

201324031B

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

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成26(2014)年3月

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

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成26(2014)年3月

## 目 次

I	班員構成	3
II	総合研究報告	
	稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	7
	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	
	(資料) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 成果物一覧	19
	(資料) 稀少難治性皮膚疾患疫学調査・レジストリ	29
	(資料) 天疱瘡	33
	(資料) 膿疱性乾癬	41
	(資料) 表皮水疱症	51
	(資料) 先天性魚鱗癬様紅皮症	59
	(資料) 医療情報提供と啓発	67
	(資料) 生体試料収集	75
	(資料) 診療ガイドライン (天疱瘡、膿疱性乾癬 (汎発型)、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症)	79
	(資料) 臨床調査個人票改訂版 (天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症 (接合部型及び栄養障害型))	139
	(資料) 稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き改訂版	153
III	研究成果の刊行に関する一覧表	161

[ I ]

班 員 構 成

## 班 員 構 成

研究者名	研究実施場所	職名	主な研究分担
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	稀少難治性皮膚疾患 総括 (診断基準、ガイドライン、臨床病態)
研究分担者	天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡 総括 (発症機序、ガイドライン、治療開発)
	青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	准教授	天疱瘡 (発症機序)
	照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	教授	膿疱性乾癬 総括 (発症機序と治療)
	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	膿疱性乾癬 (細胞増殖と炎症機序解明)
	小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学	准教授	膿疱性乾癬 (発症機序、生物学的製剤治療)、先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)
	清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野	教授	遺伝性皮膚疾患、先天性表皮水疱症 総括 (遺伝子診断)
	玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座	教授	表皮水疱症 (遺伝子治療)、医療情報提供と啓発
	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	表皮水疱症の遺伝子治療
	小島 勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学	教授	表皮水疱症の骨髄幹細胞移植
	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	先天性魚鱗癬様紅皮症 総括 (発症機序と統計)、顆粒球除去療法
	秋山 真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)、症例レジストリ・コホート調査 総括
	山本 明美 旭川医科大学皮膚科学	准教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (発症機序)
	橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、医療情報提供と啓発 総括
	武藤 正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授	生体試料収集 総括、膿疱性乾癬 (薬理作用にかかわる遺伝的背景)
	黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学	准教授	稀少難治性皮膚疾患の統計学、疫学
研究協力者	谷川 瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	講師	天疱瘡診断基準・重症度判定、天疱瘡治療、リツキシマブ自主臨床試験
	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	フェニウアラック准教授	天疱瘡 (遺伝的背景解析)
	小澤 明 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (病因遺伝子ゲノム解析、医療情報提供と啓発)
	山西 清文 兵庫医科大学皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (新規バイオマーカー) と先天性魚鱗癬様紅皮症 (診断法の開発)
	佐野 栄紀 高知大学医学部皮膚科	教授	膿疱性乾癬 (遺伝的背景と炎症機序解明)
	金蔵 拓郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (治療、顆粒球除去療法)
	澤村 大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学	教授	表皮水疱症 (症例登録、遺伝子解析)
	白方 裕司 愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学	准教授	表皮水疱症 (培養皮膚移植法)
	西江 渉 北海道大学病院皮膚科	講師	表皮水疱症 (遺伝子診断)
	須賀 康 順天堂大学浦安病院皮膚科	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症 (病態解析)
	濱田 尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室	講師	先天性魚鱗癬様紅皮症、天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、医療情報提供と啓発

[ II ]

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

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  
(研究期間：平成23年4月1日から平成26年3月31日)

**研究要旨** 本研究班は天疱瘡、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、皮膚科と異分野が共同で研究を遂行した。研究概要は、1) 疫学調査と症例登録、2) 診断・重症度基準と診療ガイドライン作成、3) 病因・病態研究、4) 生体試料収集と知財権の整備、5) 新医療の探求的研究、6) 難病医療の診断・診療拠点、および7) 研究成果公開と患者支援・啓発活動である。研究成果をもとに公開シンポジウム（平成25年9月14日、岡山市）を開催した。さらに、第113回日本皮膚科学会総会（平成26年5月30日）では教育講演「皮膚難病への挑戦」を企画し、日本皮膚科学会と連携して難病克服事業を推進する。

### 1. 共通研究課題

受給対象疾患である天疱瘡、表皮水疱症と膿疱性乾癬の3疾患群においては、国際分類・診断基準に基づく臨床調査個人票改訂を完了し、Web入力に対応した項目を作成した。同時に、小児慢性疾患との齟齬が生じないように配慮した。診療ガイドラインはすでに公開されているが、新規治療を組み入れたと改訂案が完成し、多方面からのコメントを参考にして微修正中である。

症例登録が進められ、班員の拠点病院における患者概数（天疱瘡；404名、表皮水疱症；88名、魚鱗癬様紅皮症；28名、膿疱性乾癬；112名）と臨床所見・重症度が把握できた。これらの疫学データを基に、倫理委員会承認と医薬基盤研究所の協力を得て、連結可能匿名化された臨床データと生体試料収集事業を進め、遺伝子リファレンスライブラリ構築を進めている。

班員が所属する施設は難病診療拠点として診断と診療にあたり、地元の難病患者に対する医療情報提供と啓発を続けている。

### 2. 各疾患群の研究概要

[天疱瘡] 1) 発症要因のゲノム解析（96検体収集）、2) 動物モデルを用いた病態解明、3) 病態にかかわる細胞内シグナル解明、4) 新規検査法及び血清診断拠点および、5) 抗CD20抗体の探求的研究を継続中である。

