

201231140A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と  
新規治療薬開発に向けた戦略的研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 25 年(2013 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

特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成25年(2013)年 3月

# 【目 次】

I. 平成24年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究(発汗異常班)	3
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学分野)	
特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究(色素異常班)	13
鈴木民夫 (山形大学医学部皮膚科)	
III. 分担研究報告	
(発汗異常班)	
1. 顔面・頭部原発性局所多汗症に対するボツリヌス毒素Aの有効性について	23
玉田康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
渡邊大輔 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
2. 局所多汗症の病態解析	26
岩瀬 敏 (愛知医科大学医学部生理学)	
3. 両側内視鏡的交感神経遮断術施行後の代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法のみノール法による評価との関わり	30
岩瀬 敏 (愛知医科大学医学部生理学)	
玉田康彦 (愛知医科大学医学部皮膚科)	
4. 掌蹠多汗症の患者における発汗変化量と脳血流変化量の相関解析	35
水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学)	
5. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析	38
佐々木 成 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野)	
6. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析	43
中野 創 (弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座)	
7. 原発性手掌多汗症に対する二重盲験下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討の報告	46
藤本智子 (多摩南部地域病院皮膚科)	
8. Pachydermoperiostosisの(第2回)全国疫学調査1次調査結果	54
新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
9. 特発性後天性全身性無汗症の病態メカニズム解明にむけて:化学伝達物質と神経伝達物質の関与	61
室田浩之 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科)	
10. 抗ムスカリン受容体(M3)抗体陽性の特発性後天性全身性無汗症例の臨床像に関する研究	65
朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学)	
佐野健司 (信州大学医学部附属病院臨床検査部)	

11. 症候性harlequin症候群における病巣部位・基礎疾患の検討	70
中里良彦 (埼玉医科大学神経内科)	
12. 特発性後天性全身性無汗症患者血清中の抗アセチルコリン受容体(M3)抗体の検討	73
佐野健司 (信州大学医学部附属病院臨床検査部)	
朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学)	
13. 東京医科歯科大学皮膚科における特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討	77
佐藤貴浩 (防衛医科大学校皮膚科)	
(色素異常班)	
1. 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	81
種村 篤 (大阪大学医学部皮膚科)	
2. 発汗異常症遺伝性対側性色素異常症患者に認めた <i>ADARI</i> 非コード領域変異の機能解析	83
河野通浩 (名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野)	
3. 色素異常症に対する新規治療法の開発	85
川口雅一 (山形大学医学部皮膚科)	
4. ブラシュコ線に沿う色素異常症の病態解析に関する研究	88
大磯直毅 (近畿大学医学部皮膚科)	
5. 1. 尋常性白斑の治療に対する基礎と臨床からのアプローチ 2. 遺伝性対側性色素異常症の新しい治療法の確立	90
川上民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科)	
6. アミノグリコシドによるナンセンス変異リードスルー効果による白皮症治療にむけての基礎実験	93
深井和吉 (大阪市立大学医学部皮膚科)	
7. 結節性硬化症の白斑	95
片山一朗 (大阪大学医学部皮膚科)	
金田眞理 (大阪大学医学部皮膚科)	
8. 白斑・白皮症患者における紫外線防御に関する研究	99
錦織千佳子 (神戸大学大学院医学研究科皮膚科学)	
9. 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	102
鈴木民夫 (山形大学医学部皮膚科)	
山下英俊 (山形大学医学部眼科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
V. 班会議プログラム	143

## I. 平成24年度構成員名簿

## 特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究班構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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学分野	教授
研究分担者 (発汗異常班)	玉田 康彦	愛知医科大学皮膚科学	客員教授
	佐藤 貴浩	防衛医科大学校皮膚科	教授
	渡邊 大輔	愛知医科大学皮膚科学	教授
	佐々木 成	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野	教授
	水澤 洋英	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野	教授
	岩瀬 敏	愛知医科大学生理学講座	教授
	朝比奈 正人	千葉大学医学部神経内科	准教授
	中里 良彦	埼玉医科大学神経内科	准教授
	中野 創	弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座	准教授
	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	講師
	佐野 健司	信州大学医学部附属病院臨床検査部	講師
	新関 寛徳	国立成育医療センター皮膚科	医長
	藤本 智子	多摩南部地域病院皮膚科	医長
(色素異常班)	鈴木 民夫	山形大学医学部皮膚科学	教授
	片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	教授
	錦織 千佳子	神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学	教授
	山下 英俊	山形大学医学部眼科学	教授
	深井 和吉	大阪市立大学大学院医学研究科臨床医科学専攻皮膚科学	准教授
	川上 民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科学	准教授
	大磯 直毅	近畿大学医学部皮膚科学	准教授
	金田 眞理	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	講師
	川口 雅一	山形大学医学部皮膚科学	講師
	河野 道浩	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学	講師
	種村 篤	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	助教

研究協力者 (発汗異常班)	田村 直俊	埼玉医科大学短期大学看護学科	教授
	吉岡 洋	名古屋第二赤十字病院呼吸器外科	部長
	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
	柳下 武士	愛知医科大学皮膚科学	助教
	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
	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
	宗次 太吉	東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野	助教
	大嶋 雄一郎	愛知医科大学皮膚科学	講師
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学	講師
	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部長
	開山 麻美	国立成育医療研究センター臨床検査部	研究員
	関 敦仁	国立成育医療研究センター整形外科	医長
	石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学	教授
	椛島 健治	京都大学医学部皮膚科	准教授
	大塚 篤司	京都大学医学部皮膚科	特認教授
	桑原 理充	奈良県立医科大学形成外科センター	准教授
	伊藤 友里花	信州大学医学部附属病院臨床検査部 大学院生	大学院生
	藤沼 好克	千葉大学大学院医学研究院神経内科学 大学院生	大学院生
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授	教授
二宮 充喜子	埼玉医科大学神経内科 講師	講師	
近江 雅人	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻医用物理工学講座	教授	
研究協力者 (色素異常班)	三橋 善比古	東京医科大学皮膚科	教授
	久保田 雅也	国立成育医療研究センター神経内科	医長
	阿部 優子	山形大学医学部皮膚科	助教
	岡村 賢	山形大学医学部皮膚科	病院助教・大学院生

## II. 総括研究報告

特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究(発汗異常班)

