

- 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, 東京 2010.6.4-5
82. 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
83. 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, 大阪 2010.5.22,
84. 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, 大阪 2010.4.16-18
85. 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, 大阪 2010.4.16-18
86. 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 大阪 2010.4.16-18,
87. 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. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪 2010.4.16-18
88. 大磯直毅, 黒川一郎, 鶴田大輔, 成田智彦, 川原繁, 川田暁：爪峡谷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, 大阪 2010.4.16-18
89. 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, 大阪 2010.4.16-18
90. 塚本克彦：白斑の治療法. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪 2010.4.16-18
91. 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 大阪 2010.4.16-18,
92. 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, 大阪 2010.4.16-18
93. 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, 大阪 2010.4.16-18
94. 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, 大阪 2010.4.16-18
95. 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 大阪 2010.4.16-18
96. 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, 2010.4.15-17
97. 大磯直毅：薬疹の診断と治療. 近畿臨床血栓性疾患研究会主催・第68回定期勉強会 大阪 2010.4.12
98. 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, 甲府 2010.4.
99. Kawada A, Hirao A, Oiso N, Kawara S, Wada : Follicular mucinosis associated with adult T-cell leukemia-lymphoma. American Academy Of Dermatology 68th Annual Meeting, Miami, Florida, USA 2010.3.5-9
100. Hirao A, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Pityriasis rubra pilaris with preceeding cytomegalovirus infection. American Academy of Dermatology. 68th Annual Meeting, Miami, Florida USA 2010.3.5-9
101. 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, Miami, Florida, USA 2010.3.5-9
102. 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 東京 2010.2.20-21
103. 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, 大阪 2010.2.13
104. 大磯直毅：色素異常症：最近の知見. 第 1 回京阪・南海皮膚懇話会, 大阪 2010.1.16
105. 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, 大阪 2010.1.7
106. 紺野隆之, 阿部優子, 川口雅一, Katrien Storm, Winnie Courtens, 富田 靖, 鈴木民夫：Oculocutaneous Albinism Type IV: A Boy of Moroccan Descent with a Novel Mutation in SLC45A2 第22回色素細胞学会 福岡 2009.12.

- 5-6
107. 河 陽子, 川上民裕, ほか:メラノサイトの生存に果たす新規 Tyrp1 遺伝子, 第22回日本色素細胞学会年次学術大会 福岡 2009.12.5-6
108. 紺野隆之, 阿部優子, 川口雅一, 富田 靖, 鈴木民夫: Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes 第34回日本研究皮膚科学会 福岡 2009.12.4-5
109. 河野道浩, 鈴木民夫, 富田 靖: Knockdown of ADAR1 gene expression in cultured melanocytes by siRNA 第34回日本研究皮膚科学会 福岡 2009.12.4-5
110. 大磯直毅, 鈴木民夫, 深井和吉, 本川智紀, 阿部優子, 横山浩二, 穂積 豊, 川田 暁: Milder piebald family with a dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of the KIT gene: is there a second modifier gene? 第34回日本研究皮膚科学会 福岡 2009.12.4-5
111. Oiso N, et al. (7人中1番目): The 34th annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology. Fukuoka, Japan. 2009.12.4-6,
112. Oiso N, et al. (7人中1番目): The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting. Honolulu, USA 2009.10. 20-24
113. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の血管線維腫に対する CO2 治療 第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 京都 2009.10.10
114. 大霜智子, 深井和吉 ほか: Waardenburg syndrome type4 に神経症状を伴った PCWH の一例 第60回日本皮膚科学会中部支部総会 京都 2009.10.10
115. 谷岡未樹 他: メイクアップケア外来は尋常性白斑患者の QOL を改善する 第60回日本皮膚科学会中部支部大会 京都 2009.10.10
116. 龍野一樹, 奏 まき, 吉田康秀, 穂積 豊, 阿部優, 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群の1例 第73回東部支部学術大会, 甲府 2009.9.26-27
117. 鈴木民夫: やさしい分子遺伝学入門～美白遺伝子など～ 日本皮膚科学会青森地方会第347回例会, 八戸 2009.9.6
118. Murata I, Hozumi Y, Yasumoto S, Kubo T, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, Suzuki T: Four novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists Sapporo, Japan 2009,7,10-12
119. Suzuki T: What's new in albinism. The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists Sapporo, Japan 2009,7,10-12
120. 鈴木民夫: 遺伝性色素異常症の最近の話題第33回日本小児皮膚科学会学術大会, 千葉 2009.7.4-5
121. 金田眞理: 結節性硬化症のガイドライン 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009.4.24-26
122. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の肺病変 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
123. 村上有香子, 金田眞理, 小豆澤宏明, 中田幸子, 片山一朗: Erdheim-Chester 病の一例 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
124. 塚本克彦: 白斑の治療, 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
125. 鈴木民夫: 色素異常症の病因と生活指導 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
126. 大磯直毅, 岸田功典, 深井和吉, 本川智紀, 細見尚子, 鈴木民夫, 三橋善比古, 坪井良治, 川田 暁: 新規 KIT 遺伝子変異と MC1R 遺伝子多型により赤茶色頭髪を生じた日本人まだら症 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26
127. 小川知子, 馬淵智生, 梅澤慶紀, 松山 孝, 小澤 明, 近藤泰輔, 河野道浩, 富田 靖, 鈴木民夫: 遺伝子解析から眼皮膚白皮症4型と考えられた1例 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4.24-26

