

## 皮膚難病に対する再生医療による新しい治療法の開発

～先天性疾患への新たな治療戦略に期待～

### ポイント

- ・生まれつきの皮膚の難病「表皮水疱<sup>\*1</sup>症」に対する新しい治療に成功
- ・患者さん自身のもつ自然治癒の現象「復帰変異モザイク<sup>\*2</sup>」に注目
- ・ほかの先天性疾患に対する応用にも期待

### 概要

北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室の松村若菜研究員と藤田靖幸講師（現客員研究員）らの研究グループは、皮膚の難病である「表皮水疱症」に対する新しい治療に成功しました。

表皮水疱症は、皮膚を構成するタンパクの先天性異常によって全身の皮膚が弱くなり、少しの刺激で水ぶくれや傷を作ってしまう病気です。このような遺伝子異常による病気に対しては、根本的な治療法がほとんどありません。

今回の研究では、表皮水疱症患者さんの皮膚のごく一部で観察される、水ぶくれを作りにくい皮膚の領域に注目しました。近年、遺伝子異常による病気において、一部の細胞でその遺伝子異常が後天的に消失して正常化する現象が報告されており、「復帰変異モザイク」と呼ばれています。表皮水疱症においても、復帰変異モザイクによって同様に水ぶくれを作りにくい皮膚を生じることが明らかになりました。

次に研究グループは、これを応用した医師主導治験を実施しました。3名の表皮水疱症患者さんの復帰変異モザイクを生じた部分から皮膚を採取して、皮膚細胞を増やしたシート（自家培養表皮）を作製しました。これを治りにくい皮膚潰瘍<sup>\*3</sup>の部分に移植したところ、傷はすみやかに上皮化し、移植後約2年半にわたって良好な状態を維持しました。

本研究成果は、復帰変異モザイクという患者さんの自然治癒力を応用した、表皮水疱症に対する世界で初めての再生医療の成功例になります。遺伝子治療などを行わず安全に治療できる可能性が示された点で、他の先天性疾患に対する治療戦略にも大きなヒントを与えるものと考えます。

なお、本研究成果は、米国東部時間2019年5月2日（木）公開の Journal of Investigative Dermatology 誌にオンライン掲載されました。

## 【背景】

表皮水疱症は、皮膚を構成するタンパクが生まれつき異常であったり、タンパクが欠如していることによって、全身の皮膚が弱くなる病気です。全身の皮膚が少しの刺激で水疱や潰瘍を作ってしまうため、重症の患者さんでは生命に影響が出ますし、潰瘍を長期間繰り返すことで皮膚がんを作ることもあります。このような遺伝子異常による病気に対しては、根本的な治療法がほとんど存在せず、傷をガーゼで覆ったり軟膏を塗るなどの対症療法を行わざるを得ませんでした。

## 【研究手法】

研究グループでは、表皮水疱症に対する治療法を研究してきました。その中のひとつが、患者さん自身の皮膚組織を採取して、皮膚細胞を培養してシート状にして移植する方法（自家培養表皮）です。

自家培養表皮は、重症のやけどなどを対象にして、日本では再生医療として確立されており、保険診療として実施することが可能です。一方で表皮水疱症は先天性の病気であるため、単に患者さん自身の細胞を増やして移植しても、遺伝子異常がそのままであるために根本的な治療にはなりません。しかしながら、繰り返して治癒しなくなった潰瘍に対して、このような自家培養表皮を移植することで、一時的であれ傷の閉鎖をもたらすことが期待できます。そのような考え方の下で、研究グループは2001年に、1名の重症表皮水疱症患者さんに対して自家培養表皮移植を行いました。移植を行った部分の皮膚を長期間観察していたところ、驚くべきことに、移植後16年間にわたって水疱を作らず、ほぼ皮膚が治癒した状態を維持していました。

