

201128226A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝性対側性および汎発性色素異常症の  
本邦における診療実態の把握、  
治療指針の作成と新治療戦略の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成24（2012）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝性対側性および汎発性色素異常症の  
本邦における診療実態の把握、  
治療指針の作成と新治療戦略の開発

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成24（2012）年 3月

# 目 次

I. 班員構成	5
II. 総括研究報告	
遺伝性対側性および汎発性色素異常症の本邦における 診療実態の把握、治療指針の作成と新治療戦略の開発	11
研究代表者 河野 通浩 (名古屋大学)	
III. 分担研究報告	
1. 遺伝性対側性色素異常症患者の遺伝子診断	21
研究分担者 秋山真志 (名古屋大学)	
2. 遺伝性対側性色素異常症患者における <i>ADARI</i> 遺伝子非翻訳領域変異の 検討	24
研究分担者 錦織千佳子 (神戸大学)	
3. 遺伝性汎発性色素異常症の原因遺伝子同定	27
研究分担者 山下利春 (札幌医科大学)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
V. 研究成果の刊行物・別刷	41

## I . 班員構成

## I. 班員構成

研究者名		所属	職名	主な研究分担
研究代表者	河野 通浩	名古屋大学大学院 医学系研究科 皮膚病態学分野	講師	研究の総括、 疫学調査、新 規治療開発
研究分担者	秋山 真志	名古屋大学大学院 医学系研究科 皮膚病態学分野	教授	症例の集積、 遺伝子診断
	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	症例の集積、 遺伝子機能の 検討
	山下 利春	札幌医科大学 医学部 皮膚科	教授	症例の集積、 新規遺伝子同 定

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

遺伝性対側性および汎発性色素異常症の本邦における診療実態の把握、治療指針の作成と新治療戦略の開発

研究代表者 河野通浩 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野講師

**研究要旨** 遺伝性対側性および汎発性色素異常症からなる本疾患群は発症が稀であることから、十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていない。本疾患群は一部を除いて、優性遺伝(完全浸透率)であるため、患者の多くがその「見た目」に幼少時から将来の子孫にわたり心理的負担を強いられている。しかし、致命的ではなく、また治療法もないため、医療機関を受診することなく放置されている例も我々の経験は少なくない。そのため、疫学調査による現状の把握を行い、それと平行して治療法の開発を進め、患者のQOLの向上に寄与できる具体的な治療指針の作成を目的とする。さらに、DSH の外用剤による治療法の開発及び原因遺伝子が不明のDUH の原因遺伝子の同定の成果を最終的な治療指針に加える。

**研究分担者**

秋山真志

名古屋大学大学院医学系研究科・教授

錦織千佳子

神戸大学大学院医学研究科・教授

山下利春

札幌医科大学医学部皮膚科・教授

**A. 研究目的**

遺伝性対側性色素異常症（DSH）は四肢末梢に5mm 大程度までの色素斑および脱色素斑が混在する、特徴的な臨床像を持つ疾患である。遺伝性汎発性

色素異常症（DUH）はこの皮疹が全身に拡大した疾患である。この2つの疾患を合わせた本疾患群はいずれも致命的ではないが患者の多くがその「見た目」に幼少時から悩まされ、有効な治療法はなく、本疾患群は一部を除いて、優性遺伝(完全浸透率)であるため、将来の子孫にわたり心理的負担を強いられている。しかし、治療法もないため、医療機関を受診することなく放置されている例も我々の経験は少なくない。患者はいずれも日本人を中心とした東アジア人がほとんどである。

本疾患群は発症が稀であることから、十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていない。そこで、疫学調査による現状の把握と平行して治療法の開発を進め、患者のQOLの向上に寄与できる具体的な治療指針の作成が急務である。世界初の本疾患群(DSH、DUH)の全国規模の疫学調査を行い、治療実態を十分把握し、治療指針の作成を目的とする。さらに、DSHの外用剤による治療法の開発及び原因遺伝子が不明のDUHの原因遺伝子の同定の成果を最終的な治療指針に加える。

