

知的障害のある結節性硬化症では、成人期に、反抗的な態度、興奮、暴力、器物破損、自傷などの問題行動が目立ってくることもある。

2) 治療指針

てんかんが知的障害や自閉性スペクトラム障害の発生リスクを高めており、乳幼児期に、早期にてんかん発作の抑制や脳波異常の改善を目標として、迅速に治療を進めることがもっとも重要である。

知的障害や自閉性スペクトラム障害に、注意欠陥多動性障害が合併していることも多く、不注意や衝動性が二次的に精神発達を遅らせて、また自尊心を低下させ、二次的な問題行動につながる可能性があり、ADHD-RS（不注意や多動衝動性の行動評価）やASSQ-R（対人的スキルやこだわりの行動評価）による行動評価を行うことが望まれる。成人後の問題行動を減らすために、家族へのペアレントトレーニングなどにより、小児期からの適切な対応を指導していく必要がある。

注意欠陥多動性障害はメチルフェニデート（コンサータ 18～54mg/day 分1朝）、アトモキセチン（ストラテラ 0.5mg/kg より開始、2週間毎に増量 1.2～1.8mg/kg で維持）によって治療が可能であるが、けいれんの閾値を下げるため、使用に当たっては十分注意し、けいれんがコントロールされていない場合には、使用しない方がよい。多動が目立つ時、欧米では塩酸クロニジン（カタプレス 1錠 0.075mg、5・g/kg）が用いられる。

また、多動や攻撃性に対して、ピモジド（オーラップ 0.05～0.15mg/kg）、リスペリドン（リスパダール 0.05mg/kg～0.2g/kg）を用いることもある。リスパダールは、けいれん閾値を下げることもあり、慎重に投与を行う。

こだわり、強迫行為、自傷などがある場合、フルボキサミンマレイン酸（デプロメール、ルボックス1～3mg/kg）を用いることもある。

3) 生活指導・支援

結節性硬化症では、知的障害、自閉性スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害を合併しやすい。これらの状態では、学習面での遅れが出るだけでなく、相手の立場や気持ちを考える対人スキルの発達や感情コントロールの発達も未熟になることで、集団生活でのトラブルが起こりやすく、自尊心の低下がおこりやすくなる。叱られる、叱咤激励を受ける、自分が認められない、自分の要望がかなえられないなどによって、いらだちや不満が、問題行動につながってくることを理解し、ルールやマナーを指導するとともに、叱ることを少なくして適切な行動を誘発出来るように支援することが必要である。

3. 皮膚症状

1) 症状

皮膚症状は顔面の血管線維腫、爪囲（下）線維腫、白斑、シャグリンパッチ等であり、いずれも診断基準の大症状に入っている。TSC 患者の 95%以上が何らかの皮膚症状を有しており、TSC の皮膚症状は高頻度に認められ、診断に有効である。

皮膚症状のうち、白斑は通常生下時から生後数ヶ月以内に出現する不完全脱色素斑で特異性が低いため3つ以上という但し書きがついている。典型的なものは葉状と称されるが、紙吹雪様の小白斑の散在も認められる。全身に出現するが、四肢に多い。年齢が長じるに従って不明瞭になることが多い。組織学的には、メラノサイトの数は正常であるが、発達が悪く、メラノゾームの形成、メラニン産生が不良である。

顔面の血管線維腫は5歳以上のTSC患者の90%近くに認められる。乳幼児期にはvascular spider様の病変として認められる事が多い。思春期頃より皮疹が増加増大する。鼻、頬部など顔面中央部に左右対称に分布した、1～5mm大の皮膚色から紅色の小丘疹の集簇として認められる。時に直径10mm大の柔らかい腫瘤がブドウの房状に認められることもある。軽症の場合は加齢にともなって不明瞭になることもある。組織学的には拡張した血管の増加と典型的な場合は毛包や血管周囲をタマネギの皮状に取り囲んだ膠原線維の増加が認められる。鑑別診断としては、multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)、Birt-Hogg-Dube syndromer (BHD)、Cowden syndrome等に認められる顔面の皮診がある。MEN1は臨床的に副甲状腺腫や下垂体腫瘍の有無により、

BHD や cowden syndrome の皮疹は組織学的にはそれぞれ fibrofolliculoma や trichilemmoma であり、鑑別可能である。

前額部や下顎部、頭部に認められる局面や腫瘤は乳幼児期にはやや赤みがかった班として認められ思春期以降に隆起、増大してくることが多い。通常片側性で TSC 患者の 20 ~ 40% に認められる。組織学的には結合組織母斑で血管線維腫に類似しており、血管が多いと柔らかく赤みが強くなり、膠原線維が多いと硬く皮膚色調になる。

多発性の爪囲線維腫は通常思春期以降で、他の皮疹に比して年齢が長じてから出現する事が多い。外傷性が否定できる事が重要である。爪囲、爪上、爪下など局在は様々で、爪上に出現した場合は爪の溝状の陥凹として認められることが多い。外傷性が 5 趾に多いのに比して、足趾特に 1 趾に認められる事が多い。

シャグリンパッチは典型的なものは背部、腰仙部の 10 センチメートル以上の皮膚面より隆起する敷石状の局面であるが、疣様の小腫瘤の散在としてどこにでも出現しうる。まれに皮下の大きな膠原線維よりなる腫瘤として認められることもある。腰部の大きな局面は 10 歳頃よりはっきりとしてくることが多いが、小腫瘤は幼児期より認められる事も多い。組織的には結合組織母斑で、太く均一に染色される膠原線維の束の増加を認める。通常弾性線維は減少している。Buschke-Ollendorf-syndrome、MEN1、BHD、Cowden syndrome でも結合組織母斑が認められるが、Buschke-Ollendorf-syndrome では、弾性線維の増加が認められ、MEN1 や BHD では分布が躯幹、四肢近側に多い。

その他、頸部、腋下等にスキントッグと呼ばれる軟線維腫が若年時より出現したり、ガチョウの肌と称される小線維腫の集簇を認めることがある。

2) 治療指針

皮膚病変で、治療が問題となるのは顔面の皮疹である。血管線維腫や前額、頭部の腫瘤に関しては、通常良性の病変であるので、機能障害、出血、悪臭、美観を損なうものに対して、液体窒素療法、レーザー治療、アブレーション、外科的切除などを施行する。顔面の血管線維腫は、美容的な目的や出血が処置の要因となる。ぶどうの房状の大きな血管線維腫や前額、下顎の局面や腫瘤に対しては手術的切除が勧められる。結節や腫瘤が大きな場合は 2 期に分けて切除術を施行する事もある。幼少児期に認められる、隆起が少なく赤みの強い皮疹に対しては YAG、Alexandria、pulsed dye レーザーなどの血管系のレーザーが、成人に多い正常皮膚色で隆起した硬い丘疹などの病変に対しては CO2 レーザーが適しており、両方の性格を有する病変に対しては両レーザーの併用が望ましい。小丘疹に対しては局所外用麻酔薬でも処置が可能であるが、精神発達遅滞などのため、痛みの有無に関わらず静止安静が不可能な場合は麻酔なしでも可能な液体窒素療法が勧められる。