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. 平成21年度 白斑の診断基準及び治療方針の確立

白斑の診断基準及び治療指針の確立

研究代表者 片 山 一 朗

大阪大学医学部皮膚科教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) 白斑の疫学調査及び診断と治療のガイドラインの作製。

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

2) 角化細胞転写因子を用いた白斑の新しい治療法の開発。

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

阻害薬などの臨床応用についても検討する。

3) 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

4) 遺伝性疾患の白斑部における遺伝子異常や機能異常の解析

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

C. 研究結果

白斑の疫学調査、診断治療のガイドラインの作成

1) 白斑の疫学調査（片山一朗，鈴木民夫）

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

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

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

白斑の治療効果の検討

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

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

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

今年度は各班員，研究協力者の所属施設にて検討を開始した。

白斑の新しい治療法の開発

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

尋常性白斑は，メラノサイトを標的とする皮膚自己免疫性疾患と考えられる。そこで尋常性白斑の角化細胞において活性化を示すいくつかの転写因子について検討を試みた。その結果，調べ得た18例の白斑部皮膚のケラチノサイトにおいて，その約半数に健常部より強いSTAT3の活性化をみとめた。さらに同様の症例ではIL-17A/CD4陽性17型ヘルパーT細胞が真皮上層中心に浸潤していた。さらに尋常性白斑に対し本転写因子の阻害薬などの臨床応用についても検討する予定である。

2) 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究（山口裕史）

表皮真皮相互作用が部位特異的に重要であることは既に報告してきた。今回病変部及び正常部由来の表皮細胞及び真皮線維芽細胞を培養した。3-5代継代培養した後にRNAを抽出し，cDNAマイクロアレイを施行した。アレイの結果より候補遺伝子を絞り込んだ。表皮に関して著しい発現の差をGPNMBに関して見出すことができた。このGPNMB標識抗体を作成し，病変部と正常部との発現量の差を免疫組織染色及びウエスタンブロット法を用いて蛋白レベルで比較検討した。GPNMBの抗原認識部位の差により興味深い結果を得ることができた。（1）表皮基底層に白斑部と正常部とで同様に染まる抗体を認めた。（2）マルピギー層に染まり白斑部で発現量の減少を認める抗体があった。（3）真皮にも染まり，メラノサイト及びランゲルハンス細胞と思われる表皮にも染まる抗体があり，その発現は表皮の白斑部で減弱していた。更にラ

ンゲルハンス細胞は有棘層でなく基底層に白斑部では確認された。

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

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

また (1) *pigmentary mosaicism* 症例は、過去に報告された症例と同じ染色体の相互転座を有していた。

(2) 赤茶色頭髪を伴うまだら症症例は、*KIT* 遺伝子変異と *MC1R* 遺伝子機能欠損型多型を保有することが判明した。(3) ダーモスコピーで、脱色素性母斑内に後天性色素性母斑が生じた症例を明らかにした。

4) 難治性白斑患者に対するカモフラージュメイクの効用の検討 (谷岡末樹)

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

対照群は、メイク指導を受けなかった尋常性白斑患者とした。

カモフラージュメイクを行っている患者は DLQI 総スコアが 5.90 から 4.48 に改善した。一方、非受講群では、DLQI 総スコアが 3.18 から 4.36 に変化した。

両群における変化は有意差をもっていた ($p < 0.005$)。

5) 尋常性白斑患者における労働生産性 (田中智子)

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

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

D. 考 察

白斑は、本邦においては現時点では適切な診断基準、治療指針がなく、確定診断がつかずに放置されている患者や有効な治療が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存

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

E. 結 論

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (平成21年度)

1. 論文発表

1. Oiso N, et al. (4人中1番目) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 359-361.
2. Oiso N, et al. (9人中1番目) *Brit J Dermatol* 2009; 161: 468-9.
3. Oiso N, et al. (3人中1番目) *Clin Exp Dermatol* 2009;
4. Tanioka M, Miyachi Y : Camouflage for vitiligo (Review Article) *Dermatol ther* 22(1): 90-93, 2009.
5. Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. : Narrow band ultraviolet B therapy for inflammatory vitiligo with raised borders associated with Sjogren syndrome. *Clin Exp Dermatol* 34(3): 418-20, 2009.
6. Tanioka M, Yamamoto Y, Kato M, Takahashi K, Miyachi Y. : Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: a report from Vitiligo Clinic in Kyoto University Hospital. *Dermato-Endocrinology* 1(1): 43-5, 2009.
7. 谷岡末樹, 小児の白斑をみたら, 小児の皮膚トラブル Q&A (診断と治療社), p304-306, 2009.
8. 谷岡末樹, 脱色素性母斑, 小児の皮膚トラブル

