

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 3 F 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：K 1 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。骨髓幹細胞療法のプロトコルを検討し副反応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髓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)

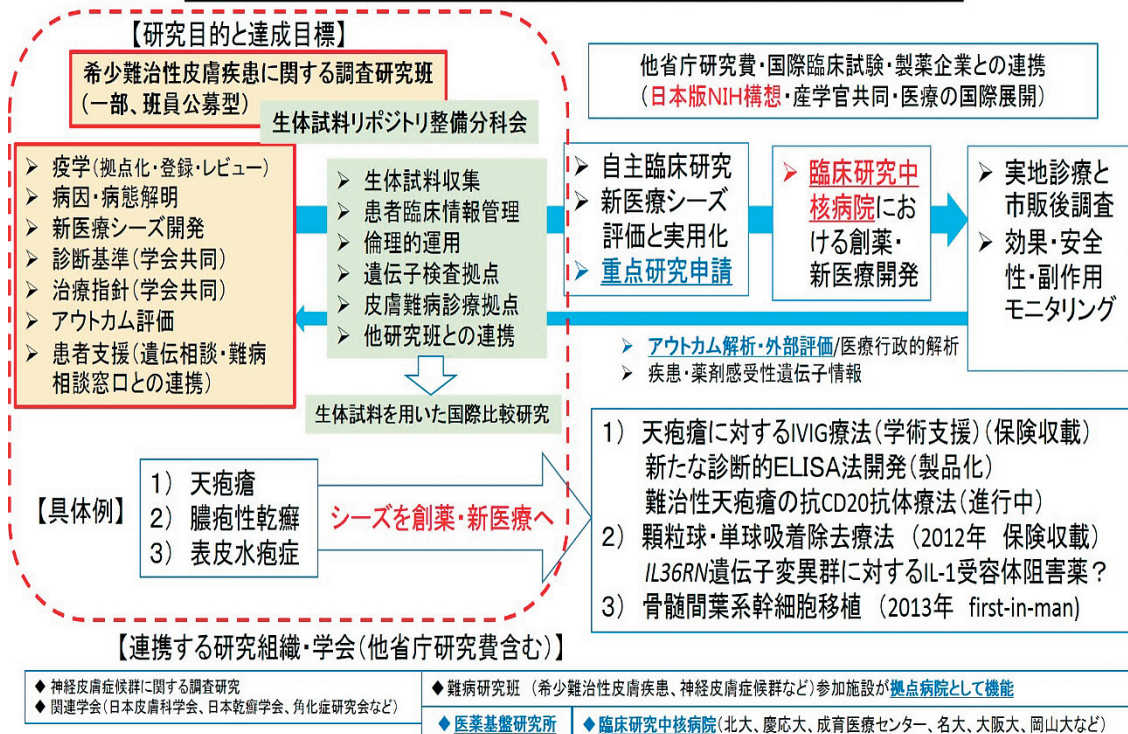


図3 新たな研究班組織案と中期目標 (案)

膿疱性乾癬



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学
分野皮膚科学 教授

照井 正

膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）は稀な疾患であり、次の4つの特徴を持っている。①発熱あるいは全身倦怠感などの全身症状を伴う、②全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、時に融合して膿海を形成する、③病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を形成する、④以上の臨床的、組織学的所見を繰り返して生じる。本症の病態は明らかでなく治療法も確立されていない。そのような状況下で患者の健康を保つために、これまでの情報や知識を集積し、GPP の病勢をコントロールして患者の QOL を向上させる必要がある。2009年に GPP 診療ガイドラインを報告したが、それ以降新たに病因の解明につながる知見（S100関連蛋白、IL36RN 遺伝子変異、ほか）が報告され、治療の面でも生物学的製剤が認可され、新しい治療法である顆粒球吸着除去療法の有効性が報告された。現在、これらの情報・知識を盛り込んだ GPP 診療ガイドラインの改訂作業中である。今回のシンポジウムでは、「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」における GPP 臨床、病因・病態研究、臨床統計調査に関する研究成果を中心に概説するとともに改訂ガイドラインについても触れたい。

先天性魚鱗癬様紅皮症



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

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

池田 志孝

本研究班では、まず北島班で「水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）」が調査研究対象疾患として認定され、次に岩月班において BCIE に加えて非水疱型先天性魚鱗癬様紅

皮症や葉状魚鱗癬などを大きく包括する疾患として、「魚鱗癬様紅皮症」が調査研究対象疾患として認定され、現在に至っている。

調査研究内容としては、まず BCIE の全国疫学調査が行われ、①患者数の推定、②臨床疫学像の把握、③遺伝子型と臨床像の関連調査、などが行われている。次に常染色体劣性魚鱗癬や魚鱗癬症候群に対しても全国疫学調査が行われ、④大まかな「魚鱗癬様紅皮症」患者数の推定が終了しており、現在⑤臨床疫学像の解析が行われている。

基礎研究としては、①遺伝子型と臨床像の関連調査、②TGase1遺伝子改変マウスの解析、③角層ならびに顆粒層における各種接着装置と角化異常の関連解析、④変異ケラチンの機能解析、⑤病因タンパクの発現様式の解明と発症病理解明、⑥ autophagy の角化への関与の検討、などが行われている。