[膿疱性乾癬] 1) IL36RN 遺伝子解析、2) S100A8/A9 と細胞内分子メカニズムおよび脂質代謝解析、3) TNF $\alpha$  阻害薬治療の臨床的評価、4) 顆粒球除去療法（GCAP）の効果と安全性評価（市販後調査：24例）を実施した。

[表皮水疱症] 1) 責任遺伝子解析と表現型解析を集積し、国際比較が可能な症例登録データを収集、2) 培養皮膚移植療法の改良、3) 幹細胞の皮膚への遊走・分化誘導、4) 骨髄幹細胞移植治療のプロトコル作成と、5) 骨髄間葉系幹細胞移植を2例に実施し、経過観察中である。

[魚鱗癬様紅皮症] 1) 新規診断基準を用いた全国調査結果を解析し、2) 責任遺伝子と臨床病型の比較検討し、3) 角層を用いた非侵襲的診法を考案し、4)

治療を目標にした角層機能・恒常性保持因子の検討を行った。

## A. 研究目的

本研究班は、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の4疾患群を対象として、1)疫学調査と症例登録、2)診断・重症度基準と診療ガイドライン作成、3)病因・病態研究、4)生体試料収集と知財権の整備、5)新医療の探求的研究、6)難病医療の診断・診療拠点化、および7)研究成果公開と患者支援・啓発活動を目的とする。

