

## 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； 北島康雄

疾患名； 天疱瘡

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	2005-2007 北島康雄	天疱瘡モデルマウスを用いた病原性を有する自己反応性T細胞の発見（天谷） 尋常性天疱瘡発症に関連の強いデスマグレイン3遺伝子単一塩基多型の解析。（新関）	
2	2002、2003 北島康雄	デスマグレイン3 ノックアウトのリンパ球移植を用いた天疱瘡モデルマウスの作製、病原性デスマグレイン3モノクローナル抗体作成とその応用（天谷）	
3	1991 今村貞雄	尋常性天疱瘡の標的抗原であるデスマグレイン3のクローニング（天谷）	
4	1990 今村貞雄	免疫プロット法による尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡抗原の検出（橋本隆）	

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	2005-2007 北島康雄	自己抗体の病原性と標的分子であるデスマグレイン3の消失、デスマグレイン3欠損デスモソーム形成は直接的に関連している。（北島・青山）	
2	1999、2000 小川秀興	デスマグレイン代償説による、尋常性天疱瘡の粘膜優位型、粘膜皮膚型を論理的に説明（天谷）。天疱瘡抗体結合によりデスマグレイン3がリン酸化後分解されデスモソームから著減することの発見（北島）	
3	1995 橋本 功	天疱瘡抗体はデスモソーム形成の構造的障害をするのではなく抗体結合後シグナル伝達の結果、プロテアーゼの分泌により棘融解が起こることの示唆。（北島）	

4	1992 今村貞雄	尋常性天疱瘡抗体が結合するエピトープがカドヘリン分子同士との結合に重要な領域に多く認められることを証明（天谷）	
---	--------------	---	--

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	2005-2007 北島康雄	国際的重症度判定基準に基づいた天疱瘡治療指針の作成（北島ほか）	
2	2003 北島康雄	天疱瘡 ELISA 抗体価測定の健保収載とそのモニタリング 法およびそれによるステロイドおよび免疫抑制剤による維持療法の提示（北島他）	
3	1993 橋本 功	重症度判定基準に基づいた天疱瘡治療指針の作成（池田 ほか）	
4	1994 橋本 功	上記治療指針を踏まえた各種治療法の効果についての全国 1241 施設を対象としたアンケート調査の実施（小川）	

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	2006 北島康雄	尋常性天疱瘡におけるプレドニゾロンとミゾリピン併用療法の治療方法の検討（橋本隆）	
2	2004 北島康雄	大量 グロブリン療法の有用性と安全性の示唆（北島ほか）	
3	2000 小川秀興	組み換えデスマグレイン 1、3 蛋白充填カラムによる自己抗体特異的除去（天谷）	
4	2000 小川秀興	二重濾過血漿交換療法の有用性と安全性の確認（池田 ほか）	

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	2004 北島康雄	尋常性天疱瘡患者における CD4+CD25high 制御性 T 細胞の解析 (島田)	
2	2004 北島康雄	天疱瘡モデルマウスを用いた新規免疫抑制剤療法の評価(天谷)	
3	2000 小川秀興	デスマグレイン 3 (Dsg3) に対する IgG のみを産生する B 細胞を検出する ELISPOT 法による Dsg3 特異的 B 細胞の検出と除去(天谷)	

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	2006	天疱瘡モデルマウスで CD40/CD154 の関連阻害は抗体産制を抑制する。	Aoki M, J Invest Dermatol. 2006 Jan;126(1):105-13.
2	2006	T細胞が天疱瘡病態を制御する。	Hertle M. et al, J Clin Invest. 2006 May;116(5):1159-66.
3	1991	落葉性天疱瘡の標的抗原であるデスマグレイン 1 のクローニング	Nilles LA. J Cell Sci 1991;99:809
4	1990	死亡率の極めて高い腫瘍随伴性天疱瘡の発見(新疾患概念)	Anhalt GJ. N Eng J Med 1990; 323: 1729
5	1984	尋常性天疱瘡および落葉状天疱瘡抗原が各々分子量 130KD,160KD の糖蛋白であることを証明	Stanley JR. J Clin Invest1984;74:313

(2) 発生病序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2006	RhoA の抑制が天疱瘡発症に必須である	Waschke J. et al; J Cell Biol. 2006 4;175(5):721-7

2	2001	天疱瘡抗体結合後表皮細胞内でシグナル伝達が惹起され、これはプラコグロビンが必須要素として関与することの発見	Caldelari R. J Cell Biol 2001: 153: 823
3	1997	デスモグレイン3ノックアウトマウスでは天疱瘡類似の病態を生じることの発見	Koch PJ. J Cell Biol 1997: 137: 1091
4	1983	天疱瘡抗体は細胞に結合するとプラスミノゲンアクチベータを分泌し、棘融解に関与することの示唆。	Hashimoto K. J Exp Med 1983: 157: 259

(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	1995	重症尋常性天疱瘡に対する免疫グロブリン大量療法の有効性に関する報告	MesserG: Br J Dermatolo 1995: 133:1014
2	1994	天疱瘡のプレドニゾロンとシクロスポリン併用療法の有効性に関する報告	Lapidoth M. J Am Acad Dermatol 1994:30:752

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	2003	抗CD20抗体(リツキシマブ)による天疱瘡治療	Hermann G. Br J Dermatol. 2003 Mar;148(3):602-3 ほか多数
2	1999	ミコフェノール酸モフェチルによる免疫抑制療法	Enk AH. Arch Dermatol 1999:135: 54
3	1990	尋常性天疱瘡のステロイド投与量による長期予後の検討	RatnamKV.Int.J Dermatol 1990:29:363
4	1987	ジアミノジフェニルスルホンによる落葉状天疱瘡の治療	Basset N.Arch Dermatol 1987:123:783

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	病原性 Dsg3 モノクローナル抗体 AK23 産生特異的 B 細胞トランスジェニックマウスにおける T, B 細胞の解析によって自己抗体発生機序を明らかにする(天谷)	T, B 細胞の解析までは出来るがその後は部分的に可能	平成 20 年度から 3 年間の計画
2	発症関連遺伝子をゲノムワイドな遺伝子マーカーによる相関解析により発見し、その機能解析により本症の病態解明、ゲノム創薬や発症予知などを目標とする(小澤)	最終的には可能であるが、当分は部分的に可能である	平成 20 年度から 3 年間の計画
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	患者天疱瘡抗体で活性化される細胞内シグナル伝達経路を病原性 Dsg3 モノクローナル AK23 抗体を用いて解析・解明する(北島)	かなり可能性が高い	平成 20 年度から 3 年間の計画
2	天疱瘡モデルマウスを用いて、病原性 T 細胞を株化し、その解析で、制御系を明らかにする(天谷)	かなり可能性が高い	平成 20 年度から 3 年間の計画
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	大量 グロブリン静注療法に関する研究（班員全員）	可能性高い	平成 20 年度から 3 年間の計画
2	ELISA 法による病因抗体価をモニターし、EBM による新しい治療指針の開発作成する（橋本隆、北島、天谷、池田）	可能性高い	平成 20 年度から 3 年間の計画
3	通常致死的である腫瘍随伴性天疱瘡の病因を解析と治療研究をする（橋本隆）	可能性高い	平成 20 年度から 3 年間の計画

#### 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	ステロイドおよび免疫抑制剤による維持療法ガイドライン作成	可能性高い		平成 20 年度より、20 年度のガイドライン案を改良する
2	厚労省難病受給者票データベースを利用するための承認申請と臨床医学的特性を示す（池田、黒沢）	可能性高い		平成 20 年度より 22 年度までの集計と比較、特性を解析
3	既存の薬剤の組み合わせによる上記特性にあった最適治療指針を提示する。	可能性高い		平成 20 年度より受給者表による患者実態把握結果に対応して作成
4				
5				