研究代表者 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学分野 教授

**研究要旨** 発汗異常症・色素異常症は、ともに致死性疾患ではないが仕事、勉強効率の低下、対人関係への支障など精神的苦痛を受けQOLを著しく低下させる疾患だが発汗異常症、色素異常症を救済する既存の研究班会議がないため今年度研究班を立ち上げた。発汗異常症は、多汗症と無汗症に分類。原発性局所多汗症は、原因不明で局所の発汗過剰を認める疾患で難治疾患克服事業の全国的な疫学調査にて掌蹠多汗症のうち常時、耐えがたい苦痛を感じ保存的治療法に抵抗性難治性重症原発性掌蹠多汗症が4.5万人存在する希少性疾患であり48%の労働生産性が損失することが判明した。一方、無汗症は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感さらには意識障害など重篤な症状が出現。特発性後天性全身性無汗症は研究班にて過去5年間に全国で145症例のみと希少疾患であることが判明した。発汗異常症(多汗症、無汗症)の重症度基準、診療ガイドラインもすでに策定し臨床的に使用されている。原発性局所多汗症診療ガイドラインの治第一選択枝の塩化アルミニウム外用療法の有効性について二重盲検臨床試験を施行し有効性を確認した(藤本智子、日皮雑誌、印刷中)。この成果により塩化アルミニウム外用剤の第3相治験を申請中、保険診療の可能性が出てきた。一方、ボツリヌス毒素皮内注射による重症局所多汗症の治験を施行、今年度11月より保険適応となった。原発性掌蹠多汗症患者では前頭葉の血流増加、遺伝子異常を解明。現在、既存の治療法に関してEBMの高い臨床研究を試行中。今後、発汗異常症の重症度に応じた治療法の確立、病態を系統的に解明して新規治療法を開発する予定。

研究分担者：

渡邊大輔  
愛知医科大学医学部皮膚科 教授  
玉田康彦  
愛知医科大学医学部皮膚科 特認教授  
片山一朗  
大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 教授  
水澤英洋  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 教授  
佐々木 成  
東京医科歯科大学大学院腎臓内科学分野 教授  
岩瀬 敏  
愛知医科大学生理学 教授  
佐藤貴浩  
防衛医科大学皮膚科 教授  
朝比奈正人  
千葉大学大学院神経内科学 准教授  
室田浩之  
大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室 講師  
中里良彦  
埼玉医科大学神経内科 准教授  
新関寛徳  
国立成育医療研究センター 医長  
佐野健司  
信州大学医学部臨床検査部 講師  
藤本智子  
多摩南部病院皮膚科 医長

(田中智子、日皮雑誌、2010)。今後、顔面多汗症のガイドラインも作成するために本年度ガイドライン委員会を2回開催した。発汗異常症の治療に関しては各種既存治療法の臨床効果をEBMの高い臨床研究にて検証した。脳血流シンチを用いて多汗症の脳における局在を突き止め前頭葉に血流増加が増加していること発汗量と血流量が正の相関があることを解明した。前頭葉をターゲットとした抗てんかん薬等による治療法の開発を検討している。アクアポリン5、アセチルコリン受容体の発汗異常症の汗腺における役割を解析した。原因遺伝子解析は遺伝子多型マーカーを用いてハプロタイプ解析を行うことにより解析。特発性後天性全身性無汗症におけるアセチルコリン受容体の発現異常、抗アセチルコリン受容体抗体などが明らかになるなど発症機序の一部が解析されつつある。

B. 研究方法

1. 診療ガイドライン作成(平成24-25年度)(中里、朝比奈、玉田、渡邊、横関、片山、佐藤、藤本)

顔、頭部の多汗症診療ガイドライン作成する。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成する。今年度はガイドライン委員会にてさらに検証して顔、頭部の多汗症の治療指針を作成、広報する。

2. 多汗症の診療指針に沿った保険医療体制の構築(平成24-25年度)(玉田、渡邊、横関、片山、藤本)

多汗症の第一選択療法である塩化アルミニウム療法、第二選択枝であるボトックス療法の有効性に関するEBMの高い研究が本邦でないため保険適応となっていない。多汗症に対する塩化

A. 研究目的

原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOLを著しく低下させる疾患であるといえる。厚労省研究班にて原発性局所多汗症の診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成

アルミニウム外用療法、ボトックス療法の有効性を二重盲検試験で検討した。今年度は塩化アルミニウム外用療法の第3相臨床治験を予定している。また、最も生活において支障をきたす掌蹠多汗症に対するボトックス療法の臨床研究も予定している。

3. 発汗異常症の病態解析(平成24-26年度)(中里、朝比奈、玉田、渡邊、横関、片山、佐藤、藤本、井上、岩瀬)

① 特発性後天性全身性無汗症((AIGA)の電気生理学的な病態の解析(玉田、岩瀬、朝比奈)特発性後天性全身性無汗症には、その考えられる原因として

1)Autonomic neuropathy, especially sudomotor neuropathy, 2)Idiopathic pure sudomotor failure 3)Sweat gland failure がある。誘発電位を使用してマイクロニューログラフィによって測定した発汗神経活動との関連を解析。

② 病因遺伝子決定(横関、中野、佐々木、新関)日本人の特発性局所多汗症家系の一部では原因遺伝子が第14番染色体のq11.2-q13にマッピングされていることが判明。新規に集積した患者家系においてこの知見が当てはまるかどうかを遺伝子多型マーカーを用いてハプロタイプ解析を行い確認。汗腺の水輸送に重要な役割を果たすと考えられているアクアポリン5をコードするAQP5遺伝子(第12番染色体q13に存在)同遺伝子に変異が存在するかどうかをさらに検討。外胚葉形成不全症、肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子の解析

③ SPECTによる病態解析班(藤本、水澤)脳血流シンチ(SPECT)による解析はすでに9症例で施行され発汗誘発刺激により掌蹠多汗症のSPECTの解析にて正常人より前頭葉の血流が増強していることを解明。発汗量と血流量の相関関係をさらに症例数を増やして検討。また、その病巣に特異的な新薬開発による治療開発。

④ 汗腺におけるアクアポリン5の発現動態と役割(横関、佐々木)佐々木成教授のグループと共同研究でエクリン汗腺の分泌部にアクアポリン5が発現し発汗増加したときにアクアポリン5が細胞質からapicalに移動することを解明。今後、アクアポリン5をターゲットとした新規治療薬を開発。

### C. 研究結果

顔面以外の原発性局所多汗症の診療ガイドラインはすでに策定(田中智子ほか:原発性局所多汗症ガイドライン、日皮雑誌120(8),1607,2010)。今年度、顔面多汗症診療ガイドライン作成委員会を2回開催。特発性全身性無汗症の診療ガイドラインも策定された(自律神経、印刷中2013年3月号)。また、多汗症に関するQ and Aを作製して日本皮膚科学会ホームページに掲載準備中であり幅広く社会に認知されるように努力している。多汗症の第一選択療法である塩化アルミニウム療法、第二選択肢であるボトックス療法は保険適応外のため、多汗症に対する塩化ア

ルミニウム外用療法、ボトックス療法の有効性に関し二重盲検臨床試験を施行し有効性を確認(日本皮膚科学会誌、印刷中2013年2月号)。ボトックス療法は保険適応になった。外用療法は保険適応申請予定。多汗症・無汗症の診療ガイドラインを策定されたことは現在まで無治療に近い状態で放置されていた(原発性多汗症患者の90%以上が医療機関への受診歴なし)現状を改善可能にした。重症原発性局所多汗症患者の労働生産性は48%も損失していることが班員の室田より報告されておりガイドライン策定による標準治療の一般化により社会の労働生産性も向上する。日本人の特発性局所多汗症家系の一部では原因遺伝子が第14番染色体のq11.2-q13にマッピングされている可能性があり、新規に集積した患者家系において遺伝子多型マーカーを用いてハプロタイプ解析を行っている。外胚葉形成不全症、肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子の解析も行った(PediatrDermatol, [in press]).脳血流シンチ(SPECT)により発汗誘発刺激により掌蹠多汗症の前頭葉の血流が増加し発汗量と正の相関にあることを認めた。将来的に前頭葉の血流をターゲットとした抗てんかん薬などの開発により新規治療法が期待できる。ヒト、マウスのエクリン汗腺の分泌部にアクアポリン5が発現し発汗増加したときにアクアポリン5が細胞質からapicalに移動し重要な役割を果たすことを解明した(JDS submitted)。

