

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

栄養障害型表皮水疱症 新生児型の検討

研究協力者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授

**研究要旨** 栄養障害型表皮水疱症は基板直下に水疱形成をきたす遺伝性皮膚疾患であり、原因遺伝子はVII型コラーゲン遺伝子である。栄養障害型表皮水疱症は臨床像の違いからいくつかの亜型に分類されるが、新生児型は新生児期のみ水疱・びらんがみられる稀な亜型である。新生児型でみられる変異は他の亜型でも同定されている変異であることが多く、遺伝子型は同じでも家族内、家族間で表現型が異なる場合が多い。われわれは栄養障害型表皮水疱症133家系の遺伝子変異検索を行い、新生児型5家系のVII型コラーゲン遺伝子変異を同定した。優性型2家系、劣性型3家系であったが、いずれも臨床症状や経過に差異はみられなかった。またVII型コラーゲン遺伝子変異を同定した過去の新生児型の報告例も併せて検討したが、遺伝子型、表現型に相関は見いだせず、その病態や発症機序はいまだ不明な点が多い。今後、さらなる症例の蓄積と詳細な解析が必要である。

共同研究者

中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座准教授

赤坂英二郎 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

ちいてVII型コラーゲン遺伝子の全エクソンおよびエクソン-イントロン境界部をPCR法で増幅、直接シーケンス法にて遺伝子変異検索を行った。

### A. 研究目的

栄養障害型表皮水疱症の新生児型は新生児期のみ水疱・びらんがみられる稀な亜型である。新生児型でみられる変異は他の亜型でも同定されている変異であることが多く、遺伝子型は同じでも家族内、家族間で表現型が異なる場合が多い。また報告例も少なく、その病態は不明な点が多い。本研究の目的は、新生児型患者のVII型コラーゲン遺伝子変異の検索を行うことで、その病態解明を目指すことである。

### B. 研究方法

日本人栄養障害型表皮水疱症 133家系中、臨床像より新生児型と思われる5家系を対象とした。患者および家族の末梢白血球よりゲノムDNAを抽出し特異的プライマーをも

### C. 研究結果

新生児型は優性型では2/51家系（4%）、劣性型では3/82家系（4%）であった（表1, 2）。また当科以外で遺伝子変異検索を行い変異が同定された新生児型栄養障害型表皮水疱症の報告は5家系あり、優性型が2家系、劣性型が2家系、遺伝形式が不明なものが1家系あった。臨床症状はいずれも出生直後から水疱形成がみられ、ほとんどの症例が1年程度で水疱は消褪し、その後再燃はない。蛍光抗体法で基底膜部のVII型コラーゲンが減少し、ケラチノサイトに顆粒状の沈着がみられる。また電子顕微鏡では係留線維の減少とケラチノサイトの核周囲に特徴的なsatellite bodyがみられる。これらの所見は優性型、劣性型で明らかな違いはない。

当科の検索結果と過去の報告をまとめると、VII型コラーゲン遺伝子変異が同定された優

性遺伝性の新生児型栄養障害型表皮水疱症は4家系あり、そのうち3家系はグリシン置換変異、1家系がエクソン36のインフレーム欠失となるスプライシング異常であった。家系内すべてが新生児型の表現型となる場合と、家系内で表現型が異なる場合、すなわち家系内に新生児型と痒疹型などが混在する場合があった。

劣性遺伝性の新生児型栄養障害型表皮水疱症は5家系あり、アレルごとに遺伝子型をみると、グリシン置換4、スプライシング異常2、ナンセンス変異1、欠失1、ミスセンス変異1、インフレーム欠失1であった。また症例ごとに遺伝子型をみると、早期停止コドン/早期停止コドン1例、早期停止コドン/ミスセンス変異1例、早期停止コドン/グリシン置換1例、グリシン置換/グリシン置換1例、グリシン置換/インフレーム欠失1例であった。遺伝子型と表現型に明らかな相関はみられなかった。

#### D. 考察

新生児型栄養障害型表皮水疱症は優性型、劣性型いずれにおいても4%程度であり稀なサブタイプといえる。

栄養障害型表皮水疱症の表現型については、一般に劣性型は優性型と比較して重症となることが多いが、新生児型に関しては優性型と劣性型で臨床症状や経過に明らかな差異はないようである。

優性型でみられるグリシン置換変異(1522番目のアミノ酸がグリシンからグルタミン酸に置換, 2242番目のアミノ酸がグリシンからグルタミン酸に置換, 2251番目のアミノ酸がグリシンからグルタミン酸に置換)は、いずれも過去に痒疹型の原因遺伝子として報告のある変異である。グリシン置換を有する優性型の新生児型栄養障害型表皮水疱症家系では、発端者は新生児型であるが、同変異を有しながら痒疹型や爪甲限局型など他の表現型を呈する親族がいる、つまり家系内で表現型が異なる場合が少なくない。一方、劣性型の新生

児型栄養障害型表皮水疱症でみられる変異の多くが新生児型のみでみられる新規の変異であるが、爪甲限局型の母親(2251番目のアミノ酸がグリシンからグルタミン酸に置換する変異)とRDEBのキャリアでありサイレントグリシン置換変異(1519番目のアミノ酸がグリシンからアスパラギン酸に置換する変異)を有する父親の間に出生した発端者が、各々の変異アレルを複合ヘテロ接合体で有し、新生児型の表現型を呈する家系も存在する。

新生児型は新生児期にVII型コラーゲンの分泌障害が生じることで発症すると推察されている。現段階では症例数も少なく病態の解明には至っていないが、本研究の結果は新生児型の発症機序を考察する一助になると考えられる。

#### E. 結論

新生児型は栄養障害型表皮水疱症の稀なサブタイプであり、報告例も少なくその病態に関しては明らかになっていない点が多い。さらなる症例の蓄積と解析が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表(平成25年度)

学会発表

1. Akasaka E, Nakano H, Takahashi I, Takagi Y, Toyomaki Y, Sawamura D. *COL7A1* mRNA isolated from peripheral blood mononuclear cells may be available for the detection of *COL7A1* mutation in dystrophic epidermolysis bullosa. International Investigative Dermatology 2013 (May 8-11, 2013, Edinburgh, Scotland)
2. 赤坂英二郎、中野 創、鷹木由里子、豊巻由香、澤村大輔、中野あおい、玉井克人、野村和夫、三橋善比古、橋本 功. 表皮水疱症の遺伝子診断～優性栄養障害型表皮水疱症について～. 日本皮膚科学会青森地方会第363回例会(2013年8月25日、八戸市)

