

201128135A

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_指針の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一 朗

平成24年 (2012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及び
治療方針の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 片山 一朗

平成24年(2012年)3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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に関する研究…………… 1
片山 一郎（大阪大学医学系研究科皮膚科学教室）

II. 分担研究報告

1. 尋常性白斑における表皮角化細胞の役割…………… 9
佐野 栄紀・高田 智也（高知大学医学部皮膚科）
2. 結節性硬化症の白斑……………11
金田 眞理（大阪大学医学系研究科皮膚科学教室）
3. 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……………14
鈴木 民夫（山形大学医学部情報構造統御学講座皮膚科学）
4. 変異が同定できなかった「まだら症」についてのアレイ CGH 法による遺伝子変異解析……………17
深井 和吉（大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学）
5. 日本人汎発型尋常性白斑における自己免疫性疾患罹患率の解析……………19
大磯 直毅（近畿大学医学部皮膚科）
6. 当院で長期間観察した白斑症例の解析……………22
三橋善比古・阿部名美子（東京医科大学皮膚科）
7. 白斑に対する副作用の軽減をめざす NB-UVB 光線治療法に関する研究……………23
錦織千佳子（神戸大学大学院医学系研究科内科系講座皮膚科学分野）
8. 色素細胞の分化におけるチロシナーゼ関連蛋白質 1 と活性型ビタミン D3 の位置づけ……………26
川上 民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科）
9. 尋常性白斑の鬱状態に関する簡易な評価法の調査……………29
谷岡 未樹（京都大学医学部皮膚科）
10. 広範囲尋常性白斑に対する脱色素治療法の確立……………31
塚本 克彦（山梨県立中央病院皮膚科）
11. 尋常性白斑患者の労働生産性……………33
宗次 太吉・上野真紀子（東京医科歯科大学大学院皮膚科）
12. 尋常性白斑病変における細胞浸潤パターンの検討および樹状細胞活性化機序の解明……………35
種村 篤（大阪大学医学系研究科皮膚科学教室）
- ## III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………37
- ## IV. 班会議プログラム・議事録・抄録集……………43
- ## V. 白斑・白皮症診療ガイドライン……………51

平成23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23年度構成員名簿

白斑・白皮症の本邦における診断基準及び
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 | 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 | 教 授 |
| 研究分担者 | 鈴木民夫 錦織千佳子 佐野栄紀 深井和吉 大磯直毅 金田眞理 種村篤 | 山形大学大学院医学系研究科皮膚科学 神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学 高知大学医学部皮膚科学 大阪市立大学大学院医学研究科臨床医科学専攻皮膚科学 近畿大学医学部皮膚科学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 | 教 授 教 授 教 授 准 教 授 講 師 講 師 助 教 |
| 研究協力者 | 三橋善比古 川上民裕 塚本克彦 谷岡未樹 宗次太吉 | 東京医科大学病院皮膚科 聖マリアンナ医科大学医学部 山梨県立中央病院皮膚科 京都大学医学部皮膚科学 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 | 病院教授 准教授 部長 講師 助教 |
| 事務局 | 金田眞理 | 大阪大学医学部皮膚科学教室 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 TEL 06-6879-3031, FAX 06-6879-3039 e-mail: mkaneda@derma.med.osaka-u.ac.jp | 講 師 |
| 経理事務担当者 | 二上知子 | 同 上 e-mail: futagami@derma.med.osaka-u.ac.jp | |

I. 総括研究報告

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

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最終年度の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尋常性白斑診療ガイドラインとして最終案を投稿している。先天性の色素異常症に関しては、現在紫外線発ガンの予防、合併症の評価と適切な治療、生活指導を見据えた診療ガイドラインを継続して作成中である。難治性の自己免疫性白斑の患者数の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たコロラド大学との共同研究は欧米、日本、台湾でデータが集積され、現在解析作業中であり、引き続き研究班が存続すればさらに症例数を増やして検討していきたい。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 阻害軟膏が結節性硬化症の白斑に効果を示す事を世界に先駆けて論文化した。さらに後天性白斑への効果の検討も開始した。遺伝性の色素異常症に外用療法が効果を示すデータが得られたことは画期的であり、今後作用機序や動物モデルを樹立することで継続して研究を進めていきたい。さらに患者会との連携によるカモフラージュの指導や1 mmパンチグラフトの有効性などあらたな治療法も開発・検証できたことは班研究の成果として特筆される。

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
錦織千佳子 神戸大学医学部皮膚科教授
深井 和吉 大阪市大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 眞理 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

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、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・白皮症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、眼、中枢神経系、運動器などの合併症をとまなう病型もある。早期に確実に診断すること、これら合併症の早期発見、早期治療介入と患者指導が急務である。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。本研究班では白斑・白皮症の診断基準を確立し、全国的な疫学調査で各白斑・白皮症の頻度、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ことを目的とした。さら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い、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こととした。

B. 研究方法・結果

1) 白斑の疫学調査及び診断治療のガイドラインの作成 (片山一朗, 鈴木民夫)

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。

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、その結果を現在解析中である。

4. 個別研究

各研究者に依頼した。

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, 佐野栄紀)

