

K Wakatabi, S Tominaga, M Ohtsuki.  
Environmental Stimuli up regulate  
IL-33 in normal human keratinocytes.  
2010 Annual Meeting of Society for In-  
vestigative Dermatology, Atlanta,  
Georgia, USA, 2010.

3. 小宮根真弓：Keratinocytes：their roles  
in the pathogenesis of psoriasis. 第25  
回、日本乾癬学会、2010年9月、山口.
4. 小宮根真弓：ケラチンK1 遺伝子変異に  
よる皮膚病変形成機序に関する研究、東  
京皮膚フォーラム、2010年2月、東京.
5. 小宮根真弓：ビタミンD3外用薬の使い  
方を考える；乾癬治療における活性型ビ  
タミンD3外用剤の位置づけ、第25回、  
日本乾癬学会、2010年9月、山口.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を 含む）

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。

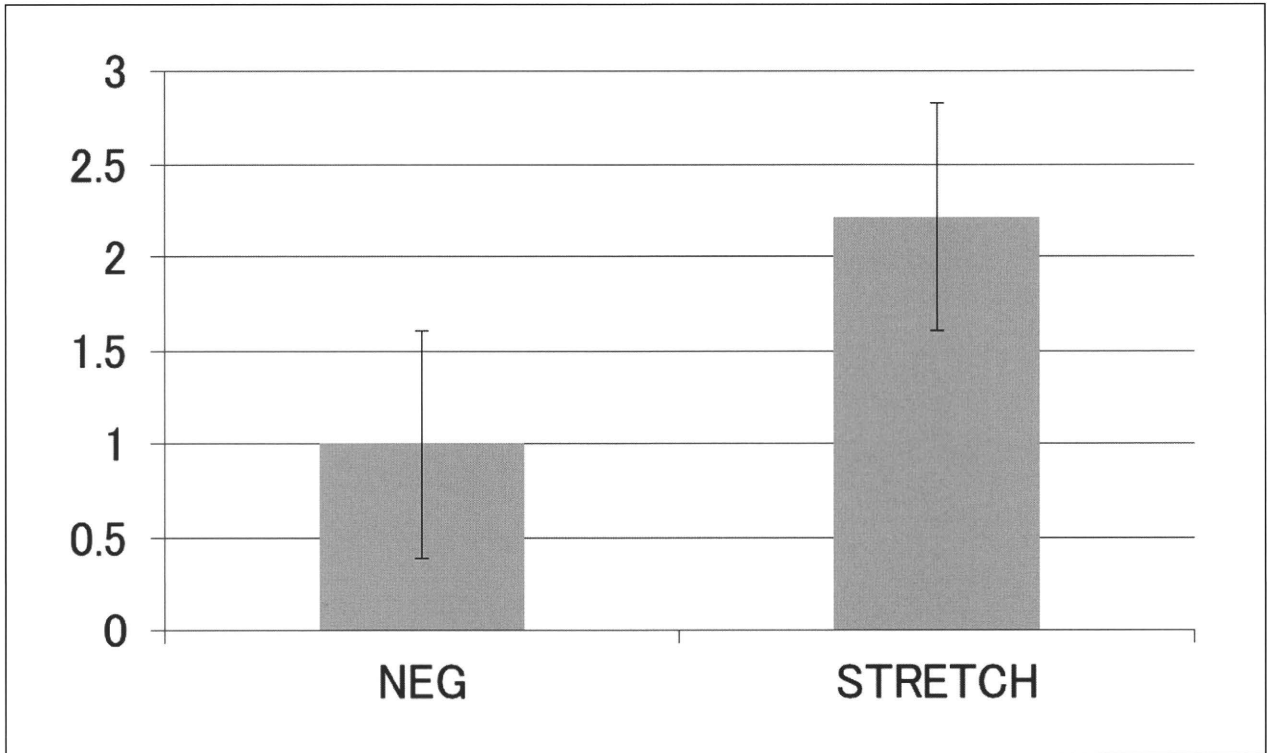


図1. 機械的伸展刺激によって、IL-33のmRNAレベルでの産生が誘導された。

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

Netherton症候群の1例：SPINK5遺伝子の新規変異と角化マーカーの発現異常

研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 講師

**研究要旨** ネザートン症候群の男児例を経験した。コロジオン児にて出生し、生後2カ月の当科初診時には体幹を中心として遠心性に拡大する鱗屑を付す紅斑が多数認められた。病変部皮膚の病理組織像では、乾癬様表皮肥厚と角質層の脱落を認めた。免疫組織染色でLEKTIの発現が欠失していたため、SPINK5の遺伝子解析を行ったところ、c.474G>Aとp.Arg578Xの複合ヘテロ接合変異を認めた。c.474G>Aは過去に報告のない新規の変異であった。c.474Gはexon 6のdonor splice siteであるため、患者皮膚から抽出したRNAを用いて追加検索し、4つの変異転写体を同定した。さらに、LEKTI欠失により生じる角化異常の病態を詳しく調べるために、自験例の病変部皮膚におけるデスモソーム構成タンパク質や角化マーカーの発現について免疫組織化学染色を用いて検討を行った。

共同研究者

沼田 早苗 久留米大学医学部皮膚科学教室、  
特別研究員

Kwesi Teye 久留米大学医学部皮膚科学教  
室、特別研究員

石井 文人 久留米大学医学部皮膚科学教室、  
助教

橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室、  
教授

#### A. 研究目的

Netherton症候群は、先天性魚鱗癬、結節性裂毛（bamboo hair）、アトピー素因を3主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患でSPINK5遺伝子によりコードされるセリンプロテアーゼインヒビター（lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor；LEKTI）の異常で発症する。今日まで60以上のSPINK5変異が報告されているが、今回我々はNetherton症候群の男児例を経験し、新しい遺伝子変異をデータベース上に追加するために遺伝子検査を施行した。また、本疾患における角化異常のメカニズムを検討するために、病変部皮膚におけるデスモソーム構成タンパク質

