

- matitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *J Dermatol*, 39 (12) : 1002–1005, 2012
48. Nin M, Tokunaga D, Ishii N, Komai A, Hashimoto T, Katoh N. Case of coexisting psoriatic arthritis and bullous pemphigoid improved by etanercept. *J Dermatol*, 2012 Sep 11. doi : 10.1111 / j.1346-8138.2012.01659.x. PMID : 22963138 [Epub ahead of print]
49. Wakumoto–Nakashima K, Yoshida Y, Adachi K, Yamamoto O, Hashimoto T. Rare appearance of toxic epidermal necrolysis–like histopathological features in a case of atypical pemphigus with serological pemphigus vulgaris character. *J Dermatol*, 2012 Sep 14. doi : 10.1111 / j.1346-8138.2012.01667.x. PMID : 22974176 [Epub ahead of print]
50. Di Zenzo G, Di Lullo G, Corti D, Calabresi V, Sinistro A, Vanzetta F, Didona B, Cianchini G, Hertl M, Eming R, Amagai M, Ohyama B, Hashimoto T, Sloostra J, Salustio F, Zambruno G, Lanzavecchia A. Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface. *J Clin Invest* 122 (10) : 3781–3790, 2012.
51. Hamada T, Tsuruta D, Fukuda S, Ishii N, Teye K, Numata S, Dainichi T, Karashima T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. How do keratinizing disorders and blistering disorders overlap ? *Exp Dermatol*, 2012 Sep 7. doi : 10.1111 / exd.12021. PMID : 23039137 [Epub ahead of print]
52. Tsuruta D, Ohzono A, Ishii N, Ono F, Hamada T, Dainichi T, Ohata C, Furumura M, Noda K, Hashimoto T. Overlap syndrome comprised of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus associated with spinocerebellar ataxia type 6 and MALT lymphoma. *Eur J Dermatol*, in press.
53. Amrinder J, Kanwar, Keshavamurthy Vinay, Nisha V. Parmar, Hiroshi Koga, Norito Ishii, Takashi Hashimoto. Anti-desmoglein antibody–negative paraneoplastic pemphigus with coexisting bullous pemphigoid, successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol*, in press.
54. Saki Tajima, Keisuke Konishi, Hiroshi Koga, Takashi Hashimoto. A case of vancomycin–induced linear IgA bullous dermatosis with circulating IgA antibodies to the NC16a domain of BP180. *Int J Dermatol*, in press.
55. Suzuki K, Nishiwaki K, Yamada H, Baba H, Hori K, Takeuchi T, Fukuda S, Hashimoto T. Case of paraneoplastic pemphigus associated with retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma and fatal bronchiolitis obliterans–like lung disease. *J Dermatol*, 2012 Oct 30. doi : 10.1111 / 1346-8138.12021. PMID : 23110627 [Epub ahead of print]
56. Ueo D, Hamada T, Hashimoto T, Hatanoyama Y, Okamoto O, Fujiwara S. Different missense mutations in a single codon of ATP2A2 are associated with late-onset Darier's disease and acrokeratosis verruciformis. *J Dermatol*, in press.
57. Higuchi F, Tsuruta D, Ishibashi Y, Imamura K, Shimoyama T, Ookawa T, Kume S, Yoshida S, Gotoh M, Noda A, Mori T, Hamada T, Ishii N, Dainichi T, Kobayashi H, Nagata K, Hashimoto T. Psoriasis Vulgaris Caused by Ceramic Inserts Used in Total Hip Replacement. *J Cutan Med Surg* 16 (6) : 448–450, 2012.
58. Shimizu A, Funakoshi T, Ishibashi M, Yoshida T, Koga H, Hashimoto T, Amagai

- M, Ishiko A. Immunoglobulin G deposition to nonhemidesmosomal lamina lucida and early neutrophil involvement are characteristic features in a case of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2012 Sep 10. doi : 10.1111/bjd.12033. [Epub ahead of print]
59. Parmar NV, Kanwar AJ, Minz RW, Parsad D, Vinay K, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Assessment of the therapeutic benefit of dexamethasone cyclophosphamide pulse versus only oral cyclophosphamide in phase II of the dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy : A preliminary prospective randomized controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79 (1) : 70-76, 2013.
60. Ohata C, Mori Y, Tokita T, Koga H, Ohyama B, Sogame R, Hamada T, Ishii N, Furumura M, Hashimoto T. Pemphigoid with autoantibodies to all laminin 332 subunits and BP230 developing vesicles within psoriatic plaques. *Eur J Dermatol*, 2012 Nov 20. PMID : 23174568 [Epub ahead of print]
61. Haneda T, Imai Y, Koga H, Hashimoto T, Yamanishi K. A case of subepidermal bullous dermatosis with IgG autoantibodies against various basement membrane zone proteins. *J Dermatol*, in press.
62. Marzia Caproni, Alessio Fasano, Takashi Hashimoto, Paolo Fabbri and Antonino Salvatore Calabro. Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dev Immunol*, 2012, 450109, 2012.
63. Majima Y, Yagi H, Tateishi C, Groth S, Schmidt E, Zillikens D, Koga H, Hashimoto T, Tokura Y. A successful treatment with ustekinumab in a case of anti-laminin-gamma1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012. Dec 18. doi : 10.1111/bjd.12163. [Epub ahead of print]
64. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27 (1) : e17-23, 2013.
65. 名嘉眞武国、橋本 隆. 類天疱瘡：高齢者の非ステロイド療法. *デルマ*190 : 94-99, 2012.
66. 橋本 隆、石井文人. Premune抗Dsg 1抗体ELISA「コスミック」およびPremune抗Dsg 3抗体ELISA「コスミック」の基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*68 (1) : 149-156, 2012.
67. 橋本 隆、石井文人. Premune抗BP180抗体ELISA「コスミック」の基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*68 (1) : 143-148, 2012.
68. 福田俊平、名嘉眞武国、辻 貴子、桃崎直也、濱田尚宏、田中克己、安本慎一郎、橋本 隆. 神経線維腫症1型に合併した口唇部悪性黒色腫の1例. *皮膚科の臨床*53 (6) : 905-909, 2012.
69. 大日輝記、川口 淳、上田説子、内小保理、占部和敬、小林美和、下田貴子、十亀良介、高守史子、田中倫子、寺原慶子、中園亜矢子、文森健明、師井美樹、山本有紀、渡邊徹心、須賀 康、古江増隆、戸倉新樹、川名誠司、古川福実、山元 修、橋本 隆. サリチル酸マクロゴールピーリングによる尋常性痤瘡の治療効果. *日本美容皮膚科学会雑誌*22 : 31-39, 2012.
70. 今村和子、鶴田大輔、橋本 隆. 薬物アレルギー. *臨床と研究*89 (3) : 327 - 333, 2012.
71. 難波千佳、白方裕司、宮脇さおり、藤山幹子、花川 靖、白石 研、岡崎秀規、小田富美子、村上信司、橋本公二、佐山浩二、福田俊平、橋本 隆. VII型コラーゲンが高原と思われた粘膜類天疱瘡の1例. *西日本皮膚科*73 (6) : 581-585, 2012.