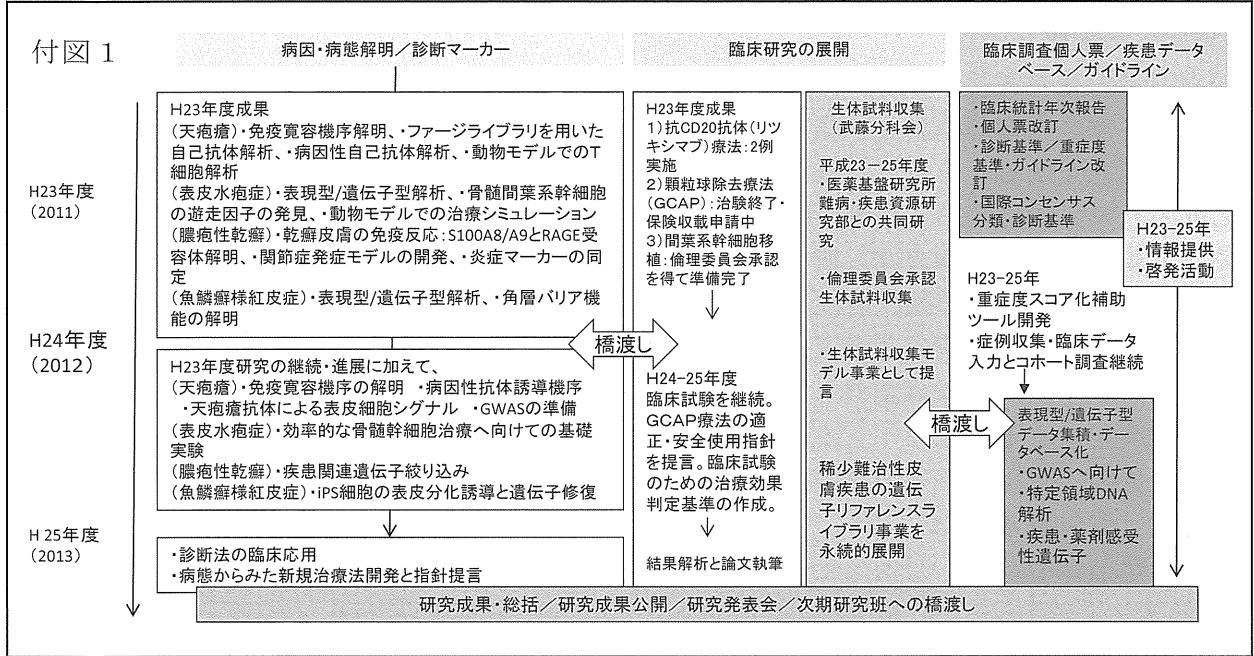
## B. 研究方法

研究期間（平成23-25年度）の目標、方法と分担（平成25年度）を示す（付図1, 2）。

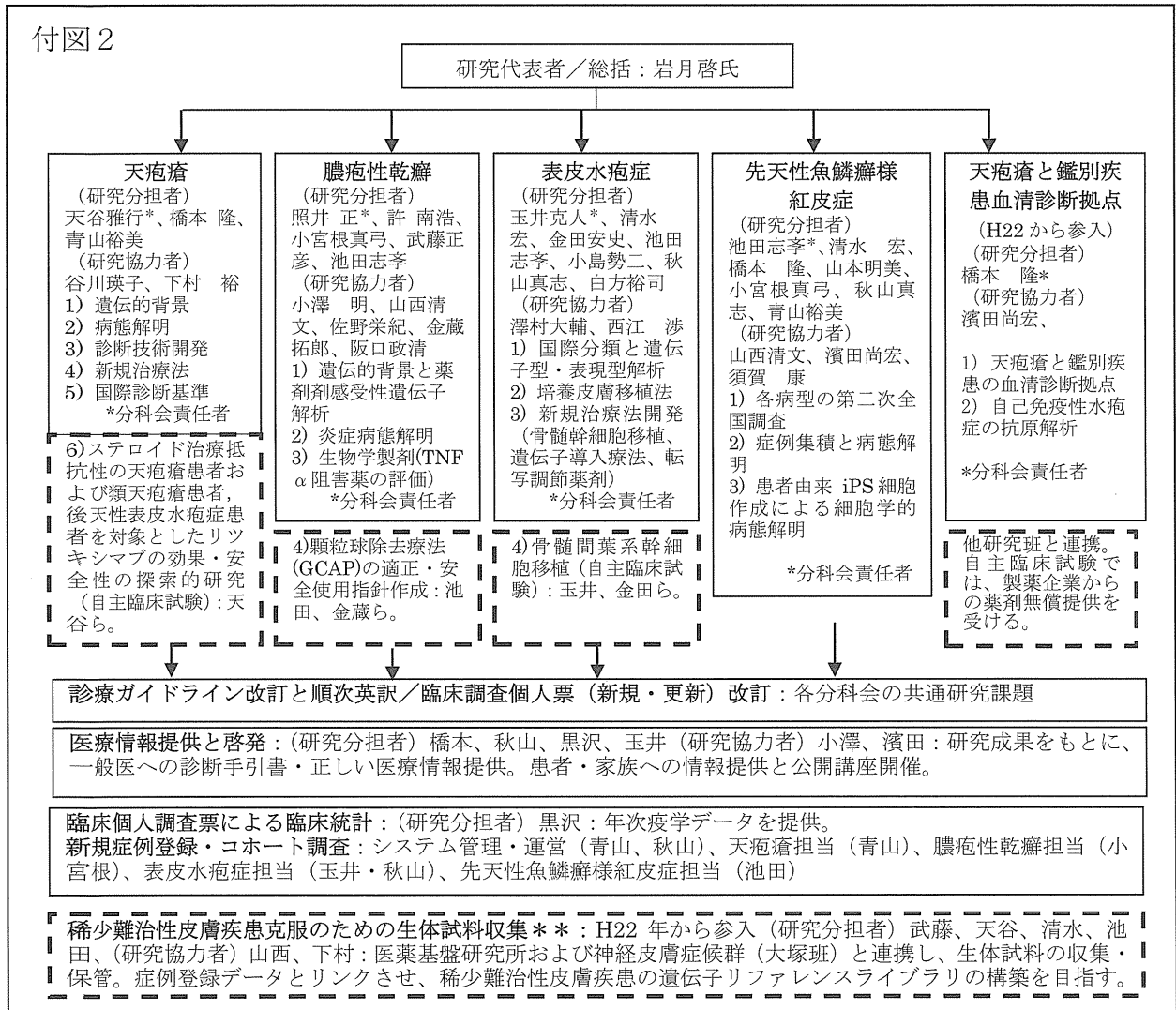
1. 疫学調査と症例登録：臨床調査個人票によるデータ集積に加えて（黒沢ら）、班員による症例登録を進め、遺伝子・病理所見や生体試料収集（武藤ら）との連結を行い、難治性皮膚疾患の遺伝子リファレンスライブラリを段階的に整備する（班員全員）。
2. 診断・重症度基準と診療ガイドライン作成（全班員）：国際基準や臨床試験に適合する診断・重症基準を作成・改訂する。それを基盤に臨床調査個人票を改訂し、公平な認定基準作成と、データベース化を目指す。診療ガイドライン改訂と英訳化を進め、「診断の手引き」（既刊）を改訂したpdf版を作成する。
3. 病因・病態研究：各疾患群の研究目的
  - ①天疱瘡：病因性自己抗体産生機序および特異的T細胞クローンを用いた天疱瘡病態の解析（天谷ら）。病的抗体の検出法と自己抗体による表皮細胞内シグナル伝達機構を解明（青山ら）。抗CD20抗体の臨床試験（20例）を継続する（天谷、橋本、青山ら）。
  - ②膿疱性乾癬：S100A8/A9とRAGE経路の病態への関与を解明（坂口ら）。TNF $\alpha$ 阻害薬および顆粒球除去療法（GCAP）の効果と安全性評価（小宮根、金蔵、池田ら）。IL-36RN遺伝子異常の解析（秋山、下山、武藤ら）。
  - ③表皮水疱症：表現型/遺伝子型相関解析をもとに、遺伝子変異の地域分布、生活習慣、生活環境などにおける予防因子、予後悪化要因、合併症出現などの解明を目指す（清水、西江ら）。移植・細胞治療として骨髄間葉系幹細胞移植（金田、玉井ら）、骨髄移植（小島ら）、培養表皮シート（白方ら）を臨床研究として推進する。
  - ④魚鱗癬様紅皮症：二次調査票の詳細を解析し、臨床疫学像を明らかにする（黒沢、池田ら）。角化異常機序をオートファジーから解明する（池田ら）。角層バリア異常の診断法（山本ら）、補完療法・医療材料の検討（須賀ら）。
4. 生体試料収集と知財権の整備：生体試料収集：医薬基盤研究所、神経皮膚症候群に関する調査研究班（大塚班）と協力して、研究体制整備と倫理委員会承認を進める（武藤ら、医薬基盤研究所との共同）。
5. 新医療開発の探求的研究：天疱瘡に対するCD20抗体（リツキサソ）探求的試験（天谷、岩月、清水、橋本）、膿疱性乾癬に対する顆粒球除去療法（GCAP）の安全性評価（金蔵、池田ら）、表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植療法（玉井ら）と骨髄移植療法（小島ら）。
6. 難病医療の診断・診療拠点化：天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点として検査・治療を支援する（橋本ら）。遺伝性皮膚疾患の遺伝子検査、診療拠点としての役割を担う（班員施設）。
7. 研究成果公開と患者支援・啓発活動：医療情報提供と啓発：研究班のホームページを充実させ、患者支援の集いと地方で開催し、患者支援と情報提供と啓発に努める（橋本、青山）。診療の手引きとパンフレットの改訂、ホームページ改修を最終年度に完了する（岩月、青山）。



