

た。また研究に関しては大阪大学の倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

1. 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
 2. 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 ED1 Gene in Japanese Families With X-Linked Hypohidrotic Ectodermal dysplasia Pediatric research 2009, 65 453-457
 3. Yukako Murakami, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Akira Myoui, Yoshiharu sakata, Ichiro Katayama : Case of schwannomatosis The Journal of Dermatology 2009, 36 508-511
 4. 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]
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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.
 9. 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
- #### 2. 学会発表
1. 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

2. 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
3. 村上有香子, 金田眞理, 小豆沢宏明, 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
4. 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
5. 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
6. 金田眞理 : 皮膚科の遺伝病, 皮膚科勤務医会 2009.11

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 引用文献

1. Cartaitz A, Ma Li et al. inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer: The journal of clinical investigation 118 3065-3074, 2008
2. Carracedo A Baselga J et al. Deconstructing feedback-signaling networks to improve anti^cancer therapy with mTORC1 inhibitors: Cell Cycle 24 3805-3809, 2008
3. Hirabayashi K, Nakamura N et al. Perivascular epitheloid cell tumor (PEComa) of the pancreas: immunoelectron microscopy and review of the literature: Pathology International 59:650-655, 2009
4. Martignoni G, Pea M et al. Molecular Pathology of lymphangiomyomatosis and other perivascular epitheloid cell tumor: Arch Pathol Lab Med 134 33-40, 2010
5. Bellei B Maresca V et al P38 regulates pigmentation via proteasomal degradation of tyrosinase.

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

研究分担者 種 村 篤
大阪大学医学部皮膚科助教

研究要旨

尋常性白斑は全人口の約1%が罹患しているといわれる後天性の難治性脱色素疾患であり、その病因として自己免疫説を含め諸説提唱されているが未だ確立していない。白斑部における表皮細胞—色素細胞間相互作用が病態形成の一因であるとの報告もあり、我々は、様々なサイトカイン産生の **key signal transducer** である **STAT3** の活性化を検討した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

書面にて同意の得られた尋常性白斑患者皮膚を一部周囲健常部位を含むように皮膚生検により採取し、白斑部と健常部の表皮細胞における STAT3 の活性を比較する。さらにその活性化に関与するもしくは発現誘導が知られている様々なサイトカインの発現を免疫染色にて半定量化する。

（倫理面への配慮）

採取皮膚は尋常性白斑を含めた脱色素性皮膚疾患の鑑別を第一義的に施行する。本研究をその余剰皮膚を利用することとし、被験者のプライバシー保護に関しては連結可能匿名化し、患者の機密を保持する。

C. 研究結果

調べ得た18例の白斑皮膚において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。

D. 考 察

白斑表皮細胞における STAT3 活性化は白斑皮膚で

のオートクラインもしくはパラクラインに IL-6 を局所で産生（過去論文で報告済み）亢進し、17型ヘルパー T 細胞の浸潤を促進する。その結果、色素産生を抑制する機構が白斑発症の一因と考察する。

E. 結 論

白斑表皮細胞における STAT3 の活性化と尋常性白斑発症の一因となる新しい免疫応答を提唱した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（平成21年度）

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

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

尋常性白斑の治療にステロイド外用および内服が有用かを 検証する研究

研究協力者 塚本克彦
山梨県立中央病院皮膚科主任医長

研究要旨

尋常性白斑は後天性に出現する脱色素斑である。近年、活性型 VitD3 軟膏やタクロリムス軟膏の外用など新しい治療法が開発されているが、本疾患のこれまでの基本的な治療法は、ステロイド外用と紫外線照射療法である。両者とも古典的な治療法であるが、エビデンスに基づいた検証は少ない。今回、過去の文献を元に、ステロイド外用と内服の尋常性白斑に対する治療効果の検討を行った。

A. 研究目的

尋常性白斑の治療としてステロイド外用および内服は古くから行われている治療である。今回、EBMに基づいて文献検索を施行し、この治療方法の有効性について検証した。

B. 研究方法

尋常性白斑の治療にステロイド外用および内服を用いた PubMed 掲載論文を対象として有効性を検証した。

C. 研究結果

尋常性白斑の治療にステロイド外用が有用かを検証する研究

ステロイド外用は、尋常性白斑の治療に最も広く行われており、体表面積が10~20%以下の白斑においては、治療の第一選択となりえる。エビデンスとしては、限局型の白斑に使用した場合、75%以上の色素再生を有効として、クラスⅢ、Ⅳのステロイド外用で、それぞれ56%、55%の色素再生の効果がある。12歳以下では、クラスⅤを1日1回4ヶ月を目安に外用させる。12歳以上では、クラスⅢかⅣの外用を4~6ヶ月外用させる。皮膚萎縮などの長期ステロイド外用の副作用に注意しながら治療を進める。汎発型についてはステロイド外用の効果は20%以下であり、ステロイド外用の効果が出にくいので、他の治療（ナローバンドUVBなどの光線治療）が第一選択となる。