この間、BCIE の診療ガイドラインが試作されたが、稀少疾患であるため RCT など行われておらず、エビデンスレベルは低いものであった。

天疱瘡の病態と治療の最新知見



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

天谷 雅行

天疱瘡は、表皮細胞間接着因子であるデスモグレイン（Dsg 1, Dsg 3）に対する IgG 自己抗体により皮膚、粘膜に水疱・びらんが誘導される自己免疫性疾患である。病態において、Dsg 3 特異的 CD 4 + T 細胞は、自己抗体産生を B 細胞に誘導させるのみならず、Dsg 3 を発現している臓器に直接浸潤し Interface Dermatitis を誘導することがマウスモデルで明らかにされた。水疱形成と Interface Dermatitis の組み合わせは、腫瘍随伴性天疱瘡において認められる特徴的な病理学的所見である。さらに、扁平上皮化生により本来発現されない表皮抗原が肺に異所性に発現されることにより、皮膚を攻撃する T 細胞が、肺障害を誘導することが示唆された。血清学的診断において、Dsg 1, Dsg 3 に対する ELISA 法が用いられてきたが、検査の迅速化と測定範囲の広範化を実現した化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）が開発された。CLEIA 法は、ELISA に比べて

感度が50,000倍高く、免疫反応時間は30倍以上速い（分析時間は20分以内）とされている。また、ダイナミックレンジはELISAに比べ100倍以上広いため、抗体価が高く振り切れてしまう血清に対しても、至適希釈度を検討することなく、1回の反応で真の抗体価が測定できる利点がある。治療においては、B細胞リンパ球表面に特異的に反応するCD20抗原に結合し、B細胞を特異的に除去することができるリツキシマブ（マウス・ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体）の有用性が広く報告されている。本研究班においても、臨床試験を施行している。抗CD20抗体療法は、今後の天疱瘡における治療戦略を大きく変える可能性がある。

表皮水疱症治療研究の現状と展望



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

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

玉井 克人

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域の接着構造遺伝子異常により、日常生活の軽微な外力で全身皮膚の表皮全層が剥離し、重症熱傷様症状が生直後から生涯続く、極めて重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。現在、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では表皮水疱症の根治的治療法開発に向けて精力的に研究を進めている。

表皮水疱症患者皮膚は、長年の表皮剥離の帰結として表皮幹細胞を大量に喪失していることが容易に予期される。しかし、重症表皮水疱症成人患者であっても表皮再生機序が維持されているという臨床的観察事実から、我々は皮膚外組織、特に骨髄から皮膚への幹細胞補充メカニズムの存在を想定し、その実証研究を進めた。その結果、損傷皮膚壊死組織から大量放出される high mobility group box1 (HMGB1) が一定の血中濃度に達すると骨髄内の間葉系幹細胞を刺激して血中へと動員し、さらに損傷皮膚特異的集積を誘導すること、皮膚に集積した間葉系幹細胞は種々の皮膚構成細胞へと分化して損傷皮膚の再生を誘導し、さらに皮膚基底膜領域接着構造分子を発現して皮膚構造維持に強く寄与していることが明らかとなった。

これらの研究成果を基に、現在我々は、健常家族ドナーから得た骨髄間葉系幹細胞を表皮水疱症難治性潰瘍周囲に移植して再生誘導するヒト幹細胞移植臨床研究を進めている。今後、本臨床研究を発展させることにより、重症表皮水疱症に対する安全かつ有効な治療法の確立が可能になると期待する。

難病バンクとの連携



独立行政法人医薬基盤研究所
難病・疾患資源研究部
難病研究資源バンク 代表

高橋 一朗

難病の研究では、当該疾患の生体試料と情報が重要な役割を果たす。しかし難病患者さんの生体試料を入手することは医学研究者ですら困難である。そこで難治性疾患克服研究事業等により収集された試料・情報を集中化して品質管理を行う難病研究資源バンク（難病バンク）が作られた。

この難病バンク事業と、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班および神経皮膚症候群に関する調査研究班の「臨床研究促進に向けた生体試料資源の供給体制構築のための合同連絡協議会」において、難治性皮膚疾患の患者さんの生体試料を難病バンクに集中化して長期にわたり管理し、皮膚難病研究に利用する枠組みを作った。枠組みの骨格は、山口大学皮膚科武藤正彦教授により作成されたものである。ここでは難病バンクが関与する部分について概略を示す。

研究班の合同連絡協議会において7疾患の各疾患共通の統一した倫理審査申請書（研究計画書、患者同意説明文書）が作成されており、山口大学および難病バンクの倫理委員会ですべて承認されている。研究班を構成する機関全体を難病バンクでは「共同事業」と位置づけ、この中では患者さんの試料・情報を連結可能匿名化で受け入れ、また提供（分譲）する。共同事業内の各研究機関は、この統一された倫理審査申請書を使って各機関で倫理申請をしていたり承認を得たのち、難病バンク研究倫理審査委員会で承認を得て、この枠組みに参加できるよう計画されている。