

が維持されていることが判明した。

なし

C. 健康危険情報

3. その他

該当なし

なし

D. 研究発表（平成22年度）

引用文献

1. 論文発表

なし

1. Nishimura EK, Jordan SA, et al : Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature*, 416 : 854-860, 2002

2. 学会発表

なし

2. Fuchs E: The tortoise and the hair: slow-cycling cells in the stem cell race. *Cell*, 137 : 811-819, 2009

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

3. Zhang YV, Cheong J, et al : Distinct self-renewal and differentiation phases in the niche of infrequently dividing hair follicle stem cells. *Cell Stem Cell*, 5 : 267-278, 2009

2. 実用新案登録

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

研究分担者 谷 岡 未 樹
京都大学医学部皮膚科講師

研究要旨

尋常性白斑は種々の治療に対して難治性である。また、尋常性白斑は生命を脅かす疾患ではないが、病変が目に見えるため、特に露出部に病変が存在する場合にはその心理的および社会的影響は大きい。そこでメイクアップが重要な役割を果たすことになる。本研究では尋常性白斑に対するカモフラージュメイクが患者の QOL に与える影響についてアンケート調査を行い検証した。カモフラージュメイクにより、患者の QOL が向上することが明らかになった。

A. 研究目的

尋常性白斑は生命を脅かす疾患ではないが、病変が目に見えるため、特に露出部に病変が存在する場合にはその心理的および社会的影響は大きい。そこでメイクアップが重要な役割を果たすことになる。白斑を他人から見えなくすることで患者は安心感を取り戻す。京都大学皮膚科ではメイクアップケア外来を開設し、白斑患者のメイク指導に当たっている。

本研究の目的は、メイクアップケア外来が尋常性白斑患者の QOL に与える影響を調査し、カモフラージュメイクの有用性を明らかにすることにある。

B. 研究方法・結果

メイクアップケア外来が尋常性白斑患者の QOL に与える影響を、両施設の倫理委員会の承認を経て、メイクアップケア外来受講前後における Dermatology Life Quality Index (DLQI) を用いたアンケート調査で評価した。対照群はメイクアップケア教室を受講していない白斑患者とした。メイクアップケア外来は NPO 法人メディカルメイクアップアソシエーションおよび資生堂からのボランティアスタッフにより行われた。おもに使用したメイクアップ用品は、Covermark Original (Grafa Laboratories) と Perfect Cover (資生堂) である。

患者の年齢、罹病期間、性別については受講群と非受講群に優位差はなかった。露出部の病変は受講群の方が高い比率であった。メイクアップケア外来を受講して白斑に対して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に悪化した。両群におけるこの変化は優位差をもっていた ($p < 0.005$)。

非露出部に病変のある患者を除いた27人について解析してみても、カモフラージュメイクは DLQI 総スコアの改善と関連していた ($p = 0.01$)。

DLQI サブスコアについてその変化を表にまとめた。6つのサブスコアのうち、カモフラージュメイク受講群では症状/感情のスコアが改善していた。これは、カモフラージュメイクにより服装や日常生活の自由度が増したことによると推測された。

これらのアンケート結果から、メイクアップケア外来は白斑患者の QOL 改善に貢献していると考えられる。

【倫理面への配慮】

患者さんのアンケート回答に際しては、研究に対する使用に関して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、調査結果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京都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. Tanioka M, Yamamoto Y, Mayumi Kato, Miyachi Y: Camouflaging lessons for vitiligo patients improved their quality of life. *J Cosmet Dermatol*, 9(1): 72-5,

2010

2. 学会発表

1. 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, 大阪, 2010.9
2. 谷岡未樹：Camouflage for vitiligo patients improves their quality of life. 第1回 EADC, 福岡, 2010.10

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

白斑の現状把握のための研究

研究分担者 三 橋 善比古

東京医科大学病院皮膚科教授

研究協力者 阿 部 名美子

東京医科大学皮膚科助教

研究要旨

尋常性白斑は難治性の疾患である。当科では白斑外来を設けて治療に当たっている。当科の白斑外来を、過去1年間に受診した患者を分類し治療成績を検討した。治療方法は、外用や光線療法が主流であった。治療成績は、難治の紹介患者が比較的多かったため、やや低い印象であった。

