

ゲノムワイドな遺伝的相関解析により絞り込まれた乾癬感受性候補遺伝子

研究協力者：小澤 明

ゲノムワイドな遺伝的相関解析により絞り込まれた乾癬感受性候補遺伝子

- ① *SEEK1* 遺伝子 (第6染色体-HLA class I)
2007年度班会議報告 (Oka et al. Hum Mol Genet. 1999; 8: 2165-70.)
- ② *BTNL2* 遺伝子 (第6染色体-HLA class II)
2007年度班会議報告 (Mabuchi et al. Tokai J Exp Clin Med. 2007; 32: 6-13.)
- ③ *CADM2* 遺伝子 (第3染色体)
2009年度班会議報告 (Hiruma et al. Biochem Biophys Res Commun. 2011; 412: 626-32.)
- ④ *GPCR* 遺伝子 (第6染色体)
2008, 2010年度班会議報告

日本人乾癬患者においても*IL12B*遺伝子の感受性アリルは有意に頻度が高い

Allele frequency		Patient		Normal		Fisher's Exact test	
Instance	SNP Allele	Number	Frequency	Number	Frequency	OR	95%CI
rs3212227	A	616	0.557	536	0.483	1.346	1.14 - 1.59
rs6887695	G	740	0.663	670	0.598	1.322	1.11 - 1.57

Allele frequency		Patient		Normal		Fisher's Exact test	
Instance	SNP Allele	Number	Frequency	Number	Frequency	OR	95%CI
rs3212227	A	2463	0.852	2170	0.785	1.572	1.37 - 1.80
rs6887695	G	2174	0.752	1880	0.680	1.424	1.27 - 1.60

GPCR遺伝子近傍のマイクロサテライトと乾癬との関連

GPCR遺伝子の疾患への寄与率

遺伝子	人種	頻度		OR (CI)	P値	寄与率
		患者群	対照群			
<i>GPCR</i>	日本人	0.133	0.041	3.58 (2.59-4.94)	1.84E-11	3.20%
	韓国人	0.121	0.008	16.20 (7.68-34.0)	2.68E-11	14.40%
<i>HLA-C</i>	日本人	0.046	0.005	8.89 (4.38-18.0)	1.87E-10	5.41%

乾癬感受性遺伝子を同定することを目的とし、解析を進めている。平成23～25年度は、下記を検討した。

他人種における乾癬疾患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) われわれがゲノムワイドな遺伝的相関解析で絞り込んだ乾癬疾患候補遺伝子に関する他人種での解析と比較

その結果、

- (1) *IL12B*遺伝子は日本人でも相関が認められたが、*IL23R*遺伝子、*LCE1*遺伝子は日本人では相関が認められなかった。
- (2) 日本人での相関が認められた*GPCR*遺伝子は、韓国人でも相関が認められ、相関の強さ、発症への寄与率ともに、より大きかった。さらに、リスクハプロタイプ上にアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を見いだした。*GPCR*遺伝子は乾癬感受性遺伝子の有力な候補であり、遺伝子の機能解析を進めていく。

(研究協力者:小澤 明)

乾癬の病態におけるIL-23/Th17経路の役割

研究協力者：佐野栄紀

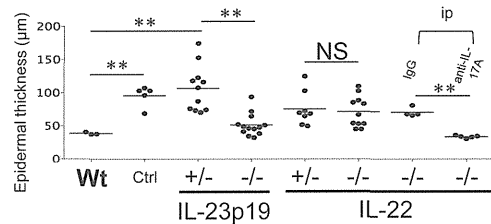
乾癬患者のTh17細胞サイトカインとアディポカインの関連

Table 2 Pearson correlation analysis of Th-17 related cytokines with adipokines in patients with psoriasis.

	IL-6	IL-22	TNF- α
IL-6	-	-	-
IL-22	0.18	-	-
TNF- α	-0.08	-0.05	-
Chemerin	0.11	-0.21	0.04
Leptin	0.32	-0.23	0.01
Adiponectin	0.01	0.60*	-0.06
HMW-adiponectin	-0.02	0.14	-0.28
RBP-4	-0.45*	-0.17	-0.03
Resistin	0.08	-0.00	0.45*

Nakajima H, et al. Clin Exp Dermatol, 2013; 38, 66-70.

乾癬モデルマウス皮膚形成へのIL-23, IL-22の関与をそれぞれのKOマウスを用いて解析



Takaishi M, et al. J Dermatol Sci, 2013, in press

研究課題

乾癬の病態におけるIL-23/Th17経路の役割

目的

- ・乾癬患者血清のTh17関連サイトカインおよびアディポカインの測定、および統計的解析
- ・乾癬モデルマウスにおけるIL-23/Th17経路をサイトカインノックアウトマウスを用いて検討

方法

- ・乾癬患者(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬を含む)の血清をELISA法によりTh17関連サイトカイン、アディポカイン量を測定した
- ・乾癬モデルマウス(K5.Stat3C)の乾癬様病変形成にIL-23, IL-22が関与するか、それぞれのKOマウスを用いて検討した

結果

- ・乾癬患者血清には正常対照とくらべIL-22, TNFが高値であり、レプチン、レジスチンの高値、アディポネクチン低値が認められた。またレジスチンとTNFが正の相関を示した。
- ・乾癬モデルマウス皮膚形成において、IL-23は必須であるがIL-22は必ずしも必須ではなく、他のIL-20 family cytokinesによる代償が働く可能性を示した

考察

乾癬の発症に重要なIL-23/Th17経路、あるいはアディポカインの関与と相関が確認された。乾癬とメタボリックシンドロームの関与、IL-23, IL-22の役割などを実験動物で示した。

(研究協力者：佐野栄紀)

膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着除去療法

研究協力者：金蔵拓郎

研究課題

膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着除去療法

平成23～24年度

- 今回検討したテーマ：
膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着除去療法の効果
- 研究の目的：
顆粒球吸着除去療法の臨床応用
- 研究の背景 これまでに何がわかったか：臨床的有用性が確認された。
- 手法：多施設共同試験
- 結果：有効性、安全性共に確認され、膿疱性乾癬に対する保険適応が承認された。
- 本年度と来年度の研究計画：作用機序の検討。
臨床的有用度の判定基準の作成。
- 期待される成果および残される課題：皮膚疾患に対する適応の拡大