尋常性白斑の治療にステロイド内服が有用かを検証する研究

ステロイド内服は、進行性の症例にのみ使用されるが、エビデンスの高い報告は少ない。プレドニゾロン内服（0.3mg/kgを2ヶ月内服、その後1ヶ月毎に半減し5ヶ月で終了のプロトコール）では、70%に色素再生をみた報告がある。また、ステロイドパルス点滴治療（methylpredonisolone 8mg/kgを3日間）では、71%に白斑の拡大停止および色素再生を認めたが、色素再生の程度は10-60%と報告している。

D. 考察

尋常性白斑に対するステロイド外用および内服治療は、EBMという概念が知られる以前から行われていた。今回のPubMed掲載論文を対象として研究結果から、ステロイド外用に関しては保存的治療の第一選択として問題ないと思われる。しかし、ステロイド内服に関しては、エビデンスに基づく論文が少なく、進行性の尋常性白斑に対しての治療という条件付きで、時に有用との結論になった。

E. 結論

尋常性白斑の治療にステロイド外用は有効であり、エビデンスレベルはⅠ、推奨度はAである。

これに対し、尋常性白斑に対するステロイド内服は、進行性の尋常性白斑に対して行ってもよいという程度にとどまり、エビデンスレベルはⅣ、推奨度はC1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. 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. 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

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

白斑治療の EBM による評価と発症機序に関する研究

研究協力者 川 上 民 裕
聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

白斑の診断基準及び治療指針の確立をめざし、白斑治療の EBM による評価と発症機序解明に関する研究の 2 つの課題に取り組んだ。

(1) 白斑の治療の EBM による評価

尋常性白斑に PUVA 療法は有効か、先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた難聴に対して、有効な治療法はあるか、先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた免疫不全に対して、有効な治療法はあるか、を検証し、以下の結果となった。

- ①尋常性白斑に PUVA 療法は有効であるが、効果や再発、副作用の点で有意に優れた Narrowband UVB 療法に変わりつつある。
- ②難聴を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどが Waardenburg 症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。
- ③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどが Chédiak-東症候群であり、“増悪期”には、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子 BMP がそのシグナル伝達系を介してメラノサイトの発生初期に作用し、メラノサイト分化を誘導する可能性を示した。また、メラノサイト生存に重要な位置を占める酵素 Tyrp1 には、新規遺伝子が存在する事を証明しつつある。

A. 研究目的

(1) 白斑治療の EBM による評価

EBM による評価によって、白斑治療に対する客観的な評価を行う。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

白斑は色素細胞（メラノサイト）でのメラニン色素産生機序の低下もしくは停止から生じる。しかし、その機序はほとんど不明である。その発症機序解明をめざすことは、白斑の治療に関しても意義が多い。

B. 研究方法

(1) 白斑治療の EBM による評価

- ①尋常性白斑に PUVA 療法は有効か、
- ②先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた難聴に対して、有効な治療法はあるか、
- ③先天性白斑・白皮症の合併症としてみられた免疫不全に対して、有効な治療法はあるかの 3 項目に対する文献を、英文は PubMed から、本邦は医学中央雑誌のウェブ版から、検討する。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

メラノサイトは神経冠細胞（neural crest cells, NCC）から発生する。聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室では NCCmelb4M5（最も未熟なメラノサイト株）、NCCmelb4（メラノサイト前駆株）、NCCmelan5（成熟メラノサイト株）の発生段階順の 3 細胞株を確立した。NCCmelb4M5 株は移動することのない神経上皮細胞から活発に移動する NCC 細胞（後のメラノサイト）への最初の段階に相当する。対して、NCCmelb4 株は Kit 発現があることから、NCCmelb4M5 がより分化した次の段階にあたる。これらの細胞株を用いて、メラノサイトの様々なメカニズムの解明に関する研究を進めている。

（倫理面への配慮）

(2) の試験において、使用している細胞は聖マリアンナ医科大学皮膚科学教室において、妊娠マウスから確立した細胞株である。さまざまな研究で使用しており、院内倫理委員会に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 白斑治療のEBMによる評価

①尋常性白斑にPUVA療法は有効であるが、効果や再発、副作用の点で有意に優れたNarrowband UVB療法に変わりつつある。

②難聴を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがWaardenburg症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。

③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症は、ほとんどがChédiak-東症候群であり、“増悪期”には、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子BMPがそのシグナル伝達系を介してNCCmelb4M5株に作用し、Kit発現からメラノサイトの分化を誘導する可能性を示した。また、メラノサイト生存に重要な位置を占める酵素Tyrrp1には、新規遺伝子が存在する事をRNA interference法やRACE法を使用し、証明しつつある。

