厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成20年度～22年度　総合研究報告書

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

研究要旨　天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬（特定治療研究対象疾患）と魚鱗癬様紅皮症（難病克服研究事業対象疾患）の４疾患群について、１）臨床疫学統計、２）遺伝・病因的調査、３）病態解明、４）診断・治療法開発、５）生体試料収集・管理と、６）診療支援と情報公開・啓発と診療手引書刊行に関する直近3年間の研究成果と、今後の研究展開について概要を述べる。

１）臨床疫学統計：全国調査と症例レジストリ

臨床調査個人票を用いた疫学統計を継続し、受給対象３疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の年次報告を行った。魚鱗癬様紅皮症の一次、二次全国調査を実施した。臨床調査個人票の改定案を作成した。Webによる症例レジストリと追跡調査を順次実施し、生体試料ともリンクさせたデータベースを構築中である。

２）遺伝・病因的調査

天疱瘡では疾患感受性HLA解析と家族発症例の解析を行った。表皮水疱症では、遺伝型／表現型解析データを蓄積し、国際分類提言に参加した。膿疱性乾癬や乾癬の免疫制御に関わる遺伝子多型解析やマイクロサテライト解析を実施した。魚鱗癬症候群の遺伝型／表現型解析のデータを集積している。

３）病態解明

①**天疱瘡**：天疱瘡抗原の成熟型デスモグレインの蛋白解析と、病因性抗原エピトープおよび病因性自己抗体解析が、新規ELISA診断キット開発として結実した。天疱瘡抗原特異的マウスＴ細胞クローン樹立と病態への関与を解析した。自己抗体産生を許す中枢性免疫寛容の破綻をAireノックアウトマウスにて解析した。腫瘍随伴性天疱瘡抗体の抗原p170タンパクがA2ML1であることを確認した。

②**膿疱性乾癬**：炎症の機軸としての樹状細胞の活性化、炎症増幅としてのPAR2活性化、S100蛋白とRAGEを介するシグナル系、CTACK/CCL27発現パターン、および核内レセプターLXRやビタミンD3代謝系を介する角化と炎症の連鎖について研究を進めた。

③**表皮水疱症**：根治的幹細胞治療を目指して、モデルマウスを用いて幹細胞動態と表皮細胞への分化を証明した。骨髄細胞中のc-kit陰性／PDGFR α陽性細胞分画が多分化能を有し、Ⅶ型コラーゲンを供給することが判明した。本症における全身性アミロイドーシスや腎・造血系合併症の病態探究を行った。

④**魚鱗癬様紅皮症**：魚鱗癬の角層形態・機能異常を解明するために、角層細胞接着因子の分解過程と、オートファジー機序を解析した。水疱型の変異ケラチンＫ１を導入した細胞におけるサイトカイン産生と皮疹形成機序を解析した。

４）診断・治療法開発

①**天疱瘡**：診断基準と重症度基準の改訂病因抗体価を評価し、より正確な治療指

針となり得る改良ELISA法を考案した。天疱瘡および類縁疾患の血清学的診断拠点としての役割を果たした。高用量免疫グロブリン療法を導入した。抗CD20抗体（リツキシマブ）療法の臨床試験プロトコールを完成させ、次期研究班にて実施する。

②**膿疱性乾癬**：血清S100A8/A9、YKL-40などの生物活性マーカーの臨床検査意義を解析した。TNF α 阻害薬を組み入れた診療ガイドライン作成し、使用例の検討を実施している。新規治療法として、顆粒球除去療法の有効性を解析中である。

③**先天性表皮水疱症**：遺伝子治療戦略として、三次元培養皮膚にレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入を検討した。骨髄移植療法の導入を検討するために臨床プロトコール作成を開始した。骨髄間葉系幹細胞移植療法を倫理委員会承認のもとで臨床試験を開始する。