## B. 研究方法

### (1) 【遺伝性対側性及び汎発性色素異常症診断基準の確認】(河野、錦織)

これまでの多くの臨床経験から本疾患群の診断にとって重要と考えられてきた所見をまとめて、客観的な診断基準を再度確認する。この際、現在では遺伝子診断が可能になっているDSHと原因遺伝子が不明なままのDUHおよび他の色素異常症(網状肢端色素異常症など)との臨床的な鑑別点をより明確にする。

### (2) 【遺伝性対側性及び汎発性色素異常症診断の疫学調査、治療実態の把握】(河野、秋山)

日本全国の主な皮膚科診療施設を対象に本疾患群の疫学調査を実施する。この調査により、本症の発症率、合併症、予後、現在行われている治療法とその有効性を明らかにする。

### (3) 【DSH 症例の遺伝子診断】(河野、秋山)

代表者が所属する名古屋大学皮膚科では、これまで70家系以上のDSHの遺伝子診断を行ってきたが、(2)の疫学調査にて新たに多数の患者家系を得て、ADAR1遺伝子変異検索を行う。この結果から、これまで報告のあったADAR1遺伝子変異を含めて、新知見が得られないか検討を進める。

### (4) 【外用剤による新規治療法開発:薬剤ライブラリスクリーニングによるADAR1編集補正剤の同定】(河野、秋山)

本疾患の治療法開発のため、二重鎖RNAを含んだ発現を行うミニ遺伝子を導入した培養細胞を用いて、RNA編集の補正を行う機能を持つ薬剤を見つけ出すため、薬剤ライブラリの迅速スクリーニングを行う。本研究では、ルシフェラーゼアッセイを用いた系を用いてRNA編集の程度を測定する。実際には、今回作成したミニ遺伝子をメラノーマ細胞株に導入し、安定株化する。その細胞を96穴プレートに培

養し、薬剤ライブラリの薬剤をそれぞれ添加し、一定時間後にアッセイする。まず、系の構築を行い、それを用いて候補薬剤の同定が本期間中での目標である。

#### (5) 【DUH症例の蓄積とエクソームキャプチャー法によるDUH原因遺伝子の同定】 (河野、山下)

DSH同様に、DUH 症例も蓄積し、大家系が得られた場合、本項の研究につなげ、遺伝子同定後はそれらの患者の遺伝子診断を進める計画である。

DUH は常染色体優性遺伝および劣性遺伝を示すとされており、いまだ原因遺伝子の同定には至っていない。そのため、本研究期間中に見つかった患者家系の中から、常染色体劣性遺伝を示す患者および兄弟、両親のゲノムを解析し、疾患遺伝子の同定を目指す。4人のゲノムの全染色体領域のエクソン配列部分だけをSureSelectエクソームキャプチャーキットを用いて選択し、ABI SOLiD で全エクソン塩基配列決定を行う。ホモ接合性もしくはコンパウンドヘテロ接合性に変異を持つ遺伝子を候補遺伝子として得る。次世代シーケンスを行わなかった家系構成員の遺伝子型を調べることにより、候補遺伝子の絞り込みを行い、原因遺伝子を同定する。本法はすでに

確立された方法であり、他疾患で原因遺伝子を同定した報告がある。

#### (6) 【本疾患群の治療指針の作成】 (河野)

今回の研究によって得られた結果から、本疾患群に対して最善と考えられる治療法をまとめる。さらに、それらの効果ならびにその持続時間について評価する。また、今回の結果から予想される、新規治療法の副作用もまとめる。これらのデータから臨床に直に役立つ、本疾患群の実践的治療指針を作成する。

#### (倫理面への配慮)

遺伝性対側性色素異常症の遺伝子変異解析は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得ている。遺伝性汎発性色素異常症の遺伝子同定研究については現在申請中である。患者の人権および利益の保護を遵守するために以下の対策を講じることとする。

(1) 患者本人に疾患遺伝子解析の内容と必要性を十分に説明し、個人情報と秘匿するための対応についても説明し、予め作成しておいた書面による同意を得てから検体を採取する。なお、未成年の患者の場合は保護者に同様の説明をした後に保護者に署名をしてもらう。

