

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

- 益喜, 川原 繁, 川田 暁：近畿大学皮膚科における過去10年間の乳房外 Paget 病の統計. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
129. 泉谷美幸, 吉永英司, 成田智彦, 吉田益喜, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁：手掌に生じた Bowen 病の1例. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
130. 東森倫子, 大磯直毅, 川原 繁, 川田 暁, 濱和子, 比留間政太郎：Microsporum canis による頭部浅在性白癬の兄弟発症例. 第422回日本皮膚科学会大阪地方会, 2010.12.18, 大阪
131. 浅井克則, 豊田真吾, 藤本康倫, 枝川光太郎, 早川航一, 星 拓, 岩本文徳, 川口 哲, 若山暁, 金田眞理, 吉峰俊樹：内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 2010年脳卒中学会総会, 2010.4
132. 村上有香子, 金田眞理, 田中まり, 片山一朗：第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4
133. 金田眞理：結節性硬化症のガイドライン. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4
134. 金田眞理：皮膚科外来におけるファブリー病の鑑別診断に関して. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
135. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗：結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9, 大阪
136. 浅井克則, 豊田真吾, 小林真紀, 井間博之, 尾原信行, 早川航一, 岩本文徳, 川口 哲, 若山暁, 金田眞理, 吉峰俊樹：内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 2010.11
137. 種村 篤：尋常性白斑皮膚における STAT3 の活性化とその生物学的意義について. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4.16-18, 大阪
138. 種村 篤：白斑の病因論. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会 シンポジウム, 2010.9.11-12, 大阪
139. 種村 篤：尋常性白斑の病因論および白斑を含めたエキシマランプの治療応用について 厚労省の白斑・白皮症研究班における研究結果の概略およびエキシマランプ治療の推奨度について. 第6回中国皮膚科学会ランチョンセミナー, 2010.11.20-22, 鄭州, 中国
140. 種村 篤：白斑の基礎—白斑のこれまでの病因論と炎症性サイトカインの影響について— 日本色素細胞学会ランチョンセミナー：白斑の基礎, 2010.11.27-28, 東京
141. 島田恵子, 芳賀恒夫, 布施恵理, 川上民裕, 相馬良直：14 trisomy がみいだされた Linear and whorled nevoid hypomelanosis の1例. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
142. 谷岡未樹：白斑とシミ update. 尋常性白斑患者のQOL とメイクアップケア外来. 第61回日本皮膚科学会中部支部総会, 2010.9, 大阪
143. 谷岡未樹：Camouflage for vitiligo patients improves their quality of life. 第1回 EADC, 2010.10, 福岡
144. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚, 小川力：超音波メスを使った分節型尋常性白斑の治療. 第65回日本皮膚科学会山梨地方会, 2010.4, 甲府
145. 塚本克彦：教育講演 白斑の治療法. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.4, 大阪
146. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚：CUSA を用いた難治性白斑の新しい治療法. 第25回日本皮膚外学会, 2010.9, 別府
147. 塚本克彦, 佐野信也, 花輪宏明, 長田 厚：超音波メス (CUSA) を用いた難治性尋常性白斑の新しい治療法. 第74回日本皮膚科学会東部支部総会, 2010.11, 仙台
148. 塚本克彦, 松澤高光, 松澤美幸, 小松明日香, 長田 厚：CUSA を用いた分節型尋常性白斑の新しい治療法. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 2010.11, 東京
- E. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- 引用文献**
- なし

稀な色素異常症および悪性黒色腫の病態解明と 治療法の確立

研究分担者 大 磯 直 毅
近畿大学医学部皮膚科講師

研究要旨

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

A. 研究目的

稀な色素異常症2症例と悪性黒色腫1症例の病態解明と治療法の確立を研究した。

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

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

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

B. 研究方法・結果

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

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

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

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

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

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

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

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

[倫理面への配慮]

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

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表 (平成22年度)

1. 論文発表

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

- cysts. *Case Rep Dermatol*, 2: 116-119, 2010
12. 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
 13. Oiso N: Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 4: 244-248, 2010
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
2. 学会発表
 1. 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, 大阪狭山市, 2010.1.7
 2. 大磯直毅: 教育講演 色素異常症: 最近の知見. 第1回京阪・南海皮膚懇話会, 大阪市北区, 2010.16
 3. 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, 大阪狭山市, 2010.4.12
 4. 大磯直毅: 教育講演 新しい検査（エコー・発汗検査を含む）新しい遺伝子検査と診断への応用. 第109回日本皮膚科学会総会, 大阪市北区, 2010.4.16-18
 5. 大磯直毅: シンポジウム5 白斑とシミ Up-to-date 尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪市北区, 2010.9.11-12
 6. 大磯直毅: ランチョンセミナー1「白斑の治療」2. 汎発型尋常性白斑の疾患感受性遺伝子と治療. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 東京都港区, 2010.11.22-23
 7. 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, Miami, Florida, USA, 2010.3.5-9
 8. Hirao A, Kawada A, Oiso N, Kawara S: Pityriasis rubra pilaris with preceding cytomegalovirus infection. American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting, Miami, Florida, USA, 2010.3.5-9
 9. 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
 10. Oiso N, Kawara S, Kawaka A: Pigmented spots on the nipple: a sign of mammary Paget disease. The First Eastern Asia Dermatology Congress, Fukuoka, Japan, 2010.9.30-10.3
 11. Matsuda H, Endo H, Oiso N, Kawara S, Kawada A: Clinical effectiveness of faropenem (FRPM) for inflammatory acne. *The First Eastern Asia Dermatology Congress*, Fukuoka, Japan, 2010.9.30-10.3
 12. 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, Washington, DC, USA, 2010.11.2-6
 13. 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, Wakayama, Japan, 2010.12.3-5
 14. 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, 大阪中央区, 2010.2.13
 15. 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る後天性魚鱗癬の1例. 第73回日本皮膚科学会