や角化マーカーの発現様式について免疫組織化学染色による観察を行った。

#### B. 研究方法

##### 1) 遺伝子検査

患者末梢血から単核球由来のゲノムDNAを抽出し、PCR法を用いてSPINK5遺伝子の全34エクソンとイントロン領域の一部を断片化し増幅した。続いてダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。また、病変部皮膚より抽出したRNAを用いて逆転写PCR法を行い、変異転写体の検出を試みた。

##### 2) 免疫組織化学染色

病変部皮膚のホルマリン固定パラフィン切片を用いてペルオキシダーゼをDABで発色させて観察した。一次抗体にはLEKTI、デスモグレイン1、デスモコリン1、コルネオデスモシン、ロリクリン、インボルクリンに対するものを用いた。

#### C. 研究結果

##### 1) 症例

患者は2カ月の男児。妊娠経過に問題なく、37週で出生した。出生時コロジオン児であっ

た。NICU管理となったが、全身状態は比較的良好で生後1週間で退院となった。また、副腎皮質ステロイドの外用療法にて全身の紅斑は徐々に蛇行状・地図状を呈するようになった。生後2カ月時に皮膚症状の精査目的で当科初診した。家族内同症状や血族結婚は認めない。他の合併症は指摘されていない。

#### 2) 臨床症状と血液・病理検査所見

体幹を中心に蛇行状・地図状の紅斑が多発し、薄い鱗屑が付着していた(図1a)。正常皮膚も混在した。また、毛髪異常は認められなかった。生後8カ月時の採血で白血球数16600、好酸球21.0%と上昇がみられたが、血清IgE値は42.7と正常範囲であった。表皮は乾癬様に肥厚し角質層の多くは脱落していた。真皮上層には好酸球とリンパ球からなる炎症細胞浸潤を認めた(図1b)。

#### 3) LEKTI染色所見

正常皮膚では表皮顆粒層から上層にLEKTIの発現を認めたが、患者皮膚では欠失していた(図1c)。

#### 4) 遺伝子検査所見

*SPINK5*の遺伝子解析において、母由来の474番目の塩基グアニンがアデニンに置換される変化(c.474G>A; exon6)と、父由来の578番目のアルギニンが停止コドンに置換される変化(p.Arg578X; exon11)がそれぞれヘテロ接合体で認められた(図1d)。後者は過去に報告がある既知の変異であった。前者は新規のdonor splice siteの変化であったため、病変部皮膚より抽出したRNAを用いて逆転写PCR法を行い、変異転写体の検出を試みたところ、4種が検出された(図2)。イントロン6が挿入されたもの(③、④)やエクソン6が欠落したもの(⑤)では早期停止コドンを形成したが、657-bpのPCR生成物(②)ではイントロン6の挿入によりin-frameの変異転写体を形成していた。

#### 5) 免疫組織化学染色所見

デスモグレイン1とデスモコリン1、コルネオデスモシンについては病変部の表皮上層において、正常表皮と比較して発現の低下が

認められた(図3)。表皮の最終角化マーカーであるロリクリンの発現は欠失し、インボルクリンは表皮全層にわたって正常と比較して強い発現が認められた。

#### D. 考察

多くの遺伝性疾患において原因遺伝子変異の結果を集積し、それらの部位・種類と臨床症状との相関(genotype-phenotype correlation)を検討することは非常に重要である。出生直後に臨床的予後を推測することが困難な遺伝性疾患であるが、個々の症例において変異を同定することで臨床経過を予測し、症状増悪の予防や治療法を的確に選択できる可能性が高くなると考えられる。Netherton症候群においては変異がLEKTIの5'末端側に認められる場合にはやや重症、3'末端側にある場合には軽症を示す傾向にあることを示す報告がある。自験例の複合ヘテロ接合変異は5'末端側に存在しているが、臨床的には毛髪の変化に乏しく比較的軽症と考えている。病変部皮膚より抽出したRNAを用いて逆転写PCR法を行うことで明らかにされた母由来donor splice site変異に伴うin-frameの変異転写体の存在の関与が示唆される。しかし、患者は1歳に満たない乳児であり、今後も注意深い経過観察が必要である。

LEKTIはカリクレインなどの角層セリンプロテアーゼ活性を阻害し、角層のデスモソーム構成タンパク質の分解を抑制している。Netherton症候群ではLEKTIの遺伝的異常により過剰なデスモソーム構成タンパク質の分解が生じる結果、症状が発現すると考えられている。本研究の免疫組織化学染色ではデスモグレイン1とデスモコリン1、コルネオデスモシンが病変部の表皮上層において正常表皮と比較して発現低下が認められた。これはNetherton症候群の病態仮説や過去の報告と一致するものであるが、表皮を構成する他の多くのタンパク質の変化については詳細な観察を行っておらず、自験例のみの染色であることからさらなる追加検索が必要と考えら

れる。

## E. 結論

Netherton症候群におけるSPINK5遺伝子変異同定とLEKTIを含めたタンパク質の機能解析を進めることは、将来的に本症の遺伝子治療へ進展する可能性を秘めており、意義の高いものであると考えられる。今後も詳細な検討を行っていく予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表 (平成22年度)

### 論文発表

1. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, White JM, Hashimoto T, McGrath JA. Schopf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. J Dermatol Sci 58 (3) : 220-222, 2010.
2. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita : what's new ? J Dermatol 37 (3) : 220-30, 2010.
3. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How does intramolecular epitope spreading occur in BPAG 2 (BP180) ? J Invest Dermatol 130 (4) : 924-926, 2010.
4. Hashimoto T, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Ishii N, Sato N, Tanigawa O, Nakayama J, Amano S, Nishiyama T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. A case of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid showing a blister on the bulbar conjunctiva and a unique epitope on the alpha3 subunit. Br J Dermatol 162 (4) : 898-899, 2010.
5. Koga H, Ishii N, Hamada T, Karashima T,

Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Successful treatment with mycophenolate mofetil of four Japanese patients with pemphigus vulgaris. Eur J Dermatol 20 (4) : 472-475, 2010.