(2) 採取した検体は個人IDで管理し、個人IDで連結できる患者の情報は鍵

をかけた書庫で管理し、個人情報の流出を出来るだけ防ぐ手段をとる。

## C. 研究結果

### (1) 【遺伝性対側性及び汎発性色素異常症診断基準の確認】

DSHはADAR1遺伝子異常による常染色体優性遺伝を示す疾患である。四肢末梢、とくに手背および足背に5ミリ程度の色素斑および脱色素斑が混じった皮疹を示す。顔面に雀卵斑様の証褐色斑を認めることがある。ただし、同じ変異を持つ同一家系の患者同士でも、これらの皮疹の程度は異なることが多く、見落としに注意する必要がある。特徴的な皮疹は6歳までに70%が発症し、成人までは皮疹が進行する可能性がある。通常は合併症を認めないが、神経症状を伴う症例の報告がある。病理所見は光学顕微鏡では特徴的な所見はないが、電子顕微鏡では、脱色素斑部には傷害された色素細胞を認める。

遺伝性汎発性色素異常症は常染色体優性遺伝もしくは常染色体劣性遺伝を示す疾患である。原因遺伝子は不明である。DSHと同じ皮疹が体幹にも認められ、体幹から皮疹が出現する症例もある。

鑑別診断として、網状肢端織沈着症、色素性乾皮症、Dowing-Degos病、老人性色素斑・老人性白斑があげられる。(a) 網状肢端織沈着症：四肢末梢に網状の色素斑が認められ、わずかに陥凹が見られ、手掌・足底に

も同様の皮疹が認められる。DSHと同様に常染色体優性遺伝を示す。(b) 色素性乾皮症：露光部に出現するため、足背には皮疹が乏しい。ほとんどが常染色体劣性遺伝を示し、原因遺伝子が同定されているタイプについては遺伝子診断が可能である。(c) Dowing-Degos病：四肢屈側（膝窩、陰部、腋窩など）に陥凹のない色素斑が出現する常染色体優性遺伝を示す疾患である。脱色素斑は認めない。頸部の面疱様病変を伴う。(d) 老人性色素斑・老人性白斑：成人では手背全体にこれらが散在することがあり、診断を困難にする。

### (2) 【遺伝性対側性及び汎発性色素異常症診断の疫学調査、治療実態の把握】

疫学調査の予備調査として、名古屋大学皮膚科で遺伝子診断を行ったDSH患者について調査を行った。(a) 人口当たりの患者数は、愛知県では740万人中、67人把握しており、約10万人に1人である。岐阜県では200万人中10人であり、約20万人に1人、三重県では180万人中6人であり、約30万人に1人となる。日本全体では247人の患者を把握しており、50万人に1人となる。実際にはその10倍程度の患者数と仮定すると、1-5万人に1人となる。(b) 家族性に発症している症例が約70%であるが、孤発例も30%認められた。(c) 発症年齢は約90%の患者で6歳以内であった。これまで言われていたよりも多くの患者

で6歳以内に発症していた。

なお、本研究期間終了時点で、全国規模の疫学調査については、調査内容を再検討が必要となっており、研究期間内での調査の完了には至らなかった。研究期間終了後に、調査を施行したい。

### (3) 【DSH症例の遺伝子診断】

本年度中にDSHの新規患者5例の遺伝子診断を施行し、3例で疾患の原因となる遺伝子変異を同定した。(図1) これまでに日本と中国からの報告を中心に100以上の新規変異が報告されている。これまで同様に、本研究班で行った遺伝子診断の結果では臨床型と遺伝子型の関連は見られなかった。今回明らかになった新規遺伝子変異について、学術誌に報告をした。(Kono et al. Int J Dermatol, in press)

### (4) 【外用剤による新規治療法開発：薬剤ライブラリスクリーニングによるADAR1編集補正剤の同定】

本年度これまでに、本実験で使用するスクリーニング系の開発を進めた。まず、ADARによるRNAの編集効率を定量化するためのRNA編集レポーター遺伝子を完成させた。検出にはルシフェラーゼアッセイの系を用いた。このRNA編集レポーター遺伝子を用いて、RNA編集の効率を定量できるかを確認するため、培養細胞に本レポーター遺伝子を導入し、さらにADAR1遺伝子発現ベクターも導入し

て、ルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、編集効率に応じてルシフェラーゼが検出できることを確認した。現在、迅速化および低コスト化を図るため、スケールダウンを目的とした最適化実験を行っている。この最適化実験が終了次第、実際の薬剤スクリーニングを開始する。