- 東京支部学術大会，東京都新宿区，2010.2.20-21
16. 大磯直毅，黒川一郎，鶴田大輔，成田智彦，川原繁，川田 暁：爪峡部領域に爪甲形成異常を認めた2例。第109回日本皮膚科学会総会，大阪市北区，2010.4.16-18
 17. 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，大阪市北区，2010.4.16-18
 18. 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，大阪市中央区，2010.5.22
 19. 和田珠恵，栗本貴弘，吉永英司，遠藤英樹，大磯直毅，吉田益喜，川原 繁，川田 暁：皮下に生じた PNET の1例。第26回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会，東京都新宿区，2010.6.4-5
 20. 東森倫子，坂本幸子，笹屋晴代，松田洋昌，栗本貴弘，吉永英司，大磯直毅，川原 繁，川田暁：疱疹状天疱瘡の1例。第103回近畿皮膚科集談会，第420回日本皮膚科学会大阪地方会，第416回日本皮膚科学会京滋地方会，大阪市住之江区，2010.7.4
 21. 大磯直毅，木村雅友，川原 繁，川田 暁：ダーモスコピーで多彩な脈管像を呈した infantile hemangioma precursor の1例。第37回皮膚かたち研究学会学術大会（旧日本電顕皮膚生物学会），東京都港区，2010.7.24-25
 22. 川原 繁，栗本貴弘，吉永英司，大磯直毅，川田暁：乾癬に対するナローバンド UVB 長期療法中に合併した表在性播種型汗孔角化症の1例。第25回日本乾癬学会学術大会，山口県宇部市，2010.9.3-4
 23. 大磯直毅，吉田益喜，川原 繁，川田 暁：組織学的に heterogeneity を認めた外陰部無色素性黒色腫。第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会，大阪市北区，2010.9.11-12
 24. 笹屋晴代，大磯直毅，鶴田大輔，今西久幹，和田珠恵，平尾文香，川原 繁，小林裕美，川田暁：リアル黒皮症様色素沈着に対して Intense pulsed light 照射が有用であった1例。第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会，大阪市北区，2010.9.11-12
 25. 中野早苗，大磯直毅，吉永英司，川原 繁，川田暁，矢野泰弘，中野 敦：多数のタカサゴキラマダニ刺咬症の1例。第421回日本皮膚科学会大阪地方会，大阪市中央区，2010.9.18
 26. 保田知生，梶川竜治，辰巳陽一，西隈菜穂子，柳生行伸，高田 裕，大磯直毅，山元秀明，田中俊夫，奥野清隆：当院における中心静脈穿刺手技における安全管理と卒後教育の取り組みについて。医療の質・安全学会，第4回学術大会，東京都，2010.11.21-23
 27. 辰巳陽一，西隈菜穂子，大磯直毅，保田知生，加戸聖美，酒井美恵，赤尾幸恵，奥野清隆：PDA システムを用いた，投薬事故防止システムの開発のその効果。医療の質・安全学会，第4回学術大会，東京都，2010.11.21-23
 28. 三宅宗晴，吉永英司，成田智彦，大磯直毅，吉田益喜，川原 繁，川田 暁：近畿大学皮膚科における過去10年間の乳房外 Paget 病の統計，第422回日本皮膚科学会大阪地方会，大阪市中央区，2010.12.18
 29. 泉谷美幸，吉永英司，成田智彦，吉田益喜，大磯直毅，川原 繁，川田 暁：手掌に生じた Bowen 病の1例。第422回日本皮膚科学会大阪地方会，大阪市中央区，2010.12.18
 30. 東森倫子，大磯直毅，川原 繁，川田 暁，濱和子，比留間政太郎：Microsporium canis による頭部浅在性白癬の兄弟発症例。第422回日本皮膚科学会大阪地方会，大阪市中央区，2010.12.18
- 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. Hwang SW, Cho KJ, Kang JH, et al: A case of hypermelanosis in aphylloid pattern. *J Am Acad Dermatol*, 60: 697-700, 2009
 2. Happle R: Phylloid hypermelanosis: an unusual form of pigmentary mosaicism. *Dermatology*, 220: 183-185, 2010

