

201324077A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成 26 年(2014 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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成26年(2014)年 3月

【目 次】

I. 平成25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)	15
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. 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に関する研究	33
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. 椎間板ヘルニアによる顔面半側多汗	37
岩瀬 敏 (愛知医科大学医学部生理学)	
3. 掌蹠多汗症の患者多数例における発汗変化量と脳血流変化量の相関解析	48
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)	
藤本智子 (多摩南部地域病院皮膚科)	
4. 皮膚・汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析	54
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)	
5. 遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析	60
中野 創 (弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座)	
6. 光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いた掌蹠多汗症における角層内汗管の二次元的解析と発汗量との関連性の検討	63
藤本智子 (多摩南部地域病院皮膚科)	
7.	67
新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
8. 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	76
室田浩之 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科)	

9. ビデオ・マイクロスコープを用いた発汗測定法の開発	80
朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学)	
10. Fabry病における無汗と疼痛の機序に関する研究	85
中里良彦 (埼玉医科大学神経内科)	
11. AIGAと非AIGAの汗腺におけるアセチルコリンレセプター(M3)発現の比較検討	88
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)	
(色素異常班)	
1. 進行性尋常性白斑に対するステロイドミニパルス療法の治療効果	90
種村 篤 (大阪大学医学部皮膚科)	
2. 網状肢端色素沈着症の原因遺伝子同定と病態解析	92
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	94
川口雅一 (山形大学医学部皮膚科)	
4. 尋常性白斑における色素再生機構の解明	96
大磯直毅 (近畿大学医学部皮膚科)	
5. ヒト色素細胞を使用したメラニン色素産生関連因子の検討と ヒトiPS細胞やエキシマライト照射ミニグラフト術を駆使した白斑・色素異常症に対する治療戦略	99
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	102
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	105
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	113
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	118
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)	

10. フラクショナルレーザー照射を併用した光線治療の有効性の検討	-----	122
佐野栄紀 (高知大学医学部皮膚科)		
11. 掌蹠の汗腺における色素芽細胞の同定	-----	124
西村栄美 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)		
12. 白皮症における眼科的評価	-----	127
佐藤美保 (浜松医科大学眼科)		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	129
V. 班会議プログラム	-----	215

I. 平成25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 (発汗異常班) 班長	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	信州大学医学部付属病院臨床検査部	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
	佐野 栄紀	高知大学医学部皮膚科	教授
	西村 栄美	東京医科歯科大学難治疾患研究所	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
	佐藤 美保	浜松医科大学眼科	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	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
	四宮 滋子	しのみやクリニック	医師
	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
	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
	加藤 恒平	東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野	医員
	西澤 綾	東京医科歯科大学大学院皮膚科学分野	講師
	近江 雅人	大阪大学医学部大学院医学系研究科保健学専攻	教授
	松井 佐紀	大阪大学医学系研究科皮膚科	大学院生
	小野 慧美	大阪大学医学系研究科皮膚科	大学院生
	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
	関 敦仁	国立成育医療研究センター整形外科	医長
	松田 麻衣子	国立成育医療研究センター皮膚科	非常勤研究員
	中林 一彦	国立成育医療研究センター周産期病態部	室長
	石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学	教授
	梶島 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	特任教授
	桑原 理充	奈良県立医科大学形成外科センター	准教授
	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
	宮崎 裕大	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	4年生
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	教授
	二宮 充喜子	埼玉医科大学神経内科	講師
	種瀬 啓士	慶應義塾大学医学部皮膚科	助教
天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科	教授	
塩濱 愛子	慶應義塾大学医学部皮膚科	特任助手	
佐々木 貴史	慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター	特任講師	
工藤 純	慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室	教授	

