

が大きいことが明らかになった。尋常性白斑は痒みや痛みなどの症状を伴わない疾患であり、それゆえ労働生産性に対する影響は少ないものの、外見上の問題による精神的なストレスから日常生活が障害されていると考えられる。カモフラージュメイクが患者の QOL を向上させるとの報告があるが³⁾、今回の調査結果もそれを支持する結果といえる。尋常性白斑患者の診察においては、カモフラージュメイクを積極的に勧め、患者の精神的ストレスの軽減を目指すことが望ましいと考えられる。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 引用文献

1. Murota H, Kitaba S, Tani M, et al.: Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergology Int*, 2010; 59(4): 345-54
2. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF: Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45(6): 960
3. Tanioka M, Miyachi Y: Camouflage for vitiligo. *Dermatol Ther*, 2009; 22(1): 90-3

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

研究分担者 種 村 篤
大阪大学医学部皮膚科助教

研究要旨

昨年度の研究報告として、我々は尋常性白斑皮膚に有意に Th17 細胞が浸潤していることを見出し、Th17 細胞に関連したサイトカインが色素細胞の機能を抑制的に制御することを報告した。今回、Th17 細胞だけでなく表皮・真皮樹状細胞に注目しその浸潤パターンをヒト白斑皮膚を用いて検討した。さらに、樹状細胞の形態変化を共焦点レーザー顕微鏡および電子顕微鏡を用いて詳細に観察した。

A. 研究目的

尋常性白斑は境界明瞭な脱色素斑を特徴とする後天性色素脱失症である。病因については自己免疫説をはじめ、様々な説が提唱されている。自己免疫説の根拠として、尋常性白斑患者における末梢血中 HLA-DR+CLA+CD8+ 細胞や抗メラノサイト抗体の存在、初期あるいは進行期の白斑辺縁部ではおもに細胞障害性 CD8+ 細胞の浸潤などが言われているが、実際に色素細胞を攻撃している根拠は完全ではない。そこで我々は、多種多様な免疫応答に関与する炎症細胞群の白斑局所における浸潤を観察し、白斑形成への関与を探る手がかりとしたい。

B. 研究方法・結果

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。Th17 細胞関連の代表疾患として知られる尋常性乾癬皮膚との比較も同時に行った。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。

C. 研究結果

- 1) CD8 陽性細胞は明らかに白斑部および境界部に多く浸潤していた。
- 2) Th17 細胞は病変部で最も多く、境界部でも健常部より多く浸潤していた。

3) Foxp3 陽性細胞はいずれも差がみられなかった。

4) 表皮ランゲルハンス細胞は健常部に比較し白斑部および境界部で多くみられた。

5) CD11c 陽性樹状細胞は境界部に多くみられた。

6) 白斑部でみられた表皮ランゲルハンス細胞の樹状突起数が増加し、かつ伸長していた。

D. 考 察

白斑皮膚に於いて細胞障害性 T 細胞に加え、CD4 陽性・IL-17A 陽性 Th17 細胞の浸潤が白斑部および境界部により多く浸潤していることを見出した。さらに、これらの白斑では表皮樹状細胞の活性化が生じており、白斑表皮細胞など皮膚構成細胞に自然免疫を活性化させる機構が存在することが示唆される。

今後の研究として、これらの活性化を惹起する病原体やサイトカイン環境を網羅的に検証することで、色素細胞特異的抗原に対する細胞性免疫とは異なる自己免疫性・自己応答性白斑の病態解明を行いたい。

E. 結 論

白斑皮膚における免疫担当細胞の浸潤パターンを解明し、表皮樹状細胞の形態変化を詳細に観察する事で、新しい局所免疫応答を示唆することが出来た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)
2. 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* (in press)
 3. 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)
 4. 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—. *皮膚の科学*, 2011; 10 (6): 485-93
2. 学会発表
1. Itoi S, Tanemura A, et al.: The clinical safety and efficacy of 308 nm excimer light phototherapy for vitiligo patients. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 2. Kotobuki Y, Tanemura A, et al.: Dysregulation of melanocyte function and survival induced by Th17-related cytokines and their involvement in the pathogenesis for vitiligo vulgaris. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 3. Itoi S, Tanemura A, et al.: Descriptive assessment on dynamic change of dendritic cells distribution both in epidermis and dermis of the lesional skin in generalized vitiligo vulgaris. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 4. 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
 5. Tanemura A, et al.: Possible link of STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. 22nd World Congress of Dermatology Seoul, Korea, 2011.5.24-29
 6. Kotobuki Y, Tanemura A, et al.: Proinflammatory cytokines regulate MITF-related molecules expression and melanin production in vitro-possible pathogenesis of vitiligo. 22nd World Congress of Dermatology Seoul, Korea, 2011.5.24-29
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文タイトル	発表誌名	巻号	頁	出版年
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	39(2)	176-8	2012
Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A	Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism	Dermatol Res Pract	Article ID 518090	7 pages	2011
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	21(3)	446-7	2011
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	60(4)	505-8	2011
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		
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	60(2)	205-20	2011
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	6(9)	e25039	2011
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-acetylglucosaminyltransferase V transgenic mouse skin promotes wound healing	J Biol Chem	286(32)	28303-11	2011
Kawakami T, Hashimoto T	Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo	Dermatol Res Pract	In press		
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	63(1)	66-9	2011
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		
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	21 (1)	70-2	2012
Kunisada M, Yogianti 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	179(6)	3056-65	2011
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	91(5)	711-18	2011
Masuoka E, Bito T, Shimizu H, Nishigori C	Dysfunction of melanocytes in photoleukoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide	Photodermatol Photoimmunol Photomed	27(6)	328-30	2011