色素細胞（メラノサイト）における BMP と RET の 相互関係および色素異常症の病因解明

研究分担者 川上民裕
聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

色素細胞（メラノサイト）の分化・増殖および遊走能には BMP と *Mitf*, *Ret* などのメラニン関連物質が関与する。*in vivo* により近いマウス神経冠初代培養系（NCC primary culture）とそこから樹立された3細胞株（NCCmelb4M5細胞, NCCmelb4細胞, NCCmelan5細胞）そして Mel-*Ret* 細胞を使用した。*Ret* 蛋白は、最も低分化な色素細胞 NCCmelb4M5細胞と Mel-*Ret* 細胞のみに発現。BMP-4 添加にて、NCCmelb4M5細胞の *Ret* 発現は時間的、濃度依存的に抑制をうけた。BMP-4 の添加によって、BMP-4 シグナル伝達系の下流に位置する *Smad* のリン酸化が促進していた。一方、NCCmelb4細胞, NCCmelan5細胞, Mel-*Ret* 細胞は BMP-4 添加での変化はなかった。NCC primary culture では、*Ret* 蛋白陽性細胞を確認。BMP-4 添加条件下では、この *Ret* 蛋白陽性細胞が減少した。以上より、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。

皮膚におけるさまざまな色素異常症の症例を検討した。女性の顔面に多発する色素異常症、*idiopathic eruptive macular pigmentation* を経験し、過去の報告を集計し検討した。こうしたさまざまな色素細胞（メラノサイト）の関与した色素異常症を検証することで、白斑や白皮症の病因解明のヒントとしたい。

A. 研究目的

色素細胞（メラノサイト）の分化・増殖および遊走能に関わる BMP と *Mitf*, *Ret* などのメラニン関連物質の役割や効果、作用を明らかにする。この結果は、色素異常症である白斑や白皮症の病因解明につながり、その治療に応用できる可能性がある。

皮膚におけるさまざまな色素異常症の症例を検討し、各疾患から得た臨床的情報を色素異常症の病因解明につなげる。

B. 研究方法・結果

In vivo により近いマウス神経冠初代培養系（NCC primary culture）とそこから樹立された細胞株、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）、さらにマウス悪性黒色腫由来細胞株である Mel-*Ret* 細胞を使用した。

Ret 蛋白は、NCCmelb4M5細胞と Mel-*Ret* 細胞のみに発現。BMP-4 添加にて、NCCmelb4M5細胞の *Ret* 発現は時間的、濃度依存的に抑制をうけた。

BMP-4 の添加によって、BMP-4 シグナル伝達系の下流に位置する *Smad* のリン酸化が促進していた。一方、NCCmelb4細胞, NCCmelan5細胞, Mel-*Ret* 細胞は BMP-4 添加での変化はなかった。NCC primary culture では、培養6日目まで *Ret* 蛋白陽性細胞を確認。BMP-4 添加条件下では、この *Ret* 蛋白陽性細胞が減少した。

18歳の女性で、顔面に多発する色素斑を経験した。病理組織とあわせ、*idiopathic eruptive macular pigmentation* と診断した。過去の報告を集計し、治療に関しても考察した。他にも多数の白斑や白皮症を含んだ色素異常症の臨床研究が進行中である。

C. 考察

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。

Idiopathic eruptive macular pigmentation の病因を考察し、今後の治療方針の方向性（レーザー治療等）を示した。このようにさまざまな色素異常症を検証することで、白斑や白皮症の病因解明のヒントとしたい。

D. 結論

Ret は、Kit/KL 伝達系必須期間よりも前段階の、最も未熟な分化段階の色素細胞で発現する。BMP-4 は色素細胞の発生において、Kit/KL 伝達系必須期間前の色素細胞を、Ret と連動し調節している。

さまざまな色素異常症の臨床研究は、白斑や白皮症の病因メカニズム解明への手がかりとなる。

（倫理面への配慮）

臨床症例に関して、可能な限り匿名化し、個人情報を完全に保護した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

1. Kawakami T, Kumasaka M, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y: BMP-4 down-regulates the expression of Ret in murine melanocyte precursors. In submitted
2. Kawakami T, Fujita A, Soma Y: Brownish macules on the face and upper back. *Clin Exp Dermatol*, 35: e172-173, 2010
3. 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