各種外用治療 (ステロイド, タクロリムス, 活性型ビタミン D3), 紫外線 (ナローバンド UVB 療法, エキシマランプ), 外科的治療 (吸引水疱蓋移植や 1 mm ミニグラフト) の有用性について検討した。特に、活性型ビタミン D3 外用薬と紫外線療法の併用療法は白斑の色素再生に有効性が見られた。また 1 mm パンチ植皮は術前に Donor skin にエキシマランプ照射をすることで術後の良好な色素再生の得られる事が明らかになった。

2. 長期間観察した白斑症例の解析 (三橋善比古)

平成13年10月～平成23年9月末までの10年間に、白斑で受診した症例1,301例について解析した。5年以上の長期観察ができた症例は72例であった。病型別では非分節型 (A型) 60例 (83%), 分節型 12例

(17%)。改善傾向33%, 不変43% 増悪23%。A型, 改善32%, 不変42%, 増悪26%で, B型改善42%, 不変50%, 増悪8%。治療は外用療法, 光線療法, ステロイド内服が主体で外用薬はステロイドとタクロリムスであった。外用療法はA型で78%の症例に, B型では58%の症例に用いられ, 改善傾向はそれぞれ34%と28%であった。白斑は難治性疾患であるが, 長期治療の改善率は, 昨年報告した短期治療の結果に比べ, より高い率であった。

3. 副作用の軽減をめざす NB-UVB 光線治療法の試み (錦織千佳子)

紫外線の副作用の指標としては, 紫外線によって生じる DNA 損傷で, 紫外線発癌の主因と考えられているピリミジンダイマーが紫外線による免疫抑制反応の引き金と成る事が知られている。紫外線照射後, 抑制性のサイトカインが産生されるのに必要な一定時間おき, ピリミジンダイマーの修復酵素を処理した上で, 紫外線による免疫抑制反応と IL-10, IL17, IFN-gamma などの種々のサイトカインのプロファイルを見た。結果, 紫外線照射後3時間後に修復酵素を処理した群では, 照射24時間後の IL-10 の発現, 接触過敏反応ともに紫外線照射のみの群と大きく変わらなかったが, 72時間後の DNA 損傷は減少していた。

4. 色素細胞の分化におけるチロシナーゼ関連蛋白質 1 と活性型ビタミン D3 の位置づけ (川上民裕)

活性型ビタミン D3 は, エンドセリン B レセプターの発現を誘導する。ここに, エンドセリンが過剰に存在すると, メラニン合成が強く誘導される。尋常性白斑における活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射の併用による治療が奏功する裏づけとなった結果であった。

5. 尋常性白斑患者の労働生産性 (上野真紀子, 谷岡未樹)

計31名から回答を得た。労働時間損失率は平均0.67%とほとんど障害されておらず, 全般労働障害率も平均16.26%と軽度の障害にとどまっているが, 日常活動性障害率は平均30.65%の障害がみられることがわかった。

3) 白斑の新しい病態解析と治療法の開発

1. 尋常性白斑における表皮角化細胞の役割 (佐野栄紀)

尋常性白斑の患者の表皮角化細胞は健常人と比べ, 紫外線照射による ET-1 の発現が低下していた。色素脱失の原因の一因には表皮角化細胞からの melanogenic mediators の産生不全が関与する可能性が示唆された ET-誘導作用をもつ薬剤の開発への成果と考える。

2. 結節性硬化症の白斑 (金田眞理)

TSC 患者白斑部の組織について、顕微鏡でメラノサイトの有無、メラニン産生過程の異常の有無を調べ、ついで正常メラノサイトにラパマイシンを添加し、メラニン産生量の変化を調べた。その結果、TSCの白斑部ではメラノサイトは存在するが、メラニン産生で異常が認められ、メラノサイトあたりのメラニン産生量はラパマイシンにより増加することが確認でき、今後の遺伝性白斑の治療に向けた画期的な成果と考える。

3. 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)

OCA の遺伝子診断：これまでに当大学にコンサルトされた85症例の解析をおこなった。その結果、1型13例 (15%)、2型4例 (5%)、3型1例 (1%)、4型12例 (14%)、HPS 1型13例 (15%)、HPS 4型1例 (1%)、不明例41例 (48%) の結果であった。依然として原因遺伝子不明例が多いことから、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。

Albinochip について：L. Montoliu 教授ら (スペイン) のグループと共同研究で、眼皮膚白皮症の原因遺伝子になりうる14種類の遺伝子で、これまでに報告されている変異を組み込んだ Albinochip を開発中である。これにより、既知の変異は速やかに診断可能となり、今後は新しい変異、あるいは新しい原因遺伝子の検索を目指す。

4. 変異が同定できなかった「まだら症」についてのアレイ CGH 法による遺伝子変異解析の試み (深井和吉)

今回のアレイ CGH 法による解析では、まだら症に特異的なゲノムコピー数異常は認められなかった。

5. 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)

Phylloid hypermelanosis を呈した日本人・29歳・男性の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。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。

6. 尋常性白斑病変における細胞浸潤パターンの検討および樹状細胞活化機序の解明 (種村 篤)

2007~2011年に当科を受診した汎発型白斑患者15例の病理組織を用い、病変部における免疫担当細胞 (CD3, CD4, CD8, Foxp3, IL-17A, HLA-DR, AHR, CD1a, CD11c, CD83, CD123) の浸潤を免疫組織化学的に検証した。さらに、CD1a 陽性ランゲルハンス細胞の浸潤パターン、白斑病変部・辺縁部・健常部に

