

表1 平成23年度に参加した公開講座や患者団体の交流会のまとめ

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	
イベント名	第1回天疱瘡・類天疱瘡友の会交流会	平成23年度第4回患者・家族の集い	高知県乾癬患者友の会(とさあいの会)総会	第1回ふくおか乾癬友の会	第2回ふくおか乾癬友の会学習会	表皮水疱症友の会九州支部交流セミナー2011	魚鱗癬の会2011交流会	
種目	患者団体の交流会	地域の市民公開講座	患者団体の交流会	患者団体交流会	患者団体交流会	患者団体の交流会	患者団体の交流会	
日時場所	平成23年3月26日 福岡県久留米市	平成23年11月6日 岡山市	平成23年2月27日 高知県南国市	平成23年3月26日 福岡県久留米市	平成23年10月1日 福岡県久留米市	平成23年10月30日 福岡市	平成23年5月21日 福岡県宗像市	
主催・共催	天疱瘡・類天疱瘡友の会、日本皮膚科学会西部支部、久留米大学医学部皮膚科学教室	岡山皮膚難病支援ネットワーク、岡山県医師会皮膚科部会、日本皮膚科学会西部支部、日本臨床皮膚科医会岡山県支部、岡山県難病相談・支援センター	高知県乾癬患者友の会(とさあいの会)、高知大学医学部皮膚科学講座、日本皮膚科学会西部支部	ふくおか乾癬友の会、日本皮膚科学会西部支部、久留米大学医学部皮膚科学教室	ふくおか乾癬友の会、日本皮膚科学会西部支部、久留米大学医学部皮膚科学教室	表皮水疱症友の会九州支部、日本皮膚科学会西部支部、久留米大学医学部皮膚科学教室	魚鱗癬の会、日本皮膚科学会西部支部、久留米大学医学部皮膚科学教室	
参加者	患者、患者家族、医師	患者、患者家族	患者、患者家族、医師 看護師	患者、患者家族、医師	患者、患者家族、医師	患者、医師、看護師 福岡県難病相談・支援センター	患者、患者家族、医師	
得られた成果	医師以外の参加者	薬の内容・副作用について詳しく知ることができ、また治癒の可能性なども聞き治療へのモチベーションが上がった。	同じような病気の人に会い、これからどのような経過をたどるのか、治療にどのくらい時間がかかるのか、現在受けている治療が正しいのか知ることができ、また家族もこの病気について理解を深めることが出来た。	乾癬についての理解が深まった。同じ疾患をもつ者同士の交流、意見交換ができ横のつながりを実感できた。診察室での医師と患者の関係をこえて交流できる機会を持つことは有意義であり、正しい情報の大切さが実感できた。	通常、診察の際には聞くことができないような詳しい治療法や、同じ病気の方と知り合い悩みなどを共感し合うことができ、とても有意義な会だった。	普段使用している薬ではなく、「生物学的製剤」があることを知り、良い勉強になった。	通常診察では聞くことができない再生医療の可能性などの話を聞くことができ、将来へ希望が持てるようになった。	交流会に参加すると、同じ病気をもつ方々と深く語り合えるので、いつも勇気をもてるようになる。
	医師	疾患に対する一般の方への理解を得ることが難しい上に、外観にも影響を及ぼすことがあるため、就職や人付き合いに大きな支障をきたすといった問題点を感じ取ることができた。	天疱瘡があまり認知されておらず、診断に時間が掛かった患者さんもあり、啓発をしてほしいという要望が挙げられた。	患者さんの悩みを共有し、疾患についての間違った知識を正せる機会である。最新の情報を発信でき、広い意味で治療効果が高まるきっかけになる。全国の患者会との連携にも協力したい。	疾患に対する一般の方への理解を得ることが難しい上に、外観にも影響を及ぼすことがあるため、日常生活に大きな支障をきたすといった問題点を感じ取ることができた。	第2回の開催で疾患に対する一般の方の理解が徐々に向上してきた。	本症の病態や再生医療を含めた新しい治療法を紹介するのは、患者さんにとって難しい内容もあったかもしれないが、講演後に追加説明を希望する方もいて、意義のある啓発ができたのではと感じた。	交流会への参加を重ねるにつれて、患者さんや家族の疾患に対する理解が深まっているのがわかる。今後も活動を継続したい。

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調査研究班ホームページの改変と充実  
医療者・患者の双方向の情報共有を目指して

研究代表者 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

当研究班の研究対象疾患である天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の4疾患群について、医療者・患者双方向の情報共有と啓発を目的として平成22年度に当研究班のホームページ (<http://kinan.info/>) を開設した。平成23年度はその内容をさらに充実させ、診断の手引き、医師向け・患者向けパンフレットを掲載した。また、研究成果として平成20-22年度の当研究班の総合研究報告書を掲載し、情報の公開に努めている。班員所属病院は、診療の窓口として、また、高度の診断技術を提供する診療拠点としての責務を果たすために、施設名一覧と住所を掲載した。