D. 考察

(1) 白斑治療のEBMによる評価

①尋常性白斑にPUVA療法

PUVA (psoralen ultra violet A) 療法は、ソラレンという光感受性を増強させる薬とUVA (320nm-400nm) を組み合わせた光化学療法である。1960年前後から、尋常性白斑にPUVA療法を用いることが試みられ、1996年にはアメリカ合衆国皮膚科アカデミーから尋常性白斑治療に関するガイドラインが発表され、PUVA療法が尋常性白斑の治療法として推奨されたことで、治療法の一つとして一定の地位を確立した。本邦でも、尋常性白斑にPUVA療法を用いることが一般化し、PUVA療法の適応疾患に尋常性白斑は含まれている。ただ、その効果に関しては、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の差異がみられている。

また、最近、PUVA療法には副作用として過剰な照射による光毒性皮膚炎や皮膚癌を中心とした発癌のリスクから、Narrowband UVB (311-312nm) 療法が開発され、使用が開始されている。

尋常性白斑の治療、特に光線治療の分野では、Narrowband UVB療法が選ばれ、PUVA療法は過去の治療法となりつつある。

②難聴を伴う先天性白斑・白皮症の治療

Waardenburg症候群は白斑や白毛、虹彩異色症(左右の虹彩の色が異なる)、感覚神経性難聴を3主徴とする先天性白斑・白皮症の一疾患である。ときに、内眼角開離、鼻根部の拡大、両側眉毛の合流といった発

生異常を伴う。この先天性難聴に関して、以前は補聴器等で対応していたが、2000年前後から、人工内耳の使用が試みられている。最近では、早期に発見し、早い段階で人工内耳埋め込み術を試行することが推奨される。

③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症の治療

Chédiak-東症候群は、免疫機能の破綻から徐々に、様々な臓器内にリンパ球、組織球の異常浸潤が生じ、発熱やリンパ節の腫脹、肝脾腫をきたす。この時期は“増悪期 accelerated phase”と呼ばれ、リンパ球、組織球浸潤が中枢神経系にも及んで水頭症、片麻痺、痙攣等の多彩な神経症状を合併し、死に至る。この“増悪期”の完全な根治療法はないが、最近、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効とされている。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

成長因子BMPは、生体の発生や形態形成、アポトーシスに重要な役割をし、初期発生に始まり、その後のほとんど全ての器官形成に関与する。BMPがそのシグナル伝達系を介してメラノサイトの発生初期に作用し、メラノサイト分化を誘導する可能性を示した。さらに、胎生期におけるメラノサイト移動メカニズム、メラニン色素産生にBMPが関与していることが解明されつつある。

一方、メラノサイト生存に重要な位置を占めるチロシン生成に関与深い酵素Tyrrp1に、新規遺伝子が存在する事を証明し、近日中に報告する予定である。

E. 結論

(1) 白斑治療のEBMによる評価

①尋常性白斑にPUVA療法

尋常性白斑にPUVA療法を用いることは一般的で、有効であるが、治療後の再発率を含めて、報告によって、多少の差異がみられている。

②難聴を伴う先天性白斑・白皮症の治療

ほとんどがWaardenburg症候群であり、人工内耳埋め込み術の早期施行が有効とされている。従って、本症を早期に発見し、早い段階で人工内耳埋め込み術を試行することが推奨される。

③免疫不全を伴う先天性白斑・白皮症の治療

ほとんどがChédiak-東症候群であり、本疾患には“増悪期”があり、骨髄移植を含めた血液幹細胞移植療法の早期開始が有効である。

(2) 白斑の発症機序解明に関する研究

BMPは、初期発生のメラノサイトに作用し、メラノサイト分化を誘導する。さらに、メラノサイト遊走メカニズム、メラニン色素産生にBMPが関与していることが解明されつつある。

一方、メラノサイト生存に必須の *Typr1* に、新規遺伝子が存在する事を示した。この結果は、白斑でのメラノサイトにおけるメラニン色素産生低下もしくは停止を、遺伝子レベルで治療していくことに通じる。

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

2. 学会発表

1. 河 陽子, 川上民裕, 他, メラノサイトの生存に果たす新規 *Typr1* 遺伝子, 第22回日本色素細胞学会年次学術大会

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

現在のところなし

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

研究協力者 谷 岡 未 樹
福井赤十字病院皮膚科副部長

研究要旨

尋常性白斑患者に対してカモフラージュメイクを行うと患者の **quality of life** が向上することを明らかにした。

A. 研究目的

尋常性白斑に対するカモフラージュメイクが患者の QOL (quality of life: 生活の質に与える影響) を明らかにする。

B. 研究方法

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。

(倫理面への配慮)