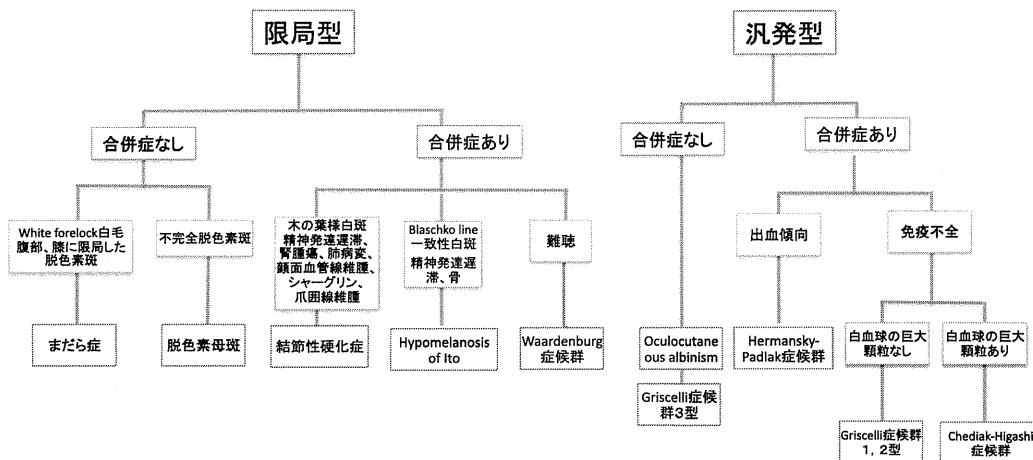
- Q&A（診断と治療社），p251-252, 2009.
9. 谷岡未樹, リハビリメイクはこんなにも気持ちを軽くする。Visual Dermatol 8; 840-841, 2009 34: e311-e312.
 10. M. Wataya-Kaneda and I. Katayama : Dissociate expression of TSC-1 product hamartin in a skin and pulmonary lesion of a tuberous sclerosis complex Hum Pathol 2009 40,430-434
 11. Gunadi, Kenji Miura, Mika Ohta, Aki Sugano, Myeong Jin Lee, Yumi sato, Mari Wataya-Kaneda, Ichiro Katayama Chikako Nishigori, Masafumi Matuo, Yutaka Takaoka, hisahide Nishio : Two Novel mutation in EDI Gene in Japanese Families With X-Linked Hypohidrotic Ectodermal dysplasia Pediatric research 2009,65 453-457
 12. Yukako Murakami, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Akira Myoui, Yoshiharu sakata, Ichiro Katayama : Case of schwannomatosis The Journal of Dermatology 2009, 36 508-511
 13. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I : Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. Allergy. 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
 14. 種村篤, 黒田聡, 金田眞理, 中島 清一, 西田俊朗 : 悪性末梢神経鞘腫—神経線維腫症 1 型に伴った例—, 皮膚病診療 : 31(3) ; 313~316, 2009
 15. 金田眞理, 片山一朗 : ファブリー病に対する酵素補充療法, 皮膚病診療 : 31(3) ; 357~364, 2009
 16. 室田浩之, 北場 俊, 谷 守, 金田眞理, 梅垣知子, 片山一朗 : かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討, Progress in Medicine 29.7.2009
 17. 金田眞理 : 結節性硬化症の分子病態と新しい治療法, 医学のあゆみ vol.230 (11) ; 981-986, 2009.
 18. 金田眞理 : 結節性硬化症のガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 119(13) ; 2550-2553, 2009
 19. Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Kondo T, Tomita Y, and Suzuki T : Functional analysis of OCA4 mutant sequences using *under white* mouse melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 22 : 235-237 (2009)
 20. Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Storm K, Biervliet M, Courtens W, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T : Oculocutaneous albinism type 4 : a boy of Moroccan descent with a novel mutation. *Am J Med Genet A* 149A : 1773-1776 (2009)
 21. Murata I, Hozumi Y, Kawaguchi M, Katagiri Y, Yasumoto S, Kubo Y, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T : Four Novel Mutations of the ADARI Gene in Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. *J Dermatol Sci* 53 : 76-77 (2009)
 22. Yoshizawa J, Hozumi Y, Katagiri Y, Kawaguchi M, Shimanuki M, and Suzuki T : Mucinous eccrine nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 : 348-349 (2009)
 23. Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JM, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, and Shimizu H : ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 129 : 2306-2309 (2009)
 24. Oiso N, Kishida K, Fukai K, Motokawa T, Hosomi N, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, and Kawada A : A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the KIT gene and a homozygous variant p.I120T in the MC1R gene. *Br J Dermatol* 161 : 468-469 (2009)
 25. Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T : Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol* (in press)
 26. Umekoji A, Fukai K et al. : Rapid detection of B.henselae heat Shock protein by nested PCR from Swollen lymph node of a patient with Cat scratch disease. *J Dermatol* 36 : 548-50, 2009
 27. 塚本克彦, 色素異常症 2) 白斑, 皮膚臨床 51 : 1503-1509, 2009
2. 学会発表
 1. Oiso N, et al. (7人 中1番 目) The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting. October 20-24 2009, Honolulu, Hawaii, USA.
 2. Oiso N, et al. (7人 中1番 目) The 34th annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology. December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan.
 3. 谷岡未樹 他, メイクアップケア外来は尋常性白斑患者の QOL を改善する。第60回日本皮膚科学会中部支部大会
 4. 金田眞理 : 結節性硬化症のガイドライン, 第108回日本皮膚科学会総会, 福岡, 2009.4
 5. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗 : 結節性硬化症の肺病変, 第108回日本皮膚科学会総会 福岡 2009.4
 6. 村上有香子, 金田眞理, 小豆澤宏明, 中田幸子, 片山一朗 : Erdheim-Chester 病の一例, 第108回日

