

Table

	Atg 7 KO (n = 7)	Control (n = 7)	<i>P</i> value
<u>トリコヒアリン顆粒数 (/50μm²)</u>			
Day 7	8.3 \pm 1.0	10.5 \pm 1.3	0.038
Day14	10.0 \pm 0.8	12.8 \pm 0.5	0.026
Day28	6.8 \pm 1.0	11.5 \pm 1.7	0.028
<u>1 視野におけるトリコヒアリン顆粒の最大直径 (μm)</u>			
Day 7	1.8 \pm 0.3	2.5 \pm 0.5	0.033
Day14	2.0 \pm 0.1	2.6 \pm 0.8	0.014
Day28	2.1 \pm 0.4	3.0 \pm 0.5	0.033

Data are expressed as the mean \pm S.D.

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

ターゲットリシーケンシングによる魚鱗癬様紅皮症関連遺伝子の包括的解析

研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 主任教授

研究要旨 PCR増幅産物のサンガー法によるシーケンス解析に比して、次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンシングは短時間で包括的な遺伝子解析が可能である。本研究では、魚鱗癬様紅皮症関連遺伝子を含む54遺伝子のコード領域とその周辺をターゲットリシーケンシングによって解析した。ヒトゲノム参照配列に対するアラインメントにより12検体中4検体で変異を同定し、サンガー法による解析結果と一致した。ターゲットリシーケンシングは魚鱗癬様紅皮症の遺伝子診断を効率よく進める上で極めて有用と考えられる。

共同研究者
坂口 祥子 兵庫医科大学皮膚科学

A. 研究目的

魚鱗癬様紅皮症に関連する遺伝子の解析は、患者ゲノムDNA、cDNAをもとに、PCRで増幅したDNA断片をサンガー法で塩基配列を決める方法が主流である。この方法では、患者の表現型から推測される候補遺伝子のDNAを逐次解析し、特定の遺伝子の変異が検出された時点で解析を終えていた。しかし、複数の遺伝子配列を解析したり、エクソンの多い遺伝子の場合、効率が悪い。また、SNPが多い場合、データベースとの照合に、かなりの時間を要していた。そこで、本研究では、魚鱗癬様紅皮症に関連する遺伝子解析をより効率的に進める目的で、次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンシングを実施し、包括的な変異解析を試みた。

B. 研究方法

魚鱗癬様紅皮症を含む疾患の責任遺伝子54遺伝子（表1）をターゲットとして選び、常染色体劣性魚鱗癬疑い6例、ネザートン症候群疑い1例、その他5例を対象とした。ターゲットの条件決定には、RefSeq、Ensembl、CCDS、Gencode、VEGA、SNPデータベース

を参照し、H. sapiens, hg19, GRCh37の配列を使用した。54ターゲット遺伝子の674領域、合計137.4 kbpを6548のアンプリコンをライブラリーとしてデザインした。サンプルは血液から抽出したゲノムDNAをHaloPlex（Agilent社）で処理し、次世代シーケンサーMiSeq（Illumina社）でシーケンスを行った。シーケンスデータはSureCall（Agilent社）あるいはAvadis NGS（Strand Scientific Intelligence社）を用いてアラインメント/配列解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト組織およびヒト遺伝子解析研究を含むため、組織、血液サンプルの採取に際しては、兵庫医科大学倫理委員会で承認された説明文書に基づき説明を行い、提供者より書面による同意を得て実施した。サンプルの取り扱いに際しては連結可能匿名化した。

C. 研究結果

12検体中4検体に変異が検出された。内訳は、常染色体劣性魚鱗癬疑い6例中2例、ネザートン症候群疑い1例中1例、その他5例中1例であった（表2）。今回同定できたABCA12遺伝子の変異を含め、4例について、サンガー法での解析配列と比較した結果、す

べて一致していることが確認できた。

D. 考察

ターゲットリシーケンシングはゲノムのある特定の領域のみを抽出し、シーケンスする手法である。この方法は、生殖細胞系列および体細胞変異の検出に応用でき、全エクソーム、疾患パネル（癌、遺伝疾患）、アンプリコン（PCR増幅した産物）を対象として、次世代シーケンサーを用いて塩基配列のシーケンスを行う。

今回、魚鱗癬様紅皮症関連の責任遺伝子を含む54遺伝子を標的として12検体のターゲットリシーケンシングを行い、4検体で変異検出ができた。本法で検出できた変異は、従来のPCR産物のダイレクトシーケンシング、サンガー法で解析した結果と完全に一致しており、検出に至るまでの労力と時間を考慮すると、ターゲットリシーケンシングによる魚鱗癬様紅皮症の変異解析は情報量が圧倒的に多く、変異候補のアノテーションに費やす時間も減らすことができた。

問題点として、遺伝子によってはカバー率が74.5%と不足し、すべてのコード領域がカバーできているわけではないこと、解析にかかる費用がまだ高額であること、解析パイプラインがまだ不完全で、偽陽性が出やすいことなどが挙げられる。

E. 結論

ターゲットリシーケンシングによる魚鱗癬様紅皮症の変異解析は従来のPCR産物のダイレクトシーケンシングに比べて効率よく変異検出が可能で有り、今後、魚鱗癬様紅皮症を含む包括的な難治性皮膚疾患遺伝子診断に寄与すると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Haneda T, Imai Y, Koga H, Hashimoto T, Yamanishi K. Case of subepidermal bullous dermatosis with immunoglobulin G autoantibodies against various basement membrane zone proteins. *J Dermatol*. 40,283-285, 2013
2. Imai Y, Aochi S, Iwatsuki K, Sano H, Yamanishi K. YKL-40 is a serum biomarker reflecting the severity of cutaneous lesions in psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 40,294-296, 2013
3. Yamamoto M, Imai Y, Sakaguchi Y, Haneda T, Yamanishi K. Serum cytokines correlated with the disease severity of generalized pustular psoriasis. *Dis Markers*. 34,153-161, 2013
4. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, Nakanishi K, Yamanishi K. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110,13921-13926, 2013

学会発表

1. Yamanishi K, Nakagawa N, Haneda T, Sakaguchi Y, Imai Y. The expression of interleukin 33 in the epidermis of Netherton syndrome. The XXXIV Symposium of the International Society of Dermatopathology, 2013, 9月
2. Yamanishi K. A variety of the phenotypes in transglutaminase-1 deficiency. 第86回日本生化学会, 2013, 9月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

AAGAB	CDSN	DSG 4	GJB 4	LOR	RHBDF 2
ABCA12	CERS 3	DSP	GJB 6	MBTPS 2	SLURP 1
ABHD 5	CLDN 1	EBP	IL36RN	MPLKIP	SNAP29
ALDH 3 A 2	COL14A 1	ELOVL 4	JUP	NIPAL 4	SPINK 5
ALOX12B	CSTA	FGFR 3	KRT 1	NSDHL	ST14
ALOXE 3	CTSC	FLG	KRT10	PIGL	STS
AP 1 S 1	CYP 4 F22	FLG 2	KRT 2	PIK 3 CA	SUMF 1
ATP 2 A 2	DSC 2	GJB 2	KRT 6 C	PNPLA 1	TGM 1
ATP 2 C 1	DSG 1	GJB 3	LIPN	POMP	VPS33B