2. 学会発表

1. 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, 福岡, 2010.4

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

PCWH をめぐる臨床的問題

研究分担者 深井和吉

大阪市立大学准教授

研究要旨

ワールデンブルグ症候群 4 型に経症状を合併するタイプは PCWH として報告されているが、これまでにわずかに 25 症例の報告があるにすぎない。今回 2 症例を経験した中で、以下のような臨床的問題を提案した。1) 病名の問題：病名が覚えにくいアルファベットの略号であるため、臨床医になじみがない。報告は 2000 年前後に集中していて、その後の報告が極めて少ない。皮膚の色素異常はあまり目立ったものではなく、眼科、耳鼻科、小児神経科、小児外科などで診察されていると思われるが、患者全体を考えないと正確な診断に至らない疾患であり、注意喚起が必要。見逃されている症例は多いと思われる。2) ヒルシュスプルング病を合併しないことがある。PCWH の H はヒルシュスプルング病をさしているが、3 症例には合併をみとめなかった。その内の 2 例はコドン 135 の変異であり、DNA-binding domain の中心部の変異であった。ヒルシュスプルング病を合併していなくても PCWH の可能性があることは注意すべきポイントである。3) 前額部のダイヤモンド型白斑 (white forelock) : White forelock はまだら症やワールデンブルグ症候群に共通してよくみられる白斑ではあるが、この PCWH で white forelock がみられることは 5 症例と比較的少なく、これが見られた場合は、重症の神経症状を合併していることが多く、PCWH の white forelock は bad sign である可能性がある。4) 長期的予後が不明：疾患概念が確立されてからまだ 10 年ほどであることから、長期的な予後、神経症状の経過などが不明である。今後の症例の蓄積と長期にわたる経過観察が必須である。

A. 研究目的

PCWH (peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome and Hirschsprung disease) は末梢および中枢の神経系の髄鞘形成不全、ワールデンブルグ症候群、ヒルシュスプルング病を伴う疾患である。主な臨床症状は精神発達遅滞、末梢神経障害、難聴あるいは聾、ヒルシュスプルング病、遠位関節拘縮、前額部の白斑 (white forelock)、発育遅延などである。SOX10 遺伝子の変異で発症することが知られている。今回 PCWH の 2 症例を経験し、SOX10 遺伝子変異を同定した。これまでの報告と比較して、PCWH を巡る臨床的問題について考察した。

B. 研究方法・結果

症例 1 : 4 歳, 男児

出生時より虹彩が青く、体幹に淡いまだらな白斑が多発融合していた。眼白皮症として経過観察されていた。その後、感音性難聴 (6 ヶ月)、ヒルシュスプルング病 (2 歳) を合併していることがわかり、ワール

デンブルグ症候群が疑われた。SOX10 遺伝子の解析により p.Q377X のナンセンス変異をヘテロに認めた。両親には異常がなかった。SSPE (Short latency Somatosensory Evoked Potential) により末梢神経、中枢神経の神経伝達速度が著明に低下していることがわかった。これらにより、PCWH と診断された。生まれたときの虹彩は「青」であったが、4 歳時には「淡い茶色で一部が青い」状態となっており、虹彩の色素新生がみられた¹⁾。

症例 2 : 2 歳, 女児

眼白子症、眼振、皮膚の白斑/色素斑と感音性難聴、白質障害、末梢神経があるがヒルシュスプルング病はない。白質障害については、生後 5 ヶ月のとき、左眼のミオクローヌスがおこり、MRI で診断されている。MRI の画像からペリツェウスメルツバッハと診断されたが、臨床症状からは、PCWH に近いということで SOX10 遺伝子検索を依頼された。S135I/S135N のモザイクを認めた。

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。

[倫理面への配慮]

患者さんのDNA採取については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。遺伝子解析については、山形大学医学部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22年度）

1. 論文発表

1. 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 Inherit Metab Dis*, 2010. Epub ahead of print
2. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitshuhashi 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

2. 学会発表

1. 高原祥子, 平田 央, 深井和吉, 石井正光, 湯峯克也, 永尾 淳: 中毒性表皮壊死症の1例. 第

421回日本皮膚科学会大阪地方会, 大阪市, 9.18

2. 深井和吉, 大霜智子, 鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊, 横井俊明, 山西清文, 石井正光: Waardenburg syndrome type 4 に神経症状が加わったPCWHの一例. 第55回日本人類遺伝学会, さいたま市, 10.27-30
3. Fukai K, 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, Washington DC, USA, 11.2-7

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. Murata I, Hayashi M, Hozumi Y, Fujii K, Mitshuhashi 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
2. Oshimo T, Fukai K, Abe Y, et al: Mottled hypopigmentation on the trunk of a Japanese patient with PCWH, a neurologic variant of Waardenburg type 4 syndrome with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 and review of the literature. Submitted
3. Bondurand N, Kuhlborderd K, Pingault V, et al: A molecular analysis of the Yemenite deaf-blind hypopigmentation syndrome: SOX10 dysfunction causes different neurocristopathies. *Hum Mol Genet*, 8: 1785-1789, 1999

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

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

眼皮膚白皮症（oculocutaneous albinism, OCA）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。最近、極めて軽症のOCA疑い症例の遺伝子診断依頼が多く、不明例が多いのはその影響かもしれない。また、遺伝性対側性色素異常症（DSH）28例の遺伝子診断をおこない、22症例について病的変異を認めた。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ず、新たなDSH原因遺伝子の存在を示唆された。