本研究の要旨は京都大学および福井赤十字病院の医の倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

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 ($p<0.005$)。

D. 考察

DLQI の6つのサブスコアのうち、メイクアップケア外来受講群では症状/感情のスコアが改善していた。

E. 結論

QOL の向上は、メイクにより服装や日常生活の自由度が増したことに起因すると推測された。

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. Tanioka M, Miyachi Y. Camouflage for vitiligo (Review Article) *Dermatol ther* 22(1): 90-93, 2009.
2. 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.
3. 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.
4. 谷岡未樹：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.
5. 谷岡未樹：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.
6. 谷岡未樹：リハビリメイクはこんなにも気持ちいを軽くする。 *Visual Dermatol* 8; 840-841, 2009.

2. 学会発表

1. 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

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

尋常性白斑患者における労働生産性

研究協力者 田 中 智 子

東京医科歯科大学医学部皮膚科助教

研究要旨

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が予想される。また治療のための通院なども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。今回、尋常性白斑の通院患者に質問用紙を用いた労働生産性のアンケートを行い、その影響を考察した。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

1) 対象

東京医科歯科大学皮膚科の白斑外来を受診し、尋常性白斑と診断し通院中の患者10人（男3人、女7人）を対象とした。また被験者には本研究の主旨を説明したうえで同意を得た。除外基準として、重症な肝障害、腎障害、心疾患、血液疾患の合併症を有する患者、白斑以外の皮膚疾患をもつ患者、その他担当医が試験への組み込みを不適当と判断した患者については除外した。なお本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

2) 方法

労働生産性の評価方法として、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を評価する Work Productivity and Activity Impairment - General Health (WPAI-GH) 日本語版を用いた。このスコアは労働障害度をパーセント (%) で表すもので、高くなるほど労働に対する障害度と能率低下が大きいことを示している。

C. 研究結果

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1）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。

D. 考 察

尋常性白斑においては、その整容的な面で患者には生活の質が低下することは予想される。実際尋常性白斑患者のQOLについては、顔など露出部に病変があると有意に低下することが報告されており、男女では女性のQOLが特に低くなることが報告されている(1-3)。今回、労働生産性を検討してみると、脱色素の症状では仕事を休むことにはつながらなかった。ただし、日常生活上のアクティビティについては低下が認められ、これはすでに検討されているQOLの低下と同義の意味で低下していることが予想された。

今回のアンケートでは、対象人数が少なかったため脱色素斑の詳細な部位や男女での傾向などの検討はできなかったが、今後症例の規模を大きくした検討が必要と考える。

E. 結 論

尋常性白斑患者において、労働生産性を下げようような障害はみとめられなかった。しかし、日常生活の活動は低下が認められた。

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

2. 学会発表

なし

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

I. 引用文献

1. Radtke MA, Schafer I, et al. Willingness-to-pay and

quality of life in patients with vitiligo. Br J Dermatol 16(1):134-9, 2009

2. Kim do y, Lee JW, et al. Quality of life for Korean patients with vitiligo: Skindex-29 and its correlation with clinical profiles. J Dermatol 36:317-22, 2009

3. Tanioka M, Yamamoto Y, Katoh M, Miyachi Y. Camouflage for patients with vitiligo vulgaris improved their quality of life. J Cosmet Dermatol in press.

work time missed %	0.66±0.66
impairment while working %	18.33±23.2
overwork impairment %	0.66±0.66
activity impairment %	35.6±34.7

Ⅲ. 平成22年度研究報告

白斑・白皮症の本邦における診断基準および 治療方針の確立

研究代表者 片山 一朗
大阪大学医学部皮膚科教授

研究要旨

白斑。白皮症は異なった病因病態の疾患を包括した疾患概念であり、先天性、後天性それぞれの疾患によりその治療法が異なる。臨床的にも難治性で再発傾向が強く治療に苦慮する。また先天異常、合併奇形、自己免疫病などの全身疾患の合併の検索のためにも正確な診断が不可欠であるが、確定診断に遺伝子検査が必要な場合もあり、診断が正確におこなわれていないのが現状である。本研究班ではこれらの問題を解決する目的で昨年に引き続き、本年も研究活動を継続施行した。先天性、後天性の白斑・白皮症において本邦での患者数、診断・治療の実態を明らかにし、診断・治療ガイドライン（案）が策定でき、現在日本皮膚科学会においてパブリックコメントを求め、最終案を取り纏めている。難治性の後天性汎発性自己免疫性白斑の患者数の実態調査と自然免疫系に関わる分子群遺伝子の遺伝多形解析を目的としてコロラド大学との共同研究を実施した。治療法においてはナローバンド UVB とエキシマランプの使用基準と長期安全性に関するコンセンサスを国際白斑研究班 (Vitiligo “global issues” consensus conference) との合同研究として着手した。また新規白斑治療薬として M-TOR 阻害軟膏が先天性白斑に効果を示す事を報告し、さらに後天性白斑への効果の検討も開始した。