3. 赤坂英二郎、中野 創、鷹木由里子、豊卷由香、澤村大輔. 多発する稗粒腫を主症状とした優性栄養障害型表皮水疱症. 第35回水疱症研究会 (10月19-20日、大分市)
4. 赤坂英二郎、中野 創、鷹木由里子、豊卷由香、澤村大輔、中野あおい、玉井克人、野村和夫、三橋善比古、橋本 功. 劣性栄

養障害型表皮水疱症の遺伝子診断. 日本皮膚科学会青森地方会第364回例会 (2013年11月24日、弘前市)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)  
特になし

表1：優性栄養障害型表皮水疱症のサブタイプ

優性型のサブタイプ	家系	(%)
全身型	22	(43 %)
末端型	0	(0 %)
脛骨前型	4	(8 %)
痒疹型	20	(39 %)
爪甲限局型	0	(0 %)
新生児型	2	(4 %)
不明	3	(6 %)
計	51	(100 %)

表2：劣性栄養障害型表皮水疱症のサブタイプ

劣性型のサブタイプ	家系	(%)
重症全身型	25	(30 %)
全身型、その他	36	(44 %)
反対型	0	(0 %)
脛骨前型	1	(1 %)
痒疹型	2	(2 %)
求心型	0	(0 %)
新生児型	3	(4 %)
不明	15	(18 %)
計	82	(100 %)

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

骨髄間葉系幹/前駆細胞による生体内皮膚再生メカニズム解明研究

研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 教授

研究要旨 我々は、表皮水疱症治療法開発のための基礎研究として、剥離表皮再生機序における骨髄由来間葉系幹/前駆細胞の役割解明を目的として研究を進めてきた。平成25年度は、VII型コラーゲンノックアウトマウス剥離表皮周囲に集積した移植骨髄由来間葉系幹細胞の皮膚再生機序における役割解明を目的として研究を進めた。その結果、移植骨髄由来間葉系幹細胞がVII型コラーゲンノックアウトマウス皮膚の基底膜領域にVII型コラーゲンを供給して表皮剥離を抑制的に制御すること、また真皮内に集積した骨髄由来間葉系幹細胞は血管新生促進因子や炎症抑制因子を放出して局所の血流を改善しつつ炎症を抑制的に制御し、損傷皮膚の再生を促進していることが明らかとなった。

共同研究者

玉井 克人 大阪大学再生誘導医学

### A. 研究目的

表皮水疱症に有効かつ安全な治療法開発を最終研究目的とする。平成25年度は、表皮水疱症患者に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植治療の有効性に関わるメカニズム解明を目的とした基礎研究を進めた。

### B. 研究方法

#### 1) 移植骨髄由来 VII コラーゲン供給細胞の探索

6～8週齢の野生型マウス（雄）に致死量放射線を照射した後、尾静脈より GFP トランスジェニックマウス由来骨髄細胞を100万个移植。6週間待って移植 GFP 骨髄細胞の生着を確認した後、背部に VII 型コラーゲンノックアウトマウス新生仔皮膚を移植。移植4週後に移植皮膚を回収し、コラーゲナーゼおよびトリプシン処理後の皮膚細胞からセルソーターを用いて種々の細胞分画を回収して RNA を抽出後、RT-PCR にて VII 型コラーゲン発現を評価した。

#### 2) 皮膚に集積した骨髄間葉系幹細胞の機能評価

上述した方法により VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚に集積した骨髄間葉系幹細胞分画より RNA を抽出し、real-time PCR により種々の遺伝子発現を定量的に評価した。

さらに、マウス静脈内に組み換え HMGB1 を投与して骨髄間葉系幹細胞の皮膚集積を促進し、間葉系幹細胞の血管新生促進作用、炎症抑制作用を評価した。

### C. 研究結果

#### 1) 移植骨髄由来 VII コラーゲン供給細胞の探索

VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚内に集積した GFP 陽性/PDGFR  $\alpha$  陽性間葉系細胞が特異的に VII 型コラーゲンを発現・供給していることが明らかとなった。一方、皮膚に集積した造血系細胞集団には VII 型コラーゲンの発現は確認されなかった。

#### 2) 皮膚に集積した骨髄間葉系幹細胞の機能評価

GFP 骨髄移植マウス背部に移植した VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚内に集積

したGFP陽性/PDGFR  $\alpha$  陽性間葉系細胞における血管新生促進因子および炎症抑制因子の発現をRT-PCRを用いて検討した。その結果、骨髄由来間葉系細胞は皮膚で血管新生因子Angiopoietin Iおよび炎症抑制因子IL-10、TSG-6 (TFN- $\alpha$  stimulating gene/protein 6) を発現し、皮膚血流改善および炎症抑制に寄与している可能性が示された。この可能性を検証する目的で、骨髄間葉系幹細胞血中動員因子HMGB 1 (high mobility group box 1) をマウスの尾静脈に投与し、その背部に移植したVII型コラーゲンノックアウトマウス皮膚におけるAngiopoietin I、IL-10、TSG-6の遺伝子発現をRT-PCRによりHMGB 1非投与マウスと比較した。その結果、HMGB 1投与群では非投与群と比較してこれら遺伝子の発現が亢進していた。さらに、組織学的解析により、HMGB 1投与群では非投与群と比較して血管新生促進、炎症反応抑制効果が確認された。

#### D. 考察

表皮水疱症皮膚において、剥離表皮の壊死により血中放出されたHMGB 1は骨髄間葉系幹細胞を刺激して血中へと動員する一方、皮膚局所では組織損傷による疎血領域の血管内皮細胞が産生するケモカインCXCL12 (SDF-1  $\alpha$ ) と結合して安定化し、CXCR 4/SDF-1  $\alpha$ 系を介して末梢循環性間葉系幹細胞の損傷組織特異的集積を促進する。表皮水疱症の損傷皮膚に集積した骨髄由来間葉系細胞は皮膚基底膜領域にVI 1型コラーゲンを供給して表皮剥離を抑制的に制御しつつ、血管新生促進因子、炎症抑制因子を放出して血流改善、炎症抑制により組織再生を誘導していると考えられる。これらの基礎研究成果により、現在我々が進めている骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究の妥当性が示されたと考える。

#### E. 結論

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植の妥当性が本研究により示された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表 (平成25年度)

論文発表

1. Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. Mallo-tus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice. *Phytomedicine*. 2013 Oct 29. pii: S0944-7113 (13) 00360-7. doi:10.1016/j.phymed.2013.09.003. [Epub ahead of print]
2. Saga K, Tamai K, Yamazaki T, Kaneda Y. Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN-  $\gamma$  production. *Clin Cancer Res*. 2013 Feb 1 ;19 ( 3 ) :668-79. doi:0.1158/1078-0432.CCR-12-1947.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