今後、医師向けには、日常診療に役立つ up-to-date な診療情報や、近く改訂が予定されている臨床調査個人票や、改訂にともなう重症度スコア化を可能な限り簡便に実施するための計算ソフトなども提供したいと考えている。

患者・家族向けには、新しい治療法に関する情報、公開講座の案内や、講演内容についてのコンテンツを掲載して、病気の正しい理解と、適切な治療に役立つように内容を充実させていきたいと思う。



HOME 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班紹介 診断・治療指針 ご案内/パンフレット、Q&A 研究班員所属病院 研究成果

診断・治療指針

- 診断の手引きアトラス集
- 医療者向けパンフレット

### 診断・治療指針

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗屑様紅皮症の診断、治療指針について、ご案内しています。

#### 診断の手引きアトラス集

稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き[第1版]  
※公開にあたり、一部の臨床写真を削除または部分削除しています。



天疱瘡



膿疱性乾癬



表皮水疱症



魚鱗屑様紅皮症および  
その類縁疾患

#### 医療者向けパンフレット

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2011年最新版



天疱瘡



汎発性膿疱性乾癬



表皮水疱症



先天性魚鱗屑様紅皮症  
とその類縁疾患

ご案内パンフレット、Q&A

- 一般・患者さん向けパンフレット

### ご案内パンフレット、Q&A

天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗屑様紅皮症の患者さんやその家族から比較的良好に聞かれる質問に対して、専門医が答えました。PDFで回答集をダウンロードできます。

#### 一般・患者さん向けパンフレット

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2011年最新版



天疱瘡



汎発性膿疱性乾癬



表皮水疱症



先天性魚鱗屑様紅皮症

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 2011

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している。生体試料受入側の医薬基盤研究所・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7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、天疱瘡）に関する多施設共同の生体試料収集を促進するために、今年度MTA提供総合システム(山口大学方式)を併せた新たなシステムを提案した。

共同研究者

天谷 雅行 慶応義塾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  
石河 晃 東邦大学大森医療センター皮膚科教授  
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  
大塚 藤男 筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野教授  
金田 眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講師  
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  
清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野教授  
下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室准教授  
新関 寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科医長  
錦織千佳子 神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学教授  
橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科教授  
日野田裕治 山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学分野教授  
山西 清文 兵庫医科大学医学部皮膚科教授

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、天疱瘡の合計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・皮膚組織・血清から成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をベースにして、今年度新たに生体試料のMTA提供総合システム（山口大学方式）を開発した（図1）。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）。

C. 研究結果

提供予定検体数

これまでに蓄積されてきた提供予定検体数

は以下のとおりである。天疱瘡(保有検体数: 215)、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(10、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。今年度中に一部の試料提供施設と受入側の難病バンクとの間で実際に生体試料の受け渡しができる予定である。

次年度は生体試料提供施設の公募の促進に努める。

#### D. 考察

稀少難治性皮膚疾患に関わるゲノムワイド関連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。それと同時に生体試料収集に努力してきた各研究者の権利を守ることも重要であり、そのためのMTA提供総合システム(山口大学方式)を開発できた意義は極めて大きい(図3)。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鋭意努めていく予定である。

高品質な生体試料であることから、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医療経済の面からも必要であると思われる。

#### E. 結論

生体試料のMTA提供総合システム(山口大学方式)を新たに開発して、稀少難治性皮膚疾患(7疾患)に関わる生体試料(主にDNA)の効果的収集を実施するシステムの構築を行った。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表(平成23年度)

##### 論文発表

1. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M: Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1\*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J. Dermatol. Sci.*, 62: 70-71, 2011
2. Nakamura Y, Takemoto A, Muto M: Acute generalized exanthematous pustulosis due to etodolac in a patient with an iliopsoas muscle abscess. *Acta Derm. Venereol.*, 91: 589-590, 2011
3. Nakamura Y, Muto M: Spiny keratoderma of the palms in an insulin-treated diabetic patient. *Int. J. Dermatol.*, in press
4. Nakamura Y, Muto M: Subepidermal calcified nodule of the knee with transepidermal elimination of calcium. *J. Dermatol.*, in press
5. Muto M: Olmsted syndrome. *The Color Atlas of Disorders of Keratinization*, 2<sup>nd</sup> edition, (Ed. By Ogawa H, Ishibashi Y, Kitajima Y, Otsuka F, Hashimoto T, Manabe M), Kyowa Kikaku, Tokyo, 93-94, 2011
6. 武藤正彦: 類乾癬. *日皮会誌*, 121: 851-855, 2011

##### 学会発表

1. Muto M: Tanaka A, Wakamatsu K, Yamaguchi M, Takemoto A, Genetic association study shows significance of a combination of CTLA4 gene and HLA-DRB1\*08 concerning psoriasis-risk genes. 22<sup>nd</sup> World Congress of Dermatology, 2011. 5. 24-29, Seoul
2. 武藤正彦: 皮膚免疫異常症～病態と診断と治療～. 第134回感染防止研究会、2011. 11. 12、福岡市