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 原発性局所多汗症に関しては、今年度**頭部・顔面多汗症**を含む診療ガイドラインを改正した。また、手掌多汗症に対する**塩化アルミニウム外用療法**の臨床治験を開始した。一方、特発性後天性全身性無汗症は診療ガイドラインもすでに策定され、無汗症の機序に関しては発症原因の候補分子である**ムスカリニックアセチルコリンレセプターtype 3 (M3)**の発現が、AIGA例で相対的に低下しているものが多いことが明らかになった。原発性掌蹠多汗症患者では**前頭葉の血流増加**が症例数を増加しても確認された。さらに、優性遺伝性の9家系と劣性遺伝子性の2家系について次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、原因遺伝子の同定を行っている最中である。**肥厚性皮膚骨膜炎**は患者の3割以上に多汗症が合併することが知られている。今年度の活動の骨子は、1) 第3回目全国調査(1次)、2) 遺伝子診断、生化学検査実施、3) 診断基準策定である。病態解析ではヒト汗腺において**AQP3**は汗管の外側細胞の細胞膜と分泌部の暗調細胞のbasolateral膜に分布する。マウス汗腺においてAQP3は細胞内に分布している可能性がある。光コヒーレンストモグラフィー(OCT)を用いた病態解析を施行した。換気カプセル法での発汗量とOCT検査結果における開口した汗管の割合、開口時間、汗管のらせん構造の横幅で高い相関関係があった。また、ビデオ・スコープを用いて汗腺活動を記録し、画像解析ソフトを用いて経時的に個々の汗腺の活動を評価する方法を開発した。さらに、後天性特発性全身性無汗症(AIGA)のさらに、アセチルコリン性発汗を抑制する因子を探索することで新しい多汗症治療戦略が確立できるのではないかと考え、化学伝達物質が発汗に与える影響について検討を行った。

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
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分野教授
中野 創	弘前大学皮膚科准教授
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
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皮膚科医長
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

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。今回、**頭部・顔面多汗症のガイドライン**を加え改正するために本年度ガイドライン委員会を開催する。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

て検証する。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さらに症例数を増やして明らかにする。アクアポリン3、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する。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も解析する。

B. 研究方法

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

頭部・顔面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頭部・顔面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、第二選択肢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相臨床治験を始めた。

3) 肥厚性皮膚骨膜症の新しい臨床分類の確立

原因遺伝子SLCO2A1を含め2つの原因遺伝子の発見により、病因に関してプロスタグランジン(PG)過剰症であることが知られてい

る。しかし、いまだ完全型、不全型と遺伝子型との関係、多様な合併症との関係 (Genotype-Phenotype correlation) は明らかではない。本年度は引き続き、1) 臨床症状 (合併症)、2) 遺伝子型の収集のため、紹介患者に対し、臨床調査票の記入、全国 (1次) 調査を実施した。

4) 発汗異常症の病態解析

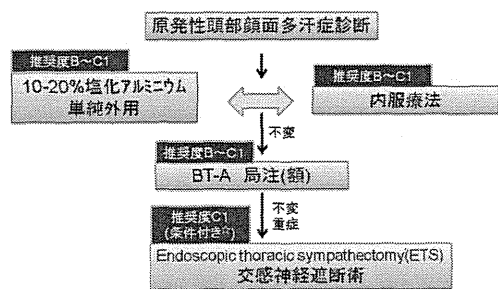
①椎間板ヘルニアによる顔面半側多汗の解析
顔面多汗を訴えた5例に、Minor法による全身発汗分布の確認のため温熱性発汗試験 (室温40°C、相対湿度50%)を行い、全身サーモグラフィにより全身皮膚温分布と、レーザードップラにより局所皮膚血流量を同時測定した。また病巣をMRI画像で確認した。

②光コヒーレントトモグラフィによる汗のイメージング (横関、藤本)

光コヒーレントトモグラフィ (OCT) での研究がすすめられている。OCTは光干渉を利用した、高分解能をもつ非侵襲的な断層イメージングであり、角層内汗管の発汗動態、体積などを測定。

③病因遺伝子決定

遺伝性が明らかでない15家系のうち、11家系を選択し、発症者18人と健常者2人の末梢血白血球由来ゲノムDNAを用いてエクソーム解析を行う。遺伝性発汗異常症である無/低汗性外胚葉形成異常症 (A/HED)、Dyskeratosis congenita (DC)、Papillon-Lefevre症候群 (PLS) および多汗を伴った爪甲硬厚症 (PC) の家系列については、それぞれ発症者、場合により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。



※ この他に、外用療法として特許プロダクト、レーザー療法(推奨度C1)、経口薬(推奨度B1)を用いた(推奨度C1~C2) 交感神経遮断術は有効。保存的治療法に抵抗性で患者本人の強い希望があること(推奨度C1~C2) また、切除部位は丁寧な縫合が必要であり、重篤な合併症としての片麻痺発症は避けるため、インフォームドコンセントを十分行う条件下に行うべきである。