### 各分担者の研究報告

1. 原発性手掌多汗症に対する二重盲試験下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討(横関、佐藤、藤本)原発性手掌多汗症の患者(発汗量 $\geq 0.5\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ )90例を対象に、プラセボ・20%・50%塩化アルミニウム液(6水和物)のいずれかの3群に無作為割付し、1日2回8週間の単純塗布を二重盲検下で行った。結果、塩化アルミニウム液外用群では、濃度依存性に発汗量の有意な減少が認められた。塩化アルミニウム外用療法の有効性が明らかにされた。
2. 掌蹠多汗症の患者における発汗変化量と脳血流変化量の相関解析(横関、水澤、藤本)ストレス負荷時の発汗変化量と脳血流変化量には相関が認められ、多汗症患者では両者の相関性が強いことと、脳血流量が増加することが交感神経系の興奮を介して発汗異常を惹き起こしている可能性が示唆された。
3. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン5蛋白発現と制御解析(横関、佐々木、井上)(1)ヒト皮膚汗腺におけるAQP5の詳細な局在を示し、(2)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し、(3)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、Ca<sup>2+</sup>刺激でcytoplasmからapicalに細胞内移動することを示した。
4. 頭部、顔面多汗症の患者にA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局注療法(玉田)頭部、顔面多汗症の患者にA型ボツリヌス毒

素(BT-A)の局所投与の報告は少ないが検証した。その結果から保険適応はないが頭部、顔面多汗症患者に対してA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局所投与は有効な治療法と考えられた。

#### 5. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析(中野)

先天性無痛無汗症(CIPA)の1家系ではNTRK1遺伝子にエクソン・イントロン接合部の変異と1塩基挿入変異が同定し、複合ヘテロ接合性の劣性遺伝性であることが確認された。いずれの変異も既に報告のあるものであった。低汗性外胚葉形成異常症(A/HED)の2家系のうち1家系では発端者男児とその母のEDA遺伝子にナンセンス変異を同定した。もう1家系では発端者女性のEDARADD遺伝子にヘテロ接合性の1塩基挿入変異を同定した。父も発症しており優性遺伝性と判断した。

#### 6. 両側内視鏡的交感神経遮断術施行後の代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法とのミノール法による評価(岩瀬)

内視鏡的交感神経節遮断術(ETS)により発汗抑制が起きるレベルは、個人差があり、代償性発汗にも左右差、個人差を認めた。代償性発汗の量に応じたボツリヌス毒素Aの皮下注が効果的に発汗を抑制した。ミノール法などの準定量的方法により、多汗部位を特定した後に、ボツリヌス毒素Aを皮下注することが、有効な治療につながる。

#### 7. 症候性 harlequin 症候群における病巣部位・基礎疾患の検討(中里)

症候性 harlequin 症候群の自験4例、文献報告34例、計37例について交感神経障害の病巣高位部位によって3群に分類し、それぞれの随伴症状と基礎疾患を検討した。各病巣で基礎疾患、随伴症状が異なり、発汗低下部位、瞳孔異常の有無の観察は病巣部位、基礎疾患の推定に役立つことが明らかになった。

#### 8. 特発性全身性無汗症のムスカリン型アセチルコリンレセプター(M3)自己抗体の検討(朝比奈、佐野)

特発性全身性無汗症(AIGA)の原因候補としての、ムスカリン型アセチルコリンレセプター(M3)分子のcDNA全長をクローニングし、M3陰性細胞株CHOに強制発現させた stable cell line(M3陽性CHO)を確立15例の患者血清中に細胞膜上に反応する抗体がないかどうか検討。その結果、25倍希釈の血清で陽性と判断される例が1例存在した。

#### 9. 特発性全身性無汗症(AIGA)診療ガイドライン策定(佐藤、朝比奈)

神経内科の雑誌「自律神経」に掲載されることになった。

#### 倫理面への配慮

汗異常症・色素異常症の疫学調査、ならびに患者検体(唾液、血液、皮膚等)の遺伝子解析や微細構造学的解析が本研究には不可欠であるため、解析用の検体の採取にあたっては、患者の人権と利益の保護を順守するために以下の対策を講じる。

#### 1. 被検者に対する説明と同意：発汗異常症・色

素異常症の各疾患について、最新の知識を伝え、各種検体を使った解析の目的と意義、必要性について説明する。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、本人あるいは保護者から同意書による承諾を得る。

2. 検体は研究の期間中、本学皮膚科および共同研究施設にて保存する。被験者よりの破棄の要請があれば破棄する。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う。
3. 本研究に含まれる全ての遺伝子組み換え実験、遺伝子導入実験は、東京医科歯科大学、山形大学、大阪大学医学部の遺伝子組み換え実験等安全管理委員会の審査により、適切かつ安全と認められたものであり、国および同委員会の定めるところの安全基準を満たしているものである。動物実験については申請中である。

#### [発汗異常症班]

東京医科歯科大学倫理委員会の承認：多汗症疫学調査(審査番号681番、平成22年12月22日)、皮膚汗腺における発汗のしくみ・病態の研究(受付番号1048番、登録日平成23年7月26日)、各種疾患におけるGPNMBの働きを調べる研究、受付番号、平成24年11月5日)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表(英文)

横関博雄・佐藤貴浩

- 1) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic eddects of topical croctamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 2012 21: 201-204.
- 2) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 2012 92: 367-371.
- 3) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal involvement of palmoplantar lesions of eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm-Venereol* 2012 Ari 16. (Epub ahead of print)
- 4) Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, Satoh T, et al. Verbalizing extremes of the visual analogue scale for pruritus: A consensus statement. *Acta Derm-Venereol* 2012 Sep 14. (Epub ahead of print)
- 5) Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 May 7. (Epub ahead of print)
- 6) 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*. 2012 166:

- 888-889
- 7) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol*. 2011 304-310.
  - 8) Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol*. 2011 179:775-82. 2011.
  - 9) Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179:302-14. 2011
  - 10) ◦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*. 19;108:6597-602. 2011.
  - 11) Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 66:1107-13.2011.
  - 12) Sugihara T, Okiyama N, Suzuki M, Kohyama K, Matsumoto Y, Miyasaka N, Kohsaka H : Definitive engagement of cytotoxic CD8 T cells in C-protein induced myositis, a murine model of polymyositis : *Arthritis and Rheumatism*. 62:3088-3092. 2010
  - 13) ◦Kato K, Satoh T, Tanaka T, Ueda N, Yokozeki H : Systemic nickel allergy presenting as papuloerythroderma-like eruptions : *Acta Derm Venereol*. 90:655-6, 2010
  - 14) ◦Satoh T, Shimura C, Miyagishi C, Yokozeki H: Indomethacin-induced reduction in CRTH2 in eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): A proposed mechanism of action : *Acta Derm Venereol*. 90:18-22. 2010
  - 15) Shimura C, Satoh T, Igawa K, Aritake K, Urade Y, Nakamura M, Yokozeki H : Dendritic cells express hematopoietic prostaglandin D synthase and function as a source of prostaglandin D2 in the skin : *Am J Pathol*. 176 :227-37. 2010
  - 16) Hosoya H , Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H : Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis : *Allergy*. Jan;66(1):124-31. 2010
  - 17) Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Mineg, Yokishi Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H : Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks : *J Clin Invest*. 2;120(8):2867-75. 2010
  - 18) Igawa K, Satoh T, Yokozeki H. A therapeutic effect of STAT6 decoy oligodeoxynucleotide ointment in atopic dermatitis: a pilot study in adults. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1124-6. Epub 2009 .
- 玉田康彦・渡邊大輔
- 1) ◦Yanagishita T, Tamada Y, Ohshima Y,, Ito K, Akita Y, Watanabe D. Histological localization of aluminum in topical aluminum chloride treatment for palmar hyperhidrosis. *J Dermatol Sci*. 2012 Jul;67(1):69-71.
  - 2) ◦Ito K, Yanagishita T, Ohshima Y,, Tamada Y, Watanabe D. Therapeutic effectiveness of botulinum toxin type A based on severity of palmar hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2011 Sep;38(9):859-63.
  - 3) Ohshima Y,, Yajima I, Kumasaka MY, Yanagishita T, Watanabe D, Takahashi M, Inoue Y, Ihn H, Matsumoto Y, Kato M. CD109 expression levels in malignant melanoma. *J Dermatol Sci*. 2010 Feb;57(2):140-2.
- 室田浩之
- 1) ◦Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2012;61:469-73.
  - 2) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:671-682.
  - 3) Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*. 2012J;180:165-76.
  - 4) Hayashi H, Kohno T, Yasui K, Murota H, et al. Characterization of dsRNA-induced pancreatitis model reveals the regulatory role of IFN regulatory factor 2 (Irf2) in trypsinogen5 gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:18766-71.
  - 5) Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One*. 2011;6(9):e25039.
  - 6) Murota H, Kitaba S, Tani M, (10人中1番目) Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int*. 2010;59:345-54.
  - 7) ◦Murota H, Takahashi A, Nishioka M, Matsui S, Terao M, Kitaba S, Katayama I. Showering reduces atopic dermatitis in elementary school students. *Eur J Dermatol*. 2010 ;20:410-1.

- 8) Murota H, El-latif MA, Tamura T, Amano T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride improves dermatitis score and inhibits scratch behavior in NC/Nga mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:121-32.
- 9) Abd El-Latif MI, Murota H, Terao M, Katayama I. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor and low-density lipoprotein on proliferation and migration of keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2010;163:128-37.
- 佐々木 成
- 1) Sasaki S, Chiga M, Kikuchi E, Rai T, Uchida S. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus in Japanese patients: analysis of 78 families and report of 22 new mutations in AVPR2 and AQP2. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 2) Sasaki S. Aquaporin 2: from its discovery to molecular structure and medical implications. *Mol. Aspects Med.* 33:535-46, 2012. Review.
- 3) Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J.* 26:211-8, 2012.
- 4) Ikeda M, Andoo A, Sasaki S, (14人中12番目) The NPC motif of aquaporin-11, unlike the NPA motif of known aquaporins, is essential for full expression of molecular function. *J. Biol. Chem.* 286:3342-50, 2011.
- 5) Eto K, Noda Y, Horikawa S, Uchida S, Sasaki S. Phosphorylation of aquaporin-2 regulates its water permeability. *J. Biol. Chem.* 285:40777-84, 2010.
- 6) Noda Y, Sohara E, Ohta E, Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.* 6:168-78, 2010. Review.
- 7) Yui N, Okutsu R, Sohara E, Rai T, Ohta A, Noda Y, Sasaki S, Uchida S. FAPP2 is required for aquaporin-2 apical sorting at trans-Golgi network in polarized MDCK cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 297:1389-96, 2009.
- 8) Ohta E, Itoh T, Sasaki S, (13人中12番目) Pancreas-specific aquaporin 12 null mice showed increased susceptibility to caerulein-induced acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 297:1368-78, 2009.
- 9) Li YH, Eto K, Horikawa S, Uchida S, Sasaki S, Li XJ, Noda Y. Aquaporin-2 regulates cell volume recovery via tropomyosin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41:2466-76, 2009.
- 10) Sohara E, Uchida S, Sasaki S. Function of aquaporin-7 in the kidney and the male reproductive system. *Handb. Exp. Pharmacol.*; (190):219-31, 2009. Review.
- 水澤英洋
- 1) Nobuo Sanjo, Taiichi Katayama, Hiroshi Hasegawa, Haifeng Jin, Monika Duthie, Howard T.J. Mount, Hidehiro Mizusawa, Peter St George-Hyslop, Paul E. Fraser. Localization and trafficking of endogenous anterior pharynx-defective 1, a component of Alzheimer's disease related  $\gamma$ -secretase. *Neuroscience Lett* 2010; 483(1): 53-56
- 2) Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Hidehiro Mizusawa, (25人中9番目) Prospective 10-years surveillance for human prion diseases in Japan. *Brain* 133(10); 2010, 3043-57
- 3) Koji Fujita, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa. (18人中18番目) Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ open.*, 2011
- 中野 創
- 1) Asahina A, Ishiko A, Saito I, Hasegawa K, Sawamura D, Nakano H: Grover's disease following multiple bilateral Blaschko's lines: A rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology*, [in press]
- 2) Makino E, Nakano H, Sawamura D, Fujimoto W. : Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a novel COL7A1 mutation of D44N. *J Dermatol Sci.* 2012; 68(2):109-12.
- 3) Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, (9人中8番目) Multiple aplasia cutis congenita lesions located along Blaschko's lines in a patient with tetralogy of Fallot-A. *J Dermatol Case Rep* 2012; 6(2): 40-2.
- 4) Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Nakano H, (8人中7番目) Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantar keratoderma. *Pediatr Dermatol*, [in press].
- 5) Koshida S, Tsukamura A, Nakano H (9人中8番目) Dystrophic epidermolysis bullosa: the homozygous mutation, 5818delC in both alleles. *Pediatrics International*, [in press].
- 6) Takiyoshi N, Nakano H, Sawamura D. Epidermolysis bullosa pruriginosa with marked phenotypic heterogeneity caused by a recurrent glycine substitution: Incomplete penetrance or a latent case? *J Dermatol*, [in press].
- 7) Kawamura T, Ogawa Y, Nakano H, (12人中6番目) Severe irritant dermatitis with loss of Langerhans cells in a mouse model of acrodermatitis enteropathica. *J Clin Invest*, 2012; 122(2): 722-32.
- 8) Korekawa A, Nakano H, (8人中2番目) Buschke-Ollendorff syndrome associated with hypertrophic scar formation: a possible role for LEMD3 mutation. *Br J Dermatol*, 2012; 166(4): 900-3.
- 9) Akasaka E, Nakano H, (11人中2番目) Diffuse and focal palmoplantar keratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol*, 2011; 165(6): 1290-2.
- 10) Murase K, Kanoh H, Ishii N, Hashimoto T,