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

### 生体試料収集の流れ

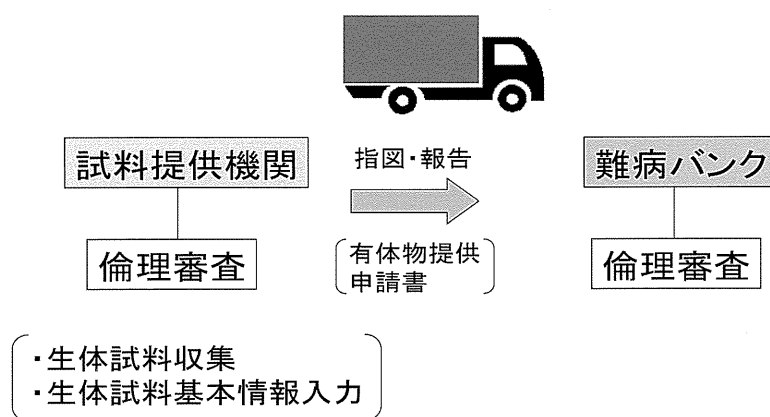


図1. MTA提供総合システム（山口大学方式）

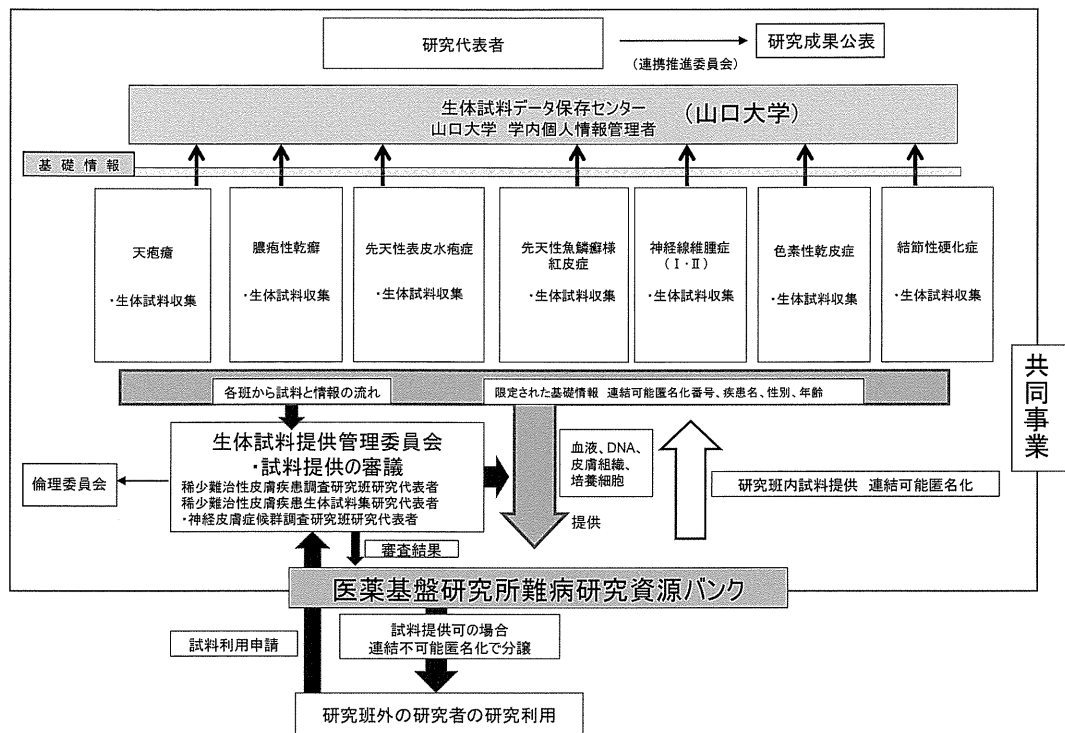


図2. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集に関する難病バンクとの共同事業における生体試料と情報の流れ

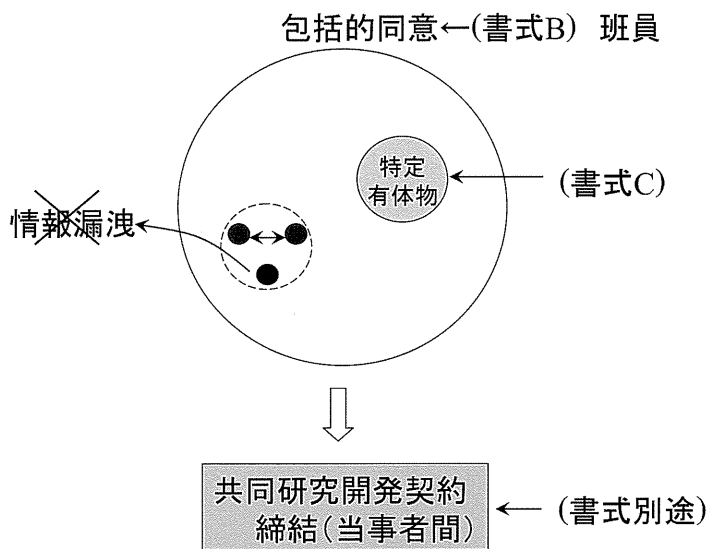


図3. 生体試料提供に関する権利義務関係



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

(A study of collecting comprehensive samples for rare intractable skin diseases in human being)