図5 原発性頭部顔面多汗症における診療アルゴリズム

④ SPECTによる病態解析

脳血流シンチ(SPECT)による解析は今回12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10との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。

⑤ 汗腺におけるアクアポリン3の発現動態と役割

佐々木成教授のグループと共同研究で汗腺におけるAQP3の局在について、ヒトとマウス検体を用い免疫染色で検討した。

⑥ ビデオ・マイクロスコープによる発汗の解析

ビデオ・マイクロスコープにより撮影した動画を画像解析ソフトで解析し、経時的な汗腺活動を半定量的に評価できる方法を開発中。

⑦ ヒスタミンによるアセチルコリン性発汗の抑制機序の解析

化学伝達物質や神経ペプチドがアセチルコリン誘発性発汗に与える影響を検討するために、マウスを用いたミノール法変法と角質水分量による汗の定量化、光コヒーレントトモグラフィーによる汗のイメージング、二光子顕微鏡を用いた汗腺の生体内動態観察を用いてヒスタミンの発汗に対する影響を検討。

⑧ AIGA と非 AIGA の汗腺におけるアセチルコリンレセプター(M3)発現の比較検討

13例のAIGAの皮膚生検材料と7例の非AIGA(色素性母斑など)の皮膚生検材料に対して、M3特異的な抗体(sigma)を使用して、M3の免疫染色を行った。

C. 研究結果

1) 2) 診療ガイドライン作成と保健医療体系の構築

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回開催後、ガイドラインの改正を行った。その結果、頭部。顔面多汗症治療アルゴリズムを作成した。

3) 肥厚性皮膚骨膜炎の新しい臨床分類の確立

① 紹介患者および遺伝子診断、生化学検査

7名についてHPGD、SLCO2A1遺伝子診断を行った。5例から既知の変異が見いだされた。明らかなSLCO2A1、HPGD遺伝子変異が見いだされない症例が2例あった。血清、尿中PGE2値は変異が見られない2例をふくみ、全例で上昇していた。

② 全国(1次)調査

本年度は、小児科専門医研修指定病院519施設にアンケートを送付することになった。2014年1月7日発送であったため、報告書には結果が間にあわなかった。

③ 診断基準

従来、Touraineの3主徴を基に診断を行っているが、厳密には除外診断をする必要がある。今回は具体的な病名を列挙することにより、診断基準を確立した。除外診断は骨系統疾患および2次性肥大型骨関節症(の基礎疾患)である。

4) 発汗異常症の病態解析

① 椎間板ヘルニアによる顔面半側多汗

顔面半側多汗の原因は頸椎椎間板ヘルニア以外に異常をみとめなかった。5例中2例では、顔面を含むほぼ全身の一側性多汗を呈し、椎間板ヘルニアの突出部位は正中であった(正中型)。

②光コヒーレントトモグラフィーによる汗のイメージング(横関、藤本)

換気カプセル法での発汗量と OCT 検査結果における開口した汗管の割合、開口時間、汗管のらせん構造の横幅で高い相関関係があった。

③遺伝性発汗異常症の遺伝子変異解析

本研究におけるエクソーム解析による原因遺伝子同定が進行中であるが、多因子遺伝の可能性なども考慮して分析を行う必要がある。A/HED の6家系のうち、EDA 遺伝子に変異が同定された4家系では、発症者がいずれも男性であり、X連鎖性遺伝であることが確認され、遺伝子診断が遺伝カウンセリングに役立った。WNT10A 遺伝子変異が同定されたA/HED は本邦最初の症例であると思われる。

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

多汗症患者において、手掌の発汗変化量と脳血流変化量間の単回帰分析を行ったところ、相関性は認められなかった。しかし、多汗症患者では12例中9例でストレス負荷時の前頭葉の脳血流が増加するのに対し、健常者では全例で血流が低下していた。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。

⑤汗腺におけるアクアポリン蛋白発現と制御解析

AQP3は分泌部においても汗管においても、あ

る種の細胞の細胞膜に発現が見られた。

Na⁺/K⁺ATPaseについても同様の傾向で、特に分泌部に比して汗管により強い染色がみられた。

⑥マイクロスコープを用いた発汗測定法の開発(朝比奈)