無し

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

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学 教授

**研究要旨** 我々は、表皮水疱症の皮膚病態改善に骨髄由来間葉系幹細胞移植が有効である可能性を、マウスモデルを用いて検証し、その結果を基にして「表皮水疱症患者を対象としたヒト幹細胞移植臨床研究」をヒト幹細胞移植臨床研究として申請し、昨年度末に実施承認を得た。平成25年度は、コールド・ランの結果を踏まえて実施計画書の改訂した改訂版実施計画書の実施承認を得て臨床研究を開始した。3例に移植を終了し、現在経過観察中である。

共同研究者

金田 安史 大阪大学遺伝子治療学  
菊池 康 大阪大学再生誘導医学

表皮水疱症外来を受診中の、本臨床研究参加を希望する患者およびその家族に改定版臨床研究プロトコルを説明し、臨床研究参加を希望する患者およびその家族のエントリー受付を開始した。

### A. 研究目的

これまで我々は、表皮水疱症病態で骨髄内間葉系幹細胞が剥離表皮部に集積して皮膚再生に寄与していることから骨髄間葉系幹細胞移植が表皮水疱症治療に有効である可能性を見出した。これらの研究成果を基に「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」の実施を目的として研究を進めている。

平成25年度は、コールドラン結果を基に改定した実施計画書の承認を得て、臨床研究を開始した。

### B. 研究方法

実施計画書の改定・承認：昨年度に実施した骨髄間葉系幹細胞培養コールド・ランの結果を踏まえて平成24年度10月に実施計画書の改訂版を作成・提出していたが、平成25年6月に改訂版実施計画書の承認を得たため、その内容に従って臨床研究を開始した。

### C. 研究結果

#### 1) 臨床研究参加者のエントリー

本年7月から、大阪大学附属病院皮膚科表

#### 2) 臨床研究実施

1例目：8月に38歳女性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者および性の異なる健常家族ドナー（弟）から臨床研究参加の同意を文章にて取得し、ドナーからの骨髄血20mlを採取して間葉系幹細胞の培養を開始。9月に後頸部から上背部にかけて存在する難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。

2例目：9月に27歳男性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者および性の異なる健常家族ドナー（母親）から臨床研究参加の同意取得し、ドナー骨髄間葉系幹細胞培養開始。10月に右顔面から頸部にかけて存在する難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。

3例目：11月に40歳女性の劣性栄養障害型表皮水疱症および性の異なる健常家族ドナー（兄）から臨床研究参加の同意を得、ドナー骨髄間葉系幹細胞培養開始。12月に右上背部の難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。以後、3症例ともに安全性（主評価）および有効性（副次評価）について定期評価中。平成26年度10月までに全6症例をエント

リーする予定。

#### D. 考察

平成25年12月までに、3例の栄養障害型表皮水疱症患者に対し健常家族由来骨髄間葉系幹細胞移植を実施した。いずれも、健常家族腸骨より20mlの骨髄血採血後、2継代で移植実施に必要な最低細胞数（ $1 \times 10^7$ 個）を得るために3～4週間の培養期間が必要であったことから、今回の実施計画書で規定した培養期間（最大30日は）、必要十分であった。

現時点でいずれの症例においても、自覚的、他覚的異常は認められていない一方で、数ヶ月～数年間上皮化の認められていない難治性皮膚潰瘍が、移植後1月以内に縮小傾向を示している。しかし、3症例ともにHLA主要3遺伝子座のいずれも少なくとも片方のアリルがミスマッチであったことから、移植細胞の長期生着の可能性については現時点では不明である。今後の評価により表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植の安全性・有効性が確認されることを期待したい。

#### E. 結論

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植を開始し、3症例への移植を終了した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. Mallo-tus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice. *Phytomedicine*. 2013 Oct 29. pii : S0944-7113 (13) 00360-7. doi : 10.1016/j.

phymed.2013.09.003. [Epub ahead of print]  
2. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. Karyopherin Alpha 2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3 ; 8 (10) : e76416. doi : 10.1371/journal.pone.0076416.

3. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, Tamai K, Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, Ishii M. Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques. *J Immunol*. 2013 Jan 15 ; 190 (2) : 605-12. doi : 10.4049/jimmunol.1201345.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

無し

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

表皮水疱症に対する自己培養表皮シート移植

研究協力者 白方裕司 愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

研究要旨 我々はこれまでに表皮水疱症に対する再生医療法を確立する目的で、培養表皮シート、三次元培養皮膚移植、羊膜三次元培養皮膚、ゲルなし羊膜付き三次元皮膚を開発し、表皮水疱症の治療に有効であることを明らかにしてきた。過去20年余りで培養表皮シート移植症例数が蓄積された。全症例での有効性、安全性等につき検討したので報告する。

### A. 研究目的

表皮水疱症の究極の治療法は遺伝子治療であることは疑う余地がないであろうが、現時点では再生医療、細胞治療が期待されている。我々はこれまでに表皮水疱症に対する再生医療法を確立する目的で、培養表皮シート、三次元培養皮膚移植、羊膜三次元培養皮膚、ゲルなし羊膜付き三次元皮膚を開発してきた。さらに作製法の改良として積層化技術を用いた迅速作製法を開発した。これら数種類の培養皮膚のうち最も臨床応用されているものが培養表皮シートである。過去約20年間で表皮水疱症患者に対して臨床応用を行い、かなりの症例が蓄積されている。今回愛媛大学が関与した症例につき有効性、安全性などについて検討した。

### B. 研究方法

1995年以降愛媛大学にて作製した自己培養表皮シートを臨床応用した栄養障害型表皮水疱症患者全症例について有効性、安全性、細胞培養効率などを集計した。

### C. 研究結果

1995年以降自己培養皮膚移植を行った栄養障害型表皮水疱症患者は13例であった（表1）。このうち劣性型が12例、優性型が1例であった。これ以外では細胞培養のみ行った症例が2例、接合部型が2例、単純型が1例

あった。今回は栄養障害型症例についてのみ検討を加えた。愛媛大学で採皮、培養を行い、移植した症例が10例、他大学で採皮し、愛媛大学で培養・表皮シート作製を行い、依頼大学へ送り返して移植した症例が3例であった。培養表皮シートのみが10例、三次元培養皮膚のみが1例、培養表皮シートに加え三次元培養皮膚の移植を試みた症例が2例であった。効果を判定できた症例は12例で、1例は移植数が極端にすくないため効果判定はできなかった。効果判定できた12例中7例は臨床的に有効であり、潰瘍面積の著明な減少を認めた（図1）。残りの5例は臨床的に無効であった。無効症例の詳細は、移植した部分は上皮化の促進がみられる一方で、水疱、びらんの新生物が認められたため、治療前後1-2ヶ月での臨床写真を比べると潰瘍の範囲の縮小はみられないため無効と判断した（図2）。症例6の三重大学の症例は細胞の増殖が極端に悪く、1回の継代ができるかどうかであり、頻回の採皮が必要であった。