シャグリンパッチは、背部、特に腰仙部の 10 センチメートル以上の大きなものは外科的切除の適応となる。

爪囲線維腫は、出血や痛み、機能障害などで、日常生活の障害となる場合は外科的切除の対象となるが、切除しても再発してくる。

顔面の血管線維腫をはじめとする種々の皮膚病変に対しても、腎病変や脳の SEGA に対すると同様に mTOR 阻害剤であるラパマイシン（シロリムス）やエベロリムスの内服が有効であることが報告されており、最近、顔面の血管線維腫に対するラパマイシン外用薬の治療例が報告された。また動物実験においてはラパマイシンの局所療法が TSC の皮膚病変に対して有効であることが報告されており、国内でも一部施設ではラパマイシンの外用剤を用いた皮膚病変の加療を行っている。しかしながら、未だ一般的ではなく、副作用の少ない TSC 皮膚病変の治療薬としてのこれら局所外用剤の開発が望まれる。

3) 生活指導と支援

白斑は通常治療を要しないことが多いが、日常生活に差し支えるようであれば化粧品を用いてカバーする。角質に着色を行い通常の入浴や水泳などでは色素がとれないものも化粧品として市販されている。また、日焼けにより周囲正常部とのコントラストが著明になり白斑が目立つため、日焼け止めの使用が勧められる。日焼け止めは紫外線からの皮膚の細胞の保護の目的でも有効である。また被髪頭部に白斑ができると白髪になる為、毛染めが有効なこともある。

4. 肺合併症

1) 症状および検査

肺病変に特徴的なのは micronodular multifocal type 2 pneumocyte hyperplasia (MMPH) とリンパ脈管筋腫症 (Lymphangioliomyomatosis (LAM)) である。

MMPH は cytokeratin と surfactant protein B 陽性の 2 型肺胞上皮細胞の過形成が肺内に瀰慢性におこってくる状態で、肺の HRCT 検査でしばしば認められる。男女差は認めない。特に治療は要しないが、粟粒結核や一部の肺腫瘍等との鑑別が必要である。

LAM は大症状に含まれており、30 歳前後の女性に発症し、40 歳以上の結節性硬化症患者の主な死因の一つで、進行性で予後不良とされているが、最近は軽症例が増加し、10 代でも認められる事がある。LAM には、孤発性リンパ脈管筋腫症 (sporadic LAM, s-LAM) と TSC に伴う LAM (TSC-LAM) の 2 病型が存在する。TSC-LAM は *TSC1,2* いずれの遺伝子の異常でも起こりうるが、S-LAM は体細胞に *TSC2* 遺伝子の異常が起こることによって発症したものであり、LAM 細胞と呼ばれる異常な細胞の増殖が起こる。s-LAM 患者の 30 ~ 60% に腎の血管筋脂肪腫 (AML) の合併を認める。逆に、LAM は TSC の女性患者の 30 ~ 40% に認められ、初期は無症状であるが、進行に伴って、くりかえす気胸、労作時呼吸困難、乳糜胸腹水などの症状を呈する。s-LAM に比して、TSC-LAM では軽症が多く、患者の大部分は無症状で、進行が遅い。S-LAM と異なり、労作時呼吸困難に比して気胸が多く、乳糜胸腹水が少なく、AML の合併率が 90% 以上と高く、AML が重症を呈する傾向がある。

検査所見では、胸部単純 X 線写真では、病変が進行しないと異常が認められない。早期に異常が認められるのは、HRCT (スライス厚 1 ~ 2mm) と精密肺機能検査である。HRCT では、境界明瞭な薄壁を有する数 mm ~ 10mm 大の嚢胞のび慢性散在を両肺野に認める。時に MMPH に伴う小粒状陰影を伴うこともある。胸水の貯留、縦隔リンパ節腫大や胸管の拡張を認めることもある。精密肺機能検査では FEV1.0、FEV1.0/FVC、DLco の低下、RV、TLC の増加が認められる。特に DLco の低下は病初期から高頻度に認められる。血液学的検査では、angiotensin converting enzyme 活性の上昇や血清 vascular endothelial growth factor D 濃度の上昇をしばしば認める。

組織学的には、HE 染色で類円形の核を有する紡錘形から類上皮様の細胞で、免疫組織化学的に α -smooth muscle actin (α -SMA), HMB45, estrogen receptor, progesterone receptor 陽性を示す LAM 細胞が認められる。

2) 治療指針

LAM の進行には個人差があり、臨床像や経過は症例ごとに多様である。一般に TSC-LAM は軽症で進行が遅く無治療でも進行が認められない事が多い。LAM の発症と進行には女性ホルモンの関与が推測されるため、従来からホルモン療法が行われるがその効果は不明であり、現時点で LAM の進行を確実に防止できる確立された治療法はない。

一般に TSC の女性患者では症状がなくても 18 歳以上になったら胸部の HRCT と精密肺機能検査を施行し、その結果により 1 ~ 3 年に 1 回は精密肺機能検査と HRCT 検査でフォローを行う。精神発達遅滞があり、精密肺機能検査が出来ない患者に対しては精密肺機能検査の代わりに動脈血ガスの検査を行う。進行が認められる症例、特に呼吸困難を認める患者群では病態の進行が早いとの報告があり、労作時呼吸困難を認める症例では年齢や妊娠の希望を考慮してホルモン療法を検討する。ただし現時点で保険適応が認められている薬剤はない。

通常ホルモン療法としては LH-RH アゴニストによる偽閉経療法、プロゲステロン療法、外科的卵巣摘出術がおこなわれる。

閉塞性換気障害が顕著な症例では慢性閉塞性肺疾患 (COPD) での治療に準じて気管支拡張療法を。くりかえす気胸に対しては内科的胸膜癒着術や外科的臓側胸膜補強術などを施行する。乳糜胸腹水に対しては脂肪制限食や利尿剤などでのコントロールが困難で、腹水貯留が著明な例では腹腔静脈シャントの留置を、自覚症状の強い乳糜胸水例では胸膜癒着術の対象となる。

肺外 LAM に関しては、後腹膜や骨盤腔に巨大な病変があり、悪性リンパ腫との鑑別が問題になる場合がある。一般に LAM ではリンパ流の停留により病変の大きさに日内変動が認められることがあり、鑑別の参考に

なる。経過観察のみでよい場合がほとんどであるが、症状や大きさを考慮して治療方針を決定する。

呼吸不全に対しては COPD に準じた呼吸リハビリテーションを試みると同時に在宅酸素療法も実施する。

種々の治療に抵抗性で呼吸不全が進行し常時酸素療法が必要になれば肺移植を検討する。

現時点で LAM に対する有効な治療法はない。FEV1 等の肺機能に効果が証明された治療法は Cincinnati Angiomyolipoma sirolimus trial でのデータのみである。1 年間の投与中は腎の AML の縮小と同時に著明な肺機能の改善が認められた。その後投薬中止 1 年後には再度腎の AML の増大や肺機能の悪化を見ているがベースラインまでは戻っていない。ラパマイシンの誘導体であるエベロリムスでも同様の trial が行われており、今後早期にこれらの治療薬が使用できるようになることが望まれる。

詳細はリンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き 日本呼吸気学会雑誌 46 (6) 438-431 2008 を参照。

3) 生活支援・指導

気胸を発生するリスクを説明し、航空機の使用を控えるように説明する。

妊娠・出産に対しては、必ずしも禁忌ではないが、LAM の病勢が悪化する可能性があること。また LAM に伴う呼吸機能障害の程度によっては妊娠に伴う生理的付加に耐えうるかどうかを検討し説明する必要がある。