本皮膚科学会総会，福岡，2009.4

7. 田中まり，金田眞理，片山一朗：結節性硬化症の血管線維腫に対するCO2治療，第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会，2009.10
 8. 金田眞理：結節性硬化症のガイドライン 日経ラジオ社マルホ皮膚科セミナー，2009.11
 9. 金田眞理：皮膚科の遺伝病，皮膚科勤務医会 2009.11
 10. Tamio Suzuki : What's new in albinism (Symposium), The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009, 7, 10-12
 11. Ichidai Murata, Yutaka Hozumi, Shinichiro Yasumoto, Toshiaki Kubo, Wataru Fujimoto, Tatsuya Horikawa, Taisuke Kondo, Michihiro Kono, Yasushi Tomita, Tamio Suzuki : Four novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12
 12. 鈴木民夫：色素異常症の病因と生活指導（教育講演），第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
 13. 大磯直毅，岸田功典，深井和吉，本川智紀，細見尚子，鈴木民夫，三橋善比古，坪井良治，川田暁：新規KIT遺伝子変異とMC1R遺伝子多型により赤茶色頭髪を生じた日本人まだら症，第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
 14. 小川知子，馬淵智生，梅澤慶紀，松山孝，小澤明，近藤泰輔，河野道浩，富田靖，鈴木民夫：遺伝子解析から眼皮皮膚白皮症4型と考えられた1例，第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
 15. 鈴木民夫：遺伝性色素異常症の最近の話題（シンポジウム），第33回日本小児皮膚科学会学術大会，千葉市，2009年7月4，5日
 16. 鈴木民夫：やさしい分子遺伝学入門～美白遺伝子など～（特別講演），日本皮膚科学会青森地方会第347回例会，八戸市，2009年9月6日
 17. 龍野一樹，奏まき，吉田康秀，穂積豊，阿部優子，鈴木民夫：Hermansky-Pudlak症候群の1例，第73回東部支部学術大会，甲府市，2009年9月26，27日
 18. 紺野隆之，阿部優子，川口雅一，富田靖，鈴木民夫：Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes，第34回日本研究皮膚科学会，福岡市，2009年12月4，5日
 19. 河野道浩，鈴木民夫，富田靖：Knockdown of ADAR1 gene expression in cultured melanocytes by siRNA，第34回日本研究皮膚科学会，福岡市，2009年12月4，5日
 20. 大磯直毅，鈴木民夫，深井和吉，本川智紀，阿部優子，横山浩二，穂積豊，川田暁：Milder piebald family with a dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of the KIT gene : is there a second modifier gene?，第34回日本研究皮膚科学会，福岡市，2009年12月4，5日
 21. 紺野隆之，阿部優子，川口雅一，Katrien Storm，Winnie Courtens，富田靖，鈴木民夫：Oculocutaneous Albinism Type IV : A Boy of Moroccan Descent with a Novel Mutation in SLC45A2，第22回色素細胞学会，福岡市，2009年12月5，6日
 22. 大霜智子，深井和吉ほか Waardenburg syndrome type 4 に神経症状を伴ったPCWHの一例。第60回日本皮膚科学会中部支部総会（2009年10月10日京都）
 23. 河陽子，川上民裕，他，メラノサイトの生存に果たす新規Tyrp1遺伝子，第22回日本色素細胞学会年次学術大会
 24. 塚本克彦：白斑の治療，第107回日本皮膚科学会総会，2009年4月 福岡
- E. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- F. 引用文献**
- なし

