

図3：BCIE患者2例、Vorner型掌せき角化症患者2例、健常人3例の手掌皮膚におけるマスト細胞数をカウントしたところ、BCIE患者、Vorner型掌せき角化症患者において、マスト細胞数の増加が認められた。

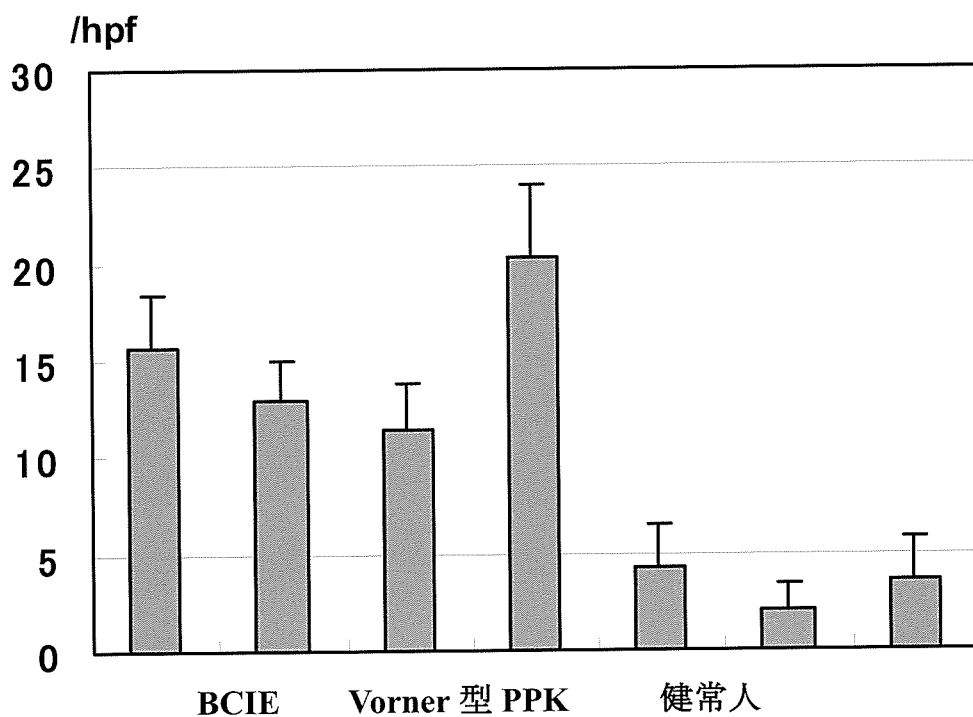


図4：変異ケラチン K1 導入正常ヒトケラチノサイトは、正常ケラチン K1 導入ケラチノサイトに比べ、basicFGF 産生が亢進していた。

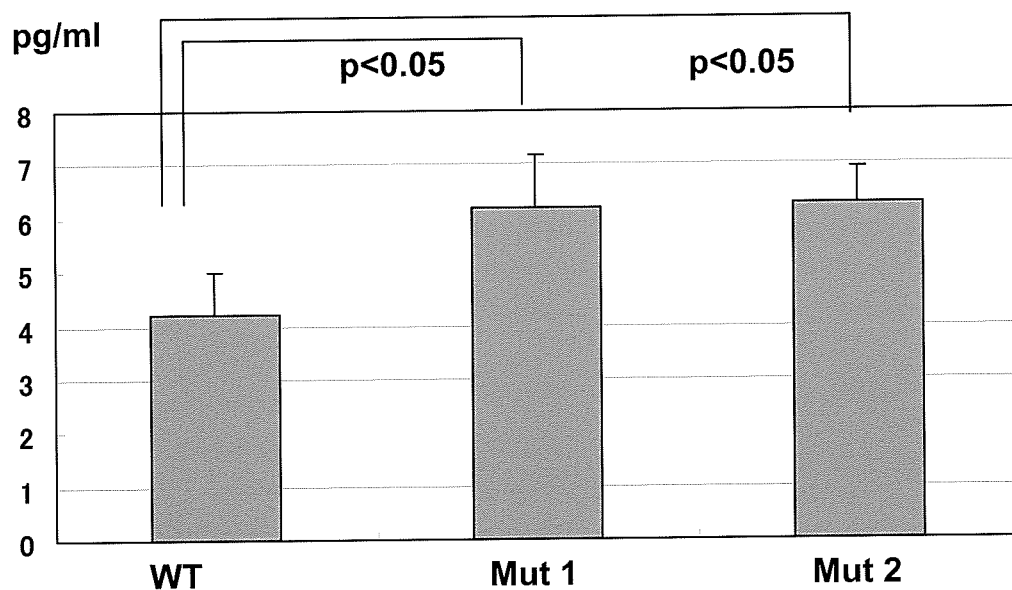
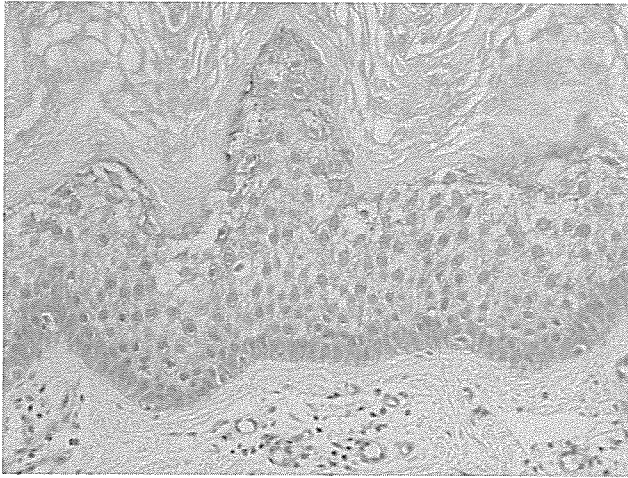
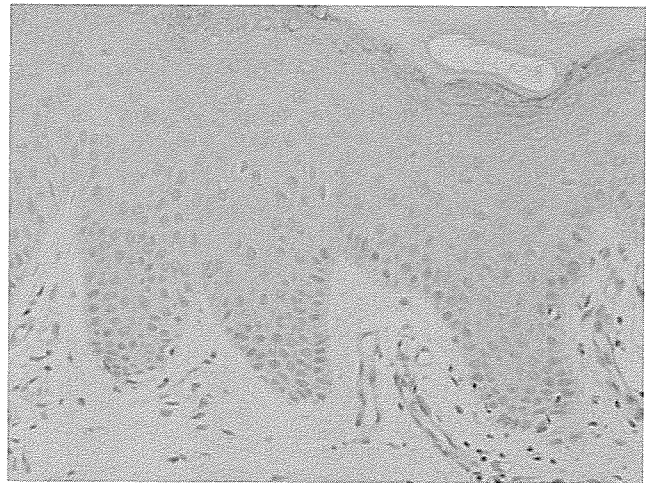


図5：BCIE患者手掌皮疹部では正常ヒト手掌表皮にくらべ、basic FGF発現が強く認められた。

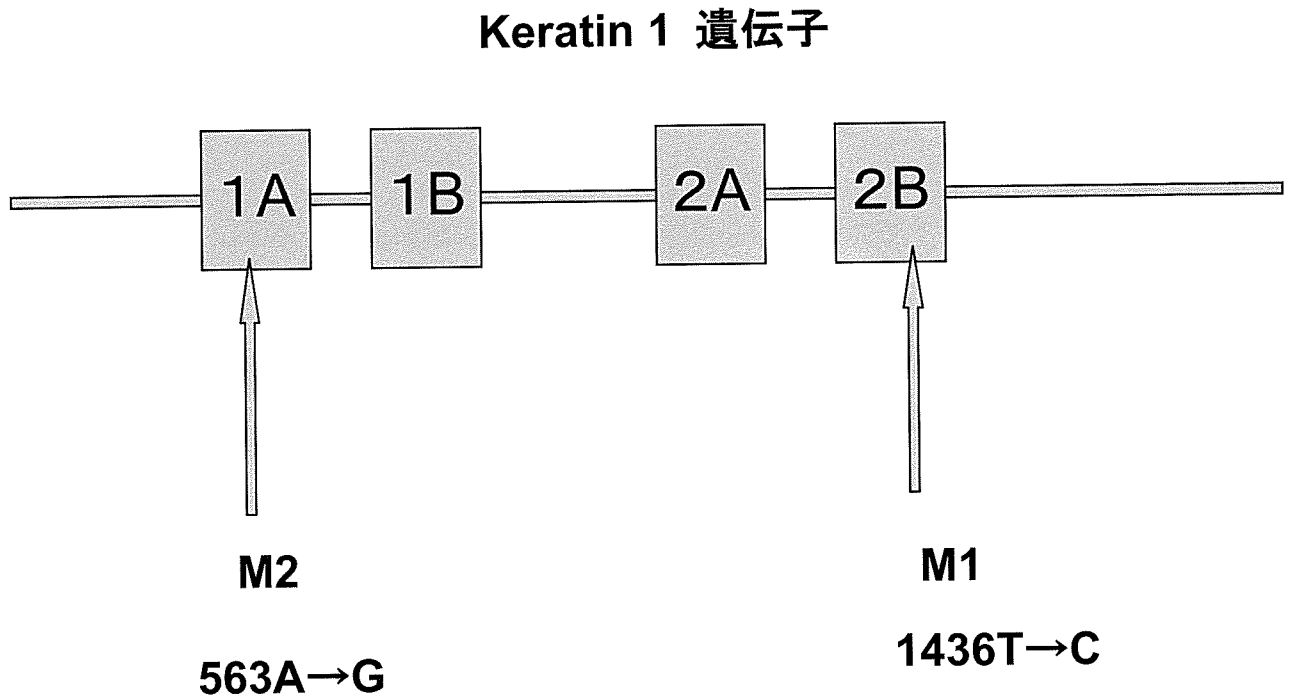


BCIE



Normal

図6：この研究で使用したケラチン K1 変異の位置。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症における過角化機構の解析
3次元培養皮膚モデルを用いた細胞骨格障害の影響の検討

分担研究者 山本明美 所属 旭川医科大学医学部皮膚科

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 BCIE は細胞骨格のひとつであるケラチンタンパクの異常による疾患であるが、角質肥厚の病態は不明である。これまで本研究班では BCIE においては層板顆粒の分泌が不十分であること、BCIE の病態、治療法を研究するにあたり、生体に替わって使用可能な実験系として、市販の皮膚モデルのうち MatTek 606X[®] が正常表皮に近い分化をしていることを確認した。今回はこのモデルを用いて、細胞骨格タンパクである tubulin の重合阻害が層板顆粒の輸送、分泌に及ぼす影響を検討した。各種層板顆粒分子の局在を蛍光抗体法によって観察したが、どの分子の局在も nocodazol 処理群と対照群では明らかな差を認めなかった。また電顕的にも層板顆粒の形態や分布に差はみられなかった。今回の実験では細胞骨格の異常が層板顆粒の輸送と分泌を直接障害するという結果は得られなかった。層板顆粒の輸送系は、微小管によって輸送される他の細胞内顆粒とは異なるのかもしれない。

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 BCIE は細胞骨格のひとつであるケラチンタンパクの異常による角化異常症である。しかし、病因はわかっているが角質肥厚の病態は不明であり、有効な治療法も開発されていない。これまで本研究班では BCIE においては角化に関連の深い細胞内小器官である層板顆粒の分泌が不十分であることを明らかにしてきた。しかし、細胞骨格の異常が角化に関連の深い細胞内小器官である層板顆粒の輸送や放出にどのように影響するかはこれまで不明である。

また、本研究班ではこれまで BCIE の病態、治療法を研究するにあたり、生体に替わって使用可能な実験系として、市販の皮膚モデルの3種のうち MatTek 606X[®] が最も正常表皮に近い分化をしていることを確認した。今回はこのモデルを用いて、細胞骨格タンパクである tubulin の重合阻害が層板顆粒の輸送、分泌に及ぼす影響を

検討した。

B. 研究方法

MatTek 606X[®] 表皮モデル (Kurabo) をもちいて微小管の重合阻害剤の層板顆粒分泌におよぼす効果をみた。Nocodazole 5 μ g/mlを含む培養液と、溶媒 DMSO のみを添加した培養液で1時間培養したのち PBS で洗浄し、ただちに2%パラフォルムアルデヒド/PBS で1時間固定した。その後、培養シートを分割し、免疫染色に用いる分はグリシン100mM/PBS にて1時間処理後、PBS で洗浄し、OCT コンパウンドに包埋した。透過電顕に用いる分は half-strength Karnovsky 固定液により再固定し、Epon 樹脂に包埋した。

対照としてカバーガラス上で培養させた HaCat 細胞を同様に培養したものを用いた。

蛍光抗体法には、凍結切片を冷メタノール15分処理、0.1% Triton-X 100/PBS に

て15分処理後に抗体と反応させた。1次抗体として、 α -tubulin (EXBIO Praha, Praha, Czech Republic)、cathepsin D (Oncogene, Boston, MA)、LEKTI (Zymed Laboratories, South San Francisco, CA)、cystatin M/E (R&D System)、グルコシルセラミド (GlcCer) (Glyco-biotech, Kukels, Germany)、および我々が作成し、過去に本研究班にて報告したコルネオデスモシン (CDSN) に対する抗体を用いた。なお GlcCer の反応は上記の冷メタノール15分処理、0.1% Triton-X 100/PBS 処理を行わずに反応させた。

2次抗体として、lexa-Fluor 488 goat anti-rabbit IgG highly cross-absorbed (Molecular Probes, Eugene, OR) 及び Alexa-Fluor 488 goat anti-mouse IgG highly cross-absorbed (Molecular Probes) を用いた。必要に応じ、核をPI染色した。

透過電顕は超薄切片を酢酸ウラン、クエン酸鉛にて2重染色し観察した。

C. 研究結果

Nocodazoleによって1時間処理すると、 α -tubulin 抗体による免疫染色では、HaCat細胞ではほとんど微小管が観察されなくなった。皮膚モデルでは溶媒のみでは細胞質内の線維状の陽性像がみられたが、nocodazol 処理群では細胞質内がびまん性に染色された (図1)。

この材料をもちいて各種層板顆粒分子の局在を観察した。どの分子も細胞内で表層に極性をもって分布する、層板顆粒分子特有の陽性像が観察され、nocodazol 処理群と対照群では明らかな差を認めなかった (図2、3)。電顕的にも2群間で層板顆粒の形態や分布、分泌像に明らかな差は認めなかった (図4)。

D. 考察

今回の実験では細胞骨格の異常が層板顆

粒の輸送と分泌を直接障害するという結果は得られなかった。メラノソームなど他の細胞内顆粒は微小管によって輸送されることが示されているが、層板顆粒の輸送系はこれとは異なるのかもしれない。

E. 結論

細胞骨格と層板顆粒の輸送、分泌をつなげる他の因子の関与が推定される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Basel-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, Pasmanik-Chor M, Indelman M, Zvulunov A, Saban S, Magal N, Sprecher E, Shohat M: Autosomal Recessive Ichthyosis with Hypotrichosis Caused by a Mutation in ST14, Encoding Type II Transmembrane Serine Protease Matriptase. **Am J Hum Genet** 80:467-77, 2007
2. Kishibe M, Bando Y, Terayama R, Namikawa K, Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Jiang YP, Mitrovic B, Perez D, Iizuka H, Yoshida S: Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. **J Biol Chem** 2006 Dec 19 [Epub ahead of print]
3. Lugassy J, Itin P, Ishida-Yamamoto A, Holland K, Huson S, Geiger D, Hennies HC, Indelman M, Bercovich D, Uitto J, Bergman R, McGrath JA, Richard G, Sprecher E: Naegeli-Franceschetti-

- Jadassohn syndrome and dermatopathia pigmentosa reticularis: two allelic ectodermal dysplasias caused by dominant mutations in KRT14. **Am J Hum Genet** 79:724-30, 2006
4. Zeeuwen PL, Ishida-Yamamoto A, van Vlijmen-Willems IM, Cheng T, Bergers M, Iizuka H, Schalkwijk J: Colocalization of cystatin M/E and cathepsin V in lamellar granules and corneodesmosomes suggests a functional role in epidermal differentiation. **J Invest Dermatol** 127:120-8, 2007
 5. Miyauchi Y, Daiho T, Yamasaki K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Danko S, Suzuki H, Iizuka H: Comprehensive analysis of expression and function of 51 sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase mutants associated with Darier disease. **J Biol Chem** 281: 22882-95, 2006
 6. Djalilian AR, McGaughey D, Patel S, Seo EY, Yang C, Cheng J, Tomic M, Sinha S, Ishida-Yamamoto A, Segre JA: Connexin 26 regulates epidermal barrier and wound remodeling and promotes psoriasiform response. **J Clin Invest** 116:1243-53, 2006
 7. Descargues P, Deraison C, Prost C, Fraitag S, Mazereeuw-Hautier J, D'Alessio M, Ishida-Yamamoto A, Bodemer C, Zambruno G, Hovnanian A: Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin-and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. **J Invest Dermatol** 126:1622-32, 2006
 8. Bazzi H, Getz A, Mahoney MG, Ishida-Yamamoto A, Langbein L, Wahl JK 3rd, Christiano AM: Desmoglein 4 is expressed in highly differentiated keratinocytes and trichocytes in human epidermis and hair follicle. **Differentiation** 74:129-40, 2006
 9. Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallinaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. **J Invest Dermatol** 126:503-6, 2006
 10. Galliano MF, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: A novel protease inhibitor of the alpha2-macroglobulin family expressed in the human epidermis. **J Biol Chem** 281: 5780-9, 2006
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
30. 特許取得
該当なし
 31. 実用新案登録
該当なし
 32. その他
該当なし

図とその説明

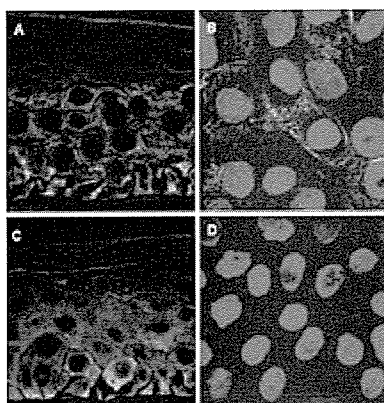


図1 tubulin の免疫染色。MatTek 606X[®]表皮モデル (A, C) と HaCat 細胞 (B, D)。対照群 (A, B) と nocodazol 処理群 (C,D)。B, D では核染色も施してある。

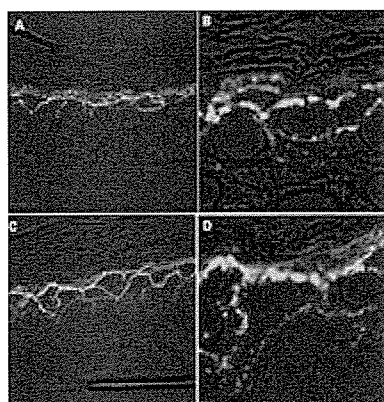


図2 MatTek 606X[®]表皮モデルの GlcCer の免疫染色。対照群 (A, B) と nocodazol 処理群 (C,D)。B, D は A, C の強拡大像。

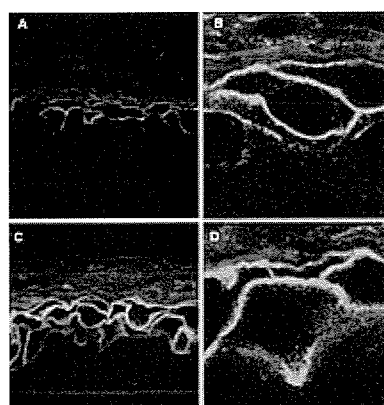


図3 MatTek 606X[®]表皮モデルの CDSN の免疫染色。対照群 (A, B) と nocodazol 処理群 (C,D)。B, D は A, C の強拡大像。