付図 1



付図 2



## 【倫理面への配慮】

患者試料（生体組織、DNA等遺伝子関連試料、個人及び疫学情報）等を本研究に用いる場合には、各施設の倫理委員会承認を得て、患者の説明と同意を得た上で、その取り扱いと管理に十分な配慮をする。また、実験動物使用時は動物実験指針に従い、動物に与える苦痛を最小限とするため、接種時および淘汰時は麻酔下で実施し、また、使用動物数は必要最小限にとどめる。新規の臨床統計調査は、疫学倫理委員会の承認を得て開始する。

骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて、大阪大学ヒト幹細胞倫理委員会「表皮水疱症患者に対する骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」の承認および厚生労働省承認のもと今年度から first-in-man の臨床試験が開始された。

### 1. 倫理規定による承認

- 1) 自己免疫モデルマウスの作製及び疾患特異的治療法の開発：慶應義塾大学医学部動物実験委員会 受付番号09123-(12)
- 2) 天疱瘡遺伝子解析：奈良県立医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究実施計画審査 受付番号26-2
- 3) 天疱瘡における遺伝的背景の検索：岡山大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会 承認 受付番号127
- 4) 天疱瘡患者における改良ELISA法で検出される病因性抗体値と疾患活動性との関連性についての解析：岡山大学倫理委員会 承認 受付番号893
- 5) 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：慶應義塾大学医学部倫理委員会 承認 受付番号2009-40-4、岡山大学臨床研究等倫理委員会 承認 受付番号1015、北海道大学自主臨床研究審査委員会 承認 臨床研究番号 自010-0204、久留米大学医療に関する倫理委員会 承認 研究番号10263
- 6) 天疱瘡における遺伝的背景の検索：慶應義塾大学医学部倫理委員会 承認 受付番号2009-66-3
- 7) 天疱瘡に対する治療法の探索研究：慶應義塾大学医学部倫理委員会 承認 受付番号2009-165
- 8) 患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明：慶應義塾大学医学部倫理委員会 承認 受付番号2012-180
- 9) 膿疱性乾癬（汎発型）の病態と発症機序に関する検討：自治医科大学遺伝子解析研究倫理規定（第遺07-20号条件付仮承認）
- 10) 尋常性乾癬感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング：東海大学医学部倫理委員会、受付番号 01-11（2001年8月20日承認）
- 11) 兵庫医科大学倫理委員会 第212号；第667号；倫ヒ第32号
- 12) 乾癬の発症に関する包括的遺伝子発現解析：山口大学医学部倫理委員会 承認番号 第34号
- 13) 乾癬の病態における樹状細胞の役割についての検討：自治医科大学遺伝子解析研究倫理規定（第遺07-20号承認）
- 14) 皮膚腫瘍の発生に関わる遺伝子変異の検索：山口大学医学部倫理委員会 承認番号 第73-1号
- 15) 難治性皮膚疾患に対する顆粒球吸着カラム（アダカラム）の治療効果判定：鹿児島大学医学部・歯学部付属病院臨床研究倫理委員会 受付番号47（2001年2月5日承認、2010年4月

23日継続承認)

- 16) 兵庫医科大学倫理委員会 第667号 動物実験承認番号第B09-251; B09-305; B10-063
- 17) 尋常性乾癬感受性領域の全ゲノム高解像度マッピング：順天堂大学医学部研究等倫理 審査委員会 承認 受付番号122号
- 18) 乾癬におけるアダリムマブ投与間隔延長とマキサカルシトール併用についての研究：自治医科大学：自治医科大学疫学研究倫理規定（臨10-07号承認）
- 19) 炎症性皮膚疾患におけるST 2 遺伝子産物の意義：自治医科大学疫学研究倫理規定（臨07-43号承認）
- 20) 乾癬におけるインフリキシマブ投与とカルシポトリオール併用についての研究：自治医科大学疫学研究倫理規定（臨B10-61号承認）
- 21) 培養表皮シート自家移植：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会 承認 受付番号3
- 22) 培養表皮シート他家移植：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会 承認 受付番号8-3
- 23) 培養真皮移植：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会 承認 受付番号11-11
- 24) 三次元培養皮膚移植：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会 承認 受付番号11-12
- 25) ヒト皮膚再生、皮膚細胞の機能に関する研究：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会 承認 受付番号15-2
- 26) 羊膜を併用した培養皮膚移植：愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認 受付番号16-82
- 27) 骨髄由来細胞による新規再生・遺伝子治療法の開発：大阪大学動物実験計画 承認番号動医24-079-0
- 28) 重症型遺伝性皮膚疾患の出生前診断：北海道大学（平成12年4月25日承認）
- 29) 表皮水疱症モデルを用いた遺伝子導入による新規治療法開発：北海道大学 承認番号09-0146（2009年9月4日承認）
- 30) 表皮水疱症モデルを用いた欠損タンパク質導入による新規治療法開発：北海道大学 承認番号09-0124（2009年9月4日承認）
- 31) 表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植：大阪大学ヒト幹細胞臨床研究審査委員会 承認番号HM1102
- 32) 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：厚生労働省発医政0822第6号 承認
- 33) 厚生労働省科学研究費（難治性疾患克服研究事業）稀少難治性皮膚疾患 先天性魚鱗癬様紅皮症全国疫学調査：順天堂大学医学部倫理委員会 順大医倫第21078号（平成22年2月1日承認）
- 34) ヒト表皮角化機構の研究：旭川医科大学倫理委員会 承認番号638
- 35) 皮膚バリア機能異常症の病因解明のための研究：旭川医科大学倫理委員会 承認番号751
- 36) 角化症、炎症性角化症関連遺伝子の解析：東海大学医学部倫理委員会 受付番号第09I-21号
- 37) 角化症、水疱症の遺伝子解析：順天堂大学医学部研究等倫理審査委員会 承認 受付番号178号
- 38) 患者由来iPS細胞と遺伝子組み換えiPS細胞を用いた水疱性魚鱗癬様紅皮症の病態解析と