掌側を上にして被検者の指先をビデオ・マイクロスコープの観察台の上に置き、内臓のライトで観察部分を照明することで汗孔を明瞭に観察できた。さらに、深呼吸負荷時に汗孔から分泌される汗を観察することができた。

⑦ヒスタミンによるアセチルコリン性発汗の抑制機序の解析

アセチルコリンによる GSK3beta のリン酸化がヒスタミンによって阻害されることが判明した。つまり、ヒスタミンは汗腺腺房細胞でのグリコーゲン合成系に影響を与える結果、腺房細胞からの汗分泌を抑制している。このヒスタミンによる阻害作用は H1 受容体を介していることが判明した。

⑧AIGA と非 AIGA の汗腺におけるアセチルコリンレセプター(M3)発現の比較検討

非 AIGA では表の様に 2+が主体を占め、3+と 1+が各1人であるのに対して、AIGA 例では陰性あるいは 1+に留まっていた。

E. 結論

今年度で原発性局所多汗症診療ガイドラインの改正ができ頭部・顔面多汗症の治療アルゴリズムも加えられたことは意義がある。また、塩化アルミニウム外用療法の臨床治験が始まったことは第一選択枝である外用療法が保険診療内で可能になる点において意味のあることである。また、新しい発汗機能検査法として、光コヒーレントトモグラフィー(OCT)が応用できる可能性が示唆された点は臨床的

に有意義な結果である。さらに、ビデオ・スコープを用いて汗腺活動を記録し、画像解析ソフトを用いて経時的に個々の汗腺の活動を評価する方法を開発された。この非侵襲的な方法は、汗腺活動の神経調節機序を解明するのに役立つ可能性がある。多汗症の病態解析ではストレス負荷時に健常者では前頭葉の血流低下を認めるのに対し、多汗症患者では増加することより、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。暗調細胞はPAS陽性の糖蛋白で構成される顆粒を豊富に含み、汗に含まれる微量な物質、すなわち免疫物質、サイトカイン、上皮増殖因子(EGF)等を産生する細胞であると予想される。AQP3がこれらの物質の産生機構に関わる可能性が推察された。後天性特発性全身性無汗症(AIGA)の発症原因の候補分子であるムスカリニックアセチルコリンレセプターtype 3(M3)の発現は、AIGA例で相対的に低下しているものが多く、AIGAの病因の可能性を示唆している。ヒスタミンがアセチルコリン作動性発汗を抑制する機序が解明されたことは、特発性全身性無汗症の病態へのヒスタミンの関与を検討するとともに、H1受容体拮抗治療の有用性を検証していく予定である。

【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. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 27(2). e231-4.2013.
2. Satoh T, Ikeda H, Yokozeeki H. Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol*. 10;93(1).2013.
3. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol*. 70(1):26-33.2013.
4. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol*. 40(11) 886-890.2013.
5. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeeki 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

玉田康彦・渡邊大輔

1. Ohshima Y, Yanagishita T, Ito K, Tamada Y, Nishimura N, Inukai Y, Iwase S, Sugeno Y, Watanabe

- D. Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):430-432.
2. ○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.
- 室田浩之
1. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 β -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol*. 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
 2. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Sep 25.
 3. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
 4. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 2013 Aug 8. doi:10.2340/00015555-1678.
 5. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK3 β Activation. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.
 6. Murota H, El-Latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine Hydrochloride Decreases Tissue Interleukin-31 Levels in an Atopic Dermatitis Mouse Model. *Acta Derm Venereol*. 2013 Jul 1. doi: 10.2340/00015555-1648.
 7. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
 8. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.
 9. Tanaka R, Fukushima S, Sasaki K, Tanaka Y, Murota H, Matsumoto T,