6. Akoglu G, Karaduman A, Ergin S, Erkin G, Gokoz O, Unal OF, Hamada T. Clinical and histopathological response to acitretin therapy in lipoid proteinosis. J Dermatolog Treat 2010 Jul 28. [Epub ahead of print]
7. 濱田尚宏. 乾癬・類乾癬・掌蹠角化症・毛孔性紅色枇糠疹. MB Derma.164 : 191-196,2010.

### 学会発表

1. 濱田尚宏. 自己免疫水疱症の自己抗体の読み方と治療への応用、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
2. 白樫祐介、吉田哲也、藤本篤嗣、杉浦丹、福田俊平、濱田尚宏、橋本 隆. 常染色体劣性遺伝性魚鱗癬に合併した抗ラミニンγ1類天疱瘡の1例、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
3. 夏秋洋平、古賀浩嗣、福田俊平、大山文悟、石川貴子、石井文人、濱田尚宏、辛島正志、安元慎一郎、橋本 隆. 当科で検討した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡症例のまとめ、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
4. Teye K, Hamada T, Sakaguchi S, Fukuda S, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T. Filaggrin mutation study and clinical characterization of patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis in Kyushu area, the most southern part of Japan. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
5. Ishii N, Hamada T, Fukuda S, Koga H,

- Teye K, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. The majority of patients with Neumann type pemphigus vegetans show IgG autoantibodies to human desmocollins 1-3, particularly desmocollin 3. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
6. Natsuaki Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Ishikawa T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epliplakin autoantibodies are present in paraneoplastic pemphigus. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
  7. 濱田尚宏, 辛島正志, テイエクエシ, 坂口幸子, 橋本 隆. 遺伝性皮膚疾患ヘイリーヘイリー病におけるmicroRNA-142-5pによる病因遺伝子*ATP2C1*の発現調節、大阪市、第62回日本細胞生物学会大会、2010年5月19-21日.
  8. 濱田尚宏, 石井文人, 名嘉眞武国, 橋本隆. 天疱瘡と類天疱瘡の診療ガイドライン、福岡市、第26回日本臨床皮膚科医会九州支部総会・学術教育講習会、2010年6月20日.
  9. Ishii N, Teye K, Hamada T, Ishikawa T, Sakaguchi S, Fukuda S, Saruta H, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. Anti-desmocollin autoantibodies in pemphigus herpetiformis and pemphigus vegetans: IgG antibodies to desmocollin 1-3 are the key factor for their characteristic phenotypes. The 40<sup>th</sup> annual European Society for Dermatological Research meeting. Helsinki, September 8-11, 2010.
  10. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hashimoto T. Exon 87 skipping of the *COLA71* gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. The 40<sup>th</sup> annual European Society for Dermatological Research meeting. Helsinki, September 8-11, 2010.
  11. Fujii M, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. A new keratin 2 mutation in a Japanese patient with superficial epidermolytic ichthyosis. The first eastern Asia dermatology congress. Fukuoka, September 30-October 3, 2010.
  12. 大園綾花、古賀浩嗣、上田明弘、石井文人、濱田尚宏、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本 隆. 経過中に全身の水疱形成を認めた結節性類天疱瘡の1例、第62回日本皮膚科学会西部支部学術大会、倉敷市、2010年10月23-24日.
  13. 濱田尚宏、石井文人、坂口幸子、渡辺順子、芳野 信、橋本 隆. 色素失調症とPCR法を用いた*NEMO/IKK*の遺伝子検査、さいたま市、日本人類遺伝学会第55回大会、2010年10月27-30日.
  14. 沼田早苗、小川雅弘、Teye Kwesi、十亀良介、古賀浩嗣、福田俊平、石井文人、濱田尚宏、辛島正志、安元慎一郎、橋本隆. 腫瘍随伴性天疱瘡におけるalpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) 抗体についての検討、福岡市、第14回九州基礎皮膚科研究会、2010年11月6日.
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

