

200936236A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

白斑の診断基準及び治療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成22（2010）年 3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

白斑の診断基準及び治療指針の確立

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成22（2010）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

白斑の診断基準及び治療指針の確立

片 山 一 朗 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 先天性白斑を呈する疾患の診断基準と遺伝子診断の確立

鈴 木 民 夫 ----- 9

2. 尋常性白斑における表皮角化細胞とメラノサイトのクロストーク変調に関する研究

佐 野 栄 紀 ----- 1 1

3. ワールデンブルグ症候群における白斑の病態研究

深 井 和 吉 ----- 1 2

4. 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究および尋常性白斑の
治療として植皮が有用かを検証する研究

山 口 裕 史 ----- 1 3

5. 先天性白斑の発症機序に関する研究

大 磯 直 毅 ----- 1 5

6. 結節性硬化症の白斑の病態解明のための研究

金 田 眞 理 ----- 1 6

7. 尋常性白斑皮膚におけるSTAT3の活性化とその生物学的意義について

種 村 篤 ----- 1 8

8. 尋常性白斑の治療にステロイド外用および内服が有用かを検証する研究

塚 本 克 彦 ----- 1 9

9. 白斑治療のEBMによる評価と発症機序に関する研究

川 上 民 裕 ----- 2 0

1 0. 難治性白斑患者に対するカモフラージュメイクの効用の検討

谷 岡 未 樹 ----- 2 2

1 1. 尋常性白斑患者における労働生産性

田 中 智 子 ----- 2 3

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 2 6

総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

白斑の診断基準及び治療指針の確立

研究代表者

片山 一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授

研究分担者

鈴木 民夫 山形大学医学部皮膚科 教授

佐野 栄紀 高知大学医学部皮膚科 教授

深井 和吉 大阪市立大学医学部皮膚科 准教授

山口 裕史 名古屋市立大学医学部皮膚科 准教授

大磯 直毅 近畿大学医学部皮膚科 講師

金田 真理 大阪大学医学部皮膚科 講師

種村 篤 大阪大学医学部皮膚科 助教

研究協力者

塚本 克彦 山梨県立中央病院皮膚科 主任医長

川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 講師

谷岡 未樹 福井赤十字病院皮膚科 副部長

田中 智子 東京医科歯科大学皮膚科 助教

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
総括研究報告書

白斑の診断基準及び治療指針の確立

研究代表者 片山 一郎 大阪大学医学部皮膚科教授

研究要旨

白斑は異なった病因病態の疾患を包括した疾患概念であり、先天性、後天性それぞれの疾患によりその治療法が異なる。臨床的にも難治性で再発傾向が強く治療に苦慮する。また先天異常、合併奇形、自己免疫病などの全身疾患の合併の検索のためにも正確な診断が不可欠であるが、確定診断に遺伝子検査が必要な場合もあり、診断が正確におこなわれていないのが現状である。本研究班ではこれらの問題を解決する目的で今回、本邦に於ける白斑の診断基準（案）と治療ガイドライン（案）を作成し、さらに全国的な疫学調査を施行し、各白斑の発症頻度と治療効果を明らかにした。今後、エビデンスレベルの検証に基づく適切な治療指針と副作用の予防、合併症の診断法を確立し、その成果を患者に還元していきたい。

A. 研究目的

白斑には尋常性白斑や老人性白斑等の後天性の色素脱失症と眼皮膚白皮症やまだら症、伊藤白斑、結節性硬化症等の先天性遺伝性色素脱失症など病因病態の全く異なる疾患が混在している。なかでも尋常性白斑は頻度が高く、患者のQOLを著しく低下させるが治療に抵抗性で、再発の頻度も高い難治性の疾患である。尋常性白斑の病因としては自己免疫説、自己細胞障害説、末梢神経異常説等が唱えられており、臨床的には汎発型と分節型があり、その病因の違いから症状や経過、治療の反応に違いが認められる。通常診断は特異な臨床症状よりなされ、治療方法はステロイドの外用、紫外線照射、ビタミンD3製剤、タクロリムス軟膏、プロスタグランジン軟膏さらには種々の植皮術が施行されるが何れも確立された確実な治療法ではなく、白斑のタイプや治療開始時期により治療効果が異なる。一方、先天性の白斑は生後早期より出現し、生涯不変で、通常前述の後天性の白斑に対する治療には抵抗性で、しばしば種々の合併奇形を伴う。従って、早期に確実に診断をし、これら合併症の早期発見治療が急務である。しかしながら現時点ではこれら白斑の診断基準や治療指針がない為、多くの患者が確定診断されずに、効果の低い治療法を漫然と施行されている。そこでまず、種々の白斑の診断基準を確立し、全国的な疫学調査で各白斑の頻度、治療効果を明らかにすると共に、各白斑に対する治療指針を示し、白斑の診断と治療の為のガイドラインを作成し、正確な診断と症状にあった治療法の確立を目指す。

B. 研究方法・結果

1) 白斑の疫学調査及び診断と治療のガイドラインの作製。

白斑は異なった病因病態の疾患をひとまとめにした疾患群であり、個々の疾患によりその治療法が異なってくる。白斑によっては難治性で再発傾向が強く治療に苦慮する疾患である。一方白斑によっては合併奇形の検索のためにも正確な診断が不可欠であるにもかかわらず、確定診断には遺伝子検査が必要な場合もあり、診断が正確におこなわれていない事も多い。そこでまず、本邦に於ける白斑の診断基準を作成しさらに全国的な疫学調査を施行し各白斑の発症頻度と治療効果を明らかにするとともに治療指針を確立し白斑の診断及び治療のガイドラインを作成して適切な診断と治療法の確立をめざす。

2) 角化細胞転写因子を用いた白斑の新しい治療法の開発。

角化細胞のある種の転写因子が、尋常性白斑を引き起こすと考えて検討した。その結果ほぼ全例の尋常性白斑の表皮角化細胞で本転写因子の著明な活性化を見出した。これは、角化細胞の本転写因子の活性化シグナルが、メラノサイトと角化細胞のクロストークを介して、尋常性白斑の病態形成に関与している可能性を示唆するものである。この研究において、我々は、角化細胞の本転写因子活性化を来すシグナルが尋常性白斑の成因に関与するかにつき病理組織を用いた詳細な検討、角化細胞、メラノサイトの培養実験を介して明らかにする。さらに尋常性白斑に対する本転写因子の阻害薬などの臨

床応用についても検討する。

3) 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

表皮真皮相互作用が部位特異的に重要であることはすでに報告してきた。今回尋常性白斑部と隣接正常部由来の表皮細胞と真皮線維芽細胞とをおのおの培養し、病変部と正常部とでの相互作用の違いを解析することで、病態解明ひいては新しい治療法開発を検討する。