72. 横山洋子、武石恵美子、浪江 智、福田俊平、荒川正崇、石井文人、橋本 隆. 妊娠初期に発症し人口流産後も遷延した難治性妊娠性疱疹の1例. 西日本皮膚科73(6): 563-567, 2012.
73. 廣川景子、西村景子、菅谷直樹、鈴木加余子、福田俊平、橋本 隆、松永佳世子. 大量免疫グロブリン静注 (IVIg) 療法が奏功した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会雑誌122 (8): 2097-2104, 2012.
74. 越後岳士、折戸秀光、濱口儒人、藤本学、竹原和彦、小林 顕、橋本 隆. 各種局所療法や羊膜移植が有用であった粘膜類天疱瘡の3例. 日皮会誌122 (11): 2647-2654, 2012.
75. 名嘉眞武国、橋本 隆. 水疱症. Geriatric Medicine 50 (7): 825-830, 2012.
76. 藤澤智美、村瀬香奈、太和田知里、清島真理子、石井文人、濱田尚宏、橋本 隆. 単純型表皮水疱症の孤発例. 日小皮会誌31 (2): 41-44, 2012.
77. 石井文人、橋本 隆. 水疱症に対する使い方, 予期せぬ結果とその対策. J Visual Dermatol 11 (6): 600-604, 2012.
78. 松井佐起、前田七瀬、清水裕希、西野洋、片岡葉子、遠藤 薫、福田俊平、橋本隆. 結節性類天疱瘡の合併が判明したアトピー性皮膚炎. 皮膚病診療34 (1): 41-44, 2012.
79. 神山由佳、長谷川道子、永井弥生、石川治、福田俊平、橋本 隆. 免疫グロブリン大量静注療法が著効した後天性表皮水疱症が疑われた1例. 臨床皮膚科66 (1): 35-40, 2012.
- 分子皮膚科学フォーラム (2012年4月13-14日、青森市)
2. 今村太一、永田 寛、吉村和弘、猿田寛、井上義彦、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 前額部に生じたポーエン病の1例当科でのポーエン病過去5年間の考察を含めて. 第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-22日、福岡市)
3. 辻 貴子、吉村和弘、木村容子、上田明弘、橋本 隆、田口千香子、力丸英明、大川 毅. ステロイド・レーザーの併用療法が奏功した顔面のいちご状血管腫の1例. 第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2012年4月21-22日、福岡市)
4. 谷 直美、福田俊平、十亀良介、小野文武、楠原正洋、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. *Microsporum gypseum* による顔面白癬の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
5. 福田俊平、楠原正洋、十亀良介、谷 直美、阿部俊文、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米市の中高一貫校における足白癬の疫学調査. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
6. 新居沙央里、荒川正崇、小野文武、大畑千佳、海江田信二郎、大島孝一、橋本 隆. 皮膚筋炎類似の皮疹を呈した皮下脂肪織炎様T細胞リンパ種の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
7. 福田俊平、阿部俊文、豊福司生、古賀浩嗣、石井文人、橋本 隆. 抗BP180型粘膜類天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012年7月1日、久留米市)
8. 坂口麻莉子、木村容子、熊野修治、合原みち、大畑千佳、橋本 隆. Eruptive syringoma の1例. 日本皮膚科学会第361回福岡地方会 第76回九州真菌懇話会 (2012

学会発表

1. 松田光弘、濱田尚宏、坂口幸子、石井文人、辛島正志、古村南夫、橋本 隆. Hailey-Hailey病30家系におけるATP2C1遺伝子変異と細胞内カルシウム動態や角化に關与する遺伝子群の発現について. 第19回

- 年7月1日、久留米市)
9. 大畑千佳、河野秀郎、猿田 寛、井上義彦、橋本 隆. 左陰囊の紅斑. 第28回日本皮膚病理組織学会 (2012年7月28日、東京都)
 10. 今村太一、吉村和弘、濱田尚宏、辛島正志、名嘉眞武国、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 久留米大学における色素性Bowen病のダーモスコピー所見の検討. 第39回皮膚かたち研究学会学術大会 (2012年7月29日、東京都)
 11. 横山華央、春名邦隆、須賀 康、濱田尚宏、橋本 隆. ケラチン1に遺伝子変異を認めた水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の1例. 第27回角化症研究会 (2012年8月4日、東京都)
 12. 十亀良介、濱田尚宏、松田光弘、坂口幸子、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米大学皮膚科におけるダリエ病の遺伝子診断. 第27回角化症研究会 (2012年8月4日、東京都)
 13. 今村太一、大島明奈、丸田康夫、猿田寛、井上義彦、大畑千佳、古村南夫、名嘉眞武国、赤木由人、橋本 隆. 膝窩リンパ節転移の来した足背悪性黒色腫の1例. 第27回日本皮膚外科学会総会・学術集会 (2012年9月1-2日、盛岡市)
 14. 井上義彦、名嘉眞武国、橋本 隆. 久留米大学皮膚科における眼瞼悪性腫瘍46症例の切除後再建法の検討. 第27回日本皮膚外科学会総会・学術集会 (2012年9月1-2日、盛岡市)
 15. 立松沙織、今福信一、立川量子、境 哲平、中山樹一郎、瓜生美樹、高原正和、古江増隆、大畑千佳、橋本 隆、日野亮介、中村元信. 乾癬患者のQOLと支払い意志額調査 (第2報). 第27回日本乾癬学会学術大会 (2012年9月7-8日、新潟市)
 16. 五十嵐麻貴、常深祐一郎、川島 眞、古賀浩嗣、橋本 隆、立石千晴、鶴田大輔、石井正光. 膿疱性乾癬に合併した抗ラミニン γ 1類天疱瘡の1例. 第27回日本乾癬学会学術大会 (2012年9月7-8日、新潟市)
 17. 鎌田昌洋、多田弥生、上嶋裕太、柴田彩、荒木麻由子、藤田英樹、浅野善英、佐藤伸一、橋本 隆. 関節症性乾癬に合併した水疱性類天疱瘡の1例. 第27回日本乾癬学会学術大会 (2012年9月7-8日、新潟市)
 18. 大畑千佳、新谷貴子、荒川正崇、小野文武、辛島正志、古村南夫、橋本 隆. 他の生物学的製剤からウステキヌマブへ投与変更した尋常性乾癬6例のまとめ. 第27回日本乾癬学会学術大会 (2012年9月7-8日、新潟市)
 19. 小野文武、濱田尚宏、吉村和弘、荒川正崇、新谷貴子、石井文人、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 生物学的製剤を投与した乾癬患者における皮膚ウイルス感染症の発症頻度の検討. 第27回日本乾癬学会学術大会 (2012年9月7-8日、新潟市)
 20. 大塚洋平、上野 孝、金子 綾、伊藤路子、長田真一、船坂陽子、川名誠司、橋本隆. 免疫グロブリン療法が有効であった腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 日本皮膚科学会第844回東京地方会 (2012年9月8日、千葉市)
 21. 妹尾明美、牧原亜矢子、中山由美、山田真美、橋本 隆. 抗BP230抗体単独陽性の類天疱瘡の1例. 第257回日本皮膚科学会岡山地方会 (2012年9月9日、岡山市)
 22. 新谷貴子、丸田康夫、江口弘伸、猿田寛、井上義彦、桃崎直也、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. 過去15年間に久留米大学皮膚科で経験した爪甲下悪性黒色腫16例の臨床的検討. 第362回日本皮膚科学会福岡地方会中村元信教授就任記念 (2012年9月17日、北九州市)
 23. 村田 将、澄川靖之、高橋 仁、松木真吾、太田征孝、新原寛之、古賀浩嗣、橋本隆、森田栄伸. Stevens-Johnson症候群様症状を呈した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会 (2012年9月29-30日、札幌市)
 24. 十亀良介、平子善章、鶴田大輔、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑

- 千佳、古村南夫、坪田一男、木下 茂、橋本 隆. Large scale study using antigen detection system defined human β 4 integrin as the major autoantigen for pure ocular mucous membrane pemphigoid. 第34回水疱症研究会 (2012年10月6-7日、弘前市)
25. 大島明奈、古賀浩嗣、福田俊平、石井文人、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 当科で検討した後天性表皮水疱症のまとめ. 第34回水疱症研究会 (2012年10月6-7日、弘前市)
26. 金子 栄、今岡かおる、太田征孝、森田栄伸、岸本晃司、土坂享成、大日輝記、濱田尚宏、橋本 隆. 胸腺腫を伴った落葉状天疱瘡の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
27. 馬場裕子、野村尚志、加茂真理子、藤本篤嗣、杉浦 丹、古賀浩嗣、橋本 隆. BP180とラミニン332に対するIgG自己抗体を検出した治療抵抗性・非定型的水疱性類天疱瘡の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
28. 三井 浩、中野敦子、木村聡子、川上民裕、相馬良直、濱田尚宏、橋本 隆. 高齢者に生じ、特異な臨床像を呈したHailey-Hailey病の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
29. 谷 直美、阿部俊文、今村 豊、小野文武、石井文人、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 後天性血友病を併発した水疱性類天疱瘡の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
30. 十亀良介、濱田尚宏、松田光弘、坂口幸子、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. 久留米大学皮膚科におけるDarier病の遺伝子解析のまとめ. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
31. 武藤一考、小野文武、井上義彦、辛島正志、大畑千佳、名嘉眞武国、三原 典、吉田紀子、森部 仁、橋本 隆. 久留米大学皮膚科におけるポーエン様丘疹症の検討. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2012年10月27-28日、広島市)
32. 河野秀郎、猿田 寛、合原みち、谷 直美、新谷貴子、井上義彦、大畑千佳、橋本隆. 左乳房Paget病の手術4年後の会陰部乳房外Paget病を発症した1例. 日本皮膚科学会第363回福岡地方会 (2012年11月23日、福岡市)
33. 永田 寛、猿田 寛、新居沙央里、谷直美、大畑千佳、古村南夫、橋本 隆. ポリノスタットが部分奏功した皮膚T細胞性リンパ腫の2例. 日本皮膚科学会第363回福岡地方会 (2012年11月23日、福岡市)
- H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