A. 研究目的

白斑を呈する先天性色素異常症のうち、眼皮膚白皮症（OCA）のサブタイプを決定することは合併症の有無や予後を予想するうえで極めて重要である。そこで、我々はOCA患者の遺伝子診断によってサブタイプを決定した。また、手背と足背の点状の白斑と色素斑が混在する特徴的な臨床像を示す遺伝性対側性色素異常症（DSH）は国際的に日本人に多いとされる。そこでDSHについても遺伝子診断により確定診断するとともにその病態を目的とした。

B. 方法

診断基準の基礎となるOCAとDSHの遺伝子診断法の確立を行う。そして遺伝子変異部位と臨床症状との関連性を解析した。

[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およ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. 結果・考察

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-time PCR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。

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

1. Hayashi M, Saito H, Monma F, Katagiri Y, Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Abe Y, Suzuki T: Linear IgA bullous dermatosis associated with herpes simplex virus infection and Kawasaki disease. *J Dermatol*, 37: 276-279, 2010
 2. Hayashi M, 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 鈴木民夫: 遺伝子変異による色素異常症. *Derma*, 163: 47-54, 2010
 8. 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
2. 学会発表
 1. 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, 大阪市, 2010.4.16-18
 2. 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, 大阪市, 2010.4.16-18
 3. 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, 東京, 2010.11.27-28
 4. 林 昌浩, 村田壺大, 穂積 豊, 三橋善比古, 藤田靖幸, 鈴木民夫: 臨床的に遺伝性対側性色素異常症と診断した3例の遺伝子解析. 第23回日本色素細胞学会学術大会, 東京, 2010.11.27-28
 5. 河野通浩, 近藤泰輔, 鈴木民夫, 金田真理, 藤原作平, 芝木晃彦, Amarillis SV, 秋田浩孝, Joseph L, 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, 東京, 2010.11.27-28
 6. Hayashi M, Murata M, 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, 和歌山, 2010.12.3-5
 7. 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, 和歌山, 2010.12.3-5
- F. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
特許出願番号2010-081487
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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

研究分担者 錦 織 千佳子

神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

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。本年度は我々の教室で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* 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 mJ/cm^2 、 300 mJ/cm^2 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必要がある。

A. 研究目的

尋常性白斑に対してナローバンド UVB がその高い効果故に頻用されているが、その色素再生の機序は完全には解明されていない。安全で有効なナローバンド UVB 治療の方法を確立するために、当院においてナローバンド UVB 治療をおこなった尋常性白斑患者50名について、用いた総照射線量、照射回数、効果について解析する。その解析をもとに *in vitro* で有効性の機序を解析する。

B. 研究方法・結果

対象：対表面積2%以上に白斑を有する汎発型の尋常性白斑患者50例（18～75歳）

方法：最初に nb-UVB-MED を測定し、1/2 MED から開始し、週2～3回の照射で、3～4回毎に10%程度増量をおこなった。

1回照射線量：180～1,100 mJ/cm^2

総照射線量：9,180～112,830 mJ/cm^2 （平均 43,361.62 mJ/cm^2 ）。

結果：著効（67%<の色素再生）13例、有効（34～66%）18例、やや有効（1～33%）13例、無効（0%）6例であった。著効例と有効例を合わせると31例（62%）と高い有効性が認められた。多くの報告の通り、手背の症例は無効例が多く、顔、頸の症例では有効例が多かった。発症後1年以内に治療を開始したも

のでは著効例が50%を超えていたが、発症後1年以上たってから治療開始したものでは著効例は20%にとどまった。また、治療中にも白斑が新生する例があり、それらでは無効例が30%となった。現在までに、皮膚癌を発症した症例は見られていない。

また、有効線量を明らかにする目的で、*in vitro* の系で、培養ヒトケラチノサイト、培養ヒトメラノサイトの共培養をおこなったところ、nb-UVB を 150 mJ/cm^2 、 300 mJ/cm^2 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がわ