A. 研究目的

尋常性白斑は難治な疾患であり、診断や治療に難渋することが多い。当科では白斑専門外来を設置して診療を行っている。今回、過去1年間に当外来を受診した新規患者について治療方法と経過を検討した。

B. 研究方法

2009年10月15日から2010年10月14日までに東京医大皮膚科白斑専門外来を新規に受診した尋常性白斑患者を対象とした。

C. 研究結果

新規受診患者は、全新規患者6,258例中75例で、そ

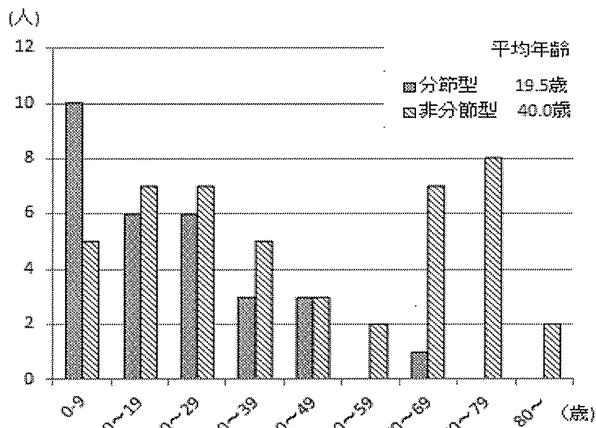


図1. 初発年齢

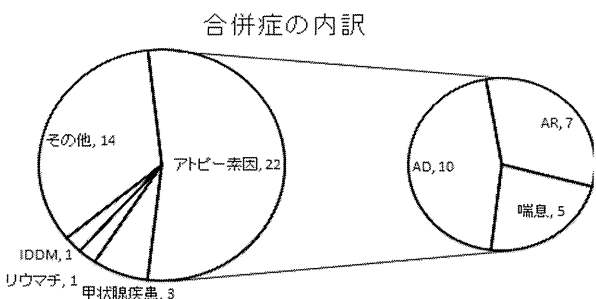


図2. 合併症 あり44例、なし31例

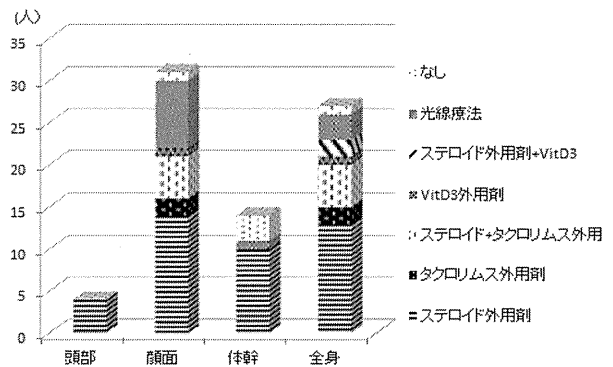


図3. 部位別にみた治療内容

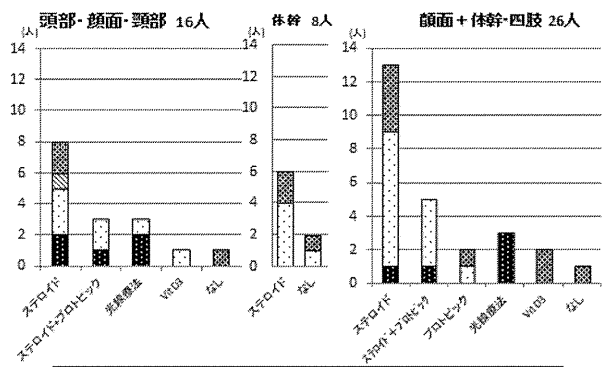


図4. 非分節型における部位別治療効果

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、今回まとめた白斑疾患の分類や治療法の現状を図に示す。

D. 考 察

従来^{1,2)}の報告と同様に、分節型では若年者の割合が高かった。また予想以上に合併疾患が認められた。病型分類については対象患者を初診患者に限定したため、限局型の分類に困難を感じた。正確な病型分類と

予後判定には適切な観察期間の設定が必要と思われた。当白斑専門外来では紹介患者が多く、難治患者が受診する傾向が高いため、軽快率が低かったと考えられる。

参考文献

1. Alain T, Mauro P: *NEJM*, 360: 160-169, 2009
2. 坪井良治, 堤橋義則: *臨皮*, 61(5): 79-82, 2007
3. Gsektofhrt DJ, et al: *BJD*, 159: 1051-1076, 2008

分節型尋常性白斑に対する新しい 外科的治療法の確立

研究協力者 塚本克彦
山梨県立中央病院皮膚科科長

研究要旨

尋常性白斑は後天性に出現する脱色素斑で、臨床的に汎発型と分節型に分類される。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が、分節型尋常性白斑は、これらの治療に抵抗性のことが多く、植皮術などの外科的治療が行われる。我々は、難治性の分節型尋常性白斑に対し、超音波メスを用いた新しい治療法を開発したので、その治療効果および有用性の検討を行った。

A. 研究目的

分節型尋常性白斑は、ステロイド軟膏、タクロリムス軟膏、活性型ビタミン D3 軟膏の外用治療や PUVA、ナローバンド UVB (NB-UVB) などの紫外線照射治療にも抵抗性の事が多く、しばしば外科的治療の対象となる。手術法としては、通常の植皮術に加えて、点状植皮術、培養メラノサイト植皮術、吸引水疱による植皮術など様々な方法が報告されている。我々は、超音波メス (CUSA, ソノペットなど) が膠原線維や弾力線維の豊富な真皮を残して表皮だけを削り取ることに着目し、白斑部の表皮を本機を用いて削り取り、腕から採皮し細切した分層皮膚を散布して、生着後ナローバンド UVB 照射する新しい手術方法を開発した。固定化した分節型尋常性白斑 5 例について、本手術法を施行したので、その有用性について検証した。

B. 研究方法

超音波表皮剥離と細切皮膚植皮術を以下の方法で施行した。

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。
本手術法を 5 症例に施行し、有効性を検証した。

C. 研究結果

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癒痕形成

がまったくなく、整容的にも満足できる結果が得られた。

D. 考察

超音波メス (CUSA) は、超音波領域の周波数を使ってチップ先端を高速伸縮運動させ組織を破壊する。線維性成分に富む弾性組織は振動を吸収するので、神経や血管を温存して腫瘍組織だけを切除できるため、肝臓外科、脳外科、婦人科など多くの科で使用されている。この機械を皮膚に利用すると膠原線維や弾力線維の豊富な真皮を残して表皮だけを削り取ることができる。これまでの表皮を削るグラインダーに比べ、入り組んだ形や細かい部位でも簡単に表皮だけを削ることが可能であり、深く削ることがない為、全例で癒痕形成がなかった。また、色素再生後に、NB-UVB 照射を併用することにより、色素最兵部分の拡大を図ることができた。

E. 結論

尋常性白斑は、その型、年齢、白斑の生じている部位、経過時間などによって、治療方法は異なるが、難治性の分節型尋常性白斑に対しては、本法は有効な手術法の 1 つである。今後は、手術症例を増やし、その有用性をさらに確立する必要がある。

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
なし (ただし投稿準備中)

2. 学会発表

1. 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
2. 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, 大阪, 2010.4
3. 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回日本皮膚外科学会, 別府, 2010.9
4. 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, Fukuoka, Japan, 2010.9
5. 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, 仙台, 2010.11

6. 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, 山梨県立中央病院皮膚科, 東京, 2010.11

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

ビタミン D3 と紫外線照射による再色素化に関わる 表皮角化細胞の役割

研究分担者 佐野 栄 紀
高知大学医学部皮膚科教授

研究要旨

白斑の治療としてビタミン D3 の外用を紫外線療法に併用することが多いが、併用療法が有効である根拠は未だ明らかではない。しかし、この併用療法が単独の紫外線療法より奏功する症例が少なからず存在する。われわれは、我々は表皮細胞から産生される様々な melanogenic mediators の発現量を測定することにより、ビタミン D3 併用療法の有用性を検討した。その結果、表皮由来 melanogenic な分子の 1 つエンドセリン 1 (ET-1) の発現が紫外線照射により上昇し、それは 1 alpha, 24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) の前投与により相乗効果を示した。また、この現象は正常ヒト表皮、白斑患者の表皮いずれにおいても差は認められた。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法・結果

1) commercial available な正常ヒト表皮角化細胞 (normal human keratinocytes, NHK) を培養し、subconfluent に増やしたのち Narrow band (NB-) UVB (310 nm) を 50 mJ/cm² 照射した。照射後経時的に回収した細胞を用いて quantitative RT-PCR 法で SCF, ET-1, basic FGF mRNA レベルを検討した。いずれの因子の遺伝子発現も NB-UVB の照射によって上昇した。中でも ET-1 mRNA は照射 1 時間後より 9 時間後まで安定して上昇が見られた (図 1)。このため、ET-1 を表皮角化細胞の UVB 照射反応性因子として

以降の実験を遂行した。

2) NHK, あるいは高知大学倫理委員会の承認の

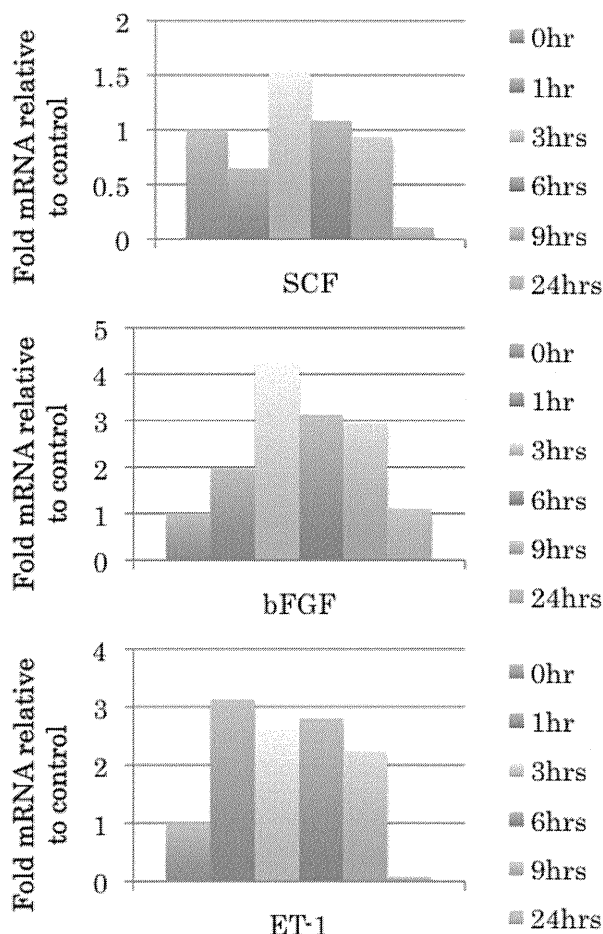


図 1

下、同意の得られた尋常性白斑患者の表皮より分離した角化細胞 (patient's lesional keratinocytes, PLK) を用いて、タカルシトール (1 alpha, 24-dihydroxy-

mitamin D3) を 10^{-6} M の濃度で24時間培養後、50 mJ/cm² の NB-UVB を照射し2時間後細胞を回収し、ET-1 遺伝子発現を検討した。NHK, PLK ともに紫外線照射により ET-1 mRNA の上昇が見られたが、PLK は NHK に比べ増加率は低かった。タカルシトール単独の効果は NHK, PLK ともに認められなかったものの、紫外線照射との併用によりわずかではあるが NHK, PLK ともに ET-1 の発現レベルに相乗効果が認められた (図2)。