- Nakano H, Sawamura D, Seishima M. Bullous Dermolysis of the Newborn and Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pruriginosa within the Same Family: Two Phenotypes Associated with a COL7A1 Mutation. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(6): 730-1.
- 11) ◦Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsunashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I. Vörner type palmoplantarkeratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesion and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol.* 2011; 165(1): 199-201.
- 12) ◦Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T. : A case of epidermolytic palmoplantarkeratoderma with knuckle pads. *J Dermatol.* 2011; 38(2): 173-8.
- 13) Koga H, Hamada T, Nakano H, (9人中6番目) Exon 87 skipping of the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 2011; 38(5): 489-92.
- 14) Takemoto H, Tamai K, Nakano H, (11人中10番目) Relation between the expression levels of the POU transcription factors Skn-1a and Skn-1n and keratinocyte differentiation. *J Dermatol Sci.* 2010; 60(3): 203-5.
- 岩瀬 敏
- 1) Kanikowska D, Sugenoja J, Iwase S. (7人中7番目) Influence of season on plasma antidiuretic hormone, angiotensin II, aldosterone and plasma renin activity in young volunteers. *Int J Biometeorol* 54: 243-8, 2010.
- 2) ◦Masuda K, Takakura H, Furuichi Y, Iwase S, Jue T. NIRS measurement of O<sub>2</sub> dynamics in contracting blood and buffer perfused hindlimb muscle. *AdvExp Med Biol*: 662:323-8, 2010.
- 3) Takakura H, Masuda K, Hashimoto T, Iwase S, Jue T. Quantification of myoglobin deoxygenation and intracellular partial pressure of O<sub>2</sub> during muscle contraction during haemoglobin-free medium perfusion. *ExpPhysiol* 95: 630-40, 2010.
- 4) Ishida K, Katayama K, Iwase S, (7人中4番目) Effects of deconditioning on the initial ventilatory and circulatory responses at the onset of exercise in man. *AdvExp Med Biol* 669: 319-22, 2010.
- 5) Kanikowska D, Sato M, Iwase S, (7人中3番目) Leptin and ghrelin levels in humans during physical inactivity induced by head-down bed rest. *Aviat Space Environ Med* 81: 383-6, 2010.
- 6) ◦Sato M, Kanikowska D, Iwase S. (7人中7番目) Effects of aging on thermoregulatory responses and hormonal changes in humans during the four seasons in Japan. *Int J Biometeorol.* 2010 May 30. [Epub ahead of print]
- 7) ◦Taniguchi Y, Sugenoja J, Iwase S, (8人中4番目) Contribution of central versus sweat gland mechanisms to the seasonal change of sweating function in young sedentary males and females. *Int J Biometeorol* 2010 Jun 8 [Epub ahead of print].
- 8) Kanikowska D, Sato M, Iwase S, (7人中4番目) No effects of acclimation to heat on immune and hormonal responses to passive heating in healthy volunteers. *Int J Biometeorol* 2012 Jan 56 (1) 107-112, Epub 2011 Jan 11.
- 9) Yoshimoto T, Eguchi K, Iwase S, (12人中10番目) Frequency components of systolic blood pressure variability reflect vasomotor and cardiac sympathetic functions in conscious rats. *J Physiol Sci* 2011: 61 373-83.
- 10) ◦Nishimura J, Tamada Y, Iwase S, (6人中3番目) A case of lung cancer with unilateral anhidrosis and contralateral hyperhidrosis as the first clinical manifestation. *J Am Acad Dermatol* 2011 65: 438-40.
- 11) Bernjak A, Cui J, Iwase S, (6人中3番目) Human sympathetic outflows to skin and muscle target organs fluctuate concordantly over a wide range of time-varying frequencies. *J Physiol* 2012 Jan 15 590 (Pt2) 363-75, Epub 2011 Nov. 7.
- 12) ◦Ohshima Y, Yanagishita T, Iwase S, (8人中6番目) Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Br J Dermatol.* 2012 Jun 18. . [Epub ahead of print]
- 13) Kanikowska D, Sato M, Iwase S, (7人中3番目) Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study. *Int J Biometeorol.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
- 14) Goswami N, Roma PG, Iwase S, (14人中12番目) Using the moon as a high-fidelity analogue environment to study biological and behavioral effects of long-duration space exploration. *Planetary and Space Science*, [in press]
- 朝比奈正人
- 1) Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Sep 1. [in press]
- 2) Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Katagiri A, Mori M, Kuwabara S. Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol.* 2012 Sep 15. [in press]
- 3) ◦Yamanaka Y, Asahina M, Akaogi Y, Fujinuma Y, Katagiri A, Kanai K, Kuwabara S. Cutaneous Sympathetic Dysfunction in Patients with Machado-Joseph Disease. *Cerebellum.* 2012 Apr 18. [in press]
- 4) ◦Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci.* 2012;318:131-4.
- 5) ◦Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Fukushima T, Katagiri A, Ito S, Kuwabara S. Diminished emotional sweating in patients with limbic encephalitis. *J Neurol Sci.* 2011;

306,16-19.

- 6) Asahina M, Asahina MK, Yamanaka Y, Mitsui K, Kitahara A, Murata A. Cardiovascular response during aquatic exercise in patients with osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:731-5.
- 7) Asahina M, Katagiri A, Yamanaka Y, Akaogi Y, Fukushima T, Kanai K, Kuwabara S. Spectral analysis of heart rate variability in patients with Machado-Joseph disease. *AutonNeurosci.* 2010;154:99-101.

新関寛徳

- 1) Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, (18人中2番目) Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012; 68 (1): 36-44, 2012.10

佐野健司

- 1) Nakanuma Y, Sato Y, Sano K, (12人中6番目) Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Predominant "Ductal Plate Malformation" Pattern: A New Subtype. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1629-1635.
- 2) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, (14人中3番目) Potential role of LMP2 as an anti-oncogenic factor in human uterine leiomyosarcoma: morphological significance of calponin h1. *FEBS Lett.* 2012;586:1824-1831.
- 3) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, (15人中3番目) Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. *Sci Rep.* 2011,1:180
- 4) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, (9人中3番目) High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol.* 2011, 42:1785-1791
- 5) Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, (8人中3番目) Mice-lacking LMP2, immuno-proteasome subunit, as an animal model of spontaneous uterine leiomyosarcoma. *Protein Cell.* 2010,1:711-717
- 6) Kobayashi N, Miyoshi S, Sano K, (16人中7番目) Hyaluronan deficiency in tumor stroma impairs macrophage trafficking and tumor neovascularization. *Cancer Res.* 2010,70:7073-7083
- 7) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, (13人中4番目) Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2010,34:1241-1249

藤本智子

- 1) 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.* 166(4);888-91,2012.