研究代表者 : 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

研究事務局 : 一宮誠

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 准教授

〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1

TEL:0836-22-2269

FAX:0836-22-2269

E-mail: mmuto@yamaguchi-u.ac.jp

2011年6月1日 計画書 Ver.1 作成

2011年6月15日 山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会承認

2011年6月22日 山口大学医学部及び医学部附属遺伝子解析研究審査委員会承認



## 1.研究の背景と目的

天疱瘡、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、結節性硬化症を研究対象疾患（以下、「7疾患」と略する）として生体試料の収集を行い、厳密な品質管理の下、稀少かつ難治な皮膚疾患の生体試料の永続的管理・運用体制を構築する。

稀少かつ難治な皮膚疾患（上記7疾患）の生体試料の保管の意義は、単に遺伝子解析を実施するための遺伝子試料の保管だけでは不十分であり、患者臨床情報（レジストリ）が必須である。その目的を達成するためには疾患に精通した皮膚科医が臨床情報と生体試料を連結可能な形で保管し、運用することが必須である、

その目的を効率よく実施するためには、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環である「稀少難治性皮膚疾患」と「神経皮膚症候群」の両研究班が共同して、研究組織を構築して稀少価値を有する生体試料の保管を適正に管理・運営することが望まれる。すでに稀少難治性皮膚疾患調査研究班（研究代表者：岩月啓氏）では症例レジストリに取り組んでおり、そのプロジェクトと生体試料収集が連動することの意義は計り知れない。

母体である「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」および「神経皮膚症候群に関する調査研究班」の研究班とも密な連携をはかりながら、わが国の稀少難治性皮膚疾患に関する診断治療開発の共同研究を推進すべく、今後の公平かつ有効な生体試料の収集管理体制の整備を図る。

対象疾患の(A)群：天疱瘡、膿疱性乾癬、先天性表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、(B)群：神経線維腫症（Ⅰ、Ⅱ）、色素性乾皮症、結節性硬化症に関わる生体試料（遺伝子、血清、皮膚組織）を収集し、適正な管理運営体制を築き、より多くの研究者への生体試料提供を行い、かつわが国における医療行政施策に資すべく、これらの稀少で難治な皮膚疾患の診断法・治療法の革新的な開発を永続的に推進させるための基礎に関する研究を主たる目的としている。

### 1)対象疾患概要

#### (1)天疱瘡

自己免疫性疾患であり、表皮細胞上の接着分子デスモグレイン1または3に対する自己抗体産生異常が本症の主な原因となっているが、何故自己抗体が誘導されるのかは不明であり、原因療法の開発が遅れている臨床的に、天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他（腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡など）の3型に大別される。原因療法が確立されておらず、特異抗体産生能と臨床病型との関連性の検討を進める上で生体試料収集（200症例）の意義は大きい（新関、天谷、下村、橋本）。

#### (2)膿疱性乾癬

全身性炎症疾患であるが、その主要な原因遺伝子の単離同定は未だなされていない。多発家系を含め、生体試料を収集（50症例）しておくことで、疾病対策・創薬開発に有効利用が可能である。本症の病因病態の解明、診断、治療の標準化が課題となっている。「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」が行っている本症に関わる臨床情報と生体試料解析情報を連結させることで計り知れない程の有意義な研究成果が期待される。（岩月、武藤、青山）。

### (3) 先天性表皮水疱症

動物モデルによる遺伝子治療や細胞療法などの研究がなされ、原因遺伝子は同定されているが、まだ有効な治療法が確立されたとはいえない本症に関して、遺伝子型と臨床病型との関連性の検討し、病型別遺伝的背景を整備する上で、生体試料収集(34【単純型11, 接合部型3, 栄養障害型20】症例)の意義は大きい(石河、清水、西江)。

### (4) 先天性魚鱗癬様紅皮症

先天性魚鱗癬様紅皮症とは出生時からみられる極めて稀少な遺伝性皮膚疾患であり、さまざまな程度に紅皮症を伴い、また全身皮膚にさまざまな厚さの鱗屑、魚鱗癬症状を生じる遺伝性角化異常症で、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、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群(葉状魚鱗癬)、よろい状の皮膚をもつもの(道化師様魚鱗癬)、皮膚以外の症状を持つもの(魚鱗癬症候群)がある。本研究では、道化師様魚鱗癬を除く生体試料(10症例)の収集を行い、それぞれの症例の遺伝子型と表現型の相関解析を行う(池田、高木)。

### (5) 神経線維腫症(Ⅰ型・Ⅱ型)

本症の原因遺伝子としてNF1、NF2が同定されているが、日常診療レベルで遺伝子診断ができるまでには至っていない。何故突然変異が生じやすいのか(NF1)、NF1に比べ何故NF2では生命予後が悪くなるのか、の問題点を解明するために110症例を収集する。遺伝子の浸透率が非常に高い本症の遺伝子診断の開発が急がれる(大塚、中村)。

### (6) 色素性乾皮症

DNA修復過程での酵素の先天異常であり、本症の主な病型の原因遺伝子も判明しているが、高発癌性遺伝子性疾患であるにも関わらず、病態解明及びその原因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、主導的に研究を進めていく必要がある(錦織、長野)。

### (7) 結節性硬化症

原因遺伝子(TSC1, TSC2)が判明しているシグナル伝達異常症である。本症の責任遺伝子であるTS1・TS2は腫瘍抑制遺伝子とされるが、何故孤発例が多いのか、進行性知能低下に対する有効な治療法が確立されていない。これらの点を解明するために生体試料(100症例)は非常に価値がある。臨床症状にかなりの幅がみられ、診断技術の向上により軽症例の増加が目立つ。発症と原因遺伝子との関連性については不明である。予後決定と遺伝子多型との関連性の検討が課題となっている(大塚、金田)

## 2) 現在までに行った研究

- ①天疱瘡:天疱瘡診療ガイドラインを作成した(天谷、橋本、岩月)。(＊1)
- ②膿疱性乾癬:臨床統計及び診断治療ガイドラインを作成した(岩月)。(＊2)ゲノム解析による原因遺伝子探索により、HLA他いくつかの有用な指標を見出した(武藤)。(＊3)
- ③先天性表皮水疱症:疾患動物モデルを用いた遺伝子(VII型コラーゲン)導入による治療可能性を具体的に示した

(清水)。( \* 4)

- ④先天性魚鱗癬様紅皮症:水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症について二次全国調査の追加調査を行い(他の病型についても全国調査を予定)、遺伝子型—臨床病型との相関を明らかにした。新たに、重症型魚鱗癬の診断・治療指針作成と、本症のための研究拠点化を進めている(池田、高木)。( \* 5)
- ⑤神経線維腫症( I、II):本症の大規模疫学調査を行い全国レベルでの実態把握に努めている。病態解析から、神経線維腫症( I)では、melanogenic factor 産生が亢進していることを見出した(大塚、中村)。( \* 6)
- ⑥結節性硬化症:本症の全国調査を実施し、疫学的解析を進行中である(大塚、金田)。( \* 7)
- ⑦色素性乾皮症:本症の患者数、相補性群の分布等の現状把握のため、全国調査を行った。マウス xpa 遺伝子をノックダウンさせることで、神経細胞の移動が阻止されることを見出した(錦織、長野)。( \* 8)

### 3)期間内に何をどこまで明らかにするか

#### ① 各疾患共通の研究課題

生体試料を利用する者が、生体試料を提供するシステムに外部からアクセスし、当該試料の利用申請をする際に必要な申請手続きの整備体制を整える(武藤、一宮)。

#### ② 以下のとおり、疾患別に生体試料(遺伝子、血清、皮膚組織)供給体制を整備する。

天疱瘡(天谷、新関、下村、橋本)

膿疱性乾癬(岩月、武藤、青山)

先天性表皮水疱症(石河、清水、西江)

先天性魚鱗癬様紅皮症(池田、高木)

神経線維腫症( I・II)(大塚、中村)

色素性乾皮症(錦織、長野)

結節性硬化症(大塚、金田)

#### ③ 生体試料提供システムの構築

生体試料提供の是非を審議すべく「生体試料提供管理委員会」を山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野内に設置する。構成メンバーは、本研究代表者(武藤)、(A)群(稀少難治性皮膚疾患調査研究で扱う対象疾患、代表者 岩月)及び(B)群(神経皮膚症候群調査研究で扱う対象疾患、研究代表者 大塚)、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(亀岡)で構成する。審議により提供が許可されると、難病バンク(独立行政法人「医薬基盤研究所難病研究資源バンク」内に設置)に連絡され、当該試料は連結不可能匿名化処理後、当該申請者に提供される。上記難病バンクには管理責任者(亀岡)を置き、山口大学大学院医学系研究科の個人情報管理者(日野田)および難病バンクの個人情報管理者(総務課長)により、生体試料の情報(匿名化暗号化した試料番号、診断名、性別、試料の種類、年齢)は厳重かつ適正に管理する。台帳の管理は、ネットに接続不可のPC(パスワード及びID番号付)で行う。

生体試料利用者は、当該生体試料を用いた研究の成果を生体試料提供システムに報告することを義務付け、一定

期間毎に研究成果をまとめ、Website上で公開し、以って社会に還元することとする。

## 2.対象患者

7疾患に対する診断基準(㉗から㉙)のいずれかに該当する患者で以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

なお、選択基準4)以外の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者に合致する既存試料を保管している場合は、個別に同意取得をすることが困難であると考えられるため、その際には、本研究の目的等をホームページ等に公開し同意撤回の機会を提供することで、研究対象とする。