研究グループは、この患者さんの経過が表皮水疱症の根本的な解決のヒントになると考えました。1990年代以降、遺伝子異常による病気において、一部の細胞でその遺伝子異常が後天的に消失して正常化する現象が報告されており、「復帰変異モザイク」と呼ばれています。この患者さんにおいても、採取した皮膚や自家培養表皮の中に復帰変異モザイクが含まれていたために、良好な経過をたどった可能性が推測されました。

## 【研究成果】

研究グループはまず、2001年に自家培養表皮移植を行った患者さんについて、復帰変異モザイクの有無を遺伝子学的に解析しました。そうしたところ、当時採取をした皮膚組織や培養表皮シート、そして16年間良好な状態を維持している部位の皮膚組織のいずれからも、復帰変異モザイクによる正常な遺伝子が検出されました。

このことから、復帰変異モザイクを生じた部分の皮膚から採取して自家培養表皮移植を行うと、長期間水疱を作らず皮膚が治癒する可能性が示されました。次に研究グループは、3名の重症表皮水疱症の患者さんに対して、臨床的に復帰変異モザイクと考えられる部位からの自家培養表皮移植治療を、医師主導治験として実施しました（UMIN:000020734、参考図）。最終移植後4週間目における皮膚の上皮化率はそれぞれ87.7%、100%、55.7%であり、3名中2名で良好な結果を得ました。この状態は移植後76週の時点でも維持されていました。さらに、解析が可能であった2名について、復帰変異モザイクを生じた遺伝子の存在割合を次世代シーケンシング技術を用いて検証したところ、臨床経過とほぼ一致する割合の復帰変異モザイク遺伝子が確認されました。また、過去の解析報告と同様に、体細胞分裂の際に染色体が相同組換えを起こすことで、復帰変異モザイクを生じていることが確認されました。

## 【今後への期待】

本研究は復帰変異モザイクという、いわば先天性疾患の患者さん自身が獲得した自然治癒力を応用し

た、世界初の再生医療による治療報告です。先天性疾患では、通常は他人の細胞を用いたり、遺伝子治療を組み合わせることが一般的に考えられていますが、そのような方法を用いずとも安全に治療できる可能性が示された点で、他の先天性疾患に対する治療戦略にも大きなヒントを与えるものと考えます。

## 論文情報

論文名 Cultured epidermal autografts from clinically revertant skin as a potential wound treatment for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. (臨床的復帰変異モザイク皮膚からの自家培養表皮は劣性栄養障害型表皮水疱症に対する治療になる)

著者名 松村若菜<sup>1</sup>, 藤田靖幸<sup>1</sup>, 新熊 悟<sup>1,2</sup>, 鈴木翔太郎<sup>1</sup>, 横式沙紀<sup>3</sup>, 後藤秀樹<sup>3</sup>, 林 宏至<sup>3</sup>, 大野浩太<sup>3</sup>, 井家益和<sup>4</sup>, 高島翔太<sup>1</sup>, 中山ちひろ<sup>1</sup>, 乃村俊史<sup>1</sup>, 中村秀樹<sup>1</sup>, 阿部理一郎<sup>1,2</sup>, 佐藤典宏<sup>3</sup>, 清水 宏<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室, <sup>2</sup>新潟大学大学院皮膚科学分野, <sup>3</sup>北海道大学病院臨床研究センター, <sup>4</sup>(株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)

雑誌名 Journal of Investigative Dermatology (皮膚科学の専門誌)

D O I 10.1016/j.jid.2019.03.1155

公表日 日本時間 2019年5月3日(金) (米国東部時間 2019年5月2日(木) オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 客員研究員 藤田靖幸 (ふじた やすゆき)