4) 遺伝性疾患の白斑部における遺伝子異常や機能異常の解析

遺伝性白斑の患者由来サンプルを既に採取しており、これらサンプルを用いて遺伝子異常、機能異常の解析を行う。

C. 研究結果

白斑の疫学調査、診断治療のガイドラインの作成

1) 白斑の疫学調査 (片山一朗、鈴木民夫)

現在白斑、白皮症の臨床的な分類は明確なものがないため、先天性、後天性それぞれの白斑・白皮症の病型分類を行った (図1, 図2)。この病型分類によりアンケートを作成し、主に全国の特定機能病院に送付し、全国 262 施設 (新患総数は年間 912, 986 余り) より回答を得た。先天性の白皮症患者は 1748 名、後天性の白斑患者は 6, 359 名であった (図3)。今回のアンケートにより日本人における白斑を呈する疾患の頻度が確かなデータに基づいて明らかとなった。このことは、遺伝性疾患においては次世代への再発率推定に大きな役割を果たすとともに、後天性疾患についてはその疾患対策の社会的重要性を明らかにした。これまでにこのような報告はなく極めて重要なデータである。

2) 診断治療のガイドラインの作成 (片山一朗、鈴木民夫、佐野栄紀、山口裕史、大磯直毅、金田眞理、種村篤)

各分野の白斑に精通した皮膚科専門医を主体として白斑の診断基準、治療指針を確立し、それにもとづいて白斑の診断治療のガイドライン作成するために、全国の特定機能病院に治療アンケートを送付し、本邦での治療の現状を検討した (図4)。あわせて現在行われている標準的な治療のエビデンスレベルを検討した。本年度は疾患別、部位別、臨床症状別に治療ガイドライン試案を作成した (図5)。今後は現在行われている治療の適用基準、適用部位、治療期間、治療法、副作用の評価とその

防止法を加味した最終的な治療ガイドラインを作成する予定である。

白斑の治療効果の検討

1) 尋常性白斑に対する既存の治療の有用性の検討 (片山一朗、鈴木民夫、山口裕史、種村篤)

各種外用治療 (ステロイド、免疫抑制剤)、紫外線療法、外科的治療 (吸引水疱蓋移植や1ミリミニグラフト) の有用性について検討する。

尋常性白斑に対して種々の治療が施行されているが、これらの有用性の比較はなされていない。そこで、多施設にて症例数を集め、尋常性白斑に対して施行した各種治療の長期成績を 1. 再発率、2. 改善率、3. 満足度などの指標に従い検討する。1. に関しては半年単位の経過観察、2. に関しては経時的に写真撮影後画像解析するもしくは Lab にて直接機器にて計測する。また必要時 VASI (Vitiligo area and severity index) をスコア化する。3. に関しては患者にアンケート調査する。上記 3 つの観点から統計学者と症例数、解析法について検討した上各種治療の有効性を判断する。

今年度は各班員、研究協力者の所属施設にて検討を開始した。

白斑の新しい治療法の開発

1) 角化細胞に於ける新規転写因子を用いた白斑の新しい治療法の開発。 (片山一朗、佐野栄紀)

尋常性白斑は、メラノサイトを標的とする皮膚自己免疫性疾患と考えられる。そこで尋常性白斑の角化細胞において活性化を示すいくつかの転写因子について検討を試みた。その結果、調べ得た 18 例の白斑部皮膚のケラチノサイトにおいて、その約半数に健常部より強い STAT 3 の活性化をみとめた。さらに同様の症例では IL-17A/CD 4 陽性 17 型ヘルパー T 細胞が真皮上層中心に浸潤していた。さらに尋常性白斑に対し本転写因子の阻害薬などの臨床応用についても検討する予定である。

2) 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究 (山口裕史)

表皮真皮相互作用が部位特異的に重要であることは既に報告してきた。今回病変部及び正常部由来の表皮細胞及び真皮線維芽細胞を培養した。3-5 代継代培養した後に RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを施行した。アレイの結果より候補遺伝子を絞り込んだ。表皮に関して著しい発現の差を GPNMB に関して見出すことができた。この GPNMB 標識抗体を作成し、病変部と正常部との発現量の差を免疫組織染色及びウエスタンブロット法を用いて蛋白

レベルで比較検討した。GPNMBの抗原認識部位の差により興味深い結果を得ることができた。(1)表皮基底層に白斑部と正常部とで同様に染まる抗体を認めた。(2)マルピギー層に染まり白斑部で発現量の減少を認める抗体があった。(3)真皮にも染まり、メラノサイト及びランゲルハンス細胞と思われる表皮にも染まる抗体があり、その発現は表皮の白斑部で減弱していた。更にランゲルハンス細胞は有棘層でなく基底層に白斑部では確認された。

3) 遺伝性先天性の白斑の病態に関する研究および治療法の開発 (金田眞理、大磯直毅)

結節性硬化症では白斑が高頻度に認められるがその病態に関する報告は無い。まずは病態研究の為に既に採取済みの患者の白斑部由来組織や培養細胞を用いて、*TSC1*, *TSC2*のLOHの有無、*c-kit*の発現の有無の検討を開始し、現在幾つかの興味深い知見を得ており、さらに解析を進める。

また(1)pigmentary mosaicism症例は、過去に報告された症例と同じ染色体の相互転座を有していた。(2)赤茶色頭髪を伴うまだら症例は、*KIT*遺伝子変異と*MC1R*遺伝子機能欠損型多型を保有することが判明した。(3)ダーモスコピーで、脱色素性母斑内に後天性色素性母斑が生じた症例を明らかにした。

4) 難治性白斑患者に対するカモフラージュメイクの効用の検討 (谷岡末樹)

尋常性白斑患者でカモフラージュメイクを希望した患者に対してカモフラージュメイク指導を行い、指導前と指導後のQOLの変化をDLQI (Dermatology Life Quality Index)を用いて評価した。対照群は、メイク指導を受けなかった尋常性白斑患者とした。

カモフラージュメイクを行っている患者はDLQI総スコアが5.90から4.48に改善した。一方、非受講群では、DLQI総スコアが3.18から4.36に変化した。両群における変化は優意差をもっていた ($p < 0.005$)。

5) 尋常性白斑患者における労働生産性 (田中智子)

尋常性白斑患者は病変の部位やその範囲によって、容姿や対人関係に影響を受けることは容易に想像できる。過去にQOLが低下した報告はあるが、治療のために定期的な通院を要したり、カムフラージュのための化粧などに要する時間なども含めてこの疾患が患者の社会活動に影響し、その労働生産性が低下する可能性も十分考えられることから尋常性白斑の労働生産性の障害の影響について検討した。

