

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

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 教授
(研究期間：平成24年4月1日から平成25年3月31日（3年計画の2年目）)

【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を研究課題に取り組む。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と啓発を実施している。

1. 共通研究課題

班員による症例登録と、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）を構築する。国際分類・診断基準に基づく臨床調査個人票改訂と、新規治療を組み入れた診療ガイドライン改訂を行う。難病診療拠点として診断技術・医療情報提供と啓発を続ける。

2. 各疾患群の研究概要

[天疱瘡] 1) 発症要因のゲノム解析、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) 病勢診断に有用な新規検査法及び血清診断拠点としての役割、5) 抗CD20抗体の自主臨床試験を継続し、臨床治験のシーズとする。

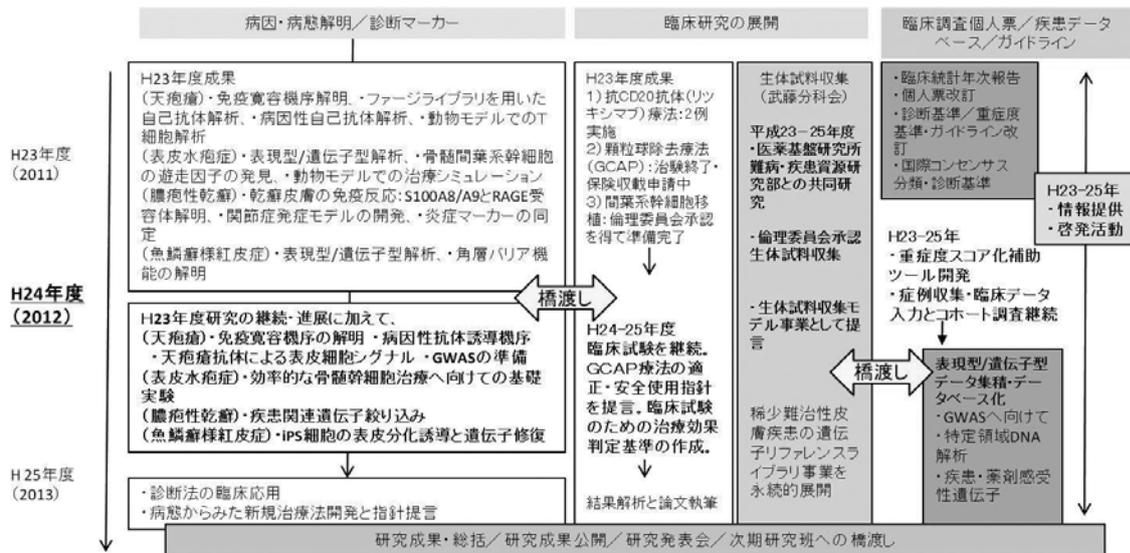
[膿疱性乾癬] 1) 疾患・薬剤感受性遺伝子の解析、2) 炎症メディエーターと細胞内分子メカニズムおよび脂質代謝解析、3) TNF α 阻害薬治療の症例観察と治療指針の英訳化と、4) 顆粒球除去療法（G-CAP）の適正・安全使用指針の提言を行う。

[表皮水疱症] 1) 責任遺伝子解析と表現型解析を集積し、国際比較が可能なデータベースを構築、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の臨床試験（6例）の解析と評価を行う。

[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) 患者由来iPS細胞の表皮角化細胞分化誘導と異常遺伝子修復の試み、4) 治療を目標にした角層機能・恒常性保持因子の解明を行う。

3. 研究のロードマップ（平成23年度-25年度）

これまでの研究成果をもとに、各年度の到達目標を設定している（付図1）。各研究対象疾患群の1) 病因・病態解明／診断マーカーに関する研究、2) 臨床試験のシーズとなる臨床試験の推進と生体試料収集（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）との共同）の橋渡し研究を行い、同時に班員施設共通の取り組みとして、3) 症例登録データベース作成、臨床調査個人票、診療ガイドライン改訂を実施してきた。



付図1 研究のロードマップ

全国に分布する班員の参加施設(付図2)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。また、倫理指針に基づき、貴重な症例データ登録や生体試料収集の永続的管理・運用を推進している。



付図2 研究・診療の拠点化と他研究班および地域との連携

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) 病因・病態研究、2) 臨床統計調査と症例登録、3) 生体試料収集、4) 臨床試験の実施と解析、5) 難病医療の診断・診療拠点、6) 診断基準・重症度分類と臨床調査個人票の改訂、7) 情報発信と啓発を目的とする。