### 2.1.選択基準

- 1) 同意取得時において年齢は出生時以上75歳未満の患者
- 2) 性別不問
- 3) 下記診断基準のいずれかを満たす患者
  - ㉗ 厚労省稀少難治性皮膚疾患調査研究班による診断基準
  - ㉘ 厚労省神経皮膚症候群調査研究班による診断基準
  - ㉙ 日本皮膚科学会ガイドラインによる診断基準
- 4) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人(未成年の場合は代諾者)の自由意思による文書同意が得られた患者
- 5) 外来・入院不問

### 2.2.除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- 1) 診断時年齢75歳以上
- 2) 健康保険に加入していない患者
- 3) HBs抗原陽性の患者
- 4) 不安定狭心症を合併する患者
- 5) 重篤な肝疾患を有する患者(AST(GOT)もしくはALT(GPT)が100 IU/L以上)
- 6) 重篤な肝疾患を有する患者(BUN 25 mg/dLもしくは血清クレアチニン2.0 mg/dL以上)
- 7) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
- 8) 授乳中の女性
- 9) その他、研究責任(分担)医師が被験者として不相当と判断した患者
- 10) カフェオレ斑のみの神経線維腫症(Ⅰ)の患者

[設定根拠] 1)-10) 安全性への配慮のため

### 3. 研究の方法

#### 3.1. 生体試料収集のための手続き整備

①難病研究資源バンク事業(難病バンクパンフレットを参照。医薬基盤研究所が中心となり、理研と熊本大学の3機関の連携事業である)に集中化して、長期にわたり、有効に、患者のみなさんからご提供いただいた検体を、皮膚難病研究の研究に利用する枠組みを作ることを目的とする。難病バンクへの生体試料寄託に際しては、当該所属機関での倫理審査を受けるとともに、生体試料受入側である難病バンク側でも受入の可否の倫理審査(当該所属機関で提出された倫理審査申請書を参考に)を行い、受入可能な生体試料のみを取り扱う。そのために当該研究班で7疾患の各疾患共通の統一した倫理審査申請書を作成し、各所属機関で倫理委員会の承認を得る。倫理審査申請書の作成にあたっては三省(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)から出されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守するものとする(武藤、一宮、山西、各研究分担者)。承認後、患者から日常診療で発生した余剰検体の収集を行う。既存試料を保管している場合は、個別に同意取得をすることが困難であると考えられるため、その際には、本研究の目的等をホームページ等に公開し同意撤回の機会を提供することで、研究対象とする。ただし、難病バンクへの生体試料寄託の再同意が取れないものは原則として、難病バンクへの収集対象としない。ただし、同意が得られない場合に、難病バンクへの提供についてホームページで公開し、拒否の機会を確保して、拒否のない検体と基礎情報をセットにして、連結不可能匿名化したのち、難病バンクへ提供する。

②生体試料のための収集作業 疾患毎に生体試料収集作業を実施する。

- ①天疱瘡(天谷、新関、下村、橋本)
- ②膿疱性乾癬(岩月、武藤、青山)
- ③先天性表皮水疱症(石河、清水、西江)
- ④先天性魚鱗癬様紅皮症(池田、高木)
- ⑤神経線維腫症(I・II)(大塚、中村)
- ⑥色素性乾皮症(錦織、長野)
- ⑦結節性硬化症(大塚、金田)

#### 3.2. 生体試料利用申請手続きの整備

生体試料利用者(本研究班班員および班員以外の研究者)からの生体試料使用申し出に対応するために、生体試料提供管理委員会(構成メンバー:武藤、岩月、大塚、亀岡)で利用可否(なお、審議内容には当該生体試料を利用する研究者間の利益相反の回避を含むために必要に応じて試料提供機関の責任者または代理人も共同研究者として協議に加わることができる。もし、互いに利益が相反するようであれば、同管理委員会により、共同研究の形での研究遂行を勧告する。)につき慎重に審議も行う。許可されると、難病バンク(責任者:亀岡)より、連結不可能匿名化処理を施した上で当該申請者に生体試料を提供する。

本研究プロジェクトの設立趣旨からして、患者臨床情報と連結可能な生体試料を用いた統合的研究を行うことが予



### 3.5.症例の中止基準

研究者は以下の理由で研究継続が不可能と判断した場合には、被験者を本研究から除外する。

- 1)被験者から同意の撤回があった場合
- 2)研究全体が中止された場合
- 3)その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

### 3.6.症例登録

#### 3.6. 登録の手順

##### 前向き症例の場合

- 別紙説明文書及び同意書に署名を得た当該7疾患のいずれかに該当する患者
- 未成年者の場合の代諾権者は共同親権者(父母共に健在の場合は父母兩名とする。ただし、離婚等により親権者が1名(父又は母)のときは、当該親権者をもって充当する。また、父母がいないときは後見人とする。)にのみ存する。提供者本人が未成年者の場合、16歳以上であれば本人の承諾と親権者の同意をとともに必要とする。

##### 既存試料症例の場合

- 提供者に対して研究協力を呼びかけ、同意書に署名を得られる場合には、説明の後、同意書に署名を得た患者の検体と基礎情報を難病バンクへ提供することを基本とする。
- ただし、文書による同意取得が不能の場合、本研究班で開設するホームページ(<http://www.bsbank.jp/>)上で、連結不可能匿名化した上で当該既存試料を利用する旨を公開し、同意撤回の機会を提供するとともに、問い合わせ連絡先(山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野・教授・武藤正彦; 電話・FAX:0836-22-2269)を明示する。