治療法の探索研究：岡山大学倫理委員会 承認 受付番号1030

39) ヒト病態皮膚組織におけるセリンプロテアーゼの役割の解析：旭川医科大学倫理委員会 承認番号1060

40) 遺伝性角化異常症の遺伝子診断：名古屋大学遺伝子・ゲノム解析研究専門審査委員会 承認番号1088-4号

41) 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：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 管理番号H23-33 山口大学医学部及び医学部 附属病院遺伝子解析研究審査委員会承認 第151号

42) 稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画：岡山大学、北海道大学、旭川医科大学、兵庫医科大学、久留米大学、慶應義塾大学→研究期限満了。研究方法の変更および研究班再編のため、あらたに審査申請準備中。

## C. 研究成果

### 1. 疫学調査と症例登録

1) 天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症の臨床調査個人票データをもとに、各疾患の受給者数、年齢分布と性別発症年齢分布を調査した（黒沢ら）。

2) 倫理指針に従って症例登録を進め、同時に生体試料収集の管理・運用体制を整え、遺伝子リファレンスライブラリを推進した。現在、研究班に登録された症例は、天疱瘡；404件、表皮水疱症；88件、魚鱗癬様紅皮症；28件、膿疱性乾癬；112件である（秋山、青山ら）。

### 2. 診断・重症度基準と診療ガイドライン作成

1) 天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症では国際基準に適合した診断・重症度基準の作成を完了し、それをもとに臨床調査個人票の改訂を完了した。Web入力に対応したフォーマットを作成した。

2) 天疱瘡と膿疱性乾癬では、臨床試験に適応できる効果判定基準を提唱した。

3) 小児慢性疾患と特定疾患受給対象疾患は同一疾患であっても診断基準や検査項目に差異がみられる。これを是正するために診断基準項目の協議を行った。

4) 日本皮膚科学会との共同事業として診療ガイドラインを作成した（巻末資料）。天疱瘡のガイドライン（英訳）を作成した。医療者および患者向けに診断の手引き、疾患説明用パンフレットを作成・公開しており、今後、必要時に改訂する。これらの資料は、難病情報センターと研究班ホームページ（kinan.info）にて閲覧でき、ダウンロードが可能である。

### 3. 病因・病態研究、

#### [天疱瘡に関する成果]

1) Dsg 3 特異的 T 細胞は表皮に interface dermatitis を誘導し、扁平上皮仮性した Dsg 3 発現気管支上皮にも浸潤した（天谷ら）。

2) ファージライブラリを用いた自己抗体産生機序の解明（天谷ら）。

3) ゲノムワイド関連解析用の96検体をアレイ解析する段階に進んだ（下村ら）。

4) 腫瘍随伴性天疱瘡の抗 Dsg 抗体とプラキンファミリー抗体保有率および臨床・病理所見を比較検討した（橋本ら）

5) 病因性天疱瘡抗体の新たな測定法開発・実用化（天谷、青山）

6) 天疱瘡抗体の新たな測定システムと従来型システムの比較検討を行った（天谷、青山ら）。

7) 天疱瘡抗体による表皮細胞内シグナルを proteomics によって網羅的に解析した（青山、岩月ら）

#### [膿疱性乾癬に関する成果]

- 1) *IL36RN* 遺伝子変異を本邦例でも検出した (論文発表済み) (秋山、下村)。
- 2) S100A 8 / A 9 蛋白と RAGE アダプタータンパクである DAP10 を同定した (坂口ら)。
- 3) 新たな炎症メディエーター (*IL17, IL33*) の関与を解析 (佐野、小宮根)
- 4) 膿疱性乾癬における樹状細胞局在異常と *IL-33* 発現異常を見出した (小宮根ら)。
- 5) *TNFAIP3* の SNP (rs610604) と *IL-12BS NP* (rs6887695 と rs3212227) 多型が乾癬に対するインフリキシマブ投与効果に影響を与えるが、*IL-36RN* 遺伝子変異の有無は影響しなかった (武藤ら)。

#### [表皮水疱症]

- 1) 疾患動物モデルを用いた遺伝子導入・骨髄幹細胞療法と副反応の基礎的研究を実施 (清水、玉井、金田、西江ら)
- 2) *COL7A1* 遺伝子に 1 エクソン欠損を来す遺伝子変異が生じると、痒疹型や脛骨前型など特徴的な栄養障害型臨床をとる可能性がある (清水、西江ら)。
- 3) ヒト *COL17* の NC16A 領域と C 末端に対する 2 つのモノクローナル抗体を作製した。診断に有用である (清水、西江)
- 4) 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 (金田、玉井ら)。
- 5) 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、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 (白方ら)。

#### [魚鱗癬様紅皮症]

- 1) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の全国調査を国際誌に発表
- 2) 変異 K1 ケラチン導入表皮細胞の病態への関与を解明
- 3) 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あった (山西ら)。
- 4) 粘着テープ剥離角層サンプルを用いた非侵襲的検査法を考案した (山本ら)。
- 5) 本邦の常染色体劣性先天性魚鱗癬症例にも *CYP4F22* 遺伝子変異が存在する (秋山ら)
- 6) *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。
- 7) セラミダーゼを有する病原体感染が皮疹増悪に関連する可能性が高い (須賀ら)。

#### 4. 生体試料収集と知財権の整備

- 1) 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・拡充を推進した (武藤ら)。
- 2) 各分科会では参加施設での倫理委員会の承認を得て、生体試料収集を始めている。生体試料の管理・運用について医薬基盤研究所、神経皮膚症候群に関する調査研究班 (大塚班) と協力して、研究組織のプロトタイプ構築した (付図 3)。研究組織全体での運用は、参加施設における倫理委員会承認を進めている。

#### 5. 新医療の探求的研究

- 1) 難治性自己免疫性水疱症に対する CD20 抗体 (リツキサン) 探求的試験は、6 例のエントリー

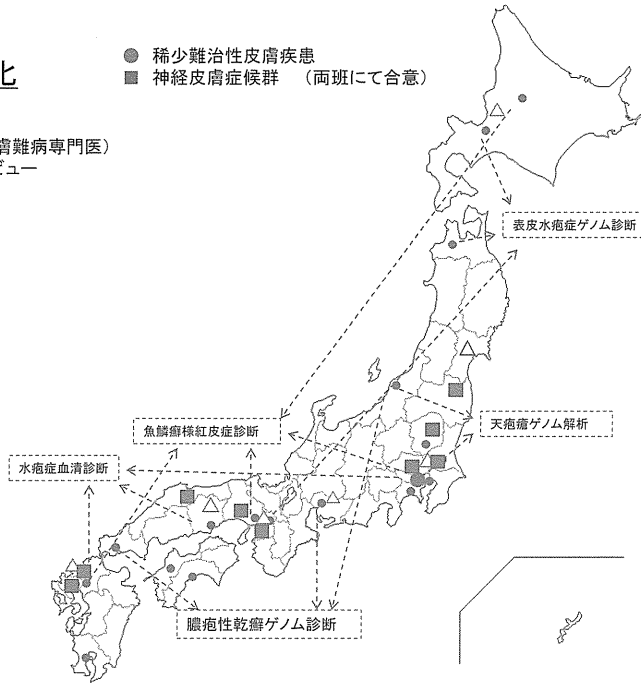
があり、経過は順調である（天谷、岩月、清水、橋本、青山ら）。

2) 膿疱性乾癬に対する顆粒球除去療法(GCAP)は、2012年10月に保険収載された。その後、

付図3

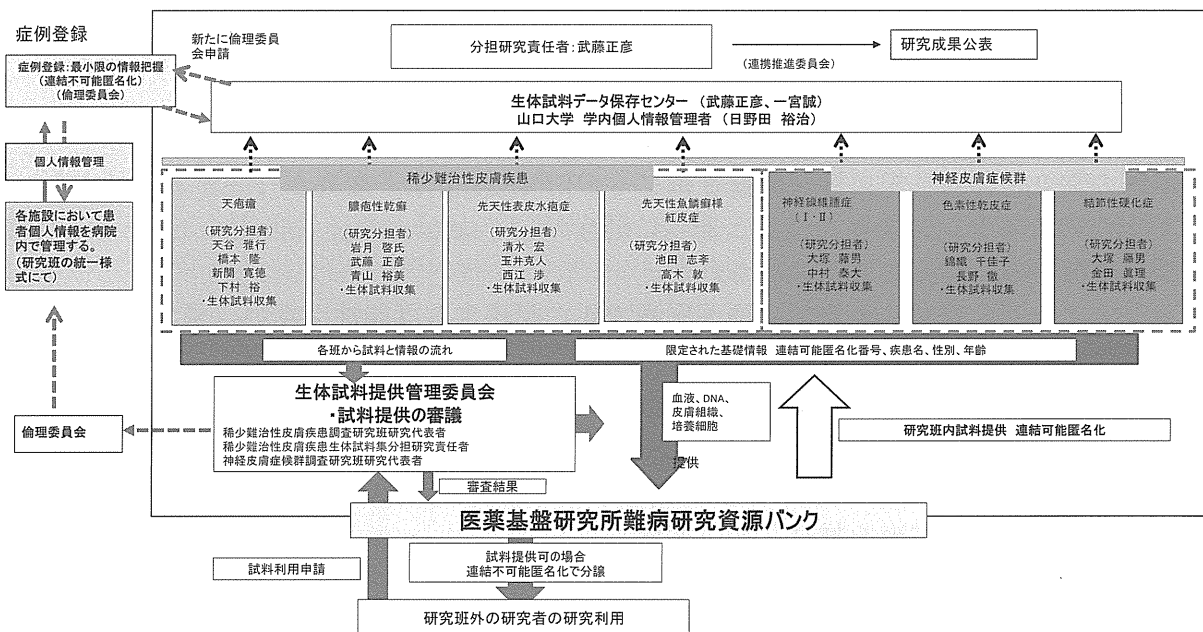
**患者視点で連携・共同＝拠点化**

1. 診療・診断・遺伝相談拠点化(難病拠点施設と皮膚難病専門医)  
ゲノム・血清診断の集約化・効率化とレビュー  
全国の難病患者に利便性を
2. 生体試料収集事業  
稀少皮膚疾患試料をAll Japan で収集
3. 症例登録・疫学調査  
稀少皮膚疾患患者数・分布の概要把握
4. 情報共有・啓発活動と外部評価  
公開セミナー等の共同開催  
関連学会との連携  
外部評価
5. 臨床研究中核病院 (△)との連携



付図4

**稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料集に関する研究との共同事業  
における試料と情報の流れ**



登録された22例につき、効果と安全性を検証した。有害事象は3例にみられた。内容は尿路結石、穿刺部位からの持続する出血、白血球減少で、白血球減少のみが治療と因果関係が「多分あり」と判定され、ほかの2例については因果関係なしと判断された。3例の妊娠例が登録され、本療法による副作用や胎児への影響はみられなかった（金蔵ら）。

- 3) 表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植療法は、現在までに2症例に実施され、経過は順調である（玉井ら）。
- 4) 骨髄移植療法は、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（小島ら）。プロトコール作成と技術的準備が整った。

## 6. 難病医療の診断・診療拠点化

- 1) 全国に分布する班員の参加施設（付図4）は、拠点病院として皮膚難病のゲノム・血清診断技術を提供し、実診療にあたり、遺伝相談・患者支援の窓口として活動している（全班員）。
- 2) 各施設では、倫理指針に基づき、貴重な症例データは研究班で統一したフォーマットでの登録を行い、生体試料収集の永続的管理・運用を推進している。

## 7. 研究成果公開と患者支援・啓発活動

- 1) 患者・家族支援や、医療者向け講演会における情報提供の主導的役割を果たした。
- 2) 診療ガイドラインとパンフレットを掲載した研究班ホームページを充実させ、改訂を最終年度に完了した。
- 3) 研究成果をもとに公開シンポジウム（平成25年9月14日、岡山市）を開催した。さらに、第113回日本皮膚科学会総会（平成26年5月30日）では教育講演「皮膚難病への挑戦」を企画し、日本皮膚科学会と連携して難病克服事業を推進する。

## D. 考察

### 1. 共通研究課題

診断・重症度基準・臨床調査個人票・診療ガイドライン・診断の手引き・説明用パンフレットの刊行・改訂作業は完了し、順次、公開してきた。現代の医学的水準に合わせ、国際的に通用する基準を採用した。臨床調査個人票（改訂版）にも新たな診断基準と重症度スコアを組み入れた。これらの資料が、特定疾患受給者認定基準や症例データベースとして活用されるとともに、国内の重症患者数を正確に把握し、適正な保険点数に反映されることを期待する。診療



付図5 稀少難治性皮膚疾患ホームページ



付図6 研究成果の情報発信と共有

ガイドライン、診療の手引き、疾患説明用パンフレットは医療従事者施設や患者団体へ分与し、好評を得た。難病情報センターと本研究班ホームページ (<http://kinan.info/>) からダウンロードが可能である(付図5,6)。

班員による症例登録を進め、天疱瘡404例、膿疱性乾癬112例、表皮水疱症88例、魚鱗癬様水疱症28例の登録が完了した。診療個人情報保護に配慮した二段階(研究班でのデータベースと各施設での診療情報保持)方式による症例データ収集に変更した。この方式により、ゲノム等の生体試料収集事業と症例登録データのリンクを目標にしている。

生体試料収集の管理・運用体制:研究班内では、倫理指針に基づいて中核研究施設においてゲノム試料の収集・管理を進め、天疱瘡約200例、膿疱性乾癬15例、表皮水疱症34例を保有している。天疱瘡とその類縁の自己免疫性水疱症は、久留米大学が血清診断拠点施設として血清の保管・管理を担っている。生体試料収集事業ともリンクさせた稀少難治性皮膚疾患の知財として永続的に管理・運用する体制を整えつつある。

## 2. 各疾患群の病因・病態研究と治療法開発

### [天疱瘡]

病因・病態解明に関する先駆的論文報告が数多く発表された。中でもDsg3特異的T細胞は抗Dsg3抗体産生だけでなく皮膚の苔癬型免疫反応や、異所性Dsg3の発現をきっかけに、肺における炎症を惹起しうることが証明され、腫瘍随伴性天疱瘡の病態が明らかになってきた。診断基準・重症度基準公開・ガイドラインは国際基準に適合させて作成し、公開した。抗CD20抗体(リツキサン)療法(20例)の自主臨床研究は現在6例がエントリーした。

### [膿疱性乾癬]

IL36RN遺伝子変異をもつ膿疱性乾癬症例の臨床的特徴が明らかになってきた。顆粒球除去療法(GCAP)は本邦発の膿疱性乾癬治療法として注目を集めるであろう。それだけに安全性と適正使用、とくに妊婦の膿疱性乾癬にも安全に使用できるかどうかを注意深く検証する必要がある。

### [表皮水疱症]

表現型/遺伝子型相関解析は着実にデータが集積され、責任分子の機能解析が進められている。骨髓幹細胞遊走因子としてHMGB1が重要であることが判明し、新たな治療シーズとして注目される。骨髓間葉系幹細胞治療は、倫理委委員会承認のもとfirst-in-manの臨床試験が大阪大学で開始された。骨髓移植療法は、間葉系細胞を併用することでGVHDを減弱することができ、表皮水疱症患者へも技術的には応用可能であるが、その実施についてはさらに慎重に協議を重ねている。

### [魚鱗癬様紅皮症]

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や、角層を利用した非侵襲的検査が考案され、今後の展開が期待される。iPS細胞樹立のための倫理面および技術面での準備は整った。

### [医療情報提供と啓発]

刊行物やホームページの充実に加え、地域毎に患者支援と情報提供の講演会を通して、情報公開と共有を進め、難病克服事業への理解を深める。

### [ゲノム診断・血清診断拠点]

班員施設が中心となり、国内外のゲノム・血清診断施行してきた。今後も皮膚難病の診療拠点(付図3)として、他研究班や日本皮膚科学会とも互いに連携しながら研究班の責務を果たす。



## [生体試料収集]

貴重な生体試料を散逸させることなく、また、臨床情報とのリンクが可能な知財として将来へ継承するために付図4の研究組織体制と、倫理委員会承認の取得が進められている。稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班だけではなく、神経皮膚症候群（大塚班）と医薬基盤研究所との共同事業として進めている。

