

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

生体試料集積 2014-2015

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】

9種類の稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症（ \cdot ））、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫）に係る生体試料の集積を行い、DNAの形で合計25検体を収集した。このうち、天疱瘡5検体を当事者間での契約締結を経た後、ガイドライン最適化研究のために供することができた。

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 順天堂大学医学部皮膚科教授

石河晃 東邦大学医学部皮膚科学講座教授

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

宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 教授

金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 講師

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皮膚科学分野 准教授

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

皮膚科学 教授

橋本隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

松山晃文 医薬基盤研究所難病研究資源バンク

山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 主任教授

A. 研究目的

9種類の稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症（ \cdot ））、色素性乾皮症、結節性硬化症、そして、平成26年度から類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫の2疾患を加えた合計9疾患）を対象疾患として、多施設共同で当該9疾患について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・分譲できるネットワークシステムの整備・拡充に取り組むことを目的とする。

B . 研究方法

生体試料集積ネットワーク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補助金の支援を得て、神経皮膚症候群に関する調査研究班の協力の下に構築した。当該 9 疾患の診療ガイドラインの最適化および重症度の定量的判定に必要な欠くべからざる臨床基盤情報を提供するため、独立行政法人医薬基盤研究所・難病研究資源バンクと提携しながら、質の高い生体試料の寄託・管理・分譲に係る業務運営を図る。

この際、生体試料提供研究者の権利を保護するために、新しく開発した MTA 提供総合システム（山口大学方式を原型とする）を利活用することとした。

（倫理面への配慮）

研究課題名：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（承認番号 H23-33-2）および山口大学医学部（承認番号 151-1）において上記課題名で倫理審査を受け、承認を得ている。

C . 研究結果

- (1) 生体試料の移転に必要な倫理審査の承認施設数は現在 7 施設（山口大学、兵庫医科大学、北海道大学、新潟大学、神戸大学、岡山大学、順天堂大学）となり、目標値とは未だ開きがあるものの着実に増えてきており、引き続きこの向上に努めていく。
- (2) 当該 9 疾患に係る生体試料の集積実績（合計 25 検体を収集）は表 1 に記載している。今年度から新たに生体試料の集積が開始となった水疱性類天疱瘡も通常治療に抵抗性を示す 3 症例を集

積することができた（表 1）。今後、班員が所属している各施設で当該 9 疾患に係る生体試料の施設外移転可能症例の実体把握をアンケート調査の形で実施する予定である。

表 1 生体試料集積登録状況

（平成 27 年 2 月現在）

疾患名	登録数
天疱瘡	5
膿疱性乾癬	5
表皮水疱症	1
先天性魚鱗癬	4
神経線維腫症（ . ）	1
色素性乾皮症	6
結節性硬化症	0
類天疱瘡 （後天性表皮水疱症を含む）	3
弾性線維性仮性黄色腫	0

- (3) 難病バンクに寄託された生体試料を活用して、契約締結の後、天疱瘡の診療ガイドライン最適化実現に向けたゲノム解析が開始された（図 1）。
- (4) 生体試料バンクウェブサイトの更新
生体試料の収集範囲の拡大に伴い、平成 21 年度に創設した生体試料バンクのウェブサイトの改修工事を行った（図 2）（アドレス：<http://www.bsbank.jp>）

D . 考 察

9 つの稀少難治性皮膚疾患に係る臨床情報付き生体試料(DNA)をこれまでに合計 25 検体収集することができた。更なる生体試料の集積が求められるので、試料提供機関の拡充に努力していく必要がある。

天疱瘡については、ガイドライン最適

化のためのゲノム解析に独立行政法人医薬基盤研究所内難病研究資源バンクを経由して DNA 試料を提供することができた。

今後、研究者に提供すべき生体試料の高品質化を目指し、原因遺伝子に係る遺伝情報を添えた生体試料（例えば、汎発性膿疱性乾癬では IL-36RN 遺伝子の変異情報を付加するなど）の開発に積極的に取り組む必要がある。

E . 結 論

組織的に収集してきた生体試料を活用して、9 つの当該稀少難治性皮膚疾患に係る診療ガイドラインの最適化に向けた研究の推進を可能にした。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

1. Sugiura K, Muto M and Akiyama M:Card 14 c.526G > C(p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. J. Invest. Dermatol., 134:1755-1757, 2014
2. Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T and Muto M:A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmocollin 3 antibodies. Br. J. Dermatol., 171:1555-1608, 2014.
3. Nakamura Y, Fujimoto M, Fukushima S, Nakamura A, Hayashida N, Takii R, Takaki E, Nakai A and Muto M: Heat shock factor 1 is required for migration and invasion of human melanoma in vitro and in vivo. Cancer letters, 354:329-335, 2014.

4. Oiso N, Nomi N, Fukai K, Tanemura A, Suzuki T, Katayama I, Wakamatsu K, Muto M and Kawada A:Nevus depigmentosus with pale skin, yellow-brown hair and a light brown iris. Eur. J. Dermatol., 24:406-407, 2014.

松本貴志子、根本圭、中村好貴、一宮誠、武藤正彦：Pachyonychia congenital type 2 の 1 家系。日小皮誌、33:57-61,2014.

武藤正彦：掌蹠角化症。『皮膚疾患 最新の治療 2015-2016』、（渡辺晋一、古川福実編）南江堂、東京、2015 年、145 頁

学会発表

1. Muto M, Matsumoto K, Ichimiya M, Yamaguchi M, Nakamura A, Naniwa K:Searching for disease susceptibility gene to generalized pustular psoriasis. 3rd Eastern Asia Dermatology Congress, September 24-26, 2014, Jeju, Korea.

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