### D. 考察

過去20年余りで13例の栄養障害型表皮水疱症患者に対して培養皮膚移植を試み、効果判定可能であった栄養障害型表皮水疱症患者12例中7例は有効であったが5例は臨床的に無効であった。全体的な印象として正常ヒト皮膚と比較し患者角化細胞は増殖がやや不良で



ある印象を受けたが、ほとんどの症例では継代操作が可能であり、3-4継代した細胞を用いて培養表皮シートの作製が可能であった。有効と判断した症例は潰瘍の範囲が比較的限られており、ほとんど水疱を形成していない一見正常とみられる皮膚がみられていた。無効と判断した症例は、比較的広範囲にびらん潰瘍が存在していた。症例の蓄積により得られた印象としては、比較的軽症の症例では培養表皮シートによる治療が効果的であると思われる。興味深い症例として、継代が1回程度しかできなかったにもかかわらず有効があった症例がみられたことである。この症例では通常に分層植皮と同じ手技で移植を行い、さらに生着率を高めるためにフィブリン糊を使用していたことである。このことから使用法、移植法の工夫により有効性が向上することが期待できると思われた。今後の展望として、グリーン型の培養表皮シートであるジェイスが表皮水疱症に対して適応拡大の臨床試験を行っており、将来使用できることが期待される。

#### E. 結論

栄養障害型表皮水疱症に対する培養表皮シート移植について検討を行い、ある程度の有効性が期待できることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表 (平成25年度)

論文発表

1. Nakayama H, Fukuda S, Matsushita N, Nishida-Fukuda H, Inoue H, Shirakata Y, Hashimoto K, and Higashiyama S. : Human antigen R-mediated mRNA stabilization is required for ultraviolet B-induced antoinduction of amphiregulin in keratinocytes. *J Biol Chem* ; 288 : 10338-10348, 2013.
2. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y,

Murakami M, Tohyama M, Shirakata Y, and Sayama K. : Eccrine sweat contains IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLOS ONE* ; 8 : e67666, 2013.

3. Ono Y, Torii K, Shintani Y, Nishida E, Nakamura M, Shirakata Y, Haarmann-Stemann T, Abel J, Krutmann J, and Morita A. : Role of the aryl hydrocarbon receptor in tobacco smoke extract-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *Exp Dermatol* ; 22 : 349-353, 2013.
4. 白方裕司: 自己免疫性水疱症のスキルアップ「治療導入期と治療維持期の治療方針」  
*MB Derma.* ; 203 : 58-63, 2013.

学会発表

1. Shirakata Y, Matsusaki M, Tohyama M, Murakami M, Okazaki H, Hirakawa S, Hashimoto K, Akashi M, and Sayama K. : Rapid construction of a three-dimensional multilayered dermis with a vascular tube network by polymeric nanofilm coating on cell surfaces for a living skin equivalent. *International Investigative Dermatology, Edinburgh*, 5/8-11, 2013.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

表1 患者背景・病型・移植法等

症例	年齢	開始年・施設・病型	培養皮膚の種類	効果
#1	32歳女	1995-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮+三次元	有効 1000枚以上
#2	20歳女	1998-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮+三次元	有効 500枚使用
#3	26歳男	2001-愛媛大学 (RDEB)	三次元	有効
#4	22歳女	2003-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	有効
#5	26歳女	2002-京都大学 (RDEB)	培養表皮	有効
#6	18歳男	1996-三重大学 (RDEB)	培養表皮	有効 頻回の採皮
#7	27歳女	1997-三重大学 (RDEB)	培養表皮	有効
#8	26歳男	2003-愛媛大学 (DDEB)	培養表皮	数回のみ、効果不明
#9	16歳男	2004-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	無効
#10	4歳女	2005-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	無効
#11	14歳男	2006-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	無効
#12	20歳女	2007-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	無効
#13	18歳女	2008-愛媛大学 (RDEB)	培養表皮	無効

図1 症例4：細胞増殖良好+臨床的に有効

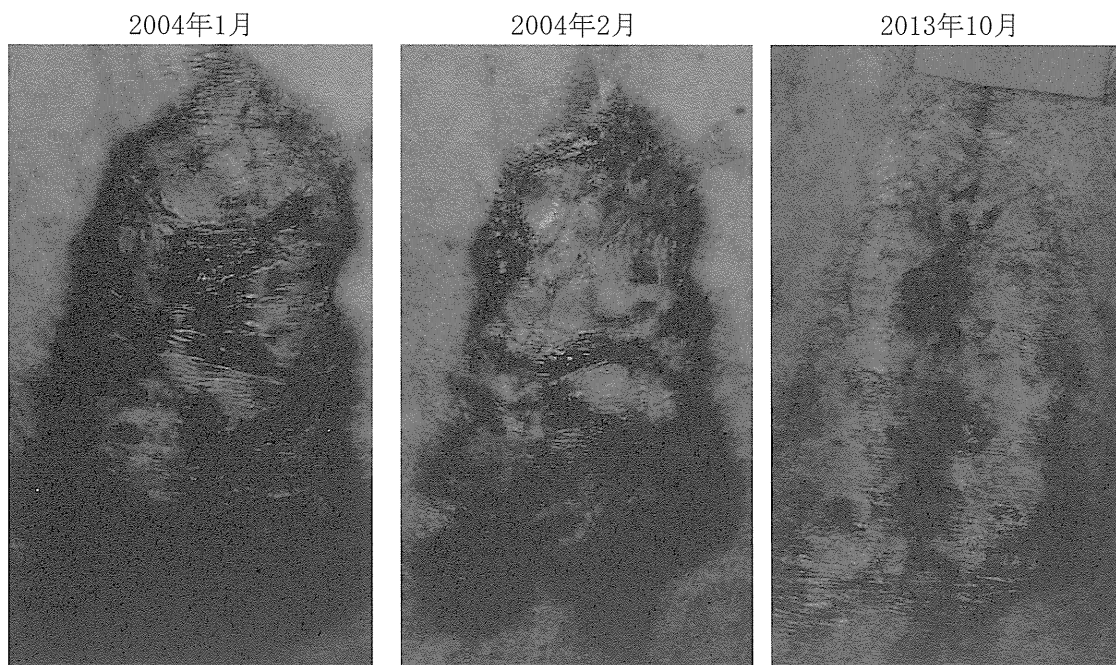
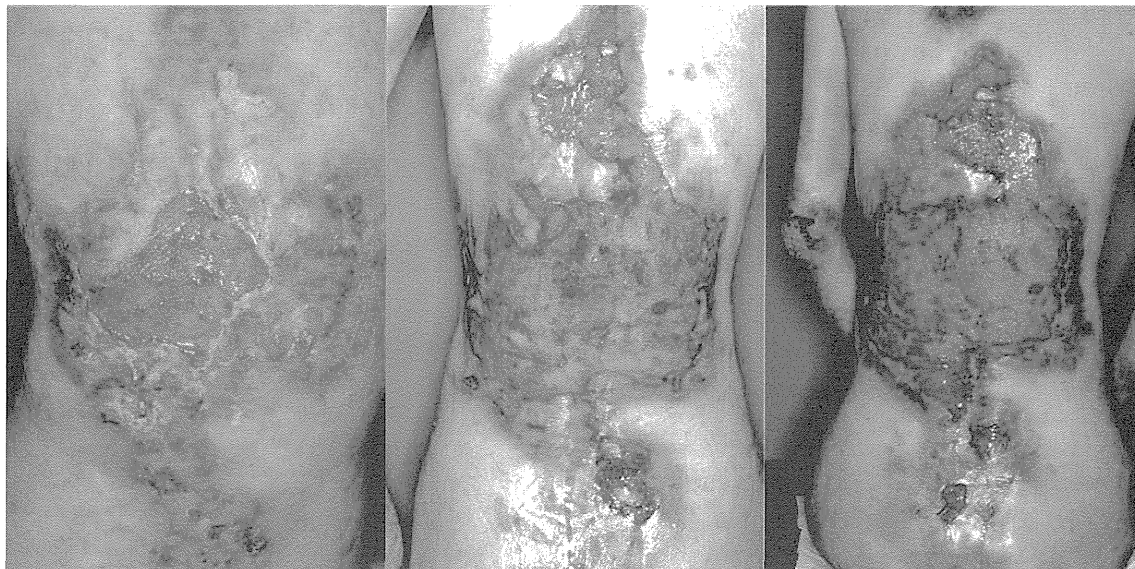


図2 症例14：細胞増殖ほどほど+臨床的に無効

2009年4月

2012年8月

2012年9月



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

先天性表皮水疱症に対する造血幹細胞移植法の開発

研究分担者 小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授

**研究要旨** 先天性表皮水疱症に対する同種造血幹細胞移植の有効性が米国ミネソタ大学より報告されているが、生命予後が比較的良好な先天性表皮水疱症においては、移植合併症のリスクを極力少なくすることが必要である。とりわけ、重症GVHDは致命的な合併症であり、有効な治療法の開発が求められている。我々は、ステロイド抵抗性の重症GVHD（腸管GVHD 2例、肝GVHD 1例）に対する間葉系幹細胞輸注療法を3例に実施し、その安全性と有効性を確認した。移植前から間葉系幹細胞を準備することで、先天性表皮水疱症に対する移植の安全性を向上させることが可能となった。

共同研究者

村松 秀城 名古屋大学医学部附属病院  
小児科 助教

**A. 研究目的**

同種造血幹細胞移植後の重症GVHD (Graft versus host disease) に対する標準治療はステロイド療法であるが、ステロイド不応性の症例に対する標準治療は確立されておらず、その生命予後は非常に不良である。また、重症GVHDの発症を完全に予測することはできず、安全な同種移植を確立する上で重症GVHDに対する有効な治療法確立は大きな問題である。近年、強力な免疫抑制機能を有する間葉系幹細胞輸注療法の難治性GVHDに対する有効性が報告されている。

**B. 研究方法**

名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、ステロイドおよび抗体療法（抗TNF  $\alpha$  抗体・抗CD25抗体）が無効であった重症GVHD 3例（腸管GVHD 2例・肝GVHD 1例）に対して、院内のセルプロセッシングセンターで調製した骨髄由来間葉系幹細胞輸注を行った。

**C. 研究結果**

**1) MSCの調製**

本研究におけるMSCの提供者は、造血細胞移植の血縁者ドナーと同一である。まず、ドナーの血液から血液成分分離装置を用いて濃厚血小板(PC)10単位(約200ml)を採取した。採取後、直ちに $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結した。翌日、凍結した濃厚血小板を解凍して培養に用いる血小板融解産物(Platelet lysate)を調製した。続いて、移植ドナーからMSC培養用の骨髓液30mlを採取し、単核球を分離した。骨髓単核球をPlatelet lysateを添加した培養液を用いてGMP基準に準拠した名古屋大学医学部セルプロセッシングセンターにて3週間培

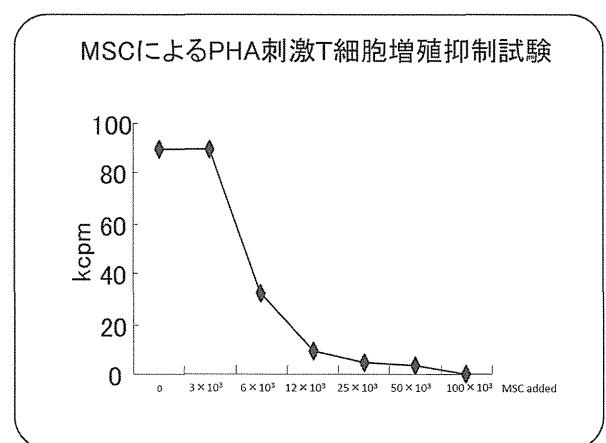


図1 MSCによるT細胞増殖抑制

養することにより、十分量のMSCを調製した。培養調製したMSCは、PHA刺激T細胞増殖を有意に抑制することが確認できた（図1）

## 2)GVHD発症患者への投与

MSCを投与した患者3名の原病は、慢性骨髄単球性白血病・骨髄異型成症候群・慢性肉芽腫各1例であり、ドナーはHLA不一致血縁ドナー2例、HLA一致血縁ドナー1例であった。1回あたり $1 \times 10^6$ /kgのMSCを、1週間毎に2回輸注し、3例すべてで完全寛解が得られた。

〔症例1〕13歳男児。慢性骨髄単球性白血病と診断され、HLA不一致の父より骨髄移植および末梢血幹細胞移植を施行した。骨髄の生着とともに重度の下痢が出現し、メチルプレズロンおよび抗TNF $\alpha$ 抗体、抗CD25抗体を投与したが連日2,000mL以上の下痢が持続し、無効であった。骨髄由来MSCを輸注したところ著効し、下痢量の劇的な減少を認めた（図2）。現在GVHDの再燃は認めず、原病の再発もなく外来通院中である。

