

## 難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者； 竹原 和彦

疾 患 名； 強皮症

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	特になし	
2		
3		

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1 1995～2004 西岡、新海、竹原	TGF- $\beta$ と CTGF の 2 つのサイトカインの相互作用による線維化の解明（竹原班長）	サイトカイン注入による皮膚線維化動物モデルの作成に成功
2 2002～2004 竹原	B細胞異常の線維化への関与の解明（佐藤班員）	抗B細胞抗体により TSK マウスの線維化の抑制に成功
3 1999～2004 新海、竹原	病変部由来線維芽細胞の TGF-autocrine system と Smad Signal の異常（尹班員）	強皮症線維芽細胞活性化機構の一部解明
4 2002～2007 竹原	循環血管内皮前駆細胞の減少及び機能不全による血管新生障害（桑名班員）	血管病変形成機序の一部解明

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		特になし	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2004 竹原	強皮症に伴う肺高血圧症に対するシルデ ナフィル内服療法	ED 治療薬を肺高 血圧症に応用
2	2005 竹原	強皮症に伴う肺高血圧症に対するボセン タン内服療法	
3	2005 竹原	早期肺線維症に対するシクロフォスファ ミド・パルス療法	

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		特になし	
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1		特になし	
2			
3			

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1980 ~ 現在	種々の強皮症自己抗体の同定とその臨床的意義	多数
2	1972 ~ 現在	強皮症病変部由来線維芽細胞の活性化とその機構	多数
3	2004	循環血管内前駆内細胞の減少	Kuwana et al. Lancet 2004

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		特になし	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

時期	内容	文献
1	強皮症腎に対する ACE 阻害薬による致死率の低下	Thurm RH, Alexander JC: Captopril in the treatment of scleroderma renal crisis. Arch Intern Med 144: 733-755, 1984
2	強皮症に伴う肺高血圧症に対するプロスタグランジン I <sub>2</sub> 持続静注及びエンドセリンレセプター阻害薬治療の確立	(1) Baron M, Skrinkas G, Hyland R, et al.: (a) Effects of prostaglandin E <sub>1</sub> and other vasodilator agents in pulmonary hypertension of scleroderma. Br Heart J 48: 304-305, 1982 (2) Rubin LJ, et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 346: 896-903, 2002
3	強皮症に伴う肺高血圧症に対するシルデナフィル治療の確立	Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T, Oishi N, Hasegawa M, Sato S, Takehara K : Successful treatment with sildenafil in systemic sclerosis patients with isolated pulmonary arterial hypertension: two case reports. Rheumatol Int, 26: 270-273, 2006

ウ その他根本治療の開発についてもの

時期	内容	文献
1	特になし	
2		
3		

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	免疫異常、線維芽細胞の活性化、血管障害を同時に引き起こしうる因子の特定	不明	未定
2	強皮症において各臓器ごとに線維化の程度が異なることが何によって規定されているか	不明	未定
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	免疫異常、線維芽細胞の活性化、血管障害の個々の機序のさらなる解明	不明 (どこまで解明すれば解決といえるのか)	未定
2			
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	新規抗線維化薬(線維化改善薬)の開発	有	<i>In vitro</i> のスクリーニングからモデルマウスでの治療検討
2	免疫異常を是正する新規免疫調節薬の開発	有	未定
3	大量免疫プログリン療法による皮膚硬化の改善	有	臨床試験終了間近

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	早期肺線維症の抑制 （エンドキサンパルス療法）	有 （部分的解決）	半数以上で有効かどうか不明	海外で二重盲験試験で証明
2	肺高血圧症の制圧	有 （部分的解決）	予後は改善するか、救命できるかどうか不明	海外で承認されているシルデナフィルの国内承認
3	皮膚硬化重症例の治療法の確立	有 （部分的解決）	創薬から開始すると5年以上を要する	特になし
4	難治性皮膚潰瘍の治療法の確立	有 （部分的解決）	海外では承認	エンドセリンレセプター阻害薬ボセンタンによる予防
5				