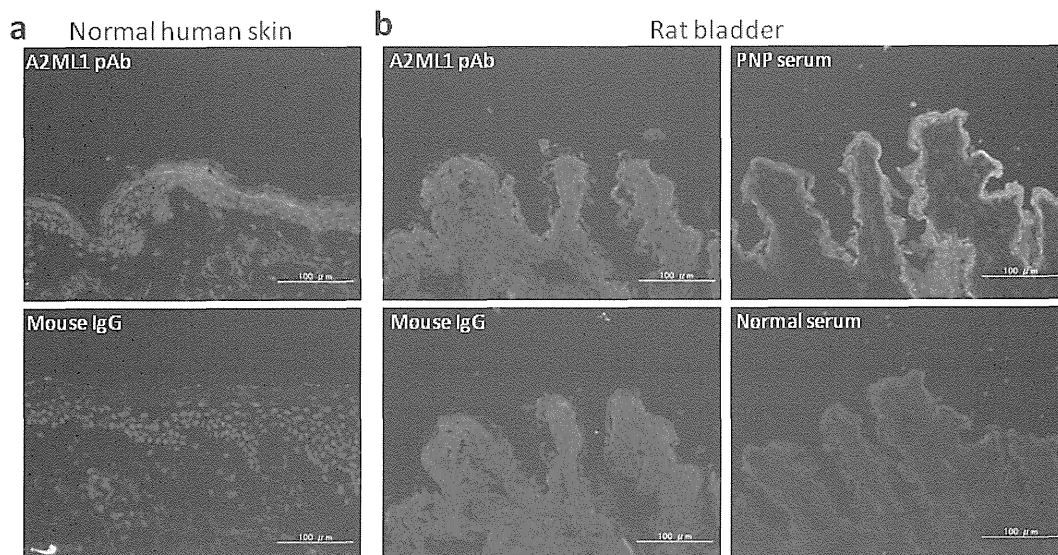


図1 正常皮膚組織およびラット膀胱における A 2 ML 1 の発現

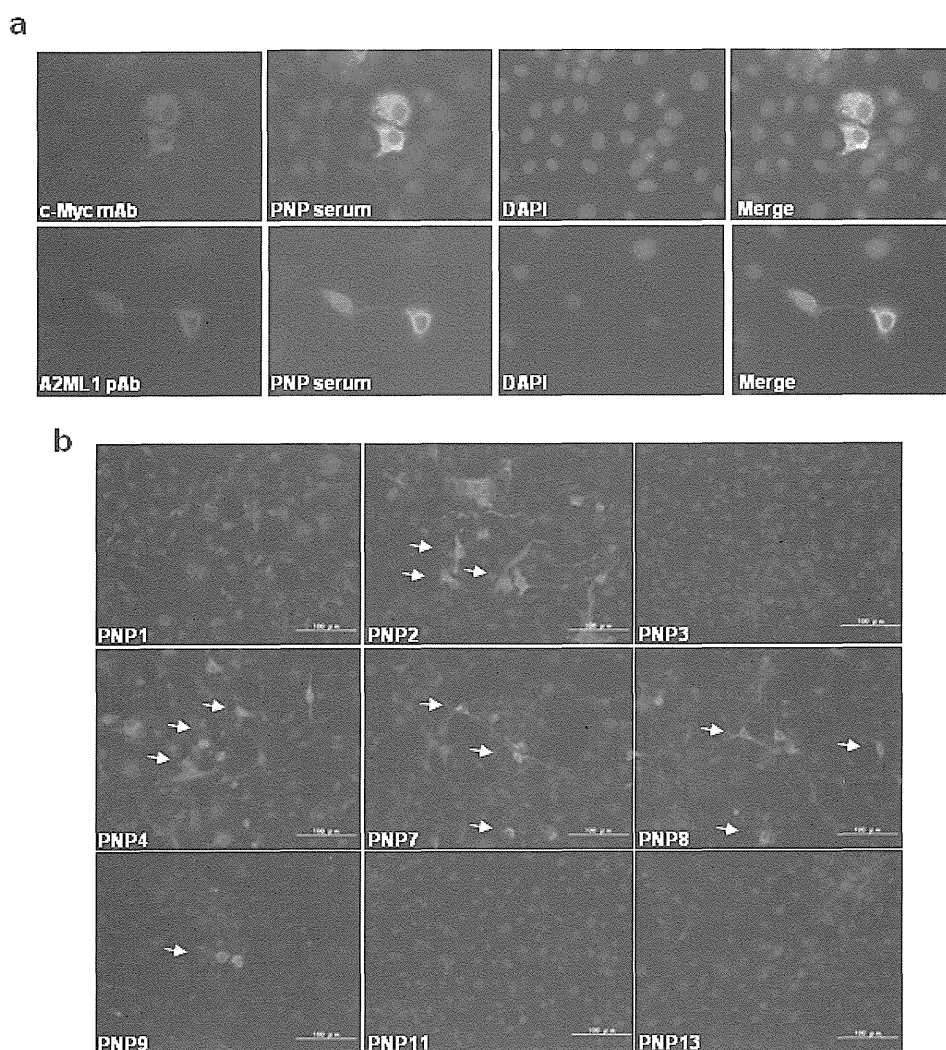


図2 リコンビナント蛋白を用いたPNP患者におけるIF

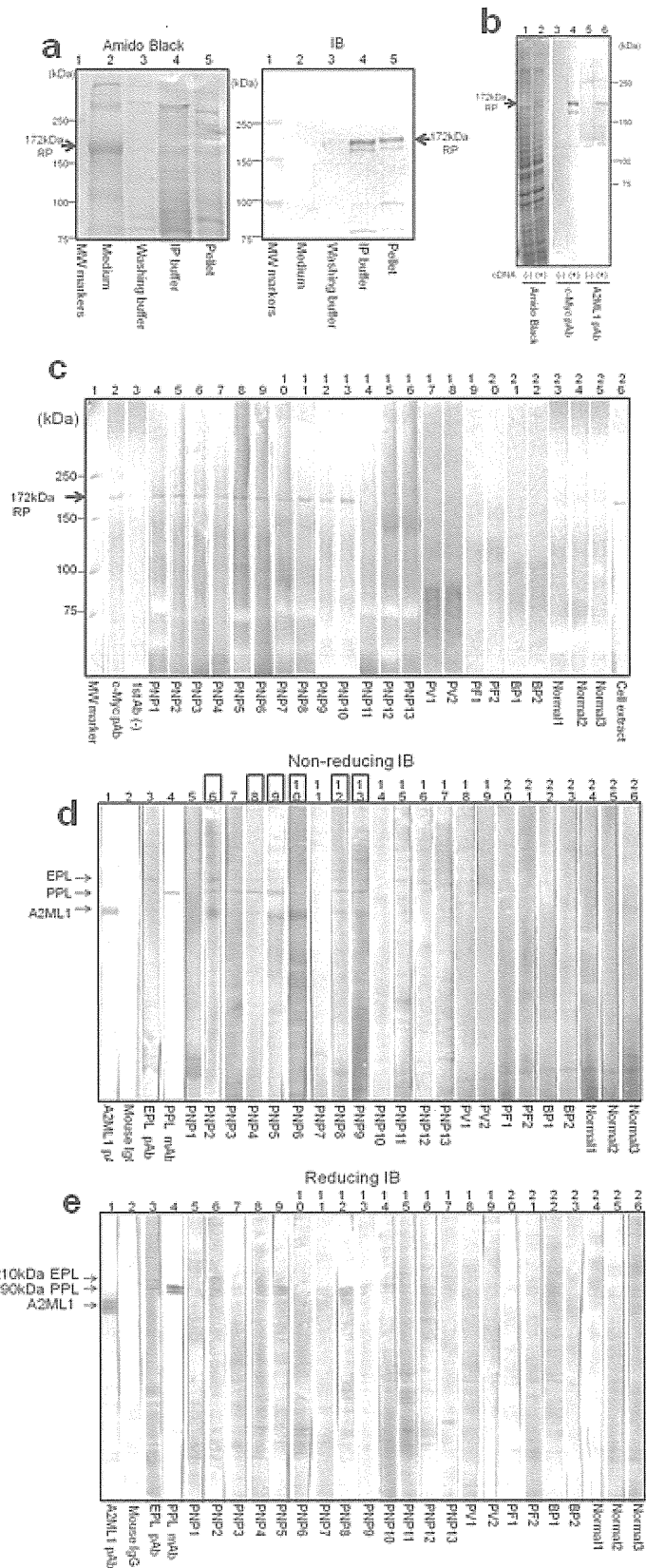


図3 A2ML1 cDNA 移入COS7細胞分画のIB、リコンビナント蛋白を用いたPNP患者血清におけるIP-IBおよびIB

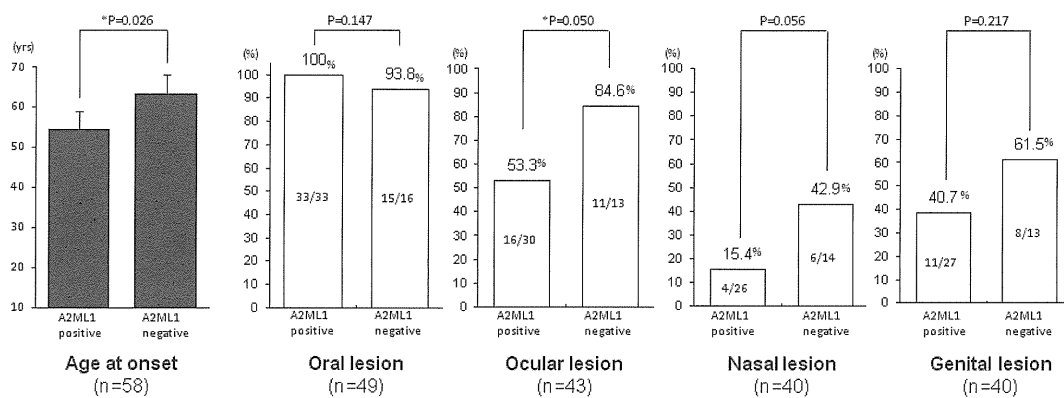


図4 PNP患者における抗A2ML1抗体保有と臨床症状との関連性

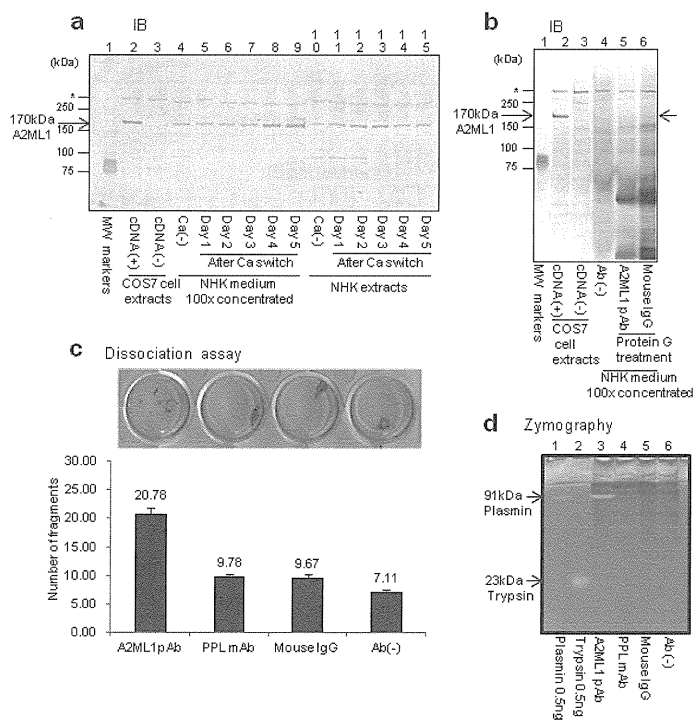


図5 抗A2ML1抗体の病原性の検討

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

ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を
対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨 本研究は、ステロイド療法により臨床症状が改善しない天疱瘡患者、類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者に対する、リツキシマブ投与の効果、安全性を評価するために自主臨床試験を行う。