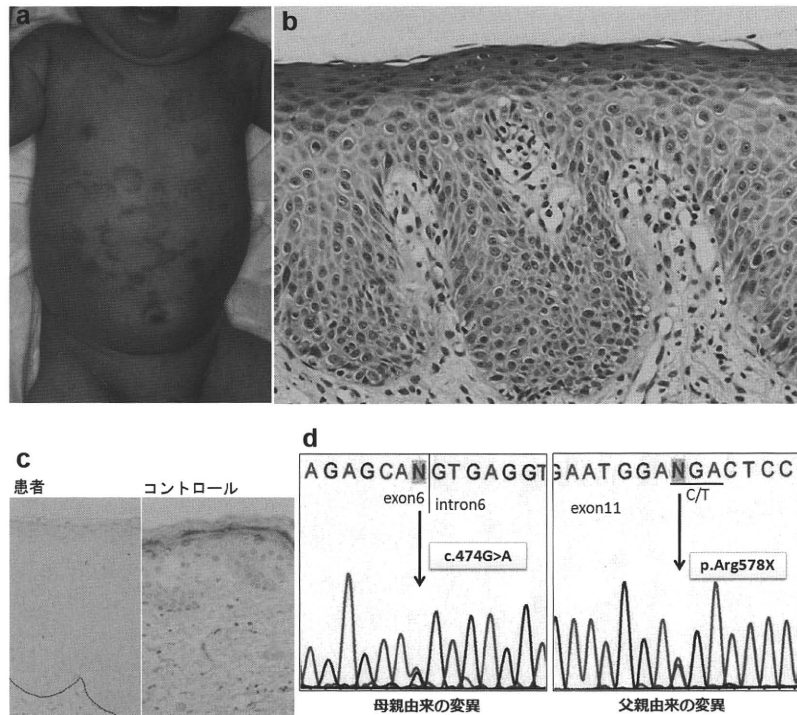


図1 自験例のまとめ (a) 臨床像、(b) 病理組織像、(c) LEKTI染色所見、(d) *SPINK5*遺伝子変異

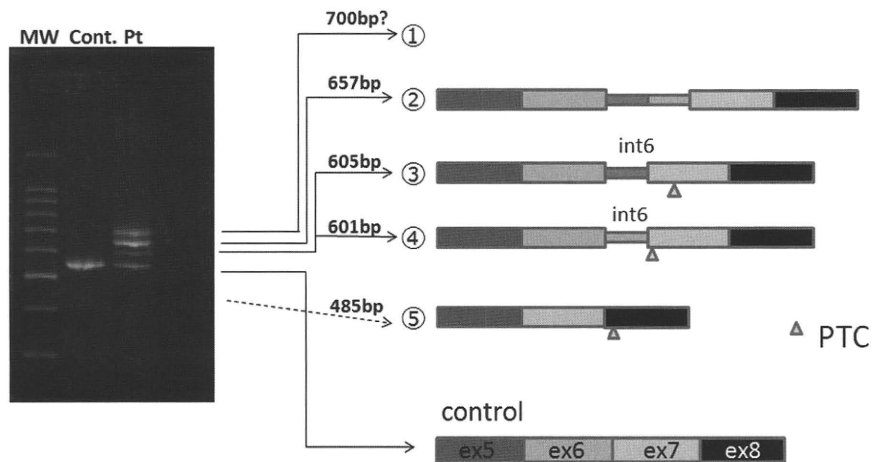


図2 Donor splice site変異における転写体の検索

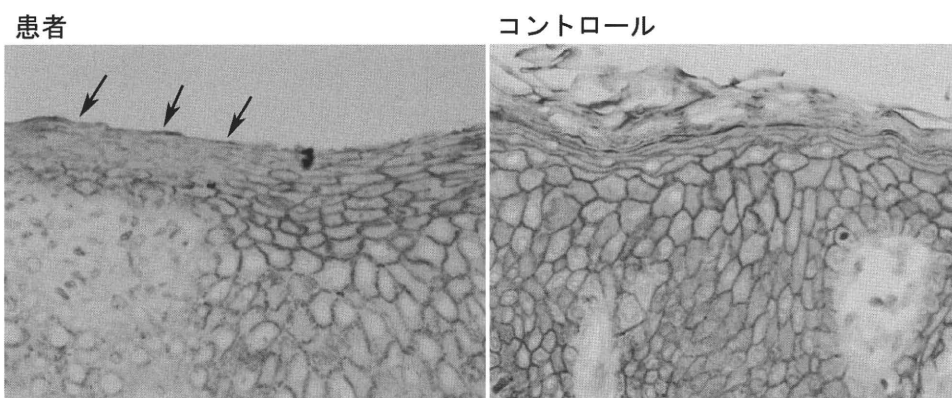


図3 デスモグレイン1染色所見 患者病変部表皮上層においてタンパク質発現の低下が認められる。

**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**

**稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動について**

**研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授**  
**研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 講師**

**研究要旨** 稀少難治性皮膚疾患では急速な科学の進歩に伴い、病態解明や新しい診断、治療法開発などが進められている。しかし、病勢のコントロールが困難な症例も多く、患者の生命やQOLに大きな影響を与えるが、社会的認知度は未だ低い。我々は本疾患の臨床と研究、患者の生活環境などを広く普及させる目的で医療情報提供と啓発活動を進めている。平成22年度は各疾患の啓発用パンフレットを作成し、医療者や一般・患者を対象とした公開講座の開催や患者団体主催の会において講演を行うなどした。

**共同研究者**

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  
青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野、講師  
小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学、准教授  
玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座、教授

**A. 研究目的**

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究対象疾患である天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬様紅皮症では近年の急速な科学の進歩に伴い、病態解明や新しい診断、治療法開発などが進められている。一方でこれらの疾患に対する社会的認知度は未だ低く、臨床症状や診断・治療法、厚生労働科学研究を含む研究成果、患者の生活環境などの情報を積極的に公開し普及させることは非常に重要である。そのため、本研究の施行は国民・患者とその家族に対しての啓発活動を推進すること、地域の医療者へ新しい医療情報を提供することに基づく教育活動を行うことなどを目的とする。

**B. 研究方法**

平成22年度は以下を計画した。

1) 啓発用パンフレットの作成

研究班員を中心に各疾患のパンフレット作成委員会を組織し、「一般・患者向け」と「医療者向け」の2種類の啓発用パンフレット作成を行うこととした。各1000部ずつ、合計8000部を印刷予定した。配布施設は日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および一般研修施設、都道府県難病相談・支援センターや保健福祉部、患者団体、厚生労働省と他の難治性疾患克服研究班とした。また、難病情報センターのウェブサイト上でPDF版として掲載することを考慮した。

2) 公開講座開催と講演会への参加

医療者や一般・患者を対象とした公開講座の開催や患者団体主催の会において講演を行うことを計画した。

**C. 研究結果**

1) 一般・患者向け啓発用パンフレット

7-10程度の質問に対し回答するQ & A方式とした。

先天性魚鱗癬様紅皮症については「魚鱗癬のおはなし」というタイトルで質問事項には以下の10項目を挙げた。1) 先天性魚鱗癬様

紅皮症（せんてんせいぎよりんせんようこうひしょう）とは？、2）この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？ 3）この病気の原因はわかっているのですか？ 4）この病気は遺伝するのですか？ 5）この病気ではどのような症状がおきますか？ 6）この病気ではどのような検査をすることがありますか？ 7）この病気にはどのような治療法がありますか？ 8）この病気はどのような経過をたどるのですか？ 9）遺伝相談とは？

10）遺伝相談はどこで受けられますか？  
個々の質問に対する回答は、皮膚科専門医の視点から難解な医学用語の使用を可能な限り避けながら分かりやすく解説するように配慮した。A5判で見開き14ページにまとめた。

## 2) 医療者向け啓発用パンフレット

先天性魚鱗癬様紅皮症については、魚鱗癬の定義・概念を冒頭に示したあと、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症・葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の個々の病型ごとに疫学、病因・病態生理、臨床症状、病理組織所見、検査（遺伝子検査を含む）そして経過・予後を記した。適宜、臨床写真や図を挿入し、最後に魚鱗癬の鑑別診断、治療、遺伝カウンセリングについて総論的にまとめた。A5判で見開き9ページとなった。

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬についても平成23年1月現在、パンフレットの編集を進めており、3月末に完成予定である。

## 3) 公開講座開催と講演会への参加

平成22年10月31日京都で本研究班主催による「表皮水疱症の医療材料支給について考える」という医療者対象のセミナーを行った(図1)。研究代表者 岩月啓氏、研究分担者 橋本 隆ら6名の班員が参加し、「医療情報提供と啓発」、「衛生医療材料と特定保険医療材料支給に関する新医療制度の基礎知識」と題した講演やパネルディスカッションを行った。また、表皮水疱症や魚鱗癬の患者団体主催の講演会に演者として参加し、患者と家族、医療者対象とした講演を行った(図2)。11

月5-6日にアメリカのBethesdaで開催されたJC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meetingでは橋本 隆が本邦における稀少難治性皮膚疾患に関する本研究班の取り組みを紹介し、天疱瘡患者の現状などについて講演した。

## D. 考察

平成22年度は医療者対象の公開講座開催や患者団体主催の講演会参加を通して稀少難治性皮膚疾患に対する医療情報提供と啓発活動を行ってきた。生の情報提供や活発な討論により、患者と家族ばかりでなく、診療を担当する臨床医・コメディカルを含めた医療者にも本疾患に対する理解は徐々に得られていると考える。公開講座や講演会では参加者が直接情報を得たり、討論に参加したりすることができる一方、より広く世間に活動を推進するという面では難点がある。年度末までに完成する各疾患の啓発用パンフレットは全国の施設へ配布、難病情報センターのウェブサイト上でPDF版により発表する予定であり、疾患の理解や医療情報がさらに広く普及することが期待される。難解な専門用語を極力避け、分かりやすく解説することに重点を置いた一般・患者向け啓発用パンフレットではQ & A方式をとり読者の関心を惹きつけるようにした。患者や家族にとって不可欠な情報である日常生活の注意点や外用療法の具体的な方法、医療材料の支給についての情報などを盛り込んだ。また、医療者向け啓発用パンフレットは疾患についての従来解説に加え、皮膚症状の臨床写真や新しい治療法を含みつつ、最新の情報を提供できるように作成した。

## E. 結論

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報を積極的に提供し普及させることにより、国民・患者・医療者の理解や協力を得ることができ、これらの成果は本疾患の調査・研究のさらなる発展につながるものと期待される。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表 (平成22年度)

### 論文発表

1. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, White JM, Hashimoto T, McGrath JA. Schöpf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci* 58 (3) : 220-222, 2010.
2. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita : what's new ? *J Dermatol* 37 (3) : 220-30, 2010.
3. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How does intramolecular epitope spreading occur in BPAG2 (BP180) ? *J Invest Dermatol* 130 (4) : 924-926, 2010.
4. Hashimoto T, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Ishii N, Sato N, Tanigawa O, Nakayama J, Amano S, Nishiyama T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. A case of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid showing a blister on the bulbar conjunctiva and a unique epitope on the alpha3 subunit. *Br J Dermatol* 162 (4) : 898-899, 2010.
5. Koga H, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. Successful treatment with mycophenolate mofetil of four Japanese patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 20 (4) : 472-475, 2010.
6. Akoglu G, Karaduman A, Ergin S, Erkin G, Gokoz O, Unal OF, Hamada T. Clinical and histopathological response to acitretin therapy in lipoid proteinosis. *J Dermatolog Treat* 2010 Jul 28. [Epub ahead of print]

7. 濱田尚宏. 乾癬・類乾癬・掌蹠角化症・毛孔性紅色枇糠疹. *MB Derma*.164 : 191-196,2010.

### 学会発表

1. 濱田尚宏. 自己免疫水疱症の自己抗体の読み方と治療への応用、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
2. 白樫祐介、吉田哲也、藤本篤嗣、杉浦丹、福田俊平、濱田尚宏、橋本 隆. 常染色体劣性遺伝性魚鱗癬に合併した抗ラミニン $\gamma$ 1類天疱瘡の1例、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
3. 夏秋洋平、古賀浩嗣、福田俊平、大山文悟、石川貴子、石井文人、濱田尚宏、辛島正志、安元慎一郎、橋本 隆. 当科で検討した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡症例のまとめ、大阪市、第109回日本皮膚科学会総会、2010年4月16-18日.
4. Teye K, Hamada T, Sakaguchi S, Fukuda S, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T. Filaggrin mutation study and clinical characterization of patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis in Kyushu area, the most southern part of Japan. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
5. Ishii N, Hamada T, Fukuda S, Koga H, Teye K, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. The majority of patients with Neumann type pemphigus vegetans show IgG autoantibodies to human desmocollins 1-3, particularly desmocollin 3. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
6. Natsuaki Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T,

