

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) イマチニブをツールとした自己免疫性水疱症における創薬基盤研究
(英語) Drug discovery and development for autoimmune bullous diseases with imatinib as a tool

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科皮膚科 教授 梶島健治
所属 役職 氏名： (英語) Department of Dermatology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine Kyoto University, Professor, Kenji Kabashima, MD, PhD

実施期間： 平成 28 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 自己免疫性水疱症介入試験
開発課題名： (英語) Clinical interventional study on autoimmune bullous diseases

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科皮膚科 特定講師 野村尚史
所属 役職 氏名： (英語) Department of Dermatology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine Kyoto University, Lecturer, Takashi Nomura, MD, PhD

分担研究 (日本語) 自己免疫性水疱症介入試験
開発課題名： (英語) Clinical interventional study on autoimmune bullous diseases

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

本研究は、イマチニブをツールとして、自己免疫性水疱症の介入試験を実施し、臨床試験で得た臨床データを元に、創薬基礎・応用研究を施行し、イマチニブの作用機序を解析するとともに、創薬実現に向けて、創薬標的を探索し、革新的医薬品を創出することを目的とする。平成 28 年度の委託研究開発成果につき、(1) 臨床試験、および、(2) 創薬基礎・応用研究に大別し、それぞれ報告する。

(1) 臨床試験に関する研究開発成果

平成 29 年度に実施する臨床試験を検討した。ステロイド治療が血管内皮細胞に与える影響を把握するための観察研究プロトコルを作成した。

(2) 創薬基礎・応用研究

血管内皮細胞へのイムノグロブリン (Ig) 取り込み量を測定する細胞培養系を確立した。ヒト真皮由来細胞株に、蛍光標識した IgG を取り込ませ、細胞全体の蛍光強度を測定する実験系を構築した。

マウス耳介の間質に存在するマクロファージが取り込んだ標識 IgG の量を測定する実験系を構築した。

This study aims at identifying molecular targets for the treatment of autoimmune bullous diseases using imatinib as a drug discovery tool. We plan to conduct (1) clinical trials and (2) drug discovery researches.

(1) Clinical trials

We have prepared a protocol for observational study to assess the influence of systemic steroid on the immunoglobulin (Ig) translocation through blood endothelial cells (BECs). This observational study will be conducted in the next fiscal year.

(2) Drug discovery researches

We have established an assay systems, in which the amount of incorporated fluorescent IgG into the BEC-derived cell lines can be estimated by the cellular fluorescence *in vitro*.

We have also established another system, in which the amount of extravasated IgG can be estimated by the fluorescence of macrophages that have incorporated fluorescent IgG molecules *in vivo*.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7 件、国際誌 11 件）

1. Egawa G, Kabashima K. In vivo imaging of cutaneous DCs in mice. *Methods Mol Biol*. 2016, 1423, 269-274
2. Honda T, Kabashima K. Novel Concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2016, 92(1), 20-28.
3. Honda T, Otsuka A, Kabashima K. Novel insights into cutaneous immune systems revealed by in vivo imaging. *Allergol Int*. 2016, 65(3). 228-234.
4. Kogame T, Nomura T, Kataoka T, Hirata M, Ueshima C, Matsui M, Kabashima K. Possible inducible skin-associated lymphoid tissues (iSALT)-like structures with CXCL13+ fibroblast-like cells in secondary syphilis. *British Journal of Dermatology*. 2016, in press.
5. 姉川絃子, 遠藤雄一郎, 藤澤章弘, 大日輝記, 宮地良樹, 梶島健治. 免疫グロブリン大量静注療法を施行した水疱性類天疱瘡 4 例の検討. *皮膚科の臨床* 2016, 58(7), 1137-1141
6. 小野さち子, 梶島健治. 仮説と戦略 誘導型皮膚関連リンパ組織. *生体の科学* 2016, 67(1), 86-90
7. 小野さち子, 梶島健治. 【樹状細胞とマクロファージ】皮膚免疫における樹状細胞・マクロファージの役割. *日本臨床免疫学会会誌* 2016, 39(5), 448-454
8. 梶島健治. ランゲルハンス細胞 過去・現在・未来. *アレルギー* 2016, 65(1), 22-24
9. 梶島健治. 【皮膚免疫・アレルギー】皮膚免疫・アレルギー疾患研究の最前線. *Bio Clinica* 2016, 31(2), 124-125
10. 本田哲也, 梶島健治. 三次元可視化により明らかとなった皮膚免疫反応の新知見. *炎症と免疫* 2016, 24(5), 434-439
11. Honda Y, Dainichi T, Nishie W, Ujiie H, Hattori Y, Miyachi Y, Kabashima K. Subepidermal autoimmune bullous disease affecting predominantly mucocutaneous junctions and palms with autoantibodies to BP230 and laminin gamma1. *Br J Dermatol*. 2016, 175: 619-621
12. Dainichi T, Nishie W, Yamagami Y, Sonobe H, Ujiie H, Kaku Y, Kabashima K. Bullous pemphigoid suggestive of complement-independent blister formation with anti-BP180 IgG4 autoantibodies. *Br J Dermatol*. 2016, 175: 187-19
13. Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Ishii N, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K. Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and immunoglobulin G antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol* 43: 426-428, 2016.
14. Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K. Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired haemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016, (3.029) 30: e199-e201
15. Yamashita C, Nakamizo S*, Honda Y, Dainichi T, Kabashima K. Combination therapy of prednisolone and i.v. immunoglobulin treatment decreases circulating interleukin-5 and

- eosinophils in a patient with bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2016, [Epub ahead of print. PMID: 27154738]
16. Kusudo E, Endo Y, Kitayama N, Ishida Y, Fujisawa A, Dainichi T, Kabashima K. Pemphigus foliaceus developed in a patient with long-term erosion on the genital skin. *J Dermatol.* 2017, [Epub ahead of print. PMID: 28150338]
 17. Ono S, Egawa G, Kitoh A, Dainichi T, Otsuka A, Nakajima S, Honda T, Kabashima K. Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, [Epub ahead of print. PMID: 28115214]
 18. 大日 輝記. 水疱性類天疱瘡における補体の役割. *皮膚病診療* 38: 972-978, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 水疱症と乾癬の接点. 口頭, 大日輝記, 第31回日本乾癬学会学術大会シンポジウム, 2016/09/06, 宇都宮市, 国内.
2. Complement-independent blister formation in IgG4-dominant bullous pemphigoid. Dainichi T, Nishie W, Yamagami Y, Sonobe H, Ujiie Y, Kaku Y, Kabashima K. Society for Investigative Dermatology 2016 Annual Meeting. Scottsdale, AZ, USA, 2016, 国外.
3. IgG4-dominant bullous pemphigoid without complement activation. Dainichi T, Nishie W, Yamagami Y, Sonobe H, Ujiie Y, Kaku Y, Kabashima K. Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid 2016. Munich, Germany, 2016//国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. スキルアップのための Q&A 蛍光抗体直接法と血清抗体検査の評価について教えてください. 大日 輝記, *皮膚アレルギーフロンティア* 14: 176, 2016.

(4) 特許出願

特許出願なし