共同研究者

藤尾由美、山上 淳、谷川瑛子、
岩月啓氏、橋本 隆、清水 宏

A. 研究目的

ステロイド療法に抵抗性の重症天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者におけるリツキシマブ（リツキサン注 10mg/mL）の有効性・安全性を評価する。

B. 研究方法

適応は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者で、PDAI（Pemphigus Disease Area Index）10点以上であり、PSL 1.0 mg/kg/dayを2週間以上投与してもPDAI10～15点である患者、またはPSL使用中の患者でPSL10mg/dayに減量するまでの間に、再燃、再発する患者を対象とする。治療はリツキシマブ375 mg/m²を、週1回、合計4回の点滴を入院下で行う。

（1）試験計画書の作成

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターの協力のもと、試験計画書を作成し、第Ⅱ相、オープンラベル・介入試験とし、予定登録20例、登録期間3年、介入・追跡期間96週間（約2年間）、総研究期間5年とした。

参加施設は、慶應義塾大学病院皮膚科、岡山大学病院皮膚科、久留米大学病院皮膚科、北海道大学病院皮膚科である。

（2）試験開始

平成22年12月22日より、第1例目のリツキシマブ投与を開始している。

平成24年12月までに計4例の登録及び投与開始を行っている。

（3）試験開始後の変更点

・登録期間、追跡期間について

登録期間3年目の2012年12月現在でも、登録症例が4例と少ないため、登録期間、追跡期間とも3年間延長し、登録期間を6年、追跡期間を8年とした（巻末資料p236～）。

・適格基準について

当初、投与期間4週間の継続入院を規定としていたが、この規定により登録が困難な症例が複数あった。より患者の負担を軽減し、本試験への登録を促進するために、適格基準における入院期間の短縮を行った。

リツキサンにおける重篤な副作用としては、輸注関連毒性及び感染症が挙げられるが、輸注関連毒性は初回投与時に高率（80%）に出現し、2回目以降は軽減する。また、入院期間の設定において最も考慮した感染症に関しては、リツキシマブ投与から数週間後に発症することもあり、28日間の入院期間を短縮することによりリスクが増大する可能性は低いと考えられた。このため、外来加療が可能な感染症のリスクの少ないPSL 0.5mg/kgの投与群に限って、最低入院期間は10日間とし、

残りの投与日は短期入院で投与可能とした。

(4) 進捗状況

2013年1月までに4例が症例登録されている。

- ・投与群 4例とも再発群
- ・疾患 落葉状天疱瘡 3例、
尋常性天疱瘡 1例

現在1例は観察期間を終了している。

いずれの症例においても有害事象の発生はみられていない。

D. 考察

近年海外では難治性水疱症に対するリツキシマブの有効性が多数報告されている。本剤により病勢のコントロール、寛解導入が期待でき、またステロイドの減量により、その副作用（骨粗鬆症・高血糖・高脂血症など）を軽減できると考えられる。現時点ではまだ4例の登録であるが、有害事象は認められず、ステロイドの減量も順調に行えている。

本試験で難治性水疱症に対するリツキシマブの有効性、安全性が確認できれば、本剤の高度医療申請につなげたい。

E. 結論

ステロイド療法により臨床症状が改善しない天疱瘡患者、類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者に対する、リツキシマブ投与の効果、安全性を評価するために自主臨床試験を計画し、実施している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成24年度）

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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

ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定
～他人種との比較～

研究協力者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景、病態形成機序を解明することを目的とし、その前段階として、尋常性乾癬について解析を行っている。ゲノムワイドな遺伝的相関解析（GWAS）を行い、これまでに、G蛋白連結型受容体スーパーファミリー（GPCR 遺伝子）を含む4個の疾患感受性候補遺伝子を絞り込んだ。今年度は昨年度に引き続き、GPCR 遺伝子と乾癬の相関について他人種（韓国集団）を対象とした解析を行った。その結果、GPCR 遺伝子座の感受性マイクロサテライトを含むハプロタイプは、HLA-C 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトを含むハプロタイプとは独立したハプロタイプであることがわかった。この結果から、GPCR 遺伝子と乾癬とのきわめて高い関連性が再確認され、また、真の乾癬感受性遺伝子はHLA-C 遺伝子近傍ではなく、より広いHLA 領域に存在している可能性が示唆された。

共同研究者

馬淵 智生 東海大学医学部
専門診療学系皮膚科学准教授

猪子 英俊 東海大学医学部
分子生命科学教授

岡 晃 東海大学医学部
総合医学研究所講師

Jai Il Youn 韓国ソウル大学医学部
皮膚科教授

Tae Yoon Kim 韓国カソリック大学
皮膚科教授

体スーパーファミリー（GPCR 遺伝子）、② *SEEK1* 遺伝子（HLA class I 領域 6 p21.3）、③ Ca^{2+} 非依存性細胞接着分子スーパーファミリー（*CADM2* 遺伝子）、④ *BTNL2* 遺伝子（HLA class II 領域）を、疾患感受性候補遺伝子として絞り込んだ。

平成23年度からの3年間は、下記の研究計画に沿って研究を進めている。

- 1) GWASにより見いだされた乾癬疾患候補遺伝子の同定
 - (1) 候補4遺伝子の同定と相互関係の検討
 - (2) 候補遺伝子の transgenic mouse の作製
 - (3) 候補遺伝子と臨床型との関係の解析
- 2) 他人種における乾癬感受性候補遺伝子解析を検討、確認
 - (1) 世界の各施設（人種）で見いだされた候補遺伝子の日本人での解析
 - (2) われわれが報告した乾癬感受性候補遺伝子に関する他人種での解析と比較
- 3) 膿疱性乾癬の疾患感受性遺伝子解析

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景、病態形成機序を解明する。その前段階として、尋常性乾癬の疾患感受性遺伝子を同定する。

平成14年度より、国内の多施設から集めた尋常性乾癬561例、およびコントロール群の血液由来DNAを対象とし、全染色体にわたって設定した26,061個のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドな遺伝的相関解析（GWAS）により、①G蛋白連結型受容

- (1) 症例の集積 (DNA サンプル)
- (2) 1)、2) の結果から、膿疱性乾癬と尋常性乾癬において、その疾患感受性遺伝子の異同の解析
- (3) 膿疱性乾癬の疾患感受性遺伝子の解析と同定

平成24年度は、上記研究計画の2)(2)を解析した。

B. 研究方法

前回の報告と同一の韓国人集団、すなわち、韓国ソウル大学皮膚科もしくは韓国カソリック大学皮膚科で乾癬と診断された韓国人乾癬135例と韓国人コントロール288例(うち187例は公共DNAバンクから)を対象として、*GPCR* 遺伝子座、*HLA-C* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトを含むハプロタイプ解析を行った。

なお、本研究はそれぞれの施設の倫理委員会にて研究承認を得た。

C. 研究結果

韓国人集団におけるハプロタイプ解析で、24.5という高いオッズ比を示すハプロタイプが見つかった。このハプロタイプは*GPCR* 遺伝子座の感受性マイクロサテライトと*HLA-A*、*B*、*C* 遺伝子座を含んでいるが、*HLA-C* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトを含むハプロタイプとは独立した別のハプロタイプであった。