平成24～25年度

- 今回検討したテーマ：
膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着除去療法の市販後使用実績
- 研究の目的：
顆粒球吸着除去療法の臨床応用の確立
- 研究の背景 これまでに何がわかったか：
顆粒球吸着除去療法の膿疱性乾癬に対する保険適応が承認された。
- 手法：契約施設による全数調査
- 結果：保険承認前の多施設共同試験と同等の有効性と安全性が確認された。
- 期待される成果および残される課題：
膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインへの収載。
小児・妊婦に対する安全性の確立。

（研究協力者：金蔵拓郎）

(資料)

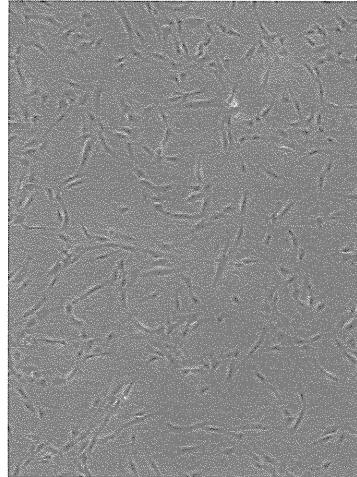
表皮水疱症

表皮水疱症患者に対する間葉系幹細胞移植臨床研究

研究分担者：玉井克人

表皮水疱症患者に対する間葉系幹細胞移植臨床研究

Cell processing isolatorを利用した骨髓血由来間葉系幹細胞培養

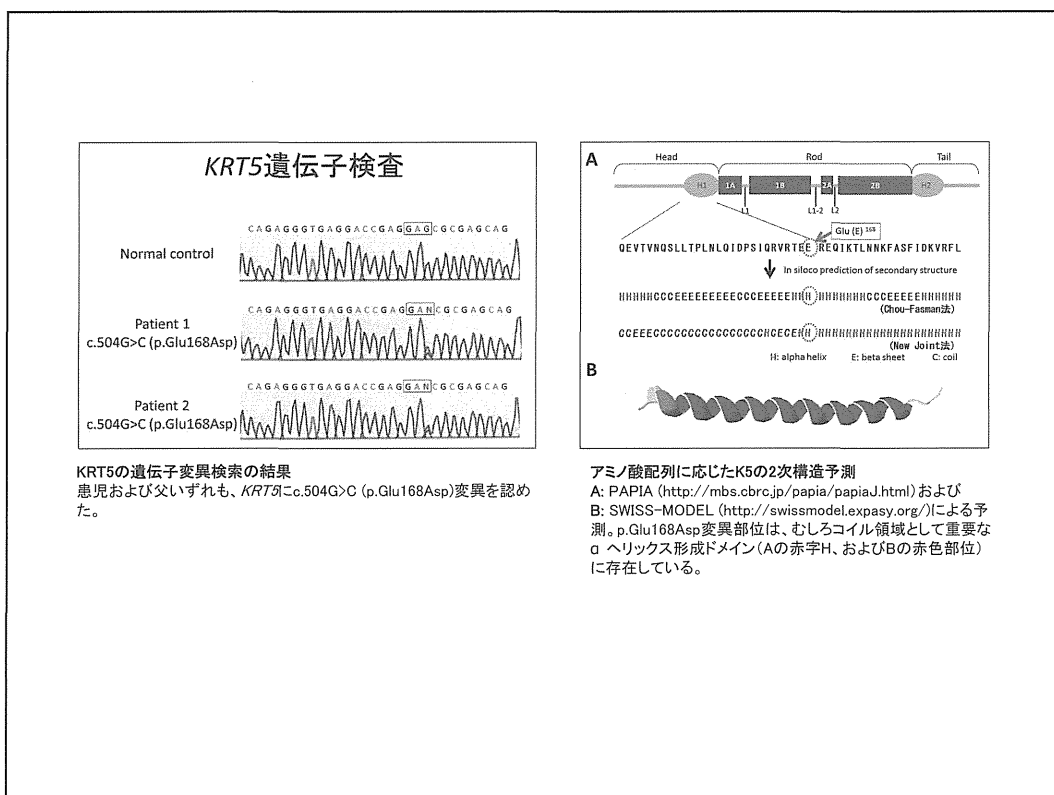


1か所あたり 0.5×10^6 個の間葉系幹細胞を2cm間隔で移植



ケラチン5のヘッド領域およびコイル1A領域境界部にアミノ酸置換を生じた単純型表皮水疱症の解析

研究分担者：清水 宏、研究協力者：西江 渉



研究課題

ケラチン5のヘッド領域およびコイル1A領域境界部にアミノ酸置換を生じた単純型表皮水疱症の解析

目的

ケラチン5に生じた遺伝子変異によって発症する単純型表皮水疱症について、アミノ酸置換が生じる部位と置換されるアミノ酸に着目し、遺伝子型～表現型の相関の有無について解析を行う。

方法

ケラチン5のヘッド領域は、従来軽症型の単純型表皮水疱症が発症すると報告されている。しかし、同領域での変異(p.Glu168Asp)を有する比較的重症な(Dowling-Meara型)の患者を経験した。本患者を用い、遺伝子型～表現型の相関の有無について解析を行った。