以上の結果より、

1) 正常ヒト表皮角化細胞に較べて尋常性白斑患者の表皮角化細胞は NB-UVB 紫外線照射による ET-1 遺伝子発現誘導は低い。

2) 正常、患者ともに表皮角化細胞には ET-1 発現誘導において、NB-UVB 紫外線照射とビタミン D3 製剤の相乗効果が認められた。

C. 結語および考察

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。

D. 研究発表 (平成21年度)

論文発表、学会発表はない。

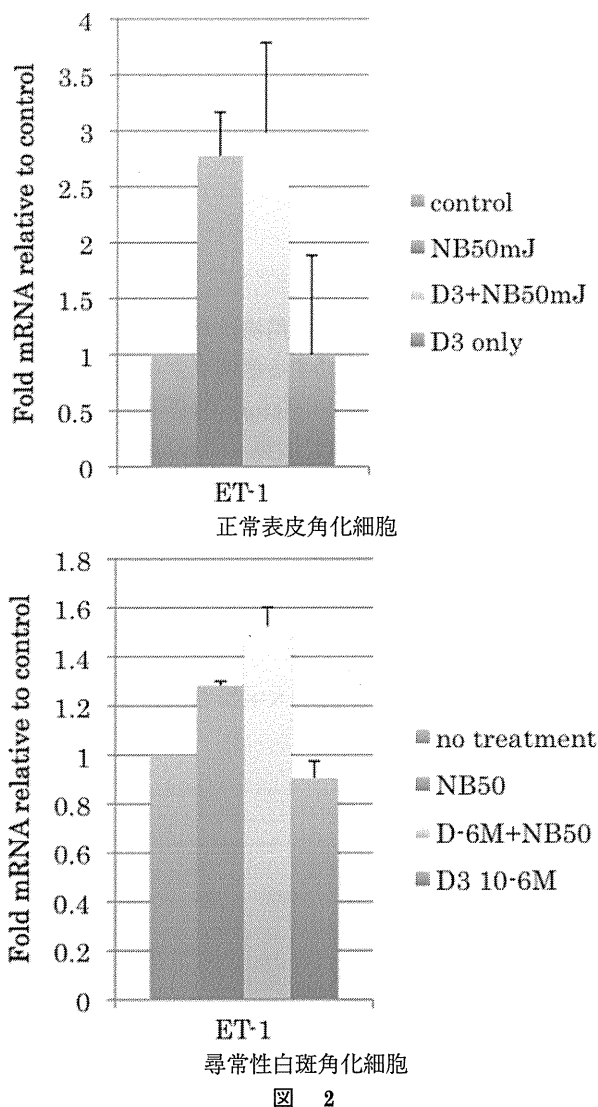


図 2

IV. 平成23年度研究報告

尋常性白斑における表皮角化細胞の役割

研究分担者 佐野 栄 紀

高知大学医学部皮膚科教授

研究協力者 高田 智 也

高知大学医学部皮膚科助教

研究要旨

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

A. 研究目的

尋常性白斑の病態形成と治癒過程における表皮角化細胞の役割を解析する。

B. 研究背景

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

C. 研究方法

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

2) 紫外線照射1週間後の尋常性白斑の患者から、

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

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

【倫理面への配慮】

本研究は高知大学医学部附属病院倫理審査委員会の許可を得て行っている。

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

（承認番号23-46：尋常性白斑の発症と治療における表皮細胞の働き）

D. 研究結果

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

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

E. 考 察

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

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

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

結節性硬化症の白斑

研究分担者 金 田 眞 理

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講師

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

1) TSC 患者白斑部の光学顕微鏡を用いた組織学的検討

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

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

2) TSC 患者白斑部の電子顕微鏡を用いた組織学的検討

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

[倫理面への配慮]

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

C. 研究結果

1) TSC 患者白斑部の光学顕微鏡を用いた組織学的検討

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

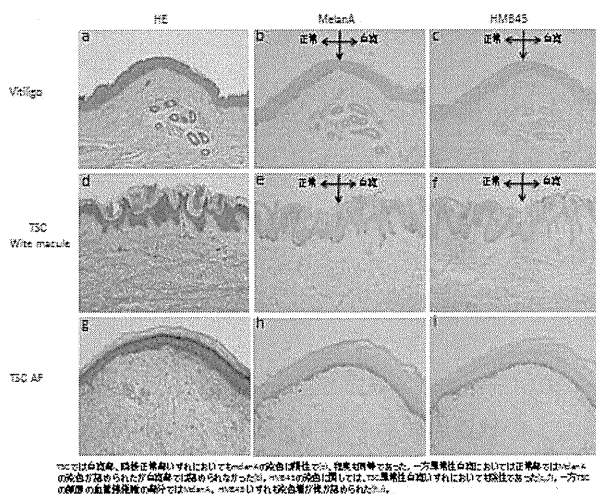


図 1

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

2) TSC 患者白斑部の電子顕微鏡を用いた組織学的検討

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

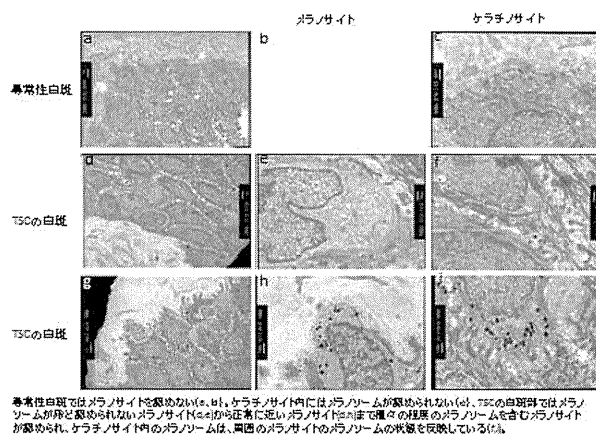


図 2

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 参考文献

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

G. 研究発表 (平成23年度)

1. 論文発表

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) 出願中

1. 特許出願中
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

①眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism, OCA) 85症例の解析をおこなった。その結果、1型13例 (15%)、2型4例 (5%)、3型1例 (1%)、4型12例 (14%)、HPS1型13例 (15%)、HPS4型1例 (1%)、不明例41例 (48%) の結果であった。また、②国際的にも稀で日本人では第1例目のOCA3型症例を発見し、変異タンパクの機能解析をおこなった。さらに③国際共同研究により、“Albinochip”を開発した。最後に、④健常日本人の皮膚色決定に関わる遺伝子多型を明らかにした。

A. 研究目的

最近、体内のチロシン分解を阻害する Nitisinone を OCA1B 型モデルマウスに投与することにより血液中のチロシン濃度が上昇し、その結果、メラニン合成能が回復することが示され、今後の臨床応用が期待されることが報告された。このことは、OCA のサブタイプを決定し、早期に適した治療介入をすることにより症状の改善が期待できる可能性を示唆しており、これまで以上に OCA のサブタイプ決定が臨床的に重要になってきた。我々は、以前より日本人をはじめ、海外からの OCA 症例の遺伝子診断依頼に対して対応してきた。今回は、症例数の蓄積と共に、日本人初の OCA3 型症例を経験したので、変異遺伝子の機能解析と合わせて報告する。また、併せて新しい遺伝子診断法である Albinochip を開発中であり、途中経過を報告する。

B. 方法

診断基準の基礎となる OCA の遺伝子診断法の確立を行った。

[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

① OCA の遺伝子診断：これまでに当大学にコンサルトされた85症例の解析をおこなった。その結果、1型13例 (15%)、2型4例 (5%)、3型1例 (1%)、4型12例 (14%)、HPS1型13例 (15%)、HPS4型1例 (1%)、不明例41例 (48%) の結果であった。昨年目での傾向と大きな変化はないが、軽症の症例が多く、依然として原因遺伝子不明例が多い。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。

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

③ Albinochip について：L. Montoliu 教授ら（スペイン）のグループと共同研究で、眼皮膚白皮症の原因遺伝子になりうる14種類の遺伝子で、これまでに報告さ

れている変異を組み込んだ Albinochip を開発中である。これにより、既知の変異は速やかに診断可能となり、今後は新しい変異、あるいは新しい原因遺伝子の検索を目指す。

④ 健常日本人における皮膚色決定に関わる遺伝子について明らかになっていない。これまでに、眼皮膚白皮症の原因遺伝子と *MC1R* 遺伝子で正常人での variant が報告されているが、皮膚色との関連は分かっていない。そこで皮膚のメラニン量測定する機器を用いて計測し、その値と関連のあるメラニン合成関連遺伝子の variant を検索した。その結果、いくつかの遺伝子多型において高度に有意な関係を認めた。この結果は、客観的な指標を用いて遺伝的要因との相関を評価した初めての報告である。

D. 研究発表

論文発表

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表（平成23年度）

1. 論文発表

- Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, Suzuki T, Kawada A: Dermoscopic features in a case of dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol*, 2011; 38: 91-3
- Narita T, Oiso N, Fukai K, Motokawa T, Hayashi M, Yokoyama K, Hozumi Y, Kawada A, Suzuki T: Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of KIT. *Euro J Dermatol*, 2011; 21: 446-7
- Yamada M, Hayashi M, Sakai K, Hozumi Y, Abe Y, Kawaguchi M, Ihn H, Suzuki T: Oculocutaneous Albinism Type 3: a Japanese girl with novel mutations in tyrp 1 gene. *J Dermatol Sci*, 2011; 64: 217-22
- Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, Miyachi Y, Morita K, and Utani A: Dyschromatosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy. *Euro J Dermatol*, 2011; 21: 649-50
- Arase A, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, and Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci*, 2011; 58: 147-149

6. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, and Suzuki T: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int*, 2011; 60(4): 505-8

7. Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Kaneda M, Lam J, Shibaki A, and Tomita Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* (in press)

8. Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, and Tomita Y: Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient. *Br J Dermatol* (in press)

2. 学会発表

1. Suzuki T, Hayashi M: Hereditary hypo-pigmentary disorders. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011.5.24-29

2. Suzuki T: What's new in albinism among Japanese 2011. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24

3. Abe Y, Hozumi Y, Tamia G, Suzuki T: Association of the melanogenesis genes with Japanese skin color. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24

4. Oiso N, Fukai K, Narita T, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients and their families. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24

5. Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y: Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type; a case report on the analysis of genotype-phenotype correlation. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24

6. Moltó E, Fernández A, Phillips C, Torres O, Maronas M, Arveiler B, Morice-Picard F, Taïeb A, Aquaron R, Schiaffino V, Hayashi M, Suzuki T, Martínez M, Trujillo M. J, Ayuso C, Carracedo Á, Montoliu L: Albinochip: a universal genetic diagnosis for all known mutations associated to albinism. 21st International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24

7. 鈴木民夫, 山田真枝子, 穂積 豊, 境 恵祐, 尹浩信: 眼皮膚白皮症 3 型: 新規遺伝子変異を伴った日本人第 1 例目の報告. 第56回日本人類遺伝学

- 会, 千葉, 2011.11.9-12
8. Abe Y, Hozumi Y, Tamia G, Suzuki T: Association of the melanogenesis genes with Japanese skin color variation. 第36回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2011.12.9-11
 9. Oiso N, Fukai K, Narita T, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Epidemiologic evaluation for non-segmental vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients. 第36回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2011.12.9-11
3. 著書・その他
1. Tomita Y, Kono M, Suzuki T: Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. Asian Skin and Skin Diseases. Edited by HC Eun, SC Kim, and WS Lee. Medrang Inc, Seoul, 2011, pp. 161-5
 2. Suzuki T, Tomita Y: Oculocutaneous albinism in Asians. Asian Skin and Skin Diseases. Edited by

HC Eun, SC Kim, and WS Lee. Medrang Inc, Seoul, 2011, pp. 175-80

3. Suzuki T, Hayashi M: Oculocutaneous Albinism Type 4 (May 2011) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>.

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

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

研究分担者 深井和吉
大阪市立大学准教授

研究要旨

まだら症の原因遺伝子としては、KIT と SLUG が知られている。またマウスでは SCF でもまだら症の phenotype を示すことが知られている。これまで40症例ほどの変異解析を行ってきたが、10症例については、これらの遺伝子に変異を同定することができなかった。これまでの解析では、それぞれの遺伝子のエクソンとその隣接するイントロンについてのダイレクトシーケンスと、それぞれの遺伝子の mRNA に相当する cDNA をプローブとするサザンブロットによって行ってきた。これら変異を同定できなかった症例については3つの可能性が考えられる。①エクソンからかなり離れたプロモーターやイントロン部位でのサプレッサーやエンハンサー部位の変異。これは変異がほんとうに病的意義をもっているかの検証が難しい。②KIT, SLUG, SCF 遺伝子の比較的小さな deletion であり、サザンブロットで検出できなかった可能性。③KIT, SLUG, SCF 遺伝子以外のメラノサイト分化発達に関わる遺伝子コピー数異常。②, ③の遺伝子変異検出方法としては、最近新しく導入されているアレイ CGH 法が変異検出に有効である可能性があると考えた。10症例のうちアレイ CGH 法に耐えられる DNA の quality と quantity をもっていたのは7例であり、この7例についてアレイ CGH 法により全ゲノムのコピー数を100万のプローブについて検討した。7症例のうち4例に17q21.31~q21.32 にコピー数の増加を認めた。この部位に一致する遺伝子は存在せず、またマイクロ RNA の一つである miR10a は17q21.31~q21.32 の部位に存在するものの、このマイクロ RNA そのもののコピー数の増加はみられなかった。今回のアレイ CGH 法による解析では、まだら症に特異的なゲノムコピー数異常は認められなかった。

A. 研究目的

まだら症は、前額部、腹部、膝などに生まれつきの白斑を生じる、常染色体優性遺伝疾患である。これまでに KIT, SLUG が原因遺伝子であることが報告され、また私はこれまでに40症例あまりの変異検索を行ってきた。しかし10症例については、いずれの遺伝子にも変異を検出することができなかった。今回これら10症例について、次世代染色体解析ツールの一つである、アレイ CGH 法を用いて、ゲノムコピー数の変化について全ゲノムで検討することを目的とする。

B. 研究方法・結果

症例1：43歳女性オランダ人、症例2：33歳女性、日本人、症例3：性別年齢不詳、アメリカ人、症例4：成人女性、日本人、症例5：28歳女性、アメリカ人、症例6：28歳女性アメリカ人、症例7：16歳女性イギリス人

これらの DNA は Affymetrix (SNP6.0) の CGH Array によりゲノムコピー数を検討した。データは Partek Genomics Suite 6.4 にて22の常染色体および性染色体 (X, Y) について、ゲノムコピー数の解析を行った。コントロールとして、皮膚腫瘍1例、正常白血球公開データ5症例を使用した。

SLUG 遺伝子領域である 8q11, KIT 遺伝子領域である 4q11-q12, SCF 遺伝子領域である 12q22, Snail 遺伝子領域である 20q13.2 のいずれも異常はみられなかった。

また、3q26.1 領域で4症例にシグナルの増強、4q13.2 領域で4症例にシグナルの増強、6q14.1 領域で5症例にシグナルの低下、14q11.2 領域で7症例にシグナルの低下、が認められたが、詳細にコントロールと比較すると、コントロールにおいても増強ないし低下がみられることから、有意なシグナル変化と解釈できなかった。

また 17q21.31 領域で4症例にシグナルの増強がみ

られた。この領域には目立った遺伝子が存在する場所ではなかった。しかしながらマイクロ RNA の一つである、miR10a が 17q21.31~q21.32 に存在することから、さらに検討した。この miR-10a の SNP のシグナルはいずれの症例においてもコントロールと比較して変化することが無く、miR-10a のゲノムコピー数変化はないものと考えた。

マイクロ RNA は最近癌の領域で注目されているが、まだら症のような優性遺伝疾患の胎生期における遺伝子発現にたいして、表現形の修飾に関わっている可能性が想定しうる。一般的に優性遺伝疾患では variable expressivity (表現形が家系内で一定していないこと) が経験的に知られてきた。これまで謎であったこの現象の一部分は胎生期のマイクロ RNA が関わっている可能性が考えられる。ちなみに KIT 遺伝子をターゲットとするマイクロ RNA としては、理論的には miR-934, miR-365 が考えられる。これらのマイクロ RNA の発現状況とまだら症の表現形の相関については今後の研究課題となるであろう。

(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。

C. 健康危険情報

該当なし

D. 研究発表 (平成23年度)

1. 論文発表

1. Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A: Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract*, 2011; 518090
2. Narita T, Oiso N, Fukai K, Motokawa T, Hayashi M, Yokoyama K, Hozumi Y, Kawada A, Suzuki T: Two children with a mild or moderate piebaldism-phenotype and a father without leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in

the kinase domain of KIT. *Eur J Dermatol*, 2011; 21(3): 446-7

3. Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int*, 2011; 60(4): 505-8
 4. Kanayama Y, Tsuruta D, Tateishi C, Hasegawa Y, Amo K, Fukai K, Kobayashi H, Ishii M: Two cases of infantile linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis. *J Dermatol*, 2012; 39(2): 76-8
- ### 2. 学会発表
1. Fukai K, Sunohara M, Ozawa T, Harada T, Ishii M: Dye laser photodynamic therapy for Bowen's disease in a patient with epidermodyplasia verruciformis. 61th The meeting of the American Society of Human Genetics, Montreal, Canada, 2011.10.11-15
 2. 金山美恵, 深井和吉, 石井正光: Circumscribed palmoplantar hyperkeratosis の一例. 第104回近畿皮膚科集談会, 大阪, 2011.7.10
 3. 春原真理, 小澤俊幸, 原田輝一, 深井和吉, 石井正光: 疣贅状表皮発育異常症患者の Bowen 病に対してダイレーザーを用いてフォトダイミックスセラピーを行った症例. 第27回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 東京, 2011.6.3-4

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