1. 共通研究課題：臨床調査研究と症例登録

新たな診断基準・重症度分類を基盤に臨床調査個人票を改訂し、診療ガイドラインと診断の手引きを刊行した。平成24年度以降は、順次改訂し、可能なものは英訳を進める。班員による症例登録を進め、遺伝子診断、病理所見や生体試料収集事業（後述）とのリンクを行い稀少難治性皮膚疾患の知財を遺伝子リファレンスライブラリとして段階的に実施する。

2. 各疾患群の病因・病態研究と治療法開発：これまでの研究成果に基づき、平成24年度から以下の研究継続ないし新課題に着手する。

- ① 天疱瘡：病因性自己抗体産生機序の解明。特異的T細胞クローンを用いて、免疫寛容機構を明らかにする。病的抗体の検出法、自己抗体の多様性の解析、自己抗体による表皮細胞内シグナル伝達機構を解明する。抗CD20抗体の臨床試験（20例）を継続する。
- ② 膿疱性乾癬：S100A8/A9とRAGE経路の病態への関与を解明する。TNF α 阻害薬および顆粒球除去療法の適正・安全使用指針の提言。疾患感受性遺伝子のexome解析を導入するための準備を行う。
- 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。移植・細胞治療（骨髄間葉系幹細胞移植、骨髄移植、培養表皮シート）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。角化異常機序をオートファジーから解明する。角層バリア異常の補完療法・医療材料の検討。患者iPS細胞の角化細胞分化誘導の検討。
- ⑤ 医療情報提供と啓発：研究班のホームページを充実させ、患者支援の集いを地方で開催し、患者支援と情報提供と啓発に努める。好評配布中の診療の手引き、パンフレット、ホームページの改訂を最終年度に完了する。
- ⑥ 天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点：引き続き診療拠点病院として検査・治療を支援する。
- ⑦ 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、研究体制を整備し、生体試料収集事業を運用する。