- Araki T, Yasui T. In vivo visualization of dermal collagen fiber in skin burn by collagen-sensitive second-harmonic-generation microscopy. *J Biomed Opt.* 2013 Jun;18(6):61231.
10. Yasui T, Yonetsu M, Tanaka R, Tanaka Y, Fukushima S, Yamashita T, Ogura Y, Hirao T, Murota H, Araki T. In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *J Biomed Opt.* 2013 Mar;18(3):031108.
 11. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol.* 2013 Feb;22(2):98-101. doi: 10.1111/exd.
 12. Murota H, Katayama I. Reply: To PMID 22770266. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):928-9.
- 佐々木 成
1. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70(1):26-33.
 2. Actin directly interacts with different membrane channel proteins and influences channel activities: AQP2 as a model. Sasaki S, Yui N, Noda Y. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jun 14.
 3. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus in Japanese patients: analysis of 78 families and report of 22 new mutations in AVPR2 and AQP2. Sasaki S, Chiga M, Kikuchi E, Rai T, Uchida S. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Jun;17(3):338-44.
 4. Development of enzyme-linked immunosorbent assays for urinary thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter measurement. Isobe K, Mori T, Asano T, Kawaguchi H, Nonoyama S, Kumagai N, Kamada F, Morimoto T, Hayashi M, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Nov;305(9):F1374-81.
 5. Treatment with 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin ameliorated symptoms of Bartter syndrome type IV caused by mutated Bsnd in mice. Nomura N, Kamiya K, Ikeda K, Yui N, Chiga M, Sohara E, Rai T, Sakaki S, Uchida S. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Nov 22
 6. Effects of three kinds of erythropoiesis-stimulating agents on renal anemia in Japanese non-dialysis chronic kidney disease patients. Kuwahara M, Hasumi S, Mandai S, Tanaka T, Shikuma S, Akita W, Mori Y,

- Sasaki S. Clin Exp Nephrol. 2013 Dec 7.
7. Regulation of with-no-lysine kinase signaling by Kelch-like proteins. Uchida S, Sohara E, Rai T, Sasaki S. Biol Cell. 2013 Dec 8.
- 水澤英洋
1. Koji Fujita, Masafumi Harada, Makoto Sasaki, Tatsuhiko Yuasa, Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Yusei Shiga, Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Susumu Shirabe, Ken Nagata, Tetsuya Maeda, Shigeo Murayama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. 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. , 2012, 2:e000649
 2. Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Makoto Tomita, Hidehiro Mizusawa. Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer’s disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 35. 165-176, 2013
 3. Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Katsuya Satoh, Yusei Shiga, Kenji Sakai, Ichiro Nozaki, Tsuyoshi Hamaguchi, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Susumu Shirabe, Shigeo Murayama, Masahito Yamada, Jun Tateishi, Hidehiro Mizusawa. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. PLoS One 8(3): e60003, 2013.
 4. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N. Early Detection of Abnormal Prion Protein in Genetic Human Prion Diseases Now Possible Using Real-Time QUIC Assay. PLoS One 8(1). e54915, 2013
 5. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Atsuko Sadakane, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press, 2013.
 6. Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Nobuhito Saito, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. BMJ Open 2013;

3: e003400

中野 創

1. Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, Madadi F, Yeganeh M, Sawamura D, Nakano H, Rezaei N. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantar keratoderma. *Pediatr Dermatol*, 2013, Nov; 30(6):754-6.
2. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T, Hashimoto T. Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2013, in press.
3. Ohashi M, Moriya C, Tanahashi K, Nakano H, Sawamura D, Seishima M. A New EDA Gene Mutation in a Family of X-linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *J Dermatol Sci*, in press.

岩瀬 敏

1. 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]
2. 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]

3. 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, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S. Investigation of anti-muscarinic receptor autoantibody in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Intern. Med*. 2013; 52(24):2733-7.
2. Asahina M, Low DA, Mathias CJ, Fujinuma Y, Katagiri A, Yamanaka Y, Shimada J, Poudel A, Kuwabara S. Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19:560-562.

新関寛徳

1. Otsaki 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. Investigation of antimuscarinic receptor autoantibodies in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. Asahina M, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S. *Intern Med*. 2013; 52(24):2733-7.

2. 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.

藤本智子

1. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeiki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol*. 40(11) 886-890.2013.
2. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeiki 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.