- Ishikawa T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epiplakin autoantibodies are present in paraneoplastic pemphigus. The 70<sup>th</sup> annual Society for Investigative Dermatology meeting. Atlanta, May 5-8, 2010.
7. 濱田尚宏、辛島正志、ティエ クエシ、坂口幸子、橋本 隆. 遺伝性皮膚疾患ヘイリーヘイリー病における microRNA-142-5p による病因遺伝子 *ATP2C1* の発現調節、大阪市、第62回日本細胞生物学会大会、2010年5月19-21日.
  8. 濱田尚宏、石井文人、名嘉眞武国、橋本隆. 天疱瘡と類天疱瘡の診療ガイドライン、福岡市、第26回日本臨床皮膚科医会九州支部総会・学術教育講習会、2010年6月20日.
  9. Ishii N, Teye K, Hamada T, Ishikawa T, Sakaguchi S, Fukuda S, Saruta H, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. Anti-desmocollin autoantibodies in pemphigus herpetiformis and pemphigus vegetans : IgG antibodies to desmocollin 1-3 are the key factor for their characteristic phenotypes. The 40<sup>th</sup> annual European Society for Dermatological Research meeting. Helsinki, September 8-11, 2010.
  10. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hashimoto T. Exon 87 skipping of the *COLA7I* gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. The 40<sup>th</sup> annual European Society for Dermatological Research meeting. Helsinki, September 8-11, 2010.
  11. Fujii M, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. A new keratin 2 mutation in a Japanese patient with superficial epidermolytic ichthyosis. The first eastern Asia dermatology congress. Fukuoka, September 30-October 3, 2010.
  12. 大園綾花、古賀浩嗣、上田明弘、石井文人、濱田尚宏、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本 隆. 経過中に全身の水疱形成を認めた結節性類天疱瘡の1例、第62回日本皮膚科学会西部支部学術大会、倉敷市、2010年10月23-24日.
  13. 濱田尚宏、石井文人、坂口幸子、渡辺順子、芳野 信、橋本 隆. 色素失調症とPCR法を用いた *NEMO/IKK $\gamma$*  の遺伝子検査、さいたま市、日本人類遺伝学会第55回大会、2010年10月27-30日.
  14. 沼田早苗、小川雅弘、Teye Kwesi、十亀良介、古賀浩嗣、福田俊平、石井文人、濱田尚宏、辛島正志、安元慎一郎、橋本隆. 腫瘍随伴性天疱瘡における alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) 抗体についての検討、福岡市、第14回九州基礎皮膚科研究会、2010年11月6日.
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

# 「表皮水疱症の医療材料支給について考える」

医療者対象のセミナー

平成22年10月31日（日曜日）14:10-15:30

場所：京都テルサ

主催 厚生労働省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  
共催 第32回水疱症研究会

## 内容

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| 1. 医療情報提供と啓発 分科会のとりくみ                      | 橋本 隆教授                               |
| 2. 衛生医療材料と特定保険医療材料支給に関する<br>に関する新医療制度の基礎知識 | 青山裕美先生                               |
| 3. パネルディスカッション<br>衛生材料と特定保険医療材料—どうしていますか？  | 岩月啓氏教授<br>田中俊宏教授<br>池田志孝教授<br>玉井克人教授 |

図1 公開講座の開催

- ・ 「魚鱗癬・遺伝性皮膚疾患領域における世界的な進歩と久留米大学・遺伝子検索の進行状況は？」福田俊平（久留米大学）

魚鱗癬の会交流会（5月22日、福岡）魚鱗癬患者と家族対象の講演

- ・ 「表皮水疱症とは？ 遺伝と、治療と、皮膚ケアについて」

玉井克人先生（大阪大学）

特定保険医療用材に関する治療セミナー（9月12日、大阪）

表皮水疱症患者と家族、医療者対象の講演

- ・ 「表皮水疱症ってどんな病気？ その最新の治療研究」

濱田尚宏（久留米大学）

2010 表皮水疱症友の会九州支部発足記念交流セミナー（9月26日、福岡）

表皮水疱症患者と家族、医療者対象の講演

図2 患者団体主催の会での講演（一部抜粋）

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

生体試料収集システム創成のための研究組織の構築

研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

**研究要旨** 平成21年度に立ち上げた「稀少難治性皮膚疾患のための生体試料の収集に関する研究」班は単年度の研究事業であったが、平成22年度から稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班（研究代表者：岩月啓氏岡山大学教授）に所属する生体試料収集分科会として活動を継続することとなった。医薬基盤研究所・難病研究資源バンクとの連携をとりながら、稀少難治性皮膚疾患（膿疱性乾癬、先天性表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、平成22年度より天疱瘡を含む）に関する多施設共同の生体試料収集の一元化を計るシステムを提案した。

共同研究者  
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  
石河 晃 東邦大学大森医療センター皮膚科教授  
清水 宏 北海道大学大学院皮膚科学分野教授  
池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科教授  
大塚 藤男 筑波大学大学院皮膚病態医学分野教授  
錦織千佳子 神戸大学大学院皮膚科教授  
金田 眞理 大阪大学大学院皮膚科講師  
新関 寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科医長  
橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科教授  
天谷 雅行 慶応義塾大学医学部皮膚科教授  
亀岡 洋祐 医薬基盤研究所・難病研究資源バンク主任研究員  
山西 清文 兵庫医科大学皮膚科教授

#### A. 研究目的

稀少難治性皮膚疾患である、膿疱性乾癬、先天性表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、神経線維腫症（I型・II型）、色素性乾皮症、結節性硬化症、そして平成22年度より天疱瘡を加えた7疾患を研究対象疾患として、病

因・病態を解明する目的で、各疾患毎にDNAを中心とする患者生体試料の収集を多施設共同で行う。

#### B. 研究方法

生体試料収集体制の概要

検体の収集体制は平成21年度に構築したものと大きな変更はないが、試料収集の流れと当該患者の臨床情報データベースとの関係を図1に示す。班員内での生体試料の利用に関しては、生体試料提供管理委員会（委員長：山西清文）で審議のうえ、承認の可否を決定することとし、班員以外の第三者への生体試料提供については、難病研究資源バンク（研究代表者：亀岡洋祐）で審議・対応するシステムとした。生体試料収集状況は、山口大学と難病研究資源バンクの双方で把握できるコンピュータ管理体制にした（図2）。現在、バンク事業への参加同意書の完成が急がれるところである。

#### C. 研究結果

1. 試料提供施設として、当該研究班担当者の所属する機関に加え、神経皮膚症候群に関する調査研究班（研究代表者：大塚藤男教授）に属する筑波大学、神戸大学、大阪大学、

平成21年度稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集班に属していた東邦大学、さらに天疱瘡に関して、奈良県立医科大学、岐阜大学、愛媛大学、川崎医科大学、福島県立医科大学、東北大学、埼玉医科大学、富山大学、金沢医療センター、新潟大学から生体試料提供いただける旨の通知を得ている。

次年度にはさらに公募を募る予定である。

## 2. 提供予定検体数

天疱瘡（保有検体数：211）、先天性表皮水疱症（30）、先天性魚鱗癬様紅皮症（5）、膿疱性乾癬（5、多発家系 2）、神経線維腫症Ⅰ型（36）、神経線維腫症Ⅱ型（1）、色素性乾皮症（37）、結節性硬化症（50）であった。今後、生体試料提供元の各施設での倫理審査申請を手続き予定である。

## D. 考察

稀少難治性皮膚疾患に関わるゲノムワイド相関解析を用いた発症遺伝子の同定をはじめとする病因・病態の早急な解明は、至適な治療法の開発につながるものであり、かつ、国民からの期待も大きい。この目的達成のためには、当該生体試料の効率的な収集が要請される場所である。今後試料提供予定施設の拡充を図り、緻密な臨床情報を備えた高品質な生体試料の収集に努める予定である。このためにも、今年度中に主たる生体試料収集施設での倫理審査承認を受けなければならない。

高品質な生体試料であることから、反対に臨床効果判定の側から、当該皮膚疾患の発症あるいは薬剤感受性・抵抗性遺伝子の同定も可能である。ゲノム側からと臨床の側からの双方向的研究手法を組み合わせることにより、研究を推進していくことが必要であると思われる。

## E. 結論

稀少難治性皮膚疾患（7疾患）に関わる生体試料（主にDNA）の収集を実施するシステムの基本的構築を行った。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表（平成22年度）

論文発表

1. Ogawa E, Owada Y, Ikawa S, Adachi Y, Egawa T, Nemoto K, Suzuki K, Hishinuma T, Kawashima H, Kondo H, Muto M, Aiba S, Okuyama R : Epidermal-type FABP (FABP 5) regulates keratinocyte differentiation via the 13 (s)-HODE-mediated activation of the NF- $\kappa$  B signaling pathway. J Invest Dermatol, November 11, 2010 [Epub ahead of print]
2. MMuto : The detection of genetic variants concerning psoriasis susceptibility. Dermatologie in Beruf und Umwelt, 58 (2) : 82-83, 2010
3. Nakamura Y, Fujimoto M, Hayashida N, Takii R, Nakai A, Muto M : Silencing HSF 1 by short hairpin RNA decreases cell proliferation and enhances sensitivity to hyperthermia in a human melanoma cell line. J Dermatol Sci,60 : 187-192, 2010
4. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M : Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA 4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB 1\*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. J Dermatol Sci, in press
5. Yuki T, Hachiya A, Kusaka A, Sriwiranont P, Visscher MO, Morita K, Muto M, Miyachi Y, Sugiyama Y, Inoue S : Characterization of tight junctions and their disruption by UVB in human epidermis and cultured keratinocytes. J Invest Dermatol, December 16, 2010 [Epub ahead of print]
6. Wakamatsu K, Naniwa K, Hagiya Y,

Ichimiya M, Muto M : A case of psoriasis verrucosa. J Dermatol, 37 : 1060-1062, 2010

7. 浪花研一郎、山口道也、武藤正彦 : 汎発性膿疱性乾癬. 皮膚病診療、32 (11) : 1183-1186, 2010

2. Muto M : Yamaguchi M, Deguchi H, Abe Y, Ichimiya M, Allelic polymorphism and haplotypes of killer cell immunoglobulin-like receptor genes in huma melanoma. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, 2010.9.30-10.2福岡市

学会発表

1. Muto M : The detection of genetic variants concerning psoriasis susceptibility. The 9th meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, 2010.6.8-10Weimar

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

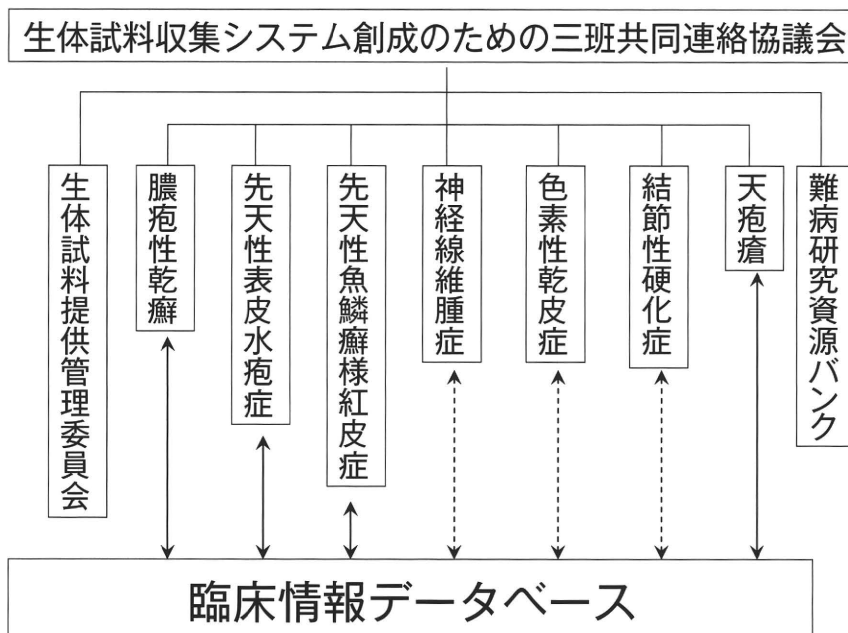


図1. 組織構成



図2. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集システム

[IV]

臨床調查個人票改訂案

## 天疱瘡 臨床調査個人票 [改訂のポイント]

### 1. 重症度基準を本邦基準から国際基準に改定

従来使用されていた本邦重症度判定基準は、皮疹の面積、新生水疱および抗体価を項目に含み、バランスの良い重症度判定基準であった。しかしながら、国際基準ではPemphigus disease area indexを用いられる事が多い。成果を国際的に発信し、データの整合性をとるために、基準を改定することにした。従来法に比し、スコアリングが煩雑である欠点があるが、それを補う目的で本誌の付録にPDAIスコアシートを添付し、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班のホームページに自動計算スコアシートを掲載する。是非活用していただきたい。

### 2. 大量免疫グロブリン静注療法を治療項目に追加。適用症例の実態と効果を調査

天疱瘡に大量免疫グロブリン静注療法が保険適用となり、感染を合併した天疱瘡とステロイドの副作用のリスクの高い症例の治療法として使用症例数は増加している。新しい治療法が現場でどのような症例に使われているか、その治療効果を含めて全国調査の対象とし実態を把握する。

## 来年度の課題

### 1. 疾患分類の項目に腫瘍随伴性天疱瘡を新たに追加すべきか。

天疱瘡には尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡の他、腫瘍随伴性、増殖性、紅斑性およびその他の亜型に分類される。これまでその他に含まれていた疾患のうち、特徴的な病態で発症する腫瘍随伴性天疱瘡の項目を作り重点的な調査対象としてはどうか？

また、自己抗原の研究の進歩により本疾患の診断はかなり簡便になる一方で、特殊な診断法を要する亜型が存在し、その病態にも注目が集まっている。そのため、「その他」から「その他の亜型」とすることにより、担当医にさらに踏み込んだ確定診断に挑戦していただきたいと願った。

【現 行】

15 天疱瘡 臨床調査個人票

(1.新規)

ふりがな			性別	1.男 2.女	生 年 月 日	1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成	年 月 日 生	(満 歳)
住 所	郵便番号			電 話 ( )	出 生 都 道 府 県		発 病 時 在 住 都 道 府 県	
発 病 年 月	1.昭和 2.平成	年 月 (満 歳)	初 診 年 月 日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保 険 種 別	1.政 2.組 3.船 4.共 5.国 6.老	
身 体 障 害 者 帳	1.あり (等級____級) 2.なし		介 護 認 定	1.要介護 (要介護度____) 2.要支援 3.なし				
生 活 状 況	社会活動 (1.就労 2.就学 3.家事労働 4.在宅療養 5.入院 6.入所 7.その他 (____)) 日常生活 (1.正常 2.やや不自由であるが独力で可能 3.制限があり部分介助 4.全面介助)							
家 族 歴	1.あり 2.なし 3.不明		受 診 状 況 (最近 6 か月)	1.主に入院 2.入院と通院半々 3.主に通院 (____/月) 4.往診あり 5.入通院なし 6.その他(____)				
発症と経過 (具体的に記述)								
【WISH入力不要】								
疾 患 分 類	1.尋常性 2.増殖性 3.落葉状 4.紅斑性 5.その他(____)							
経 過 (申 請 時)	1.治癒 2.軽快 3.不変 4.徐々に悪化 5.急速に悪化 6.その他(____)							
症 状 及 び 所 見								
1 臨床的診断項目								
(1) 皮膚に多発する破れやすい弛緩性水疱				1.あり	2.なし	3.不明		
(2) 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、ないし鱗屑痂皮性局面				1.あり	2.なし	3.不明		
(3) 可視粘膜部の非感染性水疱・びらん、アフタ性病変				1.あり	2.なし	3.不明		
(4) ニコルスキー現象				1.あり	2.なし	3.不明		
2 病理組織学的診断項目								
棘融解による表皮内水疱				1.あり	2.なし	3.不明		
3 免疫組織学的診断項目								
(1) 表皮細胞間のIgG (ときに補体) の沈着				1.あり	2.なし	3.不明		
(2) 流血中の抗表皮細胞間抗体								
① 間接蛍光抗体法 (抗体価: _____ 倍)								
② ELISA法による抗デスマogleイン抗体								
				デスマogleイン1 (インデックス値: _____)				
				デスマogleイン3 (インデックス値: _____)				
重症度 (天疱瘡の重症度判定基準 (別表) を参照し、各々スコアを記載))								
1. 皮膚病変部の面積 (____ 点)								
2. Nikolsky現象 (____ 点)								
3. 水疱の新生数/日 (____ 点)								
4. 天疱瘡抗体価 (____ 点)								
5. 口腔粘膜病変 (____ 点)								
合計スコア (____ 点) → 重症度: 1. 軽症 (5点以下) 2. 中等症 (6~9点) 3. 重症 (10点以上)								
治 療	現 在 (今 後 の 予 定 治 療 も 含 む)					治 療 効 果		
① 副腎皮質ステロイド	1.あり (プレドニゾロン換算 mg/日)		2.なし	1.あり	2.なし	3.不明		
② ステロイドパルス療法	1.あり		2.なし	1.あり	2.なし	3.不明		
③ 免疫抑制剤	1.あり (____ mg/kg/日)		2.なし	1.あり	2.なし	3.不明		
④ 血漿交換療法	1.あり		2.なし	1.あり	2.なし	3.不明		
⑤ その他	1.あり (____)		2.なし	1.あり	2.なし	3.不明		
医 療 上 の 問 題 点								
【WISH入力不要】								
医 療 機 関 名								
医 療 機 関 所 在 地								
電 話 番 号 ( )								
医 師 の 氏 名								
印								
記 載 年 月 日 : 平 成 ____ 年 ____ 月 ____ 日								
(軽快者の症状が悪化した場合のみ記載)								
症 状 が 悪 化 し た こ と を 医 師 が 確 認 し た 年 月 日 平 成 ____ 年 ____ 月 ____ 日								
特 定 疾 患 登 録 者 証 交 付 年 月 日 平 成 ____ 年 ____ 月 ____ 日								