表1 魚鱗癬様紅皮症を含む疾患遺伝子パネル

疾 患	変異同定／解析対象
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症・葉状魚鱗癬／亜型	2／6
ネザートン症候群	1／1
その他	1／5
計	4／12

表2 ターゲットリシーケンシングによる変異解析結果

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

粘着テープ剥離角層サンプルを用いた非侵襲的かつ継続的な角質細胞解析の試み

研究分担者 山本明美 旭川医科大学皮膚科 准教授

研究要旨 魚鱗癬群の多くではバリア機能障害や剥離機構の異常があると考えられ、角質細胞の機能も正常とは異なると思われる。我々は非侵襲的で継続的な検体採取法として粘着テープによる角層の剥離を用いて、将来的には治療効果の判定や病勢評価に利用できる検査法の確立を目指している。今回はNetherton症候群(NS)を対象にそのコルネオデスモソーム構成因子の染色パターンや角質細胞面積、さらにセリンプロテアーゼのひとつであるカリクレイン7 (KLK7) の活性が健常人やアトピー性皮膚炎患者とどのように異なるか比較検討した。その結果、NSの原因であるLEKTIの欠損を反映したKLK7の高活性を確認し、それに伴うと考えられるコルネオデスモソーム構成因子の多彩で無秩序な染色パターンを得た。また、角質細胞の面積もNSでは有意に小さく、慢性的な炎症で角質細胞の成熟を妨げられている可能性を考えた。

共同研究者

井川 哲子（旭川医大皮膚科）

A. 研究目的

魚鱗癬群では角層の剥離機構に障害や、バリア機能障害があると考えられ、角質細胞の機能も正常と著しく異なると思われる。これらの疾患の角質細胞の機能を解析する際に患者から侵襲をとまなう検体採取は頻回には行えない。そこで、我々は粘着テープを用いて剥離した角層を検体として利用し、非侵襲的かつ継続的に角質細胞を採取し解析することで、病勢の評価や治療効果の判定などに利用できないかと考えている。現在は、Netherton症候群を中心に、角層接着装置の構成因子の発現及び角層の剥離に関与するプロテアーゼの活性を測定し、他の病型の比較対象となる基礎データを得ようと考えている。

B. 研究方法

Netherton症候群(NS)症例成人2例、小児4例と、比較対象としてアトピー性皮膚炎症例皮疹部(AD lesion)、無疹部(AD non-

lesion)と健常ボランティア(Normal)から両面テープを用いて得た角層サンプルに蛍光染色を行いデスモグレイン1(Dsg1)、デスモコリン1(Dsc1)、コルネオデスモシン(Cdsn)の染色パターンを解析した。また得られた画像から角質細胞の面積を求め比較検討した。さらに両面テープを用いて得た角層サンプルでHachem JP et al (*J Invest Dermatol.* 2005; 125: 510-520.)の方法に準じて*in situ* zymographyを試みた。

C. 研究結果

粘着テープ剥離角層サンプルを用いて水平方向からコルネオデスモソーム構成因子であるDsg1, Dsc1, Cdsnの局在を観察すると、図1のようにNSでは構成因子の染色パターンが細胞ごとにばらばらで多彩だった。さらにNSでは成人、小児とも有意にNormalよりも角質細胞の面積が小さく、Normalで観察される成長に伴う角質細胞面積の変化も見られなかった(図2)。*in situ* Zymographyの結果はNS角層ではAD lesionやNormalと比較して強い酵素活性が得られ、カリクレイン7

(KLK7) 特異的な酵素阻害剤でその活性は著明に抑制された (図3)。阻害剤なしの酵素活性から阻害剤有の酵素活性を差し引いた KLK7 活性に相当する面積あたりの画像の輝度を比較すると、NS は Normal、AD nonlesion 及び lesion と比較しても高い値を示した (図4)。また、今回得た画像の断面図からテープで剥離した角層サンプルの表面のみで蛍光発色が見られることを確認した (図5)。

D. 考察

今回 NS で見られた多彩な染色パターンは、疾患の本態である LEKTI 欠損に伴うセリンプロテアーゼの高活性で無秩序にコルネオデスモソームが分解されている状況を反映していると推察され、*in situ* zymography で示した KLK7 の高活性はこの結果を支持するものであり、これはこれまでの報告に追従する結果となった。NS の角質細胞の面積が Normal と比較して小さいことや、成長に伴う面積の変化も無いことは、慢性的に続いている炎症が角質細胞の maturation を妨げている可能性を考えた。

さらに、今回新しい酵素活性測定法として *in situ* zymography を用いた。この方法は角質細胞の表面にある酵素活性のみを検出できると考えられ、これまで用いられてきた細胞をホモジェナイズして人工基質と反応させる方法よりもより生理的で *in vivo* に近い酵素活性を得られるのではないかと考えている。

E. 結論

AD では治療で皮膚症状が改善するとコルネオデスモソームの構成因子の染色パターンや角質細胞の面積が変化することがわかっている。同様に今後魚鱗癬群でもこれらの因子の染色パターンや角質細胞の面積を経時的に観察することで今後期待される新たな治療法の効果の判定や病勢の評価に利用できる検査法となり得るか検討を重ねたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成25年度)

論文発表

1. Igawa S, Kishibe M, Honma M, Murakami M, Mizuno Y, Suga Y, Seishima M, Ohguchi Y, Akiyama M, Hirose K, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Aberrant distribution patterns of corneodesmosomal components of tape-stripped corneocytes in atopic dermatitis and related skin conditions (ichthyosis vulgaris, Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B). J Dermatol Sci, 2013 Oct; 72 (1): 54-60
2. 山本明美, 角質研究 COSMETECH JAPAN, 2013; 3 (2): 5-9

学会発表

1. 山本明美, 表皮バリア構造とその異常症. 愛媛皮膚セミナー 特別講演, 2013, 3, 28, リジェール松山、松山市、愛媛県
2. Satomi Igawa, Mari Kishibe, Masako Minami-Hori, Masamoto Murakami, Akemi Ishida-Yamamoto, Hajime Iizuka, Kallikrein 7 is increased, but only partially activated in atopic dermatitis corneocytes. International Investigative Dermatology, 2013, 5, 8-11, Edinburgh International Conference Centre, Edinburgh, UK
3. A. Ishida-Yamamoto, S. Igawa S, M. Kishibe, H. Iizuka, Epidermal lamellar granule secretion starts before the establishment of intercellular permeability barrier. 40th Annual Meeting of SSSR- 6th Joint Meeting with SSSR, 2013, 5, 12-14, Castellani Park Hotel, Salzburg, Austria
4. 山本明美, わかりやすい角化症. 第28回和歌山 CLINICAL DERMA 研究会 特別講演, 2013, 5, 18, 和歌山ビッグ愛、和歌