## E. 結 論

平成23-25年度の研究成果は、以下に述べる業績や活動としてまとめることができる。

### 【研究成果の公表：学術雑誌等での発表】

- 1) 欧文雑誌 172 編 (2013年のみ)：巻末資料
- 2) 和文雑誌 47編 (2013年のみ)：巻末資料
- 3) 著書 14編 (2013年のみ)：巻末資料
- 4) 学会等での講演、発表、専門医・一般医療従事者への情報提供巻末資料
- 5) 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供：

岡山市をはじめ班員の地元で患者、家族・患者会を対象として「難病患者・家族のつどい」が開催された。2012年7月21-22日に北海道で開催された「表皮水疱症アジア交流大会 in 札幌」に参加した。清水 宏は副大会長を努め、玉井克人が特別講演で本症に対する骨髄幹細胞移植を中心に、本研究班のこれまでの成果と今後の展望について講演を行った。秋山真志は本症の診療・医療体制の現状などについて紹介した。総参加者数は、約170名で皮膚科専門医とコメディカル、患者・家族との情報交換や討論が活発に行われた。

公開講座『見えてきた難治性皮膚疾患の病態と治療の展望』（2013年9月14日（土）岡山コンベンションセンター）、『難病と創薬第4回シンポジウム』（2013年12月15日（日）千里サイエンスセンター）にて研究成果の情報提供を行った。日本皮膚科学会と連携して第113回日本皮膚科学会総会において教育講演『皮膚難病への挑戦』（2014年5月30日、国立京都国際会館）が企画されている。

### 【出願・取得した特許等知的財産権】

特願2011-117321、「REIC発現アデノウイルスベクター」

発明者：阪口政清、公文裕巳、許南浩、渡部昌実、2012/5/25出願

特願2012-085969、「アデノウイルスベクターをがん細胞に対して選択的に導入可能なポリペプチドおよび当該ポリペプチドを備えるアデノウイルスベクター」

発明者：阪口政清、近藤英作、許南浩、手塚克成、2012/4/4出願

特願2012-165160、「PINK1のユビキチンアッセイ及びスクリーニングへの利用」

発明者：村田 等、阪口政清、許南浩、2012/7/25出願

特願2012-204279、「NPTN  $\beta$  と S100A8 の結合の阻害を指標とする細胞増殖抑制剤のスクリーニング方法」

発明者：阪口政清、日比野利彦、山本真実、許南浩、2012/9/18出願

### 【研究成果の周知のために実施した活動】

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ(既設)の情報更新を行っている。

URL：<http://kinan.info/>

内容：研究班として作成した診療の手引きや疾患パンフレット、研究報告書、班員が所属する診療機関リスト等を掲載している。

### 【普及・実用化した研究成果】

- 1) 天疱瘡、膿疱性乾癬の診断・重症度基準と診療ガイドライン
- 2) 前駆体配列を除去した desmoglein を用いた天疱瘡抗体測定 ELISA キット
- 3) EDTA 処理 ELISA プレートを用いた病因性天疱瘡抗体測定法
- 4) 天疱瘡重症度判定 PDAI を組み入れた臨床試験プロトコール
- 5) 膿疱性乾癬における治療効果判定基準
- 6) 抗 CD20 抗体（リツキサン）治療（継続中）
- 7) アダカラムを用いた顆粒球除去療法（GCAP）（2012年10月保険収載）

### 【新医療開発のシーズ】

1. 骨髄間葉系幹細胞を用いた表皮水疱症治療
2. 骨髄幹細胞遊走因子としての HMGB 1
3. 改良自家培養表皮を用いた表皮水疱症治療
4. 表皮水疱症に対する造血系幹細胞移植療法プロトコール
5. IL36RN 遺伝子異常を有する膿疱性乾癬に対する抗サイトカイン療法
6. ミスセンス変異特異的 siRNA による魚鱗癬様紅皮症治療
7. 表皮水疱症の revertant mosaicism 部から作成した iPS 細胞療法

(資料)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究  
成果物一覧

研究課題：稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究（課題番号：H23-難治-一般-028）成果一覧（2014年3月末現在）

研究代表者：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 岩月啓氏

1. 診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂の状況

対象疾患名	診断基準					重症度分類					診療ガイドライン				
	策定・改訂		学会の承認			策定・改訂		学会の承認			策定・改訂		学会の承認		
	達成状況	完了年月日	達成状況	完了年月日	学会名	達成状況	完了年月日	達成状況	完了年月日	学会名	達成状況	完了年月日	達成状況	完了年月日	学会名
天疱瘡	策定完了 改訂完了 (稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き「第1版」に掲載)	平成22年10月4日	承認完了	平成24年1月24日	日本皮膚科学会	策定完了 改訂完了 (臨床調査個人票に改訂を組み入れた。H23年報告書に掲載)	平成22年10月4日	承認完了	平成24年1月24日	日本皮膚科学会	策定完了 改訂完了	平成22年10月4日	承認完了 (日皮会誌2010; 120: 1443-1460掲載)	平成22年10月4日	日本皮膚科学会
膿疱性乾癬	策定完了 改訂完了 (稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き「第1版」に掲載)	平成22年4月	承認完了	平成24年1月24日	日本皮膚科学会	策定完了 改訂完了 (臨床調査個人票に改訂を組み入れた。H23年度報告書に掲載)	平成22年4月	承認完了	平成24年1月24日	日本皮膚科学会	策定完了 改訂完了	平成22年4月	承認完了 (日皮会誌2010; 120: 815-839掲載)	平成22年4月	日本皮膚科学会