A. 研究目的

白斑には後天性に生じる尋常性白斑や老人性白斑等の色素脱失症と眼皮膚白皮症やまだら症、伊藤白斑、結節性硬化症等の先天性遺伝性色素脱失症など病因病態のまったく異なる疾患が混在している。なかでも尋常性白斑は頻度が高く、患者の QOL を著しく低下させるが治療に抵抗性で、再発の頻度も高い難治性の疾患である。尋常性白斑の病因としては自己免疫説、自己細胞障害説、末梢神経異常説等が唱えられており、臨床的には汎発型と分節型があり、その病因の違いから症状や経過、治療の反応に違いが認められる。通常診断は特異な臨床症状よりなされ、治療方法はステロイドの外用、紫外線照射、ビタミン D3 製剤、タクロリムス軟膏、プロスタグランジン軟膏さらには種々の植皮術が施行されるがいずれも確立された確実な治療法ではなく、白斑のタイプや治療開始時期により治療効果が異なる。一方、先天性の白斑は生後早期より出現し、生涯不変で、通常前述の後天性の白斑に対する治療には抵抗性で、しばしば種々の合併症をとまなう。従って、早期に確実に診断をし、これら合併症の早期発見治療が急務である。しかしながら現時点ではこれら白斑の診断基準や治療指針がないため、多くの

患者が確定診断されずに、効果の低い治療法を漫然と施行されている。そこでまず、種々の白斑の診断基準を確立し、全国的な疫学調査で各白斑の頻度、治療効果を明らかにするとともに、各白斑に対する治療指針を示し、白斑の診断と治療のためのガイドラインを作成する。あらたに疾患感受性遺伝子の検討とその普及のための活動を行う。治療に関しては正確な診断と治療法の科学的な評価の確立と新規治療薬の開発および臨床効果の検討を目指す。

B. 研究方法・結果

1. 白斑の疫学調査および診断と治療のガイドラインの作成

1) 診断基準

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

2) 治療指針の作成

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

た。特に光線療法の使用期間、15歳以下への適用基準を作成した。

3) 疫学調査

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

2. 角化細胞転写因子を用いた白斑の新しい治療法の開発

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

3. 尋常性白斑における表皮真皮相互作用の特殊性に関する研究

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

4. 遺伝性疾患の白斑部における遺伝子異常や機能異常の解析

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

C. 研究結果

1. 白斑の疫学調査、診断治療のガイドラインの作成

1) 白斑の疫学調査（片山一朗、鈴木民夫、三橋善比古）

白斑の現状把握のための研究

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

2) 診断治療のガイドラインの作成（片山一朗、鈴木民夫、佐野栄紀、大磯直毅、金田眞理、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・治療ガイドライン（案）が策定でき、

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

2. 白斑の治療効果の検討

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

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

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

2) 白斑の現状把握のための研究（三橋善比古）

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

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

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

3. 白斑の新しい治療法の開発

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

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

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

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

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

3) 稀な色素異常症および悪性黒色腫の病態解明と治療法の確立（大磯直毅）

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

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

自験例を詳細に解析することで、疾患概念の確立に寄与できた。

4) 尋常性白斑に対するカモフラージュメイクが QOL に与える影響（谷岡末樹）

尋常性白斑患者でカモフラージュメイクを希望した患者に対してカモフラージュメイク指導を行い、指導前と指導後の QOL の変化を DLQI (Dermatology Life Quality Index) を用いて評価した。対照群は、メイク指導を受けなかった尋常性白斑患者とした。カモフラージュメイクを行っている患者は DLQI 総スコアが 5.90 から 4.48 に改善した。一方、非受講群では、DLQI 総スコアが 3.18 から 4.36 に変化した。両群における変化は優位差をもっていた ($p < 0.005$)。

