

表皮水疱症	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 P159- 169)	平成 21年 7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) (診断基 準の病型 診断が重 症度分類 に相当)	平成 20年 12月	承認完了	平成 24年 1月 24日	日本皮 膚科学 会	策定完了	平成 20年 3月	未承認 (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 P159-169)		日本皮 膚科学 会
魚鱗癬様紅 皮症	策定完了 (稀少難 治性皮膚 疾患に 関する調 査H21年 度総括・ 分担報告 書P231- 236に 掲載)	平成 21年 7月	承認完了	平成 24年 1月 24日	日本皮 膚科学 会	策定完了 (診断基 準の病型 診断が重 症度分類 に相当)	平成 21年 7月	承認完了	平成 24年 1月 24日	日本皮 膚科学 会	策定完了 (ただし、 水疱性先 天性魚鱗 癬様紅皮 症のみ)	平成 20年 3月	承認完了 (日皮会 誌2008; 118:343- 346掲載)	平成 20年 3月	日本皮 膚科学 会

2. 各種ガイドライン（診断基準、重症度分類、診療ガイドライン以外）の策定状況

ガイドラインの名称	達成状況	策定年月日	ガイドラインの普及活動
天疱瘡病変範囲評価基準 (PDAI) の解説	策定完了	平成24年12月	<ul style="list-style-type: none"> ・ JDA レター*記事 (2013年12月号) *日本皮膚科学会が全会員へ配布するニュース ・ 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ (kinan.info)」 (pdf 版のダウンロード可能)
診療の手引き (天疱瘡・膿疱性乾癬・表皮水疱症・魚鱗癬様紅皮症)	策定完了	平成23年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班編集 173ページ (岡山大学皮膚科発行) ・ 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」ホームページ (kinan.info) (pdf 版のダウンロード可能)、「難病情報センターホームページ」 ・ 皮膚科主研修施設、自治体の難病対策相談室へ配布した。
医療者向けQ&A (天疱瘡・膿疱性乾癬・表皮水疱症・魚鱗癬様紅皮症)	策定完了	平成23年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」ホームページ (kinan.info) (pdf 版のダウンロード可能) ・ 難病情報センターホームページ (pdf 版のダウンロード可能)
患者向けQ&A (天疱瘡・膿疱性乾癬・表皮水疱症・魚鱗癬様紅皮症)	策定完了	平成23年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」ホームページ (kinan.info) (pdf 版のダウンロード可能) ・ 難病情報センターホームページ (pdf 版のダウンロード可能)
難治性自己免疫性水疱症 (天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症) のリツキサンの療法プロトコールと効果判定基準	策定完了 改訂完了	平成25年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」平成24年度報告書 (p236-272) に改訂版を掲載：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 Rtx-BD Trial (Rituximab of Intractable Autoimmune Bullous Disease Trial)
膿疱性乾癬に対する顆粒球除去療法 (GCAP) の治療プロトコールと効果判定基準および適正・安全指針パンフレット	策定完了	平成25年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・ Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis (Ikeda S et al) (J Am Acad Dermatol 2013; 68: 609-617) として効果判定基準とともに発表。 ・ 製薬メーカーの適正・安全指針 (パンフレット) の監修

膿疱性乾癬のための薬剤有効性評価方法（案）	策定完了	平成25年3月	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤有効性判定評価方法を発表 (稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 H24年度総括・分担研究報告書, p232-235)
先天性表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植のプログラム	策定完了 改訂完了	平成25年6月	<ul style="list-style-type: none"> ・治療プログラムを作成し、厚労省承認を得た（平成23年） ・改訂版の承認（平成25年） ・改訂版治療プログラムは、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 H25年度総括・分担研究報告書に資料として添付）
先天性表皮水疱症に対する造血幹細胞移植のプログラム	策定完了	平成25年12月	<p>骨髄移植法に、間葉系細胞を併用してGVHD飯能を減弱させるプログラムを作成した。 (「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」平成25年度報告書に資料として添付)</p>

3. 研究開発の基盤整備の状況

対象疾患名	症例登録システム			生体試料収集・管理システム			ウェブページ	
	達成状況	完了年月日	登録症例数 (平成25年 末現在)	達成状況	完了年月日	収集検体数 (平成25年 末現在)	達成状況	完了年月日
天疱瘡	プロトタイプ構築完了	平成25年12月	404 (班員は統一したフォームにて症例リストを作成。最小限のデータのみ中央管理)	構築中 (順次、倫理委員会申請中)		・検体は症例登録施設で保管中(検体数と最小限のデータのみ中央管理) ・各施設での研究終了後に中央へ検体を移譲する。	開設完了 URL: kinan.info	平成23年3月
膿疱性乾癬	プロトタイプ構築完了	平成25年12月	112	構築中 (順次、倫理委員会申請中)		検体は主に症例登録施設にて保管中(検体数と最小限のデータのみ中央管理)	開設完了 URL: kinan.info	平成23年3月
表皮水疱症	プロトタイプ構築完了	平成25年12月	88	構築中 (順次、倫理委員会申請中)		検体は主に症例登録施設にて保管中(検体数と最小限のデータのみ中央管理)	開設完了 URL: kinan.info	平成23年3月
魚鱗癬様紅皮症	プロトタイプ構築完了	平成25年12月	28	構築中 (順次、倫理委員会申請中)		検体は主に症例登録施設にて保管中(検体数と最小限のデータのみ中央管理)	開設完了 URL: kinan.info	平成23年3月