山市、和歌山県

5. 山本明美,「魚鱗癬様紋理」を診る. 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演, 2013, 6, 14-16, パシフィコ横浜、横浜市
6. 山本明美, よくわかる電顕の基礎演習. 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演, 2013, 6, 14-16, パシフィコ横浜、横浜市
7. 山本明美, 角層剥離酵素とその異常症. 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演, 2013, 6, 14-16, パシフィコ横浜、横浜市
8. 井川 哲子, 飯沼 晋, 堀 仁子 山本明美, 飯塚 一, ネザートン症候群とアトピー性皮膚炎における corneodesmosome 構成因子の分布と serine protease 活性の比較検討. 第28回角化症研究会 2013, 7, 27, 東京商工会議所 国際会議場、東京都
9. 山本明美, 皮膚を診る匠をめざして. 第6回哲学の経カンファレンス、特別講演, 2013, 10, 30, 京都大学、芝欄会館別館、京都市
10. 山本明美, 楽しい皮膚の形態学。表皮を中心として. 第3回千葉皮膚科研究会、特別講演, 2013, 11, 21, 三井ガーデンホテル、千葉市
11. 山本明美, 皮膚バリア構造とアトピー性皮膚炎. 環中海皮膚病理組織研究会、特別講演, 2013, 11, 28, ホテルサンルート米子、米子市

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

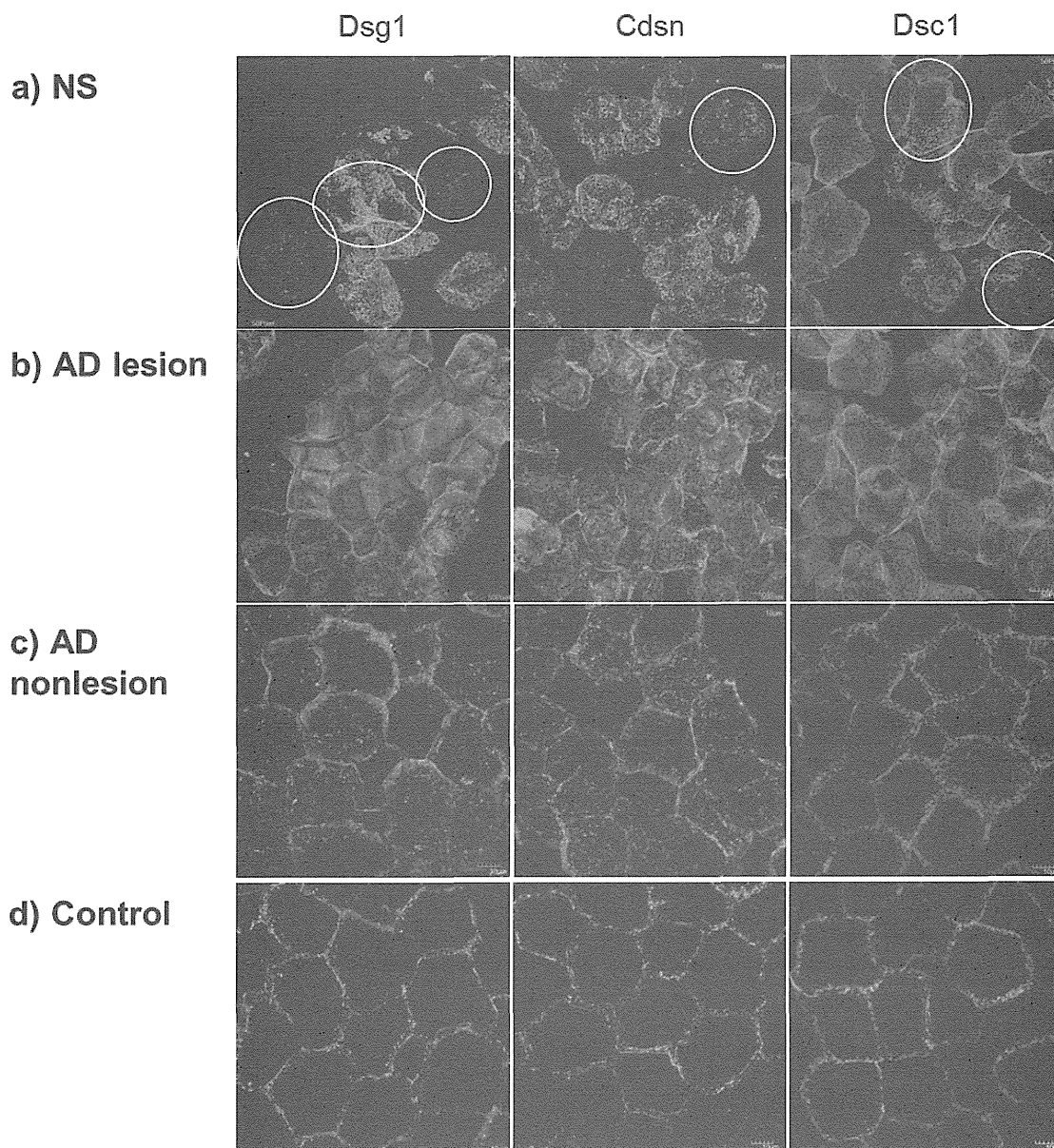
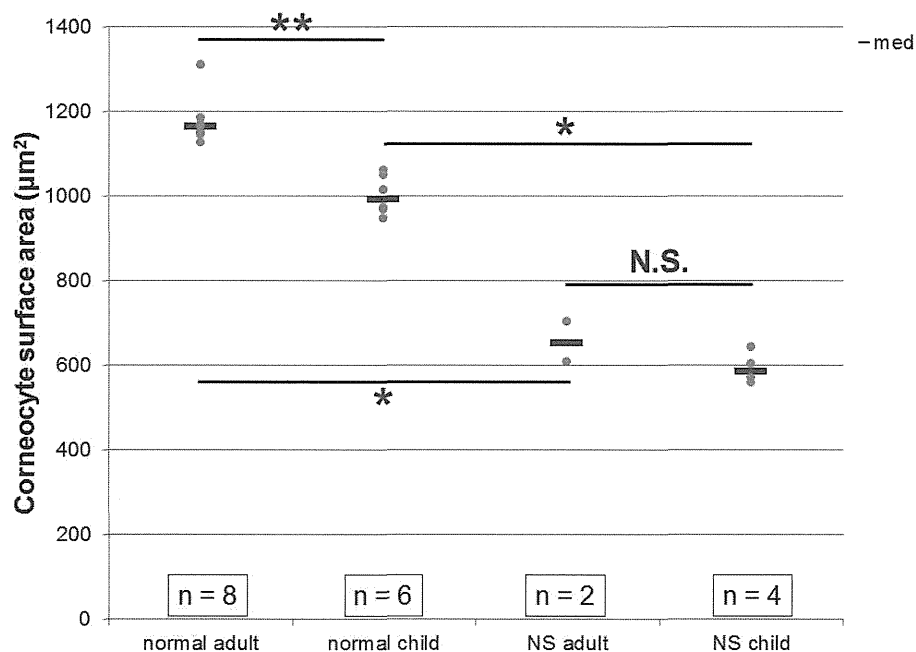