〔症例2〕5歳男児。骨髄異型成症候群と診断され、HLA不一致の母より骨髄移植および末梢血幹細胞移植を施行した。生着後、発熱・皮疹・下痢とともに重度の高ビリルビン血症が出現し、肝臓GVHDと診断した。メチルプレドニゾロンおよび抗TNF $\alpha$ 抗体・抗CD25抗体を投与するもビリルビンは上昇を続けた。骨髄由来間葉系幹細胞輸注後、高ビリルビン血症をはじめとしたGVHD症状は著明に改善した（図3）。現在原病およびGVHDの再発なく、外来通院中である。

〔症例3〕25歳男性。慢性肉芽腫と診断され、HLA一致の姉より骨髄移植を施行した。移植後、混合キメラ状態となったため、ドナーリンパ球輸注を施行したところキメリズムの回復とともにGVHD症状が出現した。大量の下痢症状を伴い、メチルプレドニゾロンおよび抗TNF $\alpha$ 抗体は無効であった。抗CD25抗体投与後下痢量の減少傾向を認め、

骨髄由来間葉系幹細胞の輸注後さらに下痢量の改善を認めた。本症例は入院治療継続中である。

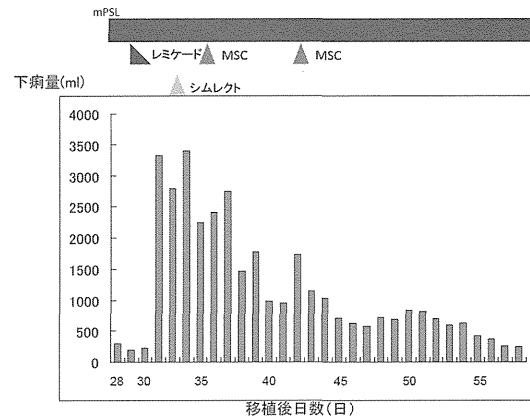


図2 症例1の臨床経過

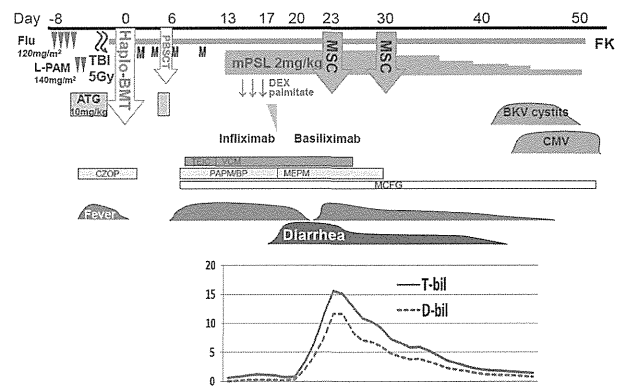


図3 症例2の臨床経過

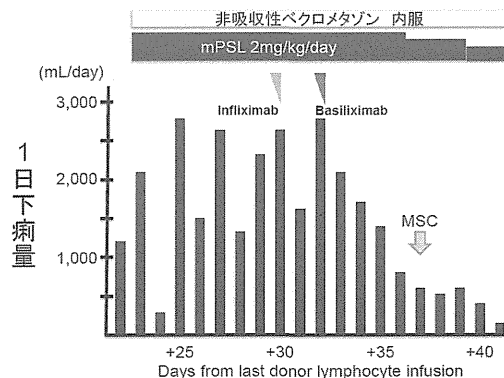


図4 症例3の臨床経過

#### D. 考察

ステロイド不応性の重症GVHDの治療法として、骨髄由来間葉系幹細胞輸注療法は有効であると考えられた。良性疾患である先天性表皮水疱症に対する同種造血幹細胞移植においては合併症に対する管理が重要であり、骨髄ドナー由来の間葉系幹細胞を準備してからの移植が望ましいと考えられる。

#### E. 結論

骨髄由来間葉系幹細胞輸注は、重症GVHDに対する有望な治療法である。

#### F. 研究危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Kato K, Otake H, Tagaya M, Takahashi Y, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S, Nakashima T. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *American Journal of Otolaryngology* 2013 ; 34 : 89-92.
2. Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T. B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. *International Journal of Hematology* 2013 ; 98 : 355-360.
3. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, Tabuchi K, Adachi S, Inoue M, Kitoh T, Suminoe A, Yabe H, Azuma E, Shioda Y, Ogawa A, Kinoshita A, Kigasawa H, Otsugi Y, Koike K, Kawa K, Kato K, Atsuta Y, Kudo K. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatric Blood & Cancer* 2013.

4. Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F, Muramatsu H, Matsumoto K, Kato K, Ishida H, Umeda K, Adachi S, Nakahata T, Koike K. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 (AdV11) is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2013 ; 48 : 737-739.

5. Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Kojima S. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 ; 35 : e219-223.

6. Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H, Kojima S. Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 ; 36 : e65-68.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

常染色体劣性先天性魚鱗癬3家系の遺伝型・表現型相関の解析

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野 教授

研究要旨 2009年のIchthyosis Consensus Conference (Sorèze, France)において改訂された魚鱗癬、魚鱗癬症候群の病名、病型分類においては、常染色体劣性先天性魚鱗癬の主な病型は先天性魚鱗癬様紅皮症 (CIE)、葉状魚鱗癬 (LI) と道化師様魚鱗癬 (HI) である。常染色体劣性先天性魚鱗癬には、*ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22*, *PNPLA1*, *CERS3* 等複数の病因遺伝子が同定されている。これまで私達は日本人での病因遺伝子変異検索を網羅的に行いCIEの主要な病因遺伝子が*ABCA12*であること、LIの主要な病因遺伝子が*TGMI*であることを報告した。今回、LI患者1例において、地中海沿岸地域以外で初めて*CYP4F22*遺伝子変異を同定した。さらに、非常に軽症のLI症例、および、self-healing collodion baby患者1例において、*TGMI*に病因遺伝子を同定した。そのうちCIE患者1家系1名において既報告の*ABCA12*遺伝子変異を、また、LI患者2家系2名では、2つの既報告の*ABCA12*遺伝子変異を同定した。これらの症例では*ABCA12*, *ALOXE3*, *ALOX12B*など他の遺伝子変異は検出されなかった。今回の3家系での検討から、本邦症例においても、病因として*CYP4F22*遺伝子変異が存在することが示された。また、*TGMI*のミスセンス変異の性質と非常に軽症のLI、self-healing collodion babyとしての表現型に相関がみられることが示唆された。

共同研究者  
武市 拓也 名古屋大学大学院医学系研究科  
皮膚病態学分野  
棚橋 華奈 名古屋大学大学院医学系研究科  
皮膚病態学分野  
杉浦 一充 名古屋大学大学院医学系研究科  
皮膚病態学分野  
古庄 知己 信州大学大学院医学系研究科遺  
伝医学・予防医学  
宇原 久 信州大学大学院医学系研究科皮  
膚科学  
奥山 隆平 信州大学大学院医学系研究科皮  
膚科学  
浅越 健治 国立病院機構岡山医療センター  
皮膚科  
須賀 康 順天堂大学医学部附属浦安病院  
皮膚科

