

201024231A

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・白皮症の本邦における診断基準、及び

治療方針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一 朗

平成23年(2011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・白皮症の本邦における診断基準および

治療方針の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成23年(2011年)3月

目 次

I. 平成22年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
白斑・白皮症の本邦における診断基準および治療方針の確立	3
片山 一郎 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室)	
III. 分担研究報告	
1. 稀な色素異常症および悪性黒色腫の病態解明と治療法の確立	15
大磯 直毅 (近畿大学以外産皮膚科)	
2. 色素細胞 (メラノサイト) における BMP と RET の相互関係	19
川上 民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科)	
3. PCWH をめぐる臨床的問題	21
深井 和吉 (大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学)	
4. 白斑を呈する先天性色素異常症の遺伝子診断と病態解明の研究	23
鈴木 民夫 (山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学)	
5. 白斑に対するナローバンド UVB 療法の有効性の評価と安全性の確立	25
錦織千佳子 (神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野)	
6. 結節性硬化症の白斑の病態解明のための研究	28
金田 眞理 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室)	
7. Th17 細胞関連サイトカインの色素細胞に対する生物学的機能の解析	30
種村 篤 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室)	
8. 成体マウスの毛周期における色素幹細胞の 2 段階活性化	32
田中 智子・上野 真紀・横関 博雄 (東京医科歯科大学大学院皮膚科学)	
西村 栄美 (東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞医学)	
9. 尋常性白斑に対するカムフラージュメイクが QOL に与える影響	34
谷岡 未樹 (京都大学医学部皮膚科)	
10. 白斑の現状把握のための研究	36
三橋善比古・阿部名美子 (東京医科大学皮膚科)	
11. 分節型尋常性白斑に対する新しい外科的治療法の確立	38
塚本 克彦 (山梨県立中央病院皮膚科)	
12. ビタミン D3 と紫外線照射による再色素化に関わる表皮角化細胞の役割	40
佐野 栄紀 (高知大学医学部皮膚科教授)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
V. 白斑・白皮症の診療ガイドライン	47

I. 平成22年度構成員名簿

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
平成22年度構成員名簿

白斑・白皮症の本邦における診断基準および
治療指針の確立研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	片 山 一 朗	大阪大学医学部皮膚科学教室	教 授
研究分担者	鈴木民夫	山形大学医学部皮膚科学教室	教 授
	錦織千佳子	神戸大学医学部皮膚科学教室	教 授
	佐野栄紀	高知大学医学部皮膚科学教室	教 授
	深井和吉	大阪市立大学医学部皮膚科学教室	准 教 授
	大磯直毅	近畿大学医学部皮膚科学教室	講 師
	金田真理	大阪大学医学部皮膚科学教室	講 師
	種村篤	大阪大学医学部皮膚科学教室	学 内 講 師
研究協力者	三橋善比古	東京医科大学皮膚科学教室	病院教授
	阿部名美子	東京医科大学皮膚科学教室	助 教
	川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室	准 教 授
	塚本克彦	山梨県立中央病院皮膚科	部 長
	田中智子	東京医科歯科大学医学部皮膚科学教室	医 員
	上野真紀子	東京医科歯科大学医学部皮膚科学教室	大 学 院 生
	谷岡未樹	京都大学医学部皮膚科学教室	講 師
	高田智也	高知大学医学部皮膚科学教室	病 院 助 教

Ⅱ. 総括研究報告

白斑・白皮症の本邦における診断基準および 治療方針の確立

研究代表者 片山 一朗
大阪大学医学部皮膚科教授

研究要旨

白斑。白皮症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昨年に引き続き、本年も研究活動を継続施行した。先天性、後天性の白斑・白皮症において本邦での患者数、診断・治療の実態を明らかにし、診断・治療ガイドライン（案）が策定でき、現在日本皮膚科学会においてパブリックコメントを求め、最終案を取り纏めている。難治性の後天性汎発性自己免疫性白斑の患者数の実態調査と自然免疫系に関わる分子群遺伝子の遺伝多形解析を目的としてコロラド大学との共同研究を実施した。治療法においてはナローバンド UVB とエキシマランプの使用基準と長期安全性に関するコンセンサスを国際白斑研究班 (Vitiligo “global issues” consensus conference) との合同研究として着手した。また新規白斑治療薬として M-TOR 阻害軟膏が先天性白斑に効果を示す事を報告し、さらに後天性白斑への効果の検討も開始した。

A. 研究目的

白斑には後天性に生じる尋常性白斑や老人性白斑等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まった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いず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症をともなう。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ため、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ともに、各白斑に対する治療指針を示し、白斑の診断と治療のためのガイドラインを作成する。あらたに疾患感受性遺伝子の検討とその普及のための活動を行う。治療に関しては正確な診断と治療法の科学的な評価の確立と新規治療薬の開発および臨床効果の検討を目指す。

B. 研究方法・結果

1. 白斑の疫学調査および診断と治療のガイドラインの作成

1) 診断基準

白斑・白皮症を先天性・後天性に分類し、合併症の診断アルゴリズムを作成した。日本皮膚科学会においてパブリックコメントを求め、最終案を取り纏めている。

2) 治療指針の作成

本邦での治療指針とその科学的な評価はないため、欧米の文献、治療指針を渉猟し、研究班員によりその妥当性、推奨度を評価し、その結果を基礎資料として本邦での原疾患および合併症の治療指針案を作成し

た。特に光線療法の使用期間、15歳以下への適用基準を作成した。

3) 疫学調査

難治性の後天性汎発性自己免疫性白斑の患者数の実態調査と自然免疫系に関わる分子群遺伝子の遺伝多形解析を目的としてコロラド大学との共同研究を実施した。

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

1. 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、三橋善比古）

白斑の現状把握のための研究

本年度は継続して各施設の患者の登録をおこなった。また治療効果についても取り纏めを継続している。

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、大磯直毅、金田真理、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・治療ガイドライン（案）が策定でき、

現在日本皮膚科学会においてパブリックコメントを求め、最終案を取り纏めている。

2. 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、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。

2) 白斑の現状把握のための研究（三橋善比古）

新規受診患者は、全新規患者6,258例中75例で、そのうち39例が紹介患者であった。また、75例中25例が分節型、50例が非分節型であった。以下疾患の分類や治療法の現状を表に示す。

3) 白斑に対するナローバンド UVB 療法の有効性の評価と安全性の確立（錦織千佳子）

ナローバンド UVB 療法は白斑に対して、極めて有用な治療法の1つであるが、そのメカニズムに関してはまだ未解明の部分も多い。また、その安全性についても閾値などは明らかとなっていない。白斑に対してナローバンドを用いて治療した50症例の解析をおこない、有用性と有害事象の解析をおこなった。臨床的に効果のみられる nb-UVB 線量において *in vitro* での解析では、培養ヒトケラチノサイト、培養メラノサイトの共培養をおこなったところ、nb-UVB を 150, 300 mJ/cm² ケラチノサイトに照射した際の培養上清がメラノサイトの増殖に有効であること、その時にケラチノサイトから分泌される可溶性のサイトカインは ET-1, b-FGF, SCF, GM-CSF であることがわかった。今後、どういう条件で nb-UVB を照射すると最少のリスクで最大の効果を得られるかについて、白斑の病態解明と治療効果の作用機序の解明と合わせて解析して行く予定である。

3. 白斑の新しい治療法の開発

1) ビタミン D3 併用紫外線照射による表皮角化細胞からの melanogenic mediators に関する研究（佐野栄紀）

尋常性白斑に対する、ビタミン D3 製剤外用を併用した紫外線療法の有効性は未だ確立されていないが(英国のガイドラインでは推奨度C)、併用効果が明らかな症例が少なからずある。メラノサイトの色素合成を誘導する表皮角化細胞由来の成長因子として、endothelin-1 (ET-1)、basic FGF、Stem cell factor (SCF) などが重要である。尋常性白斑では表皮角化細胞からこれらの因子の発現が低下しているという報告もある。このように、色素合成はメラノサイト表皮角化細胞間クロストークによって担われている。この研究において、紫外線とビタミン D3 製剤の刺激によって培養角化細胞の色素誘導性の因子発現がいかに変化するか、またその反応は正常人角化細胞と白斑患者角化細胞で異なるのかを検討した。

NB-UVB 照射によって表皮角化細胞からの ET-1 の発現は上昇したが、患者由来の表皮角化細胞では正常に比して低い。これは、尋常性白斑においては色素合成を誘導できる表皮細胞の反応性に異常が存在する可能性がある。また、ET-1 の発現誘導についてビタミン D3 製剤は NB-UVB 照射の効果を増強させることが示された。患者表皮角化細胞についても、ET-1 誘導能は全体に正常コントロールより低いものの、この傾向は同様であったことより、尋常性白斑に対するビタミン D3 製剤外用を併用した紫外線療法の有効性を担保する結果と考えられる。

2) 結節性硬化症の白斑に対する mTOR 阻害剤の有効性の検討 (金田眞理)

結節性硬化症の白斑部では、尋常性白斑と異なり、Fontana-Masson melanA、HMB45 で正常部と同様の染色を認め、尋常性白斑とは異なり、白斑部に色素細胞が存在することが確認された。

3) 稀な色素異常症および悪性黒色腫の病態解明と治療法の確立 (大磯直毅)

日本人・29歳・男性が phylloid hypermelanosis を呈していたことから、発症機構を解析した。染色体異常の有無を Gバンドで解析したところ、末梢血リンパ球 30個のうち、46, XY, r(13) (p11.2q34) が21細胞、45, XY, -13 が7細胞、46, XY, dic r(13) (p11.2q34) が2細胞と部分モノソミーであった。すなわち、phylloid hypermelanosis は第13番染色体モノソミーで生じうる特殊型である可能性が高いと推測した。次に、葉状色素斑部、色素性母斑部を組織学的・電子顕微鏡的に解析した。葉状色素斑部・表皮角化細胞と色素性母斑・表皮角化細胞・色素細胞は HMB-45 に陽性反応を示した。HMB-45 はおもにシアル化された GPI100 蛋白に反応することから、未熟な第2期メラノソーム(メラニン顆粒を産生するリソソーム関連細胞内小器官)が多く存在することが示唆された。電子

顕微鏡でメラノソームの状態を解析したところ、色素性母斑内表皮角化細胞で、メラノソームが凝集し、形態異常をともなう状態であった。“clumping and immature melanosomes”として報告した。

自験例を詳細に解析することで、疾患概念の確立に寄与できた。

4) 尋常性白斑に対するカモフラージュメイクが QOL に与える影響 (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位差をもっていた ($p < 0.005$)。

5) 分節型尋常性白斑に対する新しい外科的治療法の確立 (塚本克彦)

超音波表皮剥離と細切皮膚植皮術を以下の方法で5症例に施行し、有効性を検証した。

(1) 超音波手術機械 (CUSA, ソノベット) により、白斑部の表皮層のみを浅く剥離除去する。

(2) 極く薄く採皮した皮膚を細切し、それを植皮部に散布し、トレックスガーゼにて固定する。

(3) 術後4週目頃より、NB-UVB 療法を併用し、点状に生着した部分から色素沈着の拡大を図る。皮膚の色素再生はすべての症例で75%以上認められた。また、超音波メスで削った部位の術後の瘢痕形成がまったくなく、整容的にも満足できる結果が得られた。

4. 白斑・白皮症の新しい病態研究

1) PCWH をめぐる臨床的問題 (深井和吉)

PCWH (peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome and Hirschsprung disease) の2例を報告した。症例1については、体のまだらな境界不明瞭な白斑が極めて特異な皮疹であり、これまでにそのような皮疹の報告はなかった点で有意義な症例である。エクソン5の遠位側のナンセンス変異であり、神経症状が比較的軽症であることは、これまでの PCWH の神経症状に関する報告と一致するものであった。

症例2については、コドン135の変則的なモザイクであるという点で極めて稀な症例である。コドン135は、SOX10 が転写因子として DNA に結合する DNA binding domain の中心部位に相当し、この部位での変異は機能的に特異な性質を持つ可能性を示唆した。さらにこの症例ではヒルシュスプルング病を合併しないことが特別な表現形であり、これまでに S135T 変異

をもつ症例もヒルシュスプルング病を合併しなかったこと²⁾と合わせて、このコドン135変異の特異性をさらに示唆するものとして注目される。

2) 白斑を呈する先天性色素異常症の遺伝子診断と病態解明の研究（鈴木民夫）

先天性白斑の代表的疾患である OCA の遺伝子診断を行い、ここ数年で当大学にコンサルトされた75症例の解析をおこなった。その結果、1型10例（13%）、2型3例（4%）、3型1例（1%）、4型12例（16%）、HPS1型11例（15%）、不明例38例（51%）の結果であった。これは昨年報告した名古屋大学との共同研究による155症例の遺伝子診断結果に比べ、原因遺伝子不明例が多くなった。このことは、最近当科に遺伝子診断を依頼される症例が極めて軽症のOCA疑い症例が多く、軽症のOCAを引き起こす、我々が検索していない別の未知の遺伝子があるのかもしれない。不明例が多いのはその影響かもしれない。

DSHの原因遺伝子はADAR1遺伝子である。解析したDSH疑い症例28例において22症例についてADAR1に何らかの病的変異を認めた。6症例については変異を検出できず、このうち5症例については臨床症状が典型的ではなく他の疾患と考えられた。しかし、1症例については典型症状を示したにもかかわらず、遺伝子変異を認めなかった。そこで、ADAR1のプロモーター領域に変異を疑って遺伝発現をreal-time PCRで調べたがその発現は正常範囲内であった。そこで、ADAR1のプロモーター領域に変異を疑って遺伝発現をreal-timePCRで調べたがその発現は正常範囲内であった。これらのことより、DSHにはもう一つ以上の原因遺伝子の存在が示唆された。

3) 色素細胞（メラノサイト）におけるBMPとRETの相互関係（川上民裕）

マウス皮膚メラノサイトはマウス神経冠細胞（neural crest cells, NCC）に由来し、胎生9日頃、神経管から皮膚に向かい遊走し、胎生12日頃に表皮に到達する。Kit/Kit ligand (KL)伝達系は、この神経管からメラノサイト前駆細胞が離れる時期に必須となる。NCCmelb4M5細胞はKit陰性で、Kit/KL伝達系必須期間前の細胞といえる。本実験結果から、色素細胞の発生においてKit/KL伝達系に依存する前の段階でRetが発現していると推測される。そして、Ret発現は、BMP-4によって制御されていることが示唆された。

4) Th17細胞関連サイトカインの色素細胞に対する生物学的機能の解析（種村 篤）

1) ヒト培養色素細胞でのIL-1R1, IL-6RおよびIL-17RAの発現を確認した。2) さらに、上記サイトカイン刺激により、色素細胞活性の中心的転写因子であ

るMITFおよびチロジナーゼ、TRP-1, TRP-2に加え、BCL-2の発現が濃度依存的に低下した。3)メラニン合成量はいずれのサイトカイン刺激においても有意に低下した。4) 白斑病変部皮膚を用いた免疫染色よりTh17細胞からの産生が確認されている、IL-17A刺激下で線維芽細胞から強いIL-6産生が誘導されることが明らかになった。

5) 成体マウスの毛周期における色素幹細胞の2段階活性化（田中智子）

マウス毛包の色素幹細胞にもshort-term stem cellとlong-term stem cellが存在することが示唆された。成長期初期にまず前者が分裂し分化細胞を供給（anagen I）、少し遅れて後者が自己複製する（anagen II~IIIa）という2段階を経て幹細胞集団が維持されていることが判明した。

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、早期に確定診断がつきその結果、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の確立と新規治療薬が開発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。また疾患感受性遺伝子の解析、世界の研究者との共同研究の推進、患者会との情報交換が確立できれば、我が国に厚生労働研究にも大きな貢献ができると考える

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

1) 英文論文発表

1. Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol*, 38(2): 179-184, 2011 Feb. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00962.x. Epub 2010 Sep 29
2. Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Umegaki N, Tani M, Katayama I, Takemasa I, Sekimoto M, Tomita K, Tamai N: A case of giant squamous cell carcinoma of the buttock possibly arose from syringocystadenoma and invaded to the rectum. *J Skin Cancer*, 2011: 2011. 213406. Epub 2010 Oct 18
3. Kira M, Katayama I: Superimposed linear psoriasis. *J Dermatol*, 37(12): 1063-1065, 2010 Dec. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00945.x
4. Takahashi Y, Murota H, Tarutani M, Sano S, Okinaga T, Tominaga K, Yano T, Katayama I: A case of juvenile dermatomyositis manifesting inflammatory epidermal nevus-like skin lesions: unrecognized cutaneous manifestation of blaschkitis? *Allergol Int*, 59(4): 425-428, 2010 Dec. Epub 2010 Oct 25
5. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I: Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int*, 59(4): 345-354, 2010 Dec. Epub 2010 Aug 25
6. Hirakawa S, Tanemura A, Mori H, Katayama I, Hashimoto K: Multiple lymphadenopathy as an initial sign of extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*, 164(1): 200-203, 2011 Jan. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10052.x
7. Matsui S, Kitaba S, Itoi S, Kijima A, Murota H, Tani M, Katayama I: A case of disseminated DLE complicated by atopic dermatitis and Sjogren's syndrome: link between hypohidrosis and skin manifestations. *Mod Rheumatol*, 21(1): 101-105, 2011 Feb. Epub 2010 Sep 8
8. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, Narazaki M, Hagihara K, Ogata A, Katayama I, Kawase I, Kishimoto T, Tanaka T: The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 49(12): 2408-2412, 2010 Dec. Epub 2010 Sep 5
9. Nishioka M, Tanemura A, Yamanaka T, Tani M, Miura H, Asakura M, Tamai N, Katayama I: Pilomatrix carcinoma arising from pilomatricoma after 10-year senescent period: Immunohistochemical analysis. *J Dermatol*, 37(8): 735-739, 2010 Aug
10. Sumikawa Y, Ansai S, Kimura T, Nakamura J, Inui S, Katayama I: Interstitial type granuloma annulare associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol*, 37(5): 493-495, 2010 May. PMID: 20536658 [PubMed-indexed for MEDLINE]
11. Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I: Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. *Br J Dermatol*, 163(4): 881-884, 2010 Oct
12. Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Mizui M, Kang S, Nojima S, Tsujimura T, Nakatsuji Y, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, Kumanogoh A: Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol*, 11(7): 594-600, 2010 Jul
13. Shimbo T, Tanemura A, Yamazaki T, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: Serum anti-BPAG1 auto-antibody is a novel marker for human melanoma. *PLoS One*, 5(5): e10566, 2010 May 10
14. Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I: Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. *Eur J Dermatol*, 20(3): 410-411, 2010 May-Jun. Related citations
15. Murota H, Abd El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I: Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 153(2): 121-132, 2010
16. Hanafusa T, Umegaki N, Yamaguchi Y, Katayama I: Good's syndrome (hypogammaglobulinemia with thymoma) presenting intractable opportunistic infections and hyperkeratotic lichen planus. *J Dermatol*, 37(2): 171-174, 2010 Feb

17. Abd El-Latif MA, Murota H, Terao M, Katayama I: Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol*, 163(1): 128-137, 2010 Jul
18. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H: Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*, 20(2): 123-129, 2010 Apr
19. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I: Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy*, 65(7): 929-930, 2010 Jul
20. Terao M, Murota H, Kitaba S, Katayama I: Tumor necrosis factor-alpha processing inhibitor-1 inhibits skin fibrosis in a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *Exp Dermatol*, 19(1): 38-43, 2010 Jan. Epub 2009 Sep 16
21. Nishimura Y, Yamaguchi Y, Tomita Y, Hamada K, Maeda A, Morita A, Katayama I: Epithelioid sarcoma on the foot masquerading as an intractable wound for > 18 years. *Clin Exp Dermatol*, 35(3): 263-268, 2010 Apr
22. Kitaba S, Murota H, Yahata Y, Azukizawa H, Katayama I: Novel functional aspect of antihistamines: the impact of bepotastine besilate on substance p-induced events. *J Allergy (Cairo)*, 2009: 853687, 2009. Epub 2009 Jun 21
23. 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*, 37: 276-279, 2010
24. Hayashi M, and Suzuki T: A missense mutation c. G2747A (p. R916Q) of ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria is not a novel mutation. *Arch Dermatol Res*, 302: 481-482, 2010
25. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Fujita Y, and Suzuki T: Mutation Analysis of Patients with Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria: Five Novel Mutations of the ADAR1 Gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
26. Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C: Phospholipase Cε plays a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. *Laboratory Investigation*, in press
27. Nishitani N, Bito T, Ikeda T, Tokura Y, Nishigori C: Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol*, 37: 770-772, 2010
28. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C: Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. *Exp Dermatol*, 19: 654-660, 2010
29. Sreevidya CS, Fukunaga A, Khaskhely NM, Masaki T, Ono R, Nishigori C, Ullrich SE: Agents that reverse UV-Induced immune suppression and photocarcinogenesis affect DNA repair. *J Invest Dermatol*, 130: 1428-1437, 2010
30. Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Tamano T: Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalactosidase beta but not agalactosidase alpha. *J Inherit Metab Dis*, 2010, Jun 22. Epub ahead of print
31. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Fujita Y, Suzuki T: Mutation analysis of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Five novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
32. Yoshinaga E, Oiso N, Kawara S, Kawada A: An adolescent patient with scabies mimicking Gottron papules. *Case Rep Dermatol*, 2: 8-12, 2010
33. Oiso N, Kawara S, Yano Y, Kawada A: The diagnostic effectiveness of dermoscopy for tick bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 231-232, 2010
34. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Sasaya H, Narita T, Kobayashi H, Ikegami H, Kawada A: Phylloid hypermelanosis and melanocytic nevi with aggregated and disfigured melanosomes: causal relationship between the phylloid pigment distribution and chromosome 13 abnormalities. *Dermatology*, 220: 169-172, 2010
35. Oiso N, Rai S, Kawara S, Tatsumi Y, Kawada A: Genital infection as a first sign of acute myeloid leukemia. *Case Rep Dermatol*, 2: 18-21, 2010
36. Rind T, Oiso N, Yamadori Y, Hirao A, Kawara S, Kawada A: Photoallergic contact dermatitis due to ketoprofen and hydrogenated rosin glycerol ester. *Case Rep Dermatol*, 2: 36-39, 2010
37. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful treatment for

- anogenital wart with a topical vitamin D₃ derivative in an infant. *Case Rep Dermatol*, 2: 46-49, 2010
38. Rind T, Oiso N, Hirao A, Kawada A: Allergic contact dermatitis with diffuse erythematous reaction from diisopropanolamine in a compress. *Case Rep Dermatol*, 2: 50-54, 2010
39. Yoshida M, Oiso N, Kawada A: Hyperkeratosis and frictional dermatitis from practicing Kendo. *Case Rep Dermatol*, 2: 65-68, 2010
40. Oiso N, Yoshida M, Kawara S, Kawada A: A case of amelanotic vulvar melanoma with intratumor histological heterogeneity. *J Dermatol*, 37: 537-541, 2010
41. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Shimizu H, Suzuki T: Mutation analysis of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: five novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
42. Yoshida M, Oiso N, Kurokawa I, Tsubura A, Kimura M, Kawada A: A case of multiple pilosebaceous cysts. *Case Rep Dermatol*, 2: 116-119, 2010
43. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Hirao A, Wada T, Sasaya H, Kobayashi H, Kawada A: The effectiveness of intense pulsed light for possible Riehl's melanosis. *Dermatol Ther*, 23: 561-563, 2010
44. Oiso N. Regulatory T cells in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 4: 244-248, 2010
45. Nakayama T, Watanabe Y, Oiso N, Higuchi T, Shigeta A, Mizuguchi N, Katou F, Hashimoto K, Kawada A, Yoshie O: Eotaxin-3/CC chemokine ligand 26 is a functional ligand for CX3CR1. *J Immunol*, 185: 6472-6479, 2010
46. Oiso N, Nakano A, Yano Y, Kawada A: The diagnostic usefulness of dermoscopy for identifying six-legged larval ticks. *Ticks Tick Borne Dis*, 1: 197-198, 2010
47. Terao M, Sakai N, Higashiyama S, Kotobuki Y, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Yutsudo M, Ozono K, Katayama I: Cutaneous symptoms in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts. *Br J Dermatol*, 163(4): 881-884, 2010
48. Shimada Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Ise T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A: Clinical and genetic features of 20 japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol*, 163: 704-710, 2010 May
49. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa-H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I: Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin disease. *Allergy International*, 59: 345-354, 2010
50. Tanemura A: An evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308 nm excimer lamp for vitiligo vulgaris (In submission)
51. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Fujita Y, Suzuki T: Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: five novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
52. Kawakami T, Kumasaka M, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y: BMP-4 down-regulates the expression of Ret in murine melanocyte precursors. In submitted
53. Kawakami T, Fujita A, Soma Y: Brownish macules on the face and upper back. *Clin Exp Dermatol*, 35: e172-173, 2010
54. Kawakami T, Kimura S, Soma Y: Unilateral nevoid telangiectasia on the lower extremity of a pediatric patient. *J Am Acad Dermatol*, 62: 528-530, 2010
55. Tanioka M, Yamamoto Y, Mayumi Kato, Miyachi Y: Camouflage lessons for vitiligo patients improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol*, 9(1): 72-75, 2010
- 2) 和文論文発表
56. 龍野一樹, 秦 まき, 吉田康秀, 穂積 豊, 阿部優子, 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群. 皮膚病診療, 32: 963-966, 2010
57. 村田孝大, 川口雅一, 吉澤順子, 阿部優子, 片桐美之, 鈴木民夫, 富田善彦: 腎細胞癌の分子標的薬治療における hand-foot syndrome. 皮膚病診療, 32: 883-886, 2010
58. 前田龍郎, 門馬文子, 中野 創, 鈴木民夫, 坪井良治, 三橋善比古: Meleda 病 SLURP-遺伝子に変異を確認した本邦第 1 例. 皮膚病診療, 32: 555-558, 2010
59. 鈴木民夫: 遺伝子変異による色素異常症. *Derma*, 163: 47-54, 2010
60. 鈴木民夫: 色素細胞の生物学 色素異常症の病因と生活指導. 日本皮膚科学会雑誌, 120: 2823-2827, 2010
61. 錦織千佳子. 紫外線で誘導される IL-10 の役割.

- 太陽紫外線防衛委員会平成22年度学術報告書，印刷中
62. 国定 充，錦織千佳子．ナローバンド UVB と皮膚発癌．*Monthly Book Derma*, 172 : 51-55, 2010
 63. 平尾文香，大磯直毅，成田智彦，吉田益喜，吉永英司，川原 繁，川田 暁，神経線維腫症 1 型に生じた巨大悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例．*Skin Cancer*, 25 : 56-60, 2010
 64. 市橋淳子，吉永英司，成田佳香，大磯直毅，川原繁，川田 暁：NB-UVB 療法が奏効した肥大性扁平苔癬．*皮膚病診療*, 32 : 539-542, 2010
 65. 鶴田大輔，今西久幹，大磯直毅，小林裕美，石井正光：特異な臨床像を呈した Perry-Romberg 症候群．*皮膚病診療*, 32 : 967-970, 2010
 66. 大磯直毅：新しい検査（エコー，発汗検査を含む）新しい遺伝子検査と診断への応用．*日皮会誌*, 120 : 2985-2987, 2010
 67. 大磯直毅，川田 暁，脱色素性母斑：最近の知見．*日小皮会誌*, 29 : 85-89, 2010
 68. 田中智子，横関博雄，片山一郎，金田真理，田村直，菅野範英，吉岡 洋，玉田康彦：四宮滋子原発性局所多汗症診療ガイドライン．*日本皮膚科学会雑誌*, 120 : 1607-1625, 2010
 69. 山中隆嗣，種村 篤，金田真理，片山一郎，平川聡史，橋本公二：他脳転移を来たした乳房外 Paget 癌の 1 例：剖検結果と進展様式の考察．*皮膚の科学*, 9(3) : 229-236, 2010
 70. 山中隆嗣，渡辺愛子，庄田裕紀子，田口敬子，種村 篤，金田真理：重症筋無力症を伴った胸腺腫患者に生じた，タクロリムス（プロGRAF）による Stevens-Johnson 症候群の 1 例．*皮膚の科学*, 9(3) : 237-2436, 2010
 71. 金田真理：遺伝相談 疾病と治療 IV．松田他編、南江堂，東京，72-73, 2010
 72. 種村 篤：尋常性白斑に対する活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミン D3 外用に日光浴もしくはナローバンド UVB 照射を併用した患者群の比較— (In submission)
 73. 内山真樹，三橋善比古，大久保ゆかり，臼井嘉彦，後藤 浩，坪井良治：Vigt-Koyanagi-Harada 病を合併した尋常性感染．*皮膚病診療*, 32(9) : 959-962, 2010
 74. 藤井のり子，三橋善比古，倉繁祐太，楠 俊雄，坪井良治：White fibrous papulosis of the neck．*皮膚病診療*, 32(9) : 971-974, 2010
 75. 阿部名美子，坪井良治：薬物療法 尋常性白斑．*皮膚科の臨床*, 52(11)特50 : 1684-1687, 2010
- ## 2. 学会発表
76. Kotobuki Y, Katayama I: Proinflammatory cytokines regulate MITF-related molecules expression and melanin production *in vitro*—Possible Pathogenesis of Vitiligo—1st Vitiligo World Congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 77. Yajima T, Katayama I: Five cases of vitiligo vulgaris complicated by adult atopic dermatitis. 1st vitiligo world congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 78. Itoi S, Katayama I: Five cases of vitiligo vulgaris complicated by adult atopic dermatitis. 1st vitiligo world congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 79. Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Mitsuhashi Y, Fujita Y, Suzuki T: Mutation analysis of two patients with Dyschromatosis symmetrica hereditaria. 第35回日本研究皮膚科学会学術大会, 2010.12.3-5, 和歌山
 80. Kono M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Kaneda M, Shibaki A, Fujiwara S, Akita H, Lam J, Sanchez-Valle A, Tomita Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria and a mutation in patient associated with encephalitis. 第35回日本研究皮膚科学会学術大会, 2010.12.3-5, 和歌山
 81. Dien S, Taguchi K, Fukunaga A, Nishigori C: Best timing of topical application of DNA repair enzyme to obtain both reduction of cyclobutane pyrimidine dimers and sustaining immune suppression sgryt Narrow Band UVB exposure. American Society for Photobiology, 2010.6.11-16
 82. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C: Cellular mechanism in narrowband UVB-induced immuno- suppression. 14th International Congress of Immunology, 2010.8.22-27
 83. Funasaka Y, Mohamed AD, Harada T, Aiba A, Kawana S, Nishigori C: Signals involved in oncogenic activities of metabotropic glutamate receptor 1. 16th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research, 2010.9.4-7
 84. Takeuchi S, Sato M, Nishigori C: Aberrant migration in the XPA-lacking cells. Workshop on xeroderma pigmentosum and other diseases of human premature aging and DNA repair: molecules to patients, 2010.9.21-24
 85. Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Tanioka M, Nishitani N, Shimizu A, Kambe N, Matsue H, Kamide R, Nishigori C: Three cases of xeroderma pigmentosum variant group (XP-V) genetically diagnosed in their

- childhood before developing skin cancers. Workshop on xeroderma pigmentosum and other diseases of human premature aging and DNA repair: molecules to patients, 2010.9.21-24
86. Ogura K, Fukunaga A, Oniki S, Nagai H, Okazawa H, Matozaki T, Nishigori C, Horikawa T: Rho kinase pathway regulates contact hypersensitivity response by regulating DC migration through SHPS-1. 日本研究皮膚科学会第35回年次学術大会・総会, 2010.12.3-5
87. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C: The role of cutaneous dendritic cells in narrowband UVB-induced immuno-suppression. 日本研究皮膚科学会第35回年次学術大会・総会, 2010.12.3-5
88. K. Fukai, Oshimo T, Abe Y, Hozumi Y, Tanaka A, Yamanishi K, Ishii M, Suzuki T: Mottled hypopigmentation on the trunk in a Japanese case of PCWH with p.Q377X nonsense mutation. 60th The meeting of the American Society of Human Genetics, Nov 2-7, 2010, Washington DC, USA
89. Kawada A, Hirao A, Oiso N, Kawara S, Wada T: Follicular mucinosis associated with adult T-cell leukemia-lymphoma. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
90. Hirao A, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Pityriasis rubra pilaris with preceding cytomegalovirus infection. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
91. Sasaya H, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Phylloid Hypermelanosis caused by three aberrant cell lines of partial and complete monosomy 13. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
92. Oiso N, Kawara S, Kawaka A: Pigmented spots on the nipple: a sign of mammary Paget disease. The First Eastern Asia Dermatology Congress, September 30-October 3, 2010, Fukuoka, Japan,
93. Matsuda H, Endo H, Oiso N, Kawara S, Kawada A: Clinical effectiveness of faropenem (FRPM) for inflammatory acne. The First Eastern Asia Dermatology Congress, September 30-October 3, 2010, Fukuoka, Japan
94. Oiso N, Murata I, Hayashi M, Suzuki T, Kawada A: Dyschromatosis symmetrica hereditaria: consideration of the pathogenesis with dermoscopic features. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, November 2-6, 2010, Washington, DC, USA
95. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawaka A: Histopathological and ultrastructural study for a Japanese female child case of erythema dyschromicum perstans. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, December 3-5, 2010, Wakayama, Japan,
96. Tanemura A: Possible link between keratinocyte expression of pSTAT3 and Th17 infiltration to the lesional skin in vitiligo Vulgaris (Oral presentation). 1st Vitiligo World Congress, Sep 23-25, 2010, Milano, Italy
97. Tsukamoto K, Matsuzawa T, Osada A: New approach to repigmentation of vitiligo: treatment with CUSA, seed-grafting and narrowband UVB therapy. The First Eastern Asia Dermatology Congress, 2010.9, Fukuoka, Japan
98. 有本理恵, 鈴木教之, 稲坂 優, 山田元人, 穂積豊, 阿部優子, 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群に潰瘍性大腸炎を伴った1例. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
99. 鈴木民夫: 色素細胞の生物学 色素異常症の病因と生活指導. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
100. 阿部優子, 穂積 豊, 田宮 元, 鈴木民夫: 日本人女性の皮膚色と眼皮膚白皮症2型原因遺伝子の SNP との関係について. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
101. 林 昌浩, 村田壺大, 穂積豊, 三橋善比古, 藤田靖幸, 鈴木民夫: 臨床的に遺伝性対側性色素異常症と診断した3例の遺伝子解析 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
102. 河野通浩, 近藤泰輔, 鈴木民夫, 金田眞理, 藤原作平, 芝木晃彦, Amarillis Sanchez-Valle, 秋田浩孝, Joseph Lam, 富田 靖: 遺伝性対側性色素異常症原因遺伝子 ADAR1 の5新規変異とウイルス性大脳炎発症後に皮膚症状を発症した1例第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
103. 錦織千佳子: 紫外線発癌とその予防—パラダイムシフト—. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
104. 小野竜輔, 正木太朗, 竹内聖二, 上出良一, 錦織千佳子: スブライス異常の複合ヘテロ変異で POLH 蛋白の発現が弱く認められた色素性乾皮症バリエーション群の1例. 第32回日本光医学・光生物学会, 2010.7.30-31

105. 錦織千佳子：光線過敏症 up-to-date. 第61回日本皮膚科学会中部支部総会, 2010.9.11-12
106. 高原祥子, 平田 央, 深井和吉, 石井正光, 湯峯克也, 永尾 淳：中毒性表皮壊死症の1例. 第421回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.9.18, 大阪
107. 深井和吉, 大霜智子, 鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊, 横井俊明, 山西清文, 石井正光：Waardenburg syndrome type 4 に神経症状が加わったPCWH の一例. 第55回日本人類遺伝学会, 2010.10.27-30, さいたま市
108. 大磯直毅：薬疹の診断と治療. 近畿大学医学部総合医学教育研修センター・イブニングセミナー, 2010.1.7, 大阪
109. 大磯直毅：教育講演 色素異常症：最近の知見. 第1回京阪・南海皮膚懇話会, 2010.16, 大阪
110. 大磯直毅：薬疹の診断と治療. 近畿臨床血拴性疾患研究会主催・第68回定期勉強会, 2010.4.12, 大阪
111. 大磯直毅：教育講演 新しい検査（エコー・発汗検査を含む）新しい遺伝子検査と診断への応用. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
112. 大磯直毅：シンポジウム5 白斑とシミ Up-to-date 尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9.11-12, 大阪
113. 大磯直毅：ランチョンセミナー1「白斑の治療」2. 汎発型尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.22-23, 東京
114. 市橋淳子, 大磯直毅, 栗本貴弘, 吉永英司, 遠藤英樹, 吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁：ダーモスコピーが診断に有用であった脈管内への転移性皮膚がんの1例. 第417回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.2.13, 大阪
115. 吉永英司, 平尾文香, 成田智彦, 大磯直毅, 川原繁, 川田 暁：成人T細胞リンパ腫によると思われた後天性魚鱗癬の1例. 第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2010.2.20-21, 東京
116. 大磯直毅, 黒川一郎, 鶴田大輔, 成田智彦, 川原繁, 川田 暁：爪峡部領域に爪甲形成異常を認めた2例. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
117. 牧野輝彦, 柳原 誠, 大磯直毅, 古市 恵, 松井恒太郎, 川田 暁, 清水忠道：まだら症患者における色素再生部の電顕的検討. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
118. 平尾文香, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁, 鶴谷純司, 中川和彦, 綿谷正弘：男性乳癌の皮膚転移と思われた1例. 第419回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.5.22, 大阪
119. 和田珠恵, 栗本貴弘, 吉永英司, 遠藤英樹, 大磯直毅, 吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁：皮下に生じたPNET の1例. 第26回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2010.6.4-5, 東京
120. 東森倫子, 坂本幸子, 笹屋晴代, 松田洋昌, 栗本貴弘, 吉永英司, 大磯直毅, 川原 繁, 川田暁：疱疹状天疱瘡の1例. 第103回近畿皮膚科集談会, 第420回日本皮膚科学会大阪地方会, 第416回日本皮膚科学会京滋地方会, 2010.7.4, 大阪
121. 大磯直毅, 木村雅友, 川原 繁, 川田 暁：ダーモスコピーで多彩な脈管像を呈した infantile hemangioma precursor の1例. 第37回皮膚かたち研究学会学術大会（旧日本電顕皮膚生物学会）, 2010.7.24-25, 東京
122. 川原 繁, 栗本貴弘, 吉永英司, 大磯直毅, 川田暁：乾癬に対するナローバンドUVB 長期療法中に合併した表在性播種型汗孔角化症の1例. 第25回日本乾癬学会学術大会, 2010.9.3-4, 山口
123. 大磯直毅, 吉田益喜, 川原 繁, 川田 暁：組織学的に heterogeneity を認めた外陰部無色素性黒色腫. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9.11-12, 大阪
124. 笹屋晴代, 大磯直毅, 鶴田大輔, 今西久幹, 和田珠恵, 平尾文香, 川原 繁, 小林裕美, 川田暁：リアル黒皮症様色素沈着に対して Intense pulsed light 照射が有用であった1例. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9.11-12, 大阪
125. 中野早苗, 大磯直毅, 吉永英司, 川原 繁, 川田暁, 矢野泰弘, 中野 敦：多数のタカサゴキラマダニ刺咬症の1例. 第421回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.9.18, 大阪
126. 保田知生, 梶川竜治, 辰巳陽一, 西隈菜穂子, 柳生行伸, 高田 裕, 大磯直毅, 山元秀明, 田中俊夫, 奥野清隆：当院における中心静脈穿刺手技における安全管理と卒後教育の取り組みについて. 医療の質・安全学会 第4回学術大会, 2010.11.21-23, 東京
127. 辰巳陽一, 西隈菜穂子, 大磯直毅, 保田知生, 加戸聖美, 酒井美恵, 赤尾幸恵, 奥野清隆：PDA システムを用いた, 投薬事故防止システムの開発のその効果. 医療の質・安全学会 第4回学術大会, 2010.11.21-23, 東京
128. 三宅宗晴, 吉永英司, 成田智彦, 大磯直毅, 吉田

- 益喜, 川原 繁, 川田 暁: 近畿大学皮膚科における過去10年間の乳房外 Paget 病の統計. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
129. 泉谷美幸, 吉永英司, 成田智彦, 吉田益喜, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁: 手掌に生じた Bowen 病の1例. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
130. 東森倫子, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁, 濱和子, 比留間政太郎: *Microsporum canis* による頭部浅在性白癬の兄弟発症例. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
131. 浅井克則, 豊田真吾, 藤本康倫, 枝川光太郎, 早川航一, 星 拓, 岩本文徳, 川口 哲, 若山暁, 金田眞理, 吉峰俊樹: 内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 2010年脳卒中学会総会, 2010.4
132. 村上有香子, 金田眞理, 田中まり, 片山一朗: 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4
133. 金田眞理: 結節性硬化症のガイドライン. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4
134. 金田眞理: 皮膚科外来におけるファブリー病の鑑別診断に関して. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
135. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラバマイシン軟膏外用療法. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9, 大阪
136. 浅井克則, 豊田真吾, 小林真紀, 井間博之, 尾原信行, 早川航一, 岩本文徳, 川口 哲, 若山暁, 金田眞理, 吉峰俊樹: 内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 2010.11
137. 種村 篤: 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. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
138. 種村 篤: 白斑の病因論. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会 シンポジウム, 2010.9.11-12, 大阪
139. 種村 篤: 尋常性白斑の病因論および白斑を含めたエキシマランプの治療応用について 厚労省の白斑・白皮症研究班における研究結果の概略およびエキシマランプ治療の推奨度について. 第6回中国皮膚科学会ランチョンセミナー, 2010.11.20-22, 鄭州, 中国
140. 種村 篤: 白斑の基礎—白斑のこれまでの病因論と炎症性サイトカインの影響について—. 日本色素細胞学会ランチョンセミナー: 白斑の基礎, 2010.11.27-28, 東京
141. 島田恵子, 芳賀恒夫, 布施恵理, 川上民裕, 相馬良直: 14 trisomy がみいだされた Linear and whorled nevoid hypomelanosis の1例. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
142. 谷岡未樹: 白斑とシミ update. 尋常性白斑患者のQOL とメイクアップケア外来. 第61回日本皮膚科学会中部支部総会, 2010.9, 大阪
143. 谷岡未樹: Camouflage for vitiligo patients improves their quality of life. 第1回 EADC, 2010.10, 福岡
144. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚, 小川力: 超音波メスを使った分節型尋常性白斑の治療. 第65回日本皮膚科学会山梨地方会, 2010.4, 甲府
145. 塚本克彦: 教育講演 白斑の治療法. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
146. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚: CUSA を用いた難治性白斑の新しい治療法. 第25回日本皮膚外学会, 2010.9, 別府
147. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚: 超音波メス (CUSA) を用いた難治性尋常性白斑の新しい治療法. 第74回日本皮膚科学会東部支部総会, 2010.11, 仙台
148. 塚本克彦, 松澤高光, 松澤美幸, 小松明日香, 長田 厚: CUSA を用いた分節型尋常性白斑の新しい治療法. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11, 東京

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

引用文献

なし

Ⅲ. 分担研究報告

稀な色素異常症および悪性黒色腫の病態解明と 治療法の確立

研究分担者 大 磯 直 毅
近畿大学医学部皮膚科講師

研究要旨

色素産生に関与する遺伝子は300以上ある。先天性の色素異常症には疾患名のついていない稀な色素異常症の存在が示唆される。後天性の色素異常症も多数の疾患がある。尋常性白斑はゲノムワイド連鎖解析の進展とともに、これまでに17種類の疾患感受性遺伝子が同定された。悪性黒色腫はいくつかの特定の遺伝子の機能欠損にもなって、色素細胞が黒色腫細胞へと進展して悪性化することが明らかとなった。色素異常症や悪性黒色腫の多様性は多くの遺伝子が関与することに基づいている。稀な色素異常症や特異的な症状を呈した疾患について、症例ごとに病態の解明と治療法の確立を図っていくことが肝要である。

A. 研究目的

稀な色素異常症2症例と悪性黒色腫1症例の病態解明と治療法の確立を研究した。

1) (論文番号3) phylloid hypermelanosis という世界で2例目(発表時、同時に2例の発表があり、現在4例の報告がある。)の発症メカニズムとその病態を解析する。

2) (論文番号12) リール黒皮症は特定の化粧品成分に対する色素沈着型接触皮膚炎である。かつてその発症が社会問題化し、当時の厚生省が特定の原因成分の使用・輸入を禁止して激減した。厚生省と皮膚科学の連携が社会に貢献できた歴史がある。しかしながら、現在でも稀にリール黒皮症様の症状を呈する症例がある。リール黒皮症様の色素沈着を呈した症例に対し、最新の光線療法を適応し、その有用性を検討する。

3) (論文番号9) メラニンを産生しない、もしくはほぼ産生しない無色素性黒色腫は、ときどき転移性黒色腫で観察される。原発性無色素性黒色腫は稀である。色素産生機構の障害部位を明らかにすることで、原発性無色素性黒色腫の未分化度の評価に用いることが可能かどうかを検討する。

B. 研究方法・結果

1) 染色体異常にともなう色素異常症として、伊藤白斑と linear and whorled nevoid hypermelanosis が知られている。近年、両者を pigmentary mosaicism とし

て、1つの疾患概念と考えるようになった。第13番染色体トリソミーに伴う pigmentary mosaicism は、葉状不完全脱色素斑を示すことから、phylloid hypomelanosis という特殊型として分類される。2009年に葉状色素斑を示す病態に対し、phylloid hypermelanosis という疾患概念の存在を示唆する症例報告があった¹⁾。

日本人・29歳・男性が phylloid hypermelanosis を呈していたことから、発症機構を解析した。染色体異常の有無をGバンドで解析したところ、末梢血リンパ球30個のうち、46, XY, r(13) (p11.2q34) が21細胞、45, XY, -13 が7細胞、46, XY, dic r(13) (p11.2q34) が2細胞と部分モノソミーであった。すなわち、phylloid hypermelanosis は第13番染色体モノソミーで生じうる特殊型である可能性が高いと推測した。次に、葉状色素斑部、色素性母斑部を組織学的・電子顕微鏡的に解析した。葉状色素斑部・表皮角化細胞と色素性母斑・表皮角化細胞・色素細胞は HMB-45 に陽性反応を示した。HMB-45 はおもにシアル化された GP100 蛋白に反応することから、未熟な第2期メラノソーム(メラニン顆粒を産生するリソソーム関連細胞内小器官)が多く存在することが示唆された。電子顕微鏡でメラノソームの状態を解析したところ、色素性母斑内表皮角化細胞で、メラノソームが凝集し、形態異常をともなう状態であった。“clumping and immature melanosomes”として報告した。

同じ雑誌の同じ巻・号でこの分野の第一人者である Happle が phylloid hypermelanosis の総説を記載し、彼

が過去に経験した phylloid hypermelanosis 2 症例も紹介した²⁾。自験例を詳細に解析することで、疾患概念の確立に寄与できた。

2) 顔面にリアル黒皮症様色素沈着を生じていた、日本人・75歳・女性を経験した。使用していた化粧品でパッチテストを実施したが、すべて陰性であった。臨床的・組織学的にリアル黒皮症に合致することから、リアル黒皮症様色素沈着と診断した。近年、さまざまな光線療法の機械が開発されている。Intense pulsed light (IPL) は幅広い波長領域 500~1,200 nm を有する。組織学的に著明な pigment incontinence を認めていたことから、自験例は IPL が有用であると推測された。そこで、計 9 回の IPL 療法を実施したところ、著効を得た。リアル黒皮症は有用な治療法がなかったことから、かつて社会問題化した。現在では稀ではあるが、新規に生じてきたリアル黒皮症患者に対し、有用な治療法を提供しうることが示唆できた。

3) 左外陰部に直径 20 mm 大の弾性硬・皮膚潰瘍をとともう腫瘤を有する、日本人・80歳・女性を経験した。有きよく細胞癌を疑って皮膚生検を実施したところ、無色素性黒色腫であることが判明した。組織学的に、S100 は 1ヶ所を除いてすべて陰性、HMB-45 はすべて陰性、melan-A は陽性であった。すぐに拡大手術を実施して、その連続切片の 1ヶ所から初発部位を同定できた。その部位では、メラニン顆粒が確認でき、S100、HMB-45、melan-A すべて陽性であった。腫瘤部の黒色腫細胞はより未分化な状態となり、色素を産生せずに急速に増大した可能性が示唆された。

HMB-45 はおもにシアル化された GP100 蛋白に反応することから、陽性に染色されると少なくとも第 2 期メラノソームまでは分化していると判断できる。melan-A は第 1 期・第 2 期メラノソームでともに発現する。すなわち自験例の腫瘤部のように HMB-45 陰性・melan-A 陽性の腫瘍細胞は第 1 期メラノソームから第 2 期メラノソームへの移行に障害がある。一方、初発部位では、melan-A 陽性、HMB-45 陽性、メラニン顆粒の存在より、第 3 期メラノソーム以降まで分化していると考えられる。免疫組織化学を用いて、メラノソームの分化度を評価することで、悪性黒色腫の分化度を推測しうることが示唆できた。

【倫理面への配慮】

倫理面を配慮すべき事項・疾患においては、患者もしくは家族にインフォームドコンセントを提示し、文書で同意を得た上で施行した。さらに、サンプルは連結可能な匿名化し、個人情報完全に保護した。また研究に関しては近畿大学医学部・遺伝子倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

1. Yoshinaga E, Oiso N, Kawara S, Kawada A: An adolescent patient with scabies mimicking Gottron papules. *Case Rep Dermatol*, 2: 8-12, 2010
2. Oiso N, Kawara S, Yano Y, Kawada A: The diagnostic effectiveness of dermoscopy for tick bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 231-232, 2010
3. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Sasaya H, Narita T, Kobayashi H, Ikegami H, Kawada A: Phylloid hypermelanosis and melanocytic nevi with aggregated and disorganized melanosomes: causal relationship between the phylloid pigment distribution and chromosome 13 abnormalities. *Dermatology*, 220: 169-172, 2010
4. Oiso N, Rai S, Kawara S, Tatsumi Y, Kawada A: Genital infection as a first sign of acute myeloid leukemia. *Case Rep Dermatol*, 2: 18-21, 2010
5. Rind T, Oiso N, Yamadori Y, Hirao A, Kawara S, Kawada A: Photoallergic contact dermatitis due to ketoprofen and hydrogenated rosin glycerol ester. *Case Rep Dermatol*, 2: 36-39, 2010
6. Rind T, Oiso N, Kawada A: Successful treatment for anogenital wart with a topical vitamin D₃ derivative in an infant. *Case Rep Dermatol*, 2: 46-49, 2010
7. Rind T, Oiso N, Hirao A, Kawada A: Allergic contact dermatitis with diffuse erythematous reaction from diisopropanolamine in a compress. *Case Rep Dermatol*, 2: 50-54, 2010
8. Yoshida M, Oiso N, Kawada A: Hyperkeratosis and frictional dermatitis from practicing Kendo. *Case Rep Dermatol*, 2: 65-68, 2010
9. Oiso N, Yoshida M, Kawara S, Kawada A: A case of amelanotic vulvar melanoma with intratumor histological heterogeneity. *J Dermatol*, 37: 537-541, 2010
10. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Shimizu H, Suzuki T: Mutation analysis of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: five novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*, 58: 518-520, 2010
11. Yoshida M, Oiso N, Kurokawa I, Tsubura A, Kimura M, Kawada A: A case of multiple pilosebaceous