4. 研究成果の普及、活用に係る活動

活動の名称	実施年月日	実施場所等	対象者	参加者数	活動の概要
見えてきた難治性皮膚疾患の病態と治療の展望 (公開講座)	平成25年9月14日	岡山コンベンションセンター	医療関係者、一般市民	約200名	稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班(平成23-25年度)の成果を医療者および一般市民へ分かりやすく公開
第4回難病研究と創薬(公開シンポジウム)	平成25年12月15日	千里サイエンスセンター	医療、製薬関係者、患者団体	約200名	医療基盤研究所が主催の公開シンポジウムで、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究代表者が、研究成果をまとめて解説。特に今後の臨床試験シーズと、生体試料収集体制の現状を説明した。
皮膚難病への挑戦(教育講演)	平成26年5月30日 (開催予定)	国立京都国際会館	皮膚科医、医療・製薬関係者	約100名 見込み	日本皮膚科学会との連携の一環として、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究成果を皮膚科学会員や医療関係者に向けて講演する。
表皮水疱症の医療材料支給について考える(医療者対象セミナー)	平22年10月31日	京都テルサ	皮膚科医師、医療関係者	不明	「医療情報提供と啓発」、「衛生医療材料と特定保険医療材料支給に関する新医療制度の基礎知識」と題した講演やパネルディスカッションを行った。
魚鱗癬の交流会(患者と家族対象の講演)	平成22年5月22日	福岡	患者と家族	不明	「魚鱗癬・遺伝性皮膚疾患領域における世界的な進歩と久留米大学・遺伝子検索の進行状況は?」と題して講演を行った。
特定保険医療用材に関する治療セミナー(患者と家族、医療者対象の講演)	平成22年9月12日	大阪	表皮水疱症患者と家族、医療者	不明	「表皮水疱症とは? 遺伝と、治療と、皮膚ケアについて」と題して講演を行った。
2010表皮水疱症友の会九州支部発足記念交流セミナー(患者と家族、医療者対象セミナー)	平成22年9月26日	福岡	患者と家族、医療者	不明	「表皮水疱症ってどんな病気? その最新の治療研究」と題して講演を行った。
高知県乾癬患者友の会総会	平成23年2月27日	高知県南国市	患者と家族、医療者	不明	「乾癬について最近わかってきたこと」と題して講演を行った。
第1回ふくおか乾癬友の会	平成23年3月26日	福岡県久留米市	患者と家族、医療者	不明	「乾癬とは何か」と題して講演を行った。

第1回天疱瘡・類天疱瘡友の会交流会	平成23年3月26日	福岡県久留米市	患者と家族、医療者	不明	「天疱瘡・類天疱瘡とは何か」「新しい治療法について」と題して、天疱瘡の病態や治療に関する講演を行った
表皮水疱症友の会九州支部交流セミナー2011	平成23年10月30日	福岡市	患者と家族、医療者	不明	「表皮水疱症の新しい分類と診断方法」「表皮水疱症に関する調査研究班の取り組み」と題して講演を行った。
平成23年度第4回患者・家族の集い	平成23年11月6日	岡山市	天疱瘡患者と家族	不明	「天疱瘡を治しましょう」と題した講演と、患者・家族に対する医療相談を行った。
第2回天疱瘡・類天疱瘡友の会交流会	平成24年3月17日	福岡県久留米市	患者と家族、医療者	不明	「天疱瘡・類天疱瘡の診断について」「天疱瘡・類天疱瘡の治療について」と題して講演を行った。
大分乾癬友の会	平成24年4月22日	福岡市	患者と家族、医療者	不明	乾癬の最新の知見について講演を行った。
平成24年度横須賀市保健所主催「表皮水疱症・天疱瘡講演会」	平成24年4月29日	神奈川県横須賀市	患者と家族、支援者、医療者	不明	「表皮水疱症と天疱瘡の最新情報および病気との付き合い方について」と題して講演を行った。
魚鱗癬の会2012交流会	平成24年6月16日	福岡県宗像市	患者と家族、医療者	不明	患者・家族に対する医療相談を行った。
ふくおか乾癬友の会	平成24年10月21日	福岡市	患者と家族、医療者	不明	乾癬の最新の知見について講演を行った。
平成24年度第4回患者・家族の集い	平成24年11月3日	岡山市	膿疱性乾癬患者と家族、医療者	不明	「膿疱性乾癬の新しい治療法」と題した講演と、患者・家族に対する医療相談を行った。
第3回天疱瘡・類天疱瘡友の会交流会	平成25年3月24日	福岡市	患者と家族、医療者	不明	「天疱瘡・類天疱瘡とうまくつきあうための方法」と題して講演を行った。
平成26年度第4回患者・家族の集い	平成25年11月17日	岡山市	天疱瘡・膿疱性乾癬・表皮水疱症患者と家族、医療者	不明	「これからの難病克服事業」と題した講演と、患者・家族に対する医療相談を行った。

(資料)

稀少難治性皮膚疾患疫学調査
レジストリ

稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討 他

研究分担者：黒沢美智子

研究課題

1. 稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討
 - (1) 臨床調査個人票データを用いた予後の検討方法。
 - (2) 予防要因を明らかにするための症例対照研究計画
2. 臨床調査個人票データで臨床疫学像把握と経年変化の確認
3. H22年実施の先天性魚鱗癬様紅皮症全国調査二次調査結果を分析する。

目的

1. 稀少難治性皮膚疾患の予後(悪化リスク、再発リスク)を明らかにするための方法論を検討。発症要因を明らかにするための研究計画を立てる。
2. 臨床調査個人票データで3疾患の臨床疫学像を明らかにする。
3. 先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床像を明らかにする。

方法

1. 臨床調査個人票の累積データを用いて予後(再発、悪化要因)の分析を試行する。症例対照研究計画のための文献レビューを行う。
2. 3疾患の受給者の臨床疫学像と経年変化を確認する。

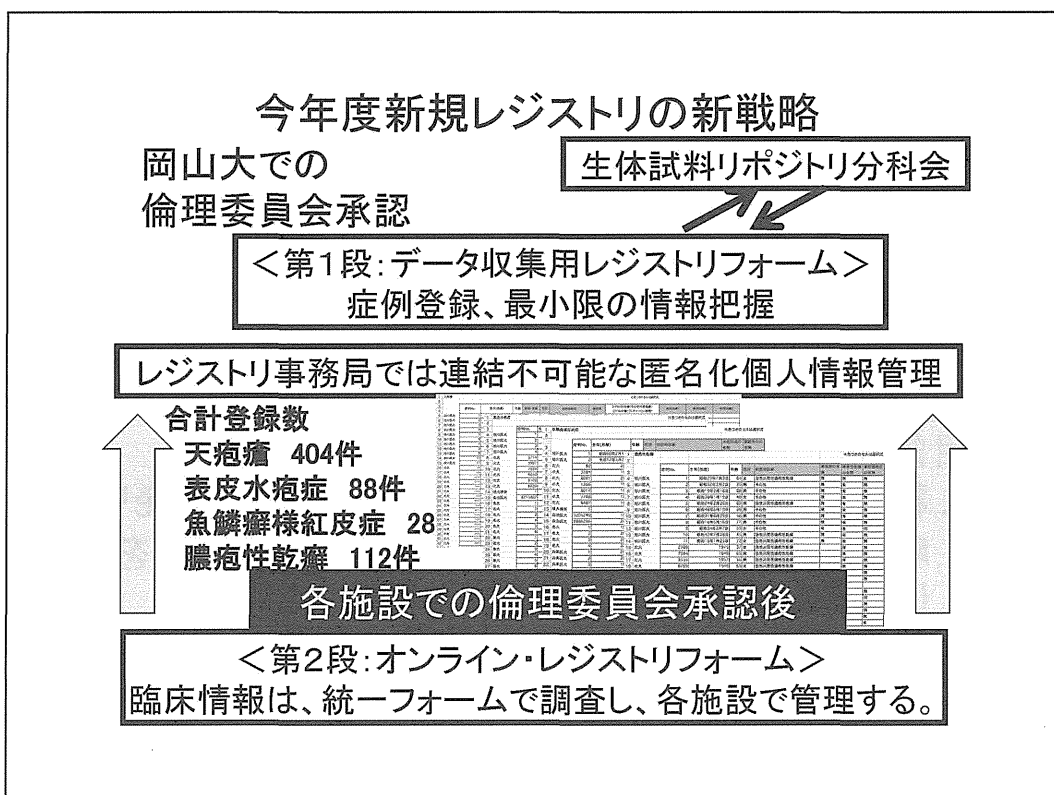
結果・考察

1. 臨床調査個人票で膿疱性乾癬の再発リスクの分析を試行した。文献レビューで膿疱性乾癬の発症、悪化、死亡リスクをまとめた。
2. 3疾患の受給者の性・年齢分布、発症年齢分布、病型、重症度、有症状、治療法、病型別の特徴、発症誘因等を確認した。
3. 先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床疫学像を明らかにした。

(研究分担者：黒沢美智子)

新規レジストリとコホート調査の現状と今後の予定、展望

研究分担者：秋山真志



研究課題

新規レジストリとコホート調査の現状と今後の予定、展望

目的

将来の治療を見据えた疫学研究として、実際の患者数を反映した登録症例数を確保する

方法

- ・全国患者をカバーする症例数登録を達成するため、データ収集用の簡易レジストリ・フォームを作成し、参加施設のデータを収集。
- ・旧レジストリに準じた詳細な情報バンク用のレジストリ・フォームは各施設での情報管理用に使用。

考察・結果

- ・簡易レジストリ・フォームにより集計した 2012年度までの登録件数
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
- ・今後、1年ごとに症例のオンライン登録および別紙様式による調査回収(限定された情報のみ)を行う。

課題

- ・これらの調査対象症例をどのような切り口で調査、分析していくか?
- ・今後のレジストリ拡大について検討が必要。

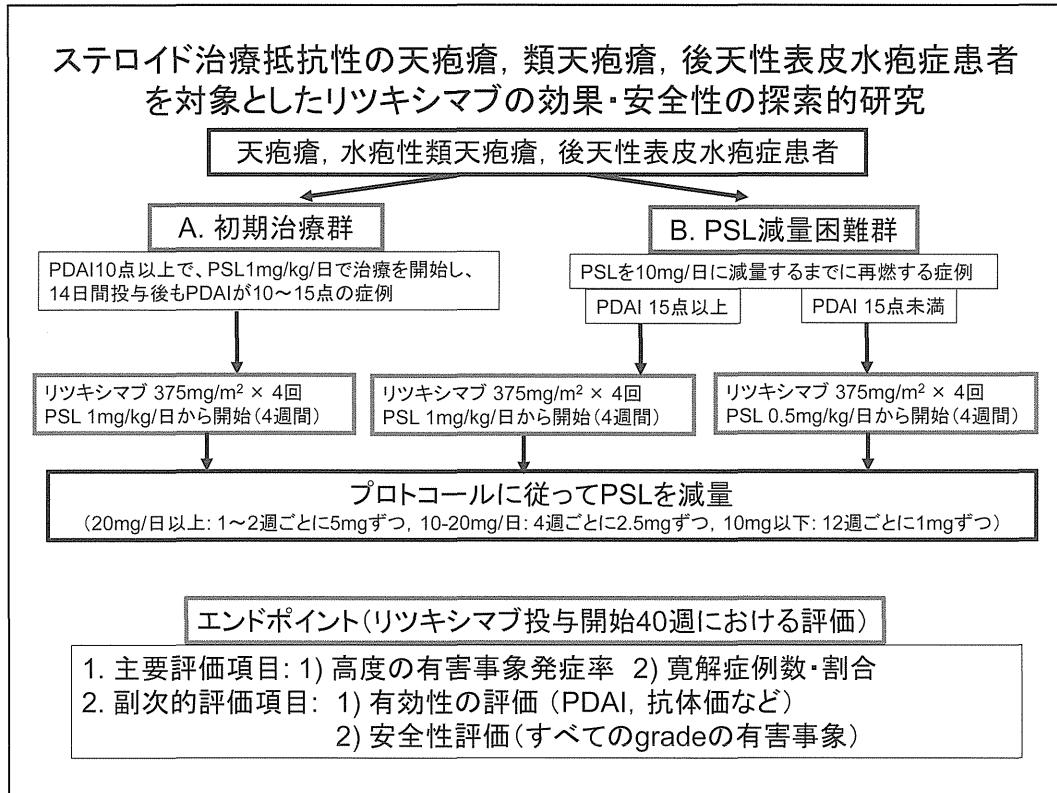
(研究分担者:秋山真志)

(資料)

天 疱 瘡

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リツキシマブの効果・安全性の探索的研究

研究分担者：天谷雅行



研究課題

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リツキシマブの効果・安全性の探索的研究

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の有効性・安全性を評価する。

方法

天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症患者で、フローチャートに示すA.初期治療群またはB.PSL減量困難群のいずれかの条件を満たす症例を対象とし、リツキシマブ375mg/m²を週1回で合計4回投与する。併用するPSLの量および減量のスケジュールは決められており、リツキシマブ投与開始から40週経過時における、高度の有害事象発症率および寛解率を評価する。

結果・考察・課題

現在研究開始段階であり、結果は後日報告する。

(研究分担者:天谷雅行)

天疱瘡抗原反応性T細胞の生体内動態の解明

研究分担者：天谷雅行

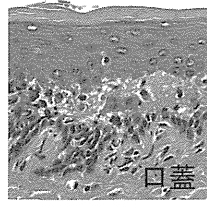


図1 PNPの病理を再現

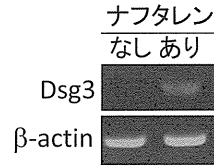


図2 異所性Dsg3の発現(肺)

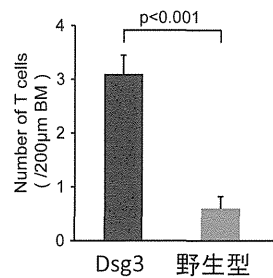


図3 Dsg3特異的T細胞が扁平上皮化生肺に選択的に浸潤

研究課題

天疱瘡抗原反応性T細胞の生体内動態の解明

目的

病因的T細胞の生体内挙動を解明することにより、天疱瘡の病態解明を目指す。

方法

Dsg3特異的T細胞受容体Tgマウスを作成し、T細胞の病原性を検討した。さらに肺扁平上皮化生におけるDsg3の発現および病因的T細胞浸潤の程度を評価した。

結果・考察

Dsg3特異的T細胞はinterface dermatitisと棘融解の両者を誘導し、腫瘍随伴性天疱瘡の病理学的変化を再現した(図1)。さらにナフタレンで誘導した肺扁平上皮化生にDsg3が異所性に発現し(図2)、病因的T細胞が選択的に浸潤した(図3)。以上より、肺の異所性Dsg3発現が腫瘍随伴性天疱瘡の肺病変合併の原因となりうることを示した。

課題

今回確立したモデルを用いて、肺合併症に対する治療法の検討を行う。

(研究分担者：天谷雅行)

天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点

研究分担者：橋本 隆

抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫性水疱症の分類と抗原

疾患名	主要免疫グロブリンサブクラス	自己抗原
天疱瘡群		
尋常性天疱瘡 (PV)		
粘膜優位型	IgG	Dsg3
粘膜皮膚型	IgG	Dsg1+Dsg3*
落葉状天疱瘡 (PF) (紅斑性天疱瘡含む)	IgG	Dsg1
増殖性天疱瘡	IgG	Dsg3, Dsg1, Dsc1-3
疱疹状天疱瘡	IgG	Dsg1 (Dsg3), Dsc1-3
薬剤誘発性天疱瘡	IgG	Dsg1 (Dsg3)
腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	Dsg3, Dsg1, エンボブラキン, ペリブラキン, デスマブラキン, BP230, A2ML1, Dsc1-3
抗-Dsc天疱瘡	IgG, IgA	Dsc1-3
IgA天疱瘡		
SPD型	IgA	Dsc1
IEN型	IgA	不明

A2ML1: alpha-2-macroglobulin-like-1, Dsg: desmoglein, Dsc: Desmocollin, SPD: subcorneal pustular dermatosis, IEN: intraepidermal neutrophilic dermatosis

*粘膜皮膚型では通常、抗Dsg1、抗Dsg3抗体の両者が検出される

研究課題

天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点

目的

天疱瘡群の疾患をすべて診断するシステムの構築と診断拠点の構築

方法

すべての天疱瘡群疾患のすべての自己抗原を同定し、そのcDNAを単離する。そのcDNAを用いて作成したリコンビナント蛋白を用いて、それぞれの抗原を検出する免疫プロット法およびELISA法を開発する。

結果・考察

- (1)有核細胞発現デスマコリン1-3 リコンビナント蛋白を用いたELISAの開発。増殖性・疱疹状・腫瘍随伴性天疱瘡の患者に高頻度に検出した。
- (2)3種の異なる部位を含むBP230のリコンビナント蛋白を用いた免疫プロット法を開発。BP230型水疱性類天疱瘡の臨床と抗原解析を施行し、ユニークなエピトープパターンを示すことを確認した。
- (3) Dsg1/Dsg2スワッピング組み換え蛋白を用いて抗体のエピトープ解析の応用。Dsg3抗体陰性かつDsg1抗体陽性の口腔内病変を生じる天疱瘡患者について、Dsg1抗体認識エピトープ部位がDsg1細胞外ドメインのC末端側に存在することを示した。
- (4)腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)について、様々な免疫プロット法 (IB) を用いて抗A2ML1抗体を高頻度に検出し、その病原性がある可能性を示唆した。さらにPNPの臨床及び血清学的抗原抗体について検討した。

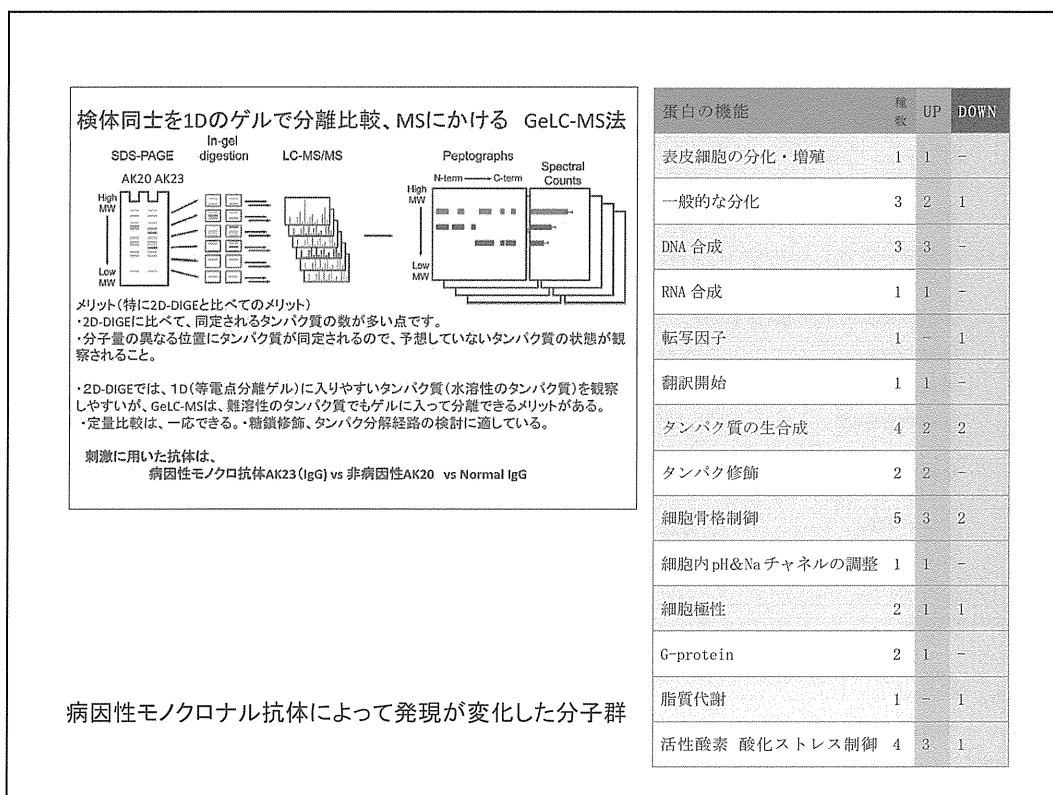
課題

今後、すべての自己抗原のELISA法を確立し、それらを用いたすべての天疱瘡群疾患の診断システムを構築する。それにより、全国の診断不明な天疱瘡群疾患の診断を行う診断拠点を構築する。

(研究分担者：橋本 隆)

天疱瘡の病因抗体によるシグナル経路の解析

研究分担者：青山裕美



研究課題

天疱瘡の病因抗体によるシグナル経路の解析

目的

病因シグナルをさらに解析する

方法

培養表皮細胞を病理性モノクロー抗体(mAb)AK23と非病理性 mAbAK20で刺激後可溶化し、1Dゲルで分離後分子量ごとにゲルを切り出し、消化後LC-MS/MSでプロテオーム解析を施行。Western blottingや免疫染色法等を用いて解析。

結果・考察

表に示すような様々な機能の分子が増加減少していた。

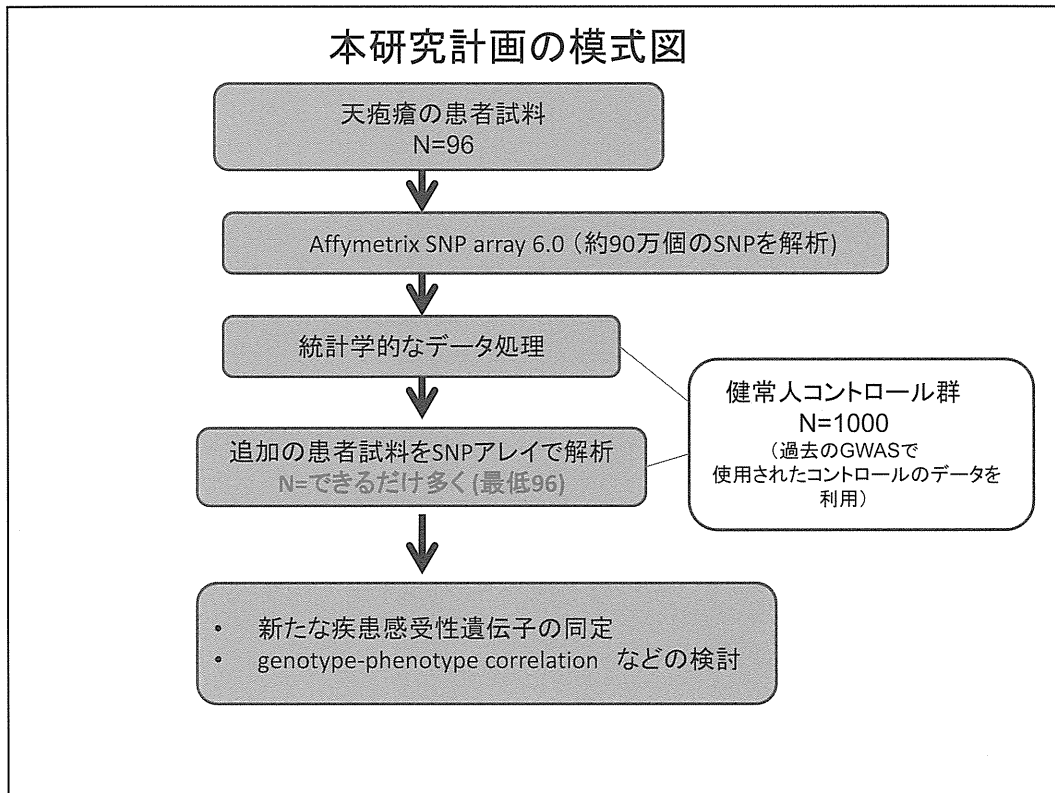
課題

標的分子をKOもしくは過剰発現させ棘融解を促進もしくは抑制する病因直結シグナル伝達経路を模索する必要がある。

(研究分担者：青山裕美)

天疱瘡における遺伝的背景の検索

研究協力者：下村 裕



研究課題

天疱瘡における遺伝的背景の検索

目的

天疱瘡の発症に関与する遺伝的背景を、ゲノムワイド関連解析(GWAS)で明らかにすることを目的とする。

方法

天疱瘡患者のゲノムDNAを用いてゲノムワイドSNPアレイを行い、過去にSNPアレイを施行して得られた健常人コントロール群のデータを用いて統計学的に解析し、本症の新たな疾患感受性遺伝子を同定する。

課題

現在までに計96名分の患者試料をSNPアレイに乗せる段階まで終了したが、解析で良好な結果を得るためには、より多くの患者試料が必要である。

(研究協力者： 下村 裕)

(資料)

膿疱性乾癬

膿疱性乾癬の病態 ビタミンD3産生・代謝酵素の皮膚特異的強発現の影響

研究分担者：照井 正

研究課題

膿疱性乾癬の病態 ビタミンD3産生・代謝酵素の皮膚特異的強発現の影響

背景

- ・活性型ビタミンD3はケラチノサイトの分化の正常化により尋常性乾癬に有効である。膿疱性乾癬でも有効性が認めれるが、逆に皮疹が誘導される場合もある。
- ・カルシウム濃度は生体内で活性化酵素により濃度が厳格に管理されている。膿疱性乾癬では血中カルシウム濃度が低下することがある。
- ・ビタミンD3とカルシウム濃度は膿疱性乾癬の病態に深く関わるが、いまだ不明な点が多い。代謝酵素ノックアウトマウスは全身に症状が出現するため、皮膚特異的な作用は判別しにくい。

目的

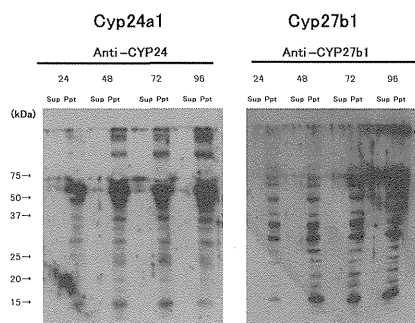
本研究の目的は表皮細胞に表皮におけるVD3産生・代謝調節機構が皮膚の増殖や分化に及ぼす影響を解析し、それを通して乾癬の病態や活性型VD3外用剤の治療効果発現機序を明らかにする。

方法

マウスビタミンD3産生酵素であるCyp27B1と不活化酵素であるCyp24A1の発現プラスミドを作製、表皮特異的にさせるため、表皮特異的プロモーターを連結したコンストラクトを作製、表皮細胞に遺伝子導入する。

結果

Cyp27B1と不活化酵素であるCyp24A1の発現プラスミドを作製した。右図のごとくWBでの発現が確認された。このプラスミドをさらにトランスグルタミナーゼプロモーターと連結したコンストラクトを作製した。このコンストラクトをマウスSCCⅦ細胞やマウス角化前駆細胞に遺伝子導入したが、タンパクの発現を確認できなかった。



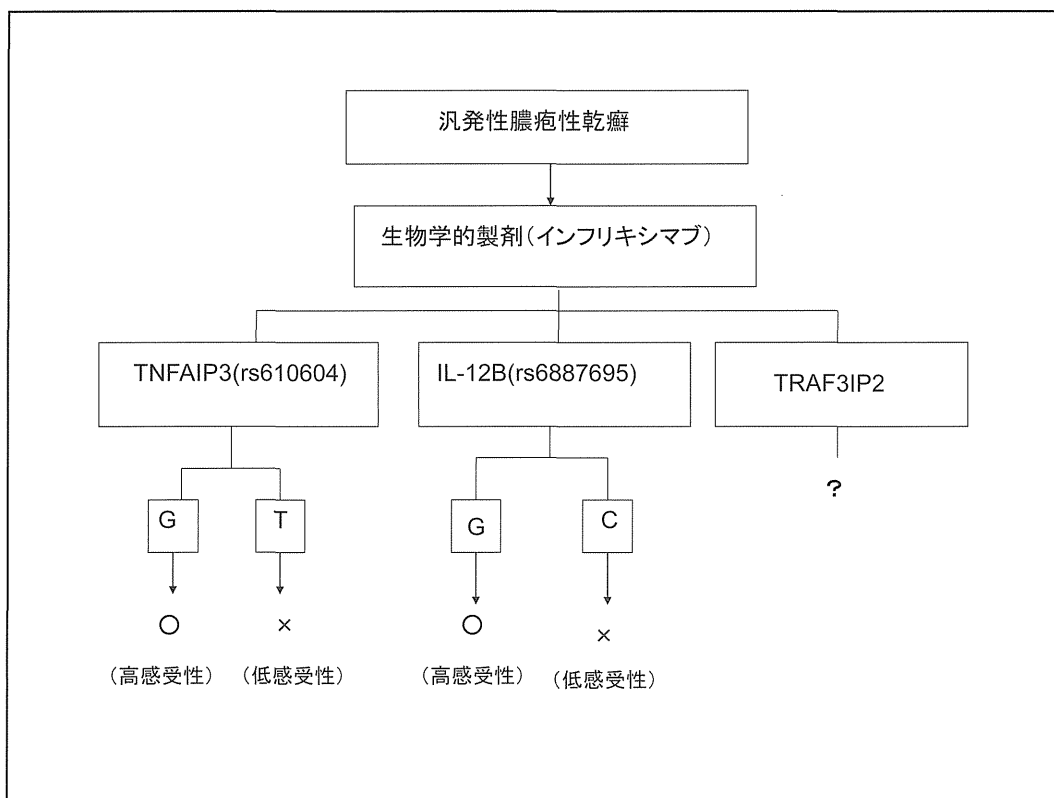
課題

遺伝子導入の条件を再検討する。新規のコンストラクトの作製も考慮する。

(研究分担者：照井 正)

生物学的製剤を活用した汎発性膿疱性乾癬治療の最適化

研究分担者：武藤正彦



研究課題

生物学的製剤を活用した汎発性膿疱性乾癬治療の最適化

目的

医療資源の効果的運用を図るため、汎発性膿疱性乾癬に対する生物学的製剤使用の最適化を探る。

方法

DNAを利用した網羅的ゲノム解析と臨床症状を指標とする。

結果・考察

本症の発症にはIL-36RN遺伝子変異が寄与するが、生物学的製剤に対する薬剤感受性にはむしろIL-12B(rs6887695>rs3212227)およびTNFAIP3(rs610604)の遺伝子多型が寄与している。

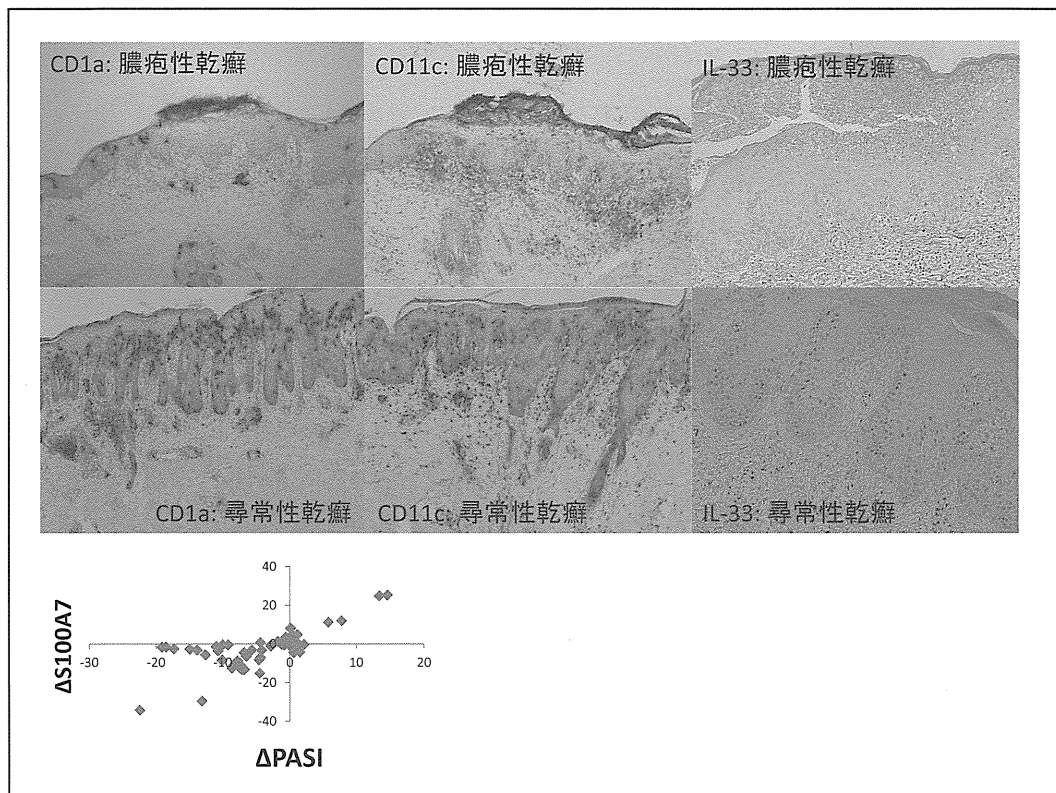
課題

今回の結果を検証するために、今後症例の蓄積を要する。

(研究分担者: 武藤 正彦)

汎発性膿疱性乾癬と局面型尋常性乾癬における表皮細胞のIL-33発現、およびCD11c陽性樹状細胞の分布に関する検討

研究分担者：小宮根真弓



- ・ 膿疱性乾癬では、CD1a陽性・ランゲリン陽性表皮内ランゲルハンス細胞は膿疱直下では減少ないし消失していた。
- ・ 尋常性乾癬ではCD11c陽性樹状細胞は真皮上層から表皮基底部に分布したが、膿疱性乾癬では特に膿疱直下でCD11c陽性細胞が表皮内に多数浸潤していた。
- ・ 同一患者の治療開始前と開始後少なくとも4点のタイムポイントで採血したところ、血清中S100A7はPASIスコアの推移とよく相関した。
- ・ 同時に測定した可溶性TNFα 受容体、IL-6、VEGF、IL-22については、過去に治療前後のPASIスコアとの相関が報告されているにもかかわらず、今回の検討ではPASIとの相関は認めなかった。

・ 膿疱性乾癬における膿疱の形成に、CD1a陽性ランゲルハンス細胞の表皮内からの消失とCD11c陽性樹状細胞の表皮内浸潤が関与している可能性がある。CD11c陽性樹状細胞はさらに膿疱内にも多数認められた。

・ PASIスコアは皮疹の重症度を表す指標であり、主に表皮細胞が産生するS100A7が最もPASIとの相関が高かったことは、理にかなっており、乾癬の皮疹重症度を示す指標として主に表皮細胞が産生する炎症分子が可能性が高いと考えた。

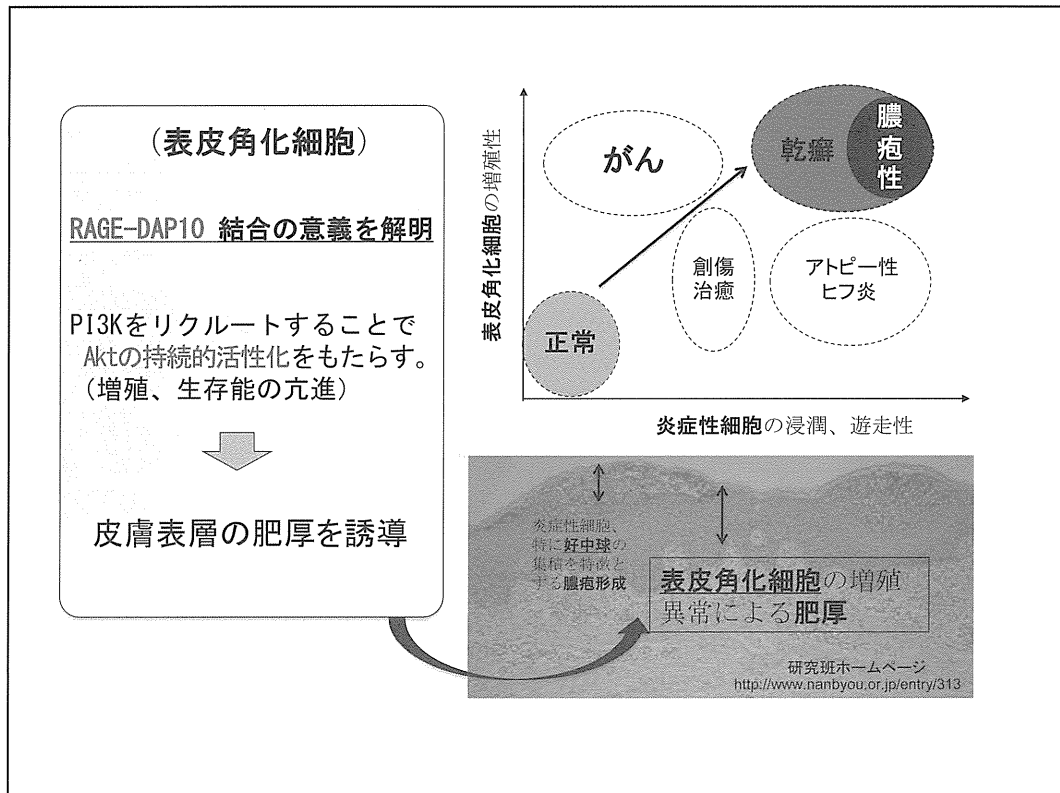
課題

今後、膿疱性乾癬の膿疱形成における樹状細胞の役割についてさらに検討し、皮疹重症度のよりよい血清中マーカーについて検討したいと考えている。

(研究分担者:小宮根真弓)

膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて

研究分担者：阪口政清



研究課題

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 -

目的

膿疱性乾癬病態におけるS100A8/A9タンパク質-RAGEシグナルの役割を見出す。

方法

S100A8/A9タンパク質によるRAGE作動機構を解明するため、多様な分子生物学的手法(遺伝子強制発現、遺伝子発現抑制、タンパク質相互作用解析、タンパク質および mRNA 発現解析、等)を用いた。

結果

乾癬病変の表皮角化細胞では、IL-22によるDAP10の発現上昇が生じていた。その結果、RAGEとDAP10の結合が優位となり、高濃度S100A8/A9刺激によるアポトーシス誘導を克服し、増殖が活発となっていた。これが、乾癬病変における皮膚表皮層の肥厚現象をもたらすものと考えられた。

課題

乾癬対策において、RAGEの効率的且つ特異的制御法を探索する必要がある。

(研究分担者：阪口政清)