

日本人汎発型尋常性白斑における 自己免疫性疾患罹患率の解析

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

尋常性白斑は汎発型・分節型・限局型に大別できる。汎発型尋常性白斑は欧米人において、尋常性白斑の家族内集積が高く、他の自己免疫疾患を併発しやすいことが知られていた。しかしながら、多施設における日本人汎発型尋常性白斑患者の疫学解析は実施されていなかった。われわれは尋常性白斑133名の家族歴・既往歴を解析し、欧米人と同様に家族内集積が高く、他の自己免疫疾患にも罹患しやすいことを明らかとした。

A. 研究目的

後天性の白斑には尋常性白斑がある。欧米人では他の自己免疫疾患に罹患しやすいことが知られているが、日本人では不明であった。日本人尋常性白斑患者における家族歴・既往歴の疫学的解析を行った。

B. 研究方法

日本人汎発型尋常性白斑患者133名の家族歴・既往歴を解析した。一定期間内に山形大学・大阪市立大学・近畿大学の3施設に受診され、本研究に同意された患者を集積した。

[倫理面への配慮]

本研究は山形大学・大阪市立大学・近畿大学各施設の倫理委員会もしくは遺伝子倫理委員会で承認を得た。登録患者全員から同意書に記載を得た。

C. 研究結果

日本人尋常性白斑133名は平均年齢49歳、男性57名、女性76名である。

1) 既往歴：27名（およそ20%）が自己免疫疾患に罹患していた。自己免疫性甲状腺疾患は男性5名、女性11名、計16名、円形脱毛症男性3名、女性4名の合計7名で合併頻度が高かった。他に乾癬・悪性貧血・成人発症I型糖尿病などの既往歴を確認できた。

2) 家族歴：複数名尋常性白斑に罹患している家族15家系、尋常性白斑以外の自己免疫疾患罹患家系20家系、合計35家系（およそ26%）が何らかの自己免疫疾患の集積を示した。日本人においても尋常性白斑および他の自己免疫疾患に罹患しやすい家系の存在が確認

できた。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表（平成23年度）

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. Oiso N, Kimura M, Kawara S, Kawada A: Clinical, dermoscopic and histopathologic features in a case of infantile hemangioma without proliferation. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 66-8
4. Oiso N, Kawada A: Melanocytic nevi in nevus depigmentosus in a region of the body exposed to sunlight. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 491-2
5. Oiso N, Kawada A: Review of allergic and photoallergic contact dermatitis from an ingredient in a medicament vehicle consisting of a compress, poultice, plaster and tape. *J Allergy*, 2011; 169432
6. Matsuda M, Oiso N, Yano Y, Kawada A: Dermoscopy for tick bite: reconfirmation of the usefulness for the initial diagnosis. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 94-7

7. Kawara S, Oiso N, Kawada A: Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient with a long-term narrow-band UVB for psoriasis. *J Dermatol*, 2011; 38: 585-7
8. Oiso N, Amatsu A, Kawada A: Hyperpigmented spots within and partly around a hypopigmented macule. *Int J Dermatol*, 2011; 50: 795-7
9. Oiso N, Kawada A: The dermoscopic features in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 439-40
10. Oiso N, Kawada A: Dermoscopy of pyogenic granuloma on the lip: the differing appearances of vascular structures with and without pressure. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 441
11. Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A: The transient effectiveness of an oral 5-fluorouracil derivative S-1 for epirubicin, cyclophosphamide and paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 42-8
12. 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. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 446-7
13. Kawada A, Sasaya H, Hirao A, Wada T, Oiso N, Ishihara K: Skin typing, sun exposure, and sunscreen use in a population of Japanese females using an online interview. *香粧会誌*, 2011; 35: 89-92
14. Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A: Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism. *Dermatol Res Pract*, 2011; 518090
15. Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DAD, Oiso N, Kawada A, Yoneda K, Akiyama M, Shimizu H: Consequences of two different amino acid substitutions at the same codon in KRT14 indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 1869-76
16. Higuchi K, Oiso N, Yoshida M, Kawada A: Preoperative assessment using magnetic resonance imaging for subungual exostosis beneath the proximal region of the nail plate. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 155-7
17. Oiso N, Tatsumi Y, Rai S, Matsumura I, Kawada A: Superimposed linear graft-versus-host disease and secondary cutaneous involvement of anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 636-8
18. Oiso N, Kawada A: The diagnostic usefulness of dermoscopy for nevus depigmentosus. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 639-40
19. Oiso N, Kawada A: The dermoscopic features in infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 591-3
20. Yoshida M, Oiso N, Kimura M, Itoh T, Kawada A: Skin ulcer mimicking pyoderma gangrenosum in a patient with incontinentia pigmenti. *J Dermatol*, 2011; 38: 1019-21
21. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma of piebald patient associated with a novel mutation, G592E of tyrosine kinase domain within the c-kit gene. *J Dermatol Sci*, 2011; 64: 147-9
22. Oiso N, Kurokawa I, Tsuruta D, Narita T, Chikugo T, Tsubura A, Kimura M, Baran R, Kawada A: The histopathological feature of the nail isthmus in an ectopic nail. *Am J Dermatopathol*, 2011; 33 (8): 841-4
23. Kawada A, Wada T, Oiso N: Clinical effectiveness of levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions. *J Dermatol*, 2012; 39 (1): 94-6
24. Oiso N, Kimura M, Kawada A: A dermoscopic figure of polymorphous atypical vessels with color gradation: a quiz. *Acta Derm Venereol*, 2011; 91(6): 737-8
25. Oiso N, Kawada A: Freckling promoted by topical tacalcitol in a Japanese boy with left eyelid vitiligo. *Pediatr Dermatol* (in press)
26. Sasaya H, Kawada A, Wada T, Hirao A, Oiso N: Clinical effectiveness of intense pulsed light therapy for solar lentigines of the hands. *Dermatol Ther* (in press)
27. Oiso N, Tsuruta D, Imanishi H, Kobayashi H, Kawada A: Erythema dyschromicum perstans in a Japanese pediatric patient. *Pediatr Dermatol* (in press)
28. Wada T, Kawada A, Hirao A, Sasaya H, Oiso N: Efficacy and safety of low-energy double-pass 1450-nm diode laser for the treatment of acne scars. *Photomed Laser Surg* (in press)
29. Oiso N, Kawada A: A house cat scratching-induced linear vitiligo as Köbner phenomena. *J Dermatol* (in

- press)
30. Oiso N, Kawada A: Renbök phenomenon in a patient with alopecia areata universalis and psoriasis. *J Dermatol* (in press)
 31. Oiso N, Kawada A: Unusual exophytic inclusion warts as a cutaneous horn on the dorsum of the hand. *Eur J Dermatol*, 2012; 22(1): 153-4
 32. Nakano S, Oiso N, Kawada A: Coexisting pustular and ulcerative pyoderma gangrenosum. *Eur J Dermatol*, in press
2. 書籍
1. 大磯直毅: 正中菱形舌炎. 編集 鈴木啓之・神埼保. 皮膚科診療カラーアトラス体系 7 (皮膚科診療カラーアトラス大系 (全 8 巻 + 別巻 1)), 講談社, 東京, 2011年, pp. 160
 2. Oiso N, Kawada A: The Stage of Melanogenesis in Amelanotic Melanoma. In: Murph M ed. Melanoma in the Clinic-Diagnosis, management and Complications of Malignancy. INTECH: Rijeka, Croatia, 2011, pp. 277-86
 3. Oiso N, Kawada A: Melanin: Biosynthesis, Functions and Health Effects. In: Ma X-P, Sun X-X eds. Skin Anatomy and Physiology Research Developments. Nova Science Publishers Inc. NY, USA, in press
 4. Oiso N, Kawada A: Dermoscopy in the diagnosis of tick-bite lesions and the involved ticks. In: Harris EL, Davies NE eds. Insect Habitats: Characteristics, Diversity and Management. Nova Science Publishers Inc. NY, USA, in press
3. 学会発表
- Oiso N, Fukai K, Narita T, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T: Generalized vitiligo and related autoimmune disorders in Japanese patients and their families. XXIst International Pigment Cell Conference, Bordeaux, France, 2011.9.20-24
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

当院で長期間観察した白斑症例の解析

研究分担者 三 橋 善比古

東京医科大学皮膚科教授

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

昨年われわれは、1年間に当科白斑外来を受診した患者について解析を行った。今回は当科で5年以上の長期観察ができた症例で、年齢、合併症、家族歴、治療効果について検討した。

A. 研究目的

尋常性白斑は難治で、治療期間が長期になり、QOLの低下をもたらす。当科では白斑外来を設けている。今回、5年以上経過観察した患者について検討した。

B. 研究方法・結果

当科で平成13年10月～平成23年9月末までの10年間に、白斑で受診した症例1,301例について解析を行った。5年以上の長期観察ができた症例は72例であった。年齢、合併症、家族歴、治療効果について検討した。病型は非分節型（A型）と分節型（B型）に分類した。

C. 研究結果

A型60例（83%）、B型12例（17%）であった。初発平均年齢はA型38.6歳、B型26.7歳であった。両病型を併せて、合併症は多種にわたっていたが、疾患毎に治療効果の差はなかった。また、A型で4例、B型で1例白斑の家族歴を有する患者を認めた。

全体で改善傾向を認めたのは33%であり、不変43%、増悪23%であった。病型に分けるとA型では、改善32%、不変42%、増悪26%で、B型では改善42%、不変50%、増悪8%であった。治療法では各種の外用療法、光線療法、ステロイド内服がおもに行わ

れていた。最も多いのは外用療法で、外用薬はステロイド薬とタクロリムス薬であった。外用療法はA型で78%の症例に、B型では58%の症例に用いられ、改善傾向を認めた症例はその内それぞれ34%と28%であった。白斑は難治性疾患であるが、長期治療の改善率は、昨年報告した短期治療の結果に比べ、より高率であった。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 阿部名美子, 倉繁祐太, 三橋善比古, 坪井良治：
東京医科大学病院皮膚科における1年間の新規白斑患者の統計. 皮膚病診療, 33: 857-862, 2011

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出現・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

白斑に対する副作用の軽減をめざす NB-UVB 光線治療法に関する研究

研究分担者 錦 織 千佳子

神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野教授

研究要旨

白斑治療においてステロイド外用とナローバンド UVB の高い有効性が示されているが、安全性と有効性のバランスの検討はなされていない。本研究では紫外線療法最大の副作用である皮膚癌の発生を防御し、副作用を軽減しつつ有効性を維持する方法を動物モデルで試みた。

紫外線照射後 3 時間後に修復酵素 (T4N5) を処理することにより、副作用を軽減しつつ、白斑の治療効果も期待出来るのではないかと考え、今後さらに詳細にそのメカニズムと最適なタイミングを検討する予定である。

A. 研究目的

昨年の研究成果ならびに文献的考察から白斑治療においてステロイド外用とナローバンド UVB の高い有効性が示されているが、ナローバンド UVB は発癌性の問題から、照射回数が制限されており、また幼少児への使用も推奨されていない。しかし、尋常性白斑は大きく QOL を損なう疾患であるので、ナローバンド UVB の副作用を軽減して長期にわたり使える方法が望まれる。

そこで紫外線療法最大の副作用である皮膚癌の発生を軽減しつつ有効性を維持する方法を動物モデルで試みた。

B. 研究方法・結果

尋常性白斑は自己免疫疾患の側面がある事から、紫外線治療の有効性の指標として、紫外線による免疫抑制反応を接触過敏反応の系でみた。一方、紫外線治療の最も注意すべき副作用は皮膚癌である事から、紫外線によって生じる DNA 損傷で、紫外線発癌の主因と考えられているピリミジンダイマーを副作用の指標とした。ピリミジンダイマーが紫外線による免疫抑制反応の引き金と成る事が知られているので、紫外線照射後、抑制性のサイトカインが産生されるのに必要な一定時間おいてから、ピリミジンダイマーの修復酵素 (T4N5) を処理した上で、紫外線による免疫抑制反応と IL-10, IL17, IFN-gamma などの種々のサイトカインのプロファイルを見た。

【倫理面への配慮】

動物実験委員会において承認を得ておこなった。

C. 研究結果

紫外線照射後 3 時間後に修復酵素 (T4N5) を処理した群では、照射 24 時間後の IL-10 の発現、接触過敏反応ともに紫外線照射のみの群と大きく変わらなかったが、72 時間後の DNA 損傷は減少していた。そのことから、複製期には DNA 損傷が減少しており、突然変異の発生、ひいては、発癌も抑制されることが予想される。この方法により、副作用を軽減しつつ、白斑の治療効果も期待出来るのではないかと考え、今後さらに詳細にそのメカニズムと最適なタイミングを検討する予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C: Phospholipase C= has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC. *Lab Invest*, 2011; 91(5): 711-8
2. Masuoka E, Bito T, Shimizu H, Nishigori C: Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27(6): 328-30
3. Nagai H, Sakaguchi M, Ikeda T, Nishigori C: Grayish

- brown macules on axillae, lower abdomen and groins. *Arch Dermatol*, 2011; 147(9): 1097-102
4. Kunisada M, Yogiarti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C: Increased expression of versican in the inflammatory response to UVB- and reactive oxygen species-induced skin tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2011; 179(6): 3056-65
 5. Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C: Interleukin (IL)-17 versus IL-27: opposite effects on tumor necrosis factor- α -mediated chemokine production in human keratinocytes. *Exp Dermatol*, 2012; 21(1): 70-2
 6. 錦織千佳子: 色素性乾皮症と紫外線発癌. *Visual Dermatology*; 10(5): 452-5
 7. 舩岡恵律子, 辻本昌理子, 錦織千佳子: 蜂窩織炎を契機に異型ポルフィリン症の症状増悪を呈した1例. *Visual Dermatology*, 2011; 10(5): 478-9
 8. 小野竜輔, 正木太朗, 竹内聖二, 上出良一, 錦織千佳子: スプライス異常の複合ヘテロ接合型変異による色素性乾皮症バリエーション型の1例. *Visual Dermatology*, 2011; 10(5): 484-5
 9. 田中えり子, 尾藤利憲, 舩岡恵律子, 小野竜輔, 清水秀樹, 山田陽三, 岡昌宏, 錦織千佳子, 池村志麻乃: ヒドロクロロチアジドによると考えられた光線過敏型薬疹の6例. *皮膚の科学*, 2011; 10(2): 133-40
 10. 福永淳, 錦織千佳子, 伊藤圭, 清水宏, 佐々木りか子, 加藤真弓, 宮地良樹, 竹内聡, 田代あかり, 古江増隆: 光線過敏症などに対するサンスクリーン剤の有用性評価. *西日本皮膚科*, 2011; 73(3): 271-7
 12. 竹内聖二, 中野創, 錦織千佳子: 骨髄性プロトポルフィリン症の6例: 1例の遺伝子解析症例を含む. *皮膚の科学*, 2011; 10(3): 220-3
2. 学会発表
 1. 錦織千佳子: 皮膚をとりまく環境因子“皮膚悪性腫瘍と紫外線”. 第110回日本皮膚科学会総会(教育講習会), 2011.4.17
 2. Nishigori C: Effect of sun-exposure: Photoaging and photocarcinogenesis. 22nd World Congress of Dermatology, 2011.5.24-29
 3. Nishigori C: UVR Exposure and VitaminD3. 22nd World Congress of Dermatology, 2011.5.24-29
 4. 鷲尾健, 田中真実, 福永淳, 尾藤利憲, 岡昌宏, 錦織千佳子: 痒疹様結節と口腔カンジダ症を契機に診断に至った後天性免疫不全症候群の1例. 第27回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 2011.6.11-12
 5. 錦織千佳子: 色素性乾皮症の診断と最近の話題. 日本皮膚科学会第357回福岡地方会, 2011.6.19
 6. 辻本昌理子, 山田陽三, 濱岡大, 清水秀樹, 川森有里子, 薬師神公和, 荒井隆志, 平岡栄治, 錦織千佳子: 皮疹を欠くもののHHV-6の再活性化と様々な症状発現を伴い, レクチゾールによるDIHS様変化を呈した1例. 第41回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会・学術大会, 2011.7.16-17
 7. 田島翔子, 福永淳, 錦織千佳子: 神戸大学皮膚科における日光蕁麻疹症例の臨床的検討. 第33回日本光医学・光生物学学会, 2011.7.22-23
 8. 小野竜輔, 正木太朗, Dien S, Yu X, 福永淳, 淀井淳司, 錦織千佳子: マウスへのヒトチオレドキシシン投与による紫外線炎症反応とアポトーシスの抑制. 第12回光老化研究会, 2011.7.23
 9. 錦織千佳子: 色素性乾皮症の臨床とその遺伝子導入. 長崎皮膚腫瘍研究会学術講演会, 2011.7.23
 10. Nishigori C: Mechanisms of photo-carcinogenesis in terms of wavelength difference in UV response and UV damage. 5th Asia and Oceania Conference for Photo-biology, 2011.7.30-8.1
 11. Kunisada M, Yogiarti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C: Inflammatory response is closely related to versican overexpression in UVB/reactive oxygen species-induced skin tumorigenesis. 5th Asia and Oceania Conference for Photobiology, 2011.7.30-8.1
 12. Yogiarti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C: Analysis of p53/mutations in ultraviolet-induced skin tumors among broad and narrow band UVB sources with Ogg-1 knockout mice. 5th Asia and Oceania Conference for Photobiology, 2011.7.30-8.1
 13. 池田哲哉, 田中真美, 菊澤亜夕子, 錦織千佳子: 顔面・被髪頭部の先天性巨大母斑に対するキュレタージュ治療(curettage)の経験. 第26回日本皮膚外科学会総会・学術集会, 2011.8.20-21
 14. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Nishigori C: Five case reports of Xeroderma Pigmentosum group D without neurological symptoms. 5th Asia and Oceania Conference for Photobiology, 2011.7.30-8.1
 15. 錦織千佳子: 光線過敏症/最近のトピックス. 日本皮膚科学会宮城・山形・福島3県合同地方会学術大会第355回例会, 2011.9.4
 16. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C: Ser727 phosphorylation in STAT3 plays a crucial role in nuclear translocation of STAT3 and growth in

- human melanoma cells and melanocytes. 21st International Pigment Cell Conference, 2011.9.21-24
17. Funasaka Y, Oyama S, Okazaki S, Kawana S, Nishigori C: Ultraviolet B, but not ultraviolet A initiates and promotes melanoma formation in metabotropic glutamate receptor 1 transgenic mouse. 21st International Pigment Cell Conference, 2011.9.21-24
 18. 辻本昌理子, 清水秀樹, 辻 剛, 錦織千佳子: 全身性形質細胞増多症の1例. 第427回日本皮膚科学会大阪地方会, 2011.10.1
 19. 指宿千恵子, 小川 聡, 坂口正展, 清水秀樹, 尾藤利憲, 錦織千佳子: アセトアミノフェンによると考えられた中毒性表皮壊死症 (TEN) の1例. 第427回日本皮膚科学会大阪地方会, 2011.10.1
 20. 錦織千佳子: 膠原病における皮膚病変. 第5回神戸西リウマチ性疾患連携の会, 2011.10.15
 21. 指宿千恵子, 菊澤亜夕子, 田中真実, 清水秀樹, 福永 淳, 錦織千佳子, 堀川達弥: アスピリンによる食物依存性運動誘発アナフィラキシー症状の誘発における肥満細胞の関与の検討. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011.11.10-12
 22. 舛岡恵律子, 清水秀樹, 尾藤利憲, 錦織千佳子: ヒドロクロロチアジドによる光線過敏症型薬疹に合併した白斑黒皮症とその発症機序. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2011.11.19-20
 23. Kunisada M, Yogianti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C: Inflammatory response is closely related to versican overexpression in UVB/reactive oxygen species-induced skin tumorigenesis. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会, 2011.12.9-11
 24. Funasaka Y, Oyama S, Okazaki S, Kawana S, Nishigori C: Ultraviolet B, but not ultraviolet A initiates and promotes melanoma formation in metabotropic glutamate receptor 1 transgenic mouse. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会, 2011.12.9-11
 25. Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C: IL-17 versus IL-27: Opposite effects on NF- α -induced chemokine production in human keratinocytes. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会, 2011.12.9-11
 26. Nakano E, Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Nishigori C: Five case reports of Xeroderma Pigmentosum Group D without neurological Symptoms. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会, 2011.12.9-11
- 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

色素細胞の分化におけるチロシナーゼ関連 蛋白質 1 と活性型ビタミン D3 の位置づけ 遺伝性対側性色素異常症の遺伝子解析と治療

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

マウス神経管から皮膚色素細胞が発生する時期のモデルである NCCmelb4M5 細胞は、チロシナーゼ関連蛋白質 1 (Tyrp1) の RNA 干渉による抑制でアポトーシスを起こし細胞死に至る。さらに *Mitf^{mi-ew}* マウスを用いたマウス神経冠初代培養系では、多くの Tyrp1 陽性細胞が、MITF 非存在下であっても、色素細胞内で十分に発現していた。Tyrp1 は、MITF と関連のない系でも、重要な因子として色素細胞に何らかの作用を行っている可能性が高い。NCCmelb4 細胞は、神経管から皮膚に向かい遊走し、表皮に到達する時期の未分化な時期のモデルである。この分化過程時期には、活性型ビタミン D3 が影響を及ぼし、ここにエンドセリンが絡むと、メラニン合成が促進されることが推測できた。尋常性白斑における活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射の併用による治療が奏功する裏づけとなった。

遺伝性対側性色素異常症（48歳，男性）の血液から ADAR1 遺伝子異常をみつけた。外科的手技とエキシマランプ照射を併用したミニグラフト術を施行して、その効果判定を行う。判定に使用するのは、VASI score と進行度判定の新しい指標である。

こうしたさまざまな色素細胞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

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

遺伝性対側性色素異常症の原因遺伝子は、2本鎖 RNA 特異的 adenosine deaminase 遺伝子 (ADAR1) と同定された。最新の治療として、尋常性白斑に、外科

的手技とエキシマランプ照射を併用したミニグラフト術が行われつつある。そこで、遺伝性対側性色素異常症の遺伝子診断を行い、このミニグラフト術を施行して、治療の効果を検討する。

以上の結果は、色素異常症である白斑や遺伝性対側性色素異常症など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。

B. 研究方法

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

マウス神経冠初代培養系は、*in vivo* により近い系

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

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

[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。

C. 研究結果

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

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

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

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

NCCmelb4 細胞は、活性型ビタミン D3 を添加培養で、エンドセリン B レセプター発現が増加した。さら

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

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

活性型ビタミン D3 は、エンドセリン B レセプターの発現を誘導する。ここに、エンドセリンが過剰に存在すると、メラニン合成が強く誘導される。尋常性白斑における活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射の併用による治療が奏功する裏づけとなった結果であった。

48歳、男性は、手背と足背の点状の色素斑と脱色素斑が混在し、遺伝性対側性色素異常症に特徴的臨床像であった。ADAR1 遺伝子のシーケンス検査にて、c.3203G>T, p.G1068V の変異をもつことが確認された。今後、ミニグラフト術を施行し、治療前、治療 3ヶ月後、6ヶ月後に VASI score を測定し、進行度判定に照らし効果の評価を行う。

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

以上、白斑・白皮症を中心とした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。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表 (平成23年度)

1. 論文発表

1. [Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. Dermatol Res Pract, 2011, 750342. Epub](#)

2. 学会発表

1. 中野敦子, 木村聡子, 岩藤美佳, [川上民裕](#), 相馬良直, 音羽孝則, 中野信行, 柴垣有吾, 木村健二郎: 灰緑色の腹水を伴った塩酸ミノサイクリンによる色素沈着の 1 例. 第839回日本皮膚科学会東京地方会, 東京, 2011.11.19

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

尋常性白斑の鬱状態に関する簡易な評価法の調査

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。我々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 を改善させることを報告してきた。しかし、QOL の評価法はおもにアンケート調査によるものであり、通常の外来診療では簡便に使用しにくいものであった。そこで、2つの質問からだけからなる2質問法とうつ状態の評価法である CES-D 法で評価し、より簡便な2質問法で CES-D 法を代用できるかどうか比較した。2質問法が尋常性白斑患者のうつ状態を簡便に評価でき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。ただし、その心理的影響を評価することは難しい場合が多い。これまでは Dermatology Life Quality Index (DLQI) などのアンケート調査を用いて心理的影響を評価してきた（文献1が、通常の臨床業務を行いながらこれらのアンケート調査を行うことは困難である。そこでわれわれは京都大学皮膚科の白斑外来において Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) 法と2質問法を用いた簡便なアンケートを行い両者の比較を試みた。

本研究の目的は、2質問法が尋常性白斑患者のうつ状態を CES-D 法と同様に評価できるかを明らかにすることである。

B. 研究方法・結果

京都大学の医の倫理委員会の承認を経て、京都大学白斑外来における白斑患者のうつ状態を CES-D 法および2質問法を用いて評価した。

54例の尋常性白斑患者のうち、15名（27.8%）に抑うつ症状があると判定された。CES-D 法は、時間を要するため、2つの質問で構成される2質問法の結果で、代用できるかどうかを検討した。カットオフ値をスコア2以上に設定すると、感度は73.3%（95%信頼区間：44.9～92.2%）、特異度は87.2%（95%信頼区間：72.6～95.7%）であった（表1）。2質問法は、

時間の限られた日常診療の中で患者のうつ状態を簡便に判定する手法になると考えた（文献2）。

これらのアンケート結果から、尋常性白斑患者がうつ状態にあること、さらには、うつ状態にあるかどうかを簡便な2質問法で評価できることを明らかにした。

（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

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Tanioka M, Hayashino Y, Mishina H, Kato M, Fukuhara S, Utani A, Miyachi Y: Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64(5): e69-70

2. 加藤真弓, 谷岡未樹, 宮地良樹: 京都大学病院皮膚科におけるメイクアップケア外来の取り組み—3年間のまと—. *皮膚の科学*, 2011; 10: 164-9

2. 学会発表

1. 谷岡未樹: 白斑の治療とメイクアップ. 第29回日

本美容皮膚科学会, 2011.9.10-11, 下関

2. 谷岡未樹: 京都大学皮膚科白斑外来の取り組み.
第74回日本皮膚科学会東京支部大会, 2011.2.
10-11, 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

広範囲尋常性白斑に対する脱色素治療法の確立

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ある。本疾患の基本的な治療はステロイド外用と紫外線照射療法であり、白斑部の色素再生を目指すものである。しかし、実際の診療では、これらの治療に抵抗性で白斑部面積が正常部よりも多くなる患者がいる。その場合、白斑部の色素再生を断念し、残り少ない正常皮膚を脱色してしまう方法も選択肢となる。特に顔面の難治性白斑で、白斑部が80%以上に及ぶ場合には、患者のQOL向上のためにも、脱色素の治療が望まれる。我々は、脱色素剤として5, 10, 15%ハイドロキノンモノベンジルエーテル軟膏を作成し、2名の汎発型尋常性白斑患者の顔面に使用中である。

A. 研究目的

尋常性白斑の治療は、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が主なもので、白斑部の色素再生を目的とする。しかし、これらの治療に抵抗性で、白斑部分が全身に拡大し、特に顔や手で白斑部が50%以上を越えるときには、色素再生の治療法から正常部を脱色素する療法を考慮する必要がある。海外では、脱色素療法としてハイドロキノンモノベンジルエーテル軟膏を用いた治療が行われているが、本邦での使用例は極めて少ない。今回我々は、全身の汎発型尋常性白斑で、顔面の白斑が80%以上に及んでいる症例に対して、本剤外用による脱色素療法を試みたので、その方法を示し考察を加える。

B. 方法

1. ハイドロキノンモノベンジルエーテル (MBEH) と親水軟膏を混ぜ5, 10, 15%の濃度に調整する。
2. 塗布は、5% MBEH から開始し、刺激がないかを確認しながら1ヶ月ごとに濃度を上げ、明らかな効果を確認した時点で濃度を維持した。
3. 外用は、顔面の色素の残っている部位に1日2回外用した。

C. 研究結果

症例1：66歳、男性。53歳時に大動脈弁置換術の手術後から全身に白斑が出現、10年間は拡大したが、その後白斑は固定化した。その間、外用治療、紫外線照射治療が行われたがすべて無効であった。現在、顔面

は80%以上が白斑であり、頬部、眼周囲に正常皮膚が残っている。

症例2：68歳、男性。45歳頃からの汎発型尋常性白斑。体から始まり最後に顔面に白斑が出現。外用治療、紫外線照射治療が行われたがすべて無効であり、白斑は固定化した。顔面では80%以上が白斑であり、眼周囲に正常皮膚が残っている。