Nagai H, Sakaguchi M, Ikeda T, <u>Nishigori C</u>	Grayish brown macules on axillae, lower abdomen and groins	Arch Dermatol	147(9)	1097-102	2011
<u>Oiso N</u> , Kimura M, Kawada A	A dermoscopic figure of polymorphous atypical vessels with color gradation : a quiz	Acta Derm Venereol	91(6)	373-8	2011
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Freckling promoted by topical tacalcitol in a Japanese boy with left eyelid vitiligo	Pediatr Dermatol	in press		
Sasaya H, Kawada A, Wada T, Hirao A, <u>Oiso N</u>	Clinical effectiveness of intense pulsed light therapy for solar lentigines of the hands	Dermatol Ther	in press		
<u>Oiso N</u> , Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A	Erythema dyschromicum perstans in a Japanese pediatric patient	Pediatr Dermatol	in press		
Wada T, Kawada A, Hirao A, Sasaya H, <u>Oiso N</u>	Efficacy and safety of low-energy double-pass 1450-nm diode laser for the treatment of acne scars	Photomed Laser Surg	in press		
<u>Oiso N</u> , Kawada A	A house cat scratching-induced linear vitiligo as Köbner phenomena	J Dermatol	in press		
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Renbök phenomenon in a patient with alopecia areata universalis and psoriasis	J Dermatol	in press		
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Unusual exophytic inclusion warts as a cutaneous horn on the dorsum of the hand	Eur J Dermatol	22(1)	153-4	2012
Nakano S, <u>Oiso N</u> , Kawada A	Coexisting pustular and ulcerative pyoderma gangrenosum.	Eur J Dermatol	in press		
Kawada A, Wada T, <u>Oiso N</u>	Clinical effectiveness of levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions	J Dermatol	39(1)	94-6	2012
<u>Oiso N</u> , Kimura M, Kawara S, Kawada A	Clinical, dermoscopic and histopathologic features in a case of infantile hemangioma without proliferation	Pediatr Dermatol	28	66-8	2011
Hirao A, <u>Oiso N</u> , 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	3	42-8	2011
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Melanocytic nevi in nevus depigmentosus in a region of the body exposed to sunlight	J Eur Acad Dermatol Venereol	25	491-2	2011
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Review of allergic and photoallergic contact dermatitis from an ingredient in a medication vehicle consisting of a compress, poultice, plaster and tape	J Allergy	2011 : 169432		2011
Matsuda M, <u>Oiso N</u> , Yano Y, Kawada A	Dermoscopy for tick bite : reconfirmation of the usefulness for the initial diagnosis	Case Rep Dermatol	3	94-7	2011
<u>Oiso N</u> , Amatsu A, Kawada A	Hyperpigmented spots within and partly around a hypopigmented macule	Int J Dermatol	50	795-7	2011
<u>Oiso N</u> , Kawada A	The dermoscopic features in disseminated superficial actinic porokeratosis	Eur J Dermatol	21	439-40	2011
<u>Oiso N</u> , Kawada A	Dermoscopy of pyogenic granuloma on the lip : the differing appearances of vascular structures with and without pressure	Eur J Dermatol	21	441	2011
Kawada A, Sasaya H, Hirao A, Wada T, <u>Oiso N</u> , Ishihara K	Skin typing, sun exposure, and sunscreen use in a population of Japanese females using an online interview	香粧会誌	35	89-92	2011
Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DAD, <u>Oiso N</u> , 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	131	1869-76	2011
Higuchi K, <u>Oiso N</u> , Yoshida M, Kawada A	Preoperative assessment using magnetic resonance imaging for subungual exostosis beneath the proximal region of the nail plate	Case Rep Dermatol	3	155-7	2011

<u>Oiso N, Tatsumi Y, Rai S, Matsumura I, Kawada A</u>	Superimposed linear graft-versus-host disease and secondary cutaneous involvement of anaplastic large cell lymphoma	Eur J Dermatol	21(4)	636-8	2011
<u>Oiso N, Kawada A</u>	The diagnostic usefulness of dermoscopy for nevus depigmentosus	Eur J Dermatol	21(4)	639-40	2011
<u>Oiso N, Kawada A</u>	The dermoscopic features in infantile hemangioma	Pediatr Dermatol	28(5)	591-3	2011
<u>Yoshida M, Oiso N, Kimura M, Itoh T, Kawada A</u>	Skin ulcer mimicking pyoderma gangrenosum in a patient with incontinentia pigmenti	J Dermatol	38(10)	1019-21	2011
<u>Arase A, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I</u>	Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain	J Dermatol Sci	58	147-9	2011
<u>Oiso N, Kurokawa I, Tsuruta D, Narita T, Chikugo T, Tsubura A, Kimura M, Baran R, Kawada A</u>	The histopathological feature of the nail isthmus in an ectopic nail	Am J Dermatopathol	33(8)	841-4	2011
<u>Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, Suzuki T, Kawada A</u>	Dermoscopic features in a case of dyschromatosis symmetrica hereditaria	J Dermatol	38	91-3	2011
<u>Kawara S, Oiso N, Kawada A</u>	Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient with a long-term narrow-band UVB for psoriasis	J Dermatol	38	585-7	2011
<u>Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, Katayama I</u>	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	166(2)	164-70	2011
<u>Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T</u>	Case of epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads	J Dermatol	39(1)	84-7	2012
<u>Hayashi M, Yamada M, Hiroshima Y, Suzuki T</u>	A case of multiple myeloma presenting as a subcutaneous nodule on the abdomen	J Dermatol	In press		
<u>Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y</u>	Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient	Br J Dermatol	in press		
<u>Hayashi M, Kawaguchi M, Hozumi Y, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T</u>	Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa of elderly onset	J Dermatol	38	173-8	2011
<u>Hayashi M, Suzuki T</u>	A case of subcutaneous lobular capillary hemangioma.	J Dermatol	38	1003-6	2011
<u>Yamada M, Hayashi M, Sakai K, Hozumi Y, Abe Y, Kawaguchi M, Ihn H, Suzuki T</u>	Oculocutaneous Albinism Type 3: a Japanese Girl With Novel Mutations in TYRP1 gene	J Dermatol Sci	64	217-22	2011
<u>Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y</u>	Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria	J Dermatol	38	1-3	2011
<u>Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, Miyachi Y, Morita K, Utani A</u>	Dyschromatosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy	Eur J Dermatol	21	649-50	2011
<u>Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Imuro E, Katayama I</u>	Evaluation of the Clinical Safety and Efficacy of a Newly Developed 308 nm Excimer Lamp for Vitiligo Vulgaris	J Dermatol	In press		
<u>Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Ito S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I</u>	Seven cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: suggestive new spectrum of autoimmune vitiligo	Eur J Dermatol	In press		