LAM で乳糜胸水・腹水を認める場合は脂肪制限食を指導する。

5. 腎合併症

1) 症状

腎臓の血管平滑筋脂肪腫は 50 ~ 80% に合併すると言われるが、成人ではもっと頻度が高い可能性がある。良性の腫瘍で無症状のことが多いが、両側腎に多発性に発生し、血管成分に富み、動脈瘤を作り、4cm 以上の直径になると破裂による大出血の危険性がある。出血の場合、突然の激しい腹痛、血尿、貧血、ショックをおこし、成人期のもっとも注意すべき合併症の 1 つである。10 歳代から出現し始め、壮年以後も増加、増大する可能性があり、悪性化することも知られている。

結節性硬化症と診断したときに一度、腎臓のエコーまたは CT 検査を行い、小学校時代に 1 ~ 2 回、中学校時代に 1 ~ 2 回、高校生で 1 ~ 2 回行い、腫瘍が見つかった場合、半年から 1 年ごとに検査を行い、急激な数と大きさの増大をチェックして行く必要がある。若年成人で、腎組織と腫瘍の境界がはっきりしない両側の腎臓がスイカ大になる場合がある。これは無数の腫瘍が増大した結果で、このようになると外科的にも放射線学的にも治療が困難になるため、このような腫瘍化を防ぐことが重要である。

2) 治療指針

治療方針の決定は、泌尿器科、腎臓内科、放射線科などの関連診療科と連携して行う。両側性、多発性であるため、腎臓の温存を考えるべきである。再発率が高いことも念頭におくべきである。

腫瘍の大きさと自覚症状の有無から以下の治療方針が勧められている。

- ① 腫瘍径 < 4cm、自覚症状なし : 年 1 回の画像検査。
- ② 腫瘍径 < 4cm、自覚症状あり
 - 症状が持続 : ④ に準ずる
 - 症状が消失 : 6 ヶ月毎の画像検査
- ③ 腫瘍径 ≥ 4cm、自覚症状なし : 6 ヶ月毎の画像検査
 - 腫瘍増大傾向あり : ④ に準ずる
- ④ 腫瘍径 ≥ 4cm、自覚症状あり : 経カテーテル動脈塞栓 (TAE)
または外科的腫瘍摘出術

3) 生活指導と支援

腎腫瘍は自覚症状なく増大する。思春期前からの定期的な検診の必要性を指導していく。

6. その他の合併症

6-1) 脳腫瘍

1) 症状

結節性硬化症では、大脳の側脳室壁に沿って2種の病変、すなわち上衣下結節と上衣下巨細胞性星細胞腫とが生じる。このうち上衣下結節は、先天性病変であり、複数生じるが、増大する傾向はなく、無症状である。

いっぽう上衣下巨細胞性星細胞腫は、結節性硬化症患者の5～15%に発生する良性腫瘍で、小児期から思春期にかけて増大することが多い。腫瘍の増大にともない、モンロー孔の閉塞による水頭症が進行するとともに、頭痛、嘔吐、両側性の乳頭浮腫などの脳圧亢進症状が出現・増強する。

2) 治療指針

小児患者で頭部CTやMRIにより上衣下結節または上衣下巨細胞性星細胞腫が認められた場合、6ヶ月～1年間隔でフォローを行う。病変の増大傾向が認められる場合は、治療の対象となるため、脳外科などの専門医を受診させる。通常は外科的治療が主である。水頭症に対してはシャント術、脳腫瘍に対してはガンマナイフを用いた切除や外科的切除が施行される。

最近、ラパマイシン（mTOR阻害薬）が結節性硬化症に合併する腫瘍の治療薬として研究されている。実際、脳腫瘍をもつ結節性硬化症患者にラパマイシンを投与したところ、星細胞腫が縮小したと報告されている。しかしながら、投与を中止すると、腫瘍が再び増大するなど、効果には限界があり、いまだに研究段階である。

6-2) 眼合併症

1) 症状

網膜の多発性結節性過誤腫が約50%の患者にある。大部分は石灰化していくが、まれに増大し、網膜剥離や硝子体出血の原因になりうる。過誤腫が黄斑部にかかった場合は視力障害を生じることがあるが、通常は無症状のことが多い。

網膜の白斑や虹彩脱色素斑もありうるが、これらも無症状である。

2) 治療指針

過誤腫があっても無症状のことが多いため、一度は眼科を受診するのが望ましい。ときに光凝固の適応となることもある。

視力障害が生じた場合は、脳腫瘍のために乳頭浮腫や視神経の萎縮を起こした可能性も高く、脳腫瘍の手術的治療が必要となることもある。

6-3) 心合併症

1) 症状

心横紋筋腫は胎児期に出現し、出生時にもっとも著明になる。結節性硬化症患者の50%に認められ、多発性で、左心室に多く、大部分は無症状である。稀ではあるが腫瘍が心腔内に突出して血液の流れを閉塞する場合、心筋内の腫瘍が心筋の収縮を障害する場合、腫瘍が刺激伝導系を障害する場合に、心筋肥大、うっ血性心不全、不整脈、Wolff-Parkinson-White症候群などの症状を呈し、新生児期、乳幼児期における結節性硬化症の重要な死因のひとつとなる。しかし大部分は無症状で、年齢とともに縮小・消退していく。

2) 治療指針

心横紋筋腫のためうっ血性心不全、不整脈などの症状を呈し、重篤な場合には、手術の対象となる。無症状の場合には、年1回、心エコーで心腫瘍の縮小をフォローする。その他、洞性頻脈、心室性頻脈、完全ブロック、異所性リズムなど、心筋内の腫瘍による伝導系の障害の為に起こったと思われる不整脈がある時は、心電図によるフォローが必要である。

6-4) 血管合併症

1) 症状

大動脈などの大血管に動脈瘤が生じることがある。腎動脈や肺動脈、肝動脈などの中型の動脈血管の血管壁の中膜が肥厚し、弾性板が欠如し、硝子化をおこして内腔の狭窄をひきおこすことがある。

2) 治療指針

症状がひどければ、外科的治療（人工血管移植など）の適応となる。

6-5) 骨合併症

1) 症状

骨病変は本症では高頻度に出現し（45～66%）、頭蓋骨、脊椎、骨盤にはしばしば骨硬化像が認められる。骨腫や骨芽細胞腫の転移とまちがえらえる事もあり、注意を要する。手や足の骨、特に、中手骨や中足骨では、周囲に骨の新生を伴った、囊腫様の病変が認められる。通常症状を伴わない。