5) 分節型尋常性白斑に対する新しい外科的治療法の確立（塚本克彦）

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

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

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

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

4. 白斑・白皮症の新しい病態研究

1) PCWH をめぐる臨床的問題（深井和吉）

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

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

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

2) 白斑を呈する先天性色素異常症の遺伝子診断と病態解明の研究（鈴木民夫）

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

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

3) 色素細胞（メラノサイト）における BMP と RET の相互関係（川上民裕）

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

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

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

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

5) 成体マウスの毛周期における色素幹細胞の2段階活性化（田中智子）

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

D. 考 察

白斑は、本邦においては現時点では適切な診断基準、治療指針がなく、確定診断がつかずに放置されている患者や有効な治療が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。今回本研究により白斑/白皮症の発症頻度や治療効果が明らかにされ、難治性疾患と認識されることにより患者の精神的苦痛が緩和される。さらに、白斑の診断基準と治療のガイドラインが作成されることにより、遺伝性先天性の白斑に関しては、早期に確定診断が付きその結果、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の確立と新規治療薬が開発されることになれば、今までの治療が無効であった症例にも有効な治療を提供できることになりその医学的社会的利益は多大である。また疾患感受性遺伝子の解析、世界の研究者との共同研究の推進、患者会との情報交換が確立できれば、我が国に厚生労働研究にも大きな貢献ができると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

1) 英文論文発表

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

17. Abd El-Latif MA, Murota H, Terao M, Katayama I: Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol*, 163(1): 128-137, 2010 Jul
18. Katayama I, Kotobuki Y: Kiyohara E, Murota H: Annular erythema associated with Sjogren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*, 20(2): 123-129, 2010 Apr
19. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I: Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy*, 65(7): 929-930, 2010 Jul
20. Terao M, Murota H, Kitaba S, Katayama I: Tumor necrosis factor-alpha processing inhibitor-1 inhibits skin fibrosis in a bleomycin-induced murine model of scleroderma. *Exp Dermatol*, 19(1): 38-43, 2010 Jan. Epub 2009 Sep 16
21. Nishimura Y, Yamaguchi Y, Tomita Y, Hamada K, Maeda A, Morita A, Katayama I: Epithelioid sarcoma on the foot masquerading as an intractable wound for > 18 years. *Clin Exp Dermatol*, 35(3): 263-268. 2010 Apr
22. Kitaba S, Murota H, Yahata Y, Azukizawa H, Katayama I: Novel functional aspect of antihistamines: the impact of bepotastine besilate on substance p-induced events. *J Allergy (Cairo)*, 2009: 853687, 2009. Epub 2009 Jun 21
23. Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, and Suzuki T: Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol*, 37: 276-279, 2010
24. Hayashi M, and Suzuki T: A missense mutation c. G2747A (p. R916Q) of ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria is not a novel mutation. *Arch Dermatol Res*, 302: 481-482, 2010
25. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Fujita Y, and Suzuki T: Mutation Analysis of Patients with Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria: Five Novel Mutations of the ADAR1 Gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
26. Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C: Phospholipase C β 5; plays a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. *Laboratory Investigation*, in press
27. Nishitani N, Bito T, Ikeda T, Tokura Y, Nishigori C: Complete remission of metastatic malignant melanoma after surgery in association with development of systemic vitiligo. *J Dermatol*, 37: 770-772, 2010
28. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C: Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. *Exp Dermatol*, 19: 654-660, 2010
29. Sreevidya CS, Fukunaga A, Khaskhely NM, Masaki T, Ono R, Nishigori C, Ullrich SE: Agents that reverse UV-Induced immune suppression and photocarcinogenesis affect DNA repair. *J Invest Dermatol*, 130: 1428-1437, 2010
30. Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Tamano T: Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalactosidase beta but not agalsidase alpha. *J Inher Metab Dis*, 2010, Jun 22. Epub ahead of print
31. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitsuhashi Y, Oiso N, Fukai K, Kuroki N, Mori Y, Utani A, Tomita Y, Fujita Y, Suzuki T: Mutation analysis of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Five novel mutations of the ADAR1 gene. *J Dermatol Sci*, 58: 218-220, 2010
32. Yoshinaga E, Oiso N, Kawara S, Kawada A: An adolescent patient with scabies mimicking Gottron papules. *Case Rep Dermatol*, 2: 8-12, 2010
33. Oiso N, Kawara S, Yano Y, Kawada A: The diagnostic effectiveness of dermoscopy for tick bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 231-232, 2010
34. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Sasaya H, Narita T, Kobayashi H, Ikegami H, Kawada A: Phylloid hypermelanosis and melanocytic nevi with aggregated and disfigured melanosomes: causal relationship between the phylloid pigment distribution and chromosome 13 abnormalities. *Dermatology*, 220: 169-172, 2010
35. Oiso N, Rai S, Kawara S, Tatsumi Y, Kawada A: Genital infection as a first sign of acute myeloid leukemia. *Case Rep Dermatol*, 2: 18-21, 2010
36. Rind T, Oiso N, Yamadori Y, Hirao A, Kawara S, Kawada A: Photoallergic contact dermatitis due to ketoprofen and hydrogenated rosin glycerol ester. *Case Rep Dermatol*, 2: 36-39, 2010
37. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful treatment for