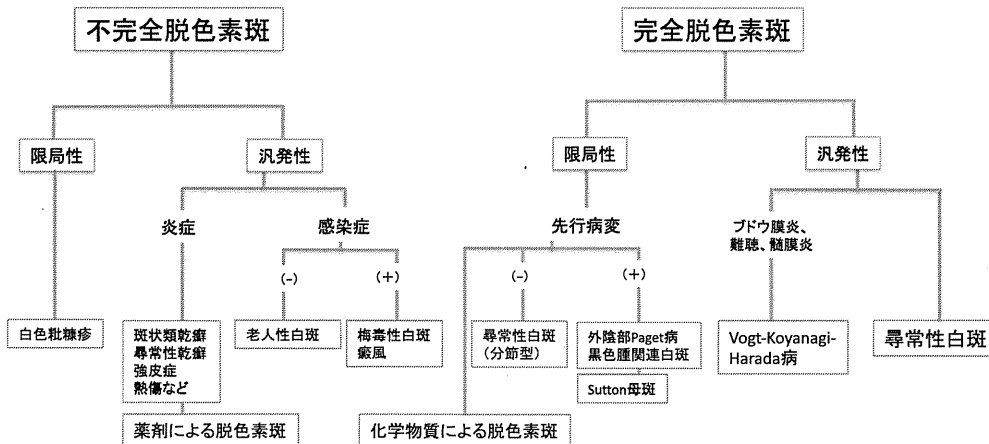
先天性白斑・白皮症

患者数：40,000~50,000人



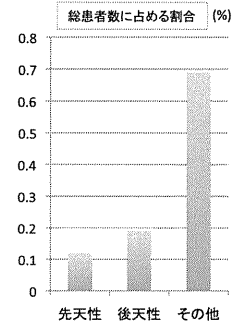
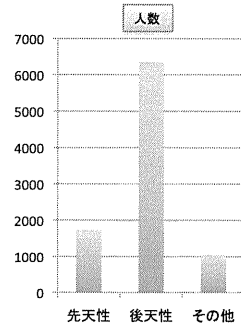
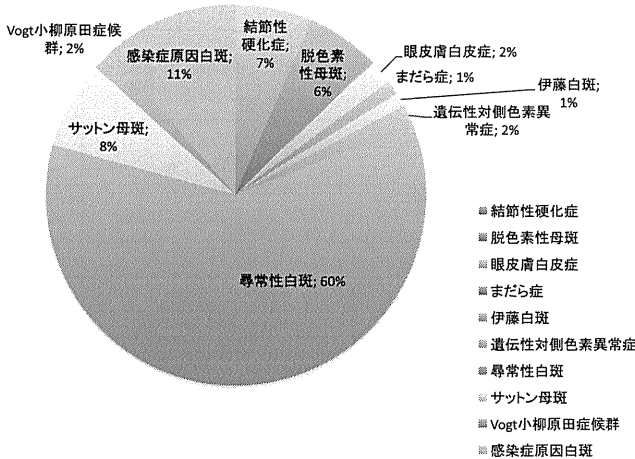
後天性白斑・白皮症

患者数：20万人程度



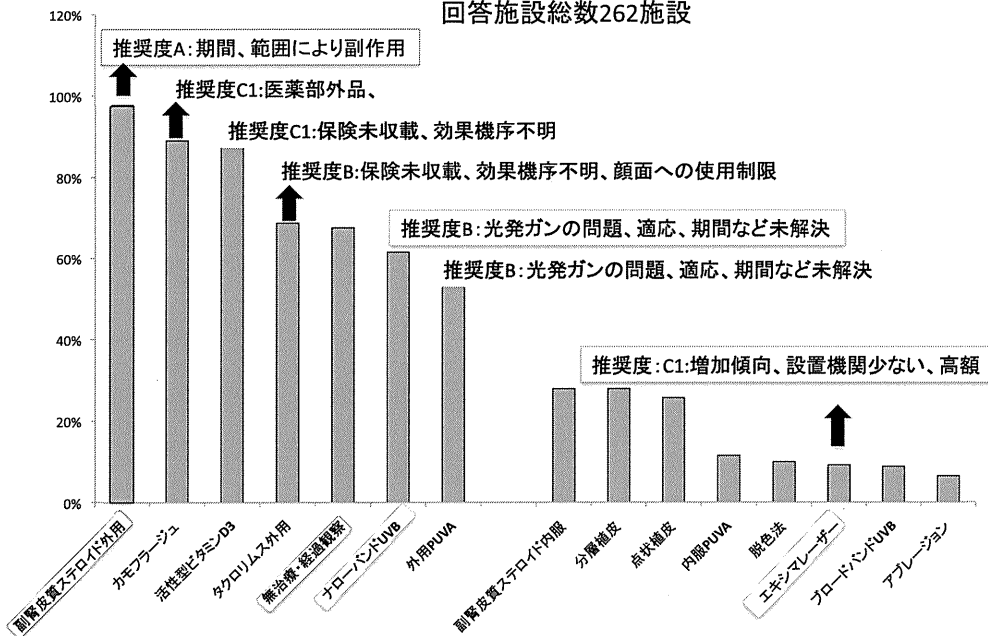
*尋常性白斑の合併疾患：自己免疫性甲状腺機能異常、膠原病、シェーグレン症候群、慢性C型肝炎、糖尿病、円形脱毛症、悪性貧血、Addison病、重症筋無力症など（NALP1遺伝子変異）