2) 治療指針

経過観察のみで治療は要しない事が多い。

6-6) 消化器合併症

1) 症状

頬粘膜、歯肉、舌底面、口蓋にも線維腫などの腫瘍が認められる。歯にエナメル小窩（小さなエナメル質の欠損）を高頻度に認める。

大腸の壁の一部が肥厚し、内腔の狭窄をおこすことがある。直腸の線維腫性ポリープが認められる。

2) 治療指針

ひどい場合は外科的治療の対象となる。

6-7) 肝合併症

1) 症状

血管筋脂肪腫や血管腫が多い。その他、肝腺腫などを認める。いずれも自覚症状は認めない。

2) 治療指針

外科的処置が必要となることは少ない。

6-8) その他の合併症

脾臓や子宮に過誤腫を認めることがあるが、通常フォローのみで十分な場合が多い。

7. 遺伝カウンセリング

結節性硬化症は優性遺伝性疾患で、染色体9番のTSC1遺伝子、または染色体16番のTSC2遺伝子の変異によっておこる。TSC1遺伝子は23エクソンからなり、8.6kbの転写産物、130kDaのHamartin蛋白質をコードする。TSC2遺伝子は41エクソンからなり、5.5kbの転写産物、198kDaのTuberin蛋白質をコードする。TSC1およびTSC2をPCR-SSCPでエクソンを解析しても50～60%の患者でしか変異を同定出来ず、Pulse field gel、Southern解析、long-range PCRなどを組み合わせても変異が同定できるのは50～90%であり、現在の日本では、研究室レベルでも、商業的にもTSC1およびTSC2遺伝子の変異解析は行われていない。

遺伝カウンセリングにあたり、注意すべき点は孤発例での再発危険率と家族例での症状の重症度である。

結節性硬化症のおよそ60%は両親に結節性硬化症がない孤発例である。顔面の血管線維腫がごくわずか～全くない場合もあり、遺伝カウンセリングを行う場合には、両親についても、頭部CT（MRI）、腎エコー、肺

CTなどの検査を行うことが望ましい。両親が皮膚症状、脳の病変、腎病変、肺病変がないと確認できれば孤発例で、再発危険率は低くなる。しかし、結節性硬化症では、体細胞レベル、生殖細胞レベルで変異を持った細胞と正常細胞が混じるモザイクが存在することが報告されており、両親が健康でも、結節性硬化症の再発危険率が高い場合もあることを告げておく必要がある。

両親のどちらかが患者の場合、子どもの50%は結節性硬化症となる可能性がある。両親が知的に正常で、てんかんがない場合でも、子どもが知的障害やてんかんを合併する可能性は高く、両親と同じような神経症状がない児が生まれるかどうかは断定できないことを告げる必要がある。

IV. 色素性乾皮症 (XP)

XPは光線過敏症に分類される。A-G群とバリエーション群の病態、疾患が知られ、神経合併症や基礎疾患をともなうことがある。皮膚癌が生じる迄、診断されていない患者が多く存在することが予測される。早期治療が患者の生命予後、QOL維持に不可欠であるが、今日なお各疾患が稀少であることより、その頻度や診療の実態すら把握されていないのが現状である。治療アルゴリズムはなく、副作用の発生を軽減する使用法や基礎研究の推進とともにXPの診断・治療ガイドライン策定が望まれている。基礎研究的な観点からは分子生物学の急速な進歩により、遺伝子診断による神経症状の発症予測や将来的な遺伝子治療の可能性が期待されているが、実際の診断可能施設の情報提供や病病、病診連携はまだ不十分である。さらにiPS細胞やES細胞研究の世界的な取り組みが開始されたことにより、将来的に再生医学や臓器エンジニアリングの手法を用いた根本的な治療法の開発も期待されており、疫学的な検討にくわえ、科学的な根拠に基づいた医療や基礎研究の成果を医師、患者、行政そして社会に提供することは我々皮膚科医、神経内科医、基礎医学研究者が協力して推進すべき重要な課題である。これらの観点からXPの診断基準や治療指針を早急に作成し、科学的な根拠に基づいた医療を提供することはXP症患者の生命予後や社会的なQOLの改善のみならず、限られた医療経済の有効な活用、ひいては国家レベルでの医療費の削減に貢献しうると考える。

1. 原因遺伝子

色素性乾皮症は紫外線により生じるDNA損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患で全世界中の全ての人種で見つかっている。原因となる遺伝子によりA～G群(ヌクレオチド除去修復欠損型)とバリエーション群(損傷乗り越え合成欠損型)の8つの相補性群が知られている(表1)。

2. 疫学

紫外線により生じるDNA損傷の修復に欠損のある常染色体劣性遺伝性疾患で、日本での頻度は22,000人に1人とされる。日本人XP患者の50%はA群で、約25%がバリエーション群であり、海外の分布とはかなり異なる。

3. 臨床症状

太陽光照射により、健常人とは異なった反応を示すが、その症状の程度は大きければつきがあるが、全ての患者において、露光部に限局して皮膚がんが若年で多発する。

A、B、D、F、G群では異常に強い日焼けがみられる。短時間の日光暴露により著明な浮腫性紅斑、水疱形成をきたす。紅斑のピークが3日から4日後に遅延し、7～10日迄持続することも多い。生後初めての日光浴で気づかれることが多い。遮光が適切に行われなければ、幼児期から皮膚癌を多発する。

C、E、V群では強い日焼けの反応はみられないが、露光部に一致した色素斑あるいは皮膚癌が現れる。露光部に限局した色素斑は戶外活動が活発になる10歳くらいまでに気づかれる事が多いが、皮膚癌の発症は成人に達してからみられる例も多い。皮膚がん発症は日光暴露量に依存するので、遮光の程度にも依存する。皮膚がんの発症部位は顔面、手背、下口唇、舌尖等に多く見られるが、時々日光に曝露する機会がある背部、大腿、下腿に生じる事もある。それらは、診断に至る迄の幼少時期の日光曝露の影響と考えられる。

XP患者とXPでない患者に生じる皮膚癌でその種類、臨床像に大差はなく、最も一般的な皮膚がんである、基底細胞癌(BCC)、有棘細胞癌(SCC)、悪性黒色腫(MM)がXP患者でも生じる。BCC、SCCは内臓への

転移は少ないが、局所での下床の組織を破壊する。露光部である顔、手背に生じると、確実に切除しきることが難しく、早期発見、早期治療が重要である。MMは適切に切除されなければ、転移をきたし、致命的となる。

XPで見られる色素斑は、雀卵斑で通常見られる部位を超えて、次回、下顎、頸部、V-areaにも生じ、不規則な形状の大小の色素斑が混在し、色調も不均一で有る点が臨床診断の上で参考になる。色素斑、皮膚がんだけでなく、皮膚の乾燥、毛細血管拡張もみられ、これらはすべて、光老化の徴候であり、光老化が異常に早く起こっているととらえることができる。

相補性群(A・B・D・(F)・G群)によっては進行性で多彩な神経症状を伴う。重症型であるA群では、歩行開始から軽度の遅れがみられ、幼児期には歩行が不安定で転びやすい。言語発達の遅れが明らかになる。7歳頃から聴力低下が出現、学童期後半には知的障害と聴力障害が進行する。筋緊張異常による手足の変形、構音障害もみられる。思春期には全身の筋力低下と失調のため歩行不能となる。嚥下障害もみられる。

MRIでは大脳、脳幹、小脳の全てが萎縮する。末梢神経伝導速度は低下する。

欧米ではD群で神経症状がみられるが、日本人XPD群患者では神経症状は見られない事が多く、あっても軽度で、通常の就労も可能である。F群は報告例は少ないが、稀に神経症状を伴う症例が存在する。