論文発表 (邦文)

- 1) 大嶋 雄一郎, 柳下 武士, 伊東 慶子, 玉田 康彦, 渡辺 大輔. Botox治療について. *皮膚病診療* 2012 34(5)493-499
- 2) 春日井 親俊, 玉田 康彦, 春日井 一葉, 秋田 洋一, 渡辺 大輔. 【掌蹠の皮膚病】 <臨床例> 掌蹠多汗症の治療中に診断しえた長島型掌蹠角化症皮膚病診療. 2012 34(5) 437-440
- 3) 柳下 武士, 玉田 康彦, 伊東 慶子, 大嶋 雄一郎, 西村 直記, 岩瀬 敏, 吉岡 洋, 村瀬 允也, 渡辺 大輔. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法の治療効果. *発汗学* 2012 19(1) 2-5
- 4) 伊東 慶子, 玉田 康彦, 柳下 武士, 大嶋 雄一郎, 渡辺 大輔. 重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素Aの治療効果. *発汗学* 2012 18(2) 44-47
- 5) 玉田 康彦. 原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要. *発汗学.* 2010 17(2) 43-48
- 6) 玉田 康彦. 皮膚粘膜と付属器の疾患 原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要. *日本皮膚科学会雑誌* 2010 120(13) 2892-2895
- 7) 伊東 慶子, 玉田 康彦, 大嶋 雄一郎, 柳下 武士, 渡辺 大輔. 【治療にてこずる皮膚疾患】 掌蹠多汗症 ボツリヌス毒素注射. *皮膚科の臨床* 2010 52(11) 1552-1555
- 8) 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13) プリオン病. *臨床放射線* 55巻臨時増刊号, 2010, 1523(223)-1539(239)
- 9) 三條伸夫, 水澤英洋. 臨床講座 アルツハイマー病. *Pharma Tribune* 2012; 4: 19-29
- 10) 朝比奈正人. 自律神経徴候. *メディカルスタッフのための神経内科学.* 河村満編. 医歯薬出版: 東京: 2012. p. 76-82.
- 11) 山中義崇, 朝比奈正人. 検査からみる神経疾患 胃電図. *Clinical Neuroscience* 2012;30:108-109
- 12) 朝比奈正人, Parkinson病および類縁疾患の発汗異常. *神経内科* 2012;77:151-157
- 13) 山中義崇, 朝比奈正人: 検査からみる神経疾患 胃電図. *Clinical Neuroscience* 2012;30:108-109
- 14) 朝比奈正人, 山中義崇, 赤荻悠一, 福島剛志, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡: 精神性発汗の中樞経路 主に神経疾患における所見からの推察. *発汗学* 2011;18: 12-14.
- 15) 山中義崇, 朝比奈正人: 親しみやすい、わかりやすい自律神経機能検査の解説. 脈波と交感神経性皮膚反応. *自律神経* 2010;47:365-368.
- 16) 片桐明, 朝比奈正人, 藤沼好克, 赤荻悠一, 山中義崇, 福島剛志, 篠遠仁, 服部孝道, 旭俊臣: 日本人健常高齢者における心拍変動に対する加齢と性差の影響. *自律神経* 2010;47:381-385
- 17) 新関寛徳, 関 敦仁, 石河 晃 (9人中1番目): 肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査、第57回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27
- 18) 佐々木貴史、新関寛徳、(15人中2番目): 次

世代シーケンサーを用いたエキソーム解析による肥厚性皮膚骨膜炎原因遺伝子 SLCO2A1 の同定、第 57 回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27

- 19) 伊藤友里花、佐野健司. 特発性後天性全身性無汗症患者血清中の抗アセチルコリン受容体抗体検出の検討：信州大学医学部修士論文、2011
- 20) 中里良彦：寒冷誘発性発汗過多症. 神経内科 77：145-150, 2012
- 21) 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫：レビー小体型認知症に伴った寒冷誘発性多汗症. 発汗学 19：34-35, 2012
- 22) 中里良彦：無汗症と多汗症. Brain Medical 24：53-58, 2012
- 23) 矢島沙織, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫：Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の特徴. 発汗学 18：41-42, 2011
- 24) 中里良彦：無汗症と多汗症. 自律神経 48：187-191, 2011
- 25) 中里良彦：Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の臨床的特徴に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療方針の確立 平成 23 年度 総括・分担研究報告書 p44-45
- 26) 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫：薬物誘発性無汗症. 自律神経 47：428-431, 2010
- 27) 吉丸公子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫：定量的軸索反射性発汗試験に及ぼす性差, 加齢の影響ならびに特発性純粋発汗不全症への応用. 自律神経 47：138-143, 2010
- 28) 中里良彦：親しみやすい、わかりやすい自律神経機能検査の解説 発汗系. 自律神経 47：358-361, 2010
- 29) 吉丸公子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫：後天性寒冷誘発性多汗症の 2 例. 発汗学 17：63-65, 2010
- 30) 田中智子・横関博雄・片山一朗・金田眞理・田村直俊・菅野範英・吉岡洋・玉田康彦・四宮慈子, 原発性局所多汗症ガイドライン, 日皮会誌 120(8) 1607-1625, 2010
- 31) 田中智子・横関博雄, 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(5), 104-109, 2011
- 32) 藤本智子, 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの密封療法(ODT)が効く, 宮地良樹編：WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013, 東京, メディカルレビュー社, 2012, 158-159

## 2, 学会発表

### 海外報告

- 1) Nishida H, Sohara E, Alessi D, Nomura N, Tatemitsu Rai T, Sasaki S, Uchida S: Increased Na-Cl Cotransporter Phosphorylation in Hyperinsulinemic db/db Mice Is Regulated by Insulin/PI3K Pathway. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- 2) Wakabayashi M, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S :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). (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)

- 3) Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P :Impaired Phosphorylation of Na-K-2Cl Cotransporter by OSR1 Deficiency Manifests Hypotension and Bartter-Like Syndrome.. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- 4) Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P :T60M Mutation in Thiazide-Sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> Cotransporter (NCC) Causes Defective NCC Expression and Reverses Gordon Syndrome. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
- 5) Naito S, Iimori S, Eto K, Sohara E, Okado T, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S :Educational Hospitalization Effectively Delays Progression of CKD.
- 6) Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S. High Throughput Screening of Drugs That Inhibit WNK-OSR1/SPAK Signaling Cascade. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 7) Isobe K, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Lin SH P, Vandewalle A, Uchida S, Sasaki S. Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney. (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. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 9) Khan M, Sohara E, Ohta A, Naito S, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Urinary Excretion of Na-Cl Cotransporter in Exosomes Is Increased by High Salt Diet as Well as Low Salt Diet. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 10) Nomura N, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Chemical Library Screening for Drugs To Correct Intracellular Mislocalization of R8L Mutant Barttin. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 11) Oi K, Sohara E, Chiga M, Alessi D, Sasaki S, Uchida S. Renal Phenotype of WNK3 Knockout Mouse. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 12) Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Rai T, Ishibashi K, Sasaki S, Uchida S. Generation and Analyses of AQP11 BAC Transgenic Mice. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 13) Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S. CFTR Is Highly Expressed in the Cyst-Lininnng Epithelial Cells of the AQP11 Knockout Mouse Kidney. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 14) TANAKA T., SATOH T., YOKOZEKI H. 99mTc-ethyl cysteinyl dimer (ECD) single photon emission computed tomography (SPECT) with acetazolamide administration revealed hyperfusion to the frontal lobe of patients with primary hyperhidrosis.