WPAI-GHスコアに基づき、白斑外来通院中の尋常性白斑患者の障害率を示した(図6)労働時間は特に障害を受けないが、日常生活での活動障害性があった。

D. 考察

白斑は、本邦においては現時点では適切な診断基準、治療指針がなく、確定診断がつかずに放置されている患者や有効な治療が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。今回本研究により白斑/白皮症の発症頻度や治療効果が明らかにされ、難治性疾患と認識されることにより患者の精神的苦痛が緩和される。さらに、白斑の診断基準と治療のガイドラインが作成されることにより、遺伝性先天性の白斑に関しては、早期に確定診断が付きその結果、他の合併奇形の精査や治療を早期より開始できる。さらに、有効な治療法が確定していない尋常性白斑のような後天性の白斑については系統だった治療が可能になり、各疾患、時期に応じて最も有効な治療法の選択が可能になり、治療の有効率の改善が期待でき、多くの患者が精神的苦痛から解放される。これらは同時に早期診断早期治療が可能になり、無駄な治療が削減されることにより、医療経済の観点からみても有意義であると考えられる。さらに、精神的苦痛のために社会的な活動の制限を余儀なくされていた患者の社会復帰や労働生産性の向上にも寄与する。

E. 結論

本研究により新しい治療法が確立されることになれば、今までの治療が無効であった症例にも有効な治療を提供できることになりその医学的社会的利益は多大である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成 21 年度)

1. 論文発表

- 1) Oiso N, et al. (4人中1番目) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 359-361.
- 2) Oiso N, et al. (9人中1番目) *Brit J Dermatol* 2009; **161**: 468-9.
- 3) Oiso N, et al. (3人中1番目) *Clin Exp Dermatol* 2009;
- 4) Tanioka M, Miyachi Y. Camouflage for vitiligo (Review Article) *Dermatol ther* 22(1): 90-93, 2009.
- 5) Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Narrow band ultraviolet B therapy for inflammatory vitiligo with raised

borders associated with Sjogren syndrome. *Clin Exp Dermatol* 34(3): 418-20, 2009.

- 6) Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Takahashi K, Miyachi Y. Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: a report from Vitiligo Clinic in Kyoto University Hospital. *Dermato-Endocrinology* 1(1): 43-5, 2009.
- 7) 谷岡未樹, 小児の白斑をみたら, 小児の皮膚トラブルQ&A (診断と治療社), p304-306, 2009.
- 8) 谷岡未樹, 脱色素性母斑, 小児の皮膚トラブルQ&A (診断と治療社), p251-252, 2009.
- 9) 谷岡未樹, リハビリメイクはこんなにも気持ち を軽くする。 *Visual Dermatol* 8; 840-841, 2009 34: e311-e312.
- 10) M. Wataya-Kaneda and I. Katayama Dissociate expression of TSC-1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex *Hum Pathol* 2009 40,430-434
- 11) Gunadi, Kenji Miura, Mika Ohta, Aki Sugano, Myeong Jin Lee, Yumi sato, Mari Wataya-Kaneda, ichiro Katayama Chikako Nishigori, Masafumi Matuo, Yutaka Takaoka, hisahide Nishio Two Novel mutation in *EDI* Gene in Japanese Families With X-Linked Hypohidrotic Ectodermal dysplasia *Pediatric research* 2009,65 453-457
- 12) Yukako Murakami, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Akira Myoui, Yoshiharu sakata, Ichiro Katayama Case of schwannomatosis *The Journal of Dermatology* 2009, 36 508-511
- 13) Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy*. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
- 14) 種村篤、黒田聡、金田眞理、中島 清一、西田 俊朗、悪性末梢神経鞘腫-神経線維腫症 1 型に伴った例-, 皮膚病診療: 31 (3) ; 313~316、2009
- 15) 金田眞理、片山一朗, フェブリー病に対する酵素補充療法, 皮膚病診療: 31 (3) ; 357~364、2009
- 16) 室田浩之、北場 俊、谷 守、金田眞理、梅垣知子、片山一朗, かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討, *Progress in Medicine* 29. 7. 2009
- 17) 金田眞理, 結節性硬化症の分子病態と新しい治療法, *医学のあゆみ* vol. 230 (11); 981-986, 2009.
- 18) 金田眞理, 結節性硬化症のガイドライン, *日本皮膚科学会雑誌*, 119(13) ; 2550-2553, 2009
- 19) Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Kondo T, Tomita Y, and Suzuki T: Functional analysis of OCA4 mutant sequences using *under white* mouse melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 22:235-237 (2009)
- 20) Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Storm K, Biervliet M, Courtens W, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T:

Oculocutaneous albinism type 4: a boy of Moroccan descent with a novel mutation. *Am J Med Genet A* 149A: 1773-1776 (2009)

- 21) Murata I, Hozumi Y, Kawaguchi M, Katagiri Y, Yasumoto S, Kubo Y, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T: Four Novel Mutations of the *ADARI* Gene in Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. *J Dermatol Sci* 53:76-77 (2009)
- 22) Yoshizawa J, Hozumi Y, Katagiri Y, Kawaguchi M, Shimanuki M, and Suzuki T: Mucinous eccrine nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:348-349 (2009)
- 23) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JM, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, and Shimizu H: ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 129: 2306-2309 (2009)
- 24) Oiso N, Kishida K, Fukai K, Motokawa T, Hosomi N, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, and Kawada A: A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the *KIT* gene and a homozygous variant p.I120T in the *MC1R* gene. *Br J Dermatol* 161:468-469 (2009)
- 25) Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T: Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol* (in press)
- 26) Umekoji A, Fukai K et al. Rapid detection of *B.henselae* heat Shock protein by nested PCR from Swollen lymph node of a patient with Cat scratch disease. *J Dermatol* 36:548-50, 2009
- 27) 塚本克彦, 色素異常症 2) 白斑, 皮膚臨床 51: 1503-1509, 2009

2. 学会発表

- 1) Oiso N, et al. (7人中1番目) The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting. October 20-24 2009, Honolulu, Hawaii, USA.
- 2) Oiso N, et al. (7人中1番目) The 34th annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology. December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan.
- 3) 谷岡未樹 他, メイクアップケア外来は尋常性白斑患者のQOLを改善する。第60回日本皮膚科学会中部支部大会
- 4) 結節性硬化症のガイドライン, 金田眞理, 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009. 4