Kotobuki Y, <u>Tanemura A</u> , Yang L, Itoi S, <u>Wataya-Kaneda M</u> , 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	25(2)	219-30	2012
Namiki T, <u>Tanemura A</u> , Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, <u>Katayama I</u> , 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	108(16)	6597-602	2011
Yamamoto Y, <u>Tanioka M</u> , 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	64(5)	e69-70	2011
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, <u>Katayama I</u>	A novel application of topical rapamycin-formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex	Arch Dermatol	148(1)	138-99	2012
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, <u>Katayama I</u>	A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilotstudy of nine Japanese patients with TSC of different disease severity	Br J Dermatol	165(4)	912-16	2011
Murakami Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, <u>Katayama I</u>	Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis	Case Rep Dermatol	3(2)	107-12	2011
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	33	857-62	2011
大磯直毅, 成田智彦, 鶴田大輔, 川田 暁	爪峽部領域の爪甲形成異常—腹側翼状爪—	皮膚病診療	33	229-32	2011
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	10	63-6	2011
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	10	159-63	2011
金田眞理	結節性硬化症の治療の現状と課題	皮膚病診療	33(2)	183-91	2011
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	10	164-9	2011
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—	皮膚の科学	10(6)	485-93	2011
錦織千佳子	色素性乾皮症と紫外線発癌	Visual Dermatology	10(5)	452-5	2011
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	10(5)	478-9	2011
小野竜輔, 正木太朗, 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	10(5)	484-5	2011
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	10(2)	133-40	2011

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	73(3)	271-7	2011
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	10(3)	220-3	2011

書 籍

著 者 名	タ イ ト ル	編 集 者 名	書 籍 名	出 版 社	出 版 地	頁	出 版 年
Tomita Y, Kono M, Suzuki T	Dyschromatosis symmetrica hereditaria	Edited by HC Eun, SC Kim, and WS Lee	Asian Skin and Skin Diseases.	Medrang Inc.	Seoul	pp. 161-5	2011
Suzuki T, Tomita Y	Oculocutaneous albinism in Asians	Edited by HC Eun, SC Kim, and WS Lee	Asian Skin and Skin Diseases	Medrang Inc	Seoul	pp. 175-80	2011
Suzuki T, Hayashi M	Oculocutaneous albinism type 4	Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al.	Gene Reviews at Gene Tests	University of Washington	Seattle	Medical Genetics Information Resource [database online]	2011
Oiso N, Kawada A	Melanin : biosynthesis, functions and health effects.	Ma X-P, Sun X-X	Skin Anatomy and Physiology Research Developments.	Nova Science Publishers Inc	New York	in press	2011
Oiso N, Kawada A	The stage of melanogenesis in amelanotic melanoma	Mandi Murph	Melanoma in the Clinic-Diagnosis, management and Complications of Malignancy	InTech	Rijeka	pp. 277-86	2011
Oiso N, Kawada A.	Dermoscopy in the diagnosis of tick-bite lesions and the involved ticks	Harris EL, Davies NE	Insect Habitats : Characteristics, Diversity and Management	Nova Science Publishers Inc.	New York	in press	2011
大磯直毅	正中菱形舌炎	鈴木啓之, 神崎 保	皮膚科診療, カラーアトラス大系 7	講談社	東京	pp. 160	2011

IV. 班会議プログラム・議事録・抄録集

「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」研究班

平成23年度第1回班会議

日時：平成23年6月11日（土）15～18時

場所：大阪国際会議場 801会議室

出席者：片山一朗、鈴木 民夫、佐野 栄紀、
錦織千佳子、深井 和吉、大磯 直毅、
川上 民裕、上野真紀子、高田 智也、
金田 眞理、種村 篤（敬称略、順不同）

欠席者：三橋善比古、阿部名美子

議事録（文責；片山一朗）

1. 班長よりの報告（配布資料 パワーポイント）

① 今年度の班研究、個人研究に関して説明があった。

特に今年度が研究班の最終年度であり、現在作成中の診療ガイドラインの作成の進捗状況と今後の普及法に関して説明があった。

1) 現在日本皮膚科学会の学術委員会から皮膚科学会ガイドラインとしての作成は承認を受けており、日本皮膚科学会雑誌への投稿のためのパブリックコメントを待っている状況である。パブリックコメントによる意見を参考にして修正版を投稿する予定であるとの説明があり、了承された。

2) 今後本ガイドラインの普及のために、日本色素細胞学会内に

白斑の診療ガイドライン作成部会（仮称）を設置し、改訂作業などを行うことの可否を錦織班員より日本色素細胞学会理事会に答申して頂く旨、お願いし、了承された。

3) 次年度の厚生労働省への班研究は遺伝性の色素異常症に特化して鈴木班員より申請して頂きたい旨の説明があり、了承された。

② ガイドラインの改訂点に関して説明

1) 光線療法の年齢は15歳以上としているが、14歳以下の症例に関しては施行医師の裁量に委ねる旨の説明があり、了承された。（欧米では7歳以下の小児への施行は限界があると記載）

2) タクロリムス、活性型ビタミン D3 は保険未収載であるが、世界的に使用されており、医師の裁量で施行する。光線療法との併用に関しては世界のガイドラインの動向を見据え取り入れていく。

3) 脱色法や皮膚移植法も今後必要に応じ、新たな治療法を取り入れていく。

③ 2011年5月23日、ソウルでの世界皮膚科学会期間中に World Vitiligo Day の会議が開催され、現在の白斑の分類、病因、治療に関する Consensus Meeting があった。世界各国からの研究者による活発な討論があり本年9月にボルドーで開催される世界色素細胞学会の会期中に第2回目の会議が開催されることが決まった。（配布資料）

2. ミニグラフトの班研究（添付資料は後日佐野班員より提供）

高知大学の佐野栄紀班員より3mmパンチによるミニグラフトの有用性の報告があり、特に施行前後でナローバンドの照射を行うことで良好な色素の再生の見られることが報告された。本法は全層皮膚移植として保険請求可能であり、本年度中に実施可能施設で施行し、本年度の班研究とすることが承認された。

平成23年度第2回班会議

日時：平成23年12月17日（土）12～15時

場所：ホテル新大阪東口ステーションビル7階
東口研修ルーム701号室

出席者：片山一朗、鈴木民夫、佐野栄紀、
錦織千佳子、深井和吉、大磯直毅、
川上民裕、宗次太吉、上野真紀子、
高田智也、阿部名美子、京谷樹子、
金田眞理、種村 篤（敬称略、順不同）

欠席者：三橋善比古、谷岡 未樹（敬称略、順不同）
議事録

1. 班長よりの報告

2. 今年度の班研究、個人研究に関して説明があった。

1) 尋常性白斑における表皮角化細胞の役割・高知大学方式白斑ミニグラフト

高田 智也、佐野 栄紀（高知大）

2) 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

（神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野）

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 (山形大学皮膚科)

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—遺伝性対側性色素異常症の遺伝子解析と治療—

川上 民裕, 京谷 樹子, 土井里沙子

(聖マリアンナ医大)

5) 変異が同定できなかつた「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 (大阪市立大学)

6) 尋常性白斑・脱色素性母斑および稀な色素異常症の病態解析

大磯 直毅

(近畿大学医学部皮膚科学教室)

7) 尋常性白斑患者の労働生産性

上野真紀子, 宗次 太吉, 横関 博雄

(東京医科歯科大学皮膚科)

谷岡 未樹 (京都大学皮膚科)

8) 当院で長期間観察した白斑症例の解析

阿部名美子, 藤井のり子, 岸田 功典,

坪井 良治, 三橋善比古

(東京医科大学皮膚科)

9) 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—

種村 篤 (大阪大学皮膚科)

10) 結節性硬化症の白斑

金田 眞理 (大阪大学皮膚科)

3. まとめ

白斑研究班は今年度で終了のため、今後は各施設での研究を続けることで班会議を終了した。

白斑・白皮症の診断基準及び治療指針の確立研究班 第2回班会議 個人研究発表抄録集

1. 班長挨拶 片山 一朗
2. 研究発表（一人5分，発表3分，討論2分）
 - 尋常性白斑における表皮角化細胞の役割 3
高知大学方式白斑ミニグラフト 4
高田 智也，佐野 栄紀（高知大）
 - 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 5
鈴木 民夫（山形大学皮膚科）
 - 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—遺伝性対側性
色素異常症の遺伝子解析と治療— 7
川上 民裕，京谷 樹子，土井里沙子
（聖マリアンナ医大）
 - 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 10
深井 和吉（大阪市立大学）
 - 副作用の軽減をめざす NB-UVB 光線治療法の試み 11
錦織千佳子
（神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野）
 - 尋常性白斑・脱色素性母斑および稀な色素異常症の
病態解析 12
大磯 直毅
（近畿大学医学部皮膚科学教室）
 - 結節性硬化症の白斑 13
金田 眞理（大阪大学皮膚科）
 - 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 14
種村 篤（大阪大学皮膚科）
 - 尋常性白斑患者の労働生産性 15
上野真紀子，宗次 太吉，横関 博雄
（東京医科歯科大学皮膚科）
谷岡 未樹（京都大学皮膚科）
 - 当院で長期間観察した白斑症例の解析 16
阿部名美子，藤井のり子，岸田 功典，
坪井 良治，三橋善比古
（東京医科大学皮膚科）

尋常性白斑における表皮角化細胞の役割

高田 智也，佐野 栄紀（高知大）

研究主旨

実験概要：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。

実験の背景：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。我々はこれらの
melanogenic mediators の産生が健常人と白斑患者の表
皮角化細胞でどのように異なるか，また白斑患者の病
変部と非病変部においてどのように異なるかを検討し
た。

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。

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。

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。

高知大学方式白斑ミニグラフト (文責: 佐野 栄紀)

ミニグラフトの適応: 外用療法や光線治療では改善の傾向がない尋常性白斑の患者

手術希望部位の白斑に拡大傾向がない患者 (他部位に拡大傾向があっても希望あれば施術)

当科では臨床試験として実施しており、患者負担は再診料のみです。また臨床試験の同意書にのみ署名をいただき、ミニグラフト用の手術同意書はとっていません。

手技: ミニグラフトは約 3~5 mm 間隔で行う。採皮部は植皮部 (白斑) 周囲の健常部と色調がマッチする部位を選択。(おもに前腕内側か腹部から採皮) 採皮部は皮膚ペンかマジックでマーキングしておく。

採皮は A. 施術直前に 70% MED でエキシマランプ照射を行った皮膚

B. 術前処置なしの皮膚

より、それぞれ半数ずつ行う。

(植皮部は A, B それぞれの術後の色素の拡大を比較できるように、1つの白斑に半分ずつ植皮するかあるいは可能な限り近傍の 2ヶ所の白斑にそれぞれ植皮する。)

採皮部と植皮部に 1%キシロカインEで局所麻酔。

1 mm の生検トレパンで採皮部、植皮部ともに真皮全層-皮下の深さで採皮。採皮部皮膚は生食ガーゼの上で、皮下組織と可能な限りの真皮をトリミングする。

植皮部にあけた孔にトリミングしたグラフトを挿入、少し陥没する程度に押し込む (敷石状形状の予防)

植皮部、採皮部ともに創傷被覆材あるいはデルマエイドなどで固定、その上をフィルムドレッシングで密封する。

1週間後に植皮の状態を確認する。術前に採皮部に皮膚ペンなどで印をつけていないと、生着したか脱落したかの判断が難しい。同日より、術前に行っていた治療法 (当大学ではおもにエキシマランプ照射) を植皮部にも再開する。

治療効果判定: 術後は毎週受診させ、光線治療 (当科の場合エキシマランプ) を行っています。その際、植皮部をデジタルカメラで撮影し、2~3週間毎にグラフト片から生じた色素斑の長径を計測し定量化しています。

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 (山形大学皮膚科)

① 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%), HPS1型13例 (15%), HPS4型1例 (1%), 不明例41例 (48%) の結果であった。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。

② OCA3 症例の遺伝子診断: 症例は1歳女児。生下時より頭髪が金色、褐色の眉毛と虹彩、両親に比べ白色の皮膚を呈した。他の症状としては、眼振はなく、わずかに日焼けによる色素沈着も認め、OCA としては軽症であった。OCA3 の原因遺伝子である *TYRP1* に c.88T>C, p.C30R と c.1100delG, p.367fsX384 の変異を認めた。これらはいずれも新規遺伝子変異であった。後者のフレームシフトを伴う変異については明らかに病的変異であるが、前者のミスセンス変異についてはメラニン合成機能消失について明らかでなかったため、OCA3 型モデルマウスより樹立した培養メラノサイトを使用して *in vitro* でメラニン合成活性の消失を確認した。日本人で初めての報告である。

③ 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 健常日本人における皮膚色決定に関わる遺伝子について明らかになっていない。これまでに、眼皮膚白皮症の原因遺伝子と *MC1R* 遺伝子で正常人での variant が報告されているが、皮膚色との関連は分かっていない。そこで皮膚のメラニン量測定する機器を用いて計測し、その値と関連のあるメラニン合成関連遺伝子の variant を検索した。その結果、いくつかの遺伝子多型において高度に有意な関係を認めた。この結果は、客観的な指標を用いて遺伝的要因との相関を評価した初めての報告である。

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—遺伝性対側性色素異常症の遺伝子解析と治療—

川上 民裕, 京谷 樹子, 土井里沙子
(聖マリアンナ医科大学皮膚科)

1. 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

背景

マウス皮膚色素細胞（メラノサイト）は、胎生9日頃、神経管から発生し、皮膚に向かい遊走、胎生12日頃に表皮に到達する。色素細胞で産生されるメラニン合成にかかわるチロシナーゼ関連蛋白質1（Tyrosinase related protein-1; Tyrp1）が、発生分化の段階でどのように色素細胞と関連しているかは、未だ不明な点が多い。紫外線の照射により、角化細胞（ケラチノサイト）はエンドセリンを産生し、エンドセリンは皮膚表皮内の色素細胞を刺激し、色素細胞で産生されるメラニンの生成が増加する。活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射の併用による治療は、皮膚表皮内の色素細胞が機能しない尋常性白斑に臨床的に効果がある、とされているが、その機序がはっきりしない。

目的

マウス皮膚色素細胞の分化において、Tyrp1 と活性型ビタミン D3 がどう関与しているのかを検討する。

方法

C57BL/6 妊娠マウスより胎生9.5日目の胎仔を摘出し、その胴体より神経管を分離し、プレートに外植・培養する系（マウス神経冠初代培養系）は、より *in vivo* により近い実験系である。マウス神経冠細胞から皮膚色素細胞が発生し、神経管から皮膚に向かい遊走、表皮に到達する期間で生じるさまざまな現象を検証することに適している。転写因子 MITF（Microphthalmia-associated Transcription Factor）は、発生初期の色素細胞の生存維持に大きな役割をしている。そこで、MITF の影響を除外する目的で、MITF を突然変異させた *Mitf^{mi-ew}* マウスを用いた。

マウス神経冠初代培養系は、*in vivo* により近い系であるので、やや安定性に欠ける。そこで、より安定して実験を行うため、この系から NCCmelb4M5 細胞（未熟色素細胞株）、NCCmelb4 細胞（色素前駆細胞株）、NCCmelan5 細胞（成熟色素細胞株）を樹立した。そして、この3系列の細胞株に siRNA（small interfering RNA）による導入を行った。3細胞に Tyrp1 の RNA 干渉をかけ、遺伝子レベルで Tyrp1 発現を抑制してみた。また、アポトーシスの関与をみるため、Bax, Fas, Bcl-2 の細胞内 RNA 発現を、real-time PCR にて評価した。一方、活性型ビタミン D3（1, 25-Dihydroxyvitamin D3 ; 1, 25(OH)₂D₃）やエンドセリン-3 を添加・培養し、変化を検討した。

結果

Mitf^{mi-ew} マウスでのマウス神経冠初代培養系に、TPA とコレラトキシンを加え分化の刺激をすると、多くの Tyrp1 陽性細胞が出現してきた。

NCCmelb4M5 細胞は、Tyrp1 の RNA 干渉によっ

て、細胞死を起こしてしまう。そこで、NCCmelb4M5 細胞、Tyrp1 の siRNA 導入後に Bax と Fas の発現を調べてみると、mRNA 量が増加し、アポトーシスの関与が推測できた。一方、NCCmelb4M5 細胞より分化段階が上の NCCmelb4 細胞と NCCmelan5 細胞は、Tyrp1 の RNA 干渉を行っても、正常に増殖し細胞死はない。

NCCmelb4 細胞は、活性型ビタミン D3 を添加培養で、エンドセリン B レセプター発現が増加した。さらに、NCCmelb4 細胞に活性型ビタミン D3 とエンドセリン B レセプターのリガンドであるエンドセリン-3 を一緒に添加培養すると、MITF の mRNA 発現が、活性型ビタミン D3 のみの培養と比較して、有意に増加していた。

考察

マウス神経管から皮膚色素細胞が発生する時期のモデルである NCCmelb4M5 細胞では、Tyrp1 の存在が大きく、RNA 干渉による抑制でアポトーシスを起こし細胞死に至る。さらに、Tyrp1 は、MITF 非存在下であっても、未分化色素細胞内で十分に発現しうる。MITF は、Tyrp1 やチロシナーゼの転写因子でありかつ色素細胞の生存維持に重要な因子である。ここから、Tyrp1 は、MITF と関連のない系でも、重要な因子として何らかの作用を行っている可能性が高い。

NCCmelb4 細胞は、神経管から皮膚に向かい遊走し、表皮に到達する時期の未分化な時期のモデルである。この分化過程時期に、活性型ビタミン D3 が影響を及ぼすことが明白となった。さらに、ここにエンドセリンが絡むと、メラニン合成が促進されることが推測できた。

結論

Tyrp1 は、発生初期のマウス皮膚色素細胞の生存に大きく影響している。どう関与しているのか、が今後の検討課題である。

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。

2. 遺伝性対側性色素異常症の遺伝子解析と治療

背景

遺伝性対側性色素異常症の原因遺伝子は、2本鎖 RNA 特異的 adenosine deaminase 遺伝子（ADAR1）と同定された。尋常性白斑に治療として、外科的手技とエキシマランプ照射を併用したミニグラフト術が試験中。

目的

遺伝性対側性色素異常症の遺伝子診断を行い、外科的手技とエキシマランプ照射を併用したミニグラフト術を施行して治療を試みる。

方法

血液を材料として ADAR1 遺伝子のシークエンス検査を行う。ミニグラフト術の評価判定に、Vitiligo Area Scoring Index (VASI) score を使用した進行度判定を用いる。また、植皮部の皮膚標本におけるさまざまな因子の発現を検討し、ミニグラフト術治療効果との関連を探る。

結果

48歳、男性は、手背と足背の点状の色素斑と脱色素斑が混在し、遺伝性対側性色素異常症に特徴的臨床像であった。ADAR1 遺伝子のシークエンス検査にて、c.3203G>T, p.G1068V の変異をもつことが確認された。

今後、ミニグラフト術を施行し、治療前、治療3ヶ月後、6ヶ月後に VASI score を測定し、進行度判定に照らし効果の評価を行う。

考察

尋常性白斑とは異なる遺伝子レベルでの異常をもつ色素細胞が、ミニグラフト術で変化をするのか、は興味深い。保存した植皮部皮膚標本を吟味し、治療との関連性を検討していきたい。

結論

遺伝性対側性色素異常症と、外科的手技とエキシマランプ照射を併用したミニグラフト術の組み合わせ、判定に使用する VASI score と進行度判定は新しい試みであり、今後、発展させていきたい。

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 (大阪市立大学)

まだら症の原因遺伝子としては、KIT と SLUG が知られている。またマウスでは SCF でもまだら症の phenotype を示すことが知られている。これまで40症例ほどの変異解析により10症例については、以上の遺伝子に変異を同定することができなかった。これまでの解析では、それぞれの遺伝子のエクソンとその隣接するイントロンについてのダイレクトシークエンスと、それぞれの遺伝子の mRNA に相当する cDNA をプローブとするサザンプロットによって行ってきた。これら変異を同定できなかった症例については3つの可能性が考えられる。①エクソンからかなり離れたプロモーターやイントロン部位でのサブレッサーやエンハンサー部位の変異。これは変異がほんとうに病的意義をもっているかの検証が難しい。②KIT, SLUG, SCF 遺伝子の比較的小さな deletion であり、サザン

プロットで検出できなかった可能性。③KIT, SLUG, SCF 遺伝子以外のメラノサイト分化発達に関わる遺伝子コピー数異常。②, ③の遺伝子変異検出方法としては、最近新しく導入されているアレイ CGH 法が有効であると考えられた。10症例のうちアレイ CGH 法に耐えられる DNA の quality をもっていたのは7例であり、この7例についてアレイ CGH 法により全ゲノムのコピー数を100万のプローブについて検討した。7症例のうち4例に 17q21.31~q21.32 にコピー数の増加を認めた。この部位に一致する遺伝子は存在せず、またマイクロ RNA の一つである miR10a は 17q21.31~q21.32 の部位に存在するものの、このマイクロ RNA そのもののコピー数の増加はみられなかった。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。

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

(神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野)

昨年の本班会議において、神戸大学に通院中の尋常性白斑患者59名の治療方法とその有効性を検討した。それらの結果ならびに文献的考察からステロイド外用とナローバンド UVB による治療で高い有効性が示されている。一方、ナローバンド UVB は発癌性の問題から、照射回数が制限されており、また幼少児への使用も推奨されていない。しかし、尋常性白斑は大きく QOL を損なう疾患で、しかも、ナローバンド UVB 以外に確実に有効な治療がない症例においては、ナローバンド UVB の副作用を軽減して長期にわたり使える方法が望まれる。

そこで紫外線療法の最大の副作用である皮膚癌の発生を軽減しつつ有効性を維持する方法を動物モデルで試みた。尋常性白斑は自己免疫疾患の側面がある事から、紫外線治療の有効性の指標として、紫外線による免疫抑制反応を接触過敏反応の系でみた。一方、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を用いた。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ので、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いてから、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。

その結果、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つ

たが、72時間後の DNA 損傷は減少していた。そのことから、複製期には既に DNA 損傷が亡くなっており、突然変異の発生、ひいては、発癌も抑制されることが予想される。この方法により、副作用を軽減しつつ、白斑の治療効果も期待出来るのではないかと考え、今後詳細にそのメカニズムと最適なタイミングを検討する予定である。

尋常性白斑・脱色素性母斑および稀な色素異常症の病態解析

大磯 直毅

(近畿大学医学部皮膚科学教室)

色素異常症は先天性・後天性、色素脱失型・色素沈着型、非症候性・症候性の組み合わせで大別できる。欧米人では汎発型尋常性白斑は家族内集積性が高く、家族歴・既往歴とも自己免疫疾患の罹患率が高いことが明らかとなった。色素の発現制御に関与する遺伝子はマウスモデルの検討から800以上存在し、稀なヒトの遺伝性色素異常症がさらに存在しうることを示唆した。日本人は欧米人よりも肌色が濃く、アフリカ人よりも淡いことから稀な色素異常症が発現しやすい特徴を有する。以上の観点から尋常性白斑、脱色素性母斑、および稀な色素異常症の臨床的な病態解析を実施した。

尋常性白斑については、日本人汎発型尋常性白斑患者は欧米人と同様に家族内集積性が高く、家族歴・既往歴とも他の自己免疫疾患の罹患率が高いことを明らかにした。ケプネル現象が陽性になるためには、乾癬と同様に真皮内へ閾値以上の搔破による刺激が必要になることをダーモスコピーで示した。露光部の尋常性白斑に対するビタミン D₃ 製剤外用+日光暴露は尋常性白斑の改善に有用であるが、雀卵斑も誘導しうることを明らかにした。

脱色素性母斑は先天性不完全脱色素斑で、生涯にわたって変化しないとされてきた。病変内に多発性黒子が生じる症例や後天性色素性母斑が生じる症例を呈示し、疾患概念を修正すべきであると提唱した。尋常性白斑と脱色素性母斑の鑑別は臨床上重要である。ウッド灯が有用であるが、より簡便なダーモスコピーの有用性も示した⁸。

先天性色素異常症である伊藤白斑と linear and whorled nevoid hypermelanosis は染色体異常にともなうブラシュコ線に沿ったらせん状やしま状に分布する不完全脱色素斑と色素斑であり、染色体異常により発症する。これらの疾患を pigmentary mosaicism として包括するようになってきた。不完全脱色素斑と色素斑が併存する症例の病態を解析した⁹。第13染色体部分モノソミーにより生じる phylloid hypermelanosis とい

う稀なタイプの疾患概念を提唱し、この分野の第一人者である Happle 博士から賛同を得た。

まだら症は KIT 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性疾患で前頭部・額部・胸腹部・肘膝部に完全色素脱失を呈する。これまで浸透率は100%と考えられてきたが、日本人まだら症家系を用いて、浸透率は100%でないことを示した。頭髪が赤茶色を呈する重症まだら症において、MC1R 遺伝子が KIT 遺伝子の修飾遺伝子であること見出した。

後天性色素異常症である erythema dyschromicum perstans 小児例は成人例と臨床経過が異なり自然軽快しやすいが、その理由は不明であった。小児例では未熟なメラノソームの細胞間転送障害が主たる病因であることを明らかにした。

2009年以降、他にも色素に関連する先天性疾患、腫瘍性疾患、治療、総説なども報告した。

結節性硬化症の白斑

金田 眞理 (大阪大学皮膚科)

結節性硬化症 (TSC) は原因遺伝子 TSC1, TSC2 の不全の結果その下流の mTORC1 が活性化し、全身に過誤腫や白斑、てんかん、自閉症、精神発達遅滞などを引き起こす疾患である。mTOR の活性化とT腫瘍発生に関してはよく知られている。しかしながら、TSC の白斑の発生機序や mTOR の関与については不明である。我々は臨床的に mTORC1 の抑制剤のラパマイシンの投与により、TSC の顔面の血管線維腫と同時に、白斑も治癒することを確認した。そこでまず TSC の白斑の機序および mTOR の関与について調べるために、TSC 患者白斑部の組織について、光顕電顕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こと、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た。

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

種村 篤 (大阪大学医学部皮膚科助教)

尋常性白斑は境界明瞭な脱色素斑を特徴とする後天性色素脱失症である。病因については自己免疫説をはじめ、様々な説が提唱されている。自己免疫説の根拠として、尋常性白斑患者における末梢血中 HLA-DR + CLA + CD8 + 細胞や抗メラノサイト抗体の存在、初期あるいは進行期の白斑辺縁部ではおもに細胞障害性 CD8 + 細胞の浸潤などが言われているが、実際に色