図1 粘着テープで剥離した角層サンプルに蛍光染色を行いDsg1, Dsc1, Cdsnの局在を示した。NS (a) では細胞の表面全体が染色される細胞を中心に、白い円内に示すように、細胞の一部の染色が抜けたものや、細胞中央にまばらな染色を認めるものなど多彩な染色パターンが混在していた。ADlesion (b) ではいずれの因子も細胞の表面全体が均一に染色され、AD nonlesion (c) ではNormal (d) と同様に辺縁のみ染色される細胞と、Normalとは異なり細胞の中央部にまばらな染色を認める2種類の染色パターンが混在している。



** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$

図2 蛍光染色を施した画像から角質細胞の面積を計測し比較した。NSは、成人 (adult)、小児 (child) とともにNormalより有意に面積が小さく、Normalでは成長に伴い小児よりも成人の面積が有意に大きくなるが、NSでは成長による成人と小児の面積の変化はなかった。

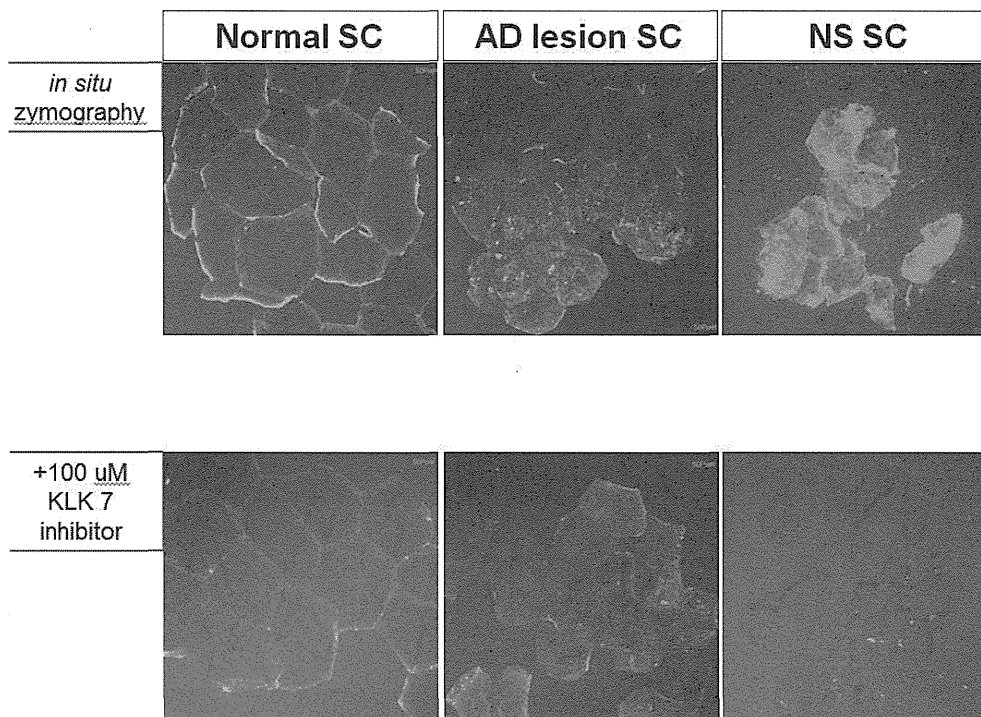


図3 *in situ* Zymographyで得られた画像。Normal SCでは細胞の辺縁に活性を示す蛍光発色があり、KLK7特異的阻害剤でその活性は抑制されている。NS SCでは細胞の表面全体に活性が見られ、より著明な阻害剤の抑制効果が見られた。AD lesion SCでは細胞辺縁以外にも活性を認め、阻害剤の効果は限定的だった。

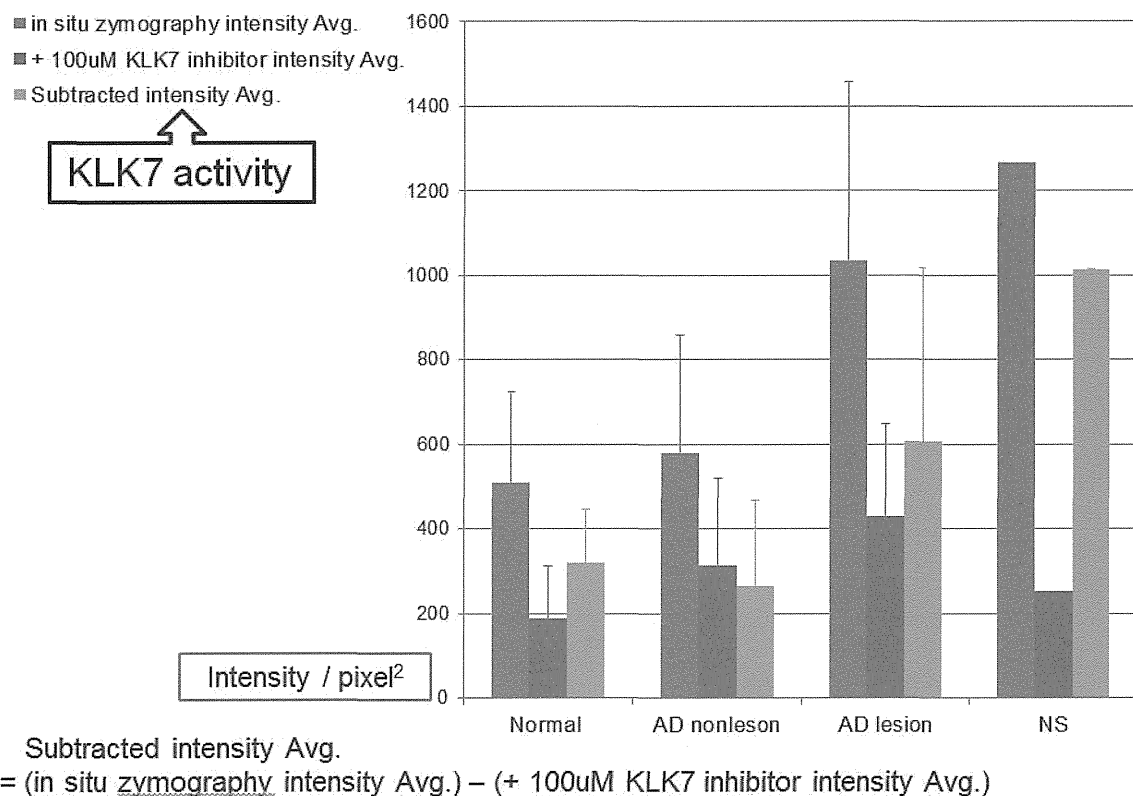


図4 Normal, AD nonlesion, AD lesion, NS各群とも左端の棒グラフで示す阻害剤なしの *in situ* zymography 画像の面積当たりの平均輝度から、中央の棒グラフの阻害剤ありの画像の平均輝度を差し引いた結果である、右端のKLK7の活性にあたる棒グラフをを比較すると他の群に比べ、NS角層では高いKLK7活性を示した。