- 5) 結節性硬化症の肺病変, 田中まり、金田眞理、片山一朗, 第 108 回日本皮膚科学会総会 福岡 2009. 4
- 6) Erdheim-Chester 病の一例, 村上有香子、金田眞理、小豆沢宏明、中田幸子、片山一朗, 第 108 回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009. 4
- 7) 結節性硬化症の血管線維腫に対する CO2 治療, 田中まり、金田眞理、片山一朗, 第 60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2009. 10
- 8) 結節性硬化症のガイドライン, 金田眞理 日経ラジオ社マルホ皮膚科セミナー, 2009. 11
- 9) 皮膚科の遺伝病, 金田眞理, 皮膚科勤務医会 2009. 11
- 10) What's new in albinism (Symposium): Tamio Suzuki, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12
- 11) Four novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ichidai Murata, Yutaka Hozumi, Shinichiro Yasumoto, Toshiaki Kubo, Wataru Fujimoto, Tatsuya Horikawa, Taisuke Kondo, Michihiro Kono, Yasushi Tomita, Tamio Suzuki, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12
- 12) 色素異常症の病因と生活指導 (教育講演): 鈴木民夫、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日
- 13) 新規 KIT 遺伝子変異と MC1R 遺伝子多型により赤茶色頭髮を生じた日本人まだら症: 大磯直毅、岸田功典、深井和吉、本川智紀、細見尚子、鈴木民夫、三橋善比古、坪井良治、川田暁、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日
- 14) 遺伝子解析から眼皮膚白皮症 4 型と考えられた 1 例: 小川知子、馬淵智生、梅澤慶紀、松山孝、小澤明、近藤泰輔、河野道浩、富田靖、鈴木民夫、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日
- 15) 遺伝性色素異常症の最近の話題 (シンポジウム): 鈴木民夫、第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会、千葉市、2009 年 7 月 4, 5 日
- 16) やさしい分子遺伝学入門~美白遺伝子など~ (特別講演): 鈴木民夫、日本皮膚科学会青森地方会第 347 回例会、八戸市、2009 年 9 月 6 日
- 17) Hermansky-Pudlak 症候群の 1 例: 龍野一樹、奏まき、吉田康秀、穂積豊、阿部優子、鈴木民夫、第 73 回東部支部学術大会、甲府市、2009 年 9 月 26, 27 日
- 18) Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes: 紺野隆之、

- 阿部優子、川口雅一、富田靖、鈴木民夫、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日
- 19) Knockdown of ADAR1 gene expression in cultured melanocytes by siRNA: 河野道浩、鈴木民夫、富田靖、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日
- 20) Milder piebald family with a dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of the KIT gene: is there a second modifier gene?: 大磯直毅、鈴木民夫、深井和吉、本川智紀、阿部優子、横山浩二、穂積豊、川田暁、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日
- 21) Oculocutaneous Albinism Type IV: A Boy of Moroccan Descent with a Novel Mutation in SLC45A2: 紺野隆之、阿部優子、川口雅一、Katrien Storm, Winnie Courtens, 富田靖、鈴木民夫、第 22 回色素細胞学会、福岡市、2009 年 12 月 5, 6 日
- 22) 大霜智子、深井和吉ほか Waardenburg syndrome type 4 に神経症状を伴った PCWH の一例。第 60 回日本皮膚科学会中部支部総会 (2009 年 10 月 10 日京都)
- 23) 河 陽子、川上民裕、他、メラノサイトの生存に果たす新規 Tyrp1 遺伝子、第 22 回日本色素細胞学会年次学術大会
- 24) 白斑の治療, 塚本克彦, 第 107 回日本皮膚科学会総会, 2009 年 4 月 福岡