おける形態変化に関して共焦点レーザー顕微鏡および電子顕微鏡を用い詳細に観察した。

7. 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 ($p < 0.005$)。

8. 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, ソノペット) 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。

9. 尋常性白斑患者における労働生産性 (宗次太吉)

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。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。

C. 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を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。今後本研究班の成果により白斑/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と考えられ、結果として患者の日常生活 QOL の向上や労

働生産性の改善が期待され、社会的にも大きな貢献を果たすことが出来る。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。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。特に遺伝性の色素異常症に外用療法が効果を示すデータが得られたことは画期的であり本研究班の大きな成果として世界に情報を発していきたい。

D. 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、我が国の厚生労働研究にも大きな貢献ができると考える。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanayama Y, Tsuruta D, Tateishi C, Hasegawa Y, Amo K, Fukai K, Kobayashi H, Ishii M: Two cases of infantile linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis. *J Dermatol*, 2012; 39(2) 76-8
2. Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A: Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract*, 2011; Article ID 518090, 7 pages
3. Narita T, Oiso N, Fukai K, Motokawa T, Hayashi M, Yokoyama K, Hozumi Y, Kawada A, Suzuki T: Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of KIT. *Euro J Dermatol*, 2011 21(3): 446-7
4. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int*, 2011; 60(4): 505-8
5. Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y: The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Ther* (in press)
6. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. *Japanese Society of Allergology* (日本アレルギー学会ガイドライン), *Allergol Int*, 2011; 60(2): 205-20
7. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One*, 2011; 6(9): e25039
8. Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E: Enhanced epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in N-acetylgluco-saminyltransferase V transgenic mouse-skin promotes wound healing. *J Biol Chem*, 2011; 286(32): 28303-11
9. Kawakami T, Hashimoto T: Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract* (in press)
10. Kawakami T, Kumasaka M, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y: BMP-4 down-regulates the expression of ret in murine melanocyte precursors. *J Dermatol Sci*, 2011; 63(1): 66-9
11. Matsumoto Y, Mitsuhashi Y, Monma F, Suzuki T, Kawaguchi M, Igarashi A, Miyabe C, Tsuboi R: Nephrogenic Systemic Fibrosis; A case report and review on Japanese patients. *J Dermatol* (in press)
12. Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C: Interleukin (IL)-17 versus IL-27: opposite effects on tumor necrosis factor- α -mediated chemokine production in human keratinocytes. *Exp Dermatol*, 2012 21(1): 70-2
13. Kunisada M, Yogi F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C: Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and reactive oxygen species-induced skin tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2011; 179(6): 3056-65
14. Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C: Phospholipase C= has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. *Lab Invest*, 2011; 91(5): 711-8

15. Masuoka E, Bito T, Shimizu H, Nishigori C: Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydro-chlorothiazide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27(6): 328-30
16. Nagai H, Sakaguchi M, Ikeda T, Nishigori C: Grayish brown macules on axillae, lower abdomen and groins. *Arch Dermatol*, 2011 147(9): 1097-102
17. Oiso N, Kimura M, Kawada A: A dermoscopic figure of polymorphous atypical vessels with color gradation: a quiz. *Acta Derm Venereol*, 2011; 91(6): 373-8
18. Oiso N, Kawada A: Freckling promoted by topical tacalcitol in a Japanese boy with left eyelid vitiligo. *Pediatr Dermatol* (in press)
19. Sasaya H, Kawada A, Wada T, Hirao A, Oiso N: Clinical effectiveness of intense pulsed light therapy for solar lentiginosities of the hands. *Dermatol Ther* (in press)
20. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A: Erythema dyschromicum perstans in a Japanese pediatric patient. *Pediatr Dermatol* (in press)
21. Wada T, Kawada A, Hirao A, Sasaya H, Oiso N: Efficacy and safety of low-energy double-pass 1450-nm diode laser for the treatment of acne scars. *Photomed Laser Surg* (in press)
22. Oiso N, Kawada A: A house cat scratching-induced linear vitiligo as Köbner phenomena. *J Dermatol* (in press)
23. Oiso N, Kawada A: Renbök phenomenon in a patient with alopecia areata universalis and psoriasis. *J Dermatol* (in press)
24. Oiso N, Kawada A: Unusual exophytic inclusion warts as a cutaneous horn on the dorsum of the hand. *Eur J Dermatol*, 2012; 22(1): 153-4
25. Nakano S, Oiso N, Kawada A: Coexisting pustular and ulcerative pyoderma gangrenosum. *Eur J Dermatol* (in press)
26. Kawada A, Wada T, Oiso N: Clinical effectiveness of levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions. *J Dermatol*, 39(1): 94-6, 2012
27. Oiso N, Kimura M, Kawara S, Kawada A: Clinical, dermoscopic and histopathologic features in a case of infantile hemangioma without proliferation. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 66-8
28. Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A: The transient effectiveness of an oral 5-fluorouracil derivative S-1 for epirubicin, cyclophosphamide and paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 42-8
29. Oiso N, Kawada A: Melanocytic nevi in nevus depigmentosus in a region of the body exposed to sunlight. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 491-2
30. Oiso N, Kawada A: Review of allergic and photoallergic contact dermatitis from an ingredient in a medicament vehicle consisting of a compress, poultice, plaster and tape. *J Allergy*, 2011; 169432
31. Matsuda M, Oiso N, Yano Y, Kawada A: Dermoscopy for tick bite: reconfirmation of the usefulness for the initial diagnosis. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 94-7
32. Oiso N, Amatsu A, Kawada A: Hyperpigmented spots within and partly around a hypopigmented macule. *Int J Dermatol* 2011; 50: 795-7
33. Oiso N, Kawada A: The dermoscopic features in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 439-40
34. Oiso N, Kawada A: Dermoscopy of pyogenic granuloma on the lip: the differing appearances of vascular structures with and without pressure. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 441
35. Kawada A, Sasaya H, Hirao A, Wada T, Oiso N, Ishihara K: Skin typing, sun exposure, and sunscreen use in a population of Japanese females using an online interview. *香粧会誌*, 2011; 35: 89-92
36. Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DAD, Oiso N, Kawada A, Yoneda K, Akiyama M, Shimizu H: Consequences of two different amino acid substitutions at the same codon in KRT14 indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 1869-76
37. Higuchi K, Oiso N, Yoshida M, Kawada A: Preoperative assessment using magnetic resonance imaging for subungual exostosis beneath the proximal region of the nail plate. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 155-7
38. Oiso N, Tatsumi Y, Rai S, Matsumura I, Kawada A: Superimposed linear graft-versus-host disease and secondary cutaneous involvement of anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 636-8