1) 診断の手引き

- a) 最少紅斑量の低下：(ただし白皮症、特に其の軽症型を除外)、また、XPでもC群、E群、V型ではMEDの低下は必ずしも明らかではない。
- b) 異常な光線過敏症状(露光部に限局した特徴的な色素斑、皮膚萎縮、毛細血管拡張、皮膚がん)などの光老化の徴候が年齢に比して不相応に早期に出現している。
- c) a)、b)が見られた場合、XPを疑い、細胞学的検査を進める。患者から皮膚繊維芽細胞を培養し、患者細胞を用いて紫外線に対する感受性を見る方法で、不定期DNA合成能(unscheduled DNA synthesis UDS)、紫外線生存率を見る事が多い。

上記に述べた特徴的な皮膚所見があり、不定期DNA合成能の低下、紫外線生存率の低下があれば、ヌクレオチド除去修復欠損型(A-G群)XPの可能性がきわめて高い。

特徴的な皮膚所見があり、不定期DNA合成能、紫外線生存率が正常であればバリエーション型の可能性がたかい。

皮膚科専門医による、臨床症状の詳細な観察ならびに細胞学的検査により、XPの可能性が高いと判断された場合には相補性群の決定を行う。相補性群の決定は細胞融合による不定期DNA合成能の回復、各相補性群原因遺伝子cDNAによる宿主細胞回復、各相補性群遺伝子の遺伝子産物の検出などの方法で該当する遺伝子を絞り込み、その後に、確率の高い遺伝子から検査をしていくことが重要である。

2) 遺伝子検査の臨床的意義

光線過敏、露光部の皮膚がん発症などの臨床症状は共通しているものの、原因遺伝子は8種類あり、神経症状を伴うタイプと伴わないタイプ、光線過敏症状が重症型と軽症型があり、予後、生活指導もかなりかわってくるので、早期の遺伝子診断を行ない、その後の遮光による皮膚がん発症予防を進める意義は大きい。XPの遺伝子診断は先進医療として行なわれている。

3) 治療指針・生活指導指針

本疾患は、初期症状は光線過敏症として現われ、初期診断における皮膚科専門医の役割は大きい。一方、神経症状が生じるタイプにおいては進行性の神経症状の対症療法に対して、神経内科、耳鼻科、整形外科、リハビリテーション科の各診療科の連携を含む生活指導重要となる。

一方、軽症型の成人発症例では、若い頃の紫外線防御が不完全であったことより、中年以降皮膚がんが多発するので皮膚癌の早期発見が重要となる。

a) 日常の遮光対策

遮光はサンスクリーン塗布と遮光服など、複数の手段を組み合わせで行なうよう教育する。

日照時間帯の戸外活動は原則禁止する。

外出時にはつば広の帽子、長袖、長ズボンを着用し、露出部にはサンスクリーンを塗布する。日照時の外出が必要な学童に合っては、遮光フィルムで作った遮光ガウンの着用するのは有効である。

口唇も露光部であり、光防御効果のあるリップクリームを用いる。目も横からの光もカットできるような紫外線防御効果のある眼鏡をかける。サングラスは散瞳を引き起こすので逆効果のことがあり、注意を要する。

部屋、車の窓ガラスに遮光フィルムを貼る。

遮光フィルムは東レのルミクール、サンゲツなど、いくつかのメーカーのものが有るが、紫外線領域の遮光の性能がどの程度かを各メーカーに確認した上で用いる。

サンスクリーンはSPF30以上のものを用い、汗などでながれるので、2時間置きに塗り直す。規定の量を塗布しなければ、表示されている遮光効果は得られない。

保育園、学校でのXP患児に対する遮光対策は、地方自治体によりかなり対応が異なるので、入園、入学の2～3年前から、関係部署と綿密に相談のうえ、対応を依頼してもらう事が重要。

サンスクリーンは光線過敏症患者が用いる際にも化粧品の扱いになり、保険の適応はない。地方自治体によっては補助を出しているところもある。

紫外線量を測定する器械は端子によってどの波長の紫外線を測定してイッルかが異なる事、同じ波長域であっても測定精度のメーカー間の誤差がかなりある事（10倍程度）から、測定値を過信するのは危険であり、上記の遮光の原則を守るのが重要である。

b) 皮膚と眼科の定期検診。

皮膚科は皮膚がんが生じる迄は年に1～2回、皮膚がんが生じ始めてからは年に3-6回、眼科は年に1回。

c) 皮膚がんの治療

早期発見早期治療が原則。臨床像、ダーモスコピーの所見を参考にしながらトレパンで生検を兼ねて切除してしまうのが現実的かつ確実な治療法である。

神経症状を伴っている患者では切除に際しての患者の協力を得にくいので、小さいものは液体窒素、5FU軟膏塗布も有用である。

既に大きくなってしまった皮膚がんは麻酔の上、外科的に切除する。

d) 神経学的診察

聴力検査、神経学的検査を幼少時期には年に1度程度定期的検診を受ける。神経症状の対症療法、残された神経機能の維持を進める診療手段、リハビリテーションなどの最適化が求められる。10代の終わりになると、夜間の無呼吸、誤嚥性肺炎が起こる事が有り、気管切開、胃ろう増設を行なうことが多い。

表1 色素性乾皮症の原因遺伝子とその臨床ならびに細胞学的特性

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS (%)	紫外線致死感受性(D ₀) (J/m ²)
		光線過敏	皮膚癌 (BCC 初発平均年齢)			
A	XPA 9q34.1 (31kD)	+++	9.7	++	< 5	0.4
B	XPB/ERCC3 2q21 (89kD)	++	+	- ~ ++	3~7	
C	XPC 3q25 (106kD)	++	14.0	-	10~20	1.0
D	XPD/ERCC2 19q13.2 (87kD)	++	38.0	- ~ ++	20~50	0.77
E	DDB2 11q12-p11.2 (48kD)	+	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	XPF 16p13.13 (126kD)	+	43.7	-	10~20	1.7~2.2
G	ERCC5 13q33 (133kD)	+	32	+	< 5	0.6
V	POLH 6p21.1-6p12 (83kD)	+	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS: unscheduled DNA Synthesis 不定期DNA合成能

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Sugasawa, K.</u>	XPC: its product and biological roles.	Ahmad, S. I. and Hanaoka, F.	Molecular Mechanisms of Xeroderma Pigmentosum	Landes Biosciences	U.S.A.	2008	47-56
Moriwaki S Kraemer KH	Disorders of DNARepair	Krieg T Bickers DRMiyachi Y	Therapy of skin diseases	Springer	Germany	2009	589-595
Tokura Y <u>Moriwaki S</u>	Photodynamic Therapy	Krieg T Bickers DRMiyachi Y	Therapy of skin diseases	Springer	Germany	2009	105-111
<u>Kiyoji Tanaka,</u> Shinsuke Ito	Transcription-coupled repair and its defect in Cockayne syndrome	Shamin I. Ahmad	Molecular Mechanisms of Cockayne Syndrome	Landes Biosciences	Texas, USA	2009	19-35
<u>Hayashi M,</u> Miyata R, Tanuma N.	Oxidative stress in developmental brain disorders.	Ahmad S	Neurodegenerative diseases	Landes Biosciences	Austin	2011	(in press)
古村南夫	母斑症に気づくコツは	末廣 豊、 宮地良樹編	小児の皮膚トラブル FAQ	診断と治療社	東京	2008	264-265
水口 雅	てんかんの原因：結節性硬化症	五十嵐隆、 岡 明	小児科臨床ピクシス3：小児てんかんの最新医療	中山書店	東京	2008	40-41
倉持 朗	上皮系母斑、神経冠起源細胞性母斑、血管腫・脈管形成異常、母斑症（神経皮膚症候群）、皮膚良性腫瘍	川田 暁	よくわかる病態生理 9 皮膚疾患	日本医事新報社	東京	2008	120-143
倉持 朗	赤あざを見たら	末廣 豊 宮地良樹	小児の皮膚トラブル FAQ	診断と治療社	東京	2008	127-133
倉持 朗	先天性血管拡張性大理石様皮斑	末廣 豊 宮地良樹	小児の皮膚トラブル FAQ	診断と治療社	東京	2008	310-315
太田有史	神経線維腫症の初期診断	末廣 豊、 宮地良樹	小児の皮膚トラブル FAQ	診断と治療社	東京	2008	259-263
<u>大塚藤男</u>	レックリングハウゼン病	宮地良樹、 古川福実	皮膚疾患診療実践ガイド	文光堂	東京	2009	694-697
倉持 朗	結節性硬化症複合	宮地良樹	顔の皮膚病最前線	メディカル・レビュー社	東京	2009	314-327
倉持 朗	結節性硬化症複合	古江増隆、 師井洋一	子どもの良性・悪性皮膚腫瘍の実践診療	診断と治療社	東京	2009	121-135
倉持 朗	Fabry 病 (Anderson-Fabry 病)	古江増隆、 師井洋一	子どもの良性・悪性皮膚腫瘍の実践診療	診断と治療社	東京	2009	121-136

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
谷戸克己	扁平母斑・café au lait 斑	五十嵐隆、 大矢幸弘、 馬場直子	小児科臨床ピクシ ス7 アトピー性 皮膚炎と皮膚疾患	中山書店	東京	2009	120-123
堀 和彦	太田母斑・異所性 蒙古斑	五十嵐隆、 大矢幸弘、 馬場直子	小児科臨床ピクシ ス7 アトピー性 皮膚炎と皮膚疾患	中山書店	東京	2009	124-125
谷戸克己	若年性黄色肉芽腫	五十嵐隆、 大矢幸弘、 馬場直子	小児科臨床ピクシ ス7 アトピー性 皮膚炎と皮膚疾患	中山書店	東京	2009	196-197
古村南夫	色素血管母斑症	五十嵐隆	小児科ピクシス	中山書店	東京	2010	152-153
錦織千佳子	紫外線と光防御	宮地良樹、 松永佳世子、 古川福実、 宇津木龍一	美容皮膚科学改定 2 版	南山堂	東京	2009	31-39
森脇真一	光線過敏症	宮地良樹、 古川福実	皮膚疾患診療実践 ガイド	文光堂	東京	2009	428-435
荻田典生	神経皮膚症候群	総編集：小 川聡	改訂第7版 内科 学書	中山書店	東京	2009	341-345
倉持 朗	血管腫・脈管形成 異常，疣贅	五十嵐隆	小児科臨床ピクシ ス21 小児外来で 役立つ外科的処置	中山書店	東京	2010	80-83
倉持 朗	皮膚悪性腫瘍（有 棘細胞がん、基底 細胞がん、悪性黒 色腫、菌状息肉症）		家庭の医学	主婦の友 社	東京	2010	102-103
倉持 朗	リンパ管形成異常/ リンパ管腫	五十嵐隆	小児科臨床ピクシ ス17 年代別子ど もの皮膚疾患	中山書店	東京	2010	22-25
谷戸克己、 上出良一	レックリングハウ ゼン病（第6章疾 患篇17）	日本皮膚外 科学会	皮膚外科学	学研メ ディカル 秀潤社	東京	2010	550-559
太田有史	カフェオレ斑	総編集 五十嵐隆、 専門編集 馬場直子	年代別子どもの皮 膚疾患（小児科診 療ピクシス第17 巻）	中山書店	東京	2010	30-31
齋藤 清	錐体斜台部・錐 体部髄膜腫の手術－retrosigmoid approach	寺本 明、 新井 一、 塩川芳昭、 大畑建治	NS NOW 10 後頭蓋 窩手術 これだけ は知っておこう	メデイ カルレ ビュー社	東京	2010	146-156

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
齋藤 清、 伊藤英治、 佐藤 拓、 安藤 等、 松本由香、 市川優寛、 渡邊 督、 佐久間潤、 永谷哲也、 若林俊彦	静脈洞に進展した 髄膜腫の摘出術	原岡 襄	脳腫瘍の外科 Science, Art and Technology	編集室な るにあ	東京	2010	160-165
古村南夫	色素血管母斑症	五十嵐隆、 馬場道子	小児科ピクシス	中山書店	東京	2010	153-154
水口 雅	結節性硬化症	小児科診療 編集委員会	小児の治療指針	診断と治 療社	東京	2010	750-752
水口 雅	結節性硬化症	日本臨牀編 集委員会	新時代の脳腫瘍学 —診断・治療の最 前線—	日本臨牀 社	東京	2010	208-213
森脇真一	色素性乾皮症	和田 攻 他	看護大辞典	医学書院	東京	2010	
森脇真一	色素性乾皮症	太陽紫外線 防御研究会	からだと光の事典	朝倉書店	東京	2010	171-175
森脇真一	色素性乾皮症	瀧川雅浩 他	皮膚疾患最新の治 療	南江堂	東京	印刷 中	
森脇真一	色素性乾皮症	宮地良樹 他	今日の皮膚疾患治 療指針	医学書院	東京	印刷 中	
森脇真一	色素性乾皮症を 疑ったらどんな検 査をするか	宮地良樹	What's new in 皮膚 科学	メディ カルレ ビュー社	東京	2010	196-197
森脇真一	高齢者の皮膚疾患 をみたら？	宮地良樹	高齢者の皮膚トラ ブル FAQ	診断と治 療社	東京	2010	94-97
荒木令江	融合プロテオミク スによる病態メカ ニズムの解析	小田吉哉・ 長野光司編 集	創薬のためのタン パク質・プロテオ ミクス解析	羊土社	東京	2010	182-190
倉持 朗	いちご状血管腫 「巨大いちご状血管 腫がさらに腫大し 緊張性腫瘍となっ た」	宮地良樹	外来皮膚科 ER 最 前線	メディ カルレ ビュー社	東京	2011	268-278
土田哲也、 倉持 朗	悪性末梢神経鞘腫 瘍	斎田俊明	1冊で分かる皮膚 がん	文光堂	東京	2011	275-277
倉持 朗	片側顔面の毛細血 管形成異常(Sturge- Weber syndrome; SWS)	宮地良樹	皮膚で見つける全 身疾患～頭のとっ ぺんからつま先ま で～	メディ カルレ ビュー社	東京	2011	44

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
倉持 朗	四肢片側脈管形成異常と患肢の肥大・延長（いわゆる Klippel-Trenaunay syndrome;KTS）	宮地良樹	皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルレビュー社	東京	2011	99
倉持 朗	Buerger 病（TAO）、閉塞性動脈硬化症（ASO）	瀧川雅浩、渡辺晋一	皮膚疾患最新の治療 2011-2012	南江堂	東京	2011	82

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawachi Y, Nakamura Y, Yoh K, Suzuki T, Furuta J, Fujisawa Y, Takahashi T, Otsuka F	Rheumatoid papules successfully treated with oral tacrolimus.	J Eur Acad Dermatol Venereol	22	241-242	2008
Kawachi Y, Xu X, Tguchi S, Sakurai H, Fujisawa Y, Nakamura Y, Ishii Y, Furuta J, Takahashi T, Itoh K, Yamamoto M, Yamazaki F, Otsuka F	Attenuation of UVB-Induced Sunburn Reaction and Oxidative DNA Damage with No Alterations in UVB-induced Skin Carcinogenesis in Nrf2 Gene-Deficient Mice.	J Invest Dermatol	128	1773-1779	2008
Kawachi Y, Koike Y, Kano T, Furuta J, Fujisawa Y, Nakamura Y, Ishii Y, Takahashi T, Otsuka F	Paraneoplastic dermatomyositis triggered and exacerbated by oral 5-fluorouracil administration.	Eur J Dermatol	18	195-196	2008
Sato H, Nakamura Y, Takahashi T, Otsuka F	Schwannoma with unusual clinical and histological appearance.	Eur J Dermatol	18(3)	351-352	2008
Zhang Yong, Minao Furumura, Eishin Morita	Distinct signaling pathways confer different vascular responses to VEGF121 and VEGF165	Growth Factors	26	125-131	2008
Patrakitkomjorn S, Kobayashi D, Morikawa T, Wilson MM, Tsubota N, Irie A, Ozawa T, Aoki M, Arimura N, Kaibuchi K, Saya H and Araki N	NF1 tumor suppressor, neurofibromin, regulates the neuronal differentiation of PC12 cells via its associating protein, collapsin response mediator protein-2	Journal of Biological Chemistry	283	9399-9413	2008
Arima Y, Inoue Y, Shibata T, Hayashi H, Nagano O, Saya H and Taya Y	Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristics of the epithelial to mesenchymal transition	Cancer Research	68	5104-5112	2008
Juntaro Matsuyama, Isao Ohnishi, Ryoichi Sakai, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Koichi Miyasaka, Akimitsu Harada, Satoru Ohashi, Kozo Nakamura	A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking.	Ultrasound in Medicine and Biology	34(5)	775-783	2008
Natsume A, In M, Takamura H, et al.	Engineered antibodies of IgG1/IgG3 mixed isotype with enhanced cytotoxic activities.	Cancer Res	68(10)	3863-3872	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, et al.	A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation.	Cancer Chemother Pharmacol	61(4)	653-659	2008
Natsume A, Wakabayashi T, Tsujimura K, et al.	The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 antigenicity in orthotopic human glioma.	Int J Cancer	122(11)	2542-2553	2008
Shimato S, Natsume A, Wakabayashi T, et al.	Identification of a human leukocyte antigen-A24-restricted T-cell epitope derived from interleukin-13 receptor alpha2 chain, a glioma-associated antigen.	J Neurosurg	109(1)	117-122	2008
Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al.	A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study).	Jpn J Clin Oncol	38(10)	715-718	2008
Wakabayashi T, Natsume A, Hashizume Y, et al.	A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy.	J Gene Med	10(4)	329-339	2008
Suzuki T., Das S.K., Inoue H., Kazami M., Hino O., Kobayashi T., Yeung R.S., Kobayashi K., Tadokoro T. and Yamamoto Y.	Tuberous sclerosis complex 2 loss-of-function mutation regulates reactive oxygen species production through Rac1 activation.	BBRC	368	132-137	2008
Kouchi M., Okimoto K., Matsumoto I., Michimae Y., Yamada T., Inoue T, Kimura T, Seki T., Yasuba M., and Hino O.	Postoperative fibromatosis-type fibromas in the Bhdgene mutant (Nihon) rat.	Exp. Toxicologic Pathology	59	273-279	2008
Imamura O., Okada H., Takashima Y., Zhang D., Kobayashi T. and Hino O.	siRNA-mediated Erc gene silencing suppresses tumor growth in Tsc2 mutant renal carcinoma model.	Cancer Letters	268	278-285	2008
Takagi Y., Kobayashi, T., Shiono M., Wang L., Piao X., Sun G., Zhang D., Abe M., Hagiwara Y., Takahashi K. and Hino O.	Interaction of folliculin (Birt-Hogg-Dubé gene product) with a novel Fnip1-like (FnipL/Fnip2) protein.	Oncogene	27	5339-5347	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura C, Miyata H, Ueda M, Ohama E, Vinters H, <u>Ohno K</u>	Immunohistochemical expression of fibroblast growthfactor (FGF)-2 in epilepsy-associated malformations of cortical development (MCDs)	Neuropathology	28	372-381	2008
Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T, Watabe H, Rouzaud F, Yasumoto K, Hara T, Tohyama C, <u>Katayama I</u> , Miki T, Hearing VJ.	Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes.	FASEB J.	22	1009-20	2008
Masaki T, Ono R, Tanioka M, Funasaka Y, Nagano T, Moriwaki S, <u>Nishigori C</u>	Four types of possible founder mutations are responsible for 87% of Japanese patients with Xeroderma pigmentosum variant type.	J Dermatol Sci	52(2)	144-148	2008
Yoshimoto T, Morishima N, Mizuguchi I, Shimizu M, Nagai H, Oniki S, Oka M, <u>Nishigori C</u> , Mizuguchi J	Anti-proliferative activity of IL-27 on melanoma.	J Immunol	180(10)	6527-6535	2008
Ohtani Y, Harada T, Funasaka Y, Nakao K, Takahara C, Abdel-Daim M, Sakai N, Saito N, <u>Nishigori C</u> , Aiba A	Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for in vivo growth of melanoma.	Oncogene	27(57)	7162-7170	2008
<u>Sugasawa, K.</u>	Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair.	Carcinogene-sis	29	455-465	2008
Roche, Y., Zhang, D., Segers-Nolten, G. M. J., Vermeulen, W., Wyman, C., <u>Sugasawa, K.</u> , Hoeijmakers, J. H. J., and Otto, C.	Fluorescence correlation spectroscopy of the binding of nucleotide excision repair protein XPC-hHr23B with DNA substrates.	J. Fluoresc.	18	987-995	2008
Isao Kuraoka, <u>Kiyoji Tanaka</u> , et al.	Isolation of XAB2 complex involved in pre-mRNA splicing, transcription and transcription-coupled repair	J. Biological Chemistry	283	940-950	2008
Hironobu Nakane, <u>Kiyoji Tanaka</u> , et al.	Impaired spermatogenesis and elevated spontaneous tumorigenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (Xpa)-deficient mice.	DNA Repair	7	1938-1950	2008
Lin Ni et al.	RPAP3 interacts with Reptin to regulate UV-induced phosphorylation of H ² AX and DNA damage.	J. Cellular Biochemistry	106	920-928	2009
<u>Kawachi Y</u> , Taguchi S, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, <u>Otsuka F</u>	Superimposed segmental dermatitis with chronic prurigo.	Eur J Dermatol	19(4)	337-340	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujisawa Y, Ishitsuka Y, Nakamura Y, <u>Kawachi Y</u> , <u>Otsuka F</u>	Metastatic squamous cell carcinoma of the buttock treated with chemoradiation using cisplatin and 5-fluorouracil.	J Am Acad Dermatol	60(2)	355-357	2009
