培養細胞、トランスフォームした末梢リンパ球、DNA、凍結組織などのなんらかのサンプルを保有済みである。

そこでまず当院の倫理委員会に結節性硬化症の患者さんのDNA採取を申請し、その許可を得る。

許可が得られたら、新規の患者あるいはサンプルのない患者さんで同意を得られたヒトより病変組織および末梢血よりのDNAを採取する。サンプルがある患者さんに関してはこれらのサンプルを整理し、組織や培養細胞などのサンプルよりDNAを採取する。

「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」

平成 21 年度第 2 回合同総会

プログラム

日時：平成 21 年 12 月 18 日（金）16 時～17 時
場所：KKR ホテル東京 11 階 丹頂の間
東京都千代田区大手町 1-4-1
(TEL03-3287-2921 FAX03-3287-2913)

研究代表者：岩月啓氏（稀少難治）

研究代表者：武藤正彦（生体試料）

議題

- I. 難病研究資源バンク体制の現状と課題（資料1, 2, 3）
 - 1) 難病研究資源バンクの研究事業の運用に関する考え方（案）（資料1）
 - 2) 難病研究資源バンクへの検体の提供協力（資料2）
 - 3) 収集した生体試料に関する臨床情報入力フォーマット（案）（資料3, 3-2）

- II. 生体試料収集の現状（資料4）

- III. 生体試料収集事業推進のための総合討論

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 研究班会議（第2回）議事録

開催日時：平成21年12月18日（金） 16:00-17:00

出席者：岩月 啓氏、大野 貴司（岡山大）、天谷 雅行、石河 晃（慶應義塾大）、池田 志孝、高木 敦（順天堂大）、清水 宏（北海道大）、山西 清文（兵庫医科大）、金田 眞里（大阪大）、長野 徹（神戸大）、中村 泰大（筑波大）、武藤 正彦、一宮 誠、事務局（山口 道也、中村 好貴）（山口大）

会場：KKR ホテル東京

I. 岩月班との本年度第2回の合同総会を行い、武藤（研究代表者）から研究班の事業計画について、その概要説明を行った後に、討論を行った。

II. 午後の討論の概要

1. 生体試料の情報は、可能な限り詳細なほうがよいが、血液検査データなどがなくてもよい。
2. 本研究班所属の生体試料収集者に対するインセンティブに関しては、申請者とインセンティブのある研究機関での話し合いによって決定することとした。
3. 会員は、申請すれば、website から自由に生体の貸し出しを可能とする。
4. 同意書に関して、企業などまで含めるかどうかは、患者の決定権に委ねることとした。
5. 過去の患者に関しては、可能な限り同意書を取るが、患者が死亡していたり、連絡が取れない場合は、各施設の倫理委員会で決定する。
6. 患者自身が、試料の廃棄を求めたり、他の研究に使用するごとに同意書をとる。
7. 情報は、研究班の中で、財産として保管すべきであるが、管理者が変更となるときは、皮膚科医が永続的に使用できるようにする。
8. 生体試料収集に関する事業は、この1年だけなので、いかに継続されるかが問題である。
9. 各施設における倫理委員会で、本研究班の同意書の訂正を求められた場合は、訂正することとする。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
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
平成21年度 総括・分担研究報告書

発行 平成22年3月16日

発行所 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
研究班事務局

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号

TEL: 0836-22-2270 FAX: 0836-22-2270

200936130A (3/2)

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克服のための
生体試料の収集に関する研究

研究成果の刊行物・別冊

研究代表者 武藤正彦

平成 22 (2010) 年 3 月

[I]

主な研究成果の刊行物一覧表

1. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furukawa F, Yamamoto Y, Kanazawa N, <u>Muto M.</u>	Race differences in immunogenetic features and photosensitivity of cutaneous lupus erythematosus from the aspect of Japanese studies.	Ann. N. Y. Acad. Sci.	1173	552-556	2009
Takahashi H, Kuwana M, <u>Amagai M</u>	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	1740-1745	2009
<u>Amagai M</u> , <u>Ikeda S</u> , <u>Shimizu H</u> , 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, <u>Iwatsuki K</u> , Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fuji	A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.	J. Am. Acad. Dermatol.	60	595-603	2009
Yang X. Sugita T. Takashima M. Hiruma M. Li R. Sudo H. Ogawa H. <u>Ikeda S</u>	Differentiation of <i>Trichophyton rubrum</i> clinical isolates from Japanese and Chinese patients by randomly amplified polymorphic DNA and DNA sequence analysis of the non-transcribed spacer region of the rRNA gene	J. Dermatol. Sci.	54 issue 1	38-42	2009
Fukai T. Nishiyama C. Kanada S. Nakano N. Hara M. Tokura T. <u>Ikeda S</u> . Ogawa H. Okumura K	Involvement of PU.1 in the transcriptional regulation of TNF- α	Biochem. Bioph. Res. Co.	388	102-106	2009
Ishikawa C, Tsuda T, Konishi H, Nakagawa N, <u>Yamanishi K.</u>	Tetracyclines modulate protease-activated receptor 2-mediated proinflammatory reactions in epidermal keratinocytes.	Antimicrob. Agents Chemother.	53	1760-1765	2009