39. Oiso N, Kawada A: The diagnostic usefulness of dermoscopy for nevus depigmentosus. *Eur J Dermatol*, 2011 ; 21 : 639-40
40. Oiso N, Kawada A: The dermoscopic features in infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*, 2011 ; 28 : 591-3
41. Yoshida M, Oiso N, Kimura M, Itoh T, Kawada A: Skin ulcer mimicking pyoderma gangrenosum in a patient with incontinentia pigmenti. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 1019-21
42. Arase A, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*, 2011 ; 58 : 147-9
43. Oiso N, Kurokawa I, Tsuruta D, Narita T, Chikugo T, Tsubura A, Kimura M, Baran R, Kawada A: The histopathological feature of the nail isthmus in an ectopic nail. *Am J Dermatopatho* (in press)
44. Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, Suzuki T, Kawada A: Dermoscopic features in a case of dyschromosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 91-3
45. Kawara S, Oiso N, Kawada A: Disseminated superficial actinic prokeratosis in a patient with a long-term narrow-band UVB for psoriasis. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 585-7
46. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, Katayama I: Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol*, 2011 ; 166(2) : 164-70
47. Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T: Case of epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads. *J Dermatol*, 2012 ; 39(1) : 84-7
48. Hayashi M, Yamada M, Hiroshima Y, Suzuki T: A case of multiple myeloma presenting as a subcutaneous nodule on the abdomen. *J Dermatol* (in press)
49. Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y: Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient. *Br J Dermatol* (in press)
50. Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T: Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 173-8
51. Hayashi M, Suzuki T: A case of subcutaneous lobular capillary hemangioma. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 1003-6
52. Yamada M, Hayashi M, Sakai K, Hozumi Y, Abe Y, Kawaguchi M, Ihn H, Suzuki T: Oculocutaneous Albinism Type 3: a Japanese Girl With Novel Mutations in TYRP1 gene. *J Dermatol Sci*, 2011 ; 64 : 217-22
53. Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, omiya Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol*, 2011 ; 38 : 1-3
54. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I: An Evaluation of the Clinical Safety and Efficacy of a Newly Developed 308 nm Excimer Lamp for Vitiligo Vulgaris. *J Dermatol* (in press)
55. Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I: Seven cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: Suggestive New spectrum of autoimmune vitiligo. *Eur J Dermatol* (in press)
56. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012 ; 25(2) : 219-30
57. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011 ; 108(16) : 6597-602
58. Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, Miyachi Y, Morita K, Utani A: Dyschromosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy. *Eur J Dermatol*, 2011 ; 21 : 649-50
59. Yamamoto Y, Tanioka M, Hayashino Y, Mishina H, Kato M, Fukuhara S, Utani A, Miyachi Y: Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2011 ; 64(5) : e69-70
60. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A,

- Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol*, 2012; 148(1): 138-99
61. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*, 2011; 165(4): 912-6
62. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of Erdheim-Chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3(2): 107-12
63. 阿部名美子, 倉繁祐太, 三橋善比古, 坪井良治: 東京医科大学病院皮膚科における1年間の新規白斑患者の統計. *皮膚病診療*, 2011; 33: 857-62
64. 大磯直毅, 成田智彦, 鶴田大輔, 川田 暁: 爪峡部領域の爪甲形成異常—腹側翼状爪—. *皮膚病診療*, 2011; 33: 229-232
65. 和田珠恵, 吉田益喜, 吉永英司, 大磯直毅, 川原繁, 川田 暁: 肛門管癌の皮膚転移の1例. *皮膚の科学*, 2011; 10: 63-6
66. 東森倫子, 吉田益喜, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁: 全身性エリテマトーデス患者にみられた皮膚クリプトコッカス症の1例. *皮膚の科学*, 2011; 10: 159-63
67. 金田眞理: 結節性硬化症の治療の現状と課題. *皮膚病診療*, 2011; 33(2): 183-91
68. 加藤真弓, 谷岡未樹, 宮地良樹: 京都大学病院皮膚科におけるメイクアップケア外来の取り組み—3年間のまとめ—. *皮膚の科学*, 2011; 10: 164-9
69. 種村 篤, 高橋 彩, 上木裕理子, 山中隆嗣, 室田浩之, 山口裕史, 片山一朗: 尋常性白斑に対する活性化型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性化型ビタミン 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—. *皮膚の科学*, 2011; 10(6): 485-93
70. 錦織千佳子: 色素性乾皮症と紫外線発癌. *Visual Dermatology*, 2011; 10(5): 452-5
71. 舩岡恵律子, 辻本昌理子, 錦織千佳子: 蜂窩織炎を契機に異型ポルフィリン症の症状増悪を呈した1例. *Visual Dermatology*, 2011; 10(5): 478-9
72. 小野竜輔, 正木太郎, 竹内聖二, 上出良一, 錦織千佳子: スプライス異常の複合ヘテロ接合型変異による色素性乾皮症バリエーション型の1例. *Visual Dermatology*, 2011; 10(5): 484-5
73. 田中えり子, 尾藤利憲, 舩岡恵律子, 小野竜輔, 清水秀樹, 山田陽三, 岡 昌宏, 錦織千佳子, 池村志麻乃: ヒドロクロロチアジドによると考えられた光線過敏型薬疹の6例. *皮膚の科学*, 2011; 10(2): 133-40
74. 福永 淳, 錦織千佳子, 伊藤 圭, 清水 宏, 佐々木りか子, 加藤真弓, 宮地良樹, 竹内聡, 田代あかり, 古江増隆: 光線過敏症などに対するサンスクリーン剤の有用性評価. *西日本皮膚科*, 2011; 73(3): 271-7
75. 竹内聖二, 中野 創, 錦織千佳子: 骨髄性プロトポルフィリン症の6例: 1例の遺伝子解析症例を含む. *皮膚の科学*, 2011; 10(3): 220-3
2. 学会発表
1. Abe Y, Hozumi Y, Tamia G, Suzuki T: Association of the melanogenesis genes with Japanese skin color variation. 第36回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2011.12.9-11
2. Oiso N, Fukai K, Narita T, Kabashima K, A. Kawada, Suzuki T: Epidemiologic evaluation for non-segmental vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients. 第36回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2011.12.9-11
3. 中野敦子, 木村聡子, 岩藤美佳, 川上民裕, 相馬良直, 音羽孝則, 中野信行, 柴垣有吾, 木村健二郎: 灰緑色の腹水を伴った塩酸ミノサイクリンによる色素沈着の1例. 第839回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2011.11.19
4. 北場 俊, 室田浩之, 花房崇明, 小豆澤宏明, 片山一朗: 抗 IL-6 受容体抗体はブレオマイシン (BLM) 誘導性強皮症モデルマウスの症状を改善する. 第61回日本アレルギー学術秋季学術大会, 東京, 2011.11.10-12
5. 阿部理一郎, 齋藤奈央, 藤田靖幸, 吉岡直也, 保科大地, 前 博克, 林 宏明, 藤本 亘, 梶原一亨, 尹 浩信, 小豆澤宏明, 片山一朗, 清水宏: グラニューライシン迅速測定キットを用いた重症薬疹早期診断の検討. 第61回日本アレルギー学術秋季学術大会, 東京, 2011.11.10-12
6. 鈴木民夫, 山田真枝子, 穂積 豊, 境 恵祐, 尹浩信: 眼皮膚白皮症3型: 新規遺伝子変異を伴った日本人第1例目の報告. 第56回日本人類遺伝学会, 千葉, 2011.11.9-12
7. Fukai K, Sunohara M, Ozawa T: Harada T, Ishii M: Dye laser photodynamic therapy for Bowen's disease