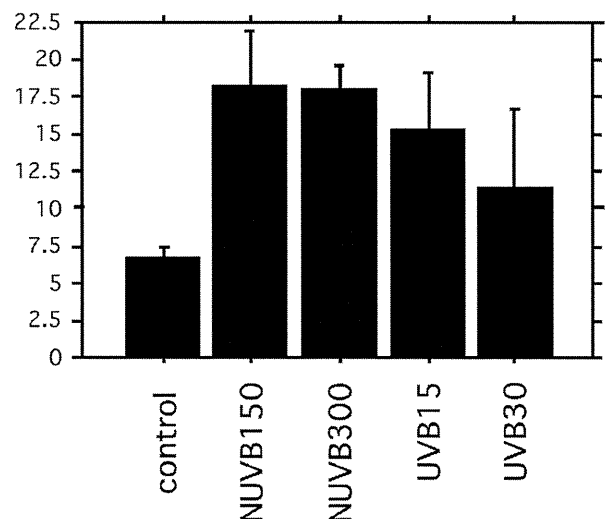


図1. Narrowband UVB 照射ケラチノサイト培養上清のメラノサイト増殖に対する影響

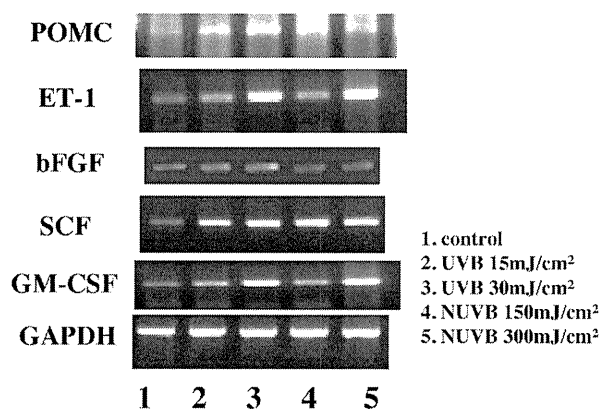


図2. 紫外線照射後のケラチノサイトからのサイトカイン産生

かった(図1)。

さらに、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。そのうちで、臨床的な nb-UVB、bb-UVB の有効性の差を説明可能な程度に nb-UVB、bb-UVB による分泌の差が明らかであったのは、GM-CSF であった(図2)。

今後、GM-CSF に着目して、どのような条件で 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。

C. 考察と今後の展望

以前私たちの教室で、マウスの紫外線誘発皮膚癌モデルにおいて、nb-UVB、bb-UVB を慢性長期間照射して皮膚腫瘍を誘発させた結果、nb-UVB で出来る皮膚腫瘍は有意に悪性腫瘍の比率が高く、また bb-UVB より早く腫瘍を発生した。nb-UVB での皮膚腫瘍の発生率が高い理由として単回照射あたりの DNA 損傷、シクロブタンピリミジンダイマー (CPDs) 生成率が多い事を示唆した。臨床的には現在のところ nb-UVB 治療例で皮膚癌発症の例は見られていないが、効果と安全性とのバランスをとるために、ナローバンドの高い有用性が何に由来するかを明らかにし、有効線量と危険線量の閾値を明らかにし、有用性を得ながら安全に使用出来る照射方法、総線量を実験系も用いながら検討していく必要がある。

(倫理面への配慮)

患者治療に関しては通常の治療の範囲でおこなっており、倫理的な問題点はない。

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

- Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C: Phospholipase C ϵ ; plays a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/ KC. *Laboratory Investigation*, in press
 - 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
 - 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
 - Sreevidya CS, Fukunaga A, Khaskhely NM, Masaki T, Ono R, Nishigori C, Ullrich SE: Agents that reverse UV-Induced immune suppression and photo-carcinogenesis affect DNA repair. *J Invest Dermatol*, 130: 1428-1437, 2010
 - 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
 - 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
- #### 2. 学会発表
- 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 sgyrt Narrow Band UVB exposure. *American Society for Photobiology 2010*, 2010.6.11-16
 - 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
 - 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
 - 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
5. 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
 6. 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
 7. 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

8. 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
9. 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
10. 錦織千佳子: 光線過敏症 up-to-date. 第61回日本皮膚科学会中部支部総会, 2010.9.11-12

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

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、これら過誤腫以外にも、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、極めて頻度の高い症状の1つである。しかしながら、その病態はほとんどわかっていない。そこで、本症患者の白斑部の生検組織を用いて尋常性白斑や他の先天性白斑との相違を検討した。

A. 研究目的

結節性硬化症は、脳、腎、心、皮膚をはじめとした全身の過誤腫を特徴とする疾患であるが、これら過誤腫以外にも、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割以上の患者に出現する極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病態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為に、まずは、本症白斑部の組織検討をおこなった。

B. 研究方法

結節性硬化症の確定診断のついた患者の右下腿全面の白斑部を生検し、CD1a, CD3, CD8, FoxP3, CD20, MelanA, Fontana-Masson で染色し、尋常性白斑の白斑部と比較検討した。

[倫理面への配慮]

患者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、個人情報には完全に保護した。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. 結果

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事が確認された（表1, 図1）。

表1. Staining patterns of white macule of TSC and Vitiligo

	Vitiligo	TSC-white macule
Fontana-Masson	—	→
HMB45	—	→
MelanA	—	→
CD1a	→	→
CD3	↑	→
CD20	→	→
CD8	↑	→
FoXP3	(+/-)	(+/-)