D. 考察

乾癬と*HLA-Cw6*の人種を越えた強い相関は以前から広く知られている。昨年度の報告書で報告したように、今回のわれわれの研究でも、*HLA-C* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトと日本人乾癬との遺伝的相関解析の結果、4.66という高いオッズ比が示された。これらの知見から、これまで、真の乾癬感受性遺伝子は*HLA-C* 遺伝子の近傍に存在しているものと考えられ、複数の施設から

複数の候補遺伝子が報告されてきたが、いまだ同定には至っていない。

その一方で、現在進めている一連の解析結果から、*GPCR* 遺伝子と乾癬とのきわめて高い関連性が示されてきた。今回のハプロタイプ解析の結果、真の乾癬感受性遺伝子は*HLA-C* 遺伝子近傍ではなく、より広い*HLA* 領域に存在している可能性が示唆された。

E. 結論

今回の研究から、真の疾患感受性遺伝子を同定するために、より広い*HLA* 領域を解析する必要があることが分かった。そこで、今後はこの領域に存在する200個弱の遺伝子について、次世代シーケンサーを使用してcoding sequenceのみを解析する予定である。

また、現在、前述の研究計画のうち、2)の(2)に関して、他の乾癬感受性候補遺伝子についても同様の方法で解析を進めている。さらに、これらの遺伝子について、研究計画3)の解析を進めている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成24年度)

論文発表

1. Akira Oka, Tomotaka Mabuchi, Akira Ozawa, Hidetoshi Inoko. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 39: 231-41, 2012
2. Tomotaka Mabuchi, Hanako Yamaoka, Tomoko kojima, Masayuki Kato, Norihiro Ikoma, Shiho Tamiya, Emiko Akasaka, Akira Ozawa. Psoriasis affects patient's quality of life more seriously in female than in male in Japan. *Tokai J Exp Clin Med.* 37: 84-8, 2012
3. Tomotaka Mabuchi, Tomoko kojima, Hanako Yamaoka, Azusa Hiruma, Norihiro Ikoma, Shiho Tamiya, Emiko Akasaka,

Naoya Nakamura, Akira Ozawa. Development of psoriasis 10 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation from non-psoriatic donor: further evidences for genetics and immunopathogenesis of psoriasis. J Dermatol. 39: 1072-4, 2012

4. 馬渕智生、小澤 明. 乾癬. MEDICAMENT NEWS. 2098: 4-5, 2012
5. 馬渕智生、小澤 明. 乾癬の疾患遺伝子. 古江増隆、大槻マミ太郎編: 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療、中山書店、東京、2012、6-10

学会発表

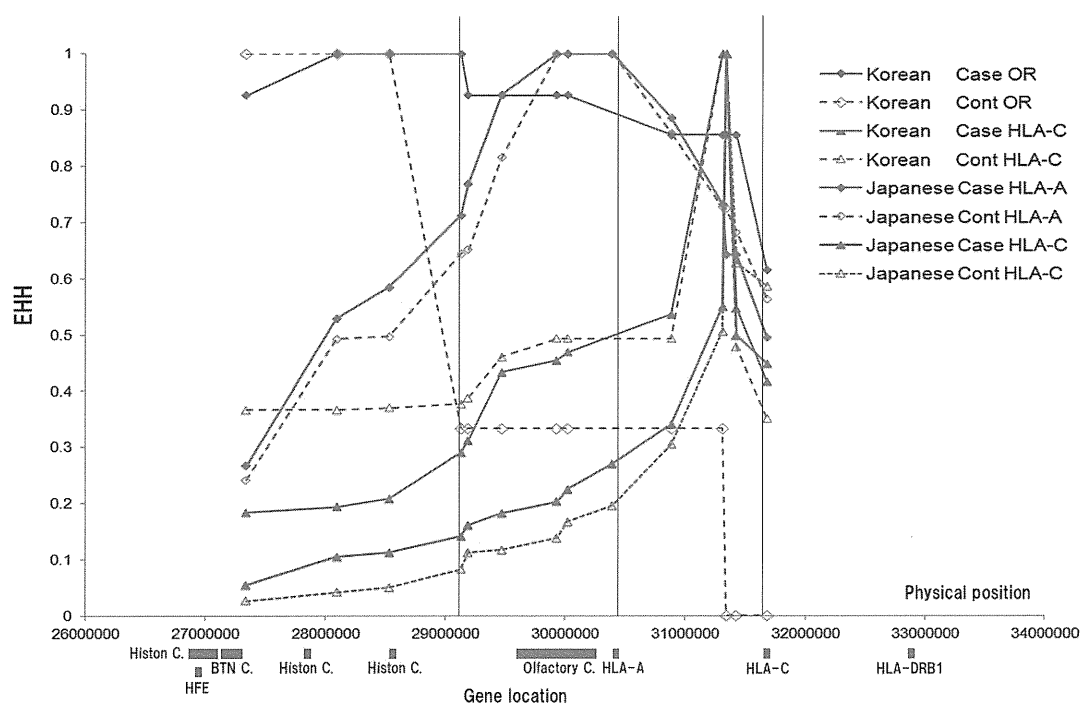
1. Tomotaka Mabuchi, Akira Ozawa. Th17 signaling in the pathogenesis of psoriasis. The 22nd Annual Meeting of Korean Society for Investigative Dermatology、平成24年3月24日、韓国・ソウル
2. 岡 晃、馬渕智生、池田志孝、照井 正、Tae-Yoon Kim、Jai-Il Youn、小澤 明、猪子英俊. 日本人および韓国人集団における尋常性乾癬の遺伝学的解析. 第27回日本乾癬学会、平成24年9月7日、新潟
3. 山田 梓、馬渕智生、金子友紀、加藤正幸、赤坂江美子、生駒憲広、小澤 明、加川建彦. アダリムマブ治療中にB型肝炎の罹患が判明した1例. 第27回日本乾癬学会、平成24年9月8日、新潟
4. Tomotaka Mabuchi, Tomonori Takekoshi, Tej P. Singh, Guang-fu Jia, Emiko Akasaka, Masayuki Kato, Norihiro Ikoma, Akira Ozawa, Sam T Hwang. Epidermal CCR6 + $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL22 and IL17 in a murine model of psoriasiform dermatitis. The 16th annual meeting the Korean Society for Psoriasis、平成24年9月16日、韓国・ソウル
5. 山田 梓、馬渕智生、加藤正幸、赤坂江美子、生駒憲広、小澤 明、沖 将行. 尋常性乾癬患者に発症した末梢T細胞リンパ

腫の1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会、平成24年10月27日、広島

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

特記すべき事項なし

EHH (Extended haplotype homozygosity)



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

汎発性膿疱性乾癬の原因遺伝子解析

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 炎症性疾患である汎発性膿疱性乾癬（GPP）のより効果的治療法の開発を目的として、好中球の表皮内への集積の仕組みを解明するために、IL8の制御に寄与するIL36RN遺伝子のゲノム解析を主軸に研究を行った。

今回の相関および連鎖解析から、日本人GPP患者集団におけるGPP疾患感受性を規定する遺伝要因の一つはIL36RN遺伝子の変異であり、その変異箇所は白人のGPP患者集団とは異なる部位に存在すること、親から子供への遺伝の仕方は劣性遺伝様式に従うこと、GPP発症にはHLAハプロタイプの共存が必要であること、さらに、尋常性乾癬ではIL36RN遺伝子の変異はほとんど認められないこと、が明らかとなった。