### 4.観察項目(バンキングするもの)

血液(採血量:成人20~30mL 小児10mL以下)、皮膚組織(これらの試料の診断時採取の余剰分を難病バンクに提供)、医療機関名、識別コード、疾患名、年齢、性別、感染情報、初診年月、家族歴(初診年月、家族歴は山口大学武藤の下でのみ保存)

試料の登録番号は、(施設登録番号)－(施設提出番号)－(提出機関独自の患者番号)の3種類の番号から構成されることになる。なお、生体試料収集に参加する研究機関が追加される場合は、その都度、識別コード(施設登録番号)を新たに付与する。

### 5. 有害事象

本研究では、既存試料を用いるか研究のために採血を行う場合でも通常採血時に合わせて行うため、特別な危険は少ないと考えられる。皮膚採取の場合は創傷・創傷感染・瘢痕化など、他方、採血では刺傷・刺入部内出血などがあげられるが、いずれも従来からルーチンで行われてきており、一般診療の範囲内であり、特段の健康被害は生じないとされている。

また、本研究に起因する健康被害が発生した場合は、被験者本人の健康保険を用い、適切に対処する。健康被

害に対する特別な金銭的な保証はない。

## 6. 臨床研究に参加することにより期待される利益及び不利益

### 6.1. 臨床研究に参加することで期待される利益

すべての対象(7疾患)について、研究期間中に生体試料の収集を終え、その供給体制を確立する。既存の「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」及び「神経皮膚症候群調査研究班」の緊密な連携をとることにより、当該試料の有効活用が期待でき、7疾患それぞれの病態解明とともに、診断・治療法の新たな展開が進み、国民の健康の維持・増進に多大な貢献が期待できる。その際、個人情報の管理には細心の注意を払う。

- ① 膿疱性乾癬: 原因遺伝子、感受性遺伝子を探索することで、病態解明とともに、予後予測ならびに、診療ガイドラインの改善につながることを期待される。
- ② 先天性表皮水疱症: すでに原因遺伝子は同定されているが、発症メカニズムが不詳であるため、そのゲノム解析情報は遺伝子治療を含めた将来の治療戦略に貴重な基礎データを供給し得る。
- ③ 先天性魚鱗癬様紅皮症: 遺伝子型と表現型の相関解析を行い、将来的な遺伝子治療の基礎情報を得ることができる。
- ④ 神経線維腫症(I・II): これまで生体試料を収積するシステムが欠けており、本症の各種臨床・基礎研究において研究材料に汎用性・利便性が求められていた。この部分を補てんする成果が期待される。
- ⑤ 色素性乾皮症: 平成19年度より患者の現状把握が開始されたところであり(皮膚科研修指定病院受診者数=260名)、本研究と連動されることで生体試料の集積効果が期待される。
- ⑥ 結節性硬化症: 本症の生体試料を集積するシステムがこれまで整備されてこなかった間隙を埋めることができる。
- ⑦ 天疱瘡: 自己抗体産生のメカニズムを明らかにすることで、新たな治療法開発が期待できる。

### 6.2. 臨床研究に参加することで期待される不利益

本研究計画では、試料等は連結可能匿名化で難病バンクへ提供される。但し、提供される情報は、1)暗号化した番号、2)診断名、3)性別、4)年齢、5)試料の種類、6)感染症の有無、7)家族内発症の情報(ただし、家族内発症の情報は難病バンク側には伝えられない)、であり、個人識別は困難である。

難病バンクから研究者への試料等の分譲は、難病バンク内の管理番号を削除することにより、連結不可能匿名化で行われる。しかし、「連結不可能匿名化により個人情報保護されるが、稀少難病である特質上、個人情報の完全な保護は得られないこともある」と説明されており、研究対象者の人権および個人情報の保護に対する配慮は充分になされている。

## 7. 研究の終了、中止、中断

### 7.1. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は、速やかに研究終了報告書を各施設の臨床研究機関の長に提出する。

### 7.2. 研究の中止、中断



研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。研究の中止または中断を決定した時は、速やかに各施設の臨床研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

- 1) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 2) 倫理委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

## 8. 目標症例数と試験期間

### 8.1. 目標症例数

収集予定サンプル数は下記のとおりである。

対象疾患	予定生体試料収集数	推定患者数
膿疱性乾癬	50	4,000
先天性表皮水疱症	34(単純型 11, 接合部型 3, 栄養障害型 20)	500～600
先天性魚鱗癬様紅皮症	10	100～300
神経線維腫症	100	(I型)40,000
	10	(II型)8,000
色素性乾皮症	80	1,200～3,000
結節性硬化症	100	15,000
天疱瘡	200	3,000