Wang W, <u>Amagai M</u> , Ishiko A	Desmosome splitting is a primary ultrastructural change in the acantholysis of pemphigus.	J. Dermatol. Sci.	54	59-61	2009
Saito H, Shimizu A, Tsunoda K, <u>Amagai M</u> , <u>Ishiko A</u>	Subcellular localization of desmosomal components is different between desmoglein3 knockout mice and pemphigus vulgaris model mice.	J. Dermatol. Sci.	55	108-115	2009
Qiao H, Shibaki A, Long HA, Wang G, Li Q, Nishie W, Abe R, Akiyama M, <u>Shimizu H</u> , <u>McMillan JR.</u>	Collagen XVII participates in keratinocyte adhesion to collagen IV, and in p38MAPK-dependent migration and cell signaling.	J. Invest. Dermatol.	129(9)	2288-2295	2009
<u>Ito K</u> , Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Nishie W, Sakai K, Natsuga K, Shinkuma S, Shibaki A, Uitto J, Denton CP, Nakajima O, Akiyama M, <u>Shimizu H</u>	Keratinocyte/ fibroblast-targeted rescue of Col7a1-disrupted mice and generation of an exact dystrophic epidermolysis bullosa model using a human COL7A1 mutation.	Am. J. Pathol.	175(6)	2508-2517	2009
古江増隆、山崎雙次、神保孝一、土田哲也、天谷雅行、田中俊宏、松永佳世子、武藤正彦、森田栄伸、秋山真志、相馬良直、照井正、真鍋求	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	日本皮膚科学会雑誌	119	1795-1809	2009
<u>金田真理</u>	結節性硬化症のガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	119	2550-2553	2009
Funakushi N. Mayuzumi N. Sugimura R. <u>Ikeda S</u> :	Edidermolytic Palmoplantar Keratoderma With Constriction Bands on Bilateral Fifth Toes	Arch. Dermatol.	145(5)	609-610	2009
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Katayama I	Dissociate expression of tuberous sclerosis complex 1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex.	Hum. Pathol.	40(3)	430-434	2009

Yamada N, Kawamoto K, Morishige N, Chikama T, Nishida T, Nishioka M, Okayama N, <u>Hinoda Y.</u>	Double mutation (R124H, N544S) of TGFBI in two sisters with combined expression of Avellino and lattice corneal dystrophies.	Mol. Vis.	15	974-979	2009
Sugiyama-Fukamatsu H, Suzuki N, Nakanishi G, <u>Iwatsuki K</u>	Epidermolysis bullosa nevus arising in a patient with Dowling-Meara type epidermolysis bullosa simplex with a novel K5 mutation.	J. Dermatol.	36	447-452	2009
Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, <u>Oono T, Iwatsuki K,</u> Elfert S, Fritsch A, Brunckner-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	715-719	2009
Morizane S, Setsu N, Yamamoto Y, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K, <u>Iwatsuki K</u>	Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas.	Brit. J. Dermatol.	161	115-120	2009
竹本朱美、山口道也、萩谷ゆみ子、 <u>武藤正彦</u>	C-kit解析を行った小児肥満細胞症の2例	西日本皮膚	71	483-486	2009
Nakamura Y, Abe Y, <u>Ichimiya M, Muto M</u>	Case of atypical fibroxanthoma presenting immunoactivity against CD 10 and CD 99.	J. Dermatol.	37	387-389	2010

2. 単行本

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
武藤正彦	HLA-DNAタイピング	宮地良樹、古川福実	第2版 皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	136-137
天谷雅行	天疱瘡	宮地良樹、古川福実	第2版 皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	459-462
大塚藤男	レックリングハウゼン病	宮地良樹、古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	694-697

[Ⅱ]

研究成果の刊行物・別冊