- in a patient with epidermodysplasia verruciformis. 61th The meeting of the American Society of Human Genetics, 2011.10.11-15, Montreal, Canada
8. 田中 文, 早石祥子, 横見明典, 種村 篤, 谷守, 片山一朗, 増澤幹男, 中嶋安彬: 自然消退した原発不明転移性血管肉腫の一例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 沖縄, 2011.10.8-9
 9. 清原英司, 横見明典, 種村 篤, 片山一朗, 緒方篤: 関節リウマチへのトリシズマブ (抗 IL-6 抗体) 投与により頻回な皮膚潰瘍, 血疱, 紫斑を生じ Paradoxical Neutrophilic dermatosis と考えた一例. 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 沖縄, 2011.10.8-9
 10. 谷岡未樹: 白斑の治療とメイクアップ. 第29回日本美容皮膚科学会, 下関, 2011.9.10-11
 11. Oiso N, Fukai K, Narita T, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients and their families. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-22
 12. Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y: Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type; a case report on the analysis of genotype-phenotype correlation. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 13. Moltó E, Fernández A, Phillips C, Torres, O. Maronas M, Arveiler B, Morice-Picard F, Taïeb A, Aquaron R, Schiaffino V, Hayashi M, Suzuki T, Martínez M, Trujillo M. J, Ayuso C, Carracedo Á, Montoliu L: Albinchip: a universal genetic diagnosis for all known mutations associated to albinism. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 14. Suzuki T: What's new in albinism among Japanese 2011. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 15. Abe Y, Hozumi Y, Tamia G, Suzuki T: Association of the melanogenesis genes with Japanese skin color. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 16. 片山一朗: 日本における白斑治療の最新情報. 中国西域皮膚科学術集会, ウルムチ, 中国, 2011.8.26
 17. 大畑千佳, 片山一朗: 外陰部の癬痕. 第27回日本皮膚病理組織学会, 東京, 2011.7.23
 18. 中野真由子, 矢島智子, 糸井沙織, 壽 順久, 種村 篤, 片山一朗: 尋常性白斑を合併したアトピー性皮膚炎の臨床的特徴および免疫組織化学染色による検討. 第104回近畿皮膚科集談会, 大阪, 2011.7.10
 19. 金山美恵, 深井和吉, 石井正光: Circumscribed palmoplantar hyperkeratosis の一例. 第104回近畿皮膚科集談会, 大阪, 2011.7.10
 20. 春原真理, 小澤俊幸, 原田輝一, 深井和吉, 石井正光: 疣贅状表皮発育異常症患者の Bowen 病に対してダイレーザーを用いてフォトダイミックスセラピーを行った症例. 第27回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 東京, 2011.6.3-4
 21. 室田浩之, 北場 俊, 片山一朗, 嶋良 仁, 桑原祐介, 田中敏郎, 岸本忠三: 治療抵抗性の全身性強皮症に対するトシリズマブ (アクテムラ) の使用経験. 第100回日本皮膚科学会静岡地方会, 浜松, 2011.6.19
 22. Suzuki T, Hayashi M: Hereditary hypo-pigmentary disorders. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011.5.24-29
 23. Katayama I, Nieuweboer L, Krobotova Y, Gauthier Y: Definition of Koebner phenomenon. Agenda of Vitiligo Global Issues Consensus Conference Preparantion Meeting during WCD Seoul, Seoul, Korea, 2011.3.24
 24. 谷岡未樹: 京都大学皮膚科白斑外来の取り組み. 第74回日本皮膚科学会東京支部大会, 東京, 2011.2.10-11
- 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
なし

II. 分担研究報告

尋常性白斑における表皮角化細胞の役割

研究分担者 佐野 栄 紀

高知大学医学部皮膚科教授

研究協力者 高田 智 也

高知大学医学部皮膚科助教

研究要旨

表皮角化細胞はメラノサイトの生存や機能保持に関わる重要な因子（melanogenic mediators）を産生するため、表皮角化細胞の変調が尋常性白斑の病態形成に関与する可能性がある。我々は紫外線照射による表皮角化細胞からの melanogenic mediators の産生の違いを、健常人、白斑患者の脱色素部（白斑部）および白斑患者の健常部の皮膚を用いて検討した。その結果、尋常性白斑の患者の表皮角化細胞は健常人と比べ、紫外線照射による ET-1 の発現が低下しており、また白斑患者の病変部は非病変部に比べて ET-1 の発現が少ない傾向にあった。色素脱失の原因の一因には表皮角化細胞からの melanogenic mediators の産生不全が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

尋常性白斑の病態形成と治癒過程における表皮角化細胞の役割を解析する。

B. 研究背景

尋常性白斑における色素脱失の原因はメラノサイトの機能不全であり、病変部ではメラノサイトが消失しているとされるが、細胞が消失に至るプロセスは未だ明らかではない。以前よりメラノサイトに対する自己免疫応答が細胞消失の主たる原因と考えられてきたが、近年では表皮角化細胞から産生されるエンドセリン-1 (ET-1)、幹細胞因子 (SCF)、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) などメラノサイトの生存や機能維持に不可欠な melanogenic mediators の産生不全の関与も推測されている。我々は白斑の病態形成と治癒過程において表皮角化細胞が関与すると想定し実験を行った。

C. 研究方法

1) 尋常性白斑の患者から病変部（白斑部）と非病変部の皮膚を採取し、健常人からの正常皮膚も採取。それぞれの組織から表皮を分離し、表皮角化細胞の単培養を行った。紫外線照射後に ET-1、SCF、bFGF の発現を qRT-PCR で解析し、各細胞間での差を比較検討した。

2) 紫外線照射1週間後の尋常性白斑の患者から、

病変部—非病変部をかけて皮膚を採取。病変部と非病変部での melanogenic mediators の産生の違いを免疫染色にて検討した。

3) 白斑部への 1 mm ミニグラフト施行時に植皮片の片側は採皮前にエキシマランプによる照射を行い、事前照射を行わなかった他側と術後の色素再生の差を比較検討した。

【倫理面への配慮】

本研究は高知大学医学部附属病院倫理審査委員会の許可を得て行っている。

(承認番号21-91：エキシマランプ照射による尋常性白斑に対する 1 mm ミニグラフト術後の再色素脱失予防に関する研究)

(承認番号23-46：尋常性白斑の発症と治療における表皮細胞の働き)

D. 研究結果

紫外線照射による表皮角化細胞からの ET-1 の発現は健常人に比べ白斑患者では有意に低下しており、また白斑患者の病変部は非病変部に比べて ET-1 の発現が少ない傾向にあった。紫外線照射1週間後の白斑患者の表皮角化細胞では病変部、非病変部ともに ET-1 の発現は陽性であったが、病変部は非病変部に比べて ET-1 の発現が弱い傾向にあった。