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 引用文献

なし

図 1

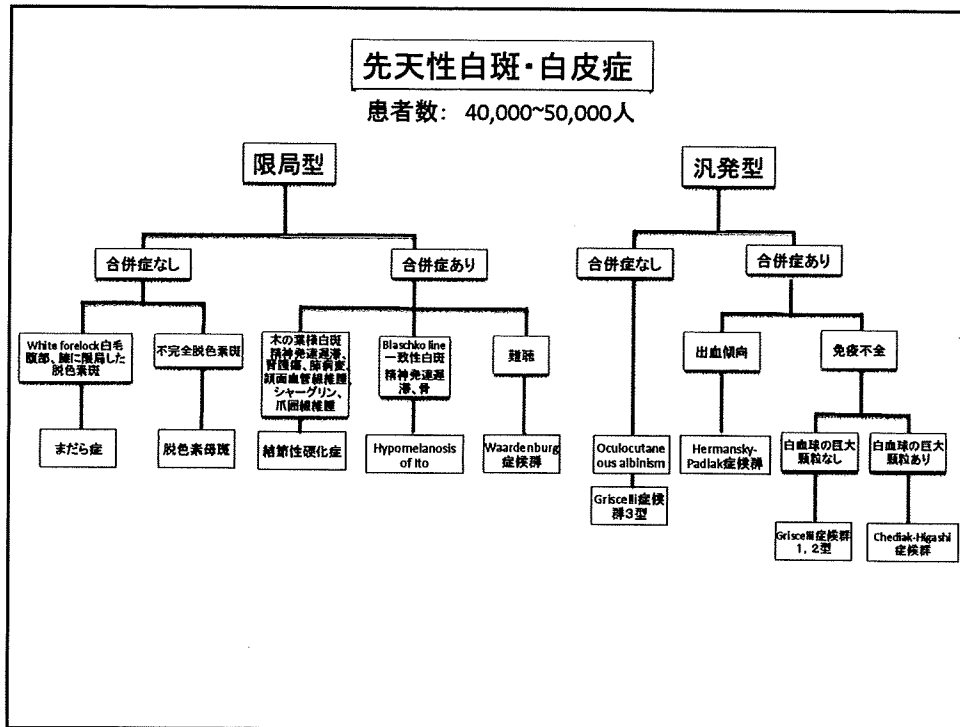


図 2

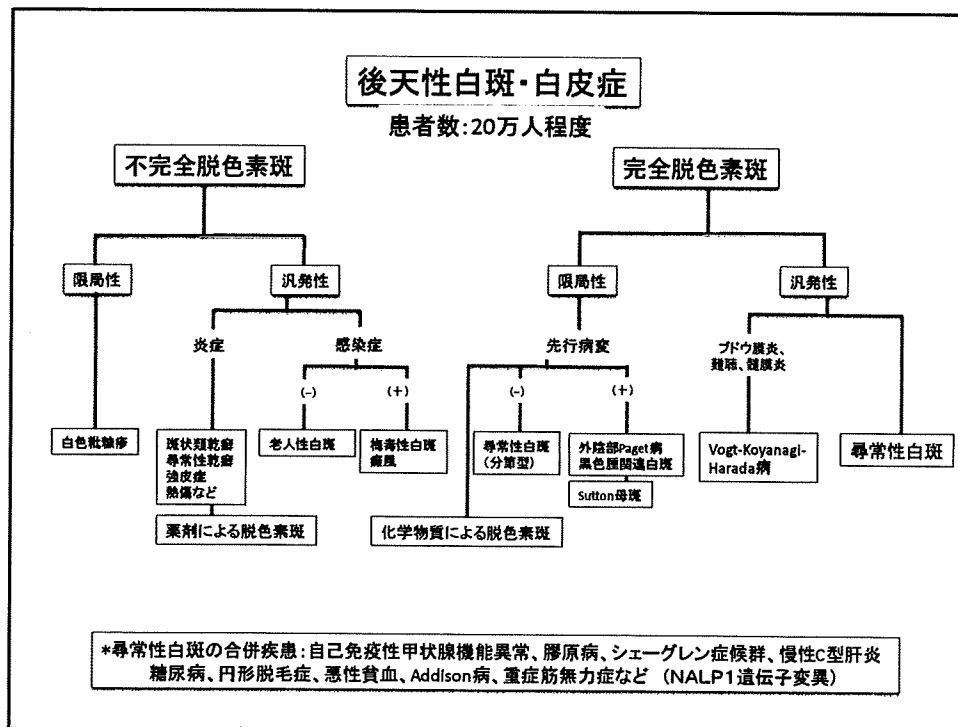


図 3

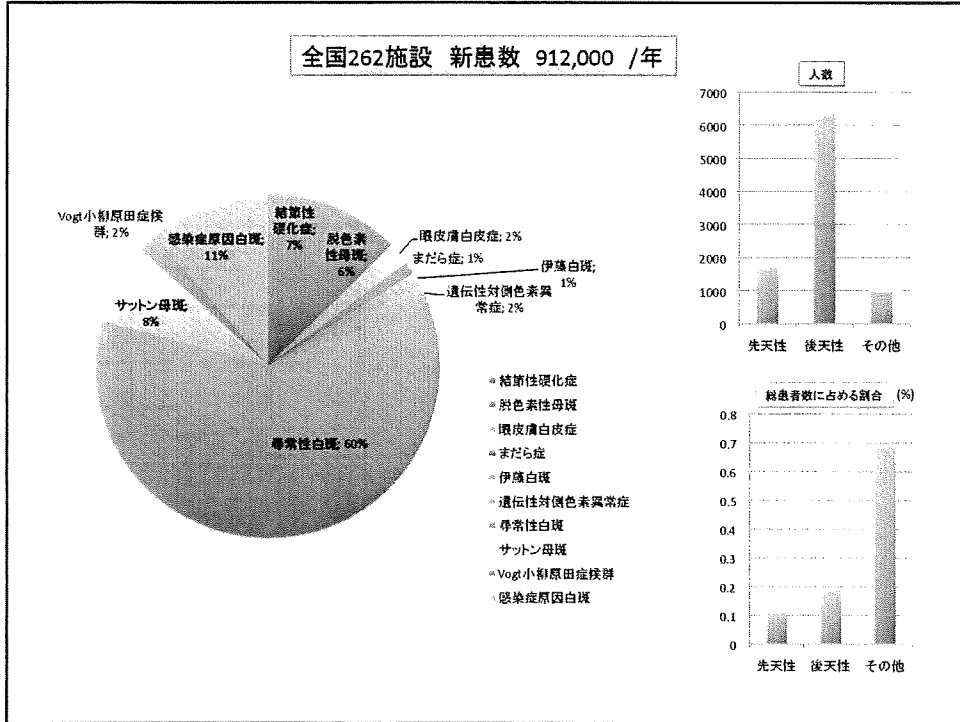


図 4

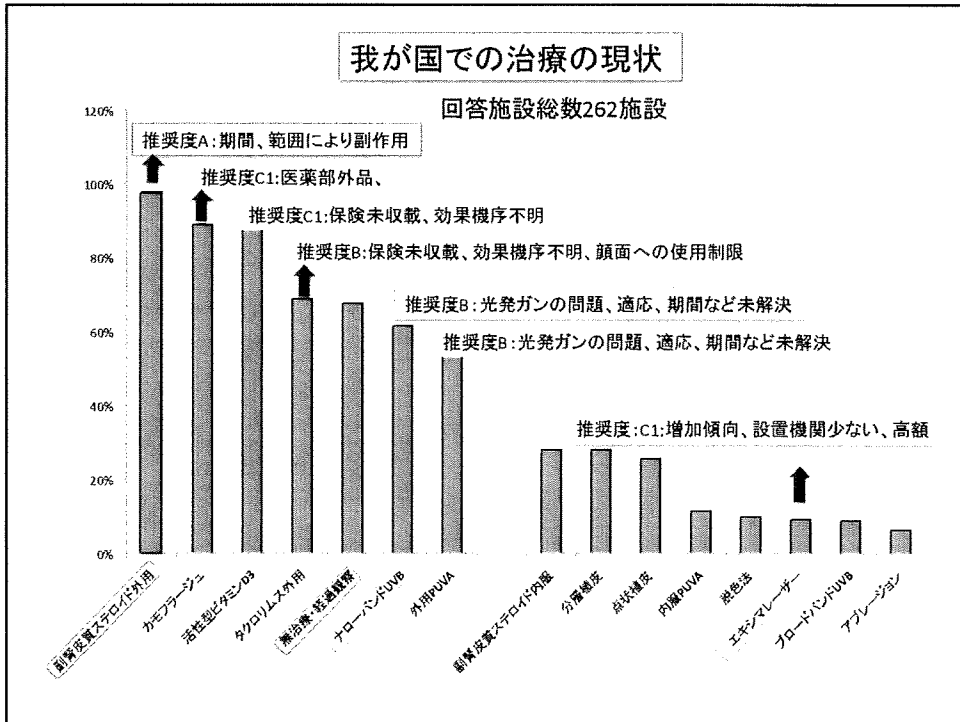


図 5

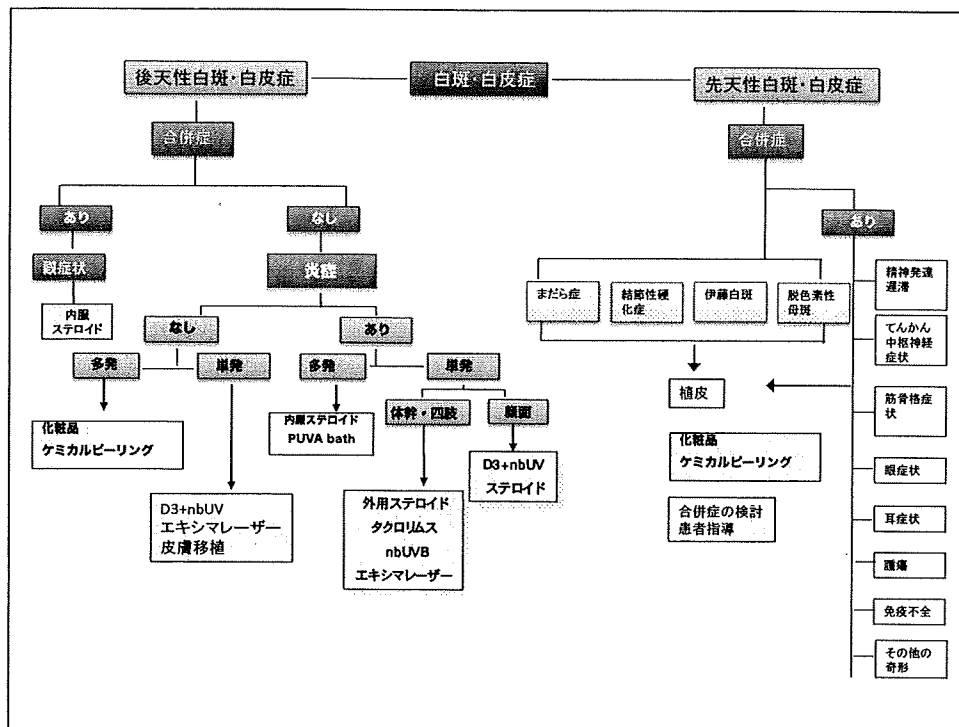


図 6

work time missed %	0.66±0.66
impairment while working %	18.33±23.2
overwork impairment %	0.66±0.66
activity impairment %	35.6±34.7

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業） 分担研究報告書

先天性白斑を呈する疾患の診断基準と遺伝子診断の確立

研究分担者 鈴木 民夫 山形大学医学部皮膚科教授

研究要旨

白斑に対する診療ガイドライン作成を目的として、現在の白斑診療に関わるアンケート調査を行い、外来患者の1%弱の患者数であることが明らかになった。また、先天性白斑診断の基礎となる眼皮膚白皮症の遺伝子診断を行った。その結果、日本人には眼皮膚白皮症4型が他の民族に比べ相対的に多いことが明らかになった。このことは今後遺伝子診断をしていく上で重要なデータといえる。

A. 研究目的

白斑、とくに先天性白斑に対する診療ガイドライン作成を目的とし、そのための診断基準を作成するとともに病態解明を目的とする。

B. 研究方法

①まずは白斑を呈する疾患の疫学調査を行う。日本人に認められる白斑を呈する疾患の頻度、およびそれらの疾患に対する治療の現状について明らかにする。②診断基準の基礎となる遺伝子診断法の確立を行う。

（倫理面への配慮）

本研究におけるヒト由来血液、あるいは唾液の提供者、その家族・血縁者その他関係者の人権及び利益の保護の取扱いについて十分配慮する。本研究は、山形大学医学部倫理委員会に既に承認されている（平成19年4月16日、受付番号5）。本研究における遺伝子組み換え生物の作出については、山形大学遺伝子組換え実験委員会の審議を経て学長の承認を得ている（承認番号19-58）。

C. 研究結果

①アンケートを作成し、主に全国の特定機能病院に送付し、全国262施設（新患総数は年間91万人余り）より回答を得た。（詳細は別紙参照）

②先天性白斑の代表的疾患である眼皮膚白皮症

（OCA）の遺伝子診断を行い、これまでに155人の白皮症の患者を遺伝子診断してきた。その結果、下記の結果を得た。

OCA1 46名(30%)、OCA2 13名(8%)、

OCA3 0名(0%)、OCA4 39名(25%)、

HPS1 14名(9%)、HPS4 0名(0%)、

Unknown 43名(28%)、Total 155名(100%)

また、これまでミスセンス変異が病的な変異であるかどうかを検証するシステムがなく、生物種間の当該アミノ酸保存状態や統計的な解析により病的と推定していた。そこで、我々は各種白皮症モデルマウスより樹立した培養メラノサイトを使ってミスセンス変異が病的変異であるかどうかを確認する

システムを確立した。そしてこれまでに我々が報告してきたOCA4におけるミスセンス変異のいくつかを確かにメラニン合成のない病的変異であることを実証した。

D. 考察

アンケートにより日本人における白斑を呈する疾患の頻度が確かなデータに基づいて明らかとなった。このことは、遺伝性疾患においては次世代への再発率推定に大きな役割を果たすと同時に、後天性疾患についてはその疾患対策の社会的重要性を明らかにした。これまでにこのような報告はなく極めて重要なデータである。

遺伝性白斑を呈する疾患のガイドライン作成のための基礎となる遺伝子診断の確立は急務である。我々はその中でも代表的疾患である眼皮膚白皮症の遺伝子診断に以前より取り組んできており、我々の方法により日本人における白皮症の73%は診断可能であることを示した。同種の報告は国際的にも数件にとどまっている。

E. 結論

アンケートの結果、色素異常症の患者は外来患者の約1%であることが判明した。日本人白皮症のサブタイプ分類はこれまで報告のある欧米人とは異なることが判明した。これは遺伝子診断するうえで重要なデータである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1) Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Kondo T, Tomita Y, and Suzuki T: Functional analysis of OCA4 mutant sequences using *under white* mouse melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 22:235-237 (2009)

2) Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Storm K, Biervliet M, Courtens W, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T: Oculocutaneous albinism type 4: a boy of Moroccan descent with a novel mutation. *Am J Med Genet A* 149A: 1773-1776 (2009)

3) Murata I, Hozumi Y, Kawaguchi M, Katagiri Y, Yasumoto S, Kubo Y, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T: Four Novel Mutations of the *ADAR1* Gene in Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. *J Dermatol Sci* 53:76-77 (2009)

4) Yoshizawa J, Hozumi Y, Katagiri Y, Kawaguchi M, Shimanuki M, and Suzuki T: Mucinous eccrine nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:348-349 (2009)

5) Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JM, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, and Shimizu H: ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 129: 2306-2309 (2009)

6) Oiso N, Kishida K, Fukai K, Motokawa T, Hosomi N, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, and Kawada A: A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the *KIT* gene and a homozygous variant p.I120T in the *MC1R* gene. *Br J Dermatol* 161:468-469 (2009)

7) Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T: Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol* (in press)

2. 学会発表

1) What's new in albinism (Symposium): Tamio Suzuki, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12

2) Four novel mutations of the *ADAR1* gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ichidai Murata, Yutaka Hozumi, Shinichiro Yasumoto, Toshiaki Kubo, Wataru Fujimoto, Tatsuya Horikawa, Taisuke Kondo, Michihiro Kono, Yasushi Tomita, Tamio Suzuki, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12

3) 色素異常症の病因と生活指導 (教育講演) : 鈴木民夫、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日

4) 新規 *KIT* 遺伝子変異と *MC1R* 遺伝子多型により赤茶色頭髪を生じた日本人まだら症 : 大磯直毅、岸田功典、深井和吉、本川智紀、細見尚子、鈴木民夫、三橋善比古、坪井良治、川田暁、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日

5) 遺伝子解析から眼皮膚白皮症 4 型と考えられた 1 例 : 小川知子、馬渕智生、梅澤慶紀、松山孝、小澤明、近藤泰輔、河野道浩、富田靖、鈴木民夫、第 108 回日本皮膚科学会総会、福岡市、2009 年 4 月 24-26 日