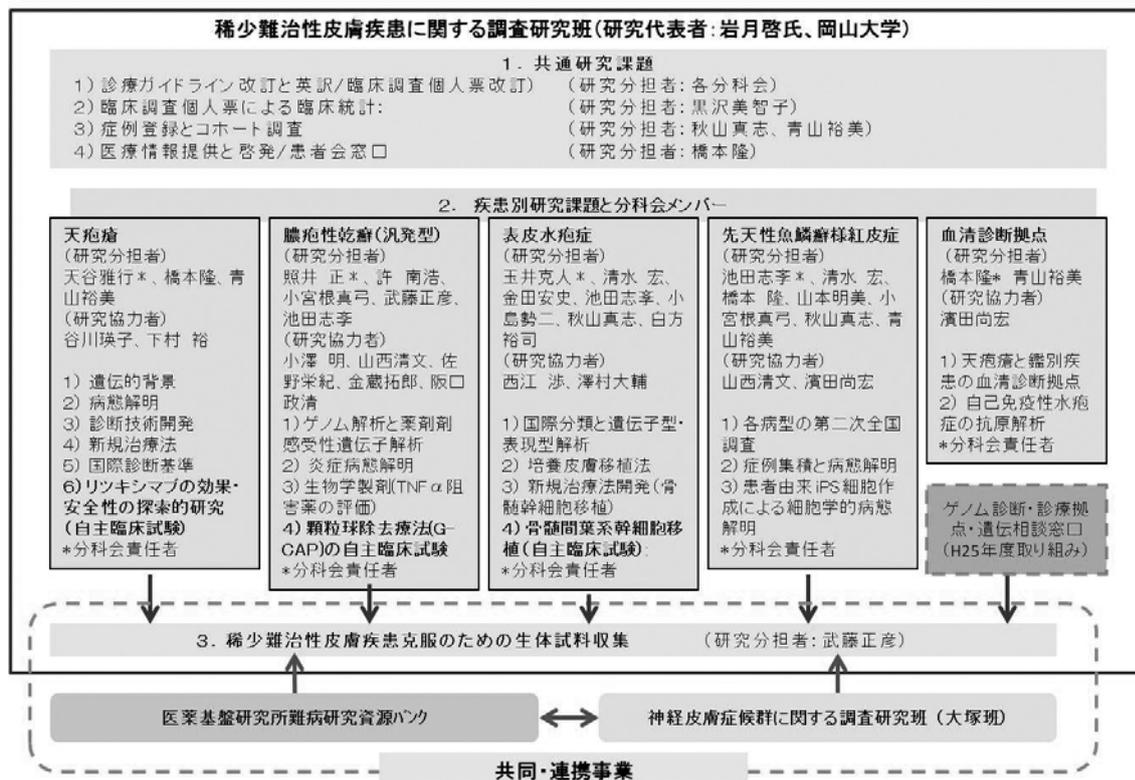
B. 研究方法

稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、魚鱗癬様紅皮症）の克服には、症例を把握し、病因・病態解析と治療開発が急務である。当研究班は、専門の分科会における学術的成果とともに、全国の班員拠点施設を統括して、症例登録や生体試料収集に取り組み、臨床試験に取り組んできた。患者の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る。

1. 共通課題

臨床調査個人票（改訂版）の重症度スコアを利用して、保険点数の根拠と重症患者数の把握を開始する（平成24年度）。班員による症例登録とコホート研究を継続するとともに、生体試料収集事業とリンクさせて、遺伝子リファレンスライブラリ構築を推進する（平成25年度以降も継続）（付図3）。

H23-25年度 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班組織図



付図3 研究組織・役割分担と他研究組織との連携

2. 疾患・目的別研究方法

[天疱瘡]

- 1) 病態解明：天疱瘡抗原特異的T細胞と動物モデルを用いて、免疫寛容破綻機構を明らかにする（平成24、25年度）。天疱瘡抗原の前駆蛋白に対する抗体の病的意義を検討する（天谷；平成24年度）。水疱形成機序における天疱瘡抗体結合により誘導されるシグナル伝達機構を解明する（青山；平成24、25年度）。
- 2) 新規診断法の開発：病因性天疱瘡抗体の改良型検査法を開発し、天疱瘡重症度と病因性抗体価の相関解析を実施する（青山；平成24年度）。
- 3) 遺伝的素因の解明：ゲノムワイド遺伝子解析の倫理的手順を整備し（平成24年）、天疱瘡患者DNAを用いて、遺伝的素因の関与を解析する（下村、天谷、新関；平成25年以降）。
- 4) ステロイド抵抗性天疱瘡患者に対するリツキサンの（抗CD20抗体）療法は、4施設で臨床試験を継続する（慶応、岡山、北大、久留米大学）。
- 5) 天疱瘡ガイドラインの改訂と英訳化を進める（平成24年度）。

[膿疱性乾癬]

- 1) ゲノムワイド解析において本症と関連性が高い3候補分子の日本人と他人種での比較検

討を行う（小澤；平成24年度）。エクソーム解析法を用いた疾患感受性遺伝子の検討に着手する（佐野、武藤、小澤；平成25年度）。

- 2) 膿疱性乾癬亜集団の明確化と重症例における合併症や予後調査を実施し、治療効果判定基準の作成を行う（分科会全員；平成24、25年度）。
- 3) S100A 8/A 9とRAGE受容体系シグナルを中心に炎症性機序を解析し（許、坂口；平成24年度）、バイオマーカーとしての意義を解析する（岩月、山西；平成25年度）
- 4) ガイドライン改訂と公表を実施し、英文化を完了する。膿疱性乾癬に対する生物学製剤と顆粒球除去療法の適正・安全使用についての提言を行う（分科会全員；平成24年度）

[表皮水疱症]

- 1) 遺伝子変異と臨床症状に関するデータベースをもとに、同一変異を持つ症例群を疫学的手法で比較検討し、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、予後悪化要因などの解明を目指す（清水、西江、秋山）。
- 2) 臨床型と遺伝子変異パターンとの相関、変異蛋白による臨床症状及び合併症出現機序の解明を目指す（清水、西江、秋山；平成24年度）。
- 3) 骨髄間葉系幹細胞移植の臨床研究の推進と、培養表皮細胞シート治療を継続する（分科会全員；平成24、25年度）。

[魚鱗癬様紅皮症]

- 1) 魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）の二次調査票を解析し、臨床疫学像を明らかにする（池田、黒沢；平成24年度）。
- 2) 症例集積と臨床病型／遺伝子型相関解析を継続し、分子病態を解明する（池田、山西、山本、小宮根；平成24、25年度）。
- 3) 角化におけるオートファジーの関与、角層バリア機能修復の研究を継続する（平成24、25年度）。
- 4) 患者iPS細胞から表皮角化細胞誘導し、機能解析と遺伝子修復法を検討（平成24、25年度）。