### (5) 【DUH症例の蓄積と次世代シーケンズによるDUH原因遺伝子の同定】

現在、協力していただける家系を探索中である。

### (6) 【本疾患群の治療指針の作成】

現在までのところ、皮疹部の皮膚移植、レーザー治療は試みられているが、いずれも治療法として有効と言えるほどの効果はない。遮光による皮疹の保護によって、皮疹が目立たないようにすることが現実的な対処法となっている。現在準備中の疫学調査によって、これまで知られていない治療法が存在するかどうかを確認する予定である。その結果と、(4)および(5)の研究の成果によって、治療指針を作成する予定である。

## D. 考察

遺伝性対側性および汎発性色素異常症は比較的特徴的な臨床像を持つが、皮疹の出現程度によっては他の臨床情報で鑑別が必要な場合もあり、(1)の診断基準の確認を行った。これ

に合致した症例について遺伝子診断を行い、確定診断とする。(3)のDSHの遺伝子診断では、これまでにADAR1の変異としては報告のない1アミノ酸欠失である c.2615-7delTCA (p. Ile873del)を明らかにした。(4)はスクリーニング系の開発が進み、実際のスクリーニング開始までもう一歩というところである。できるだけ早くスクリーニングを開始したい。

## E. 結論

本研究により、新しい治療法の確立に向けてスタートすることができた。今後、本研究の目標である新規治療法を確立することができれば、いままで治療法がなく、あきらめていた本疾患患者にとって福音をもたらすだけでなく、そのほかの色素異常症の病態解明、治療にも影響を及ぼす可能性があり、そうなれば、医学的社会的利益は多大である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

論文1)

**Kono M, Akiyama M, Suganuma M, Sanchez-Valle A, Tomita Y.**

Dyschromatosis symmetrica hereditaria by ADAR1 mutations and viral encephalitis: a hidden link?

**Int J Dermatol** (in press)

論文2)

**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** (in press)

論文3)

**Kono M, Suganuma M, Ito Y, Ujiie H, Morimoto K, Akiyama M.** Novel *ADAR1* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria in Japanese families.

**Int J Dermatol** (in press)

論文4)

**Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y.**

Genotype analysis in a patient with oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type.

**Br J Dermatol** 166:896-898, 2012

## 2. 学会発表

学会発表1)

**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 International Pigment Cell Conference. Sep20-24,2011. Bordeaux, France.

学会発表2)

**Kono M**, Kondo T, Tomita Y, **Akiyama**

**M**. Two novel ADAR1 mutations in dyschromatosis symmetrica hereditaria suggest haploinsufficiency as pathomechanisms of the disease.

日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会、12/9-11, 2011、京都

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし。

### III. 分担研究報告

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

遺伝性対側性色素異常症患者の遺伝子診断

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野教授

**研究要旨** 遺伝性対側性色素異常症（DSH）は臨床症状の確認と遺伝子診断により確定診断を行っており、現在までに100以上の変異が報告されている。本疾患の病態解明はあまり進んでいないが、遺伝子診断によって得られたデータの集積によって明らかになった重要な知見がいくつかある。本年度これまで3つの新規遺伝子変異を明らかにした。今後も確定診断のために行う遺伝子診断の結果が病態解明に役立つように更に研究を進めていきたい。

**A. 研究目的**

遺伝性対側性色素異常症（DSH）は臨床症状の確認と遺伝子診断により確定診断を行っており、当科でもこれまで、全国、時には海外からの依頼を含めて70例以上の遺伝子診断を行ってきた。DSH患者のADAR1遺伝子変異は、現在までに100以上の変異が報告されている。本疾患の病態解明はあまり進んでいないが、臨床症状と遺伝子変異に関連性は明らかでないこと、創始者効果がないこと、2つあるアイソフォームのうち、p150蛋白にのみあるコード領域に変異を認めたため、本疾患に関与するのは、p150アイソフォームであることなどが、遺伝子診断による新規変異の報告によるデータの集積から明らかにされてきた。引き続き、遺伝子診断を行い、診断の確定に伴い、得られたデータの蓄積によって更なる新知見を得ることを目的とする。