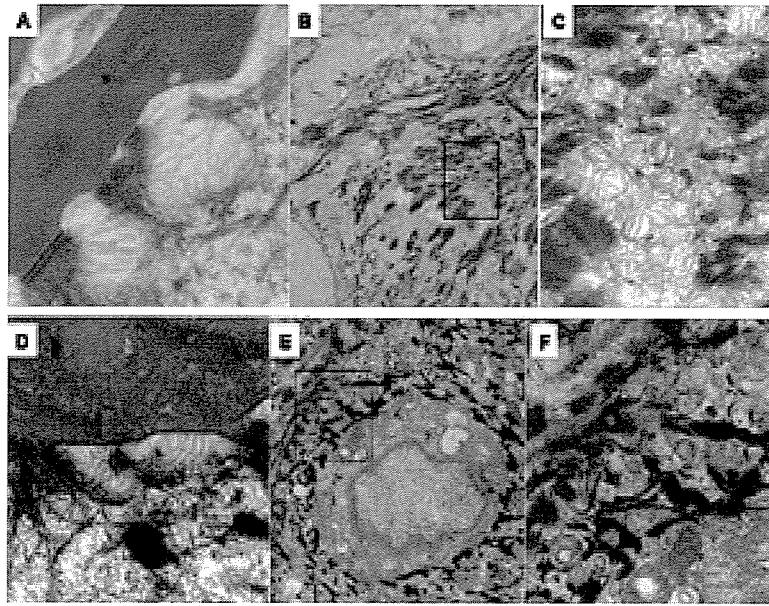


図4 MatTek 606X[®]表皮モデルの電顕像。対照群 (A, B, C) と nocodazol 処理群 (D, E, F)。C, FはB, Eの強拡大像。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症における過角化機構の解析
細胞の扁平化障害と層板顆粒分子の発現と細胞内局在の変化

分担研究者 山本明美 所属 旭川医科大学医学部皮膚科

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 BCIE は細胞骨格のひとつであるケラチンタンパクの異常による疾患であるが、角質肥厚の病態は不明である。これまで本研究班では BCIE においては層板顆粒の分泌が不十分であることを確認した。今回は層板顆粒分子の細胞内輸送に及ぼす影響を検討した。層板顆粒分子である LEKTI とコルネオデスモシンの局在を免疫組織化学法によって観察した。その結果、BCIE の限局型皮疹および、これと同様に顆粒層での細胞の扁平化が障害されている *Verruca vulgaris* においてこれらの発現が顆粒細胞で減弱していたり、極性が消失していたりすることがわかった。

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 BCIE は細胞骨格のひとつであるケラチンタンパクの異常による角化異常症である。しかし、病因はわかっているが角質肥厚の病態は不明であり、有効な治療法も開発されていない。これまで本研究班では BCIE においては層板顆粒の分泌が不十分であることを確認した。今回は層板顆粒分子の細胞内輸送に及ぼす影響を検討した。層板顆粒分子である LEKTI とコルネオデスモシン (CDSN) の局在を免疫組織化学法によって観察した。

B. 研究方法

10歳、女兒、左大陰唇部に生じた BCIE の限局型病変および3例の *Verruca vulgaris* のホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色および免疫組織化学染色をおこなった。

1次抗体として LEKTI (Zymed Laboratories, South San Francisco, CA) および我々が作成し、過去に本研究班にて報告した CDSN に対する抗体を用いた。EnVision® (DAKO) を用いて標識し、

DAB にて発色し、ヘマトキシリンにて核染色して観察した。

C. 研究結果

BCIE の限局型病変において、HE 染色で BCIE の特徴である epidermolytic hyperkeratosis の所見が確認された (図1)。

免疫組織化学法を用いて層板顆粒分子である LEKTI と CDSN の局在を検討した。正常皮膚および BCIE の限局型病変の傍病変部では LEKTI は表皮有棘層上層から顆粒層にかけて陽性で、特に細胞の表層に強く極性を持って染色された (図2)。BCIE の限局型病変部では表皮中層から陽性で、有棘層では表層に強く染まったが、顆粒層では染色が著しく減弱していた。正常皮膚では CDSN も表皮有棘層上層から顆粒層にかけて細胞質内で表層に極性をもって局在していた (図3)。角層細胞の輪郭も陽性であった。BCIE の限局型病変部では CDSN の染色は減弱し、極性も消失していた (図4)。 *Verruca vulgaris* 病変部では HE 染色にて BCIE と同様に顆粒層の扁平化がおきないという異常が見られた (図5)。免疫染色では LEKTI や CDSN は発

現しているが、顆粒層での染色の減弱や極性の喪失が見られた。

D. 考察

今回の実験では BCIE の限局型病変部では層板顆粒分子の発現において、顆粒層で減弱ないし極性の消失という異常がみられた。BCIE と同様に顆粒細胞の扁平化障害がみられる *Verruca vulgaris* でも同様の所見がみられたので、これらは細胞の形の変化に関連して起こっている異常なのかもしれない。

E. 結論

BCIE 病変部では層板顆粒分子の発現や細胞内輸送に異常がみられる。今後はケラチン分子の異常がどのような機序でこれを引き起こすのか検討されなければならない。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成17年度)

1. 論文発表

英語論文

11. Basel-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, Pasmanik-Chor M, Indelman M, Zvulunov A, Saban S, Magal N, Sprecher E, Shohat M: Autosomal Recessive Ichthyosis with Hypotrichosis Caused by a Mutation in ST14, Encoding Type II Transmembrane Serine Protease Matriptase. **Am J Hum Genet** 80:467-77. 2007
12. Kishibe M, Bando Y, Terayama R, Namikawa K, Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Jiang YP, Mitrovic B, Perez D, Iizuka H, Yoshida S: Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins. **J Biol Chem** 2006 Dec 19 [Epub ahead of print]
13. Lugassy J, Itin P, Ishida-Yamamoto A, Holland K, Huson S, Geiger D, Hennies HC, Indelman M, Bercovich D, Uitto J, Bergman R, McGrath JA, Richard G, Sprecher E: Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and dermatopathia pigmentosa reticularis: two allelic ectodermal dysplasias caused by dominant mutations in KRT14. **Am J Hum Genet** 79:724-30, 2006
14. Zeeuwen PL, Ishida-Yamamoto A, van Vlijmen-Willems IM, Cheng T, Bergers M, Iizuka H, Schalkwijk J: Colocalization of cystatin M/E and cathepsin V in lamellar granules and corneodesmosomes suggests a functional role in epidermal differentiation. **J Invest Dermatol** 127:120-8, 2007
15. Miyauchi Y, Daiho T, Yamasaki K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Danko S, Suzuki H, Iizuka H: Comprehensive analysis of expression and function of 51 sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants associated with Darier disease. **J Biol Chem** 281: 22882-95, 2006
16. Djalilian AR, McGaughey D, Patel S, Seo EY, Yang C, Cheng J, Tomic M, Sinha S, Ishida-Yamamoto A, Segre JA: Connexin 26 regulates epidermal barrier and wound remodeling and promotes psoriasiform response. **J Clin Invest** 116:1243-53, 2006
17. Descargues P, Deraison C, Prost C, Fraitag S, Mazereeuw-Hautier J,

- D'Alessio M, Ishida-Yamamoto A, Bodemer C, Zambruno G, Hovnanian A: Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin-and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. **J Invest Dermatol** 126:1622-32, 2006
18. Bazzi H, Getz A, Mahoney MG, Ishida-Yamamoto A, Langbein L, Wahl JK 3rd, Christiano AM: Desmoglein 4 is expressed in highly differentiated keratinocytes and trichocytes in human epidermis and hair follicle. **Differentiation** 74:129-40, 2006
19. Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallinaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. **J Invest Dermatol** 126:503-6, 2006
20. Galliano MF, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M: A novel protease inhibitor of the alpha2-macroglobulin family expressed in the human epidermis. **J Biol Chem** 281:5780-9, 2006
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
33. 特許取得
該当なし
34. 実用新案登録
該当なし
35. その他
該当なし

図とその説明

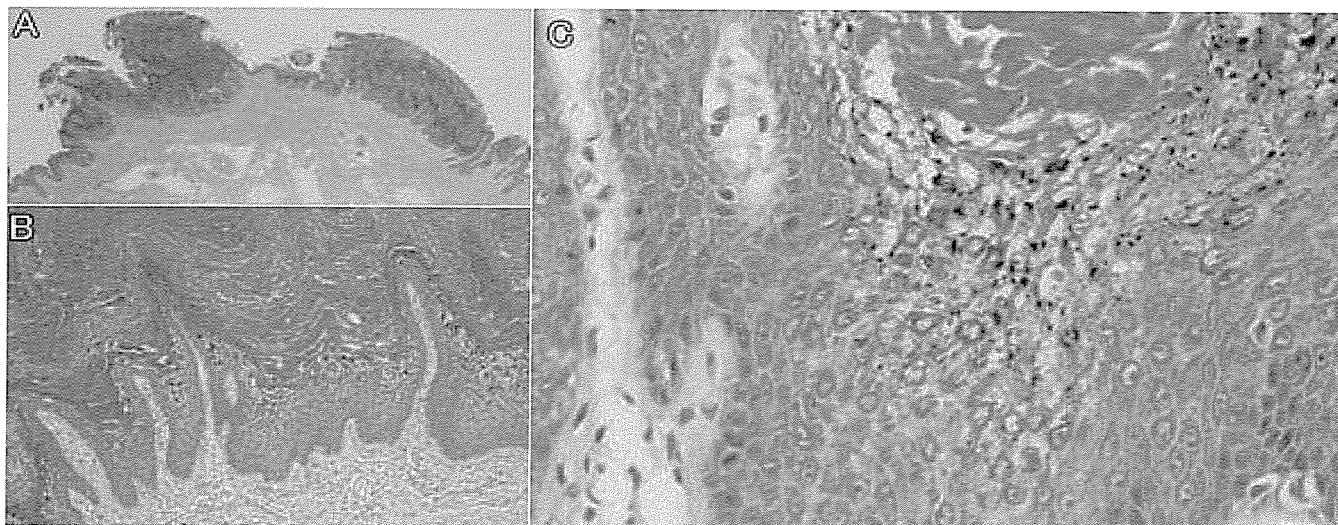


図1 BCIEの限局型病変のHE像。弱(A)、中(B)、強拡大像(C)。Epidermolytic Hyperkeratosisが認められる。

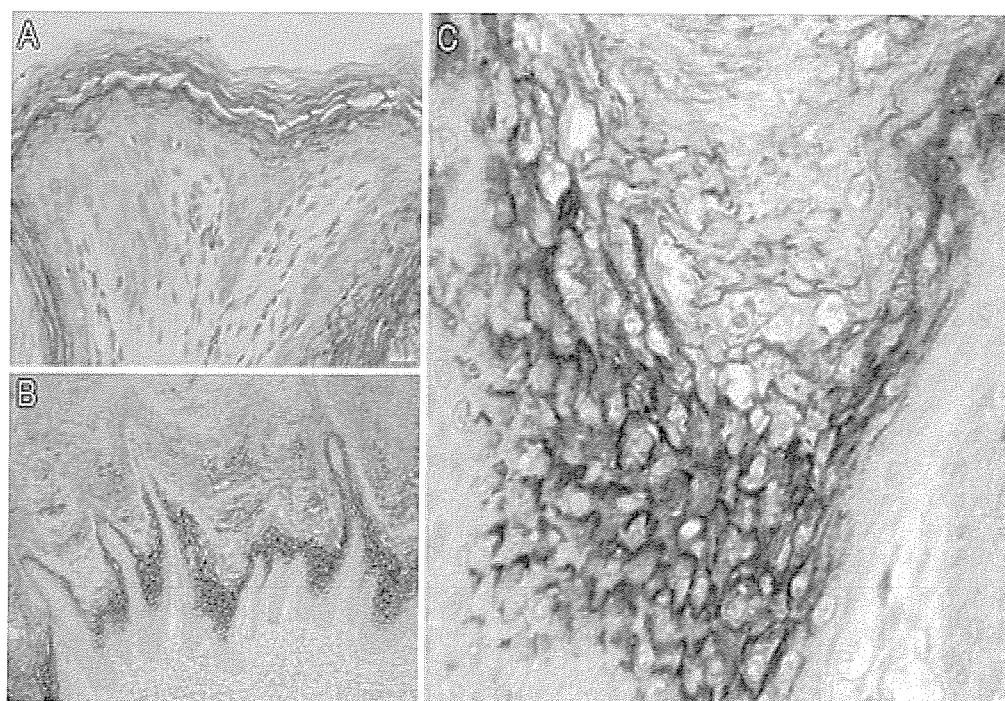


図2 LEKTIの免疫染色。傍皮疹部(A)とBCIEの限局型病変の弱拡大(C)、強拡大(D)。

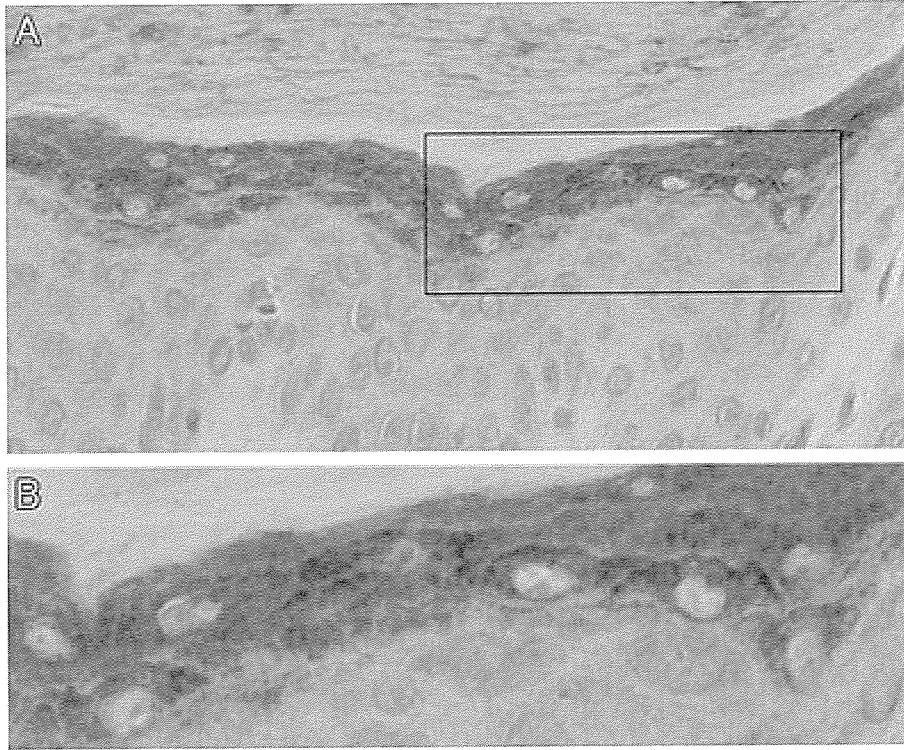


図3 正常皮膚の CDSN 免疫染色。BはAの強拡大像。

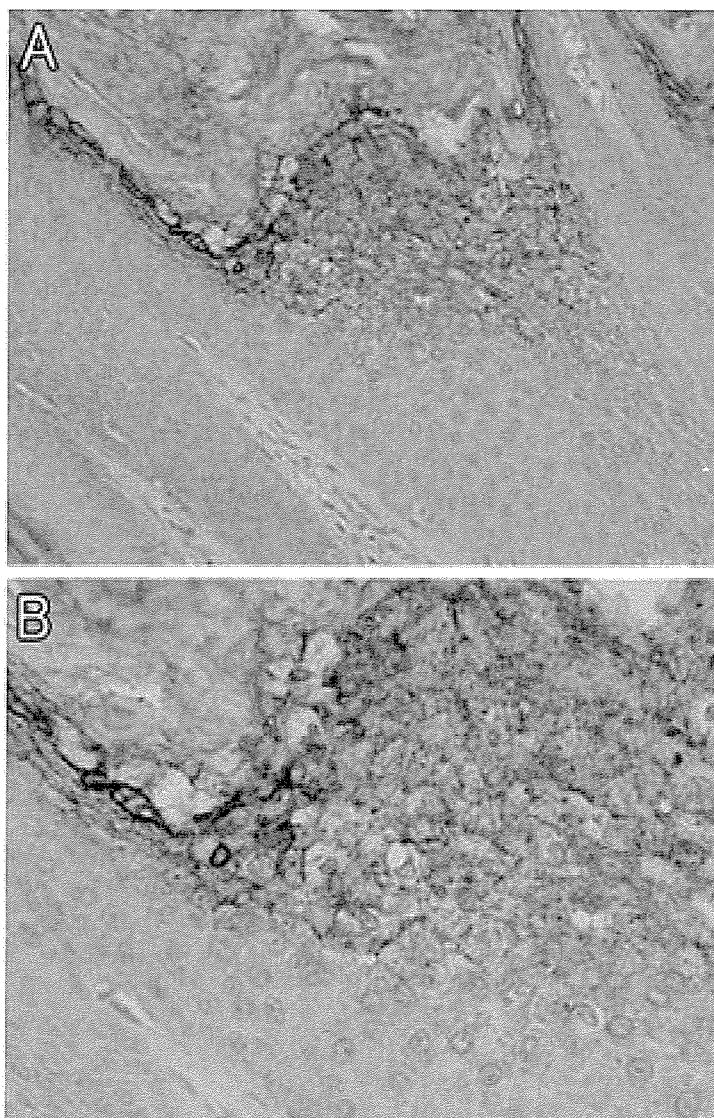


図4 BCIEの限局型病変のCDSN免疫染色。BはAの強拡大像。

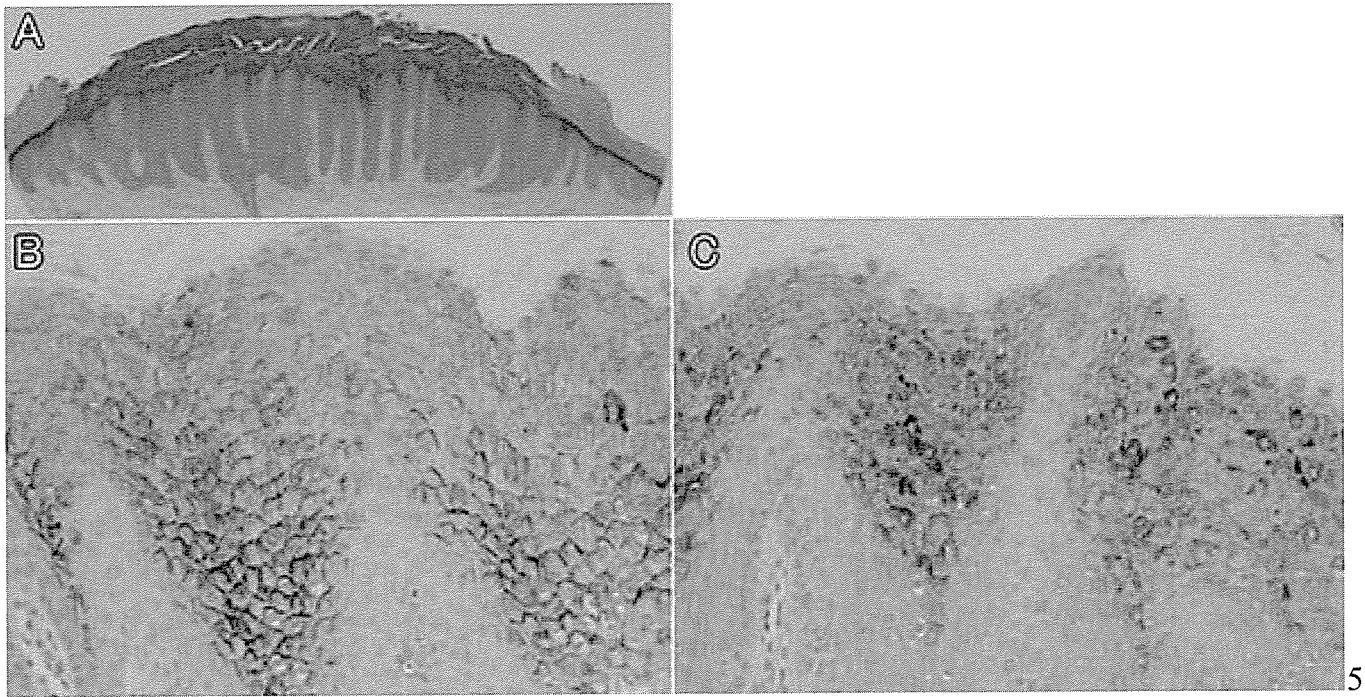


図5 Verruca vulgaris の HE 像 (A) と LEKTI (A)、CDSN (C) 免疫染色。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

角化異常症モデル細胞の樹立に関する研究

研究協力者 米田耕造 香川大学医学部皮膚科学講座講師

研究要旨 ロリクリン角皮症は、辺縁帯の主成分であるロリクリンをコードする遺伝子に1塩基の挿入変異が生じ、遺伝子の読み枠がずれることによって生じる。変異ロリクリンでは、ロリクリンのカルボキシル末端がアルギニンに富む特殊なアミノ酸配列に変わる。かつてわれわれは、一時的トランスフェクションの系を用いて、ロリクリン角皮症で見られる錯角化・角質肥厚はカスパーゼ3の活性化とそれに引き続いておこるCADの核内移行と活性化という過程に障害が生じている可能性を報告してきた。しかしこの系では、トランスフェクションの効率が低いため、上記以上の詳細な解析が困難であった。今回われわれは、この問題を回避する目的で、エクジソン誘導発現系を用いて、ロリクリン角皮症モデル細胞の樹立を試みた。今回ロリクリン角皮症を、Disease Controlとして選択したが、この角化異常症モデル細胞は、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の病態解明にも深く寄与するものである。

共同研究者

窪田泰夫 香川大学医学部教授
森上徹也 香川大学医学部助手
中井浩三 香川大学医学部助手
松岡由恵 香川大学医学部助手
出光俊郎 自治医科大学大宮医療センター
助教授

A. 研究目的

ロリクリン角皮症は、ロリクリン遺伝子に1塩基の挿入変異が入ることが原因である。この挿入変異により遺伝子の読み枠がずれロリクリン分子のカルボキシル末端がアルギニンに富む特殊なアミノ酸配列に変わる。この中に核移行配列が現れるため変異ロリクリンが核内に集積してくる。しかしながら、角化異常が生じる過程における分子メカニズムについては、われわれが見つけてきたアポトーシス以外何も判明していない。この分子メカニズムを更に詳細に検討するため、まずロリクリン角皮症モデル細胞を樹立することを研究目的とした。

B. 研究方法

- a) プラスミド作製
野生型ロリクリン [Lor (WT)] および変異ロリクリン [Lor (730 ins G)] のgDNAをほ乳類発現ベクターであるpIND/V5-Hisベクターに挿入した。
- b) 細胞培養とトランスフェクション
ヒト表皮細胞由来であるHaCaT細胞をDMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium)、100 units/mlペニシリン、100 mg/mlストレプトマイシン、10% FBSを含む培地中で培養した。HaCaT細胞はトランスフェクションの前日に継代した。DNAトランスフェクションには、Lipofect AMINE plus 試薬 (Invitrogen) を用いた。
- c) セレクション
安定トランスフォーマントのセレクションには、DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium)、400 μ g/mlゼオシン、2 mg/mlジェネテイシン、10%FBSを含む培地を用いた。
- d) 一次抗体

抗 V5 抗体は Invitrogen 社より購入した。抗マウスロリクリン抗体は Babco 社より購入した。抗ヒト変異ロリクリン抗体は、山本らの方法に準じて、ウサギ抗体を作成した。

e) 免疫ブロット法

安定トランスフォーマント細胞を Laemmli buffer に溶解し、氷上で30分静置した。15000回転で1分間遠心後、上清を回収した。蛋白濃度は Bradford 法を用いて測定した。30 μ gの量の蛋白質を SDS-PAGE に展開し、その後、蛋白質をニトロセルロース膜に転写した。このニトロセルロース膜を、上記の一次抗体で、室温で2時間反応させた。その後 HRP ラベル二次抗体を反応させ、ECL システム (Amersham Biosciences) を使用して目的とする蛋白質を検出した。

C. 研究結果

エクジソン誘導発現ベクターである pIND ベクターに野生型および変異ロリクリン gDNA を挿入後、RXR とエクジソン受容体を恒常的に発現している HaCaT 細胞にこれらのベクターをトランスフェクションした。400 μ g/ml ゼオシン、2 mg/ml ジェネテイシンにてセレクションを行い、安定トランスフォーマントを得た。これらの安定トランスフォーマントから代表的なものを選び、解析を行った。野生型ロリクリンを発現する細胞株として、WL-1 と名付けた細胞株を選んだ。また、変異ロリクリンを発現する細胞として VL-5 と名付けた細胞株を選んだ。培地にエクジソンを添加すると、野生型および変異ロリクリンを発現した (図 1 A、B、C)。野生型ロリクリンは、細胞質および核内に発現していた (図 1 B)。変異ロリクリンは、核小体に発現していた (図 1 C)。培地中のエクジソンの濃度を、変化させると、野生型および変異ロリクリンの発現量は増加した (図 2)。

D. 考察

今回われわれはエクジソン誘導発現の系を用いて、ロリクリン角皮症モデル細胞を樹立することに成功した。今後このモデル細胞を用いてロリクリン角皮症の病態形成機序をさらに詳細に解析する予定である。

E. 結論

われわれが樹立したロリクリン角皮症のモデル細胞はロリクリン角皮症の病態を解析する上で大変有益である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (平成18年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Yoneda K, Demitsu T, Kon A, Sadahira C, Moriue T, Katsuura J, Matsuoka Y, Takai I, Noda M and Kubota Y: Ubiquitination of molluscum body and its implications for pathophysiology. **Br J Dermatol** 154:786-789, 2006
2. Kakurai M, Umemoto N, Yokokura H, Fujiwara T, Yoneda K and Demitsu T: Unusual clinical features of coma blister mimicking contact dermatitis in rhabdomyolysis. **J Eur Acad Dermatol and Venereol** 20:761-763, 2006
3. Kon A, Ito N, Kudo Y, Nomura K, Yoneda K, Hanada K, Hashimoto I and Takagaki K: L457F missense mutation within 2B rod domain of keratin 9 in a Japanese family with epidermolytic palmoplantar keratosis. **Br J Dermatol** 155:624-626, 2006
4. Azuma R, Demitsu T, Hiratsuka Y, Kakurai M, Imagawa I, Yoneda

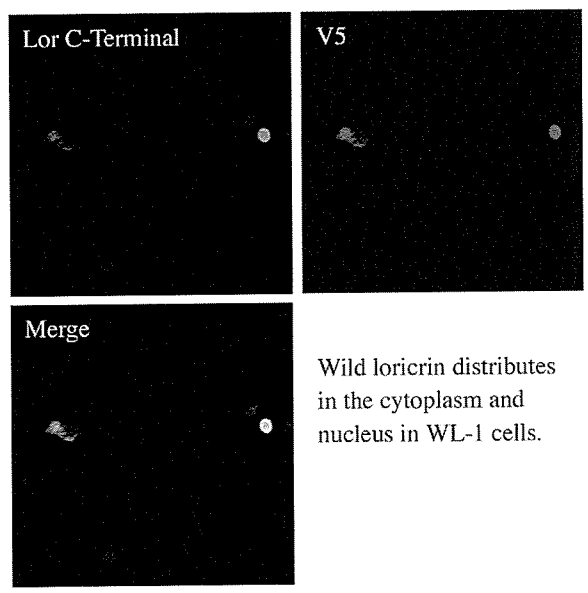
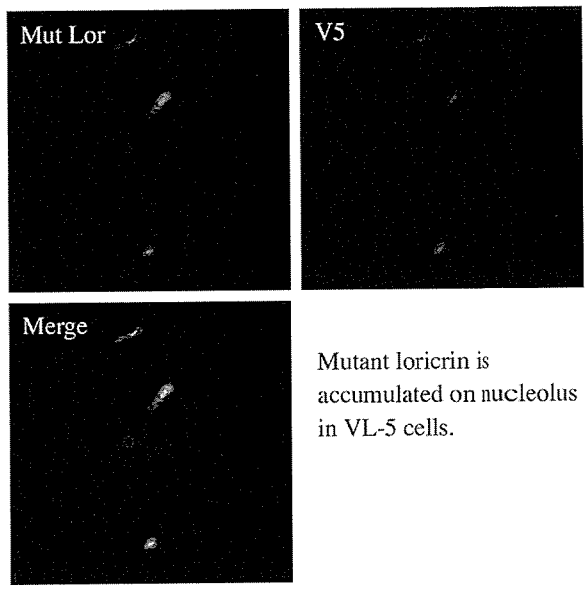
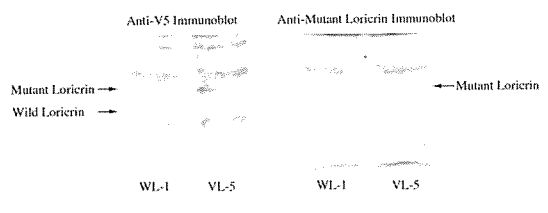
- K and Kiyosawa T: Subcutaneous lipoma of the index digit presenting the finger-tip bulging. **J Dermatol** 33:386-387, 2006
5. Sadahira C, Yoneda K, Moriue T, Katsuura J and Kubota Y: Successful treatment of keratosis follicularis squamosa with topical tacalcitol. **Br J Dermatol** 154:1010-1012, 2006
 6. Sadahira C, Yoneda K, Moriue T, Takai I, Kushida Y, Haba R and Kubota Y: Periungual myopericytoma. **J Am Acad Dermatol** 54:1107-1108, 2006
 7. Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Moriue T and Kubota Y: The effects of skin care and makeup on quality of life in female patient with acne vulgaris. **J Dermatol** 33:745-752, 2006
 8. Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umamoto N, Azuma R, Yamada T, Suzuki M, Jimbu Y, Yoneda K, Ishii N and Hashimoto T: Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. **J Dermatol** 33:842-845, 2006
 9. Demitsu T, Yoneda K, Umamoto N, Toda S, Kakurai M, Nishida J, Sadahira C and Kubota Y: Agminated mollusca contagiosa with attenuated ubiquitination of molluscum bodies as an initial sign of malignant lymphoma. **J Eur Acad Dermatol and Venereol** in press
 10. Matsuoka Y, Yoneda K, Katsuura J, Moriue T, Nakai K, Sadahira C, Yokoi I, Nibu N and Kubota Y: Successful treatment of follicular cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis treated with narrow-band UVB irradiation. **J Eur Acad Dermatol and Venereol** in press
 11. Yoneda K, Bandoh S, Kanaji N, Moriue T, Katsuura J, Matsuoka Y, Nakai K, Demitsu T, Ishida T and Kubota Y: Eosinophilic pustular folliculitis associated with pulmonary infiltration with eosinophilia. **J Eur Acad Dermatol and Venereol** in press
 12. Moriue T, Yoneda K, Katsuura J, Matsuoka Y, Nakai K, Yokoi I, Matsuda Y, Nibu N, Miyamoto I and Kubota Y: Planar xanthomas due to cholestasis in graft versus host disease. **Br J Dermatol** in press
 13. Yoneda K, Yokoi I, Matsuda Y, Nibu N, Miyamoto I, Demitsu T, Matsuoka Y, Moriue T, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T: Linear IgA bullous disease showing insect bite-like eruption. **Eur J Dermatol** in press

和文総説

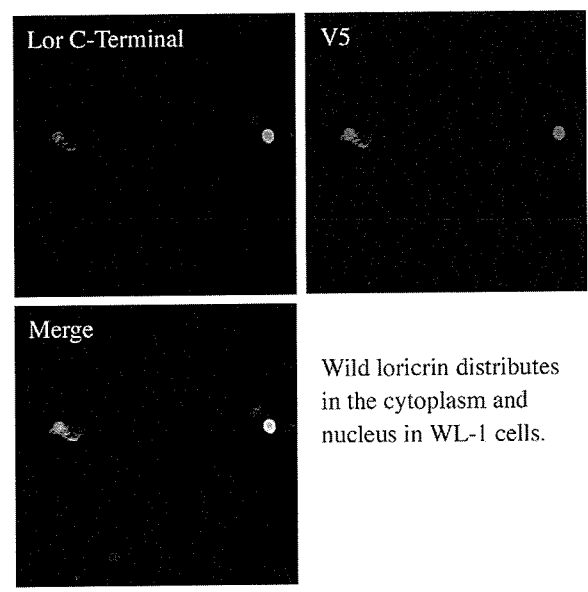
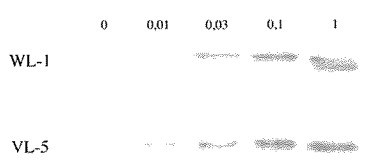
1. 米田耕造、窪田泰夫：角化症をどのように診るか、Clinical Derma、印刷中

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし



Dose-dependent Wild and Mutant Loricrin Expression



[IV]

2006年度
診断基準と治療指針案