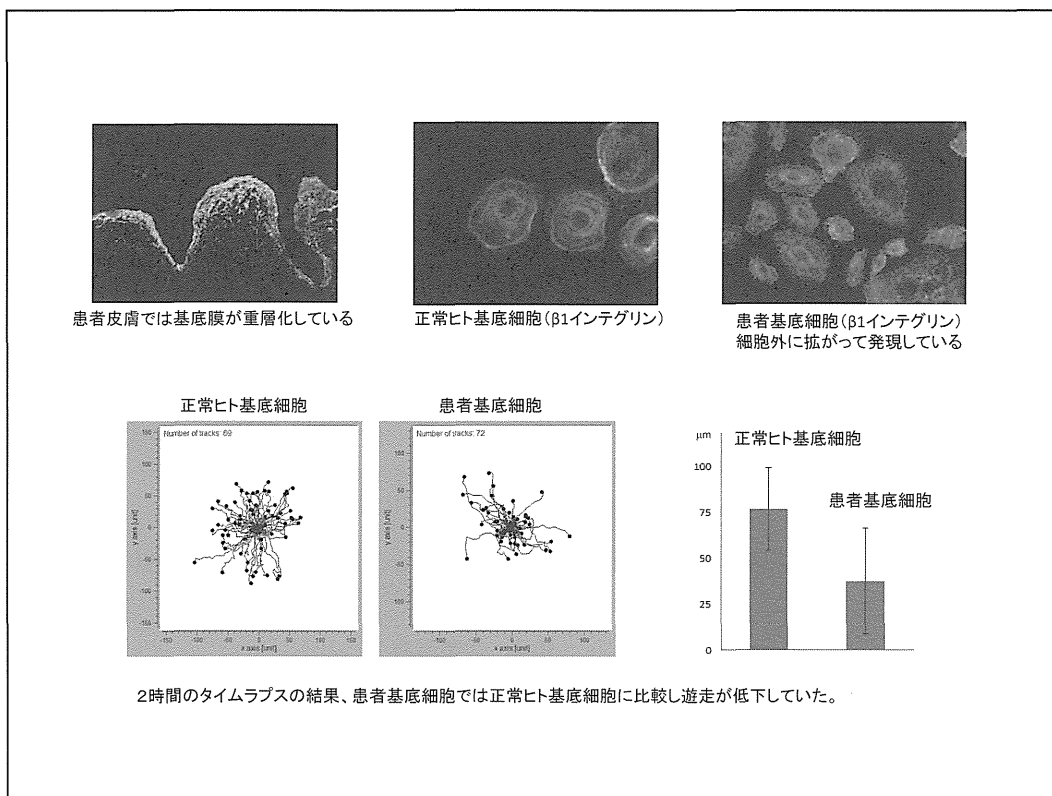
結果と考察

従来、本変異部位はヘッド領域に該当すると考えられていたが、本症例は最重症型であるDowling-Meara型を呈していた。そのため本症例における遺伝子型-表現型相関を解明する目的で、*In Silico*解析を行ったところ、本変異部位は、K5タンパクのでありコイル領域として重要なドメイン中に存在することが明らかとなった。

(研究分担者：清水 宏、研究協力者：西江 渉)

接合部型表皮水疱症における表皮基底膜重層化の発症機序解明

研究分担者：清水 宏、研究協力者：西江 渉



研究課題

接合部型表皮水疱症における表皮基底膜重層化の発症機序解明

目的

17型コラーゲン(COL17)の細胞外領域に1アミノ酸置換を有する接合部型表皮水疱症患者でみられる基底膜の重層化機序を解明する。

方法

COL17にR1303Q変異をホモで有する接合部型表皮水疱症患者由来表皮基底細胞を用い、各種基底膜タンパク発現を解析する。

結果と考察

COL17にR1303Q変異をホモで有する接合部型表皮水疱症患者由来表皮基底細胞では、β1インテグリンとCOL17が、細胞辺縁に一樣に細線維状にmigration trackとして発現しており、遊走能が低下していた。細胞外マトリックスタンパクを用いたウエスタンブロットにて、ラミニン332の発現が増強していることと、COL17のC末端部での切断が阻害されていることが明らかになった。

本研究によって、COL17の細胞外領域に1アミノ酸置換(R1303Q)が生じることでCOL17の細胞外切断および基底膜タンパクの細胞外マトリックスへの沈着に異常を来し、正常な遊走が出来なくなることが明らかになった。この結果が表皮基底膜の重層化と関連している可能性が考えられた。

(研究分担者：清水 宏、研究協力者：西江 渉)

先天性表皮水疱症に対する安全な造血幹細胞移植法の開発にむけて

研究分担者：小島勢二

【同種造血幹細胞移植の有効性に関する研究計画】

0. 1. 臨床試験課題

先天性表皮水疱症に対する安全な造血幹細胞移植法の開発にむけて
間葉系幹細胞による重症GVHD治療法

0. 2. 研究デザイン

臨床研究 介入研究

0. 3. 目的と評価項目

<目的>

重症GVHDに対して間葉系幹細胞輸注療法を行い、
その安全性と有効性を検討する。

<評価項目>

主要評価項目：造血幹細胞移植後の重症GVHDに対する治療効果

副次評価項目：生存率

0. 4. 対象患者

ステロイド不応性と診断された1歳以上30歳未満の症例。

研究課題

先天性表皮水疱症に対する安全な造血幹細胞移植法の開発にむけて
間葉系幹細胞による重症GVHD治療法

目的

先天性表皮水疱症に対して安全な同種造血幹細胞移植を行うことを目的として、重症GVHDに対する間葉系幹細胞輸注療法の安全性と有効性を検討する。

方法

名古屋大学医学部倫理委員会の承認のもと、ステロイドが無効であった重症GVHD3例に対して間葉系幹細胞輸注療法を行った。

結果・考察

1回あたり 1×10^6 /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。

課題

間葉系幹細胞輸注を組み合わせた同種造血幹細胞移植の患者リクルートを行い、国内初の表皮水疱症に対する同種造血幹細胞移植の実施を目指す。

(研究分担者：小島勢二)

表皮水疱症に対する再生医療の開発

研究協力者：白方裕司

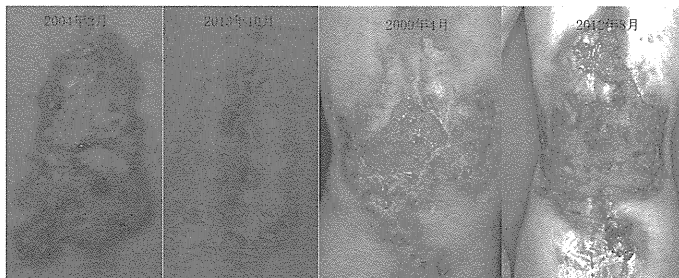
培養表皮シートを用いた表皮水疱症患者の治療：代表的症例

培養皮膚移植患者背景・病型・有効性

症例	年齢	開始年・施設・病型	効果	回数
#1	32歳女	1996-愛媛大学 (RDEB)	有効	1000枚以上
#2	20歳女	1998-愛媛大学 (RDEB)	有効	500枚使用
#3	26歳男	2001-愛媛大学 (RDEB)	有効	
#4	22歳女	2003-愛媛大学 (RDEB)	有効	
#5	26歳女	2002-京都大学 (RDEB)	有効	
#6	18歳男	1996-三重大学 (RDEB)	有効	頻回の換皮
#7	27歳女	1997-三重大学 (RDEB)	有効	
#8	26歳男	2003-愛媛大学 (RDEB)	数回のみ、効果不明	
#9	16歳男	2004-愛媛大学 (RDEB)	無効	
#10	4歳女	2005-愛媛大学 (RDEB)	無効	
#11	14歳男	2006-愛媛大学 (RDEB)	無効	
#12	20歳女	2007-愛媛大学 (RDEB)	無効	
#13	18歳女	2008-愛媛大学 (RDEB)	無効	