国内報告

- 1) 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄, 田中厚, 中野創, 五十川伸崇: 先天性無汗症の1例. 第74回東部支部学術大会. 平成22年11月20日, 仙台市.
- 2) 山下範子, 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 河田守弘, 西村朱理, 玉田康彦, 渡辺大輔, 松本義也. 掌蹠多汗症患者の発汗量推移からみた治療効果. 第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 3) 伊東慶子, 玉田康彦, 水谷公彦, 山下範子, 大嶋雄一郎, 河田守弘, 西村朱理, 渡辺大輔, 松本義也. 重症手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療効果. 第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 4) 大嶋雄一郎, 柳下武士, 伊東慶子, 河田守弘, 西村朱理, 山下範子, 渡辺大輔, 玉田康彦, 松本義也. 掌蹠多汗症における塩化アルミニウム外用療法的作用メカニズムの検討. 第17回日本発汗学会総会 2009.09 福岡
- 5) 伊東慶子, 玉田康彦, 水谷公彦, 山下範子, 大嶋雄一郎, 河田守弘, 西村朱理, 渡辺大輔, 松本義也. 重症の手掌多汗症に対するボツリヌス毒素 A90 単位による治療結果. 第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2009.10 京都
- 6) 発汗異常症の治療ガイドライン作成に向けて (ボトックス, イオントフォレーシスを含む) 第109回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪
- 7) 西村朱理, 玉田康彦, 渡辺大輔, 松本義也, 岩瀬敏. 片側性発汗異常により脊髄病変が見つかった3例. 第109回日本皮膚科学会総会 2010.04 大阪
- 8) 玉田康彦. 原発性局所多汗症の診療ガイドラインについて. 第18回日本発汗学会総会イブニングセミナー 2010.08 大阪
- 9) 柳下武士, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 渡辺大輔. 掌蹠多汗症に対する塩化アルミニウム外用療法におけるアルミニウム局所分布についての検討. 第18回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
- 10) 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素 A の治療効果. 第18回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
- 11) 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壹, 吉岡洋, 村瀬允也, 玉田康彦. 手掌多汗症者に対する ETS 後の発汗分布について. 第18回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
- 12) 犬飼洋子, 岩瀬敏, 清水裕樹, 桑原祐子, 西村直記, 佐藤麻紀, Dominika kanikowska, 菅屋潤壹, 西村朱理, 玉田康彦. 限局性多汗症の原因が片側胸部の過伸展により生じた無汗部の代償であると考えられた1例. 第18回日本発汗学会総会 2010.08 大阪
- 13) 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壹. 過去5年間に  
おける当大学皮膚科を受診した特発性無汗症患者の治療経過について. 第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2010.9 大阪
- 14) 大嶋雄一郎, 石田奈津子, 春日井親俊, 柳下武士, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壹. 2歳女兒に発症した特発性後天性全身性無汗症の1例. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
- 15) 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 皮膚科医の立場から. 第19回日本発汗学会総会 ワークショップ 2011.09 名古屋
- 16) 犬飼洋子, 岩瀬敏, 西村直記, 佐藤麻紀, 清水裕樹, 桑原裕子, 菅屋潤壹, 佐橋功, 玉田康彦. 片側顔面紅潮 (harlequin syndrome) と交叉性発汗障害を呈した3小児例の経過の機序. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
- 17) 柳下武士, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 吉岡洋, 村瀬允也. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素 A 局所注射療法の治療効果. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
- 18) 田中智子・横関博雄 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査結果とその考察 第109回日本皮膚科学会総会, 2010.
- 19) 発汗検査法と発汗外来 田中智子・横関博雄, 第109回日本皮膚科学会総会・教育公演 39, 2010.
- 20) 教育公演①原発性局所多汗症の病態と段階的治療: 田中智子, 第18回日本発汗学会, 2010.
- 21) 原発性局所多汗症の本邦全国疫学調査とその考察: 田中智子・横関博雄, 第18回日本皮膚科学会, 2010.
- 22) 先天性無痛無汗症の1例: 田中智子・佐藤貴浩・田中厚・中野創・五十川伸崇・横関博雄, 第74回日本皮膚科学会東部支部.
- 23) 汗腺: 田中智子, 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医 研修講習会(東京支部企画), 2011.
- 24) 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: 藤本智子, 宗次太吉, 横関博雄, 菅野範英, 吉岡洋, 第19回日本発汗学会, 2011.9.2, 愛知県.
- 25) 藤本智子, 掌蹠多汗症の治療法 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の治療に即しているのか?: 第19回日本発汗学会, 2011.9.3, 愛知県.
- 26) Rothmund-Thomson syndrome が疑われた1例(診断例): 藤本智子・西澤綾・高山かおる・佐藤貴浩・横関博雄, 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2011.10.8-9, 沖縄
- 27) 横関博雄: 発汗異常と皮膚アレルギー疾患, 旭川皮膚アレルギー学術講演会, 旭川, 2011.6.17
- 28) 横関博雄: 発汗のメカニズムと発汗異常を伴うアレルギー疾患, 北里大学皮膚科同門会学術講演会, 横浜, 2011.7.31
- 29) 横関博雄: 発汗異常と皮膚アレルギー疾患, 第6回皮膚 Primary Care, 大阪, 2011.9.15

- 30) 横関博雄: 発汗のメカニズムとその異常を伴う疾患, 第 12 回免疫アレルギーフォーラム, 盛岡, 2011.9.30
- 31) 横関博雄: 朝日新聞 2011 年 8 月 3 日: 帰ってきたモンジロー「たっぷり汗をかき夏を元気に」
- 32) 横関博雄: 朝日新聞 2011 年 8 月 6 日: 元気の秘訣: 汗をいとわず洗いすぎない「夏の汗と肌のトラブル対策」
- 33) 横関博雄: 日刊ゲンダイ 2012.8.16 多汗症「安易に手術に飛びついては行けない」
- 34) 横関博雄協力: ニュートン.意外と知らない「汗」のこと 2012.8.102-107