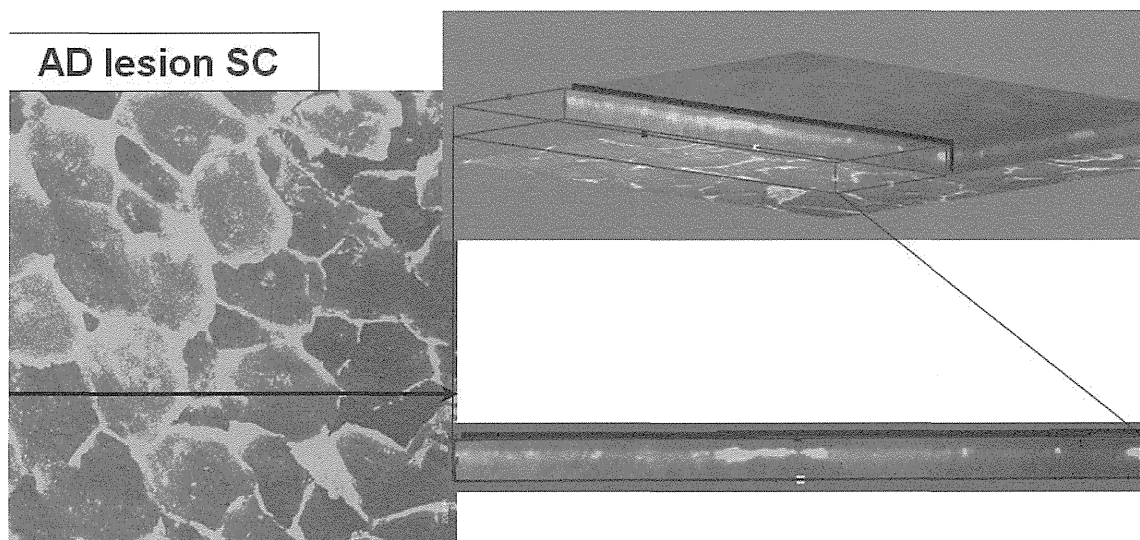


図5 AD lesion SCの *in situ* zymography の画像を矢印の部分の断面で見ると、蛍光発色があるのは細胞の表面に限られていた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性魚鱗癬様紅皮症の効果的な治療法についての検討：ネザートン症候群患者の
皮疹増悪にセラミド代謝産物は関与しているのか？

研究協力者 須賀 康 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学 教授
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 教授

研究要旨 ネザートン症候群（NS）は非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の1つである。そのアトピー性皮膚炎（AD）に類似する皮疹のコントロールは、主に外用療法でおこなわれるが、皮表の細菌感染などを契機に突然、皮疹が急性増悪する現象がしばしば観察され、その後は病態も重症化することが多い。増悪したADの患者では、皮表にセラミダーゼ産生菌（緑膿菌）が高頻度に検出されるという報告がある（Biochem J, 2002）。NSにおいても細菌感染によりセラミダーゼ活性が高くなると細胞間脂質が分解され、生じたセラミド代謝産物が脂質メディエーターとして様々な生物活性を示すようになる可能性があり、これらの現象が先天性魚鱗癬様紅皮症の急性増悪にも関与していると考えられる。

A. 研究目的

先天性魚鱗癬様紅皮症、とくにNS皮疹の増悪にセラミダーゼとセラミド代謝産物（スフィンゴシン、S1P）がどの程度関与しているのかを検討する。本年度はその予備実験として、三次元培養ケラチノサイトに患者の緑膿菌由来のセラミダーゼを加えて、表皮細胞がセラミド代謝産物によりどのような影響を受けるのかを検討した。

B. 研究方法

培養実験に使用した培養表皮細胞シートは、ヒト3次元培養表皮モデル（LabCyte EPI-Model, JETEC社製）を使用した。実験は、①ニトロ・セルロース膜にしみこませた各種溶液を、表皮培養シートの角層上に静置して、24時間の細胞培養をおこなった後、②培養表皮シートからのTNF- α の産生量を表皮細胞からの定量的RT-PCR解析により測定した。続いて上記のような条件下で、③TNF- α とともに発現が上昇している遺伝子のうち、炎症性疾患に関与すると考えられる蛋白をマクロアレイ解析を用いて検索した。

C. 研究結果

緑膿菌由来のセラミダーゼを角層側から培養表皮細胞シートに加えた場合、表皮細胞からのTNF- α の遺伝子産生量が増加することが定量的RT-PCR解析により判明した。またスフィンゴシンやS1Pを単独に加えた場合でも同様であった。次に抗TNF- α 抗体を使用して、免疫組織染色を施行したところ、TNF- α の表皮細胞内での産生が蛋白レベルでも高まっていることが判明した。

さらにマクロアレイ解析を利用して、同条件下でTNF- α とともに発現が上昇している炎症性疾患に関与する遺伝子を検索したところ、endothelin-1とIL-8も同様に産生が増加していることが判明した。これらは、定量的RT-PCR解析による測定でも、抗endothelin-1抗体および、抗IL-8抗体を使用した免疫組織染色の結果でも、同様であった。

D. 考察

表皮細胞のみで構成されている培養シートであっても、角層側から加えられた緑膿菌由来のセラミダーゼ、スフィンゴシンやS1P

の刺激により、TNF- α をはじめとして endothelin-1、IL-8などの産生が高まることは、ARCIが増悪する病態を考える上では大変、興味深い現象と思われる。

細菌感染は先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹悪化の大きな増悪因子になることが以前より知られている。少なくともNSのような病型においては、緑膿菌のようなセラミダーゼを有する病原体の二次感染が皮疹の増悪に関連している可能性が高い。

E. 結論

先天性魚鱗癬様紅皮症においては、皮膚表面の細菌感染を改善するような、きめ細かい投薬、生活指導の工夫が長期間にわたる本疾患の上手なコントロール、患者QOLを保つてゆくためにも重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成25年度）

1. 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*.68 : 609-617, 2013.
2. 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.
3. Igawa S, Kishibe M, Honma M, Murakami M, Mizuno Y, Suga Y, Seishima M, Ohguchi Y, Akiyama M, Hirose K, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. : Aberrant distribution patterns of corneodesmosomal components of tape-stripped corneo-

cytes in atopic dermatitis and related skin conditions (ichthyosis vulgaris, Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B) . *J Dermatol Sci* 72 : 54-60, 2013.