**B. 研究方法**

遺伝子診断を希望するDSH患者およびその家族から説明と同意の上、末梢血を10mL程度採血する。そこからゲノムDNAを抽出する。患者（発端者）の、DSHの原因遺伝子であるADAR1のエクソンおよびその周辺領域をPCRで増幅してSSCPを行い、正常人コントロールと比較して変化のある部位について、シーケンスを行って変異を検出する。家族については症状の有無を確認し、患者と同様の変異があるかどうか確認する。

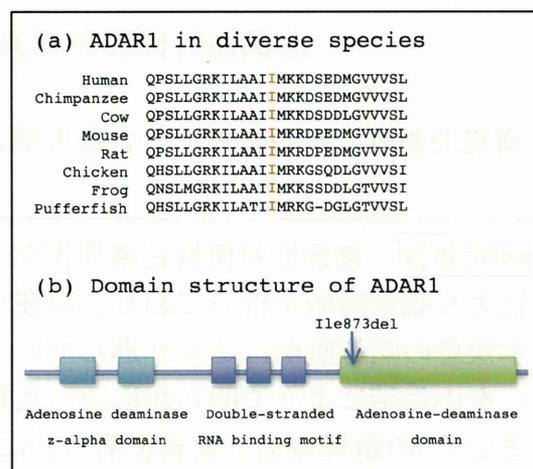
**（倫理面への配慮）**

遺伝性対側性色素異常症の遺伝子変異解析は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得ている。患者の人權および利益の保護を遵守するために以下の対策を講じることとする。

(1) 患者本人に疾患遺伝子解析の内容と必要性を十分に説明し、個人情報秘匿するための対応についても説明し、予め作成しておいた書面による同意を得てから検体を採取する。なお、未成年の患者の場合は保護者に同様の説明をした後に保護者に署名をしてもらう。

(2) 採取した検体は個人IDで管理し、個人IDで連結できる患者の情報は鍵をかけた書庫で管理し、個人情報の流出を出来るだけ防ぐ手段をとる。

ノ酸であること (図の(b)) を確認して、妥当であると結論づけた。



(Kono et al. Int J Dermatol, in pressより引用)

### C. 研究結果

上記の手法を用いて、DSH患者の遺伝子診断を行ったところ、3つの新規変異を検出した。ナンセンス変異の c. 70C>T (p. Gln24X)、フレームシフト変異の c. 536insC (p. Leu179fsX217)、そして、1アミノ酸欠失となる c. 2615-7delTCA (p. Ile873del)であった。3症例とも家族歴があり、皮疹の出現時期は生後6か月から10歳までの間であり、合併症はいずれも認めなかった。

これまでにDSH患者のADAR1遺伝子変異として1アミノ酸欠失変異の報告はなかったので、今回のp. Ile873delの変異が初めての報告となった。

この変異については、新規変異として妥当かを、正常人100人には同じ変異がないこと、873番目のアミノ酸が種間で保存されている重要なアミノ酸であること (図の(a))、そして、デアミナーゼドメインに位置するアミ

### D. 考察

今回の症例でも明らかな表現型-遺伝子型の関連は認められなかった。しかし、これまで報告されたADAR1遺伝子のミスセンス変異がいずれもデアミナーゼドメインに存在していることとp. Ile873delもデアミナーゼドメインに存在することは偶然ではなく、ADAR1におけるデアミナーゼドメインの重要性を改めて示したものである。また、本研究によって、873番目のイソロイシンはADAR1の機能に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

### E. 結論

DSH患者のADAR1遺伝子変異として3つの新規遺伝子変異を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

論文1)

**Kono M**, Suganuma M, Ito Y, Ujiie H, Morimoto K, **Akiyama M**. Novel *ADARI* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria in Japanese families

**Int J Dermatol** (in press)

論文2)

**Kono M**, **Akiyama M**, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y.

Four novel *ADARI* gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria.

**J Dermatol** (in press)

論文3)

**Kono M**, **Akiyama M**, Suganuma M, Sanchez-Valle A, Tomita Y.

Dyschromatosis symmetrica hereditaria by ADAR1 mutations and viral encephalitis: a hidden link?