H. 知的所有権の出願・登録状況

- 1. 特許習得  
なし
- 2. 実用新案登録  
なし

特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究（色素異常班）

研究代表者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 本邦における色素異常症、特に遺伝性の疾患の取扱いには多くの問題がある。一般に疾患頻度が稀なため、経験の少ない皮膚科医が多く、診断、治療、生活指導等が適切になされていない。そのため、確定診断されないままに放置されている症例が少なくないのが現状であり、その結果、放置されている患者や有効な治療や指導が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。そこでまずは疫学調査を行い、実態を把握することが必要である。我々は、全国の631施設の皮膚科と眼科を対象に行ない、計396通の回答があり現在集計中である。診断については遺伝子診断が必要なことが多いため、遺伝子診断可能な施設を明らかにした。遺伝子診断法についてもアルビノ・チップなどの新しい方法を開発中である。さらにこれまで多くの疾患において有効な治療が確立されておらず、漫然と効果の無い治療法が用いられてきた現状を踏まえ、新規治療法の開発ならびに適切な生活指導ガイドラインの策定を行った。その結果、結節性硬化症に対してM-TOR阻害薬外用が有効であること、および遺伝性対側性色素異常症に外科療法（1mmパンチ・グラフト）が有効であることが確認できた。

研究分担者：

片山 一朗

大阪大学医学部皮膚科 教授

錦織千佳子

神戸大学医学部皮膚科 教授

山下 英俊

山形大学医学部眼科 教授

深井 和吉

大阪市大学医学部皮膚科 准教授

川上 民裕

聖マリ医大医学部皮膚科 准教授

金田 眞理

大阪大学医学部皮膚科 准教授

大磯 直毅

近畿大学医学部皮膚科 准教授

川口 雅一

山形大学医学部皮膚科 講師

種村 篤

大阪大学医学部皮膚科 講師

河野 通浩

名古屋大学医学部皮膚科 講師

への支障など精神的苦痛を受けQOLを著しく低下させる疾患群である。

そこで、今回は特に先天性の疾患に重点を置いて、全国的な疫学調査を行う。そして、得られた知見やエビデンスに基づいた実践的な治療と生活指導指針の作成を目的とした。一方で、先天性疾患においてはこれまでほとんどの疾患において治療法は確立されていない。そこで、疾患モデルマウスや培養細胞を用いた病態解明と治療実験を行い、新規治療法の開発、臨床応用を目指す。

具体的には下記の様に研究を進める。

- 1) 全国的な遺伝性色素異常症の発症率、予後、治療・生活指導実態を把握し、実践的な治療と生活指導ガイドラインを作成し公表する。
- 2) 遺伝性色素異常症家系における病因遺伝子変異の網羅的解析を確立する。日本国内で遺伝性色素異常症の遺伝子診断を行っている施設の一覧表を作り、公表する。
- 3) 新規治療法を開発し、最終的には臨床応用を目指す。今回の研究期間においては、既に他の疾患に対する治療法として臨床的に用いられている薬剤・手技のうち、効果が期待でき、なおかつ安全性に問題がないと思われるものについては、早期に臨床応用する。一方で、全くの新規治療については、まずは基礎的な実験を繰り返し、効果と安全性を評価する。

A. 研究目的

色素異常症にはメラニン合成が欠損、あるいは減少する脱色素異常症とメラニン沈着が亢進する色素沈着症がある。それぞれ、先天性および後天性の疾患が含まれ、また、原因や症状は多彩である。しかし、いずれの場合もそれ自体が致死的症状ではないが、仕事や勉強効率の低下、対人関係

## B. 研究方法・結果

### 1) 全国的な遺伝性色素異常症の疫学調査：全国

の皮膚科と眼科を対象に疫学調査を今年度実施した。鈴木、片山、錦織、山下、金田、深井、川上、大磯、川口が討議して調査書を作製した。調査書作成には眼科医(山下)も参加して企画設計した。全国の631施設(多くが特定機能病院)の皮膚科と眼科を対象に行ない、計397通の回答を得て現在集計中である。集計後にその現状を踏まえ、5つの疾患(眼皮膚白皮症、まだら症、ワールデンブルグ症候群、遺伝性対側性色素異常症、結節性硬化症)について眼科と連携をとりつつ、実践的な治療と生活指導ガイドラインを作成するために既に執筆を開始している。

### 2) 遺伝子診断：

①現在のところ、下記疾患は国内の下記施設で遺伝子診断依頼可能である。

眼皮膚白皮症：山形大学医学部皮膚科

まだら症：近畿大学医学部皮膚科

ワールデンブルグ症候群：山形大学医学部皮膚科

遺伝性対側性色素異常症：山形大学医学部皮膚科

名古屋大学医学部皮膚科

結節性硬化症：大阪大学医学部皮膚科

②さらに網羅的遺伝子診断をめざして、原因遺伝子変異を網羅的に調べられる“アルビノ・チップ”の開発をスペインのL.Montoliu教授(CNB-CSIC)らと共同研究中であり、順調に推移しており、本年の日本色素細胞学会で成果を発表した。

### 3) 新規治療法の開発：鈴木、深井、金田、川上、大磯、川口が担当した。

①チロシナーゼ欠損したマウスに日本人に多いヒト型のチロシナーゼ変異(R77QとR278X)をそれぞれ導入したトランスジェニックマウス(Tg)作成を念頭において、まずは細胞レベルでモデル細胞を作製した。

②遺伝性対側性色素異常症に対する新規治療法として、遺伝子診断にて診断が確定している患者で、白斑部に1mmパンチ・グラフトを試行してその効果を検討した。その結果、植皮片は生着し

メラニン合成をおこなうことが確認された。今後、症例数を増やして検討する。

③結節性硬化症の脱色素斑に対し、治療としてM-TOR阻害薬外用が有効であることを確認し、その詳細を検討中である。今後、その機序を明らかにする。

4) ガイドライン作成：日本語の尋常性白斑診療ガイドラインを発表した(鈴木民夫、他：尋常性白斑診療ガイドライン、日皮会誌2012, 122, 1725-1740)。そして、それに引き続き英語版の尋常性白斑診療ガイドラインを作成・投稿した(Oiso et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol*, in press)。また、国際色素細胞学会が中心となって行なわれた国際的な尋常性白斑に関する取り決め会議にも参加し、その取りまとめにも参加し(Ezzedine et al: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 25:E1-13, 2011)、その後のバージョンアップのためのインターネット討論に参加している。

### 5) 色素異常症病態解明

①尋常性白斑局所での炎症細胞(種村、金田、片山)尋常性白斑における色素細胞の消失機序として、ランゲルハンス細胞の形態的・機能的変化に注目し、今回白斑局所におけるランゲルハンス細胞を含む様々な浸潤免疫担当細胞を、免疫組織化学染色および電子顕微鏡を用いて観察した。20名の尋常性白斑病変皮膚を用い、各種免疫染色を行い、白斑部でCD8陽性細胞が一部表皮内に浸潤すると同時に、CD4+IL-17A+のTh17細胞の浸潤もみられた。ランゲルハンス細胞の活性化・分布の変化が重要な役割を果たしている可能性を示唆した。

### ②ADARI 遺伝子 5'UTR 上の 1塩基置換の機能解析(河野)

遺伝性対側性色素異常症(DSH)のADARI遺伝子変異検索を行い、変異が同定できない症例のうち、ADARI遺伝子の5'UTR領域に1塩基置換を認められた症例について、ルシフェラーゼアッセイを用いて発現活性を調べたところ、wild型に比べ優位に