④**魚鱗癬様紅皮症**：診断基準を公開し、全国調査を終了しており、その臨床データの集積中である。

5）生体試料収集・管理

生体試料収集に関する調査研究班（武藤班）および難病研究資源バンク開発研究（亀岡班）と共同で、研究班が所有している生体試料を確認し、管理・運用体制を協議中である。

6）診療支援と情報公開・啓発

診療ガイドライン作成・改訂を続け、天疱瘡と膿疱性乾癬ガイドラインは英訳を行った。診断基準や重症度の改変と、新規治療法導入に適合させるため、臨床調査個人票改訂案を作成した。公開講座を通じて研究成果を公開し、情報を共有する活動を展開してきた。研究成果をまとめた「診療の手引書」を年度末に刊行する。

研究分担者名（所属機関名）
天谷　雅行（慶応大学・教授）
橋本　　隆（久留米大学・教授）
青山　裕美（岡山大学・講師）
照井　　正（日本大学・教授）
許　　南浩（岡山大学・教授）
小宮根真弓（自治医科大学・准教授）
清水　　宏（北海道大学・教授）
橋本　公二（愛媛大学・教授）
金田　安史（大阪大学・教授）
池田　志斈（順天堂大学・教授）
山本　明美（旭川医科大学・准教授）
黒沢美智子（順天堂大学・准教授）
小島　勢二（名古屋大学・教授）
武藤　正彦（山口大学・教授）
大野　貴司（くらしき作陽大学・教授）

研究協力者名（所属機関名）
小澤　　明（東海大学・教授）
山西　清文（兵庫医科大学・教授）
玉井　克人（大阪大学・教授）
谷川　瑛子（慶応大学・講師）
阪口　政清（岡山大学・准教授）
濱田　尚宏（久留米大学・講師）
下村　　裕（新潟大学・准教授）

A．研究目的

1．研究班共通の研究課題

臨床統計は医療の根幹であり、医療行政施策に不可欠との認識から、永続性ある全国調査（臨床調査個人票による）と、症例レジストリによるコホート研究を重要な研究課題としている。各疾患の診断基準、重症度基準および診療ガイドライン改訂を実施し、研究成果を公開し、情報を共有する。生体試料収集の体制を整備する。

2．各研究対象疾患の研究目的

①**天疱瘡**　自己免疫発症機序解明のために、天疱瘡疾患マウスモデルを用いたＴ細胞系解析、抗原エピトープと病因性抗体測定技術開発、遺伝的背景解析を進める。水疱形成機序を細胞・分子レベルで解明する。血清学的診断拠点として一般診療に貢献する。

②**膿疱性乾癬**　炎症機序解明と、疾患・薬剤感受性遺伝子解析を継続する。新規治療法の開発と有効性・安全性評価。

③**表皮水疱症**　遺伝型／表現型解析。動物モデルを用いた病態解析と治療のシミュレーション。新規の幹細胞治療の展開と、遺伝子導入した培養皮膚治療の可能性を探る。

④**魚鱗癬様紅皮症**　全国実態調査の実施、遺伝型／表現型解析による分類基準作成、および角化異常機序を分子レベルで解析する。

B．研究方法

1．共通研究課題

1）臨床調査個人票による疫学調査（黒沢ら）。

2）Web入力による症例レジストリによるデータベース構築と、生体試料とのリンク。予後・合併症解析および治療アウトカム解析を実施する（大野ら）。

3）研究成果の情報共有と啓発事業を展開。

4）症例レジストリのデータと、生体試料収集リポジトリをリンクさせて知的財産を管理する。

（倫理面への配慮）

臨床データ収集にあたり、「疫学研究」倫理指針に基づき、各施設において倫理委員会承認を得て実施。

2．疾患別研究方法

（天疱瘡）

1）発症機序解明：天疱瘡動物モデルを用いて、天疱瘡抗原特異性マウスＴ細胞クローン解析の生体内での動態を解析した。また、Aireノックアウトマウスを用いた中枢性（胸腺）トレランス破綻機序の解析（天谷ら）。

2）遺伝・病因的解析：疾患感受性HLAを解析（天谷、新関、下村ら）と、家族例について遺伝背景と病型、抗体産生パターンを解析（岩月ら）。

3）棘融解機序解析：天疱瘡抗体によるDsg3分解部位と、細胞内シグナルを検討（青山ら）。

4）診断法・診断拠点の展開：天疱瘡抗原分子の翻訳後修飾解析（天谷ら）と抗原エピトープ解析（青山）。病因性天疱瘡抗体を検出する検査法の提示（岩月、青山ら）。天疱瘡および関連疾患の血清学的診断拠点として機能（橋本隆ら）。

5）臨床試験：自主臨床治験への取り組み（天谷、岩月、清水、橋本隆）。

6）診療ガイドライン改訂と国際的病変評価PDAIの導入（天谷、谷川ら）。

（膿疱性乾癬）

1）表皮細胞増殖と炎症機序：S100ファミリー／RAGEシグナル経路解明（許、阪口ら）。

2）炎症増幅機序の解明：膿疱性乾癬の炎症機序の特徴を樹状細胞サブセットと機能から解析（小宮根ら）。脂質の核内受容体および核内転写系の解析（照井、山西ら）。炎症メディエーター

としての血清YKL-40、S100A8/A9の臨床的意義（山西、岩月ら）。

3）疾患・薬剤感受性遺伝子：マイクロサテライト解析から絞りこまれた遺伝子の転写産物と機能について解析（小澤ら）。治療薬に対する反応性を規定する薬剤感受性遺伝子の解析（武藤ら）。

（表皮水疱症）

1）動物モデルを用いた研究：Ⅶ型コラーゲン欠損マウスへのヒトⅦ型コラーゲン導入、骨髄幹細胞移植による治療効果と副反応を解析し、遺伝子治療の実用化を進める（清水ら、金田ら、小島ら）。

2）培養皮膚移植の改良：ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚の真皮成分再構成について検討（橋本公ら）。

3）幹細胞治療の推進：骨髄間葉系幹細胞移植および骨髄移植治療へ向けてのプロトコール作成。

4）合併症の病態と対応を解析（岩月ら）。

（魚鱗癬様紅皮症）

1）疫学調査と症例解析：魚鱗癬様紅皮症の診断の手引きに基づき、全国調査と症例集積を実施（池田ら）。

2）角化異常機序の解析：魚鱗癬における角質肥厚、落屑機構を分子レベルで解析（山本ら、池田ら）。

3）変異ケラチン導入細胞：機能異常と、その制御経路の検討（小宮根ら）。

（倫理面への配慮）

疾患別研究参加施設は、各施設の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」、「臨床研究等」の倫理委員会承認を得て研究に着手している。

C．研究結果

平成20－22年度の研究結果と今後の課題の概要を図１に示す。

1．共通研究課題成果

1）各疾患の臨床調査個人票から、各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布を確認し、病型別分布、重症度、有症状割合などを調査し、年次報告した（黒沢ら）。

2）膿疱性乾癬、表皮水疱症、魚鱗癬様紅皮症、天疱瘡の順にWeb入力を開始し、データベースを構築した（大野ら）。

2）「診療の手引き」（診断基準、重症度基準、ガイドライン、アトラスと啓発用パンフレットを含む）が平成22年度に完成予定。ガイドラインは天疱瘡、膿疱性乾癬の英訳がほぼ完了した。

3）本研究班と神経皮膚症候群（大塚班）と亀岡班が合同で生体試料収集の体制を検討し、研究班の所有する生体試料のリスト作成。

2．疾患別研究成果

（天疱瘡）

1）病因性天疱瘡抗体は、成熟デスモグレインと反応し、非病因性抗体は前駆蛋白や（天谷ら）、線状エピトープと反応することが多い（岩月、青山ら）。これらの新知見をもとに、より病勢を反映するELISA法を考案した（天谷ら、岩月、青山ら）。

2）p200類天疱瘡の標的抗原がラミニンγ１であることを証明し、腫瘍随伴性天疱瘡の抗p170抗体がA2ML1であることを確認した（橋本隆ら）。

3）国際病勢評価基準PDAI改訂を行い、本邦診断基準に適合させた（天谷ら）。

4）尋常性天疱瘡IgGはMMP9を介してDsg3分解促進する（青山ら）。

5）高用量免疫グロブリン（400mg/kg/日）治療の検証を行った。抗CD20抗体（リツキシマブ）のステロイド抵抗性天疱瘡への自主臨床試験プロトコール作成。

（膿疱性乾癬）

1）S100 タンパク／RAGEシグナルの機能から膿疱性乾癬と乾癬における表

皮増殖と炎症機序の新しい理解が可能になった（許ら）。

2）制御性樹状細胞が減少、炎症の活動部位におけるCTACK/CCL27発現が炎症発動に関与している（小宮根ら）。

3）膿疱性および関節症性乾癬では、血清 YKL-40（Chitinase3-like1） とS100A8/A9が病勢を反映する可能性がある（山西ら、岩月ら）。

4）遺伝的相関解析の結果、①Gタンパク連結型受容体スーパーファミリー（GPCR遺伝子）、②SEEK 1 遺伝子（HLA class Ⅰ 領域6p21。3に存在）、③Ca2+非依存性細胞接着分子スーパーファミリー、④BTNL2遺伝子が疾患感受性候補遺伝子として絞り込まれた（小澤ら）。GPCR遺伝子の機能解析を進めている。

免疫制御に関わるTNF α転写領域、IL-12/34p40、IL-23R、CTLA-4、VEGFの遺伝子多型解析を実施したが、明確な解答は得られていない（武藤ら）。

5）TNF α阻害薬の使用症例を集積し、安全使用指針の検討を継続してきた。新規治療として顆粒球除去療法(G-CAP）の自主臨床治験の検証を始めた。

（表皮水疱症）

1）遺伝子・細胞治療を目的に、栄養障害型表皮水疱症動物モデルへ骨髄細胞移植法プロトコールの準備に入った。骨髄のc-kit陰性/PFGFR陽性細胞は多分化能力を有し、表皮細胞への分化とⅦ型コラーゲンの分泌が可能と考えられた（金田、玉井ら）。接合部型表皮水疱症動物モデルの*COLXVII*遺伝子ノックアウトマウスでは、ヒト*COLXVII* A1 cDNA遺伝子を導入することにより、治癒可能である可能性を示した（清水ら）。これらの研究成果から、骨髄間葉系幹細胞移植の臨床的適応が現実のものとなり、臨床試験へ向けて準備中である（玉井ら）。

2）羊膜付き三次元自己培養皮膚は、栄養障害性表皮水疱症に有用性が確認でき（橋本公ら）、今後、遺伝子治療のデバイスとしての利用を検証中である（橋本公、白方ら）。

3）重症型先天性表皮水疱症では、皮膚癌だけでなく、高γグロブリン血症や、血清ＩＬ６高値のために形質細胞増多や血清アミロイドＡ放出おこり、続発性ＡＡアミロイドーシスによる腎不全が合併症として注目される（岩月ら）。

（魚鱗癬様紅皮症）

1）魚鱗癬様紅皮症（水疱型、非水疱型、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）うち、水疱型以外の実態は不明であり、第１次、第２次全国調査を実施した（黒沢ら）。

2）角層形態・機能異常として、細胞骨格異常による細胞内層板顆粒移動や分泌過程の障害、tight junctionが関わり、角層細胞剥離の異常を起こす（山本ら）。

3）変異ケラチンK1を発現させた培養表皮細胞は、機械的刺激でIL-8、IL-18、PGE2、bFGFが誘導され、その誘導はMAPkinase 阻害薬で抑制された（小宮根ら）。

4）新たな病因的遺伝子変異を検出（清水ら）。

D．考察

1．共通研究課題の考察

疫学調査は難病医療を推進するために必須であり、永続的に実施し、年次報告を行い、医療行政と情報共有する。

症例レジストリによる前向き調査は治療アウトカム、予後、合併症などを知るための重要なデータベースになるものと期待される。さらに生体試料収集事業とリンクさせることで貴重な知的財産となる。

２．疾患別研究の考察

（天疱瘡）

天疱瘡および関連疾患の抗原解析が着実に進展し、その結果、新たな診断法の開発や、治療効果の評価につながった。天疱瘡抗体によるデスモグレイ分解機序解明は、棘融解性水疱形成機序の解明を進歩させた。P200類天疱瘡の抗原分子（ラミニンγ１）を世界ではじめて特定したことは特筆に値する。

国際的病変評価基準PDAIを組み入れた重症度判定基準とガイドラインが作成され、英訳中であり、国際的に通用するものと期待される。

天疱瘡治療の高用量ガンマグロブリン製剤の有用性が証明され、難治性患者には福音になった。さらに、抗CD20抗体（リツキサン）の自主臨床試験を開始した。

（膿疱性乾癬）

S100蛋白/RAGEを介するシグナルは、乾癬や膿疱性乾癬における表皮増殖と炎症反応を病因的にリンクさせる重要なメディエーターと考えられる。膿疱性乾癬における抑制性樹状細胞の減少は、全身性炎症機序の病態に関与するかもしれない。

膿疱性乾癬の病勢を反映する指標として血清YKL-40およびS100A8/A9が見出されたが、病態にも密接に関連すると思われる。

乾癬患者のマイクロサテライト解析で絞りこまれた候補遺伝子の機能が徐々に解明されつつある。乾癬および膿疱性患者に関連した新たな遺伝子多型と薬剤感受性遺伝子が見出され、治療指針へ反映が期待される。

（表皮水疱症）

疾患動物モデルを用いた研究により遺伝子治療実用化に向けてのシミュレーションが慎重に行われた。その結果、骨髄間葉系幹細胞の自主臨床試験を実施する準備が整った。また、骨髄移植療法の導入に向けて慎重にプロトコール作成を行い、有効性と安全性を検討している。

羊膜付き三次元培養皮膚移植は、現段階の医療水準としては、臨床に提供できる最も進んだ治療であると考えられる。この技法に遺伝子治療の導入を計画している。

（魚鱗癬様紅皮症）

魚鱗癬様紅皮症の診断基準を作成して、初めて全国調査を開始した。今後の医療行政に寄与するデータと思われる。

魚鱗癬様紅皮症の遺伝子型・表現型解析と同時に、角化異常と炎症反応の解析が進められている。

Ｅ．結論

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の稀少難治性皮膚疾患について、疫学統計、遺伝学的調査、ガイドライン作成、病態解明、治療法開発など研究を進めてきた。天疱瘡マウスモデルや、表皮水疱症疾患マウスモデルを用いた遺伝子治療など、世界をリードする研究成果が生まれてきた。その最先端の学術的成果を実際の診療や治療に還元する努力を続けている。次期研究班のテーマとして、自主臨床試験（天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症）を予定している。病態や根治的治療についてはなお未解決の問題は多く、次なる研究目標と到達点を設定して、難病医療に寄与するために研究を継続する必要がある。

Ｆ．健康危険情報

特記事項なし。

Ｇ．研究発表

論文発表

研究分担者および研究協力者の平成20年 - 22年の論文発表は、本報告書に一覧として掲載した。

学会発表

平成22年度（最終年度）の主要国際学会発表および国際共同研究を記載する。

（天疱瘡関連）

１．Aoyama Y, Kamiya K, Hisada K, Fujii K,

Yamamoto T, Iwatsuki K. Comparison of index values of Dsg3-ELISA and those of EDTA-treated Dsg3-ELISA is a reliable monitor for pathogenic autoantibody in pemphigus. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.

2. Kouno M, Takahashi H, Yamada T, Nagao K, Amagai M. Induction of autoreactive dermatitis by T cells with retrovirally modified T cell receptor specificity to desmoglein 3. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
3. Takahashi H, Koyasu S, Kuwana M, Amagai M. Desmoglein 3-specific TCR transgenic CD4+ T cells that escape from central tolerance induce autoreactive dermatitis. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
4. Ishii N, Hamada S, Fukuda S, Koga H, Teye K, Ishikawa T, Sakaguchi S, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. The majority of patients with Neuman type pemphigus vegetans show IgG autoantibodies to human desmocollins1-3, particularly desmocollin 3. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
5. Natsuki Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epiplakin autoantibodies are present in paraneoplastic pemphigus. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
6. Shibaki A, Li Q, Ujiie H, Wang G, Moriuchi R, Qiao H, Morioka H, Shinkuma S, Natsuga K, Long HA, Nishie W, Shimizu H. Human IgG1 mAb against human COL17 NC16A developed from BP patients induces blisters in experimental bullous pemphigoid model. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
7. Hashimoto T. Recent progress in classification, diagnostic methods, treatments and autoantigen detection in autoimmune bullous skin diseases. 7th Annual Scientific Meeting Australasian Society for Dermatology Research, Australia, Jun 20, 2010.
8. Amagai M. Pemphigus vulgaris as a paradigm of autoimmune disease. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan, Aug 22-27, 2010.
9. Calabresi V, Sinistro A, Di Zenzo G, Di Lullo G, Didona B, Amagai M, Ohyama B, Hashimoto T, Zambruno G, Lanzavecchia A. Human monoclonal antibodies bind desmoglein 3 epitopes shared by pemphigus vulgaris patient autoantibodies and synergistically induce loss of adhesion between keratinocytes. 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Sep 8-11, Helsinki, Finland, 2010.
10. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderrach U, Markus K, Hashimoto T. Towards a better understanding of paraneoplastic pemphigus pathogenesis: identification of the p170 antigen recognized by PNP autoantibodies. 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Sep 8-11, Helsinki, Finland, 2010
11. Ishii N, Teye K, Hamada T, Ishikawa T, Sakaguchi S, Fukuda S, Saruta H, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. Anti-desmocollin autoantibodies in pemphigus herpetiformis and pemphigus vegetans: IgG antibodies to desmocollin 1-3 are the key factor for their

characteristic phenotypes. The 40th annual European Society for Dermatological Research meeting, Helsinki, Finland, Sep 8-11, 2010.

12. Amagai M. Lessons from pemphigus to clarify fundamental autoimmune mechanisms. The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, Sep 30-Oct 3, 2010.
13. Amagai M. Regulation of pathogenic autoantibody production in pemphigus and pemphigoid. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting: From the Bench to the Bedside, Bethesda, USA, Nov 5-6, 2010.
14. Amagai M. Towards an algorithm for the treatment of pemphigus : Review of the Asian experience. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting: From the Bench to the Bedside, Bethesda, USA, Nov 5-6, 2010.
15. Lin J, Marinovic B, Fivenson D, Murrell D, Borradori L, Hashimoto T, Cianchini G, Caux F, Iranzo P, Venugopal S, Martin L, Taylor L, Werth V. Photovalidation of Two Outcome Measure Instruments for Pemphigus. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting, Bethesda, Nov 5-6, 2010.
16. Hashimoto T. Role of pemphigus & pemphigoid foundations in uniting physicians and patients. JC Bystryn Pemphigus & Pemphigoid Meeting: From the Bench to the Bedside, Bethesda, USA, Nov 6, 2010.
17. aleh MA, Ishii K, Yamagami J, Amagai M. Characterization of monoclonal Desmoglein 3 autoantibodies isolated from a paraneoplastic pemphigus patient by phage display. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 和歌山, Dec 3-5, 2010.

（膿疱性乾癬関連）

18. Muto M. The detection of genetic variants concerning psoriasis susceptibility. 9th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, Weimar, Germany, Jun 9-12, 2010.
19. Terui T. Therapeutic guidelines for generalized pustular psoriasis based on unique criteria and classification of disease severity 2010. The 1st Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, Sep 30-Oct 3, 2010.

（表皮水疱症関連）

20. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Kaneda Y. Contribution of PDGFR α -positive bone marrow cells for epithelial regeneration in genetic blistering skin disease. 13th Annual Meeting, American Society of Gene and Cell Therapy, May 19-22, Washington, DC, USA.
21. Shinkuma S, Nishie W, Natsuga K, Nakamura H, Ito K, Akiyama M, Shimizu H. Distinctive anchoring fibril structures produced by different COL7A1 mutations. 37th Annual meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructure Research, Helsinki, Finland, Sep 7, 2010.
22. Nishie W, Shimizu H. Bridging ultrastructure and disease in epidermolysis bullosa patients. Invited lecture. 37th Annual meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructure Research, Helsinki, Finland , Sep 7, 2010.
23. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, Tamai K, Sawanura D, Hashimoto T. Exon 87 skipping of the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. 40th Annual Meeting of the European Society

for Dermatological Research, Sep 8-11, Helsinki, Finland, 2010

24. Shinkuma S, Nishie W, Natsuga K, Nakamura H, Ito K, Shimizu H. New insight into genotype-phenotype correlation in recessive dystrophic epidermolysis bullosa with a range of COL7A1 missense mutations. 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, Sep 8-11, 2010.
25. Iinuma S, Tamai K, Chino T, McGrath J, Uitto J, Umegaki N, Katayama I Kaneda Y. Skin grafts recruit bone marrow-derived mesenchymal stem cells through SDF-1α /CXCR4 interaction to enhance tissue regeneration. 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Helsinki, Finland, Sep 8-11, 2010.
26. Fujii M, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. A new keratin 2 mutation in a Japanese patient with superficial epidermolytic ichthyosis. The first eastern Asia dermatology congress, Fukuoka, Sep 30-Oct 3, 2010.

（魚鱗癬様紅皮症関連）

27. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Yoshida K, Sasaki H, Amagai. Langerhans cell dendrites penetrate through epidermal tight junction barrier during foreign antigen uptake. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
28. Teye K, Hamada T, Sakaguchi S, Fukuda S, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T. Filaggrin mutation study and clinical characterization of patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis in Kyushu area, the most southern part of Japan. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
29. Uchida Y, Cho Y, Moradian S, Kim J, Nakajima K, Crumrine D, Ujihara M, Akiyama M, Shimizu H, Elias PM, Holleran W, Sano S. Neytral lipid storage leads to acylceramide deficiency, likely contributing to the pathogenesis of Dorfman-Chanarin syndrome. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
30. Frank M, Li Q, Akiyama M, Shimizu H, Ho S, Uitto J. The abca12 gene is required for normal zebrafish skin development- a model system for harlequin ichthyosis. Society for Investigative Dermatology, Atlanta, May 5-8, 2010.
31. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Mizuno H, Yamada T, Amagai M. Filaggrin knockout mice as a tool for understanding percutaenous antigen exposure in barrier-disrupted skin. 40th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Sep 8-11, Helsinki, Finland, 2010.

H．知的所有権の取得状況

1．特許取得

1）発明名称：損傷組織の機能的再生促進医薬（PCT 出願：2009年 4 月30日（PCT/JP2009/058519））

2）発明名称：末梢循環への骨髄由来多能性幹細胞動員薬（PCT 出願：2009年 4 月30日（PCT/JP2009/058515））

3）発明名称：生体内機能的細胞の高効率採取法（PCT 出願：2009年 4 月30日（PCT/JP2009/058525））

4）発明名称：骨髄間葉系および/または多能性幹細胞の血中動員による組織再生促進剤（特願：2009-247143出願日：2009年10月28日）

国際出願番号:PCT/JP2010/069133（国際出願日:2010年10月28日）

5）発明名称：埋め込み式生体内物質採取デ

バイス（特：2009-248107出願日：2009年10月28日）

6）発明名称：天疱瘡モノクローナル抗体（Pemphigus monoclonal antibody）、発明者：角田和之、天谷雅行、西川武二、小安重夫、出願人：学校法人慶應義塾（特許出願日：2002年９月４日、特許登録日：2009年６月23日、特許番号：US 7550562 B2）

国際出願番号:PCT/JP2002/08987（国際出願日:2002年９月４日）

国際公開番号:WO2003/020769（国際公開日：2003年３月13日）

２．実用新案登録

特記事項なし。

３．その他

特記事項なし。

I. 引用文献

研究分担者および研究協力者による報告書に記載した。