—: 染色されない, →: 正常と同程度, ↑: 正常より増強

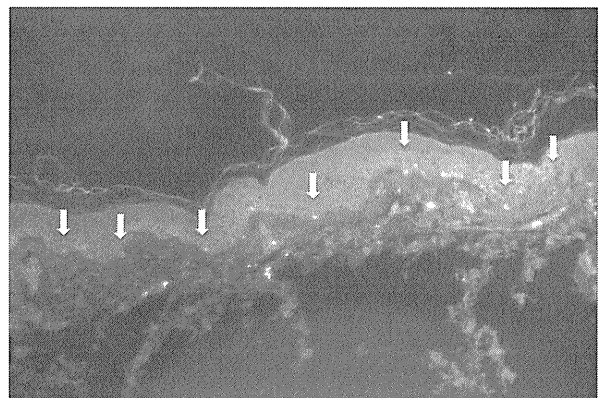


図1. 結節性硬化症の白斑部の Melan-A による染色像。矢印は染色されたメラノサイトを示す。

D. 考察

結節性硬化症の白斑部の組織に関する報告はほとんどなく、我々が調べ得た限り1975年¹⁾と1997年²⁾の神保らの報告のみであった。彼らは結節硬化症の白斑部ではメラノサイトの数は正常部と変化がなく、メラノ

ゾームが縮小，減少しメラノサイト内でのメラニン産生の低下が本症の白斑の原因であると指摘している。今回の我々の結果も，メラノサイトの数は正常であり，彼らの報告と一致する結果である事が確認できた。

E. 結論

今回の我々の組織染色の結果より，結節性硬化症の白斑部では，尋常性白斑と異なり，メラノサイトは正常に存在している事が確認できた。今後本症白斑の原因が神保らの主張通り，メラノサイトに於けるメラニン産生の異常であるのか，あるいはメラノサイトからケラチノサイトへの伝達の異常であるのか，さらにはケラチノサイトに於ける異常であるのか等に関して，さらに詳細な検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. Shimada Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Iisei 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(4): 704-710, 2010
3. 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
4. 田中智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 田村直俊, 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
5. 山中隆嗣, 種村 篤, 金田眞理, 片山一朗, 平川聡史, 橋本公二 他脳転移を来たした乳房外Paget 癌の1例: 剖検結果と進展様式の考察. 皮膚の科学, 9(3): 229-236, 2010
6. 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): 237-243, 2010

7. 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

2. 学会発表

1. 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
2. 村上有香子, 金田眞理, 田中まり, 片山一朗: 分節型神経線維腫症の合併が疑われた結節性硬化症の一例法. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.5
3. 金田眞理: 結節性硬化症のガイドライン. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.5
4. 金田眞理: 皮膚科外来におけるファブリー病の鑑別診断に関して. 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.5
5. 田中まり, 金田眞理, 片山一朗: 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン軟膏外用療法. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2010.9
6. 浅井克則, 豊田真吾, 小林真紀, 井間博之, 尾原信行, 早川航一, 岩本文徳, 川口 哲, 若山暁, 金田眞理, 吉峰俊樹: 内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 第26回日本脳神経血管内治療学会学術総会, 2010.11

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

出願中

引用文献

1. Jimbow K, Fitzpatrick TB, et al: Congenital circumscribed hypomelanosis: a characterization based on electron microscopic study of tuberos sclerotic, nevus depigmentosus and piebaldism. *The journal of investigative dermatology*, 64: 50-62, 1975
2. Jimbow K: Tuberos sclerotic and Guttate leukodermias. *Seminors in cutaneous medicine and surgery*, 16: 30-35, 1997

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 種 村 篤
大阪大学医学部皮膚科学内講師

研究要旨

昨年度の研究報告として、我々は尋常性白斑表皮角化細胞における STAT3 の活性化と Th17 細胞の浸潤がみられることを見だし、白斑病因の一つとして提示した。今回 TH17 細胞が産生するもしくは分化に重要とされるサイトカインの色素細胞に対する機能的影響を検討し、病変部でのサイトカインバランスの重要性について考察した。

A. 研究目的

Th17 関連サイトカインの色素細胞に及ぼす影響と白斑形成における役割について検討し、新しい病因論提唱に繋がる根拠を探索する。

B. 研究方法

まず、ヒト培養色素細胞における Th17 関連サイトカイン（今回 Th17 細胞の分化誘導および Th17 により産生されるサイトカイン、IL-1 beta, IL-6, IL-17A）の受容体の発現を RT-PCR 法にて確認した。その上で、上記のリコンビナント蛋白で色素細胞を刺激し、色素産生に関わる因子および生存に関わる因子の発現を定量的 PCR 法にて定量した。さらに、実際のメラニン産生の増減を測定した。Th17 細胞の色素細胞に対する間接的な相互作用を検討するため、リコンビナント IL-17A で表皮角化細胞・線維芽細胞を刺激し、上清中に放出されるいくつかのサイトカインを ELISA 法にて測定した。

C. 研究結果

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-m 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組織科学染色より 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および表皮角化細胞から強い IL-6 産生が誘導されることが明らかになった。