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

- 太陽紫外線防御委員会平成22年度学術報告書，印刷中
62. 国定 充，錦織千佳子．ナローバンド UVB と皮膚発癌．*Monthly Book Derma*, 172: 51-55, 2010
 63. 平尾文香，大磯直毅，成田智彦，吉田益喜，吉永英司，川原 繁，川田 暁，神経線維腫症 1 型に生じた巨大悪性末梢神経鞘腫瘍の 1 例．*Skin Cancer*, 25: 56-60, 2010
 64. 市橋淳子，吉永英司，成田佳香，大磯直毅，川原繁，川田 暁：NB-UVB 療法が奏効した肥大性扁平苔癬．*皮膚病診療*, 32: 539-542, 2010
 65. 鶴田大輔，今西久幹，大磯直毅，小林裕美，石井正光：特異な臨床像を呈した Perry-Romberg 症候群．*皮膚病診療*, 32: 967-970, 2010
 66. 大磯直毅：新しい検査（エコー，発汗検査を含む）新しい遺伝子検査と診断への応用．*日皮会誌*, 120: 2985-2987, 2010
 67. 大磯直毅，川田 暁，脱色素性母斑：最近の知見．*日小皮会誌*, 29: 85-89, 2010
 68. 田中智子，横関博雄，片山一朗，金田眞理，田村直，菅野範英，吉岡 洋，玉田康彦：四宮滋子原発性局所多汗症診療ガイドライン．*日本皮膚科学会雑誌*, 120: 1607-1625, 2010
 69. 山中隆嗣，種村 篤，金田眞理，片山一朗，平川聡史，橋本公二：他脳転移を来した乳房外 Paget 癌の 1 例：剖検結果と進展様式の考察．*皮膚の科学*, 9(3): 229-236, 2010
 70. 山中隆嗣，渡辺愛子，庄田裕紀子，田口敬子，種村 篤，金田眞理：重症筋無力症を伴った胸腺腫患者に生じた，タクロリムス（プロGRAF）による Stevens-Johnson 症候群の 1 例．*皮膚の科学*, 9(3): 237-2436, 2010
 71. 金田眞理：遺伝相談 疾病と治療 IV．松田他編、南江堂，東京，72-73, 2010
 72. 種村 篤：尋常性白斑に対する活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミン D3 外用に日光浴もしくはナローバンド UVB 照射を併用した患者群の比較— (In submission)
 73. 内山真樹，三橋善比古，大久保ゆかり，臼井嘉彦，後藤 浩，坪井良治：Vigt-Koyanagi-Harada 病を合併した尋常性感染．*皮膚病診療*, 32(9): 959-962, 2010
 74. 藤井のり子，三橋善比古，倉繁祐太，楠 俊雄，坪井良治：White fibrous papulosis of the neck．*皮膚病診療*, 32(9): 971-974, 2010
 75. 阿部名美子，坪井良治：薬物療法 尋常性白斑．*皮膚科の臨床*, 52(11)特50: 1684-1687, 2010
2. 学会発表
76. Kotobuki Y, Katayama I: Proinflammatory cytokines regulate MITF-related molecules expression and melanin production *in vitro*—Possible Pathogenesis of Vitiligo—1st Vitiligo World Congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 77. Yajima T, Katayama I: Five cases of vitiligo vulgaris complicated by adult atopic dermatitis. 1st vitiligo world congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 78. Itoi S, Katayama I: Five cases of vitiligo vulgaris complicated by adult atopic dermatitis. 1st vitiligo world congress. Milano, Sep, 23-25, 2010
 79. Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Mitsuhashi Y, Fujita Y, Suzuki T: Mutation analysis of two patients with Dyschromatosis symmetrica hereditaria. 第35回日本研究皮膚科学会学術大会, 2010.12.3-5, 和歌山
 80. Kono M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Kaneda M, Shibaki A, Fujiwara S, Akita H, Lam J, Sanchez-Valle A, Tomita Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria and a mutation in patient associated with encephalitis. 第35回日本研究皮膚科学会学術大会, 2010.12.3-5, 和歌山
 81. Dien S, Taguchi K, Fukunaga A, Nishigori C: Best timing of topical application of DNA repair enzyme to obtain both reduction of cyclobutane pyrimidine dimers and sustaining immune suppression sgryt Narrow Band UVB exposure. American Society for Photobiology, 2010.6.11-16
 82. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C: Cellular mechanism in narrowband UVB-induced immuno-suppression. 14th International Congress of Immunology, 2010.8.22-27
 83. Funasaka Y, Mohamed AD, Harada T, Aiba A, Kawana S, Nishigori C: Signals involved in oncogenic activities of metabotropic glutamate receptor 1. 16th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research, 2010.9.4-7
 84. Takeuchi S, Sato M, Nishigori C: Aberrant migration in the XPA-lacking cells. Workshop on xeroderma pigmentosum and other diseases of human premature aging and DNA repair: molecules to patients, 2010.9.21-24
 85. Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Tanioka M, Nishitani N, Shimizu A, Kambe N, Matsue H, Kamide R, Nishigori C: Three cases of xeroderma pigmentosum variant group (XP-V) genetically diagnosed in their

- childhood before developing skin cancers. Workshop on xeroderma pigmentosum and other diseases of human premature aging and DNA repair: molecules to patients, 2010.9.21-24
86. Ogura K, Fukunaga A, Oniki S, Nagai H, Okazawa H, Matozaki T, Nishigori C, Horikawa T: Rho kinase pathway regulates contact hypersensitivity response by regulating DC migration through SHPS-1. 日本研究皮膚科学会第35回年次学術大会・総会, 2010.12.3-5
87. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C: The role of cutaneous dendritic cells in narrowband UVB-induced immuno-suppression. 日本研究皮膚科学会第35回年次学術大会・総会, 2010.12.3-5
88. K. Fukai, Oshimo T, Abe Y, Hozumi Y, Tanaka A, Yamanishi K, Ishii M, Suzuki T: Mottled hypopigmentation on the trunk in a Japanese case of PCWH with p.Q377X nonsense mutation. 60th The meeting of the American Society of Human Genetics, Nov 2-7, 2010, Washington DC, USA
89. Kawada A, Hirao A, Oiso N, Kawara S, Wada T: Follicular mucinosis associated with adult T-cell leukemia-lymphoma. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
90. Hirao A, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Pityriasis rubra pilaris with preceding cytomegalovirus infection. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
91. Sasaya H, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Phylloid Hypermelanosis caused by three aberrant cell lines of partial and complete monosomy 13. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, March 5-9, 2010, Miami, Florida, USA
92. Oiso N, Kawara S, Kawaka A: Pigmented spots on the nipple: a sign of mammary Paget disease. The First Eastern Asia Dermatology Congress, September 30-October 3, 2010, Fukuoka, Japan,
93. Matsuda H, Endo H, Oiso N, Kawara S, Kawada A: Clinical effectiveness of faropenem (FRPM) for inflammatory acne. The First Eastern Asia Dermatology Congress, September 30-October 3, 2010, Fukuoka, Japan
94. Oiso N, Murata I, Hayashi M, Suzuki T, Kawada A: Dyschromatosis symmetrica hereditaria: consideration of the pathogenesis with dermoscopic features. The American Society of Human Genetics 60th Annual Meeting, November 2-6, 2010, Washington, DC, USA
95. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawaka A: Histopathological and ultrastructural study for a Japanese female child case of erythema dyschromicum perstans. The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, December 3-5, 2010, Wakayama, Japan,
96. Tanemura A: Possible link between keratinocyte expression of pSTAT3 and Th17 infiltration to the lesional skin in vitiligo Vulgaris (Oral presentation). 1st Vitiligo World Congress, Sep 23-25, 2010, Milano, Italy
97. Tsukamoto K, Matsuzawa T, Osada A: New approach to repigmentation of vitiligo: treatment with CUSA, seed-grafting and narrowband UVB therapy. The First Eastern Asia Dermatology Congress, 2010.9, Fukuoka, Japan
98. 有本理恵, 鈴木教之, 稲坂 優, 山田元人, 穂積豊, 阿部優子, 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群に潰瘍性大腸炎を伴った1例. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
99. 鈴木民夫: 色素細胞の生物学 色素異常症の病因と生活指導. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
100. 阿部優子, 穂積 豊, 田宮 元, 鈴木民夫: 日本人女性の皮膚色と眼皮膚白皮症2型原因遺伝子の SNP との関係について. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
101. 林 昌浩, 村田壱大, 穂積豊, 三橋善比古, 藤田靖幸, 鈴木民夫: 臨床的に遺伝性対側性色素異常症と診断した3例の遺伝子解析 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
102. 河野通浩, 近藤泰輔, 鈴木民夫, 金田眞理, 藤原作平, 芝木晃彦, Amarillis Sanchez-Valle, 秋田浩孝, Joseph Lam, 富田 靖: 遺伝性対側性色素異常症原因遺伝子 ADAR1 の5新規変異とウイルス性大脳炎発症後に皮膚症状を発症した1例第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11.27-28, 東京
103. 錦織千佳子: 紫外線発癌とその予防—パラダイムシフト—. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
104. 小野竜輔, 正木太朗, 竹内聖二, 上出良一, 錦織千佳子: スプライス異常の複合ヘテロ変異で POLH 蛋白の発現が弱く認められた色素性乾皮症バリエーション群の1例. 第32回日本光医学・光生物学会, 2010.7.30-31