[情報提供と啓発事業]

- 1) 双方向コミュニケーションのために公開講座、出版物やインターネットを充実させる（橋本、青山、各分科会；平成24、25年度）。

[診断・診療・遺伝相談拠点事業]

- 1) 先進的診断技術を提供するために、班員が所属する拠点病院で効率的に検査を実施する（継続中）。全国の拠点施設を考慮して平成25年度は表皮水疱症の研究協力者に弘前大学病院澤村大輔教授が参加予定。

[生体試料の収集]

- 1) 倫理承認を受けたMTA提供システムを活用して、実際に所有権と知的財産権が明示された生体試料を難病バンク経由で研究者に分譲するシステムを運用する（武藤、平成24年度）。
- 2) 生体試料情報データベース（山口大学）から当該生体試料の臨床情報データベース（岡山大学）へのアクセスを整備する（武藤、岩月；平成25年度）。

【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で「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6例の臨床研究を実施する（実施計画変更があり、現在、再度申請中）。

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・歯学部附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ST2 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. 共通研究課題：臨床調査研究と症例登録

- 1) 国際的に通用する新診断基準と、重症度分類を組み入れた臨床調査個人票に改訂完了
- 2) 診療ガイドライン、診断の手引き、疾患説明用パンフレットを作成し、順次、改訂
- 3) 医療従事者と患者の双方向の情報共有を目的とした研究班ホームページの充実・改訂
- 4) 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中

(H25年度以降) 上記に加え、班員による症例登録を進め、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管理・運用する。

2. 各疾患群の病因・病態研究と治療法開発

[天疱瘡]

- 1) ファージライブラリを用いた自己抗体産生機序の解明を発表。
- 2) 病因性天疱瘡抗体の新たな測定法開発・実用化
- 3) 診断基準・重症度基準公開とガイドライン作成
- 4) 抗CD20抗体療法の自主臨床研究を展開

(H25年度) 病因性自己抗体産生機序と測定法をさらに解明。デスモグレイン3反応性T細胞クローン生体内動態と、天疱瘡抗体による表皮細胞内シグナル伝達機構を解明する。抗CD20抗体の臨床試験を継続する。

[膿疱性乾癬]

- 1) 臨床統計調査の継続。
- 2) IL36RN 遺伝子変異を本邦例でも検出した (論文発表済み)。
- 3) S100蛋白とRAGE経路や、新たな炎症メディエーター (IL17、IL33) の関与を解析
- 4) 顆粒球除去療法 (GCAP) の臨床試験が完了し、2012年10月に保険収載された。

(H25年度) S100A8/A9とRAGE経路の病態への関与を解明する。TNF α 阻害薬および顆粒球除去療法の適正・安全使用指針を提言。本邦症例におけるIL36RN遺伝子変異を解析する。

[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
- 2) 新たな自家培養皮膚の開発と臨床応用
- 3) 骨髄間葉系幹細胞治療の倫理委委員会承認を受けコールド・ランを実施中 (変更箇所の再度承認待ち)。

(H25年度) 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。移植・細胞治療（骨髄間葉系幹細胞移植、骨髄移植、培養表皮シート）を臨床研究として推進する。

[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) 角層バリア機能異常の新知見を見出した。
- 4) 新規研究対象疾患の全国調査結果の解析を実施中。

(H25年度) 二次調査票の詳細を解析し、臨床疫学像を明らかにする。角化異常機序をオートファジーから解明する。角層バリア異常の診断法・補完療法・医療材料の検討。

[医療情報提供と啓発]

