

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者； 北島康雄

疾 患 名； 表皮水疱症

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	2005～2007 北島康雄	COL7A1 遺伝子検索を行った結果， 5818delC ならびに G1815R を見いだした（清水）	
2	1999 小川秀興	栄養障害型表皮水疱症本邦 75 症例における COL7A1 の DNA 解析による臨床表現型の説明（玉井）	
3	1996 橋本 功	遺伝形式、責任遺伝子に基づいた表皮水疱症診断基準の作成（橋本）	

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	栄養障害型表皮水疱症の原因遺伝子である VII 型コラーゲン遺伝子に存在する alternative splicing を発見し、創傷治癒や皮膚の remodeling にとの関係を明らかにした。清水）	
2	2003 北島康雄	栄養障害型表皮水疱症における 4 塩基挿入変異の発見（清水）	
3	2001 小川秀興	栄養障害型表皮水疱症における優性および劣性遺伝子変異のヘテロ接合症例の報告（清水）	

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	本邦において既に34例の出生前診断を施行して、出生前診断の診断方法、適応症例についての病型分類、倫理基準ができた(清水)	
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	2005~2007 北島康雄	ガイドラインを全面的に改良した(清水分担責任)	
2	2002~2004 北島康雄	栄養障害型表皮水疱症の三次元自己培養表皮シート移植による治療(橋本公二).栄養障害型表皮水疱症の同種培養真皮による治療(池田)	
3	2001 小川秀興	表皮水疱症の治療指針の作成(玉井)	

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

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2003~2004 北島康雄	免疫反応回避方法の開発:マウス胎児皮膚にGFP発現プラスミドを導入することにより、GFPに対する免疫寛容を誘導し得た(玉井、金田)	
2	2003~2004 北島康雄	栄養障害型表皮水疱症の水疱部皮膚への超音波による遺伝子導入法開発(玉井、金田)。栄養障害型表皮水疱症患者由来角化細胞へのCOL7A1遺伝子導入(橋本)	

3	2004 北島康雄	栄養障害型表皮水疱症遺伝子治療のための COL7A1 プロモーターの開発（玉井）	
---	--------------	---	--

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	1999	原因蛋白および遺伝子を記載した表皮水疱症の新分類（世界から15名の研究者、当班から清水が参加）	J Am Acad Dermatol 2000:42:1051
2	1994	COL7A1 遺伝子のクローニング(ChristianoAM etal)	J Biol Chem 1994:269:20256
3	1993	栄養障害型表皮水疱症の2例における7型コラーゲンのミスセンス変異(ChristianoAM etal)	Nat Genet 1993:4: 62

(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	1999	栄養障害型表皮水疱症において7型コラーゲン前駆体分子はドミナントネガティブ効果により安定性が阻害される(Uitto J)	Epidermolysis Bullosa; 1999.p 326
2			
3			

(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	1999	表皮水疱症に対するテトラサイクリンの有用性 (Malkinson FD)	Arch Dermatol 1999:135:997
2	2000	表皮水疱症の Apligraf (同種培養皮膚)による治療 (Falabella)	Arch Dermatol 2000: 136:1225
3			

ウ その他根本治療の開発についても

	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	接合部型遅発型表皮水疱症など少数亜型の原因遺伝子解明	可能性高い	平成20年度以降の3年計画

2	本邦における7型コラーゲン、ラミニン5遺伝子変異のデータベースを確立	可能性高い	平成20年度以降の3年計画
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	表皮水疱症患者の病変やDNAから遺伝子変異を同定し臨床と比較検討する(清水)。	可能性高い	平成20年度以降の3年計画
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	三次元培養皮膚を用いた治療法の改良し、遺伝子導入再生皮膚療法を開発する(橋本公二)。	完全解決は難しいが進展は見込める	平成20年度以降の3年計画
2	修復または欠損遺伝子導入再生表皮および幹細胞を用いた遺伝子治療法を開発する(金田、玉井)。	完全解決は難しいが大きく進展する	平成20年度以降の3年計画 動物レベルから始める
3			

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	変異蛋白を ex vivo 法により導入する遺伝子治療	完全解決は難しいが進展の可能性高い。		平成 20 年度以降の 3 年計画。動物実験から始める。
2	難病受給者票データベースを利用して得た疫学特性から治療指針を改定する(有棘細胞癌発生の予防)	可能である。		平成 20 年度以降の 3 年計画
3				
4				
5				