4. 大泉亜美、春名邦隆、根木治、木村有太子、濱田尚宏、橋本 隆、須賀 康：二次感染により紅皮症化したDarier病の1例. *皮膚臨床* 55 : 1091-1095, 2013.
5. 須賀 康：アトピー性皮膚炎と考えた時、忘れてはならない症候群：2. 結節性裂毛、曲折線状魚鱗癬から疑うNetherton症候群. *皮膚科臨床アセット20 「忘れてはならない皮膚症候群」* p. 6-11 古江増隆、土田哲也 編集. 中山書店 東京, 2013.
6. 須賀 康：魚鱗癬と考えた時、忘れてはならない症候群：29. 結節性裂毛、曲折線状魚鱗癬、アトピー様症状から疑うNetherton症候群. *皮膚科臨床アセット20 「忘れてはならない皮膚症候群」* p. 125-127 古江増隆、土田哲也 編集. 中山書店 東京, 2013.
7. 滝沢佐和、木村有太子、木下綾子、春名邦隆、須賀 康：TGM1遺伝子変異が同定されたARCI（葉状魚鱗癬）の姉弟症例. 第28回角化症研究会記録集 p. 22-26 協和企画 東京 2013.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

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

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発
－表皮水疱症患者における特定保険医療材料の使用状況について－

研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室 講師

研究要旨 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では、各疾患の症状や診断・治療法、研究成果、患者の生活環境などを広く社会に普及させる目的で様々な方法で医療情報提供と啓発の活動を進めている。平成22年の診療報酬改正において、在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料が新設されたことを受け、接合部型と栄養障害型の表皮水疱症患者は在宅処置用の特定保険医療材料を必要な分だけ医療保険を用いて支給されるようになった。特定保険医療材料は、皮膚のびらんや潰瘍に対して一定期間貼付する材料で一般的にガーゼよりも創傷治癒効果が高い反面、高価である。多くの製品が販売されており、それぞれに特徴を有しているが、我々は病変の部位、深さや浸出液の程度を評価して効果的に使い分けることが必要である。今回、我々は当科を受診中の重症度が異なる表皮水疱症患者について、特定保険医療材料の種類や最近の使用量を調べた。加えて、表皮水疱症友の会に参加している患者や家族の意見を聞き、改正後2年の現状を評価して、医療者と患者、行政における今後の課題などを考えた。

共同研究者

橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室
教授

A. 研究目的

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究対象疾患である天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬様紅皮症では近年の急速な科学の進歩に伴い、病態解明や新しい診断、治療法開発などが進められている。一方でこれらの疾患に対する社会的認知度は未だ低く、臨床症状や診断・治療法、厚生労働科学研究を含む研究成果、患者の生活環境などの情報を積極的に公開し普及させることは非常に重要である。

平成22年の診療報酬改正において、在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料が新設されたことを受け、接合部型と栄養障害型の表皮水疱症患者は在宅処置用の特定保険医療材料を必要な分だけ医療保険を用いて支給されるよう

になった。特定保険医療材料は、皮膚のびらんや潰瘍に対して一定期間貼付する材料で一般的にガーゼよりも創傷治癒効果が高い反面、高価である。多くの製品が販売されており、それぞれに特徴を有しているが、我々は病変の部位、深さや浸出液の程度を評価して効果的に使い分けることが必要である。今回は、改正後2年の現状を評価して、医療者と患者、行政における今後の課題などを考えることとした。

B. 研究方法

当科を受診中の重症度が異なる栄養障害型表皮水疱症患者について、特定保険医療材料の種類や最近の使用量を調べるとともに、表皮水疱症友の会に参加している患者や家族へのインタビューを行い、在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料の状況を調査した。

C. 研究結果

- 1) 以下の3名の重症度が異なる栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした(図1)。

軽症例：31歳、男性の優性栄養障害型表皮水疱症患者。加齢とともに、皮疹は両下腿に限局するようになり、現在は同部の水疱やびらんもあまりみられなくなっている。COL7A1遺伝子検査は現在、施行中。

中等症例：48歳、女性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者。生下時から全身の機械的刺激を受けやすい部位に水疱とびらんの形成をくり返し対症療法を受けてきた。体幹・四肢の癬痕形成は著明だが、水疱やびらんは比較的少ない。COL7A1遺伝子検査では、c.6216+5 G>T/p.Glu2857X変異が確認されている。

重症例：35歳、男性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者。生下時から現在に至るまで、全身の機械的刺激を受けやすい部位に水疱とびらんの形成をくり返している。COL7A1遺伝子検査では、c.344insG/p.Pro2088Ser変異が確認されている。

- 2) 3症例における特定保険医療材料の使用状況のまとめ(表1)

軽症例における水疱・びらんの面積は約80cm²で、特定保険医療材料の1日あたりの使用量は約280cm²であった。材料の使用量は水疱・びらん面積の3.5倍と考えられた。一方、中等症例における「特定保険医療材料の使用量/水疱・びらんの面積」値は1.32であり、同様に重症例では2.08であった。

D. 考察

重症度が異なる栄養障害型表皮水疱症患者について、特定保険医療材料の最近の使用状況を調べた。現行の在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料においては、接合部型と栄養障害型の表皮水疱症患者は在宅処置用の特定保険医療材料を必要な分だけ医療保険を用いて支給されるようになっており、個々の患者の状

況によって、それらの使用量は様々である。一方で、皮膚ケア時の材料不足が発生することではなく、患者側からの不満は認められない。今回調査した患者のうち、軽症例では水疱新生の予防に使用している部分があり、水疱・びらん面積に比較して特定保険材料の使用量が多くなっていた。材料で水疱とびらんに完全に覆わなければならない、必然的にそれらの使用量が多くなると予測される。同様に重症例では、材料の面積が実際の病変面積の約2倍になっていた。一方で、中等症例では特定保険医療材料の使用量と水疱・びらんの面積はほぼ同等であった。このように個々の患者の状況によって、特定保険医療材料の使用量は異なると考えられるが、今回の検討は限られた症例だけのものであるため、他施設を含めた十分な追加調査が今後必要と思われる。

また、今回検討した3症例と表皮水疱症友の会に参加している患者や家族へインタビューを行い、特定保険医療材料の使用状況を調査した。特定保険医療材料の使用選択のポイントとして、1) 病変部の滲出液を良好にコントロールできること、適度な湿潤状態が維持できること、病変部への圧力を軽減できることなどを含む創傷治癒促進のための基本的事項が挙げられた。加えて、2) 脆弱な病変周囲皮膚の保護、3) 日常生活や皮膚処置時の疼痛軽減、4) 様々な部位に生じうる病変やその大きさに対応できる複数の材型を有することも挙げられている。実際の皮膚ケアにおいて、特定保険医療材料は基本的に毎日交換されながら使用されており、滲出液の少ない一部の病変では2日間連続使用できる場合もあるようである。1回の皮膚ケアには1～数時間をかける患者が多く、外用薬とガーゼだけで処置していた時より、半分の時間ですむようになったという意見もあった。また、外用薬を用いた処置と比べると、水疱やびらんは短期間で治癒するようになったと感じている患者も多くみられる。その他、特定保険医療材料には適度なクッション性があり、荷重部へ使う場合にも圧力が分散されて