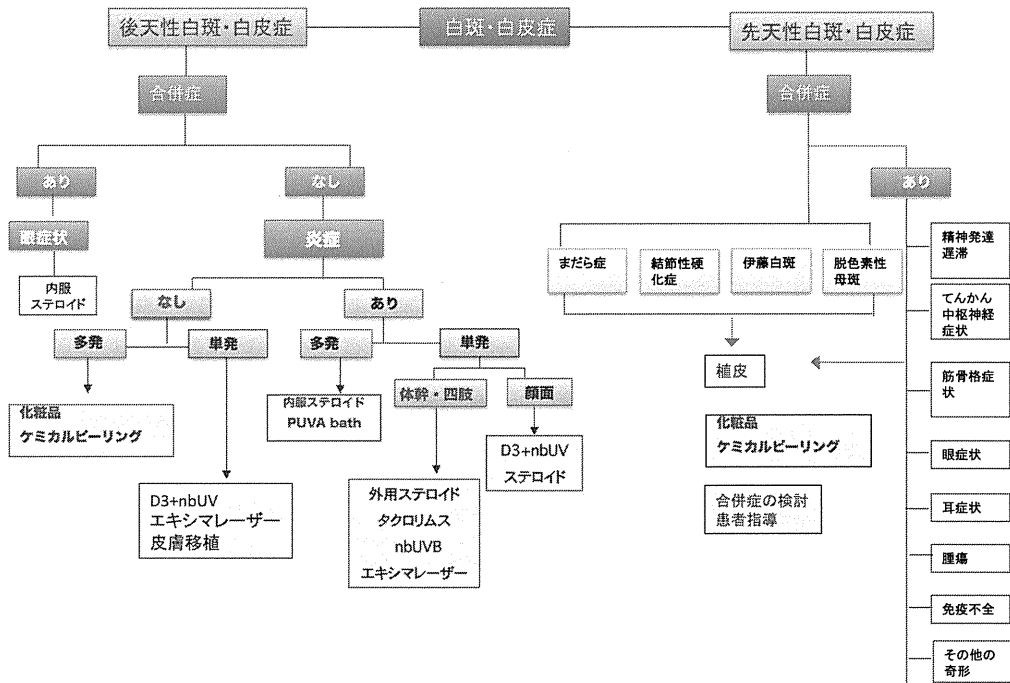
全国262施設 新患数 912,000 /年



我が国での治療の現状

回答施設総数262施設





先天性白斑を呈する疾患の診断基準と遺伝子診断の確立

研究分担者 鈴木 民夫
山形大学医学部皮膚科教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

①まずは白斑を呈する疾患の疫学調査を行う。

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

②先天性白斑の代表的疾患である眼皮膚白皮症（OCA）の遺伝子診断を行い、これまでに155人の白皮症の患者を遺伝子診断してきた。その結果、下記の結果を得た。

OCA1 46名 (30%), OCA2 13名 (8%),
OCA3 0名 (0%), OCA4 39名 (25%),

HPS1 14名 (9%), HPS4 0名 (0%),
Unknown 43名 (28%), Total 155名 (100%)

また、これまでミスセンス変異が病的な変異であるかどうかを検証するシステムがなく、生物種間の当該アミノ酸保存状態や統計的な解析により病的と推定していた。そこで、我々は各種白皮症モデルマウスより樹立した培養メラノサイトを使ってミスセンス変異が病的変異であるかどうかを確認するシステムを確立した。そしてこれまでに我々が報告してきたOCA4におけるミスセンス変異のいくつかを確かにメラニン合成のない病的変異であることを実証した。

D. 考察

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

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

E. 結論

アンケートの結果、色素異常症の患者は外来患者の約1%であることが判明した。日本人白皮症のサブタイプ分類はこれまで報告のある欧米人とは異なること

が判明した。これは遺伝子診断するうえで重要なデータである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1. Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Kondo T, Tomita Y, and Suzuki T : Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 22 : 235-237 (2009)
2. Konno T, Abe Y, Kawaguchi M, Storm K, Biervliet M, Courtens W, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T : Oculocutaneous albinism type 4 : a boy of Moroccan descent with a novel mutation. *Am J Med Genet A* 149A : 1773-1776 (2009)
3. Murata I, Hozumi Y, Kawaguchi M, Katagiri Y, Yasumoto S, Kubo Y, Fujimoto W, Horikawa T, Kondo T, Kono M, Tomita Y, and Suzuki T : Four Novel Mutations of the *ADAR1* Gene in Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. *J Dermatol Sci* 53 : 76-77 (2009)
4. Yoshizawa J, Hozumi Y, Katagiri Y, Kawaguchi M, Shimanuki M, and Suzuki T : Mucinous eccrine nevus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 : 348-349 (2009)
5. Sakai K, Akiyama M, Yanagi T, McMillan JM, Suzuki T, Tsukamoto K, Sugiyama H, Hatano Y, Hayashitani M, Takamori K, Nakashima K, and Shimizu H : ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol* 129 : 2306-2309 (2009)
6. Oiso N, Kishida K, Fukai K, Motokawa T, Hosomi N, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, and Kawada A : A Japanese piebald patient with auburn hair color associated with a novel mutation p.P832L in the *KIT* gene and a homozygous variant p.I120T in the *MC1R* gene. *Br J Dermatol* 161 : 468-469 (2009)
7. Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T : Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol* (in press)

2. 学会発表

1. Tamio Suzuki : What's new in albinism (Symposium), The 4th Joint Meeting of Japanese

Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12

2. Ichidai Murata, Yutaka Hozumi, Shinichiro Yasumoto, Toshiaki Kubo, Wataru Fujimoto, Tatsuya Horikawa, Taisuke Kondo, Michihiro Kono, Yasushi Tomita, Tamio Suzuki : Four novel mutations of the *ADAR1* gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria, The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatologist Association and Australasian College of Dermatologists (Sapporo, Japan) 2009,7,10-12
3. 鈴木民夫 : 色素異常症の病因と生活指導（教育講演），第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
4. 大磯直毅，岸田功典，深井和吉，本川智紀，細見尚子，鈴木民夫，三橋善比古，坪井良治，川田暁 : 新規 *KIT* 遺伝子変異と *MC1R* 遺伝子多型により赤茶色頭髪を生じた日本人まだら症，第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
5. 小川知子，馬淵智生，梅澤慶紀，松山孝，小澤明，近藤泰輔，河野道浩，富田靖，鈴木民夫 : 遺伝子解析から眼皮膚白皮症4型と考えられた1例，第108回日本皮膚科学会総会，福岡市，2009年4月24-26日
6. 鈴木民夫 : 遺伝性色素異常症の最近の話題（シンポジウム），第33回日本小児皮膚科学会学術大会，千葉市，2009年7月4，5日
7. 鈴木民夫 : やさしい分子遺伝学入門～美白遺伝子など～（特別講演），日本皮膚科学会青森地方会第347回例会，八戸市，2009年9月6日
8. 龍野一樹，奏まき，吉田康秀，穂積豊，阿部優子，鈴木民夫 : *Hermansky-Pudlak* 症候群の1例，第73回東部支部学術大会，甲府市，2009年9月26，27日
9. 紺野隆之，阿部優子，川口雅一，富田靖，鈴木民夫 : Functional analysis of OCA4 mutant sequences using under white mouse melanocytes，第34回日本研究皮膚科学会，福岡市，2009年12月4，5日
10. 河野道浩，鈴木民夫，富田靖 : Knockdown of *ADAR1* gene expression in cultured melanocytes by siRNA，第34回日本研究皮膚科学会，福岡市，2009年12月4，5日
11. 大磯直毅，鈴木民夫，深井和吉，本川智紀，阿部優子，横山浩二，穂積豊，川田暁 : Milder piebald family with a dominant negative mutation in the tyrosine kinase domain of the *KIT* gene : is there a