**Int J Dermatol** (in press)

3. その他

特になし。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし。

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

遺伝性対側性色素異常症患者におけるADARI遺伝子非翻訳領域変異の検討

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** 遺伝性対側性色素異常症（DSH）は遺伝子診断により確定診断を行っているが、典型的な皮疹を持つ患者にもかかわらず、ADARI遺伝子の通常の遺伝子診断では変異が見つからない症例がある。今回はこれらの症例のうち、1症例で見つかった5' 非翻訳領域（UTR）の変異候補について機能的な検討を行う。

**A. 研究目的**

遺伝性対側性色素異常症（DSH）は遺伝子診断により確定診断を行っているが、典型的な皮疹を持つ患者にもかかわらず、ADARI遺伝子の通常の遺伝子診断で検索する、ADARI遺伝子のコード領域もしくはスプライス供与・受容部位に変異が認められない症例がある。今回はこれらの症例のうち、1症例で見つかった5' 非翻訳領域（UTR）の変異候補の機能的な検討を行い、DSH患者のADARI遺伝子変異の新たなパターンを証明する。

**B. 研究方法**

名古屋大学皮膚科で遺伝子診断を行ったDSH症例のうち、ADARI遺伝子のコード領域もしくはスプライス供与・受容部位に変異が認められず、5' 非翻訳領域（UTR）にて候補変異を認めた例がある。この候補変異は、正

常人100人では認めないことも名古屋大学にて確認してある。ヒトゲノムDNAからADARI遺伝子の5' UTR領域からプロモータ領域にかけての配列をPCRにて増幅し、TAクローニングにてクローニングをする。今回の症例で明らかになった変異をQuikChange® Site-directed Mutagenesis Kit（Stratagene社）を用いて導入する。シーケンスで配列を確認し、野生型と変異型が得られたら、それらの配列をそれぞれpGL3 Luciferase Reporter VectorのSV40プロモータの下流に導入して、ルシフェラーゼアッセイを行い、野生型と変異型での発現効率を比較する。

**（倫理面への配慮）**

患者の人権および利益の保護を遵守するために以下の対策を講じること

とする。

今回解析する変異は、DSH患者で同定された候補変異であるが、今回の機能解析にあたっては、患者情報をあわせて提供することはなく、遺伝子情報のみを提供する。そのため、患者と遺伝子情報、遺伝子の機能について連結することは、解析する神戸大学では不可能にしてある。

### C. 研究結果

最初に行った予備実験では、有意な差は認められなかった。

### D. 考察

導入する5' UTRの長さを変えて条件を検討してみる必要がある。

### E. 結論

コード領域およびスプライス供与・受容部位に変異を認めない症例での疾患発症の解明につながる可能性があるため、引き続き研究を続ける。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

論文1)

Masuoka E, Bito T, Shimizu H, **Nishigori C**. Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide.

**Photodermatol Photoimmunol Photomed** 27:328-30, 2011.

論文2)

Kunisada M, Yogi 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** 179:3056-65, 2011.

論文3)

Shirai Y, Morioka S, Sakuma M, Yoshino K, Otsuji C, Sakai N, Kashiwagi K, Chida K, Shirakawa R, Horiuchi H, **Nishigori C**, Ueyama T, Saito N. Direct binding of RalA to PKC $\eta$  and its crucial role in morphological change during keratinocyte differentiation.

**Mol Biol Cell** 22:1340-52, 2011.

論文4)

Oka M, Edamatsu H, Kunisada M, Hu L, Takenaka N, Sakaguchi M, Kataoka T, **Nishigori C**. Phospholipase C $\epsilon$  has a crucial role in ultraviolet B-induced neutrophil-associated skin inflammation by regulating the expression of CXCL1/KC.

**Lab Invest** 91:711-8, 2011.

#### 2. 学会発表

学会発表 1)

**Nishigori C.** Effect of sun-exposure :  
Photoaging and photocarcinogenesis  
22nd World Congress of  
Dermatology(Symposia) May24-29,2011.  
Seoul, Korea

学会発表 2)

**Nishigori C.** UVR Exposure and Vitamin  
D3 22nd World Congress of  
Dermatology (KDA[Korean  
Dermatological Association] seminar)  
May24-29,2011. Seoul, Korea

学会発表 3)

**Nishigori C.** Mechanisms of  
photocarcinogenesis in terms of  
wavelength difference in UV response  
and UV damage. 5th Asia and Oceania  
Conference for Photobiology (Session)  
Jul30-Aug1,2011. Nara,Japan.

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし。

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

特になし。