### 8.2. 試験期間

研究期間 平成23年8月～平成26年3月

ただし、予算が次年度以降も継続できれば26年以降も継続する。その際は研究期間の変更を各施設の倫理委員会へその都度申請をする。

## 9. エンドポイントの定義

今回の研究は生体試料バンクの整備が目的であるため、研究におけるエンドポイントの設定はしない。

## 10. 倫理的事項

### 倫理面への配慮

本研究において患者試料の取り扱いについては患者に文書にて説明と同意を得た上で、その試料の管理には十分な配慮をする。外部の機関への試料の提供は連結不可能匿名化されて行われるため、患者に不利益が及ぶ可能性は無い。全ての情報について十分な安全管理措置がなされる。適切な遺伝カウンセリング体制が整備されている。新規の生体試料収集は、各施設の倫理委員会の承認を得てから開始する。

### 10.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2008年ソウル修正)及び「臨床研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し実施をする。

### 10.2. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更を行う場合は予め各施設の倫理委員会の承認を必要とする。

### 10.3. 説明と同意

#### 1) 当該研究開始後に新たに試料を採取する場合

担当医は各施設の倫理委員会で承認の得られた説明文書を患者に渡し、以下の内容を文書及び口頭による十分な説明を行う。

本研究の同意を得る際は被験者本人に説明後十分な時間を与えた後、内容をよく理解したことを確認したうえで、本研究への参加意思を確認する。本研究への参加を同意した場合は別紙の同意書を用いて、説明した医師、被験者が自書する。同意文書は2部コピーし、1部は被験者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管する。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、事前に医薬品等治験・臨床研究審査委員会の承認を得て改訂した同意説明文書等を用いて研究等に参加するか否かについて、被験者の再同意を得る。

#### 2) 既存試料の場合

臨床研究に関する倫理指針に従い、研究開始時までには研究対象者から試料の利用に係る同意を受け、当該同意に関する記録を作成することが原則ではある。ただし、研究対象者本人またはその代諾者から同意をうることが出来ない場合には、本研究では、本研究班が開設しているホームページ(<http://www.bsbank.jp/>)上で、連結不可能匿名化し当該試料を使用させてもらう旨を公示し、同意撤回の機会を提供することとする。

### 10.4. 個人情報の保護

被験者氏名は試料等提供施設から山口大学に知らされることはない。

試料等提供時は各施設で連結可能匿名化を行い、識別コードを振り、山口大学に提供する。

対応表は試料等を提供した各施設で責任を持って管理をする。

### 10.5. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

## 11. 試験の費用負担

### 11.1. 資金源及び財政上の関係

本研究は平成23年度厚生労働省科学研究費補助金を用いて実施する。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。

### 11.2. 試験治療に関する費用

本研究に伴う費用は研究費で負担するため、患者負担が増えることはない。

### 11.3. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、採血あるいは診断のため病理組織検査という侵襲を伴うものの、通常採血時あるいは通常病理組織検査時に合わせて行うため、研究に伴う健康被害の発生は少ないと考える。

金銭的な特別な補償はない。

## 12. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

研究責任者・研究分担者は、研究の実施等に関わる文書を研究終了後5年を経過するまで保管する。

生体試料に関する取扱いは下記のようにする。

保存する試料 採取血液由来細胞(不死化細胞株を含む)および遺伝子,血清,皮膚組織

保存方法 採取された細胞および皮膚組織は液体窒素管理とし、遺伝子および血清は-20℃以下の冷凍庫で管理する。

保存場所 試料採取をした各診断施設および独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク(寄託受入保存)

個人情報の管理 試料等を廃棄する際には、必ず匿名化しなければならない。

保存期間 研究倫理審査委員会承認後から平成26年3月(6年間)は連結可能匿名化によって保管し、それ以降は連結不可能匿名化により長期保管する(20年間)。説明文書6頁を参照。

## 13. 研究の登録と進捗状況の報告

研究の進捗状況を各施設の基準に従い報告する。

当該研究計画を終了したときは、各施設の臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

## 14. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた知的財産権の帰属先は研究グループである。

研究の結果は試料提供協力者の直接的貢献として開示されることはないが、研究の進展状況の概要は現状報告として随時説明をしていくこととし、研究責任者が研究を終了した2015年頃に投稿論文等として公表をする。

厚生労働省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に関する調査研究」の研究報告書および本研究班のホームページ上でも公表する。

## 15. 研究組織

### 表1 別紙参照

### 15.1.研究代表者

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

### 15.2.研究事務局

一宮誠

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 准教授

〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1

TEL:0836-22-2271 FAX:0836-22-2270 E-mail:ichimiya@yamaguchi-u.ac.jp

### 15.3.参加施設

北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野

筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野

新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室

東邦大学大森医療センター皮膚科

順天堂大学医学部皮膚科

慶応義塾大学医学部皮膚科

国立成育医療研究センター皮膚科

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学

医薬基盤研究所・難病研究資源バンク

兵庫医科大学皮膚科学

神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学

岡山大学大学院医歯薬総合研究科皮膚科学分野

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

久留米大学医学部皮膚科

### 15.4.各委員会の組織

#### 表2 別紙参照

## 16.参考資料・文献リスト