second modifier gene?, 第34回日本研究皮膚科学会, 福岡市, 2009年12月4, 5日

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 佐野 栄紀
高知大学医学部皮膚科教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) 角化細胞からの液性因子とそのメラノサイトへの効果の検討。

培養角化細胞に種々の線量のUVBを照射し、6～48時間後に細胞を回収。RNAを抽出し、melanogenesisに関与する因子（SCF, bFGF, ET-1など）の遺伝子発現をRT-PCRにて検証する。また逆にmelanogenesisを低下させる因子の発現についても検討する。

紫外線照射後の細胞培養液をメラノサイトへ添加し、6～48時間後に細胞を回収。RNAを抽出し、tyrosinase, tyrosinase related protein-1 (TRP-1), MITFなどの遺伝子発現を検討する。

2) ビタミンD3併用光線療法の有用性の検討。

白斑の治療で有効と考えられているビタミンD3併

用光線療法の有用性をin vitroで検証する。

UVB照射前に活性型ビタミンD3で前処置を行い、上記1)と同じ解析を行い両群での遺伝子発現の差を比較検討する。

3) 白斑患者の表皮角化細胞の変調の検討。

外科的手術により得られた白斑患者の表皮角化細胞を培養し継代。上記1), 2)と同じ解析を行い、遺伝子発現の差を比較検討する。

C. 研究結果

現在発表できる結果は得られていない。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ワールデンブルグ症候群における白斑の病態研究

研究分担者 深井和吉
大阪市立大学医学部皮膚科准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

D. 考察

PCWHはこれまでに世界で16症例の報告がある。今回の報告は皮膚科領域からははじめての報告となる。体幹には、まだらな境界不明瞭な白斑が多発融合していた。額の白斑（いわゆるwhite forelock）は認めなかった。眼は青く、特にその一部分が特に青くなっておりいわゆるHeterochromiaも見られた。PCWHはSOX10遺伝子のエクソン5のナンセンス変異また

はフレームシフト変異によって生じることが知られている。White forelockはとくにエクソン5のはじまりの部分であるコドンQ234, Q250, S251そして、終わりの部分であるS384, K467の変異で生じる。またエクソン3, 4の変異では白斑が生じにくいことが文献的に明らかとなった。

E. 結論

尋常性白斑には他の自己免疫疾患が高頻度に合併する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 山口 裕 史

名古屋市立大学大学院皮膚科准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

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

B. 研究方法

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告

示第415号）を遵守して研究を施行した。

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

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

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

C. 研究結果

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

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

(1) 表皮基底層に白斑部と正常部とで同様に染まる抗体を認めた。(2) マルピギー層に染まり白斑部で発現量の減少を認める抗体があった。(3) 真皮にも染まり、メラノサイト及びランゲルハンス細胞と思われる表皮にも染まる抗体があり、その発現は表皮の白斑部で減弱していた。更にランゲルハンス細胞は有棘層でなく基底層に白斑部では確認された。

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

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

D. 考察

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

研究結果の(1)に記載された内容に異論がないであろう。但し、(2-4)に関しては異論が多分に予想される。先ず(2)に関する分層植皮では超極薄の真皮を含むのみが対象となるべきである。なぜなら瘢痕形成は大きな問題となるからである。実際に分層植皮を尋常性白斑の外科的治療の第一選択としている施設は非常に少ないと思われる。更に(3)のミニグラフトに関しては採取する皮膚の直径に大きく左右されるこ

とが明記されるべきである。顔では1ミリのグラフト、それ以外の部位では1.2ミリのグラフトであれば、敷石状外観を呈することは非常に少ない。メラノサイトの注入法などの先端医療技術を用いた治療は今後増えてくることが予想される。エビデンスに基づく正確な評価が重要となる。

E. 結論

尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

尋常性白斑の治療として植皮が有用かを検証する研究

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

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表(平成21年度)

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

先天性白斑の発症機序に関する研究

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

先天性の白斑は、染色体異常・遺伝子異常・母斑性疾患に大別できる。これらの疾患の多くは難治である。発症機序を解明することで、新たな治療法が開発される可能性がある。先天性の白斑を有する稀な症例の発症機序を解析した。