ミニグラフトでの臨床試験では、採皮前に光線照射を行った方が照射しなかった群に比べ早期に色素再生が見られる傾向があった。

E. 考 察

尋常性白斑の患者の表皮角化細胞は健常人と比べ、紫外線照射による ET-1 の発現が低下しており、色素脱失の原因の一因には表皮角化細胞からの melanogenic mediators の産生不全が関与する可能性が示唆される。ミニグラフトなどの白斑に対する植皮術は単にメラノサイトの移植を目的とするのではなく、melanogenic mediators の供給源である表皮角化細胞を移植するという意味でも有用であると考えられ、さらに

採皮前に光線治療などで melanogenic mediators の産生を亢進させることで、より効果的に色素再生を引き起こすことが可能であると考えられた。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし

結節性硬化症の白斑

研究分担者 金 田 眞 理

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講師

研究要旨

結節性硬化症（TSC）は原因蛋白ハマルチン，チュベリンの異常の結果その下流の mTOR の活性化がおこり，全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で，全身の腫瘍以外に，精神発達遅滞，てんかん，自閉症などの神経症状や白斑を特徴とする。TSC の腫瘍性病変の発生メカニズムに関しては，最近よく解析が進んできており，精神神経症状についても mTOR と症状の関係が報告されつつある。しかしながら，白斑のメカニズムに関しては不明のままである。我々は mTOR 阻害剤のラパマイシンを用いた TSC 患者の顔面の血管線維腫の治療中に本症の白斑も血管線維腫と同様にラパマイシンで軽快治癒することを確認した。そこでまず TSC の白斑について解析を試みた。

A. 研究目的

TSC は mTOR の活性化の結果，全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で，精神発達遅滞，てんかん，自閉症などの神経症状と全身の腫瘍および白斑を特徴とする。TSC の腫瘍性病変の発生メカニズムに関しては，最近よく解析が進んできており，ラパマイシン等の mTOR 阻害剤により，本症の腫瘍の発生や増殖が抑制されることも確認されている。さらに，てんかんや自閉症などの精神神経症状についても mTOR との関係が報告されつつある。しかしながら，本症の白斑に関しては殆どわかっていない。本症の白斑に関する報告は，1975年の Jimbowらの2報告のみで，その報告で，TSC の白斑においては，メラノサイトの数は正常で，メラノゾームの発達が悪いと報告されている。今回我々は，TSC の白斑の機序を解明することを目的として，まず TSC 患者11人の白斑部について，組織学的に検討しその特徴を調べた。

B. 研究方法

日本皮膚科学会の TSC の診断基で TSC と確定診断できた種々の臨床症状の TSC 患者の白斑部を生検し，HMB45，MelanA で染色し，光学顕微鏡的にメラノサイトの有無を観察すると同時に，電子顕微鏡的にも検討した。

1) TSC 患者白斑部の光学顕微鏡を用いた組織学的検討

TSC 患者白斑部，を HMB45，MelanA で染色しメラノサイトの有無を検討した。対象としては尋常性白

斑を用いた。さらに TSC 患者ないの対象として，TS 患者の白斑部に隣接した正常部および腫瘍性病変部（血管線維腫，前額局面）を用いた。

2) TSC 患者白斑部の電子顕微鏡を用いた組織学的検討

TSC 患者白斑部と，対象として尋常性白斑の白斑部についてメラノサイト，メラニン顆粒，ケラチノサイトにおけるメラニン顆粒の状態について観察した。

[倫理面への配慮]

検査に使用した患者組織は，診断目的で生検した皮膚組織を利用した。皮膚生検に当たっては被験者に対して，研究の目的と意義，利益と不利益，個人情報の保護，研究に同意しない場合でも被験者が治療上の不利益を被らないこと，医療者側の守秘義務，同意が得られた後でもいつでも撤回が可能であること等を含む項目について，あらかじめ十分に説明し，原則的に直接本人から（未成年者など動意能力のないものについては代理人から）同意書による承諾を得た。さらに，検体は研究の期間中，本学皮膚科にて保存し，被験者よりの破棄の要請があれば破棄することにした。検体は個人名が特定できないようにするため，連結可能匿名化を行った。

C. 研究結果

1) TSC 患者白斑部の光学顕微鏡を用いた組織学的検討

TSC 患者，尋常性白斑患者の白斑部から正常部にかけて，MelanA，HMB45 で染色した。TSC では白斑部，隣接正常部いずれにおいても melanA の染色は