痛みが軽くなるように感じたり、皮膚への固定がしやすく関節などの可動部位でも使用しやすい、ゆっくりと気をつけて皮膚から除去することで、周囲皮膚を守り、痛みを和らげることができるなどの意見が聞かれた。

在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料と特定保健医療材料の使用について、当科を受診中で重症度が異なる栄養障害型表皮水疱症患者と表皮水疱症友の会に参加している患者・家族へ調査を行った。改正後2年の現状では、表皮水疱症患者の皮膚ケアにおいて、特定保険医療材料が有効に使用されていると考えられる。適正な使用量などについては、さらに多くの患者において評価しつつ、今後の課題などを考える必要がある。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表（平成25年度）

論文発表

1. Fukuda S, Li X, Momosaki N, Hamada T, Nakama T, Yasumoto S, Awazawa R, Uezato H, Hashimoto T : Detection of human papilloma virus type 60 in a case of ridged wart. *Eur J Dermatol* 23 (4) : 558-559, 2013.
2. 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* 22 (2) : 83-87, 2013.
3. Karashima T, Tsuruta D, Hamada T, Ishii N, Ono F, Ueda A, Abe T, Nakama T, Dainichi T, Hashimoto T : Morphological changes of the hair roots in alopecia areata : A scanning electron microscopic study. *J Dermatol* 40 (12) : 1045-1048, 2013.
4. Kawano H, Ohata C, Ono F, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T : Edema and ulcers on the legs and dilated abdominal veins caused by thromboembolism of inferior vena cava in a patient with protein C deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79 (5) : 725, 2013.
5. Koga H, Ishii N, Dainichi T, Tsuruta D, Hamada T, Ohata C, Karashima T, Furumura M, Hashimoto T : An attempt to develop mouse model for anti-laminin gamma 1 pemphigoid. *J Dermatol Sci* 70 (2) : 108-115, 2013.
6. Koga H, Tsuruta D, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T : Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets* 17 (3) : 293-306, 2013.
7. Li X, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T : Potential mesenchymal stem cell therapy for skin diseases. *Exp Dermatol* 22 (8) : 515-516, 2013.
8. Maruta Y, Ohata C, Ishii N, Koga H, Ohyama B, Dainichi T, Hamada T, Furumura M, Tsuruta D, Nakama T, Hashimoto T : Linear IgA bullous dermatosis with a prurigo nodularis-like appearance. *Eur J Dermatol* 23 (1) : 107-109, 2013.
9. Numata S, Hamada T, Teye K, Matsuda M, Ishii N, Karashima T, Kabashima K, Furumura M, Ohata C, Hashimoto T : Complete Maternal Isodisomy of Chromosome 5 in a Japanese Patient with Netherton Syndrome. *J Invest Dermatol*, 2013.

- Sep 16. doi : 10.1038/jid.2013.398. [Epub ahead of print]
10. Numata S, Teye K, Tsuruta D, Sogame R, Ishii N, Koga H, Natsuaki Y, Tsuchisaka A, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Furumura M, Ohata C, Kawakami T, Schepens I, Borradori L, Hashimoto T : Anti-alpha-2-macroglobulin-like-1 autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 133 (7) : 1785-1793, 2013.
 11. Ohata C, Fukuda S, Ishii N, Koga H, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T : Refractory anti-laminin gamma 1 pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated by double-filtration plasmapheresis. *Eur J Dermatol* 23 (5) : 715-716, 2013.
 12. Ohata C, Koga H, Teye K, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Furumura M, Sato M, Sueki H, Hashimoto T : Concurrence of bullous pemphigoid and herpetiform pemphigus with IgG antibodies to desmogleins 1 / 3 and desmocollins 1 - 3 . *Br J Dermatol* 168 (4) : 879-881, 2013.
 13. Ohata C, Saiki M, Koga H, Ono F, Ohya B, Ishii N, Hamada T, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T : Discoid lupus erythematosus with the presence of a lupus band in the hair follicle basement membrane zone and IgA anti-BP230 autoantibodies. *Eur J Dermatol*, 2013. Jun 19. [Epub ahead of print]
 14. Ohata C, Yasunaga M, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Hashimoto T : Nodular morphea (NM) : report of a case of concurrent NM and morphea profunda associated with limited type systemic sclerosis, and overview and definition for NM. *Eur J Dermatol* 23 (1) : 87-93, 2013.
 15. Sakaguchi M, Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T : Development of acquired idiopathic generalized anhidrosis in a case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eur J Dermatol* 23 (5) : 724-725, 2013.
 16. Saruta H, Ono F, Hamada T, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T : Multiple unilocular epidermal cysts presenting as a single lesion on the toe web. *J Dermatol* 40 (12) : 1052-1054, 2013.
 17. Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T : Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther*, 2013. Sep 17. doi : 10.1111/dth.12094. [Epub ahead of print]
 18. Tani N, Ogoshi M, Kawakubo C, Tajima S, Hamada T, Ishii N, Furumura M, Tsuruta D, Ohata C, Hashimoto T : Case of relapsing polychondritis showing elevation of anti-type II collagen antibody titer. *J Dermatol* 40 (9) : 767-768, 2013.
 19. Tsuruta D, Dainichi T, Hamada T, Ishii N, Hashimoto T : Molecular diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Methods Mol Biol* 961 : 17-32, 2013.
 20. 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* 23 (1) : 117, 2013.
 21. Ueda A, Ishii N, Temporin K, Yamazaki R, Murakami F, Fukuda S, Hamada T, Dainichi T, Kyoya M, Saito C, Matsunaga R, Kimura S, Kawakami T, Soma Y,

- Hashimoto T : IgA pemphigus with paraneoplastic pemphigus-like clinical features showing IgA antibodies to desmoglein 1 / 3 and desmocollin 3, and IgG and IgA antibodies to the basement membrane zone. Clin Exp Dermatol 38 (4) : 370-373, 2013.
22. Ueda A, Ishii N, Teye K, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Tsuruta D, Kamio-ka N, Mitsui K, Hosaka H, Soh I, Nakada T, Hashimoto T : Unique herpetiform bul- lous dermatosis with IgG antibodies to desmocollins 1 / 3 and LAD- 1 . British Journal of Dermatology 169 (3) : 719-721, 2013.
23. Ueo D, Hamada T, Hashimoto T, Hata- no Y, Okamoto O, Fujiwara S : Late-on- set Darier's disease due to a novel mis- sense mutation in the ATP2A2 gene : a different missense mutation affecting the same codon has been previously reported in acrokeratosis verruciformis. J Dermatol 40 (4) : 280-281, 2013.
24. Iijima S, Hamada T, Kanzaki M, Ohata C, Hashimoto T : Sibling cases of Hailey-Hai- ley disease showing atypical clinical fea- tures and unique disease course. JAMA Dermatol, in press
25. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T, Hashimoto T : Pachyonychia congenita in Japan : report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. Eur J Dermatol, in press
26. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuru- ta D, Kazuo Shimozato K, Hashimoto T : iagnosis of oral mucous membrane pem- phigoid with combined serologic testing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Ra- diol, in press
27. Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T : Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases. Eur J Dermatol, in press
28. 大塚明奈、石井文人、小野文武、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆 : 14年間 の観察中、落葉状天疱瘡に水疱性類天疱瘡 を合 併 し た 例 . Visual Dermatology 12 (10) : 1069-1071, 2013.
29. 山本真由美、加納宏行、清島真理子、濱田尚宏、橋本隆 : エトレチナートが有効で あった Hailey-Hailey 病 . 皮膚科の臨床 55 (7) : 845-847, 2013.