これらの解析を通じてGPP原因遺伝子を部分的ではあるが特定することができ、わが国においてGPPの原因療法開発への第一歩を踏み出すことができたことの意義は大きい。

共同研究者

田中 朱美 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

山口 道也 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

いる全てのSNPおよび変異部位について解析した。

(2) HLA-DNAタイピング：HLAクラスIおよびクラスII遺伝子型をPCR産物を用いて解析した。

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬（以下、GPPと略す）の原因遺伝子の同定ができれば、本症の根本的治療の開発が飛躍的に進むことになる。

本研究では、GPPの発症に関する原因遺伝子の解明を目的としたゲノム解析を患者集団および多発家系を用いて検討することとした。

B. 研究方法

当科および関連病院に通院中である10名のGPP患者（男8名、女2名）と本研究班でこれまでに収集していたGPP多発家系1家系を対象とし、静脈血由来のDNA遺伝子を用いて以下の遺伝子に関して検討した。

(1) IL36RN (IL1F5) 遺伝子の多型及び変異解析：これまでに報告されて

C. 研究結果

1) IL36RN 遺伝子の多型性解析

昨年度に引き続きSNP解析を行ったが、c.80T>C、c.142C>T、c.338C>Tのいずれの部位でも野生型を示し、10名全員において変異を認めなかった。

2) IL36RN 遺伝子の変異解析

図1に示すIL36RN遺伝子地図において、今回エクソン2のc.28C>Tのホモ接合体と、同じくエクソン2のc.28C>Tおよびイントロン3のc.115+6T>Cの複合ヘテロ接合体の存在を確認することができ、さらに図2に示す本症多発家系において、エクソン2のc.28C>Tおよびイントロン3のc.115+6T>Cの複合ヘテロ接合体が罹患同胞間で共有されていること、そしてナンセンス変異を示

すc.28C>Tは母親由来であり、他方エキソンスキップを示すc.115+6T>C変異は父親に由来することが証明された。この事実は、IL36RN遺伝子変異は親から子供へ遺伝すること、そしてその遺伝様式は劣性遺伝をとることを示唆するものである。なお、尋常性乾癬との相関が報告されているIL12B(rs6887695)のSNP解析結果からは野生型との有意なズレは観察されなかった。

3) HLAとGPPとの連鎖

図2のGPP多発家系において、IL36RN遺伝子の変異と1個のHLAハプロタイプ(この家系では、ハプロタイプa:HLA-A*02:06, B*40, Cw*03, DRB1*04, DQB1*04に相当する)が連鎖して分離している(cosegregate)ことが判る。IL12BSNPは野生型を示している。

D. 考察

根治的治療法の開発が遅れている炎症性疾患であるGPPの原因遺伝子の一つが変異型IL36RN遺伝子であることが日本人患者集団においても確認されたことになり、IL36RN遺伝子の変異マップの原案は図1に既示したとおりである。IL36RN遺伝子の変異することにより抑制が効かなくなり、IL36(α 、 β 、 γ)の過剰産生が誘導され、最終的にケラチノサイトからのIL8の過剰産生へとつながり、好中球の表皮内への誘導が惹起され得る可能性が極めて高くなってきた。

つぎに、IL36RN遺伝子変異はGPPに特異的な現象と捉えてよいか、が疑問点として残る。これまでの予備実験から、少なくとも尋常性乾癬患者ではIL36RN遺伝子の変異はほとんど認められず、また正常人でもIL36RN遺伝子の変異は認められなかった。GPPと双極をなす掌蹠膿疱症ではどうか、また類縁疾患とされる急性汎発性発疹性膿疱症ではどうか、については今後の検討課題である。

我が国において、GPPの原因遺伝子の一つが変異型IL36RN遺伝子であることおよび

その変異マップの原図が出来たことは、本症の根本的治療法の開発を進めていく上で極めて大きな意義を有する。

E. 結論

GPPの集団および家系調査から、本症の原因遺伝子の一つが変異型IL36RN遺伝子であり、日本人患者集団におけるIL36RN遺伝子の変異マップの原案を設計することができた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(平成24年度)

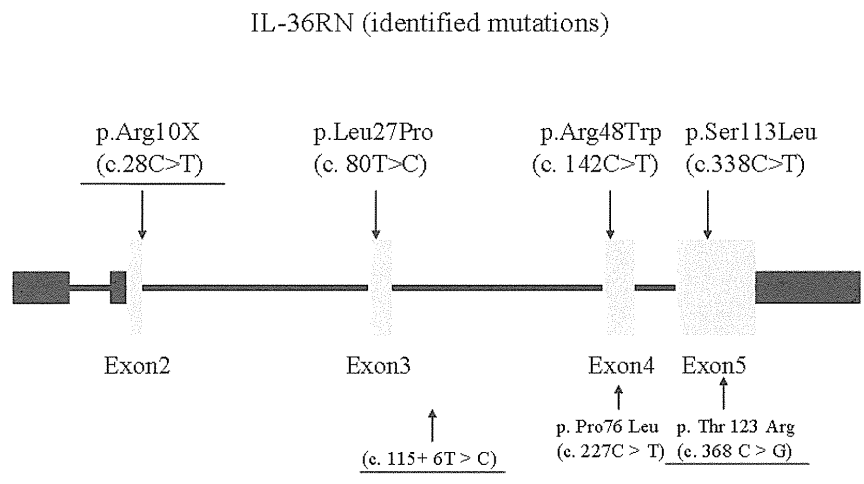
論文発表

1. Sugawara T, Nemoto K, Adachi Y, Yamano N, Tokuda N, Muto M, Okuyama R, Sakai S, Owada Y : Reduced size of sebaceous gland and altered sebum lipid composition in mice lacking fatty acid binding protein 5 gene. *Exp. Dermatol.*, 21, 543-546, 2012
2. Nakamura Y, Muto M : Subepidermal calcified nodule of the knee with transepidermal elimination of calcium. *J. Dermatol.*, 39 : 965-966, 2012
3. Nakamura Y, Wakamatsu K, Muto M : Drug - induced hypersensitivity syndrome induced by clindamycin. *Acta. Derm. Venereol.*, in press.
4. Ichimiya M, Goishi K, Muto M : Endoscopic groin lymph node dissection as a preferable technique for malignant skin neoplasms. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* in press
5. 根本 圭、武藤正彦 : 乾癬治療の最前線 : 新しい治療への期待—顆粒球吸着療法—。日皮会誌、122 : 3219-3221, 2012

学会発表

1. Masahiko Muto, Michiya Yamaguchi,

Akemi Takemoto, Kenichiro Nanaiwa,
 Makoto Ichimiya : Genetic Polymorphisms of IL36RN, KIR and HLA in Japanese Patients with Generalized Pustular Psoriasis, 2nd Eastern Asia Dermatology Congress, 2012.6.13-15, Beijing