青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬総合研究  
科皮膚科分野准教授  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬総合研究  
科皮膚科分野教授

#### A. 研究目的

2009年のIchthyosis Consensus Conference (Sorèze, France)において改訂された魚鱗癬、魚鱗癬症候群の病名、病型分類においては、常染色体劣性先天性魚鱗癬の主な病型は先天性魚鱗癬様紅皮症 (CIE)、葉状魚鱗癬 (LI) と道化師様魚鱗癬 (HI) である。常染色体劣性先天性魚鱗癬には、*ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22*, *PNPLA1*, *CERS3*等複数の病因遺伝子が同定されている。本研究では、常染色体劣性先天性魚鱗癬のなかで、種々の表現

型を呈する患者において各病因遺伝子の検索を行い、その結果から遺伝子型/表現型相関を検討し、さらには魚鱗癬様紅皮症の病態を解明することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究では、症例1、比較的典型系なLI症例；症例2、非常に軽症のLI症例；症例3、self-healing collodion babyの3例の常染色体劣性先天性魚鱗癬患者において、既知の病因遺伝子 *ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22* の遺伝子変異検索を、患者および家族において施行した。

常染色体劣性先天性魚鱗癬、3例（3家系）において、患者およびご家族の末梢血より抽出した genomic DNA を PCR 法にて増幅、direct sequence 法を行い *ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22* の変異解析を行った。

## C. 研究結果

症例1、比較的典型系なLI症例において、*CYP4F22* 遺伝子の1つの欠失変異 p.Asp380Thrfs2X (c.1138delG) とミスセンス変異 p.Arg243His (c.728G>A) を同定し、この例を *CYP4F22* 遺伝子の遺伝子変異の複合ヘテロ接合体と診断し得た。症例2、非常に軽症のLI症例は、*TGMI* のナンセンス変異 p.Arg78X (c.232C>T) とミスセンス変異 p.Leu693Phe (c.2077C>T) の複合ヘテロ接合体であった。症例3、self-healing collodion baby は、*TGMI* の二つのミスセンス変異 p.Arg307Trp (c.919C>T) と p.Arg727Gln (c.2180G>A) の複合ヘテロ接合体であった。*ALOXE3*, *ALOX12B*, など他の既知の病因遺伝子に変異は検出されなかった。

## D. 考察

常染色体劣性先天性魚鱗癬のなかで、CIE・LIでは病因遺伝子として *ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22*, *PNPLA1*, *CERS3* 等複数の病因

遺伝子が同定されている。

本研究では、これらの遺伝子の変異検索を施行した。我々は、比較的典型的なLI症例(症例1)が *CYP4F22* 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体であることを明らかにした。本症例は、*CYP4F22* 遺伝子の1つの新規欠失変異と既報告のミスセンス変異を有していた。我々の調べ得た限りでは、*CYP4F22* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬の報告は、地中海沿岸地域以外では、本例が初めてである。本例は、出生時、コロジオン児を呈していたが、*CYP4F22* 遺伝子変異による症例としては、希な臨床像であった。

症例2の非常に軽症のLI症例は、*TGMI* のナンセンス変異 p.Arg78X (c.232C>T) とトランスグルタミナーゼ2のβ-barrel 2のミスセンス変異 p.Leu693Phe (c.2077C>T) の複合ヘテロ接合体であった。*TGMI* のミスセンス変異の中で、β-barrel 2にあるものは、重症、中等症のLIを来すアルギニン置換がほとんどであるが、本例はロイシン置換の変異で、それが、非常に軽症の表現型と関係するものと思われた。

症例3のself-healing collodion baby は、*TGMI* の二つのミスセンス変異 p.Arg307Trp (c.919C>T) と p.Arg727Gln (c.2180G>A) の複合ヘテロ接合体であった。self-healing collodion baby を示す *TGMI* の変異として、これまで報告されているものは、すべて、トランスグルタミナーゼ1のcatalytic core domainの変異であり、特に、p.Arg307Glyがほとんどであったが、本例は、β-barrel 2のミスセンス変異でself-healing collodion baby を呈した点で、示唆に富んだ症例と考える。

魚鱗癬様紅皮症の病因遺伝子として同定されている *ABCA12*, *TGMI*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22* の変異を検索することは、それらの遺伝子の表現型との関係を解明する手がかりとなり、ひいては、魚鱗癬様紅皮症の病態解明につながるものと期待できる。さらには変異遺伝子の種類に応じ



た遺伝子変異データに基づく、テーラーメイド治療にも応用できることが期待される。

#### E. 結論

今回の研究結果からは、本邦における常染色体劣性先天性魚鱗癬症例にも、病因として *CYP4F22* 遺伝子変異が存在することが示された。また、*TGM1* のミスセンス変異の性質と非常に軽症の LI、self-healing collodion baby としての表現型に相関がみられることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Takeichi T, Sugiura K, Arai H, Ishii K, Kono M, Akiyama M. Sporadic VACTERL association in a Japanese family with Sjögren-Larsson syndrome. *Acta Dermato-Venereol* 93 : 579-580, 2013.
2. Shibata A, Sugiura K, Kimura U, Takamori K, Akiyama M. A novel ATP2C1 early truncation mutation suggests haploinsufficiency as a pathogenic mechanism in a patient with Hailey-Hailey disease. *Acta Dermato-Venereol* 93 : 719-720, 2013.
3. Shimizu Y, Sugiura K, Aoyama Y, Ogawa Y, Hitomi K, Iwatsuki K, Akiyama M. Novel ABCA12 missense mutation p.Phe2144Ser underlies congenital ichthyosiform erythroderma. *J Dermatol* 40 : 581-582, 2013.
4. Sugiura K, Teranishi M, Matsumoto Y, Akiyama M. Clouston syndrome with heterozygous GJB6 mutation p.Ala88Val and GJB2 variant p.Val27Ile revealing mild sensorineural hearing loss and photophobia. *JAMA Dermatol* 149 : 1350-1351, 2013.

5. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, Tsuda K, Nishida E, Togawa Y, Nakajima K, Sakakibara A, Kawachi S, Shimizu M, Ito Y, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Muro Y, Ishida-Yamamoto A, Sano S, Matsue H, Morita A, Mizutani H, Iizuka H, Muto M, Akiyama M. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 133 : 2514-2521, 2013.
6. Sugiura K, Takeichi T, Tanahashi K, Ito Y, Kosho T, Saida K, Uhara H, Okuyama R, Akiyama M. Lamellar ichthyosis in a collodion baby caused by *CYP4F22* mutations in a non-consanguineous family outside the Mediterranean. *J Dermatol Sci* 72 : 193-195, 2013.
7. Sugiura K, Suga Y, Akiyama M. Very mild lamellar ichthyosis with compound heterozygous *TGM1* mutations including the novel missense mutation p.Leu693Phe. *J Dermatol Sci* 72 : 197-199, 2013.
8. Kobayashi T, Sugiura K, Takeichi T, Akiyama M. The novel CTSC homozygous nonsense mutation p.Lys106X in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome with all permanent teeth remaining at over 40 years of age. *Br J Dermatol* 169 : 948-50, 2013.

#### 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

オートファジーの毛成長への関与

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学

**研究要旨** オートファジーとは細胞内成分や細胞内小器官を分解する自食作用システムのことである。近年、神経変性疾患や悪性腫瘍などにオートファジーが関与しているとの報告が散見される。しかし、皮膚におけるオートファジーの関与においては未解明な部分が多い。われわれは、Atg7ノックアウトマウスの皮膚を重症免疫不全マウスに移植し、その移植片を観察する方法を用いて、皮膚におけるオートファジーの関与を検討した。オートファジーが皮膚形成に関与しうることを昨年度まで報告した。今回はオートファジーが毛成長に関与するのかどうかを検討した。その結果、オートファジーが正常毛成長と毛小皮形成に関与することが明らかとなった。

共同研究者

高木 敦（順天堂大学大学院医学研究科  
皮膚科学・アレルギー学）

吉原 渚（同上）

春田 邦孝（同上）

須賀 康（同上）

対照群におけるトリコヒアリン顆粒の有意な減少と最大直径の低下が確認された（Table）。さらに、走査型顕微鏡所見において、対照群では毛小皮の異常がみられた。

#### D. 考察

Atg7ノックアウトマウスの皮膚移植片において、毛の成長障害がみられたことは、オートファジーが毛の成熟に関与することが考えられた。さらに、対照群において、トリコヒアリン顆粒の数の減少及び小径化がみられることは、オートファジーの機能が毛の角化にも寄与していると考えられた。

#### E. 結論

オートファジーは毛成長に関与しうることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Fukai T, Hiruma M, Ogawa Y, Ikeda S, Ikeda H, Sano A, Makimura K : A case of

#### A. 研究目的

皮膚におけるオートファジー機構を調べる。

#### B. 研究方法

Atg7ノックアウトマウスの皮膚を重症免疫不全マウスに移植し、その移植片を観察する。コントロールには、ワイルドタイプマウスの皮膚を使用する。

#### C. 研究結果

Atg7ノックアウトマウスの皮膚移植片では、コントロール群の皮膚移植片と比較して、毛の成長遅延が観察され、外毛根鞘の厚さが有意に肥厚していた。また、透過型電子顕微鏡所見において、対照群ではトリコヒアリン顆粒の減少と小径化が観察された。1視野におけるトリコヒアリン顆粒数及び最大直径を計測したところ、皮膚移植後すべての時期で、

- phaeohyphomycosis caused by *Exophiala oligosperma* successfully treated with local hyperthermia. *Med Mycol J.* 2013 ; 54 : 297-301.
2. Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, Yatsu K, Kulski JK, Inoko H : IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* 2013 ; 65 : 823-8.
  3. Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiyama E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S : 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata : Clinical Trial on 16 Cases. *Indian J Dermatol.* 2013 ; 5 : 326.
  4. Haida Y, Ikeda S, Takagi A, Komiyama E, Mabuchi T, Ozawa A, Kulski JK, Inoko H, Oka A : Association analysis of the HLA-C gene in Japanese alopecia areata. *Immunogenetics.* 2013 ; 65 : 553-7.
  5. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T : Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 ; 68 : 609-17.
  6. Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S : Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan : results from a nationwide survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013 ; 68 : 278-83.
  7. Suzuki A, Haruna K, Mizuno Y, Kuwae Y, Ono Y, Okumura K, Negi O, Kon Y, Takeuchi K, Takamori K, Ikeda S, Suga Y : Successful treatment of three cases of generalized pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial.* 2012 ; 16 : 445-8.
  8. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M : Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012 ; 44 : 1222-6.
  9. Nguyen TT, Niyonsaba F, Ushio H, Akiyama T, Kiatsurayanon C, Smithrithee R, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H : Interleukin-36 cytokines enhance the production of host defense peptides psoriasin and LL-37 by human keratinocytes through activation of MAPKs and NF- $\kappa$ B. *J Dermatol Sci.* 2012 ; 68 : 63-6.
  10. Furusawa K, Hasegawa T, Ikeda S : Immunosuppressant and infliximab-resistant generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial.* 2012 ; 16 : 379-80.
  11. Iida H, Hasegawa T, Okuma K, Io H, Tomino Y, Ikeda S : Successfully maintained hemodialysis for the treatment of chronic renal failure in a patient with Hallopeau-Siemens type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 2012 ; 39 : 1088-9.
  12. Komiyama E, Ikeda S : Bullous dermatosis--treatment up-to-date. *Nihon Rinsho.* 2012 ; 70 : 509-17.
  13. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H : Japanese Infliximab Study Investigators : Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on

the quality of life in patients with psoriasis : an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol.* 2012 ; 39 : 253-9.

14. Kitamura N, Yokoyama H, Yashiro T, Nakano N, Nishiyama M, Kanada S, Fukai T, Hara M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Nishiyama C : Role of PU.1 in MHC class II expression through transcriptional regulation of class II transactivator pI in dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 ; 129 : 814-824.

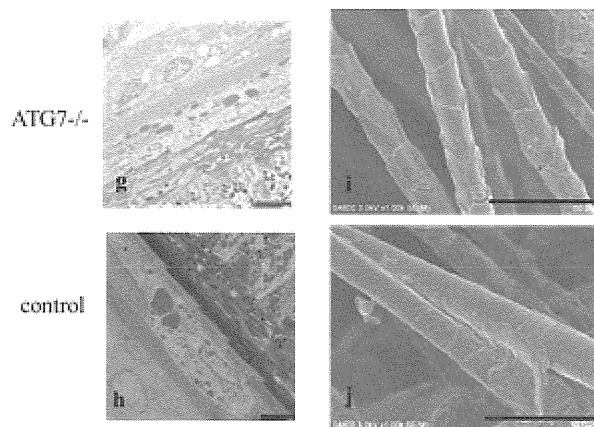
学会発表

1. 2013 International Investigative Dermatology Meeting

「The involvement of autophagy in the skin : the results of skin graft from ATG7-deficient mice.」

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし



Scale bars (g, h) = 5.0  $\mu$  m (i, j) = 50  $\mu$  m