T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820

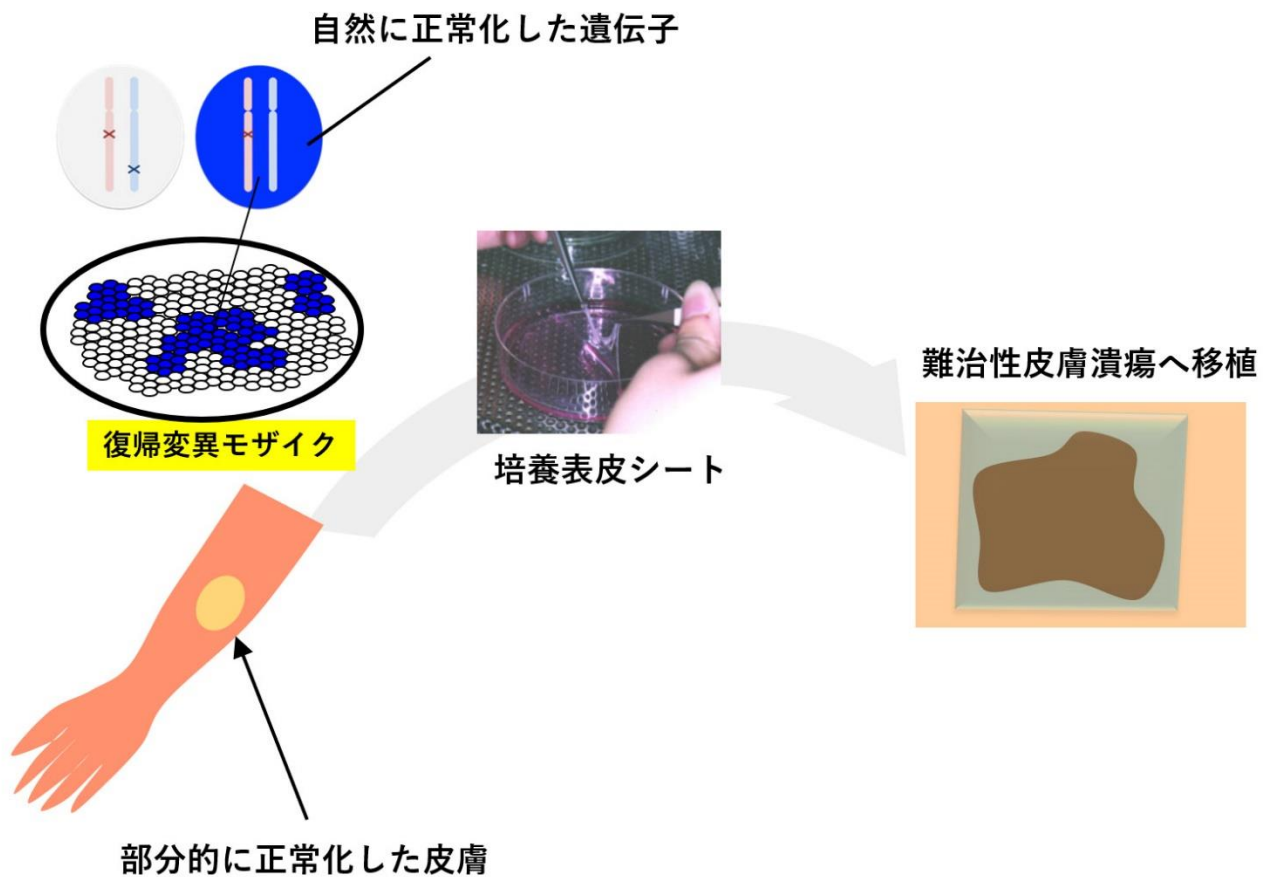
メール yfujita@med.hokudai.ac.jp

## 配信元

北海道大学病院総務課広報・国際企画係 (〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr\_office@huhp.hokudai.ac.jp

【参考図】



【用語解説】

- \*1 水疱… 皮膚の浅いところで生じる「水ぶくれ」。中には透明な液体（細胞外液）が入る。
- \*2 復帰変異モザイク… ある遺伝子異常が、後天的に何らかの理由によって変化し、それによって一部の細胞で遺伝子異常が正常化する現象。皮膚では、病気の変化を伴わない小さな領域として観察される。
- \*3 潰瘍… 皮膚にできた深い傷。真皮よりも深いレベルで皮膚が欠損した状態。