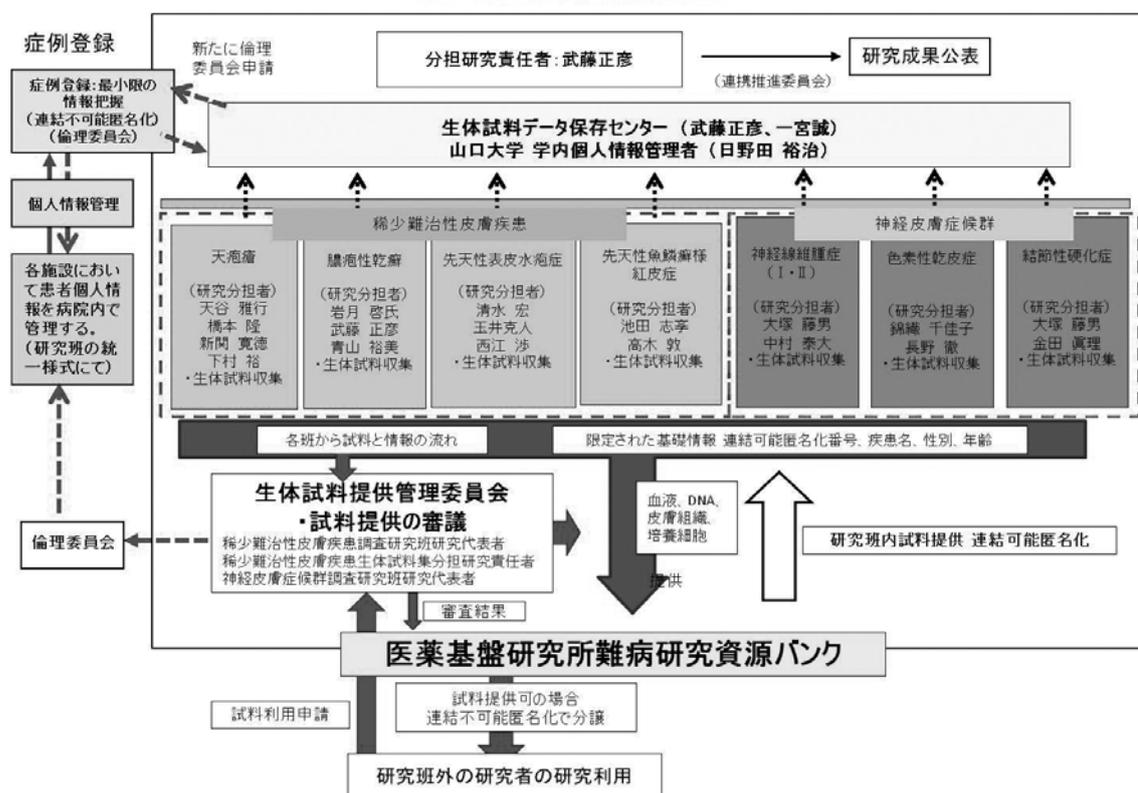
- 1) 患者・家族支援や、医療者向け講演会における情報提供の主導的役割
- 2) 診療ガイドラインとパンフレットを掲載した研究班ホームページを充実させた。

(H25年度) 各地で患者支援と情報提供と啓発に努める。診療の手引き、パンフレット、ホームページ改訂を最終年度に完了する。研究班の総括として医療者向け講演会を開催する(2013年9月14日)。

[ゲノム診断・血清診断拠点]

- 1) 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きた。天疱瘡や関連自己免疫性水疱症は久留米大学（橋本教授）が血清診断拠点としての役目を果たしている。

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



付図4 生体試料収集の研究組織間連携と症例レジストリとのリンク (案)

(平成25年度以降) 高度な診断・診療技術を提供する拠点病院として責務を続行。日常診療におけるゲノム診断を途絶させない体制を保持してきた。

[生体試料収集]

- 1) 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。
- 2) 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4)。
- 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。

D. 考 察

研究計画の達成度を中心に考察し、次年度以降の研究計画について以下に述べる。

1. 共通研究課題：臨床調査研究と症例登録

- 1) 新診断基準・重症度分類・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：以上の作業は完了し、順次、公開してきた。臨床調査個人票(改訂版)には重症度スコアを組み入れた。その理由は、現在の医学的水準に合わせ、国際的に通用する基準を採用するとともに、国内の重症患者数を把握し、適正な保険点数の根拠となるデータを得ることを目標としている。研究班によるこれらの改訂は、現時点では従来の特定疾患認定基準や臨床調査個人票に反映されていない。抜本的な特定疾患の枠組みが早期に再検討・再編されることを期待する。

診療ガイドライン、診療の手引き(1500部作成)、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/>)からもダウンロードが可能である(付図5、6)。



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

- 2) 症例登録：班員独自の症例登録を進め、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としている。
- 3) 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（6編：2012年のみ）、血清診断に関する論文報告（39編）など国際誌へ発表した。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、本邦で公開した。改訂に合わせて英文化を考慮している。抗CD20抗体（リツキサン）療法（20例）の自主臨床研究を展開中であり、4例が完了した。

