

### 添付資料 3

## 道化師様魚鱗癬治療指針（平成 22 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 22 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 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）により作成された平成 21 年度版に基づき、道化師様魚鱗癬調査研究班の平成 22 年度（平成 22 年度、平成 23 年度、2 年計画の 1 年目）の活動により一部改訂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、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>

予後不良と考えられていた道化師様魚鱗癬であるが、近年の NICU の進歩や、早期からのレチノイド治療により、新生児期に死亡する症例は、全体の 20-30% と思われる。それらの症例の死因は、2 次的な細菌感染や、呼吸不全、脱水、低栄養等である。しかしながら、罹患児が、積極的な医療サポートなしに数週以上生存する例も稀と考えられる。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。

ABCA12 遺伝子変異を有する魚鱗癬の成人患者において、皮膚悪性腫瘍の発症の報告があり、患者フォローアップの際には注意を要する。

### <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、びらんにより細菌感染、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ヵ月、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ため、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剥がしたり、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. *ABCA12* mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: A review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutation* 31: 1090-1096, 2010.

Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya J Med Sci* (in press)

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.
- Haftak 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.
- Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in inherited ichthyosis patients. *Br J Dermatol* (in press)
- 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* 2010; 63: 607-641.
- 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道化師様魚鱗癬家系に加え、前年度（平成 21 年度）からの研究の継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度として、本年度、新たに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* 遺伝子変異は約 60 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異を含む）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、さらに、このデータサイトは、Human Genome Variation Society に登録されて、世界中の研究者からの閲覧を得ている。

**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り、新生児期の死亡率は、20-30%と想定される。我々は、本症の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分把握し、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とし、前年度（平成 21 年度）からの継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目として、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、罹患児の遺伝子変異検索が行われるのは極限られてた症例である。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 30 家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、前年度（平成 21 年度）の成果、ならびに、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目として施行された本年度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かっ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**

本研究は、前年度（平成 21 年度）からの継続として、ならびに、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目とし

て施行されたが、本年度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* 遺伝子変異は約 60 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異等）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、ヒト疾患関連遺伝子変異のデータベースとしては最も権威あるサイトの一つである Human Genome Variation Society（事務局、ドイツ・ライデン）の Locus Specific Mutation Database に登録されている。

#### 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的にも突出したものであり、北米、ヨーロッパ、アジアをはじめとして、アフリカからも、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、既に、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されている。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皮膚疾患のみならず、他の

の領域の遺伝性の難病のモデルケースとなり得る点で非常に臨床的意義の大きいものである。

#### E. 結論

これまで前年度（平成 21 年度）までの研究において、研究代表者の研究室で *ABCA12* 遺伝子変異検索をした多数の道化師様魚鱗癬家系に加え、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目として位置づけられる本年度の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* 遺伝子変異は約 60 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異を含む）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)

Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Arita K, Nakamura H, Ohyama M, Osaka H, Kambara T, Hirako Y, Shimizu H. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex. Hum Mutat 31: E1687-1698, 2010

論文 2)

Akiyama M. ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. Hum Mutation 31: 1090-1096, 2010

論文 3)

Akiyama M.

The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis.

Dermato-Endocrinology (in press)

*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 芝木 晃彦 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、多種の候補薬剤、ならびに、遺伝子治療用コンストラクトについて、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、治療用遺伝子コンストラクトの導入実験を施行した。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、他の薬剤、*ABCA12* コンストラクト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、最重症の遺伝性皮膚疾患で、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われている。2008年、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、平成21年度の研究に引き続いて、こ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、本症同様に皮膚バリア障害が発症に重要な役割を果たしているフィラグリン遺伝子変異によるアトピー性皮膚炎や、軽症の魚鱗癬の治療へと応用され得る点で意義深い。

**B. 研究方法**

研究代表者らが作成した *ABCA12* ノックアウトマウス（道化師様魚鱗癬モデルマウス）は、出生時から、ヒトでの道化師様魚鱗癬患者と酷似した表現型を呈する（Yanagi, Akiyama, *et al*,

Hum Mol Genet 2008）。平成21年度の研究に引き続き、本研究では、このモデルマウスを用いて、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、スクリーニングを行い、さらに、遺伝子治療用の *ABCA12* コンストラクトについても、遺伝子導入実験を始めた。

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、薬剤、および、遺伝子治療用の *ABCA12* コンストラクトを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から有効薬剤を特定し、臨床応用を目指した。さらに、遺伝子治療の実現性についても検討を行った。

### C. 研究結果

ABCA12 ノックアウトマウス（道化師様魚鱗癬モデルマウス）を用いて、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。胎児に直接投与する実験系については、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについても、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、種々の濃度、投与方法にても、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、他の薬剤について胎児治療実験を予定している。また、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについては、十分な導入効率を得ることが現状ではできておらず、今後、投与方法、リポソームの使用などを検討する。

### D. 考察

2005年、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）、さらに、2008年に、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）。本研究では利用価値の高い、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てきた。さらに、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治性疾患の胎児治療のモデルとなり、皮膚科領域のみならず、他の領域の疾患についても、広く応用され得ることから、遺伝性難治疾

患の胎児治療の先駆となるものである。

我々が作成した ABCA12 ノックアウトマウス（道化師様魚鱗癬モデルマウス）は、出生時から、ヒト道化師様魚鱗癬患者と酷似した表現系を呈する。このモデルマウスを使用することで、レチノイド、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。また、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについても、胎児期の遺伝子治療実験を行うことが可能である。平成22年度、23年度の2年計画の1年目にあたる、本年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、2年目の研究において、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期待される。

### E. 結論

我々の作成した ABCA12 ノックアウトマウス（道化師様魚鱗癬モデルマウス）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。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、種々の濃度、いろいろな投与方法、全てにお

いて、胎児治療としての有為な効果は認められなかった。2年目の研究において、さらに、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。また、ABCA12 コンストラクトを用いた遺伝子治療についても、その可能性をさらに追及していく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文1)

Li Q, Ujiie H, Shibaki A, Wang G, Moriuchi R, Qiao HJ, Morioka H, Shinkuma S, Natsuga K, Long HA, Nishie W, Shimizu H.  
Human IgG1 monoclonal antibody against human collagen 17 noncollagenous 16A domain induces blisters via complement activation in experimental bullous pemphigoid model.

J Immunol 185: 7746-7755, 2010.

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 177: 106-118, 2010.

シンポジウム1)

Akiyama M.  
Keratinocyte lipid transporter ABCA12 plays a key role in epidermal keratinization and barrier function.  
The 27<sup>th</sup> Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology, Sapporo, Japan, July 1<sup>st</sup>, 2010.

#### 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
Akiyama M	The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis	<b>Dermato-Endocrinology</b>			in press
Akiyama M	Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses	<b>Nagoya J Med Sci</b>			in press
Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H	Malignant skin tumours in inherited ichthyosis patients	<b>Br J Dermatol</b>			in press
Mori M, Sugiura M, Kono M, Matsumoto T, Sawada M, Yokota K, Yasue S, Shibata S, Sakakibara A, Nakamura S, Tomita Y, Akiyama M	Clinico-pathologic analysis of 66 Japanese thin melanomas with metastasis of sentinel or regional lymph node	<b>J Cutan Pathol</b>			in press
Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Miyamura Y, Sakai K, Tanaka S, Shimizu H	AKT plays an anti-apoptotic role in ABCA12-deficient keratinocytes	<b>J Invest Dermatol</b>			in press
Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DAD, Oiso N, Kawada A, Yoneda K, Akiyama M, Shimizu H	Consequences of two different amino acid substitutions at the same codon in <i>KRT14</i> indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis	<b>J Invest Dermatol</b>			in press
Nakajima K, Uchida Y, Akiyama M, Morita Y, Shimizu H, Sano S	Altered lipid profiles in the stratum corneum of Sjögren-Larsson syndrome	<b>J Dermatol Sci</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
Hayashi M, Suzuki T	A case of subcutaneous lobular capillary hemangioma	<b>J Dermatol</b>			in press
Narita T, Oiso N, Fukai K, Motokawa T, Hayashi M, Yokoyama K, Hozumi Y, Kawada A, Suzuki T	Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of <i>KIT</i>	<b>Euro J Dermatol</b>			in press
Saito S, Fukushima Y, Suzuki M, Tomita S, Shimoda K, Suzuki T, Ohmori K, Kuratomi G, Akiyama K	The first and second Japanese cases of Hermansky-Pudlak syndrome type 4 with comorbid major mental disorders	<b>J Hum Genet</b>			in press
Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T	Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families	<b>Allergol Int</b>			in press
Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, Shimizu H	Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	<b>J Am Acad Dermatol</b>			in press
Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, Onozawa M, Akiyama M, Shimizu H	Recurrence of Hydroxyurea-induced Leg Ulcer After Discontinuation of Treatment	<b>Acta Derm Venereol</b>			in press
Nakamura H, Natsuga K, Nishie	DNA-based prenatal diagnosis of	<b>Int J Dermatol</b>	50	439-442	2011

W, McMillan JR, Nakamura H, Sawamura D, Akiyama M, Shimizu H	plectin-deficient epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia				
Lin H-Y, Yanagi T, Akiyama M, Iitani MM, Moriuchi R, Natsuga K, Shinkuma S, Yamane N, Inokuma D, Arita K, Shimizu H	Childhood subepidermal blistering disease with autoantibodies against type VII collagen and laminin-332	<b>Br J Dermatol</b>	164	452-454	2011
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>	50	238-240	2011
Osawa R, Akiyama M, Shimizu H	Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders	<b>Allergol Int</b>	60	1-9	2011
Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M	Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study	<b>J Dermatol</b>	38	353-363	2011
Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, Shimizu H	New insight into genotype/phenotype correlations in ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis	<b>J Dermatol Sci</b>	61	136-138	2011
Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, YoshidaM, Suzuki T, Kawada A	Dermoscopic features of dyschromatosis symmetrica hereditaria	<b>J Dermatol</b>	38	91-93	2011
Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T	Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset	<b>J Dermatol</b>	38	173-178	2011

Yoshihisa Y, Makino T, Matsunaga K, Honda A, Norisugi O, Abe R, Shimizu H, Shimizu T	Macrophage migration inhibitory factor is essential for eosinophil recruitment in allergen-induced skin inflammation	<b>J Invest Dermatol</b>	131 (4)	925-931	2011
Akiyama M	<i>ABCA12</i> mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: A review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts	<b>Hum Mutation</b>	31	1090-1096	2010
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>	176	1592-1599	2010
Saito N, Yanagi T, Akiyama M, Lin K, Kasai S, Fujita Y, Yamane N, Inokuma D, Kase S, Ono K, Minakawa H, Shimizu H	Pyoderma gangrenosum of the eyelid: report of two cases and review of the literature	<b>Dermatol</b>	221	211-215	2010
Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita K, Yoneda K, Kusaka T, Yanagihara T, Kosaki R, Sago H, Akiyama M, Shimizu H	A founder effect of c.1938delC in <i>ITGB4</i> underlies junctional epidermolysis bullosa and its application for prenatal testing	<b>Exp Dermatol</b>	20	74-76	2010
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 <i>ALDH3A2</i> mutation	<b>Int J Dermatol</b>	49	1031-1033	2010
Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet-Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P; DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J,	Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009	<b>J Am Acad Dermatol</b>	63	607-641	2010

Fleckmann P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H					
Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Tabata N, Yamada M, Shimizu H	Partially disturbed lamellar granule secretion in mild congenital ichthyosiform erythroderma with <i>ALOX12B</i> mutations	<b>Br J Dermatol</b>	163	201-204	2010
Shinkuma S, Akiyama M, Inoue A, Aoki J, Natsuga K, Nomura T, Arita K, Abe R, Ito K, Nakamura H, Ujiie H, Shibaki A, Suga H, Tsunemi Y, Nishie W, Shimizu H	Prevalent <i>LIPH</i> founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA-PLA <sub>1</sub> $\alpha$ in autosomal recessive hypotrichosis	<b>Hum Mutation</b>	31	602-610	2010
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	<b>Am J Pathol</b>	177	106-118	2010
Uchida Y, Cho Y,	Neutral lipid storage	<b>J Invest Dermatol</b>	130	2497-2499	2010