1、論文発表 (邦文)

1. 玉田康彦. 原発性局所多汗症診療ガイドラインについて. *日本皮膚科学会雑誌*. 8月号 レター 2013
2. 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 柳下武士, 玉田康彦, 渡辺大輔. 掌蹠多汗症の治療. *Aesthetic Dermatology* 2013 ; 23 (1) : 18-23.
3. 大嶋雄一郎, 玉田康彦, 横関博雄, 前田俊夫, 遠藤輝, 千田朋子, 長岐為一郎. 原発性腋窩多汗症患者に対するA型ボツリヌス毒素製剤の治療評価. *西日本皮膚科*.2013;75(4):357-364.
4. 室田浩之他. 【アトピー性皮膚炎治療の新たな展開】 汗とアトピー性皮膚炎(解説/特集). 臨床免疫・アレルギー科

(1881-1930)59巻2号
Page187-190(2013.02)

5. 木嶋晶子, 室田浩之, 片山一郎 【総合アレルギー診療を目指して】 《アレルギー疾患の病因・病態における最近の話題》 思春期アレルギー疾患の悪化因子とその対策. Modern Physician(0913-7963)33巻2号 Page189-192(2013.02)

2、学会発表

海外報告

1. Impaired KLHL3-Mediated Ubiquitination of WNK4 Activates OSR1 and SPAK Kinases-NaCl Cotransporter (NCC) Signaling and Causes Hypertension Mai Wakabayashi, Takayasu Mori, Kiyoshi Isobe, Eisei Sohara, Koichiro Susa, Yuya Araki, Motoko Chiga, Eriko Kikuchi, Naohiro Nomura, Yutaro Mori, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Oral)
2. Analyses of KLHL3 Mutants That Cause Pseudohypoaldosteronism TypeII Yutaro Mori, Mai Wakabayashi, Takayasu Mori, Yuya Araki, Eisei Sohara, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Oral)
3. KLHL2 Interacts with and Ubiquitinates WNK Kinases Daiei Takahashi, Takayasu Mori, Mai Wakabayashi, Yutaro Mori, Koichiro Susa, Moko Zeniya, Tatemitsu Rai, Eisei Sohara, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11,

- Oral)
4. WNK3 Regulates Blood Pressure through the Regulation of Vascular OSR1/SPAK-NKCC1 Phosphorylation Cascade Moko Zeniya, Eisei Sohara, Katsuyuki Oi, Motoko Chiga, Koichiro Susa, Takayasu Mori, Daiei Takahashi, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Oral)
 5. Association between Mortality Risk and Severity of Acute Kidney Injury among Critical-Care Patients from Remote Islands: A Single Center Prospective Cohort Study Junichi Ishigami, Masato Tajima, Ayako Motomura, Tatemitsu Rai, Shinichi Uchida, Sei Sasaki. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 6. Ser-261 Phosphorylation Is an Endocytotic Signal of Aquaporin-2 Water Channel Naofumi Yui, Shinichi Uchida, Sei Sasaki. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 7. Aberrant Glycosylation and Localization of Polycystin-1 Cause Polycystic Kidney in AQP11-Knockout Mice Yuichi Inoue, Eisei Sohara, Katsuki Kobayashi, Tatemitsu Rai, Kenichi Ishibashi, Shigeo Horie, Xuefeng Su, Jing Zhou, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 8. Cardiovascular Events and Mortality in a Prospective Cohort of CKD Patients in Japan: Effects of Underlying Kidney Diseases Hiroyuki Tanaka, Soichiro Iimori, Shotaro Naito, Tomokazu Okado, Tatemitsu Rai, Shinichi Uchida, Sei Sasaki. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 9. Clinical Significance of Urinary Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter (NCC) Measurement by Newly Developed Enzyme-Linked Immunosorbent Assays Kiyoshi Isobe, Takayasu Mori, Eisei Sohara, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 10. Acidic Motif in WNKs Are Crucial Components for the Binding with KLHL3 Akihito Ohta, Shinichi Uchida, Sei Sasaki, Dario Alessi. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 11. Low Salt Intake Decreased Transcription and Protein Level of KLHL3 in Mouse Kidney Koichiro Susa, Eisei Sohara, Moko Zeniya, Tatemitsu Rai, Sei Sasaki, Shinichi Uchida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 12. Lower Serum Sodium Level Predicts Higher Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in Maintenance Hemodialysis Patients Shintaro Mandai, Michio Kuwahara, Sei Sasaki. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
 13. Very-Low-Density Lipoprotein Affects Atherosclerosis of Peripheral Artery in Peritoneal Dialysis Patients Eiichiro