[膿疱性乾癬]

本症の病因と深く関係するIL36RN遺伝子変異が見つかり、班員から論文報告（2編）がなされた。「アダカラムTM」を用いた顆粒球除去療法（GCAP）の臨床試験が完了し、2012年10月に保険収載された。本治療の適正・安全使用のための指針を報告書に記載し、広く周知するためのパンフレットを作成中である。本症に対するTNF α 阻害薬治療の現況を把握することを目標としているが、製薬企業の協力を必要とする市販後調査データが入手困難であり、当初の計画通りに進んでいない。

[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（清水、西江ら：英語論文3編）。その研究の中で、新たな遺伝子変異と疾患概念（COL17遺伝子変異によるKindler症候群類似の表現型）が発見された（西江ら）。骨髄幹細胞療法と副反応の基礎的研究により、骨髄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（金田ら）。骨髄間葉系幹細胞治療（玉井ら）は、倫理委員会承認を受けコールド・ランに入ったが、プロトコールの変更箇所の承認が必要になりfirst-in-manの実施が遅れている。同時に、海外の骨髄移植の現況と結果を判断し、我が国におけるプロトコールを作成した（小島ら）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]

水疱型先天性表皮水疱症の全国調査結果を英語論文として国際誌に発表した（黒沢ら）。角層機能異常の解析が進められ、それをもとに病的角層を用いた診断的検査への応用が進められている。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]

前述（上記I）の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開催してきた。平成25年9月14日には、これまでの研究班の成果を医療関係者向けに紹介する講演会を開催する。

[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2）として、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]

現時点では、各研究グループにて生体試料を管理・運用して研究を進めているが、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の研究組織に向けて倫理委員会承認を取得しつつある。

E. 結 論

本研究班の成果が実診療、保険診療、患者に対してどのように活用され、貢献してきたかを以下に箇条書きにまとめて、平成23-24年度の研究成果の結論とする。

1. 実用化および普及した研究成果と新治療開発

- 1) 前駆体配列を除去した desmoglein を用いた天疱瘡抗体測定 ELISA キットの実用化
- 2) EDTA 処理 ELISA プレートを用いた病因性天疱瘡抗体測定法
- 3) 天疱瘡重症度判定 PDAI および臨床試験プロトコール
- 4) 膿疱性乾癬重症度および臨床試験プロトコール
- 5) 抗 CD20 抗体 (リツキサン) 治療 (継続中)
- 6) 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)
- 7) 骨髄間葉系幹細胞を用いた表皮水疱症治療 (6例の臨床試験を開始予定)
- 8) 改良自家培養表皮を用いた表皮水疱症治療
- 9) 骨髄幹細胞遊走因子としての HMGB 1
- 10) 表皮水疱症に対する造血系幹細胞移植療法のプロトコール

2. 医療従事者への情報提供と患者・家族への支援

- 1) 診療ガイドライン (天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症) の作成と改訂 (平成22年度から順次、公開し、改訂)
- 2) 稀少難治性皮膚疾患の「診療の手引き」作成 (1500部) と研究班ホームページ (<http://kinan.info/>) への公開 (平成22年度から順次、改訂): 診療報酬改定や診断基準の見直しなどに迅速に対応するためホームページ上で改訂を進める。
- 3) 班員による各地での患者支援の集い、講習会
- 4) 班員の施設の診断・診療拠点化: 高度な診断・診療技術を集約化・効率化して提供。同時に、症例登録・追跡に貢献。
- 5) 日本皮膚科学会と連携した稀少難治性皮膚疾患に関する情報提供活動。
- 6) 最終研究年度の医療従事者を対象にした研究成果発表講演会 (2013年9月14日予定)

3. 行政施策へ反映された研究成果

- 1) 診療報酬改定時の医療費等のデータ供与: 在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料、特定保健医療材料など。

【研究成果の公表: 学術雑誌等での発表】

- 1) 欧文雑誌 164 編 (2012年のみ): 巻末資料
- 2) 和文雑誌 39 編 (2012年のみ): 巻末資料
- 3) 著書 9 編 (2012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

・平成24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 宏は副大会長を務め、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。

・平成24年11月3日に岡山市において、患者、家族、患者会を対象として「平成24年度第4

回患者・家族のつどい」が開催された。青山裕美が「膿疱性乾癬の新しい治療法」について講演を行った。

【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 β 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。