A. 研究目的

先天性の白斑は、染色体異常・遺伝子異常・母斑性疾患に大別できる。これらの疾患の多くは難治である。稀な先天性白斑症例の発症機序を解明する。

B. 研究方法

染色体異常や遺伝子変異の解析・臨床所見、病理組織やダーモスコピーの検討を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従った。

C. 研究結果

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

D. 考 察

pigmentary mosaicism 症例で認めた相互転座領域に、色素異常に関与する遺伝子の存在を示唆した。*KIT* 遺伝子と *MC1R* 遺伝子が相互作用し、*MC1R* 遺伝子が *KIT* 遺伝子の修飾遺伝子であることが判明した。脱色素性母斑の母斑細胞が色素性母斑に変化しうることを示した。

E. 結 論

色素異常症に関与する遺伝子はモデルマウスの解析

から、200種類以上存在しうる。先天性の白斑には多種多様な遺伝的背景により発症していること、さらに複数の遺伝子群の異常により、特異的な臨床像を呈しうることが推測される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1. Oiso N, *et al.* (4人中1番目) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 359-361.
2. Oiso N, *et al.* (9人中1番目) *Brit J Dermatol* 2009; 161: 468-9.
3. Oiso N, *et al.* (3人中1番目) *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e311-e312.

2. 学会発表

1. Oiso N, *et al.* (7人中1番目) The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting. October 20-24 2009, Honolulu, Hawaii, USA.
2. Oiso N, *et al.* (7人中1番目) The 34th annual meeting of the Japanese society for investigative dermatology. December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

結節性硬化症の白斑の病態解明のための研究

研究分担者 金田 眞理

大阪大学医学部皮膚科講師

研究要旨

結節性硬化症は、全身の過誤腫を特徴とする疾患であるが、これらの腫瘍以外にも、白斑やてんかん、精神発達遅滞など種々の症状を呈する。なかでも本症に伴う白斑は生後早期より出現し、きわめて頻度の高い症状の1つであるが、そのメカニズムに関してはほとんどわかっていない。本症の白斑の病態を解明し、その治療方法を開発することは、本症の白斑のみならず、本症以外の白斑の病態解明や治療方法の開発に有効であると考えられる。そこでまず、本症の病態を鑑みて、本症の白斑の病態を推察し、それに基づいて検証を開始した。

A. 研究目的

結節性硬化症は、脳、腎、心、皮膚をはじめとしたほぼ全身の過誤腫を特徴とする疾患であるが、これら腫瘍以外にも、白斑やてんかん、精神発達遅滞など種々の症状を呈する。なかでも本症に伴う白斑は他の皮膚症状と異なり、出生早期より出現し、8割以上の患者さんに出現するきわめて頻度の高い症状の1つである。しかしながら、本症における白斑のメカニズムに関してはほとんどわかっていない。そこで、本症の白斑の病態を解明し、その治療方法を開発することは、本症の白斑のみならず、本症以外の白斑の病態解明や治療方法の開発にも有効であると考えられる。そこでまずは本症の白斑のメカニズムの解析を施行した。

B. 研究方法・結果

結節性硬化症は常染色体優生遺伝性の疾患で、原因遺伝子として *TSC1*、*TSC2* の2つが単離同定されている。*TSC1* 遺伝子は、130KDa の蛋白 hamartin を、*TSC2* 遺伝子は198KDa の蛋白 tuberin を作り出す。いずれも、tumour suppressor gene で両蛋白が合同でその下流の mTORC1 を抑制し、S6K1 の活性をあげるにより、細胞増殖やアポトーシスの抑制をおこして腫瘍形成を促進することが知られている。しかしながら S6K1 の増加に伴って、ネガティブフィードバック機構が働き、PI3K の抑制を引き起こす。その結果 PTR/PI3K/AKT の系の抑制と同時に MAPK signaling cascades も抑制し、MEK の抑制を引き起こし、p38 を介した MITF の制御および melanogenesis

の抑制、それに伴う白斑の新生がおこるのではないかと考えた。実際、結節性硬化症の特徴的な病変のひとつである PEComa では、筋肉のマーカーである α -SMA と同時にメラノサイトのマーカーである HMB45 も陽性を呈し、さらに電顕で異常なメラノゾームが、認められることが知られている。

そこで、これらの仮説を証明するために、まず、

1. 正常のメラノサイトを培養し、ラパマイシンで mTOR を抑制したあと rtPCR で *MITF* の発現量の減少の有無をみる。
2. 正常のメラノサイトに tuberin hamartin の siRNA を導入し rtPCR で *MITF* の発現量の減少の有無を調べる。
3. Mitf 蛋白に対する抗体、活性化 Mitf 蛋白に対する抗体を用いて、結節性硬化症由来培養細胞や tuberin hamartin ノックダウン細胞における Mitf、活性化 Mitf の蛋白量を調べる。
4. 結節性硬化症患者由来組織における活性化 MITF の蛋白の発現を免疫染色で検討する。

さらに、結節性硬化症の患者皮膚由来の白斑や PEComa 由来細胞よりメラノサイトを分離培養し、これらの細胞の *MITF* の発現量を測定し、患者正常部、コントロールのひと由来メラノサイトと比較検討する。

(倫理面への配慮)

患者さんのサンプル収集に関しては、切除希望の皮膚病変の余った部分を採取し、研究に対する使用に関しては患者さん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、個人情報情報を完全に保護し