素細胞を攻撃している根拠は完全ではない。そこで我々は、多種多様な免疫応答に關与する炎症細胞群の白斑局所における浸潤を觀察し、白斑形成への關与を探る手がかりとしたい。

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。Th17細胞關連の代表疾患として知られる尋常性乾癬皮膚との比較も同時に行った。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觀察した。

尋常性白斑患者の労働生産性

研究協力者：上野真紀子，宗次 太吉，横関 博雄
(東京医科歯科大学皮膚科)
谷岡 未樹 (京都大学皮膚科)

目的

尋常性白斑患者において、外見的な問題から QOL (quality of life : 生活の質) が障害されるほか、定期的な通院やカモフラージュメイクなどに時間を要し、社会活動が障害される可能性がある。尋常性白斑が患者の労働生産性に与える影響について明らかにする目的で、今回調査を行った。

対象と方法

東京医科歯科大学皮膚科および京都大学皮膚科を受診し、尋常性白斑と診断され通院中の患者を対象とした。Work Productivity and Activity Impairment-General Health (WPAI-GH) 日本語版を用いて、過去7日間においてどの程度仕事の時間と生産性が損なわれたかについてアンケートを行い、尋常性白斑患者における労働生産性の障害率を評価した。本研究は東京医科歯科大学および京都大学の倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

結果

合計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。

考察・結論

今回の調査により、尋常性白斑によって労働時間や労働生産性は障害されないが、日常生活には障害があることが明らかになった。尋常性白斑患者にとって、定期的な通院やカモフラージュメイクが必要になることがあるものの、それらは労働生産性にはほとんど影響しない。しかしながら、日常生活での活動に対しては、ほとんどの患者がある程度障害があると感じており、外見上の問題が患者の日常生活に及ぼす影響が大きいことが明らかになった。

当院で長期間觀察した白斑症例の解析

阿部名美子，藤井のり子，岸田 功典，
坪井 良治，三橋善比古
(東京医科大学皮膚科)

当科で平成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1301例について解析した。5年以上の長期觀察ができた症例は72例であった。年齢、合併症、家族歴、治療効果について検討した。病型は非分節型(A型)と分節型(B型)に分類した。A型60例(83%)、B型12例(17%)であった。全体で改善傾向を認めたのは33%であり、不変43%、増悪23%であった。病型に分けるとA型では、改善32%、不変42%、増悪26%で、B型では改善42%、不変50%、増悪8%であった。A型では、初発年齢が高齢になるにつれ、改善率が低下する傾向を認めた。しかし、B型ではそのような傾向は認めなかった。治療法では各種の外用療法、光線療法、ステロイド内服がおもに行われていた。最も多いのは外用療法で、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、改善傾向を認めた症例はその内それぞれ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。

V. 白斑・白皮症診療ガイドライン

白斑・白皮症診療ガイドライン

鈴木 民夫¹、金田 眞理²、種村 篤²、谷岡 未樹³、田中 智子⁴
深井 和吉⁵、大磯 直毅⁶、川上 民裕⁷、塚本 克彦⁸、山口 祐史⁹
佐野 栄紀¹⁰、三橋善比古¹¹、錦織千佳子¹²、森田 明理⁹、中川 秀巳¹³
溝口 昌子¹⁴、片山 一朗²

¹山形大学医学部皮膚科（白斑・白皮症診療ガイドライン策定委員長）

²大阪大学大学院医学系研究科皮膚科，³京都大学大学院医学系研究科皮膚科

⁴東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科，⁵大阪市大大学院医学研究科皮膚科

⁶近畿大学医学部皮膚科，⁷聖マリアンナ医大皮膚科，⁸山梨県立中央病院皮膚科

⁹名古屋市立大学大学院医学系研究科皮膚科，¹⁰高知大学医学部皮膚科

¹¹東京医科大学医学部皮膚科，¹²神戸大学大学院医学系研究科皮膚科

¹³東京慈恵会医大皮膚科，¹⁴東京都（聖マリアンナ医大皮膚科）

1. ガイドライン作成の背景

白斑・白皮症は広義の色素異常症に分類される。先天性、後天性の病態、疾患が知られ、完全ないし不完全色素脱失を呈する。一部の疾患で合併症や基礎疾患をとともなうことがあるが、多くは患者の自覚症状が乏しいこと、治療抵抗性であることより、積極的な治療や診療を受けていない患者が多く存在することが予測されてきた¹⁾。後天性の疾患のなかで尋常性白斑は白皮症の中で最も頻度が高いが、治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患であり、発症部位により患者のQOLを著しく低下させ、社会活動も障害する²⁾。特に皮膚色の濃い民族では古来いわれのない差別を受けてきたという歴史的な事実が残されている³⁾。日常診療においては経験的な治療法が選択されるが治療効果の科学的な検討は充分なされていない⁴⁾。先天性白皮症は生後早期より出現し、治療抵抗性であり、しばしば種々の合併奇形を伴うことより確定診断による全身的な合併症の早期発見、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。近年外用ステロイドやPUVA療法にかわり新たな外用療法中波長紫外線領域を利用した光線療法が急速に普及しつつあるが、使用方法や適応基準、治療法の優先順位、日本人の皮膚色を加味した治療アルゴリズムはなく、副作用の発生を軽減する使用方法や基礎研究の推進とともに白斑・白皮症の診断・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、

遺伝子診断による合併症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予想されており、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がリーダーシップをとって行うべき重要な課題である¹⁾。これらの観点から先天性、後天性白斑・白皮症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白皮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ようとする。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働省（難治性疾患克服研究事業）「白斑の診断基準および治療指針の確立」班（付表1）の班員、研究協力者および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2009年10月から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の白斑・白皮症の基本的、標準的治療の目安を示すものである。

3. 免責条項

本ガイドラインは報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約