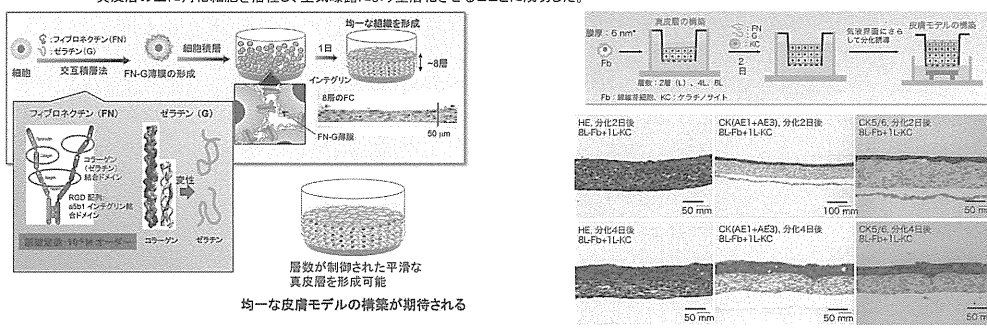
症例4：細胞増殖良好+臨床的に有効

症例14：細胞増殖ほどほど+臨床的に無効



細胞積層技術を用いた迅速三次元培養皮膚作製法の開発

フィブロネクチンとゼラチンを交互に積層することによりナノ薄膜を形成し、細胞接着を促進させることにより1日で真皮層を形成。真皮層の上に角化細胞を播種し、空気曝露により重層化させることに成功した。



研究課題

表皮水疱症に対する再生医療の開発

目的

細胞積層技術を用いた迅速三次元培養皮膚作製法を開発する。
培養皮膚移植の症例数を蓄積し効果の判定を行う。

方法

培養皮膚移植の有用性を表皮水疱症患者に臨床応用しその効果を確認する。フィブロネクチンとゼラチンを用いた細胞積層技術を用いることにより迅速な三次元培養皮膚の作製が可能かについて組織学的に検討する。

結果・考察

培養皮膚移植を行った栄養障害型表皮水疱症13例について解析を行い7例が有効、5例が無効、1例が判定不能であった。症状が比較的軽い症例で有効性が認められた。

細胞積層技術を用いることにより1日で真皮層の形成が可能で、その層の厚さもコントロール可能であった。その結果迅速な三次元培養皮膚の作製が可能であった。

課題

培養表皮シートの使用法の工夫により有効性の向上が期待されるため、今後は使用法の改善が望まれる。迅速三次元培養皮膚作製の安定性を高める必要がある。臨床応用可能なレベルのクオリティの確保が必要と思われる。

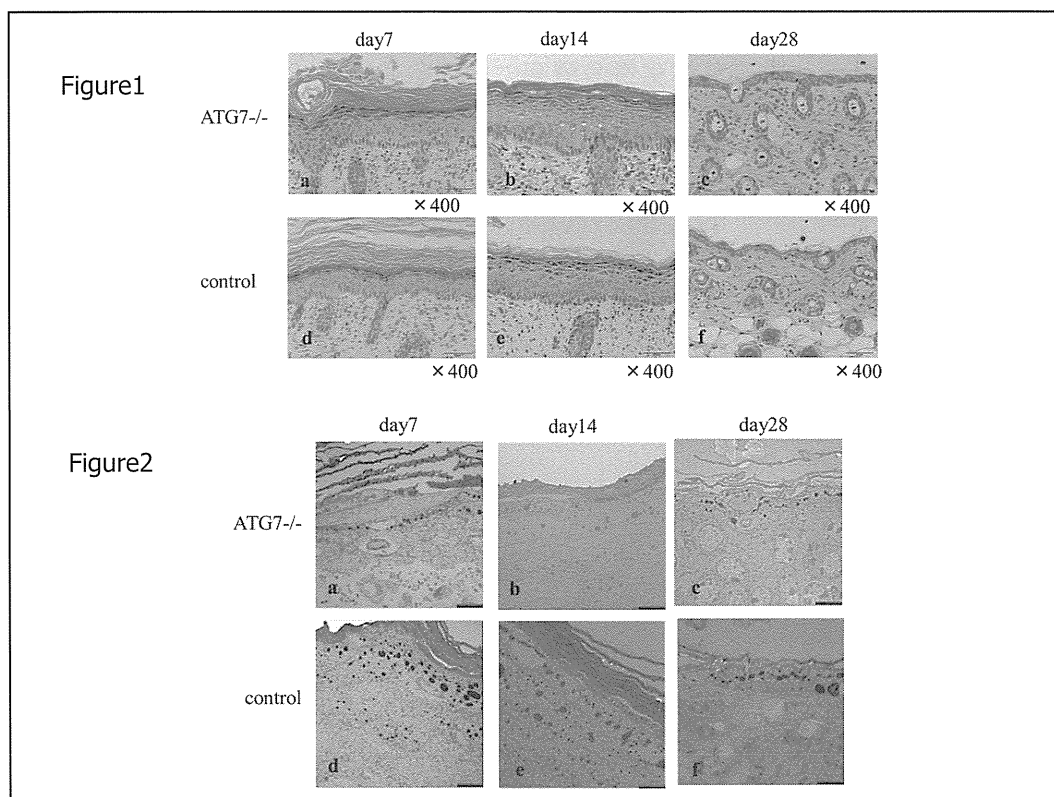
(研究協力者：白方裕司)