学会発表

1. 李小光、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. Hemidesmosome-rich fraction を基質とす る免疫プロット法を用いた自己免疫性水疱 症の抗原検索の検討. 第20回分子皮膚科学 フォーラム. (2013年4月12-13日、東京都)
2. 土坂享成、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚 宏、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. IgA 自 己免疫性水疱症の新規自己抗原同定. 第20 回分子皮膚科学フォーラム. (2013年4月 12-13日、東京都)
3. 松田光弘、濱田尚宏、坂口幸子、石井文 人、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水疱型先天 性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子解析のまとめ. 第112回 日本皮膚科学会総会 (2013年6月 14-16日、横浜市)
4. 谷直実、濱田尚宏、永田寛、大畑千佳、 古村南夫、名嘉眞武国、橋本隆. Self-heal- ing Langerhans cell histiocytosis の2 例. 第112回 日本皮膚科学会総会 (2013年6月 14-16日、横浜市)
5. 橋本隆、濱田尚宏.
厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克 服研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する

調査研究班. 平成25年度第1回総会 (2013年7月19日、東京都)

6. 土坂享成、夏秋洋平、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、大畑千佳、古村南夫、川上民裕、鶴田大輔、Wenqing Wang、後藤瑞生、藤原作平、橋本隆. 腫瘍随伴性天疱瘡患者における抗エピブラキン特異自己抗体の検索. 第35回水疱症研究会 (2013年10月19-20日、大分市)
7. Teye Kwesi、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、沼田早苗、古村南夫、大畑千佳、橋本隆. Usefulness of newly developed enzyme-linked immunosorbent assays using mammalian recombinant proteins of human desmocollin 1-3 for diagnosis of subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus. 第35回水疱症研究会 (2013年10月19-20日、大分市)
8. 安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、石井文人、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 第35回水疱症研究会 (2013年10月19-20日、大分市)
9. 上尾大輔、市川弘城、濱田尚宏、石井文人、橋本隆、藤原作平. デスモコリン天疱瘡を合併したヘイリーヘイリー病の1例. 第35回水疱症研究会 (2013年10月19-20日、大分市)
10. 石井文人、安河内篤、Teye Kwesi、土坂享成、古賀浩嗣、濱田尚宏、辛島正志、大畑千佳、古村南夫、橋本隆. BP180 C末端部ELISA法の開発と有用性の検討. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議. (2013年11月8日、鹿児島市)
11. 濱田尚宏、松田光弘、石井文人、橋本隆. ヘイリーヘイリー病におけるATP2C1遺伝子解析と病態解明に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研

究事業 (難治性疾患克服研究事業) 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班. 平成25年度第1回班会議. (2013年11月8日、鹿児島市)

12. 稲葉豊、中谷友美、金澤伸雄、古川福実、米田耕造、濱田尚宏、橋本隆. 本邦における先天性爪甲肥厚症: 文献的考察と全国疫学調査のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成25年度第1回班会議 (2013年11月8日、鹿児島市)
13. 武藤一考、小野文武、石井文人、濱田尚宏、大畑千佳、安元慎一郎、橋本隆. 急性期帯状疱疹における抗ヘルペス薬の開始時期とQOLスコアの評価. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2013年11月9-10日、鹿児島市)

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

	軽 症	中等症	重 症
			
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 31歳、男性 ◆ 優性栄養障害型 ◆ 下腿に限局する皮疹。 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 48歳、女性。 ◆ 劣性栄養障害型 ◆ 瘢痕形成は著明だが、水疱やびらんは比較的少ない。 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 35歳、男性。 ◆ 劣性栄養障害型。 ◆ 体幹や大腿部に水疱やびらの形成を繰り返す。
遺伝子検査	施行中	COL7A1 c.6216+5G>T/p.Glu2857X	COL7A1 c.344insG/p.Pro2088Ser

図1 検討した栄養障害型表皮水疱症の3症例

表1 特定保険医療材料の使用状況のまとめ

	軽症	中等症	重症
皮疹の面積（cm ² ）	860	8800	4800
水疱・びらの面積（cm ² ）	80	530	960
特定保険医療材料の1日の使用量（cm ² ）	280	700	2000
特定保険医療材料/ 水疱・びらの面積	3.5	1.32	2.08

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

持続可能な生体試料収集・分譲・管理システムの展開

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 わが国における稀少難治性皮膚疾患 7 疾患の診断・治療の飛躍的進歩を目標に開発研究を推進してきた。そして、収集した生体試料（主に DNA 遺伝子）を利用して汎発性膿疱性乾癬の原因遺伝子の発見に至るなど具体的な研究成果を着実に上げてきた。

皮膚科領域における当該 7 疾患に係る生体試料資源の供給管理システムを持続可能な形で展開していくための具体的なプログラムを作成し、当初の事業計画目標をほぼ達成することができた。

共同研究者

- 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
- 天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科教授
- 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
- 金田 眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
- 川内 康弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科皮膚病態医学分野准教授
- 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
- 高橋 一郎 独立行政法人医薬基盤研究所・難病研究資源バンク主任研究員
- 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研究科内科系講座皮膚科学教授
- 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科教授
- 山西 清文 兵庫医科大学皮膚科学主任教授

A. 研究目的

稀少かつ難治な 7 種の皮膚疾患（天疱瘡、汎発性膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬様紅皮症、神経線維腫症（Ⅰ・Ⅱ）、色素性乾皮症、結節性硬化症）を研究対象疾患として、多施設共同で疾患毎に臨床情報付き生体試料（主に DNA 遺伝子）を寄託・管理・分譲できるシステムの整備・拡充を図る。

B. 研究方法

生体試料収集のシステムの基本的枠組みは、平成21年度に厚生労働科学研究費補助金を活用して既に構築しており、臨床研究推進のために効果的管理を展開していくことが求められる。具体的研究計画として、①MTA 提供総合システム（山口大学方式）に沿って、生体試料提供機関から難病バンクへの寄託、②研究者間の秘密保持契約締結、③研究者からの生体試料を活用した疾患研究計画書の申請、④生体試料提供管理委員会の開催に至る一連のプロセスの円滑な実施を目指すことにある。

C. 研究結果

倫理審査承認済の生体試料提供元医療機関の数は、昨年度より 3 施設増え 7 施設となり着実に成果をあげている。（表 1）。

表 2 に示すように、具体的に天疱瘡が 4 検