D. 考 察

以前我々は、白斑表皮細胞における STAT3 活性化がオートクラインもしくはパラクラインに IL-6 を局所で産生亢進し、Th17 細胞の浸潤を促進することが白斑発症の一因であると考察した。今回、実際 Th17 細胞の生物活性に関連したサイトカインが色素細胞のメラニン産生能およびアポトーシス関連因子の発現を低下させることが明らかにされたことより、局所浸潤 Th17 細胞が有意に色素細胞に直接的に作用し白斑の病態形成の一因になると考察する。さらに、真皮線維芽細胞および表皮角化細胞からの IL-6 産生を誘導することで間接的にも影響している可能性がある。今後、自然免疫の活性化など白斑病変部への Th17 細胞がリクルートされる要因についても検討したい。

E. 結 論

白斑表皮細胞における Th17 細胞の浸潤とその機能的意義を検証し、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22年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 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、4.16-18

2. シンポジウム 白斑の病因論. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 9.11-12
3. Possible Link between Keratinocyte Expression of pSTAT3 and Th17 Infiltration to the Lesional Skin in Vitiligo Vulgaris. 1st Vitiligo World Congress in Milano (Oral presentation), 9.23-25
4. ランチョンセミナー 1. 尋常性白斑の病因論および白斑を含めたエキシマランプの治療応用について, 2. 厚労省の白斑・白皮症研究班における研究結果の概略およびエキシマランプ治療の推奨度について. 第6回中国皮膚科学会, 11.20-22

5. ランチョンセミナー：白斑の基礎 白斑の基礎—白斑のこれまでの病因論と炎症性サイトカインの影響について—. 日本色素細胞学会, 11.27-28

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

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

研究協力者 田中 智子¹, 上野真紀子²
西村 栄美³, 横関 博雄⁴

¹東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野医員

²東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野大学院生

³東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞医学分野教授

⁴東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野教授

研究要旨

色素幹細胞は、毛包のバルジ-サブバルジ領域に局在し、毛周期ごとに毛母に色素細胞を供給する。色素幹細胞は、他の組織幹細胞と同様、まれにしか細胞分裂しない *slow-cycling cell* であるが、その細胞分裂の詳細は明らかにされていない。尋常性白斑の治癒過程において毛孔一致性の再色素沈着がしばしばみられることから、毛包の色素幹細胞の活性化の仕組みを知ることは重要である。我々は、マウス毛包の色素幹細胞が毛周期においてどのように分裂・活性化をするのかを明らかにするべく研究を進めており、今回はその途中経過を報告する。

A. 研究目的

尋常性白斑の治癒過程において毛孔一致性の再色素沈着がしばしばみられることから、毛包バルジ-サブバルジ領域に存在する色素幹細胞の活性化の仕組みを知ることは重要である。色素幹細胞は、他の組織幹細胞と同様、まれにしか細胞分裂しない *slow-cycling cell* であるが、その細胞分裂に関しては、毛包の成長期初期にのみ核酸ラベルが可能であることはすでに示されているものの¹⁾、詳細は明らかにされていない。また、近年の研究で、血液幹細胞や毛包幹細胞には、長期的に維持される細胞 (*long-term stem cell*) と、子孫細胞へと分化し長期的には維持されない細胞 (*short-term stem cell*) が存在することが示されているが^{2,3)}、色素幹細胞においても同様のことが言えるのかどうか、またそれらの仕組みや利点を明らかにすべく、本研究を行っている。

B. 研究方法・結果

色素細胞系譜の細胞を可視化できる *Dct-LacZ* トランスジェニックマウス（7～8週齢）を用いて実験を行った。色素幹細胞が毛周期のどの *stage* で細胞分裂するのかを知るため、休止期から成長期へと毛包が成長する各時期のマウスに *BrdU* (*bromo-2-deoxyuridine*) を腹腔内投与し、投与1時間後にマウスの体

幹背側皮膚を採取、*LacZ* 陽性色素幹細胞の *BrdU* の核への取り込みを観察した。また、取り込まれたラベルが毛周期を通じて長期的に留まっているかどうか、*BrdU* 投与1ヶ月後の毛包も観察した。

投与1時間後の毛包を観察した結果、成長期初期である *anagen I~IIIa* の毛包にのみ、色素幹細胞への *BrdU* ラベルが可能であった。このことから、色素幹細胞が毛周期のうち *anagen I~IIIa* の時期にのみ細胞分裂することが判った。

投与1ヶ月後の毛包を観察すると、*anagen I* で *BrdU* を投与された場合には、ラベルを留める色素幹細胞は数少なかったが (9.9%)、*anagen II* に投与された場合には、多くの色素幹細胞が *BrdU* ラベルを留めていた (21.4%)。

このことから、色素幹細胞は成長期初期である *anagen I~IIIa* にのみ細胞分裂するが、*anagen I* で分裂した細胞の多くは、その後細胞分裂を繰り返してラベルを消失するのに対し、*anagen II~IIIa* で分裂した細胞は、その後再び休止期に入り、長期的にラベルを留めると考えられた。

以上の結果から、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