6) 遺伝性色素異常症の最近の話題 (シンポジウム) : 鈴木民夫、第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会、千葉市、2009 年 7 月 4, 5 日

7) やさしい分子遺伝学入門~美白遺伝子など~ (特別講演) : 鈴木民夫、日本皮膚科学会青森地方会第 347 回例会、八戸市、2009 年 9 月 6 日

8) Hermansky-Pudlak 症候群の 1 例 : 龍野一樹、奏まき、吉田康秀、穂積豊、阿部優子、鈴木民夫、第 73 回東部支部学術大会、甲府市、2009 年 9 月 26, 27 日

9) Functional analysis of *OCA4* mutant sequences using under white mouse melanocytes: 紺野隆之、阿部優子、川口雅一、富田靖、鈴木民夫、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日

10) Knockdown of *ADAR1* gene expression in cultured melanocytes by siRNA: 河野道浩、鈴木民夫、富田靖、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日

11) Milder piebald family with a dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of the *KIT* gene: is there a second modifier gene?: 大磯直毅、鈴木民夫、深井和吉、本川智紀、阿部優子、横山浩二、穂積豊、川田暁、第 34 回日本研究皮膚科学会、福岡市、2009 年 12 月 4, 5 日

12) Oculocutaneous Albinism Type IV: A Boy of Moroccan Descent with a Novel Mutation in *SLC45A2*: 紺野隆之、阿部優子、川口雅一、Katrien Storm, Winnie Courtens, 富田靖、鈴木民夫、第 22 回色素細胞学会、福岡市、2009 年 12 月 5, 6 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

尋常性白斑における表皮角化細胞とメラノサイトのクロストーク変調に関する研究

研究分担者 佐野 栄紀 高知大学医学部皮膚科教授

研究要旨

尋常性白斑は、体のどこにでもできる脱色素斑であり、しばしば多発し患者のQOLは著しく低下する。現在、紫外線照射療法、ステロイド外用などで治療を行うが必ずしも有効でなく、長い経過をとる難治性疾患である。病理組織学的にはメラノサイトのメラニン色素合成低下、メラノサイトの消失が認められる。また、病初期の白斑部位には炎症細胞浸潤を伴うことより自己免疫疾患と考えられているが明らかなエビデンスを欠く。我々は、尋常性白斑が表皮における角化細胞とメラノサイトの相互作用の変調により、炎症が惹起された結果発症するという作業仮説を構築した。そのためまずは、試験管内で角化細胞からのシグナルがメラノサイトの色素合成に及ぼす効果を検討する。さらに紫外線照射による生理的な細胞間クロストークを明らかにする。

A. 研究目的

尋常性白斑は原因不明であるが、表皮メラノサイトを標的とする自己免疫機序が関与すると考えられてきた。我々は、発症機序にメラノサイトと表皮角化細胞との相互作用の変調を想定した。しかし生理的な意味においても、これらの2種類の細胞群のクロストークについての詳細は明らかになっていないのが現状である。そこで我々は角化細胞が担うメラニン産生に対する作用に焦点を置き、紫外線照射で生じる色素産生に角化細胞からの液性因子がどのように関与し、また白斑患者の角化細胞ではどのような変調が生じているかを検討している。

B. 研究方法

- 1) 角化細胞からの液性因子とそのメラノサイトへの効果の検討。
培養角化細胞に種々の線量のUVBを照射し、6～48時間後に細胞を回収。RNAを抽出し、melanogenesisに関与する因子（SCF, bFGF, ET-1など）の遺伝子発現をRT-PCRにて検証する。また逆にmelanogenesisを低下させる因子の発現についても検討する。
紫外線照射後の細胞培養液をメラノサイトへ添加し、6～48時間後に細胞を回収。RNAを抽出し、tyrosinase, tyrosinase related protein-1 (TRP-1), MITFなどの遺伝子発現を検討する。
- 2) ビタミンD3併用光線療法の有用性の検討。
白斑の治療で有効と考えられているビタミンD3併用光線療法の有用性をin vitroで検証する。
UVB照射前に活性型ビタミンD3で前処置を行い、上記1)と同じ解析を行い両群での遺伝子発現の差を比較検討する。
- 3) 白斑患者の表皮角化細胞の変調の検討。
外科的手術により得られた白斑患者の表皮角化細胞を培養し継代。上記1)、2)と同じ解析を行い、

遺伝子発現の差を比較検討する。

C. 研究結果

現在発表できる結果は得られていない。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

ワールデンブルグ症候群における白斑の病態研究

研究分担者 深井 和吉 大阪市立大学医学部皮膚科准教授

研究要旨

ワールデンブルグ症候群 4 型に神経症状を合併した PCWH の病態を示した患者の遺伝子解析により、この病態が SOX10 遺伝子の p. Q377X のナンセンス変異によるものであることを明らかにした。

A. 研究目的

ワールデンブルグ症候群の亜型である PCWH の遺伝子診断を行い、これまでに報告されてきた PCWH における白斑について文献的考察を加える。

B. 研究方法

大阪市立大学皮膚科を受診した PCWH の患者について、ゲノム遺伝子の解析により、SOX10 遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝子解析については、山形大学医学部倫理委員会において承認されている。

C. 研究結果

患者は 3 歳の男性。生まれつき、目の色が青く「眼白皮症」と診断されてきた。しかし、OA 遺伝子とその周辺の遺伝子に変化は見いだせなかった。この症例に高度難聴と Hirschsprung 病が合併していることが 2 歳の時に明らかとなり、また歩行することもできない運動発達の障害があることが明らかとなった。臨床的にワールデンブルグ症候群 4 型に神経障害をともなった PCWH に一致すると考えられ、SOX10 遺伝子変異検索を行ったところ、SOX10 遺伝子に p. Q377X のナンセンス変異をヘテロに見いだした。

D. 考察

PCWH はこれまでに世界で 16 症例の報告がある。今回の報告は皮膚科領域からははじめての報告となる。体幹には、まだらな境界不明瞭な白斑が多発融合していた。額の白斑（いわゆる white forelock）は認めなかった。眼は青く、特にその一部分が特に青くなっておりいわゆる Heterochromia も見られた。PCWH は SOX10 遺伝子のエクソン 5 のナンセンス変異またはフレームシフト変異によって生じることが知られている。White forelock はとくにエクソン 5 のはじまりの部分であるコドン Q234, Q250, S251 そして、終わりの部分である

S384, K467 の変異で生じる。またエクソン 3, 4 の変異では白斑が生じにくいことが文献的に明らかとなった。

E. 結論

尋常性白斑には他の自己免疫疾患が高頻度に合併する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成 21 年度）

1. 論文発表

1) Umekoji A, Fukai K et al. Rapid detection of B.henselae heat Shock protein by nested PCR from Swollen lymph node of a patient with Cat scratch disease. J Dermatol 36:548-50, 2009

2. 学会発表

1) 大霜智子、深井和吉ほか Waardenburg syndrome type 4 に神経症状を伴った PCWH の一例。第 60 回日本皮膚科学会中部支部総会（2009 年 10 月 10 日京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究および
尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

研究分担者 山口 裕史 名古屋市立大学大学院皮膚科准教授

研究要旨

白斑の新しい治療法開発の観点から表皮と真皮との相互作用に注目し検索を施行したが、真皮では尋常性白斑部とその周辺部とに大きな差を得ることができなかった。しかし表皮ではGPNMBという新規メラノソーム関連蛋白の発現の差を見つけた。尋常性白斑部ではGPNMBの発現量が低下しており、病態解明に一役を担う可能性が示唆された。また治療方針の確立に関しては特に植皮の有用性について検討した。分層植皮がエビデンスレベルII以上・推奨度Aで推奨されているが、整容的に採皮部にも患皮部にも瘢痕を残すことが多い。今後の更なるエビデンスの蓄積が必要であることが明確になった。培養技術を駆使した治療法や1ミリミニグラフトなどに期待が寄せられる。

A. 研究目的

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

表皮真皮相互作用が部位特異的に重要であることを報告してきた (Yamaguchi Y, et al. *Biofacto* rs 2009 35:193-9; *J Invest Dermatol Symp Proc* 2009 14:73-5; *FASEB J* 2008 22:1009-20; *J Biol Chem* 2007 282:27557-61; *J Invest Dermatol* 2007 127:1217-25; *J Dermatol Sci* 2005 40:1-9; *J Cell Biol* 2004 165:275-85; *J Dermatol* 2001 28:521-34; *Arch Dermatol* 2001 137:621-8; *J Invest Dermatol* 1999 112:483-8 など)。今回は尋常性白斑部とその周辺の正常色部由来の表皮細胞及び真皮線維芽細胞を各々培養し、病変部と正常部とで相互作用の違いを解析する。病態解明ひいては治療法開発につながらないか検討する。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

既存の保存的治療が無効である場合、病性の進行がないなら外科的治療が考慮されることがある。植皮が白斑治療に用いられたのは1960年代からであり、報告は1980年代に盛んとなった。現在の主な植皮術として白斑に用いられているものに関して文献検索を施行し、植皮の有用性について検証した。

B. 研究方法

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）を遵守して研究を施行した。尋常性白斑部及び周辺の正常色部より、詳細な

説明を患者さん3名に行った後に皮膚生検を施行した。ディスペーゼにて表皮と真皮とを分離した後に、病変部及び正常部由来の表皮細胞及び真皮線維芽細胞を培養した。3-5代継代培養した後にRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを施行した。アレイの結果より候補遺伝子を絞り込んだ。残念ながら真皮に関しては主だった違いを病変部と正常部とで見出すことができなかった。しかし、表皮に関しては著しい発現の差をGPNMBに関して見出すことができた。以上の結果よりGPNMB標識抗体を作成し、病変部と正常部との発現量の差を免疫組織染色及びウエスタンブロット法を用いて蛋白レベルで比較検討した。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

- (1) 分層植皮術、(2) 表皮移植術、(3) ミニグラフト、(4) 培養技術を用いないメラノサイト注入法、(5) 培養技術を用いる移植術及び注入法の5種類の広義の植皮に関して3症例以上を記載したPubMed掲載論文を対象として有効性を検証した。

C. 研究結果

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

GPNMB標識抗体を作成し、病変部と正常部との発現量の差を免疫組織染色及びウエスタンブロット法を用いて蛋白レベルで比較検討した。GPNMBの抗原認識部位の差により興味深い結果を得ることができた。

- (1) 表皮基底層に白斑部と正常部とで同様に染まる抗体を認めた。(2) マルピギー層に染まり白斑部で発現量の減少を認める抗体があった。(3) 真皮にも染まり、メラノサイト及びランゲルハンス細胞と思

われる表皮にも染まる抗体があり、その発現は表皮の白斑部で減弱していた。更にランゲルハンス細胞は有棘層でなく基底層に白斑部では確認された。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

50 文献 1300 症例以上を対象にして検索した結果、エビデンスエビデンスレベル II 以上/推奨度 A にて次の 4 項目が推奨された。(1) 外科的治療は過去 1 年以内に病勢が進行せずケブネル現象を示さない症例に対して、整容上問題となる部位に限り行われるべきである。(2) 外科的治療では分層植皮が最も推奨される。(3) ミニグラフトは敷石状(cobblestone)や水玉状(polka-dot)外観を呈することがあり、推奨されない。(4) レーザーにて白斑部を除去した後に施行する培養メラノサイト注入は NBUVB 或いは PUVA との併用でより効果が認められるが、限られた施設でのみ可能である。

D. 考察

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

GPNMB が白斑の病態に関与することが示唆された。GPNMB はメラノサイト以外にも存在することが分かった。ライソソーム類似蛋白としての今後の機能解析をランゲルハンス細胞だけでなく表皮細胞において施行する有用性が示唆された。将来的に GPNMB 遺伝子導入による白斑治療も可能になる可能性が示唆された。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

研究結果の (1) に記載された内容に異論がないであろう。但し、(2-4) に関しては異論が多分に予想される。先ず (2) に関する分層植皮では超極薄の真皮を含むのみが対象となるべきである。なぜなら瘢痕形成は大きな問題となるからである。実際に分層植皮を尋常性白斑の外科的治療の第一選択としている施設は非常に少ないと思われる。更に (3) のミニグラフトに関しては採取する皮膚の直径に大きく左右されることが明記されるべきである。顔では 1 ミリのグラフト、それ以外の部位では 1.2 ミリのグラフトであれば、敷石状外観を呈することは非常に少ない。メラノサイトの注入法などの先端医療技術を用いた治療は今後増えてくることが予想される。エビデンスに基づく正確な評価が重要となる。

E. 結論

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

マイクロアレイによる検索結果より GPNMB 遺伝子が白斑に関与する遺伝子として同定された。蛋白レベルでの発現量にウエスタンブロット法及び免疫組織染色にて差が認められただけでなく、発現様式が標識される抗原により異なる結果となった。今後ライソソーム関連蛋白としての解析の有用性が示唆された。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

尋常性白斑に対する外科的治療は 1 年以内に病勢の進行のない症例に対して、整容上問題となる部位のみに行われるべきである。外科的治療としての超極薄分層植皮術、表皮移植術、1 ミリミニグラフトは改良されつつあり、更に様々な治療法が開発されつつある。これらの治療の更なる有用性の判定が待ち望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成 21 年度）

1. 論文発表
なし（ただし投稿準備中）
2. 学会発表
なし（ただし発表準備中）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし