

- Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, **Katayama I**: The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Oct 18. [in press]
6. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakagiri T, Okumura M, **Katayama I**: Diminished regulatory T cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(2):164-70. [in press]
 7. Ogata A, Umegaki N, **Katayama I**, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint Bone Spine*. 2011 Sep 29. [in press]
 8. 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*. 2011;6(9):e25039
 9. **Murota H**, **Katayama I**. Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 ;11(5):428-37.
 10. Nishioka M, Tani M, **Murota H**, **Katayama I**: Eosinophilic pyoderma gangrenosum with pulmonary and oral lesions preceded by eosinophilic pneumonia: Unrecognized syndromic manifestations? *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):631-2.
 11. 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*. 2011 Aug 12;286(32):28303-11.
 12. 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.May;3(2):107-12.
 13. Murakami Y, **Matsui S**, Kijima A, Kitaba S, **Murota H**, **Katayama I**: Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):397-400.
 14. Kitaba S, **Matsui S**, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, **Murota H**, **Katayama I**: Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjögren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. *Allergol Int*. 2011 Sep;60(3):387-91.
 15. **Murota H**, **Katayama I**: Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol*. 2011 Aug;38(8):823-5.
 16. Terao M, Nishida K, **Murota H**, **Katayama I**: Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol*. 2011 Feb;38(2):179-84.
 17. Arase N, 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;64(2):147-9.
 18. **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 Oct;165(4):912-6.
19. 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*. 2011 Sep 8. doi: 10.1038/gt. [Epub ahead of print]
 20. Hanafusa T, Igawa K, Azukizawa H, Katayama I: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical diphenhydramine. *Eur J Dermatol*. 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]
 21. Murota H, Katayama I: Assessment of antihistamines in the treatment of skin allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):428-37.
 22. Hanafusa T, Igawa K, Takagawa S, Yahara H, Harada J, Tani M, Sawada Y, Katayama I: Erythroderma as a paraneoplastic cutaneous disorder in systemic anaplastic large cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun 25. doi: [Epub ahead of print]
 23. Terao M, Matsui S, Katayama I: Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate. *Dermatol Online J*. 2011 Apr 15;17(4):15.
 24. Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB.: Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1420-34.
 25. Tamai K, Yamazaki T, Chino T, Ishii M, Otsuru S, Kikuchi Y, Iinuma S, Saga K, Nimura K, Shimbo T, Umegaki N, Katayama I, Miyazaki J, Takeda J, McGrath JA, Uitto J, Kaneda Y: PDGFRalpha-positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 19;108(16):6609-14.
 26. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ: AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 19;108(16):6597-602.
 27. Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):199-201.
 28. Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, Kataoka TR, Ikawa M, Toyofuku T, Katayama I, Kumanogoh A: Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses. *J Immunol*. 2011 Mar 1;186(5):2881-8.
 29. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Ikezawa Z, Kondo N, Tamaki K, Kouro O: Japanese guideline for atopic dermatitis. *Japanese Society of Allergology*. 2011 Mar; 60(2):205-20 (日本語論文)
1. 室田浩之, 北場俊, 片山一朗他 : 大阪大

- 学関連施設を中心としたアトピー性皮膚炎患者の生活習慣実態調査研究 *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 5:103-114, 2011.
2. 田村忠史、室田浩之、片山一朗: オロパタジンによる痒みと表皮内神経線維の伸長の制御 アレルギーと神経ペプチド 7:32-36, 2011
 3. 北場俊, 室田浩之, 熊ノ郷卓之, 他. 【アレルギー疾患と睡眠障害】 臨床医学からのアプローチ 蕁麻疹・アトピー性皮膚炎と睡眠障害. アレルギー免疫 18:230-235, 2011.
 4. 片山一朗: 包括的カユミ対策をスキンケアはアレルギーマーチを阻止できるか? 日本小児皮膚科学会雑誌. 2011; 30 (1) : 1-7
 5. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の病因. 日本医師会雑誌. 2011; 140 (5) : 978-82
 6. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の診断と治療. 日本医師会雑誌. 2011; 140 (5) : 945-58
 7. 片山一朗, 古江増隆, 川島眞, 他: アトピー性皮膚炎患者における前向きアンケート調査 (第2報) *臨床皮膚科.* 2011; 65 (1) : 83-92
 8. 片山一朗: アトピー性皮膚炎の診療ガイドライン. *アレルギー免疫.* 2011; 18 (10) : 10-20

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析

分担研究者 佐々木 成 東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 教授
研究協力者 内田 信一 東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 准教授
井上梨紗子 東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野 大学院生

研究要旨：アクアポリン(以下 AQP)は水を選択的に通す膜蛋白で、浸透圧勾配により 1 秒間に億を超える水分子が通過するが、これはアクアポリンも持たない脂質 2 重膜の 100 倍程度の水透過能となる。よって AQP は、素早い水の透過を必要とする細胞、上皮、および臓器で活躍している可能性があり、実際腎臓での水の出納調節は集合尿細管における AQP2 が担っており、その異常は腎性尿崩症を引き起こす。今回の最終報告において、今まで得られた結果の総括として、(1) AQPs 阻害作用のある Hg をマウスに投与し、発汗が有意に低下したことを示す。(2) ヒト皮膚汗腺における AQP5 の詳細な局在を示す。(3) マウス汗腺において、発汗時と発汗乏時における AQP5 に局在差があることを示す。(4) 極性をもたせることができる MDCK (Madin-Darby canine kidney) cell line を用いて AQP5 を安定発現させ、その機能制御機構の解析を行った結果を示す。以上得られた結果より、発汗時 AQP5 は汗腺分泌部において、細胞質から管腔膜に trafficking (移動) することを通して原汗産生に重要な役割を果たしていると考えられる。AQP5 は発汗調節薬の標的として有望な候補と考える。

(1) マウス paw 発汗における塩化水銀 HgCl₂ の阻害効果

A. 研究目的

げっ歯類汗腺には AQP5 が発現し、発汗における重要な役割を担っている可能性が推察されるが、AQP5 ノックアウトマウスの過去の報告では、別々のグループから発汗が有意に低下したという報告と、有意な低下はなかったという報告とが存在する (Nejsum LN et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 511 2002, Song Y et al. *J Physiol* 541: 561 2002)。AQP5 を含むいくつかの AQPs を特異的に阻害する薬剤として確立されている HgCl₂ をマウス paw に皮下注射し、その発汗への影響を調べる。

B. 研究方法

マウス paw に、1mM HgCl₂ (生理食塩水で希釈) を皮下注射し、ミノール変法で発汗状態を確認する。コントロールは生理食塩水 (Ns: 0.9% NaCl) を同量皮下注射したものとする。

C. 研究結果

HgCl₂ ないし Ns をマウス paw に皮下注射し、提示の時間経過後の発汗状態を (図1) に示す。黒い dot が発汗部位・発汗量を反映する。

HgCl₂ 投与30分後より、コントロールと比べ明らかに発汗量が低下した。

D. 考察

HgCl₂ は AQP5 を含む AQPs の阻害薬として確立しているが、得られた結果が、AQP5 阻害の影響のみを反映しているのか、HgCl₂ の汗腺・発汗における他の影響も反映しているのかは不明ではある。しかしながら

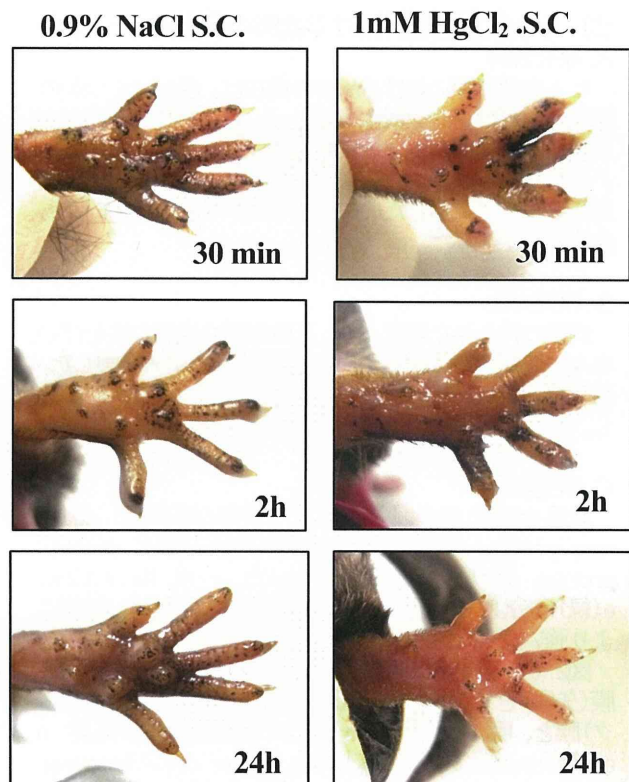


図1: マウス paw 発汗における HgCl₂ の影響

本結果は AQP5 が発汗に重要な役割を果たす可能性を示唆していると考えた。

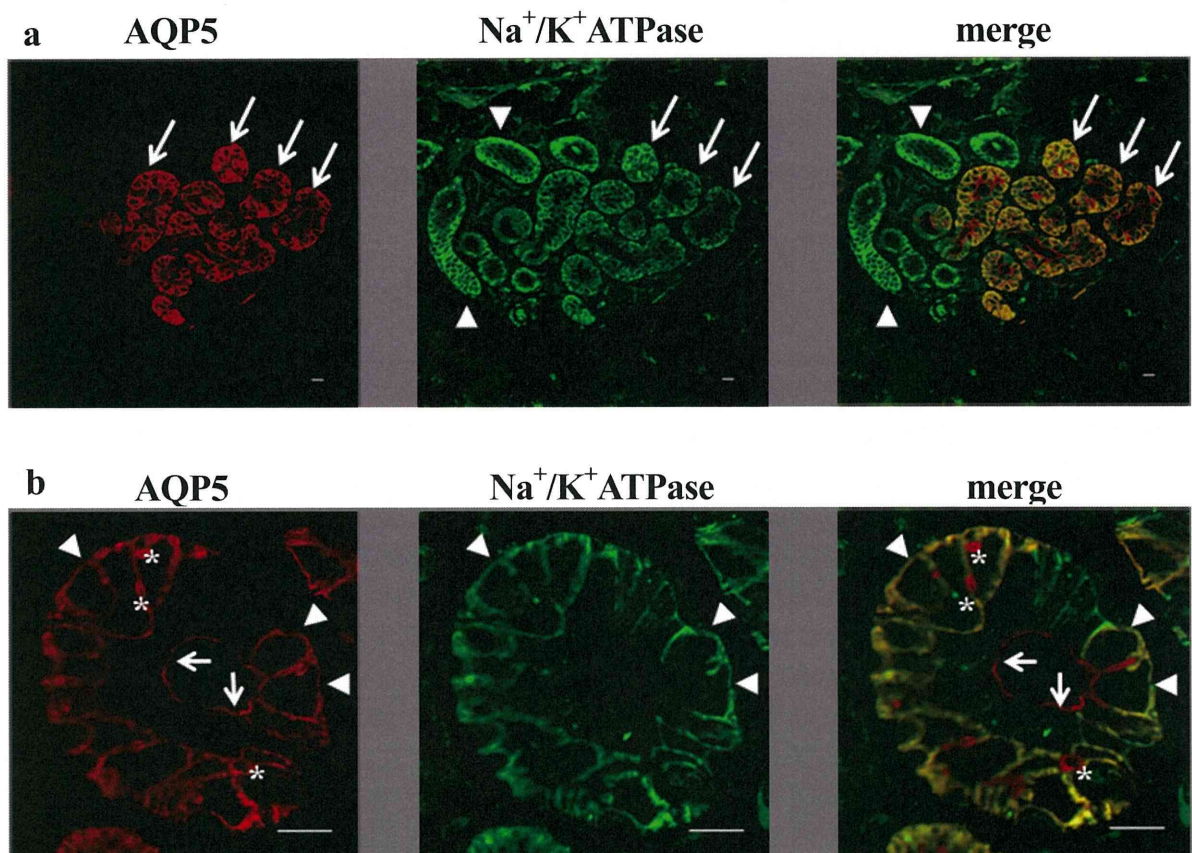


図2：ヒト汗腺におけるAQP5の局在 Bar = 10 μ m.

(2) ヒト皮膚汗腺におけるAQP5の局在

A. 研究目的

ヒト皮膚汗腺におけるAQP5の局在は、過去いくつかの報告があるが(Kabashima K et al. *J Am Acad Dermatol* 59: S28 2008, Brown MB et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R605 2011)、より詳細な局在を明らかにするために、我々のグループにおいても免疫染色を試みた。

B. 研究方法

同意の得られた患者より、正常皮膚の皮膚生検を行い、ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、標本を作製した。AQP5及びNa⁺/K⁺ATPase抗体で染色、蛍光抗体を2次抗体とし、共焦点顕微鏡にて観察した。

C. 研究結果

結果を図2に示す。図2 (a) AQP5(赤)は分泌部: secretory portion (矢印)にみとめられるが、汗管: ductal portion (矢頭)にはみとめなかった。一方、Na⁺/K⁺ATPase(緑)は分泌部・汗管ともに発現がみられたが、汗管により強い発現がみられた(矢頭)。

図2 (b) 分泌部の拡大像。AQP5(赤)は管腔膜: apical膜(矢印)と、intercellular canaliculi (アスタリスク)膜と、明調細胞: clear cellの基底膜および側膜: basolateral膜(矢頭)にみとめた。Clear cellのbasolateral膜においては、Na⁺/K⁺ATPase(緑)とcolocalizeしていた。

D. 考察

分泌部における汗産生において、明調細胞: clear cell は漿液性のfluidを分泌する細胞と考えられてお

り、水透過に関わるAQP5がapical膜のみならずbasolateral膜にも発現している点は、この解釈と合致する。また、その機能について詳しく分かっていないintercellular canaliculiは、apical膜に開口しているとされるが、AQP5の発現がみられることから、水透過の一役を担っていることが予想された。

(3) マウス汗腺におけるAQP5 trafficking

A. 研究目的

AQP2では、腎集合管においてvasopressinの刺激で細胞質からapical膜にtrafficking (移動)し、その機能を果たす(Fushimi et al. *Nature* 361:549 1993, Nielsen et al. Nielsen et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11663 1993, Yamamoto et al. *Am J Physiol* 268:C1546 1995)。AQP2と相同性の高いAQP5のtraffickingについては、唾腺スライスや細胞実験での報告があるが(Ishikawa et al. *Biochem Biophys Res Commun* 245:835 1998, Ishikawa et al. *Biochem Biophys Res Commun* 265:94 1999)、汗腺についての報告はまだない。ヒトでの実験は困難なため、マウス汗腺について検討した。

B. 研究方法

マウスpaw発汗時と無汗時の組織を速やかに採取し、ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、標本を作製した。AQP5抗体で染色、蛍光抗体を2次抗体とし、共焦点顕微鏡にて観察した。

C. 研究結果

マウスは愛護的に把持しミノール変法で確認すると、pawやdigitに自然に発汗がみられた(図3 (b))。麻酔で安静にすると発汗をほとんどみとめなかった(図

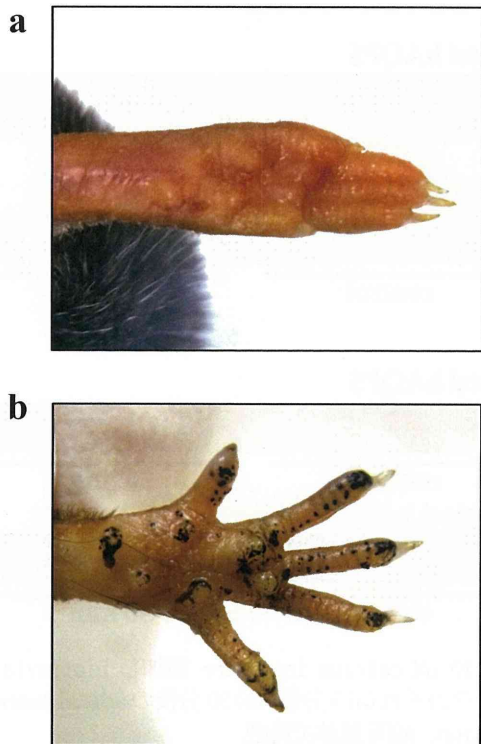


図3 マウスpaw 安静時(a)および発汗時(b)

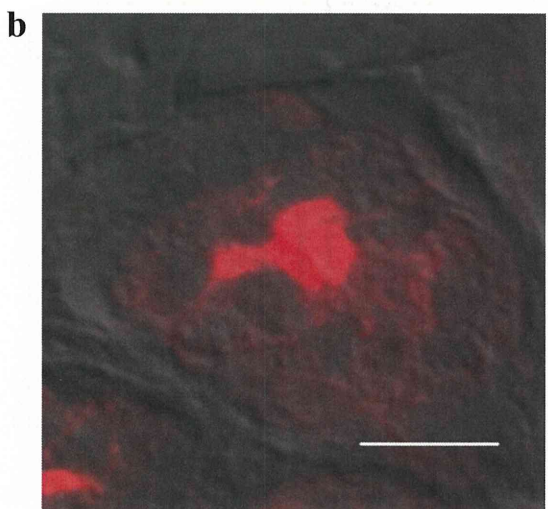


図4 安静時のマウス汗腺AQP5 Bar = 10 μ m.

3 (a)。それぞれの状態でのAQP5の局在差について検討したところ、図4, 5の結果を得た。すなわち、安静時AQP5はapical膜と細胞質にびまん性に局在するが(図4)、発汗時apical膜のみに局在する(図5)。以上AQP5は発汗刺激により細胞質からapical膜に一部traffickingすることが*in vivo*で示された。

D. 考察

ヒト汗腺とマウス汗腺の構造は異なり、AQP5の局在も異なるが、AQP5蛋白の基本的機能は種を超えて保存されていると考える。ヒト汗腺においても、発汗刺激によりAQP5は細胞質からapical膜へtrafficking (移動)し、その機能を果たす——水透過性を高めると考えられる。

マウス汗腺安静時においても一定量のAQP5がapical膜に局在することから、trafficking制御のみならず、他の制御機構の可能性も推察される。

(4) ヒトAQP5蛋白の細胞内trafficking

A. 研究目的

上記のように我々は、マウス汗腺におけるAQP5のtraffickingを示したが、ヒトAQP5について発汗時の細胞内シグナル伝達系につき、新たな知見を得ようと試みた。

B. 研究方法

極性をもたせることができるMDCK (Madin-Darby cani

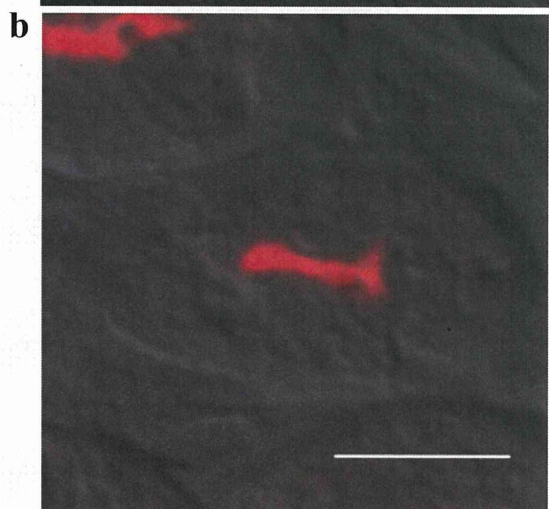
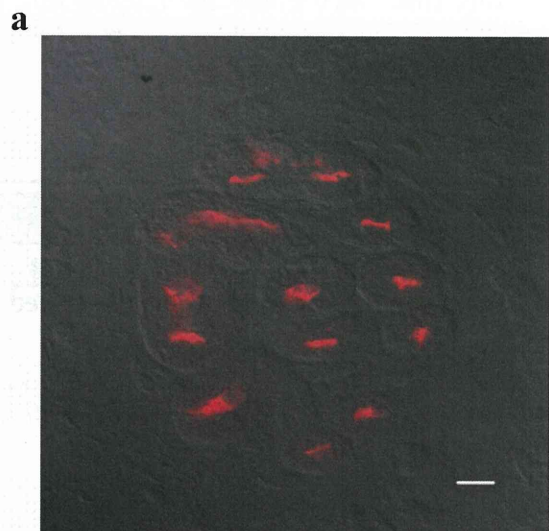


図5 発汗時のマウス汗腺AQP5 Bar = 10 μ m.

ne kidney) cell lineにAQP5遺伝子をtransfectionしG418にて負荷、安定発現株を得た。薬剤を希釈した培養液で置換し、apical およびbasolateral membrane (以下APMおよびBLM)をbiotinylationにより分画し、AQP5量の変化をWestern blot法で確認した。

C. 研究結果

作成したAQP5の安定発現株の細胞融解液をWestern blot法で確認し、うちNo. 6を実験に用いた (図6)。またNo. 4とNo. 7とNo. 9を混合した株も作成し、biotinylationを施行したところ、wild type MDCKには内因性のAQP5の発現をみとめず、両株ともにAPMおよびBLM fractionsの両方にAQP5の発現を確認した (図7)。細胞の極性についてはBLMであるNa⁺-K⁺-ATPase抗体でBLM fractionのみバンドをみとめ、APM fractionにはみとめないことで確認した(data not shown)。

AQP5

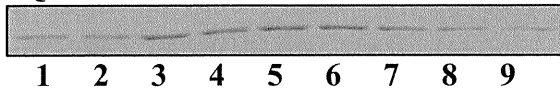


図6: AQP5安定発現株のWestern blot法、AQP5抗体で染色

lane 1-9: AQP5をMDCK cell lineにAQP5遺伝子をtransfectionしG418負荷後得られたstable cell line. No. 6を実験に用いた(clone #6)。またNo. 4とNo. 7とNo. 9を混合した株も作成した(mixed clone)。

AQP5

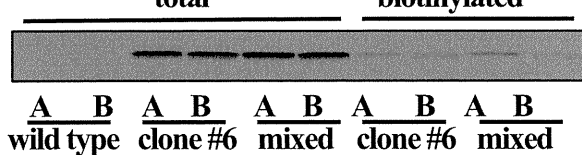


図7: Biotinylation施行、AQP5抗体で染色

A, APM fraction; B, BLM fraction; wild type, wild type MDCK cell line; mixed, mixed clone of #4, #7 and #9.

ヒト汗腺では主に交感神経末端から分泌されるアセチルコリンにより細胞内Ca²⁺濃度が上昇し、汗産生が生じる。同系を用いて、10 μM calcium ionophore A23187を添加した培養液と添加していない培養液(control)で置換し、APM (図8および9)とBLM (図10および11) fractionsにつきそれぞれ5分後(a)と30分後(b)について検討した。Calcium ionophore添加5分後にAPM fractionのAQP5量は2.1倍に増加し、30分後にcontrolと同じレベルになった。BLM fractionのAQP5量は5分後も30分後も変化はなかった。すなわち、細胞内Ca²⁺濃度上昇により、短時間でhAQP5は細胞質からAPMにtraffickingすることが*in vitro*で示された。このことから、ヒト発汗時にもAQP5は細胞質からapical膜へにtraffickingし、その機能を果たす——水透過性を高めると推測される。

D. 考察

図7で示したように、培養細胞系においてもヒトAQP5はAPM fractionのみならず、BLM fractionにも分布した。これは図2で示したように*in vivo*ヒト汗腺AQP5

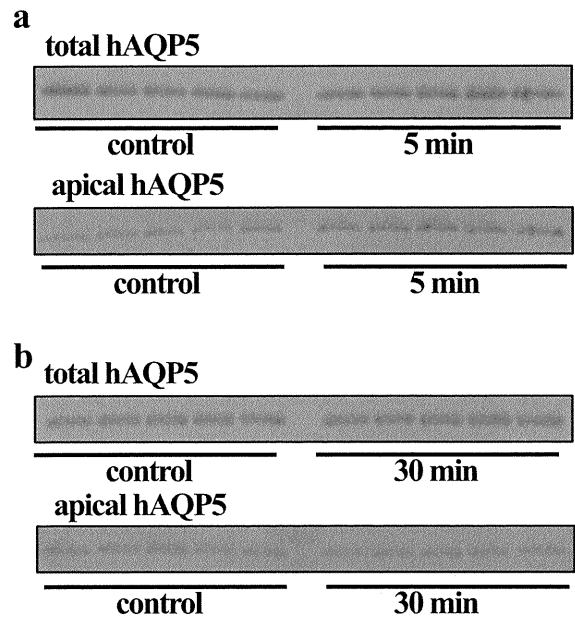


図8: 10 μM calcium ionophore 添加し biotinylation 施行、それぞれ(a)5分後、(b)30分後の apical membrane fraction、AQP5抗体で染色

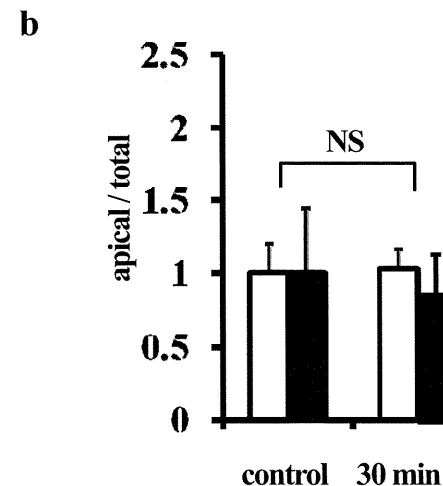
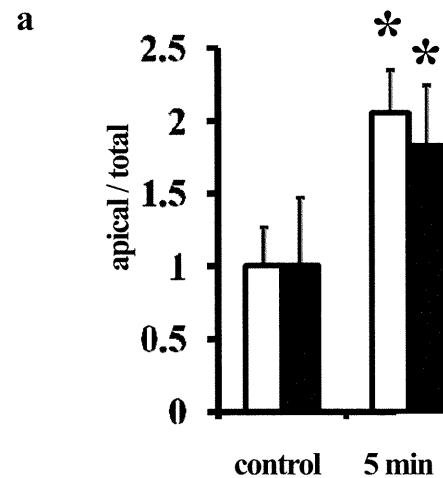


図9: 図8結果の densitometry

□clone #6, ■mixed clone, n=5. * P<0.05, NS;not significant.

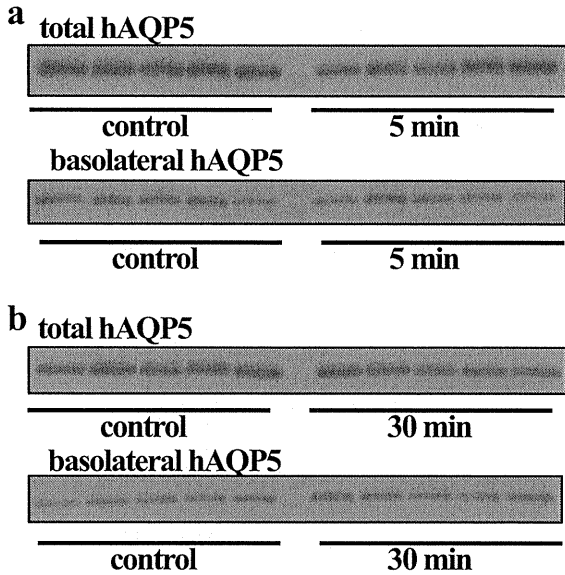


図10: 10 μM calcium ionophoreを添加しbiotinylation施行、それぞれ(a)5分後、(b)30分後のbasolateral membrane fraction、AQP5抗体で染色

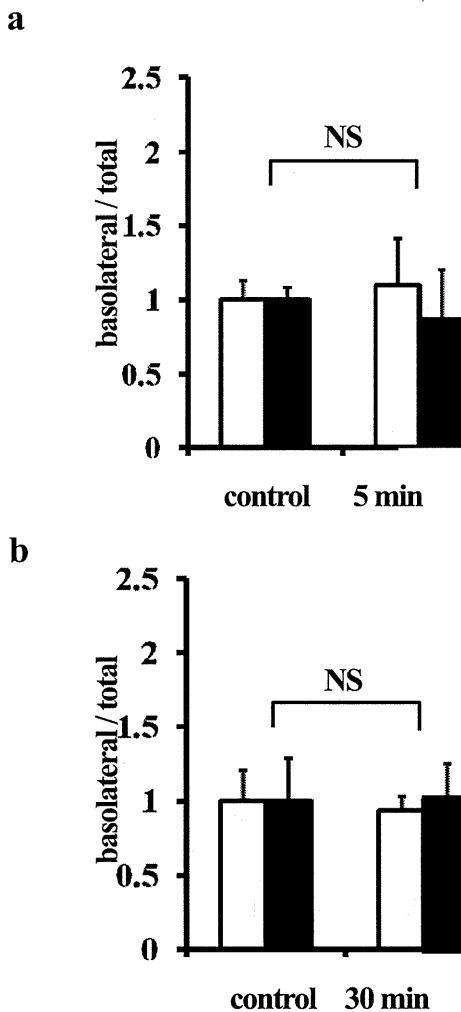


図11: 図10結果のdensitometry
□clone #6, ■mixed clone, n=5. * P<0.05, NS;not significant.

の局在と一致する。過去の報告ではAQP5はapical膜に局在するとするものがほとんどである中、特筆すべき点である。

図4,5において、マウス発汗時にAQP5が細胞質から管腔膜にtraffickingすることを示したが、図8-11の結果は、同様に、ヒト汗腺においても発汗時に細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇によりAQP5が細胞質から管腔膜にtraffickingし、管腔膜の水透過性を亢進させる役割を果たすことを強く示唆するものと考えられた。

E. 結論

以上の結果を合わせ、発汗時AQP5は、汗腺分泌部において、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇により細胞質から管腔膜にtrafficking(移動)することを通してapical膜の水透過性を亢進させ、原汗産生に重要な役割を果たしていると考えられた。AQP5は発汗調節薬の標的として有望な候補と考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表

- ① **Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells.** Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):211-8.
- ② **Severe hyperparathyroidism in a pre-dialysis chronic kidney disease patient treated with a very low protein diet.** Ohta E, Akazawa M, Noda Y, Mandai S, Naito S, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Uchida S, Sasaki S. *J Bone Miner Metab.* 2011 Oct 12.
- ③ **Impaired phosphorylation of $\text{Na}^{(+)}\text{-K}^{(+)}\text{-2Cl}^{(-)}$ cotransporter by oxidative stress-responsive kinase-1 deficiency manifests hypotension and Bartter-like syndrome.** Lin SH, Yu IS, Jiang ST, Lin SW, Chu P, Chen A, Sytwu HK, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Yang SS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17538-43.
- ④ **Acute insulin stimulation induces phosphorylation of the Na-Cl cotransporter in cultured distal mpkDCT cells and mouse kidney.** Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Naito S, Chiga M, Nomura N, Lin SH, Vandewalle A, Ohta E, Sasaki S, Uchida S. *PLoS One.* 2011;6(8):e24277.
- ⑤ **Dexamethasone increases the phosphorylation of nephrin in cultured podocytes.** Ohashi T, Uchida K, Uchida S, Sasaki S, Nitta K. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):688-93.
- ⑥ **Generation and analyses of R8L barttin knockin mouse.** Nomura N, Tajima M, Sugawara N, Morimoto T, Kondo Y, Ohno M, Uchida K, Mutig K, Bachmann S, Soleimani M, Ohta E, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Jentsch TJ, Sasaki S, Uchida S. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011 Aug;301(2):F297-307.

- ⑦ **Immunolocalization of WNK4 in mouse kidney.** Ohno M, Uchida K, Ohashi T, Nitta K, Ohta A, Chiga M, Sasaki S, Uchida S. *Histochem Cell Biol.* 2011 Jul;136(1):25-35.
- ⑧ **Phenotypes of pseudohypoaldosteronism type II caused by the WNK4 D561A missense mutation are dependent on the WNK-OSR1/SPAK kinase cascade.** Chiga M, Rafiqi FH, Alessi DR, Sohara E, Ohta A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. *J Cell Sci.* 2011 May 1;124(Pt 9):1391-5.
- ⑨ **Effect of anemia on cardiac disorders in pre-dialysis patients immediately before starting hemodialysis.** Kuwahara M, Iimori S, Kuyama T, Akita W, Mori Y, Asai T, Tsukamoto Y, Adachi S, Rai T, Uchida S, Sasaki S. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Feb;15(1):121-5.
- ⑩ **腎臓内科学 WNKキナーゼと高血圧の分子病態(解説)** 三澤慕子, 内田信一. 医学のあゆみ 239 巻7号 Page792-793(2011.11)
- ⑪ **【バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用】バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用(座談会/特集)** 佐々木成, 石川三衛, 堀江重郎, 上田陽一. Fluid Management Renaissance 1 巻 2 号 Page115-122(2011.10)
- ⑫ **【尿細管間質障害】尿細管アンドーシス(解説/特集)** 江渡加代子, 佐々木成. 腎と透析 71 巻 1 号 Page120-122(2011.07)
- ⑬ **【トランスポートソーム 生体膜輸送機構の全体像に迫る 基礎、臨床、創薬応用研究の最新成果】トランスポートソームの制御と病態 WNK キナーゼによる腎電解質トランスポーターの機能と局在の制御とその異常(解説/特集)** 須佐紘一郎, 内田信一. 遺伝子医学 MOOK 19 号 Page260-264(2011.03)
- ⑭ **【尿細管疾患の臨床】偽性低アルドステロン症 II 型(解説/特集)** 森崇寧, 内田信一. 日本腎臓学会誌 53 巻2号 Page155-159(2011.03)
- ⑮ **【CKD(慢性腎臓病)と腎症】新しいガイドラインの違いは? 新しい CKD 診療ガイドラインはどこが違うのですか?(Q&A/特集)** 佐々木成. Q&A でわかる肥満と糖尿病(1347-3891)10 巻 1 号 Page30-31(2011.01)
- ⑯ **Clinical nephrology 水電解質異常 水チャネル異常と疾患(解説)** 太田英里子, 佐々木成. Annual Review 腎臓2011 巻 Page215-220(2011.01)
2. 学会発表
- ① **Increased Na-Cl Cotransporter Phosphorylation in Hyperinsulinemic db/db Mice Is Regulated by Insulin/PI3K Pathway.** Nishida H, Sohara E, Alessi D, Nomura N, Tatemitsu Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ② **Increased Protein Abundance of the Mutant WNK4 May Be a Cause of the Increased WNK4 Kinase Activity in the Mouse Model of Pseudohypoaldosteronism Type II (PHA II).** Wakabayashi M, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ③ **Impaired Phosphorylation of Na-K-2Cl Cotransporter by OSR1 Deficiency Manifests Hypotension and Bartter-Like Syndrome.** Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ④ **T60M Mutation in Thiazide-Sensitive Na⁺-Cl⁻ Cotransporter (NCC) Causes Defective NCC Expression and Reverses Gordon Syndrome.** Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- ⑤ **Educational Hospitalization Effectively Delays Progression of CKD.** Naito S, Iimori S, Eto K, Sohara E, Okado T, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S.
- ⑥ **High Throughput Screening of Drugs That Inhibit WNK-OSR1/SPAK Signaling Cascade.** Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑦ **Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney.** Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Lin SH P, Vandewalle A, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑧ **Development of New Systems To Measure total and Phosphorylated Na-Cl Cotransporter(NCC) Protein in Human Urine.** Isobe K, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑨ **Urinary Excretion of Na-Cl Cotransporter in Exosomes Is Increased by High Salt Diet as Well as Low Salt Diet.** Khan M, Sohara E, Ohta A, Naito S, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑩ **Chemical Library Screening for Drugs To Correct Intracellular Mislocalization of R8L Mutant Barttin.** Nomura N, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑪ **Renal Phenotype of WNK3 Knockout Mouse.** Oi K, Sohara E, Chiga M, Alessi D, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑫ **Generation and Analyses of AQP11 BAC Transgenic Mice.** Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Rai T, Ishibashi K, Sasaki S, Uchida S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- ⑬ **CFTR Is Highly Expressed in the Cyst-Lining Epithelial Cells of the AQP11 Knockout Mouse Kidney.** Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)

H. 知的財産権の出願・登録状況 ; 該当なし

遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

研究要旨

原発性局所多汗症（PPH）は基礎疾患なしに、手、足、腋窩、顔などの局所発汗過剰を認める疾患である。本症の一部は遺伝性があることが分かっているが、原因遺伝子は未だに同定されていない。発汗に関与するタンパク分子が全て原因として候補になりえると考えられる。今回の研究では、原因遺伝子の同定を目的として、家族性の発症が明らかな家系例を収集した。3家系のうち1家系は優性遺伝性、2家系は劣性遺伝性と考えられた。また、発汗異常を示す遺伝性疾患、無汗性外胚葉形成異常症および先天性無痛無汗症の遺伝子変異検索を行い、おのおのの原因遺伝子 EDA1 および NTRK1 に病的変異を同定した。連鎖解析で PPH の原因遺伝子を特定するためには、今後さらに症例を増やして検討する必要がある。また、発汗異常症の遺伝子変異を分析し、その変異が発汗関連タンパク分子に与える影響を解析することによって、発汗異常のより詳細なメカニズムが明らかになり、今後の治療実現への有力な情報が得られると思われる。

A. 研究目的

原発性局所多汗症（PPH）は基礎疾患がないものの、手、足、腋窩、顔などの局所発汗過剰を認める原因不明の疾患である。症例の 40%前後で家族性の発症が認められ、家系分析からは常染色体優性遺伝性疾患であると考えられている。近年、本邦において複数の家系から得られたゲノム DNA を用いて連鎖解析を行った結果、一部の家系では原因遺伝子座が第 14 番染色体の q11.2-q13 に局在していることが判明したが、原因遺伝子そのものは未だに明らかにされていない。発汗に関与する全てのタンパク分子が、その機能低下あるいは亢進を来すことによって、原因として候補になりえると考えられる。一方、発汗を調整す

る最も重要な組織であるエクリン汗腺において、アクアポリン 5（AQP-5）が水分子の輸送に必須の役割を担っていることが最近明らかになり、PPH の原因遺伝子として有力な候補になると推測された。そこで昨年度、孤発例と考えられる PPH において、AQP-5 遺伝子変異検索を行ったが、変異は同定されなかった。今年度は、原因遺伝子同定のために、PPH 家系を収集するとともに、発汗異常を示す遺伝性疾患の遺伝子変異検索を行い、発汗に関与するタンパク分子にどのような変化が生じて発汗異常が生じているのかを解析した。

B. 研究方法

PPH 家系例収集においては田中らの原発

性局所多汗症診療ガイドラインに従い、掌蹠等の皮膚局所に客観的に明らかな多汗を認め、かつ、明らかな家族歴を有する家系を選択した。また、2つの遺伝性発汗異常症、無汗性外胚葉形成異常症（AED）および先天性無痛無汗症（CIPA）の家系例については、それぞれ発端者及びその家族から末梢血白血球由来 DNA を採取し、原因遺伝子のタンパク質コード領域とその近傍の塩基配列を決定した。症例の遺伝学的解析にあたって、倫理面ではヘルシンキ宣言、政府および関連学会が制定した遺伝子解析研究に関するガイドライン等を順守した。また、研究実施施設における倫理委員会の承認も得た。

C. 結果

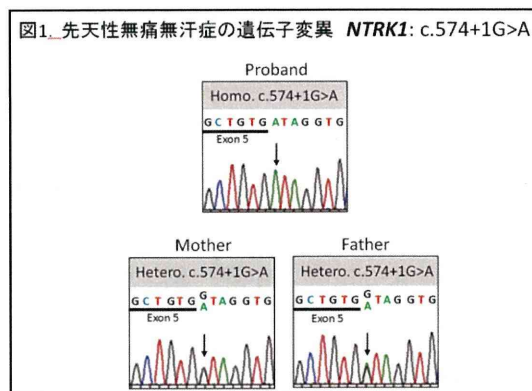
1) PPH の明らかな家系例を 3 家系収集した（愛知医科大学皮膚科症例）。そのうち 2 家系は、発端者および同胞全てが罹患者である一方、両親が無症状であり、劣性遺伝性と考えられた。残り 1 家系は 3 世代にわたり罹患者がみられ、優性遺伝性と考えられた。

2) AED の本邦 1 家系例について、原因遺伝子であることが明らかになっている EDA1 遺伝子の配列を調べたところ、新規のナンセンス変異を同定した。

3) CIPA のイラン人 1 家系例について、原因遺伝子として同定されている NTRK1 遺伝子の配列を調べたところ、スプライシング異常を来す変異を同定した（図 1）。

D. 考察

今回収集した PPH の 3 家系は近年報告された原因遺伝子決定のための連鎖解析では優



性、劣性、いずれの遺伝形式もみられ、従来の報告と一致していた。一方、これまでの本症の原因遺伝子検索において、唯一遺伝子座が明らかにされた報告によると、本疾患 11 家系中 3 家系にのみ原因遺伝子座が第 14 番染色体 q11.2-q13 に局在されたが、その 3 家系は優性遺伝性であった。また、残りの 8 家系ではこの遺伝子座に局在しなかった。これらのことから、原因遺伝子は複数存在する可能性があると考えられる。2つの遺伝性発汗異常症、AED および CIPA の家系例についてそれぞれ、EDA1 遺伝子および NTRK1 遺伝子に変異を同定した。後者においては、発端者が掌蹠の過角化と歯牙欠損を有していたため、他の疾患、Papillon-Lefevre 症候群が当初想定された。しかし、より詳細な臨床的観察により CIPA が疑われ、遺伝子診断によって診断が確定し得た。

E. 結論

PPH は遺伝的に不均一な疾患であると考えられ、原因遺伝子を同定するためには 3 世代以上にわたる大規模な家系を収集する必要がある。また、遺伝性発汗異常症は必ずしも臨床症状のみで確定診断を得られないことがしばしば経験されるため、遺伝子変異検索により診断を確定することが重要

である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

3. 著書

なし。

F. 知的財産の出願・登録状況

なし。

局所多汗症に関する研究：代償性発汗の機序

研究分担者：岩瀬 敏 愛知医科大学生理学講座 教授
研究協力者：西村直記 愛知医科大学生理学講座 講師
犬飼洋子 愛知医科大学生理学講座 講師

研究要旨：内視鏡的胸部交感神経節遮断術（ETS）後に起こる代償性発汗の発症機序とその予防について検討した。代償性発汗の機序として、①体温調節説、②交感神経出力一定説、③反射説などが推測されたが、顔面発汗を温存し、手掌発汗も部分的に抑制することで、代償性多汗を予防できると考えられた。

A. 研究目的

手掌多汗を訴える患者に対して行われる内視鏡的胸部交感神経節遮断術（ETS）により、無汗を生じた後に、背部、腹部、臀部等に多汗を生ずる病態を「代償性発汗」というが、その発症機序の詳細は不明である。本研究においては、各種ETSを施行した患者に、ミノール検査を行い、代償性発汗の発症機序を解明し、その影響を最小に留めることを目的とした。

B. 研究方法

2009年7月～2011年8月に東名病院にてETSをうけた手掌多汗症患者の内、ETS前とETS後にミノール法による発汗検査を受けた20名について検討した。

ミノール法に関しては、ヨード15 ml、無水アルコール90 ml、ヒマシ油10 mlの混合液を刷毛でむらなく全身の皮膚に塗布し、乾燥させた後、ミニダスターを用いてデンプンを全身に薄く均等に散布した。その後、室温40℃、相対湿度50%に設定した人工気候室内に入室させ、30分間椅座位にて滞在させた。発汗が生じた部位は濃紫色に変色するため、その分布を観察した。定性法ではあるが、色の濃淡により発汗量の多寡も推測できる。

C. 結果

東名病院においてオーダーメイドETSを受けた患者は、まず右側のETSをT3-4で手掌に限定して切断を受け、おおよそ3か月後に左側のT3-4にETSを施行された。右側遮断時には、対側の同レベルの発汗に増加は見られなかった。しかし、両側遮断後には胸腹部、背部、下肢の発汗が施行前に比して増加した。本手術後には、顔面の発汗は温存された。さらにT4-5レベルでETSを施行された場合には、顔面に発汗がみられても腹部、肺下部、下肢に多汗症がみられた。

T4レベルで両側ETSを行った場合、顔面の発汗がない場合には腹部や背下部の発汗量が増加した。

D. 考察

代償性発汗の機序の詳細はいまだ不明である。本研究においては、発汗低下を手掌に限定する東名病院のオーダーメイドETS（片側ごとに施行）と、顔面まで発汗消失を生ずるconventional ETS（施行後約10年ほど）を比較して、発汗の分布、発汗量（半定量）を昨年度の症例に8例を加えて比較した。

半側ずつETSを施行すると、対側における発汗増加は認められず、水平性代償性発汗は、顔面を温存すれば防止できることが判明した。一方、両側手掌の発汗低下を認

めた両側ETS施行後は、顔面は温存されたが、下半身における若干の発汗増加を認めた。つまり垂直性代償性発汗は、顔面を温存しても軽度に認められた。さらにLin-Telaranta classificationに主張されるように、顔面の発汗を抑制しないようにすることで、代償性発汗の量も著明には増加しなかった。

昨年度報告した他院においてETSを受けた患者は、T2-3の神経節を焼却したようであった。この3名は、顔面発汗も認められず、胸部から腹部、背部、臀部さらに下肢において、著名な発汗が認められた。

したがって、局所多汗症は温熱性発汗の代償と考えられ、同側下位部へは視床下部温熱中枢からの代償性コマンドの亢進（垂直性代償性発汗）、同レベル対側へは脊髄内前交連などにおける左右連絡路による反射など（水平性代償性発汗）などが考えられる。これらの代償性多汗を予防するには、交感神経節のT3-4あるいはT4のみを手指血流量をモニターしながら遮断し、顔面の発汗を低下させないようにする方法を講ずる必要があると考える。

E. 結論

代償性発汗には、①体温調節説、②交感神経出力一定説、③反射説(Lin-Telaranta classification) がその機序として推測されるが、手指血流量をモニターしながら部分的な遮断を試みることと、T4-5程度に遮

断をとどめ、顔面発汗を低下させないようにすることが肝要と思われる。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性手掌多汗症に対する塩化アルミニウム外用剤の有用性の検討

研究分担者 藤本智子（多摩南部地域病院 皮膚科 医長）

研究協力者 伊東慶子（愛知医科大学 皮膚科 講師）

玉田康彦（愛知医科大学 皮膚科 客員教授）

水澤英洋（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学系
脳神経病態学分野 教授）

主任研究者 横関博雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科 教授）

研究要旨

原発性局所多汗症の本邦における有病率は全人口の 2.7～5.7%と報告されており、発症年齢の平均は 13～19 歳と社会的な活動範囲が広く、生産性がある年代の罹患率が高い特徴がある。しかしながら、現在本疾患に対する治療が普及していない現状があり患者は不利益を被っている。原因のひとつに塩化アルミニウム液は、局所多汗症の治療の中で第一選択として推奨されており有用性を示す論文は多いものの、いまだランダム化比較試験により有効性及び安全性の検討がされたことはなく、その結果、限られた医療期間でのみで院内製剤として処方されていることが挙げられる。本研究では、原発性局所多汗症治療における塩化アルミニウム液の科学的根拠（エビデンス）を蓄積することを目的とし、二重盲検ランダム化比較試験により原発性局所多汗症に対する有効性、安全性を検討することとした。結果、治療群で有意に効果があることが証明された。

A. 研究目的

本研究の目的は、原発性手掌多汗症患者における塩化アルミニウム液の有効性及び安全性を検討することである。

B. 研究方法

東京医科歯科大学皮膚科、愛知医科大学皮膚科を受診した原発性局所多汗症の患者の中で、(1)発汗量が $0.5\text{mg}/\text{cm}^3/\text{min}$ 以上の患者(2) 手掌の発汗の重症度が

Hyperhidrosis Disease Severity Scale

(HDSS 基準)において 2（発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある）以上と診断される患者(3) 同意取得時の年齢が

15歳以上65歳未満(15歳以上の未成年を含めている理由として、疾患の発症年齢が幼少時であり病院への受診年齢層として10代が約半数を占めること。特に学生生活での労働生産性が非常に低下することから治療対象年齢層に大きな割合を示す背景がある)(4)性別、入院、外来問わない。以上の条件に合致した患者のなかで本研究の同意を取得後に、20%塩化アルミニウム液（6水和物）、50%塩化アルミニウム液（6水和物）、プラセボのいずれかの群に割付比が2:2:1となるように無作為に割り付けし、二重盲検下で1日2回8週間塗布し、有効性及び安全性を評価した(表1)。また、このデ

ザインは両大学内で設置された倫理委員会の承認の元行われた。

【治療方法】

両手を石鹸あるいは洗浄剤で洗った後、1日2回(朝食後及び就寝前)、左右の手掌に研究薬を1回1ml単純塗布する。

有害事象については、研究担当医師が開始日、投与8週間後(あるいは中止時)に下記に示す血液生化学的検査、血液検査を実施した。(表2)

【評価項目】

・発汗量を治療開始日、4、8週(あるいは中止時)に測定し評価した。

・HDSS 基準を治療開始日及び投与開始2、4、6、8週後(あるいは中止時)に以下の4段階で評価させ、評価した。

①発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない

②発汗は我慢できるが、日常生活には時々支障がある

③発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある

④発汗は我慢できず、日常生活に支障がある

・QOL (DLQI) を、治療開始日及び投与開始2、4、6、8週後(あるいは中止時)に評価した。また、全10項目の総合スコアを算出するために、回答は「非常に」3点、「かなり」2点、「少し」1点、「全くない」・「あてはまらない」0点と数値化したものを用いた。

C. 研究結果

【患者背景】82名(男26名、女56名、平

均年齢 27.45 ± 10.64 歳)。うち中断5名のため、統計は脱落者を除く77名で行った。

【外用薬内訳】20%塩化アルミニウム群：36名、50%塩化アルミニウム群：32名(中断1名)、プラセボ群：14名(中断4名)

【発汗量データ】

発汗量について、治療前の3群(20%群、50%群、プラセボ群)の間に有意差はなかった。治療前と治療後4週間では有意差($p < 0.01$)を持って3群とも発汗量が低下した(20%群 $p = 3.68 \times 10^{-8}$ 、50%群 $p = 5.00 \times 10^{-8}$ 、プラセボ群 $p = 0.008$)。また、8週間後においては、20%と50%塩化アルミニウム群両者においてのみ、治療前と比較すると半分以下の発汗量の有意な低下を認めた(20%群 $p = 2.96 \times 10^{-6}$ 、50%群 $p = 1.35 \times 10^{-10}$)。一方で、プラセボ群においては治療前後での改善はみられなかった($p = 0.35$)。

(表3)

次に、発汗の減少量の検討を加えた。4週間後の発汗量の減少は、50%治療群($-0.775 \pm 0.598 \text{mg/cm}^2/\text{min}$) > 20%治療群($-0.740 \pm 0.633 \text{mg/cm}^2/\text{min}$) > プラセボ群($-0.475 \pm 0.442 \text{mg/cm}^2/\text{min}$)の順に減少がみられたものの、20%、50%、プラセボ群に発汗量減少の有意差は認められなかった。しかし、8週間後においては、やはり50%治療群($-0.803 \pm 0.468 \text{mg/cm}^2/\text{min}$) > 20%治療群($0.719 \pm 0.776 \text{mg/cm}^2/\text{min}$) > プラセボ群($0.247 \pm 0.799 \text{mg/cm}^2/\text{min}$)の順に減少がみられ、50%治療群とプラセボ群の間に、 $p < 0.05$ の有意差を持って治療効果がみられた($p = 0.0097$)。(表4)

【HDSS データ】

HDSSについては、2週間以降で20%群

と50%群に $p < 0.01$ の有意差をもって改善がみられた(20%群2週間後 $p = 1.24 \times 10^{-6}$ 、20%8週間後 $p = 1.36 \times 10^{-5}$ 、50%2週間後 $p = 5.0 \times 10^{-4}$ 、50%8週間後 $p = 1.18 \times 10^{-6}$)が、一方でプラセボ群では治療前後で $p < 0.01$ の改善はみられなかった(プラセボ群2週間後 $p = 0.17$ 、8週間後 $p = 0.06$)

(表5)

【DLQI データ】

DLQIについては、2週間以降で20%群と50%群に $p < 0.01$ の有意差をもって改善がみられた(20%群2週間後 $p = 2.28 \times 10^{-3}$ 、20%8週間後 $p = 8.72 \times 10^{-6}$ 、50%2週間後 $p = 1.45 \times 10^{-4}$ 、50%8週間後 $p = 4.76 \times 10^{-8}$)が、一方でプラセボ群では治療前後で $p < 0.01$ の改善はみられなかった(プラセボ群2週間後 $p = 0.074$ 、8週間後 $p = 0.044$)

(表6)

【副作用】

- ・治療前と治療8週間後(または中止時)に行った血液生化学的検査、血液検査において、有害事象は認めなかった。
- ・血中塩化アルミニウム濃度について、治療前後で有意に上昇したり、基準値を超える有害事象は認めなかった。
- ・外用部位に認められた症状として、乾燥症状や皮膚のそう痒感、皮むけといった刺激皮膚炎の症状がみられた。その症状により日常生活に支障のない程度の症状を軽症、日常生活にやや支障をきたす程度の症状を中等症、日常生活を送れないほどの症状を重症としたところ、重症の副作用は全例を通じ認めなかった。また、塩化アルミニウムの濃度依存性に副作用がみられた。20%塩化アルミニウム外用群(中等症：11%、軽症：44%、なし：44%)、50%塩化アルミニ

ウム外用群(中等症：23%、軽症：43%、なし：31%) (表7)

D. 考察

発汗量のデータにおいては、8週間後の治療後は治療前と比較して、有意に塩化アルミニウム投与群の発汗量が低下しているのに比較してプラセボ群は低下がみられなかったことから外用の有用性が示されたが、一方で、4週間後においては、プラセボ群においても一過性に発汗量の低下がみられたことは、この疾患が‘精神的発汗’と呼ばれるように、治療をうけているという心理的要素が発汗に影響を与えている可能性が示唆された。また、濃度依存性に発汗量の減少がみられる傾向にあったが、20%と50%濃度で有意差がつくほどの発汗量の差にはむすびつかなかった。しかし、臨床例では20%濃度で無効だった症例がその後50%で軽快する例があることから、今後さらに無効例に対する再投与といったプロトコルも検討する必要があると考えた。

また、今まで塩化アルミニウムの外用で血中のアルミニウム濃度をはじめとして血液データの変動に言及した報告はなかったが、塩化アルミニウムが皮膚の角層において反応しているため血中に成分が移行する可能性は低いと考えられていた。また、アルミニウムとアルツハイマー病との因果関係を指摘する文献もある中、今回の研究で血中のアルミニウム濃度をはじめ、肝機能、腎機能に問題がみられなかったことが確認できた。

症状の軽快につれて、HDSS、DLQI スコアの改善が有意にみられたことから、患者の日常生活の改善が確認できた。

一方、副作用については外用した局所の刺激皮膚炎が濃度依存性にみられた。日常生活において重症の副作用はみられなかったが、中等度の副作用の軽減のために今後は塩化アルミニウム溶液の指摘濃度や、基材の選択をしていく必要があると考えた。

E. 結論

原発性局所多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法の有効性を、二重盲検試験において確認できた。過去に二重盲検試験を行った報告はみられないことから、本研究の意義は大きいと考えた。また、外用療法において血中のアルミニウム濃度の上昇はみとめなかった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1、論文発表

1) 藤本(田中) 智子、横関博雄 [最近のトピックス 2011 Clinical Dermatology 2011]皮膚疾患治療のポイント 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの ODT (密封療法) が効く 臨床皮膚科 65 巻 5 号、104-109, 2011.

2) Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation. Br J Dermatol. 2011 Oct 27. (inpress)

2、学会発表

1) 田中智子 汗腺 平成 22 年度東京支部

企画研修講習会 平成 23 年 2 月 10 日

2) 藤本智子、宗次太吉、横関博雄、菅野範英、吉岡洋 原発性局所多汗症術後代償性発汗のアンケート集計結果 第 19 回日本発汗学会 2011、9、2~3 愛知.

3) 藤本智子 手掌多汗症の治療法 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の診療に即しているのか? 第 19 回日本発汗学会シンポジウム 2011、9、2~3 愛知.

4) 藤本智子、西澤綾、高山かおる、佐藤貴浩、横関博雄: Rothmund-Thomson syndrome が疑われた 1 例 第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 2011 年 10 月 9 日 沖縄.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1

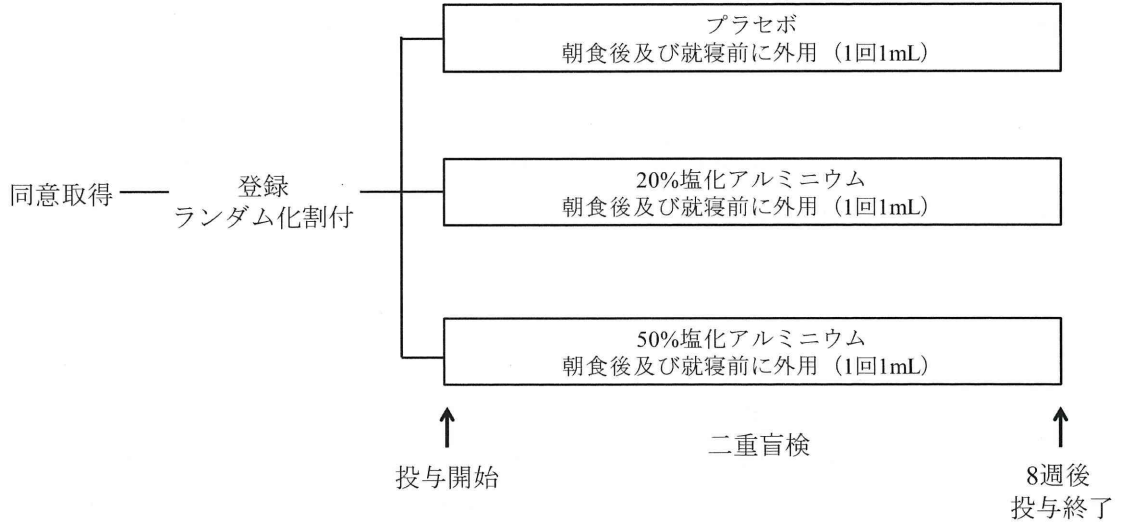


表 2

臨床検査項目

臨床検査	血液学的検査	白血球, 赤血球, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板
	血液生化学的検査	総タンパク, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン

表 3

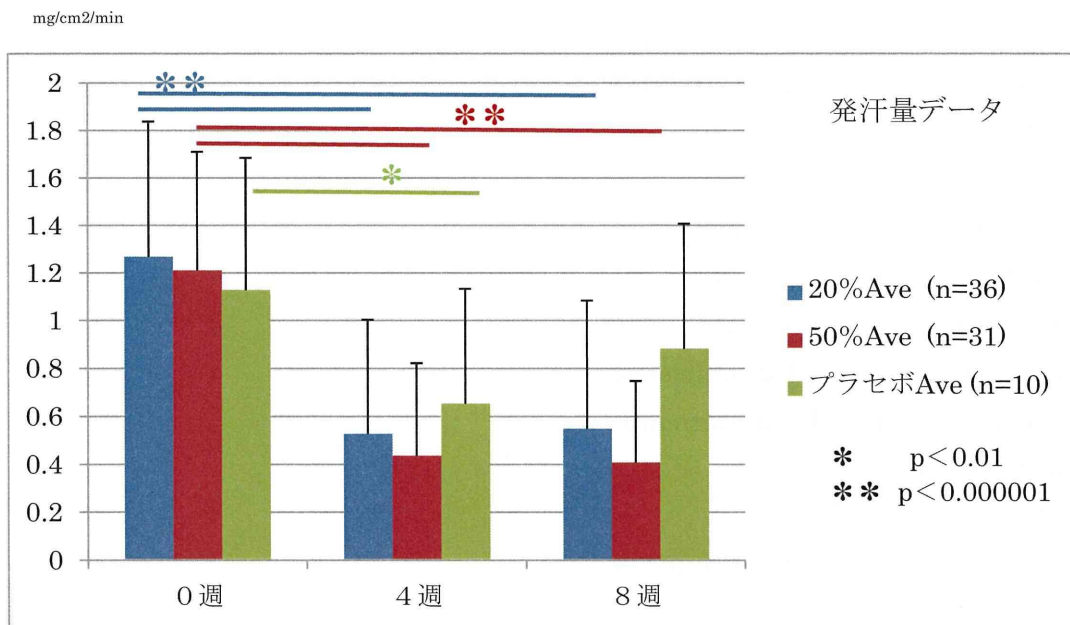


表 4

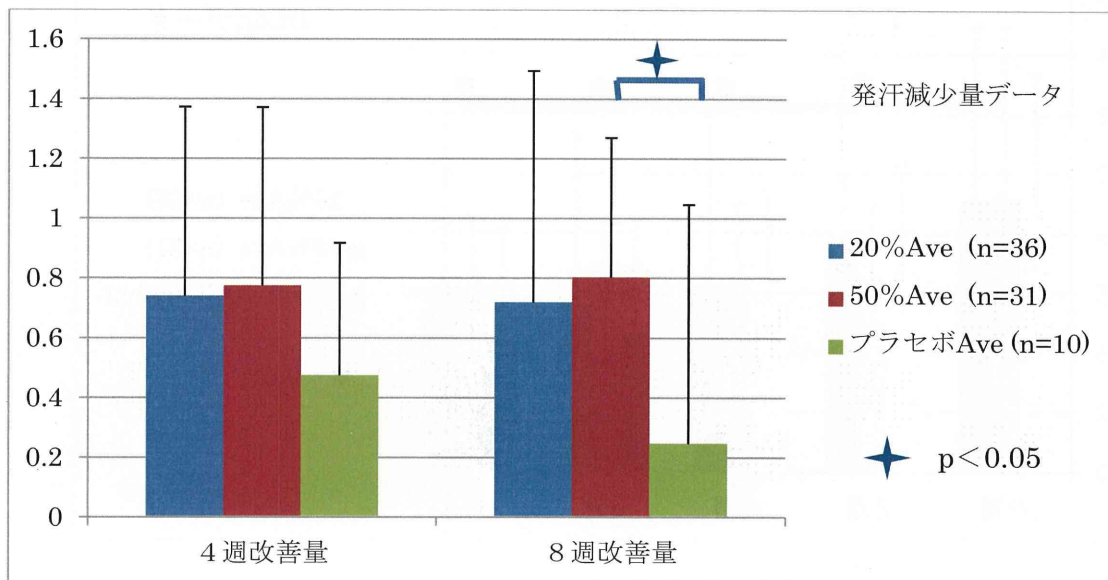


表 5