Underlines: mutation sites found in the Japanese

図 1

Multiplex Family with GPP

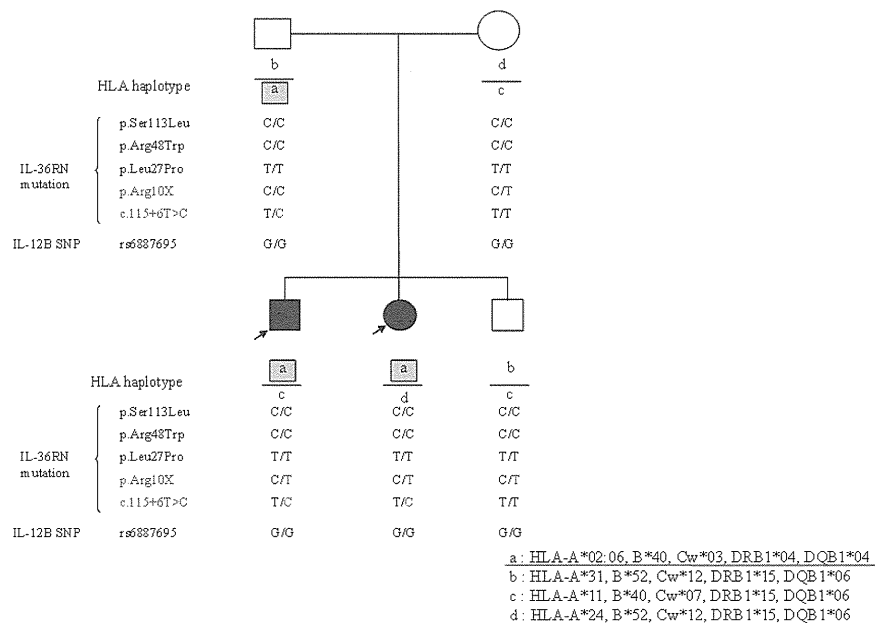


図 2

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

日本人の汎発性膿疱性乾癬患者における *IL36RN* 遺伝子の変異解析

研究協力者 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
テニユアトラック准教授

研究要旨 近年、他民族において、常染色体劣性遺伝形式を示す汎発性膿疱性乾癬（以下、GPP）の家系の *IL36RN* 遺伝子（IL-36 receptor antagonist（IL-36Ra）をコード）に病的変異が同定された。本研究では、日本人の本症患者14名の試料を用いて *IL36RN* の遺伝子解析を行った。その結果、14名中2名に *IL36RN* 遺伝子の変異が複合ヘテロ接合型で同定された。

共同研究者
伊藤 雅章 新潟大学医学部皮膚科教授

A. 研究目的

日本人における GPP の遺伝的背景を明らかにすること。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院に通院中の GPP の孤発例14名のゲノムDNAを用いて、*IL36RN* 遺伝子をシーケンスした。また、患者の皮膚生検組織を用いて、RT-PCRと免疫染色を行った。さらに、培養細胞を用いた発現・機能解析も行った。

C. 研究結果

14名中2名の *IL36RN* 遺伝子に変異が同定された。1名（51歳で発症；尋常性乾癬や掌蹠膿疱症などの先行罹患なし）は c.115 + 6 T > C と c.368C > G (p. Thr123Arg) の複合ヘテロ接合型、もう1名（16歳で発症；病歴上、15歳時に尋常性乾癬と診断）は c.115 + 6 T > C と c.28C > T (p. Arg10*) の複合ヘテロ接合型だった。RT-PCR法により、変異 c.115 + 6 T > C によって *IL36RN* 遺伝子の exon 3 の skipping を生じる事が示された (p. Arg10Argfs*1)。また、ミスセンス変異 p. Thr123Arg を持つ IL-36Ra 蛋白は、

培養細胞内で野生型蛋白に比べて著しく発現量が低下し、IL-36シグナル伝達系を阻害する機能を消失していることも明らかになった。なお、IL-36やIL-8などの炎症性サイトカインの発現量は、*IL36RN* の変異の有無に関わらず、GPPの患者皮膚では同様に上昇していた。

D. 考察

本研究により、日本人の本症患者の一部には *IL36RN* 遺伝子の劣性変異が強力な危険因子として存在することがわかった。一方、同遺伝子に変異を持たない患者については、*IL36RN* 以外の遺伝子変異等の関与が示唆された。

E. 結論

本邦においても、GPPの発症に関与する遺伝的背景として *IL36RN* 遺伝子の変異が深く関与している患者が存在する。今後、更に多くの患者を解析することで、遺伝子変異の種類と発症年齢、治療効果等との相関関係が明らかになることが期待される。

F. 健康危険情報

IL36RN 遺伝子の両アレルに変異を有する場合、感染症等の契機によって GPP を発症する閾値が、変異がない場合に比べてかなり

低い可能性がある。

G. 研究発表（平成24年度）

論文発表

Farooq M, Nakai H, Fujimoto A, Fujikawa H, Matsuyama A, Kariya N, Aizawa A, Fujiwara H, Ito M, Shimomura Y. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patient with generalized pustular psoriasis. *Hum. Mutat.* 34 : 176-183, 2013.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。

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

膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて

- S100A8およびS100A9タンパク質の新規受容体の探索とその機能解析(1) -

研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 教授
研究協力者 阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 准教授

研究要旨 我々は、膿疱性乾癬患者血清中に過剰量存在するS100A8、S100A9タンパク質に着目し、これらの受容体およびその機能を解明することが、本性への有効な治療法を開発する上で大きな意義を有すると考え研究を進めている。一つは既知の受容体RAGEの未解明な部分を、もう一つは新規受容体の同定とその機能に焦点を当てている。

昨年度、我々は、RAGE研究における未解明の部分「細胞種に応じた特異的シグナル増幅機構」に光明を見いだし報告した。即ち、RAGEの共役性受容体として3種の候補を同定することに成功したことより、RAGEシグナルが共役受容体（細胞種で発現が異なる）の存在に大きく影響されるという考えに至った。

本年度、我々は、上記共役受容体群のRAGE信号伝達への役割を理解する目的で、新たにRAGEと各共役受容体の特異的2量体形成制御システムを構築して、まずは、共役受容体DAP10についてRAGE下流信号伝達の変動を検討した。その結果、DAP10は、増殖、生存（アポトーシス抑制）シグナルの増幅に大きく影響する可能性が強く示唆されたので報告する。

A. 研究目的

細胞種に応じたRAGE下流信号伝達経路の特異的増幅機構を明らかにするため、RAGE共役受容体の新規同定とその機能解明を目指す。

B. 研究方法

細胞：本研究には、ヒト胎児腎細胞株（HEK293、ATCC社）を使用した。HEK293細胞は、10% FBSを含有するDMEM/F12培地（Gibco社）にて培養した。

抗体：Western blot解析には以下の抗体を使用した。mouse anti-HA tag (clone 6E2：Cell Signaling社)、mouse anti-Myc tag (clone 9B11：Cell Signaling社)、mouse anti-Flag tag (clone M2：Sigma-Aldrich社)、rabbit anti-PKC ζ (Cell Sig-

nalng社)、phospho-PKC ζ (T560) (Abcam社)、rabbit anti-Akt (Cell Signaling社)、rabbit anti-phospho-AKT (S473) (Cell Signaling社)、rabbit anti-phospho-Akt (T308) (Cell Signaling社)、rabbit anti-NF κ B (p65) (Cell Signaling社)、rabbit anti-phospho-NF κ B (p65-S536) (Cell Signaling社)、rabbit anti-TIRAP (Abcam社)、rabbit anti-MyD88 (MBL社)、rabbit anti-PI 3 K (p85) (Cell Signaling社)、rabbit anti-Cdc42 (Cell Signaling社)、rabbit anti-Rac 1 (Santa Cruz Biotechnology社)、mouse anti-cleaved-Caspase 8 (D384) (Cell Signaling社)、mouse anti-Tubulin (Sigma-Aldrich社)。

また、rabbit anti-phospho RAGE (S391)の作成は、MBL社に委託した。