現在本法を上記2症例に施行し、有効性を検証中である。

D. 考察

MBEHは、1930年代にゴムの劣化を防ぐ抗酸化剤として使用され始め、これを含有した長ゴム手袋を着用した従事者の手や腕に白斑が生じたことから、1950年代から色素沈着性疾患への応用が始まった。しかし、その後、接触皮膚炎や塗布以外の部位にも白斑を生じた例が報告され、現在日本では使用されていない。海外では、50%以上の汎発型尋常性白斑に対して適応があり使用されている。HBEHの正確な作用機序は解明されていないが、メラノサイト特異的にtoxicに働き、表皮からメラノサイトを欠落させメラニン産生を抑制すると考えられている。

一方、難治性の汎発型尋常性白斑で、広範囲に及んでいる場合、特に顔や手で白斑部が50%以上を越える場合には、海外の白斑治療ガイドラインでも、患者の希望により正常部皮膚の脱色素治療が勧められている。脱色素療法としては、軟膏のほかに、レーザーによる脱色素療法がある。しかし、どこ施設にもレーザー機器が設備されているわけではなく、また施行に際しては経験も必要となる。軟膏治療は、すぐに効果

は表れないが、治療開始から1～2ヶ月してから色素が薄くなり、3～4ヶ月で完全な白斑となるので、患者への侵襲は少ないと考えられる。

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。難治性の汎発型尋常性白斑で、体表面積の50%以上の及ぶ白斑に対しては、脱色素療法は有効な治療法の1つと考えられる。今後は、治療症例を増やし、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23年度）

1. 論文発表

なし（ただし投稿準備中）

2. 学会発表

塚本克彦：尋常性白斑の標準治療。南関東山静支部総会，東京，2011.5

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

尋常性白斑患者の労働生産性

研究協力者 宗 次 太 吉

東京医科歯科大学医学部皮膚科助教

上 野 真紀子

東京医科歯科大学医学部皮膚科大学院生

谷 岡 未 樹

京都大学医学部皮膚科講師

横 関 博 雄

東京医科歯科大学医学部皮膚科教授

研究要旨

尋常性白斑患者において、外見的な問題から QOL（quality of life：生活の質）が障害されるほか、定期的な通院やカモフラージュメイクなどに時間を要し、社会活動が障害される可能性がある。今回、Work Productivity and Activity Impairment-General Health（WPAI-GH）日本語版を用いてアンケートを行い、尋常性白斑患者における労働生産性の障害率を評価した。この調査により、尋常性白斑によって労働時間や労働生産性は障害されないが、日常生活は障害されることが明らかになった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法・結果

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

合計31名から回答を得た。このうち就労者は14名であり、労働時間損失率および労働障害率について回答を得た。また、31名全員から日常活動性障害率について回答を得た。

その結果、労働時間損失率は平均0.67%とほとんど障害されておらず、全般労働障害率も平均16.26%と軽度の障害にとどまっているが、日常活動性障害率は平均30.65%と比較的高いことがわかった。これらは2009年にこれよりも少人数で行った調査結果とほぼ同じ結果であった。また、東京医科歯科大学の患者群と京都大学の患者群との結果に大きな差は認められなかった。

C. 考 察

アトピー性皮膚炎患者や蕁麻疹患者において同様の調査を行った場合には、全般労働障害率はそれぞれ40.4、25.0%、日常活動性障害率はそれぞれ50.2、29.0%であるとの報告がある^{1,2)}。それらと比較すると、尋常性白斑患者においては、労働障害率はかなり軽度であるのに対し、日常生活は他疾患とほぼ同程度に障害されていると言える。

今回の調査により、尋常性白斑患者にとって定期的な通院やカモフラージュメイクが必要になることがあるものの、それらは労働生産性にはほとんど影響していないことが分かった。しかしながら日常生活に関しては、ほとんどの患者がある程度の障害があると回答しており、尋常性白斑が患者の日常生活に及ぼす影響

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

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表（平成22年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 引用文献

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

尋常性白斑病変における細胞浸潤パターンの 検討および樹状細胞活性化機序の解明

研究分担者 種 村 篤
大阪大学医学部皮膚科助教

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法・結果

2007～2011年に当科を受診した汎発型白斑患者15例の病理組織を用い、病変部における免疫担当細胞（CD3, CD4, CD8, Foxp3, IL-17A, HLA-DR, AHR, CD1a, CD11c, CD83, CD123）の浸潤を免疫組織化学的に検証した。Th17 細胞関連の代表疾患として知られる尋常性乾癬皮膚との比較も同時に行った。さらに、CD1a 陽性ランゲルハンス細胞の浸潤パターン、白斑病変部・辺縁部・健常部における形態変化に関して共焦点レーザー顕微鏡および電子顕微鏡を用い詳細に観察した。

C. 研究結果

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

- 3) Foxp3 陽性細胞はいずれも差がみられなかった。
- 4) 表皮ランゲルハンス細胞は健常部に比較し白斑部および境界部で多くみられた。
- 5) CD11c 陽性樹状細胞は境界部に多くみられた。
- 6) 白斑部でみられた表皮ランゲルハンス細胞の樹状突起数が増加し、かつ伸長していた。

D. 考 察

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

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

E. 結 論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi

- S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I: Seven Cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: Suggestive new spectrum of autoimmune vitiligo. *Eur J Dermatol* (in press)
2. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: Significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res* (in press)
 3. Itoi S, Tanemura A, Nishioka M, Sakimoto K, Iimuro E, Katayama I: An evaluation of the clinical safety and efficacy of a newly developed 308 nm excimer lamp for vitiligo vulgaris. *J Dermatol* (in press)
 4. 種村 篤, 高橋 彩, 上木裕理子, 山中隆嗣, 室田浩之, 山口裕史, 片山一朗: 尋常性白斑に対する活性型ビタミン D3 外用と紫外線照射併用療法の有効性についての検討—活性型ビタミン D3 外用に日光浴もしくはナローバンド UVB 照射を併用した患者群の比較—. *皮膚の科学*, 2011; 10 (6): 485-93
2. 学会発表
1. Itoi S, Tanemura A, et. al.: The clinical safety and efficacy of 308 nm excimer light phototherapy for vitiligo patients. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 2. Kotobuki Y, Tanemura A, et al.: Dysregulation of melanocyte function and survival induced by Th17-related cytokines and their involvement in the pathogenesis for vitiligo vulgaris. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 3. Itoi S, Tanemura A, et al.: Descriptive assessment on dynamic change of dendritic cells distribution both in epidermis and dermis of the lesional skin in generalized vitiligo vulgaris. 21st International Pigment Cell Conference Bordeaux, France, 2011.9.20-24
 4. 中野真由子, 矢島智子, 糸井沙織, 壽 順久, 種村 篤, 片山一朗: 尋常性白斑を合併したアトピー性皮膚炎の臨床的特徴および免疫組織化学染色による検討. 第104回近畿皮膚科集談会, 大阪, 2011.7.10
 5. Tanemura A, et al.: Possible link of STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. 22nd World Congress of Dermatology Seoul, Korea, 2011.5.24-29
 6. Kotobuki Y, Tanemura A, et al.: Proinflammatory cytokines regulate MITF-related molecules expression and melanin production in vitro-possible pathogenesis of vitiligo. 22nd World Congress of Dermatology Seoul, Korea, 2011.5.24-29
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanayama Y, Tsuruta D, Tateishi C, Hasegawa Y, Amo K, Fukai K, Kobayashi H, Ishii M.	Two cases of infantile linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis.	J Dermatol	39(2)	176-8	2012
Oiso N, Suzuki T, Fukai K, Katayama I, Kawada A	Non-segmental vitiligo and autoimmune mechanism.	Dermatol Res Pract	Article ID 518090	7 pages	2011
Narita T, Oiso N, Fukai K, Motokawa T, Hayashi M, Yokoyama K, Hozumi Y, Kawada A, Suzuki T	Two children with a mild or moderate piebaldism phenotype and a father with no leukoderma in a family with the same recurrent missense mutation in the kinase domain of KIT.	Eur J Dermatol	21(3)	446-7	2011
Narita T, Oiso N, Fukai K, Kabashima K, Kawada A, Suzuki T	Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families.	Allergol Int	60(4)	505-8	2011
Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, Kaneda Y	The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma.	Gene Ther	In press		
Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O	Japanese guideline for atopic dermatitis. Japanese Society of Allergology. (日本アレルギー学会ガイドライン)	Allergol Int	60(2)	205-20	2011
Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase -1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair.	PLoS One	6(9)	e25039	2011
Terao M, Ishikawa A, Nakahara S, Kimura A, Kato A, Moriwaki K, Kamada Y, Murota H, Taniguchi N, Katayama I, Miyoshi E	Enhanced epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in N-acetylglucosaminyltransferase V transgenic mouse skin promotes wound healing.	J Biol Chem	286(32)	28303-11	2011
Kawakami T, Hashimoto T.	Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo.	Dermatol Res Pract	In press		
Kawakami T, Kumasaka M, Kato M, Mizoguchi M, Soma Y	BMP-4 down-regulates the expression of Ret in murine melanocyte precursors.	J Dermatol Sci	63(1)	66-9	2011
Matsumoto Y, Mitsuhashi Y, Monma F, Suzuki T, Kawaguchi M, Igarashi A, Miyabe C, Tsuboi R	Nephrogenic Systemic Fibrosis; A case report and review on Japanese patients.	J Dermatol	In press		
Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C	Interleukin (IL)-17 versus IL-27: opposite effects on tumor necrosis factor- α -mediated chemokine production in human keratinocytes.	Exp Dermatol	21(1)	70-2	2012
Kunisada M, Yogianti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C	Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and Reactive Oxygen Species-Induced Skin Tumorigenesis.	Am J Pathol	179(6)	3056-65	2011
Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, Nishigori C	Phospholipase C ϵ has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC.	Lab Invest	91(5)	711-8	2011