Fujisawa Y, Nabekura T, Nakao T, Nakamura Y, Takahashi T, <u>Kawachi Y</u> , <u>Otsuka F</u> , Onodera M	The induction of tumor-specific CD4+ T cells via major histocompatibility complex class II is required to gain optimal anti-tumor immunity against B16 melanoma cell line in tumor immunotherapy using dendritic cells.	Exp Dermatol	18(4)	396-403	2009
Fujisawa Y, Ito S, Mori K, <u>Kawachi Y</u> , <u>Otsuka F</u>	Combined therapy of selective embolization followed by surgery in a case of giant arteriovenous malformation in the buttock.	J Plast Reconstr Aesthet Surg	62(5)	127-128	2009
<u>Kawachi Y</u> , Taguchi S, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, Takahashi T, <u>Otsuka F</u>	Epidermal pseudocarcinomatous hyperplasia with underlying epidermal growth factor-producing cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorder.	J Eur Acad Dermatol Venereol	23(2)	181-183	2009
Matsumoto T, <u>Ohnishi I</u> , Bessho M, Imai K, Ohashi S, Nakamura K	Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method.	Spine	34(14)	1464-1469	2009
Bessho M, <u>Ohnishi I</u> , Matsumoto T, Ohashi S, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K	Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions.	Bone	45(2)	226-231	2009
Ito E, <u>Saito K</u> , Yatsuya H, Nagatani T, <u>Otsuka G</u>	Factors predicting growth of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2.	Neurosurg Rev	32	425-433	2009
Ohno M, <u>Natsume A</u> , Kondo Y, Iwamizu H, Motomura K, Toda H, Ito M, Kato T, Wakabayashi T	The modulation of MicroRNAs by type I IFN through the activation of signal transducers and activators of transcription 3 in human glioma.	Mol Cancer Res	7	2022-2030	2009
Yuki K, <u>Natsume A</u> , Yokoyama H, Kondo Y, Ohno M, Kato T, Chansakul P, Ito M, Kim SU, Wakabayashi T	Induction of oligodendrogenesis in glioblastoma-initiating cells by IFN-mediated activation of STAT3 signaling.	Cancer Lett	284	71-79	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohno M, Natsume A, Fujii M, Ito M, Wakabayashi T	Interferon-beta, MCNU, and conventional radiotherapy for pediatric patients with brainstem glioma.	Pediatr Blood Cancer	53	37-41	2009
Wakabayashi T, Natsume A, Hatano H, Fujii M, Shimato S, Ito M, Ohno M, Ito S, Ogura M, Yoshida J	p16 promoter methylation in the serum as a basis for the molecular diagnosis of gliomas.	Neurosurgery	64	455-461	2009
Ito M, Natsume A, Takeuchi H, Shimato S, Ohno M, Wakabayashi T, Yoshida J	Type I interferon inhibits astrocytic gliosis and promotes functional recovery after spinal cord injury by deactivation of the MEK/ERK pathway.	J Neurotrauma	26	41-53	2009
Oi S, Natsume A, Ito M, Kondo Y, Shimato S, Maeda Y, Saito K, Wakabayashi T	Synergistic induction of NY-ESO-1 antigen expression by a novel histone deacetylase inhibitor, valproic acid, with 5-aza-2'-deoxycytidine in glioma cells	J Neurooncol	92	15-22	2009
Yoshida, Y. and Yamamoto, O	Cutaneous lipomatous neurofibroma.	J. Dermatol	36(12)	674-675	2009
Ishikawa K., Segawa T., Hagiwara Y., Maeda M., Abe M. and Hino O	Establishment of novel monoclonal antibody to human ERC/mesothelin useful for study and diagnosis of ERC/mesothelin-expressing cancers.	Pathol. Int.	59	161-166	2009
Piao X., Kobayashi T., Wang L., Shiono M., Takagi Y., Sun G., Abe M., Hagiwara Y., Zhang D., Okimoto K., Kouchi M., Matsumoto I. and Hino O	Regulation of folliculin (the BHD gene product) phosphorylation by Tsc2-mTOR pathway.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	389	16-21	2009
Matsumoto I., Kouchi M., Okimoto K., Kijima K., Ueda T., Hirayama Y., Inoue T. and Hino O.	Establishment and characterization of renal carcinoma cell lines from a <i>Bhd</i> gene mutant (Nihon) rat.	Tumor Biology	30	249-256	2009
Fukamachi K., Tanaka H., Hagiwara Y., Ohara H., Joh T., Iigo M., Alexander D.B., Xu J., Long N., Takigahira M., Yonagihara K., Hino O., Saito I. (Corresponding Author: Dr. Hiroyuki Tsuda)	An animal model of precilical diagnosis of pancreatic ductal carcinomas.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	390	636-641	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wataya-Kaneda M, <u>Katayama I</u>	Dissociate expression of tuberous sclerosis complex 1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex.	Hum Pathol	40(3)	430-434	2009
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Myoui A, Sakata Y, Tanaka M, <u>Katayama I</u>	Case of Schwannomatosis.	J. Dermatol	36(3)	1-4	2009
Gunadi, Miura K, Ohta M, Sugano A, Lee MJ, Sato Y, Matsunaga A, Hayashi K, Horikawa T, Miki K, Wataya-Kaneda M, <u>Katayama I</u> , Nishigori C, Matsuo M, Takaoka Y, Nishio H	Two novel mutations in the ED1 gene in Japanese families with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia.	Pediatr Res	65(4)	453-457	2009
Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Maegaki Y, <u>Ohno K</u> , Sato N, Kaneko Y, Otsuki T	Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations.	J Neurol Sci	277(1-2)	37-49	2009
Peng L, Wen Y, Han Y, Wei A, Shi G, <u>Mizuguchi M</u> , Lee P, Hernando E, Mittal K, Wei JJ.	Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas.	Fertility and Sterility	91(6)	2664-2675	2009
Nonoda Y, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Takahashi A, Otsuki T, Saito Y, Arima K, <u>Mizuguchi M</u> , Goto Y, Sasaki M	Activation of microglia/macrophages expressing phosphorylated S6 ribosomal protein in a case of hemimegalencephaly with progressive calcification and atrophy.	Journal of Neurological Sciences	287(1-2)	52-59	2009
Munakata N, Kazadzis S, Bolsec D, Schuch N, Koskela T, Karpetchko A, Meleti C, Casiccia C, Barcellos da Rosa M, Saida T, <u>Nishigori C</u> , Ogata K, Imafuku K, Liu CM, Lestari S, Kanoko M, Cornain S, Mulyadi K, Hieda K	Variations and trends of biologically effective doses of solar ultraviolet radiation in Asia, Europe and South America from 1999 to 2007.	Photochem Photobiol Sci	8(8)	1117-1124	2009
Tanioka M, Yamada H, Doi M, Bando H, Yamaguchi Y, <u>Nishigori C</u> , Okamura H	Tanioka M, Yamada H, Doi M, Bando H, Yamaguchi Y, Nishigori C, Okamura H	J Invest Dermatol	129(5)	1225-1231	2009
Oka M, Sumita N, Sakaguchi M, Iwasaki T, Bito T, Kageshita T, Sato K, Fukami Y, <u>Nishigori C</u>	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate inhibits melanoma growth by inactivation of STAT3 through protein kinase C-activated tyrosine phosphatase(s).	J Biol Chem	284(44)	30416-30423	2009