(資料)

先天性魚鱗癬様紅皮症

オートファジーの役割 皮膚分化への関与

研究分担者：池田志孝



研究課題

オートファジーの役割 皮膚分化への関与

目的

皮膚におけるオートファジーの機能を検討する。

方法

オートファジー欠損マウス (Atg7KOマウス) の皮膚を重症免疫不全マウスに移植し、その皮膚移植片を観察する。

結果

病理組織所見においては、Fig.1に示すとおり、Atg7KOマウスの移植片では、表皮肥厚と過角化がみられた。ロリクリン、フィラグリン、インボルクリンの免疫染色の結果、Atg7KOマウスの皮膚移植片では、すべての角化関連蛋白の発現の低下が見られた。特にフィラグリン染色における発現の低下が顕著であった。

電子顕微鏡所見においては、Fig.2に示すとおり、Atg7KOマウスの移植片では、ケラトヒアリン顆粒の数の減少と最大直径の低下が有意差をもって、観察された。

考察

上記の結果より、オートファジーは皮膚の分化に影響を与える1因子であることが示唆された。また皮膚におけるオートファジーが主に顆粒層で働くことが示唆された。

(研究分担者：池田志孝)

先天性魚鱗癬様紅皮症症例・家系における病因遺伝子変異検索

研究分担者：秋山真志

病因分子 (病因遺伝子)	常染色体劣性魚鱗癬における遺伝型・表現型相関		
	道化師様魚鱗癬	葉状魚鱗癬	先天性 魚鱗癬様紅皮症
ABCA12 (<i>ABCA12</i>)	Truncation / Deletion	Missense	Missense
transglutaminase 1 (<i>TGM1</i>)	■	Missense / Truncation Deletion / Insertion	Missense / Truncation Deletion / Insertion
lipoxygenase-3 (<i>ALOXE3</i>)	■	Missense / Truncation	Missense / Truncation
12R-lipoxygenase (<i>ALOX12B</i>)	■	Missense / Truncation	Missense / Truncation
NIPAL4 (ichthyin) (<i>NIPAL4, ichthyin</i>)	■	Missense / Truncation	Missense / Truncation
CYP4F22 (<i>FLJ39501</i>)	■	Missense / Truncation	■
PNPLA1 (<i>PNPLA1</i>)	■	Missense / Truncation	■
Ceramide synthase 3 (<i>CERS3</i>)	■	Missense / Truncation	■

研究課題

先天性魚鱗癬様紅皮症症例・家系における病因遺伝子変異検索

目的

先天性魚鱗癬様紅皮症における病因遺伝子変異の同定と
遺伝型・表現型相関の解析

結果・考察

先天性魚鱗癬様紅皮症7家系において病因遺伝子変異を検索した。
その結果、病因遺伝子がABCA12、4家系、TGM1、2家系、
CYP4F22、1家系であった。病因遺伝子の種類、遺伝子変異の
部位・性質と先天性魚鱗癬様紅皮症表現型の相関が示唆された。

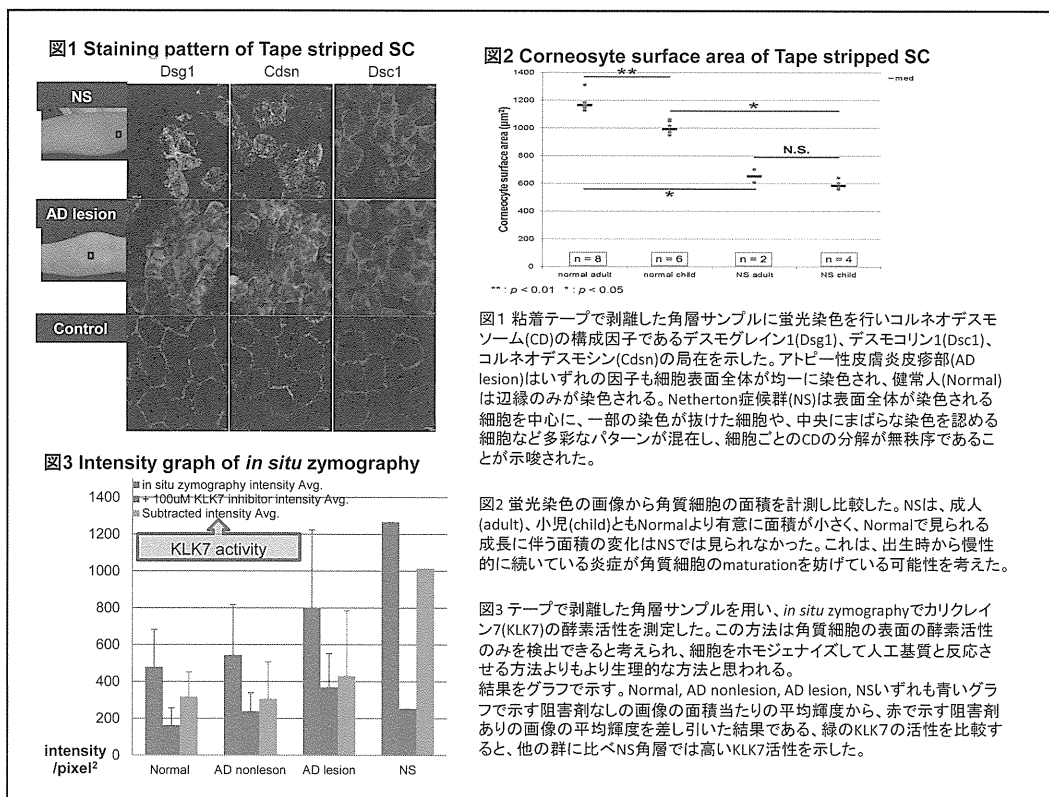
課題

さらに、詳細な遺伝型・表現型相関を解明するためには、
先天性魚鱗癬様紅皮症のさらなる症例の集積が必要である。

(研究分担者：秋山真志)

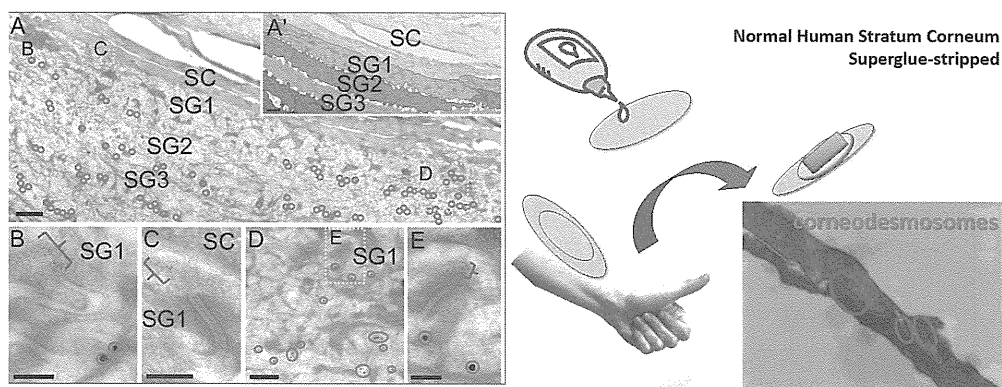
粘着テープ剥離角層サンプルを用いた非侵襲的かつ継続的な角質細胞解析の試み

研究分担者：山本明美



研究課題

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



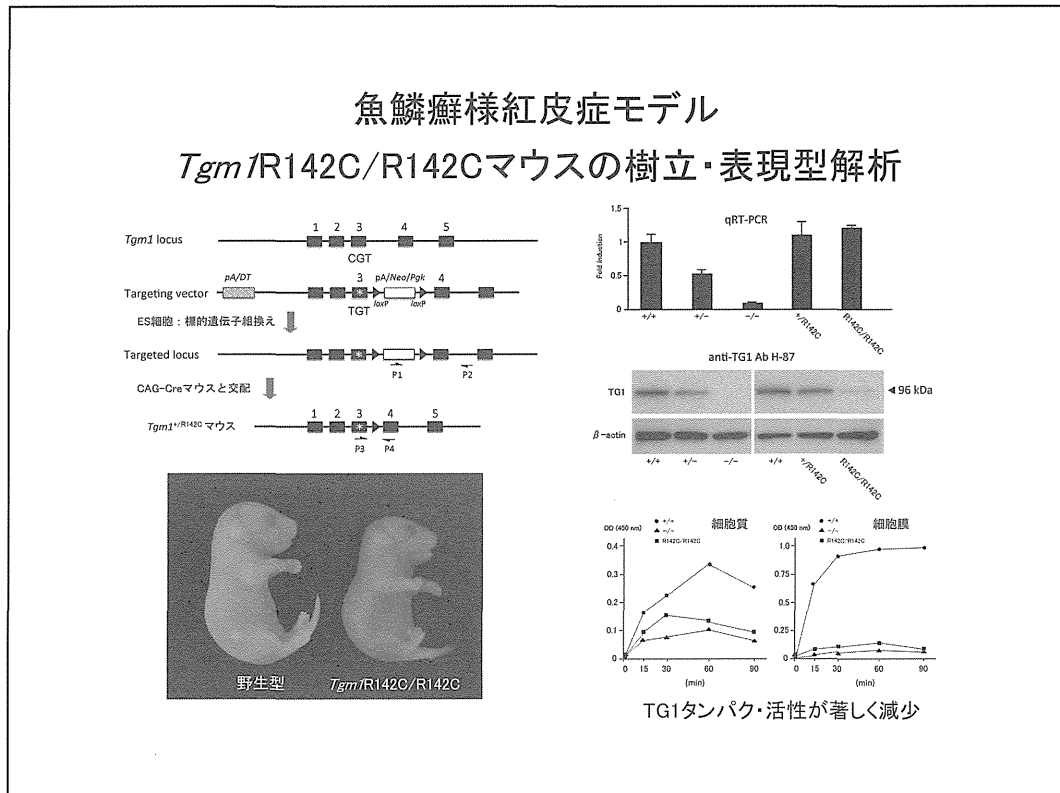
- 真皮内に注入したトレーサーの浸透範囲を電顕レベルで可視化することができた。
- 同時に免疫電顕法を施行できることを確認した

- 角層間の接着構造はコルネオデスモソームであり、これは最表層においても細胞の周辺部分で保持されていることを確認した。

(研究分担者：山本明美)

魚鱗癬様紅皮症モデル動物の作成

研究協力者：山西清文



研究課題

魚鱗癬様紅皮症モデル動物の作成

目的

魚鱗癬様紅皮症の病態解明、変異修復法開発への応用

方法

ES細胞における標的遺伝子組換えとCre-loxシステムを用いてトランスグルタミナーゼ1(TG1)に点突然変異R142Cを持つマウス系統(*Tgm1*R142C/R142C)を樹立し、表現型を解析

結果・考察

このマウスでは、TG1 mRNAは正常レベルであるが、TG1タンパク、酵素活性が著しく低下、表現型はTG1欠損マウスに類似、変異によるTG1タンパクの不安定性が病態に関与

課題

*Tgm1*R142C/R142Cを利用した、魚鱗癬様紅皮症に対する変異修復法開発
(研究協力者：山西清文)

水疱型・非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子変異と表現型の相関を利用した効果的な治療法についての検討

研究分担者：池田志孝、研究協力者：須賀 康

研究課題

水疱型・非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の遺伝子変異と表現型の相関を利用した効果的な治療法についての検討。

目的

新規症例の集積と病態解析・治療法の検討。

背景

先天性魚鱗癬様紅皮症における角層機能・恒常性保持因子の解明の1つとして、水疱型、および非水疱型の患者症例の遺伝子変異と表現型相関を検討する。

結果

皮疹の増悪因子に対する対応が不相当であった場合、魚鱗癬様紅皮症は悪化する。

感染予防、保水機能、角層生理機能を改善するきめ細かい投薬、生活指導が重要である。

今後の研究計画

- 1) より上手な疾患コントロールを行なうため患者症例の遺伝子変異と表現型相関を今後も集積する。
- 2) 細菌二次感染の際に表皮のセラミド代謝産物が病態変化に及ぼす影響を明らかにする。

期待される成果

遺伝子変異と表現型相関から予想される長期予後に合わせた、外用・内服治療は本症の病態解明にもつながり、より上手な疾患コントロールを行うためにも有用と考えられた。

残される課題

先天性魚鱗癬様紅皮症の疾患活動性の制御方法の解明。

研究課題

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹の増悪にセラミド代謝産物が果たす役割(上手な疾患コントロールを行なうための効果的な治療法の検討)。

目的

細胞間脂質が分解されてできるセラミド代謝産物が脂質メディエーターとして非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹の増悪に及ぼす影響を検討する。

背景

- 1) 先天性魚鱗癬様紅皮症の皮膚症状のコントロール。
- 2) 生理活性脂質としてのセラミド代謝産物。

結果

セラミド代謝産物が細菌由来セラミダーゼにより表皮細胞間脂質より産生され得ることを明らかにした。

今後の研究計画

- 1) 表皮に存在する細菌により表皮細胞からセラミド代謝産物が産生され、表皮細胞に与える影響を明らかにする。
- 2) 表皮のセラミド代謝産物がARCIの病態変化に及ぼす影響を明らかにする。

期待される成果

- 1) ARCIの疾患病態の解明。
- 2) セラミド代謝産物の角化症病態への影響。
- 3) 疾患コントロールを行なうための効果的な治療法の確立。

残される課題

- 1) ARCIの疾患活動性の制御方法の解明。
- 2) セラミド代謝産物の反応経路の解明。

(研究分担者：池田志孝、研究協力者：須賀 康)

(資料)

医療情報提供と啓発

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ

URL : <http://kinan.info/>

診断基準、診療ガイドライン、Q&Aが供覧・ダウンロードできます。

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動

研究分担者：橋本 隆、研究協力者：濱田尚宏

- 公開講座や患者交流会の参加を通して、医療情報提供と啓発を行った。

- 天疱瘡・表皮水疱症・乾癬・魚鱗癬の患者交流会
- 第28回臨床皮膚科医会での医療者向け講演
- 市民公開講座
- 朝日新聞「患者を生きる・天疱瘡」における一般向け情報提供 など。

- 啓発用パンフレットの配布

平成22年度に作製した天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬についての一般・患者向けと医療者向け啓発用パンフレットを全国の主要医療施設へ配布し、今後の改訂へ向けて課題を検討した。

- 本疾患群が抱える医療・社会的問題の調査

表皮水疱症患者会の協力を得てアンケートなどを用いながら、特定保険医療材料や就職・就労の現状を調査し医療者と患者、行政における今後の課題などを考えた。

研究課題

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動

目的

疾患の臨床・研究成果や患者情報の公開・普及と社会的認知の推進

方法

公開講座開催・患者交流会参加、啓発用パンフレットの配布
本疾患群が抱える医療・社会的問題の調査

結果・考察

- 公開講座や患者交流会において複数の講演を行った。
- 平成22年度に作製した「一般・患者向け」「医療者向け」のパンフレットを全国施設へ配布したことにより、疾患の理解や医療情報が広く普及することが期待される。
- 本疾患群における皮膚ケアや就労・就職の実際を調べて問題点を挙げた。

課題

今後も稀少難治性皮膚疾患の医療情報提供を進め、国民・患者・医療者の理解や協力をさらに得ていく必要がある。

(研究分担者：橋本 隆、研究協力者：濱田尚宏)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成25年度 公開シンポジウム

見えてきた難治性皮膚疾患の病態と治療の展望

日 時：平成25年 9月14日（土）15：30～17：15

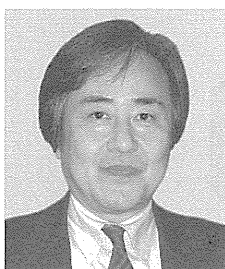
場 所：岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール

主 催：稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

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）

（平成25年 9月受稿）

はじめに



稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 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 教授

岩月 啓 氏

1. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の取り組み

本研究班は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業として、天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の4疾患群の病因・病態研究、臨床統計調査、生体試料収集と、臨床試験の実施ないし解析に取り組んでいます。平成20年度から小職が研究代表を務め、皮膚科と異分野が共同で研究を遂行し、班員を中心に難病医療の診療拠点として情報発信・共有と啓発を実施しています（図1）（研究班ホームページ：kinan.info）。

研究班は、各分科会が一体となって実施すべき共通研究課題（疫学調査、症例レジストリ、生体試料収集や診療拠点など）と、分科会としてより専門的立場で進める研究課題に大別しています。各分科会間に垣根はなく、研究者はオーバーラップしながら研究を進めています。当研究班の研究対象疾患は病因・病態からみると多様であり、学術的観点からは非効率に思われるかもしれませんが、患者視点から見るとそうではありません。私たちは、全国の患者にとってアクセスのしやすい診療拠点化を目指して、班員施設と関連する研究班が連携した all Japan での取り組みをしています（図2）。

2. これまでの主な研究成果

1) 臨床疫学と症例レジストリ

臨床調査個人票を用いた疫学統計を継続し、臨床調査個人票の改訂を行いました。次世代の難病認定システムへ向

けて症例データベース化を進めています。そのために、全国診療施設と遺伝子・血清診断の拠点化を推進しています。

2) 遺伝的相関解析

天疱瘡では、生体試料収集が組織的に進められています。膿疱性乾癬ではIL-36受容体拮抗分子ファミリーの遺伝子変異が発見され、創薬のシーズが見つかりました。表皮水疱症と魚鱗癬様紅皮症で遺伝型/表現型を解析し、新規変異同定に成功し、得られた情報から病態研究が進行中です。当研究班は、国内外のゲノム・血清診断の診療拠点としての役目を果たしています。稀少疾患を正確に、効率よく遺伝子診断し、地域差を解消するように連携をとっています。

3) 病因・病態解明

①天疱瘡：ファージライブラリを用い自己抗体の解析を行ってきました。また、特異的T細胞クローンを用いて、免疫寛容機構を解析しています。プロテオーム解析を用いて天疱瘡抗体による表皮細胞内シグナル伝達機構を解析しています。

②膿疱性乾癬：S100A8/A9とその新規受容体に関連した病態関連分子制御機構から炎症機転を解析中です。炎症メディエーターとしてのIL-1系、IL-17、IL-33を検討しました。本邦症例におけるIL36RN遺伝子変異を解析し、報告しました。

③表皮水疱症：動物モデルによる遺伝子導入・骨髄幹細胞移植の基礎研究を推進し、後述する骨髄間葉系幹細胞移植（臨床試験）のシーズを提供しました。

④魚鱗癬様紅皮症：K1ケラチン変異表皮細胞やオートファジーに関連した角層バリア機能異常の病態解析を進めています。

4) 診断と新規治療の開発

①天疱瘡：血清診断法（ELISA）を改良しました。久留米大学皮膚科は血清診断拠点としての活動を継続しています。抗CD20抗体（リツキシマブ）の自主臨床試験を4施設で実施中です。

②膿疱性乾癬：S100A8/A9のほかにYKL-40のバイオマー

カーとしての意義を報告しました。顆粒球吸着・除去療法（GCAP）の臨床治験をサポートし、GCAPを組み入れた診療ガイドラインと、適正で安全使用の指針を作成しました。

③表皮水疱症：真皮成分に血管を含む新たな自家培養皮膚の開発と臨床応用を推進しました。骨髄幹細胞療法のプロトコルを検討し副作用の基礎的なデータを収集し、治療の安全性について検討を加えました。班員施設において骨髄間葉系幹細胞移植療法の臨床試験（first-in-man）が開始されるのをサポートしています。

④魚鱗癬様紅皮症：低侵襲性診断法、簡便な遺伝子検体調整法を開発中です。患者iPS細胞作成し、表皮細胞分化の条件を検討中です。将来の遺伝子治療や移植治療に発展させることを目標としています。

5) 診療ガイドライン作成

天疱瘡、膿疱性乾癬については、旧版ガイドラインの改訂を実施し、英訳化を進めています。

6) 情報共有と啓発

患者視点を重要視した医療情報共有と啓発活動を展開しています。全国各地での患者・家族支援講演会相談会や、医療者向け講演会を開催しています。医療者、患者家族向けパンフレットを全国配付、ウェブサイトで情報の公開と配信を行い、好評です。

7) 難病診療拠点化と難病専門医

皮膚難病診療機関の拠点化に取り組んでいます。稀少疾患の医療費実態調査を進めています。施設による格差を解消するために、情報提供を行っています。

8) 生体試料収集事業

医薬基盤研究所や他研究班と共同で、班員による症例レジストリと、生体試料収集事業を連結した知財（遺伝子リファレンスライブラリーを含む）を提案しました。研究参加施設で倫理委員会の申請・承認を進めています。

3. 展望

稀少難治性皮膚疾患（4疾患群）について、疾患発生モデルや幹細胞・遺伝子治療など最先端の研究成果が生まれました。しかし、病態や根治的治療についてはなお未解決の問題が残されています。今後、病態解明を進め、新規治療開発につながるシーズを見いだすとともに、予後悪化要因、合併症出現予測因子の解明に取り組み、移植・細胞治療を臨床研究として推進するために、研究を継続する必要があります。

次年度（平成26年度）は研究班の大きな再編成があります。私たちは新医療開発へ向けて、臨床研究中核病院群と連携した共同臨床試験にシーズを提供できる研究組織を目指していますが（図3）、当研究班がどこまで担当するかは、研究予算規模によって左右されます。

H25年度稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班組織



図1 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の組織図

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)
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



図2 患者視点からみた皮膚難病診療拠点化

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班再編計画と中期目標(案)

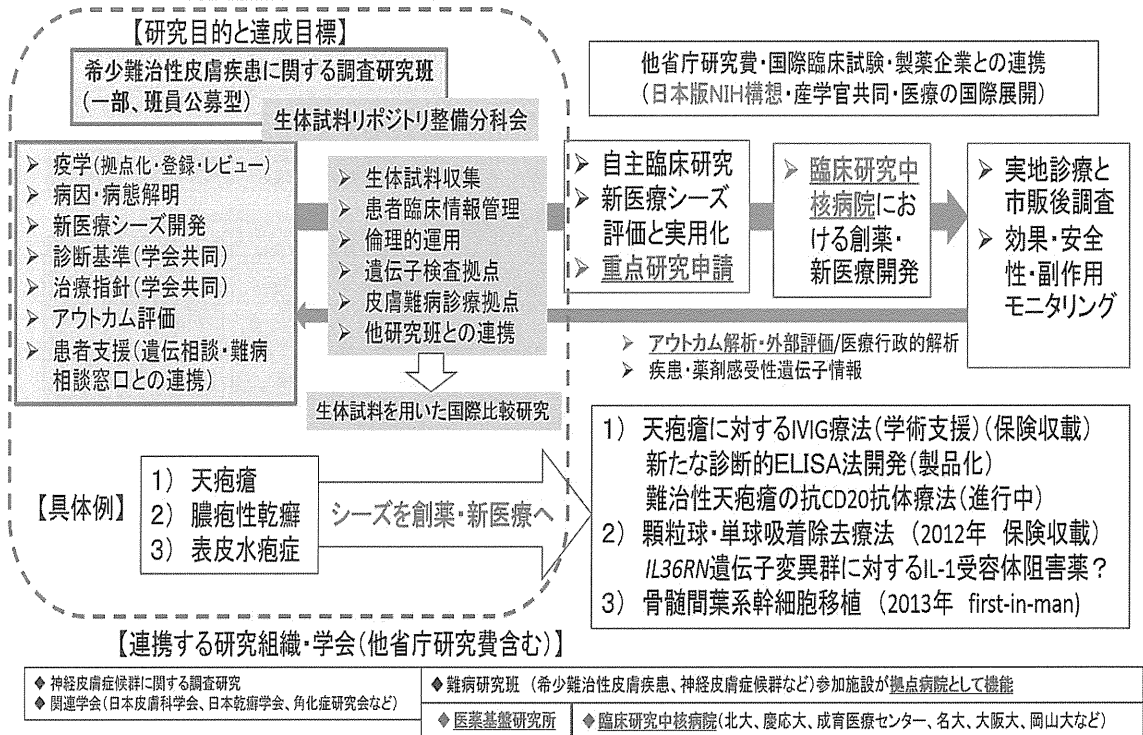


図3 新たな研究班組織案と中期目標 (案)