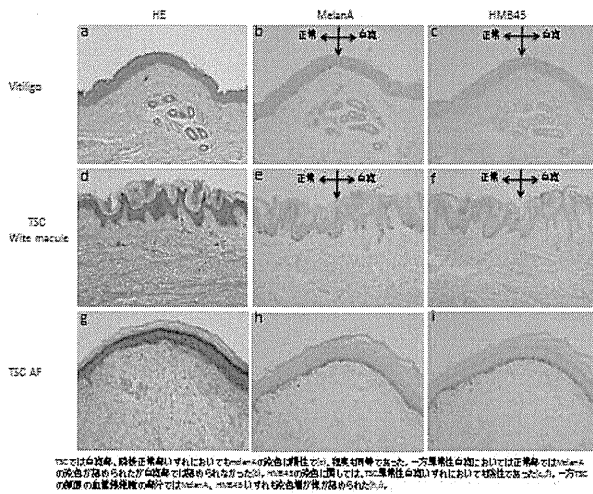


図 1

陽性で、程度も同等であった。一方尋常性白斑においては正常部では MelanA の染色が認められたが白斑部では認められなかった。HMB45 の染色に関しては、TSC 尋常性白斑いずれにおいても陰性であった。一方 TSC の顔面の血管線維腫の部分では MelanA, HMB45 いずれも染色増が像が認められた (図 1)。以上より尋常性白斑ではメラノサイトそのものが消失している可能性が示唆された。一方 TSC の白斑部では、白斑部正常部いずれにおいても成熟したメラノサイトの存在が確認できた。さらに TSC 患者の顔面の血管線維腫の部分では、幼若、成熟いずれのメラノサイトも増加している可能性あるいはメラニン産生が亢進している可能性が示唆された。

2) TSC 患者白斑部の電子顕微鏡を用いた組織学的検討

尋常性白斑の白斑部ではメラノサイトが消失していた。それに対して、TSC の白斑部ではメラノサイトは正常部と同等に認められた。しかしながらメラノサイト内のメラノソームの量については、同一患者のサンプルにおいても、殆ど認められないものから正常と同等に認められるものまで種々の状態のものが混在し

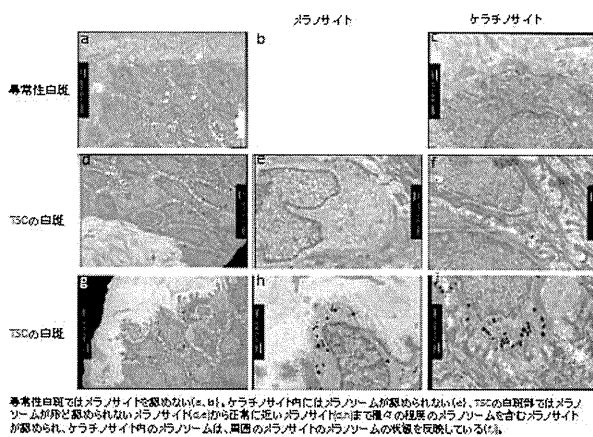


図 2

ていた。ただしメラノゾームそのものは大部分がIV期のものであり一部にIII期のものが認められた。ケラチノサイト内のメラノソームに関しては、メラノソームの産生の悪いメラノサイトの周辺のケラチノサイト内でもメラノソームの量が少なく、正常に近いメラノサイトの周りのケラチノサイトでは、正常のメラノゾームの存在が確認できた (図 2)。

D. 考 察

以上の結果より、メラノサイトそのものが消失している尋常性白斑と違い、TSC の白斑部ではメラノサイトは存在するがメラノサイト内のメラノソームの形成異常が認められることが確認できた。この結果は1075年の Jinbow らの結果を裏付ける結果であったさらに、TSC の白斑部では、同一患者の同一白斑部においても、殆どメラノソームが認められないものから正常のものまで種々の程度のメラノソームの形成異常を示すメラノサイトの混在が認められた。しかも、これは今回検討した11例の TSC 患者すべてに共通して認められた。

E. 結 論

TSC の白斑部ではメラノサイトは正常に認められるが、メラノサイト内のメラノソームの産生に異常があり、しかも同一病変内にメラノソームの産生がまったくないものから正常に近いものまで種々の程度のメラノソームの形成異常を呈するメラノサイトが混在することが認められた。今後これらの異常を引き起こす病態に関して調べていく必要がある。

F. 参考文献

1. Jimbow K, Fitzpatrick TB, Szabo G et al. : Congenital circumscribed hypomelanosis: a characterization based on electron microscopic study of tuberous sclerosis, nevus depigmentosus, and piebaldism. *J Invest Dermatol*, 1975 ; 64 : 50-62

G. 研究発表 (平成23年度)

1. 論文発表
 1. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* (in press)
 2. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with

TSC of different disease severity. *Br J Dermatol*, 2011; 165(4): 912-6

3. Arase A, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*, 2011; 58: 147-9
 4. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3(2): 107-12, *J Dermatol Sci*, 2011; 64(2): 147-9
 5. Kono M, Akiyama, M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol*, 2011 38: 1-3
 6. 金田眞理: 結節性硬化症の治療の現状と課題. 皮膚病診療, 2011; 183-191
2. 学会発表
1. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Kiyohara E, Tanemura A, Nakamura A, Matsumoto S., Katayama I: Topical

rapamycin therapy is effective for hypomelanotic macules arising in tuberous sclerosis complex. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.21

2. 金田眞理: GL3 は治療効果の指標になりうるか?. 第7回日本ファブリー病フォーラム, 東京, 2011.7.10
3. 金田眞理: 皮膚科の遺伝病—シグナル伝達病としての皮膚疾患—. 大阪皮膚科症例検討会, 2011.6.30
4. 金田眞理, 田中まり, 片山一朗: 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン外用療法. 日本皮膚科学会愛媛地方会第53回学術大会, 愛媛, 2011.3.19

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 出願中

1. 特許出願中
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし