

## 肥厚性皮膚骨膜炎

MIM#259100

<同義語、関連疾患>

Pachydermoperiostosis (PDP)

Touraine-Solente-Gole syndrome

Primary hypertrophic osteoarthropathy

<患者数>

不明。本邦における報告例は 2010 年までにおよそ 200 例程度。本邦の全国調査では推定患者数 42.9 (約 300 万人に 1 例) である。

<疾患概念>

肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis, PDP)は、太鼓ばち状指(ばち指)(図 1A)、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚(図 1B)、皮膚肥厚性変化(図 1C)(脳回転状頭皮を含む)を 3 主徴とする疾患である。当該調査では一次性を扱うが、肺がんなどの胸腔内疾患による二次性も知られており、二次性肥大性骨関節症 hypertrophic osteoarthropathy と称することが多い。

<原因とその解明状態>

2008 年原因遺伝子が同定されるまでは原因不明の疾患であった。現在まで、2 種類の原因遺伝子が報告されている。

1) NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(HPGD)遺伝子<sup>4)</sup>: 当該遺伝子はプロスタグランジン E2(PGE2)の分解酵素であり、その欠損により患者には過剰の PGE2 が残存し尿中に排泄される。

2) SLCO2A1 遺伝子<sup>5)6)</sup>: 次世代シーケンサーを用いたエクソーム法により発見された。プロスタグランジン(PG)の輸送に関わる膜蛋白であり、HPGD が発現する細胞内に PG を運ぶことができないために、血中 PGE2 が上昇する(正常経路を図 2 に示す)。

これら 2 つの原因遺伝子の発見により本症がプロスタグランジン過剰症であることが確立したといえる。今のところ日本人では SLCO2A1 変異しかみつかっていない。SLCO2A1 変異は完全型、不全型を問わず検出されている。

<主な症状>

当該疾患は Touraine により 3 型により分類され、この分類が現在も用いられている。



図 1A



図 1B

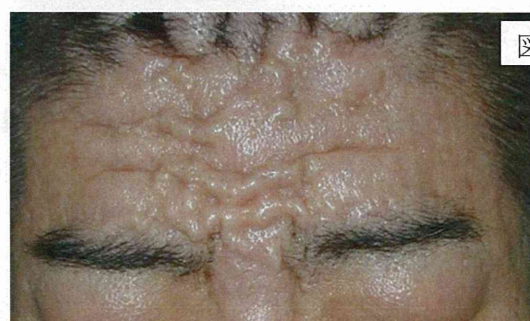


図 1C

健常人

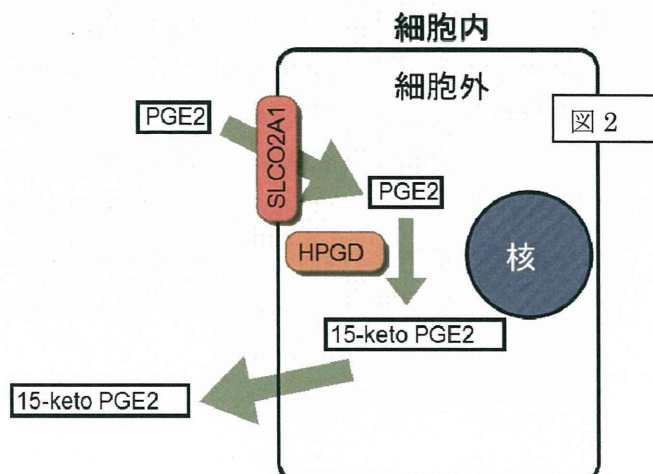


図 2

完全型 complete form:皮膚肥厚、ばち指、骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状を有する

不完全型 incomplete form : 脳回転状頭皮を欠く

初期型 : 骨変化が欠如または軽度で皮膚肥厚のみを有する

#### <主な合併症>

多岐にわたるのが特徴である。以下は平成 23 年度の全国調査 33 例の集計結果である。

脂漏性光沢(69%)、ざ瘡 (65.5%)、多汗症 (34.5%)、関節腫脹 (42.4%)、関節痛 (51.7%)、関節水腫 (24.2%)、発熱 (15.6%)、貧血 (18.2%)、消化管潰瘍 (9.4%)、低カリウム血症 (9.1%) などがある。

#### <主な治療法>

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では1例報告でビスフォスフェートと関節滑膜除去術などが試みられている<sup>7)</sup>。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている<sup>8),9)</sup>。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

#### <長期にわたる疾患の状況>

多くの症例では思春期に発症し、10 数年進行した後に症状が安定する。発症年齢は、ばち指が 16.8 歳に発症し、皮膚肥厚と骨膜肥厚は数年遅れで 19.8、19.2 歳である。すなわち 20 歳直前に 3 主徴そろい、確定診断されている (全国調査より)。

33 例の集計で進行活動性があったのは、ばち指 34.6%、皮膚肥厚 24%、脳回転状頭皮 31.6%、脂漏油性光沢 50%、ざ瘡 53.8%、多汗症 71.4%、関節腫脹 53.8%、関節痛 44.4%、関節水腫 50%、発熱 16.7%である。主な症状は 20 代では進行活動性である。

過去 20 年間の本邦論文のリストは肥厚性皮膚骨膜症ホームページ (<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧ください。

#### 引用文献

- 1)Friedreich N. Virchows Arch [a] 1986: 43: 83-87.
- 2)Touraine A, Solente G, Gole L. Presse Med 1935: 43: 1820-1824.
- 3)Vague J: La pachydermoperisotose. Ann Méd 1950: 51: 152.
- 4)Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al. Nat Genet 2008: 40: 789-93.
- 5)Zhang Z, Xia W, He J, et al. Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):125-32.
- 6)Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. J Dermatol Sci. 2012 Oct;68(1):36-44.
- 7)Jojima H, Kinoshita K, Naito M:Mod Rheumatol 2007;17:330-2.
- 8)芳賀貴裕, 松永純, 相場節也, 他 : 臨床皮膚科 2004 : 58: 44-46.
- 9)新妻克宜, 波床光男, 多田英之, 他 : 日本形成会誌 2004 : 24 : 548-553.

参考資料 4

157-8535

東京都世田谷区大蔵 2-10-1

(独) 国立成育医療研究センター

皮膚科

肥厚性皮膚骨膜炎 研究担当

新関寛徳 行

肥厚性皮膚骨膜炎または  
原発性肥大型骨関節症患者について

調査票への回答が可能な症例

- ・あり (症例数 例)
- ・なし

御施設名	あらかじめ記入
御回答者名	
メールアドレス	
FAX番号	
電話番号	

症例をお持ちのご施設には追って調査票をお送りいたします。ご記入に協力を御願ひ申し上げます。

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

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  
（発汗異常班）

研究分担者 室田浩之 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 講師  
研究協力者 松井佐紀 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 大学院生  
小野慧美 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 大学院生

研究要旨 特発性発汗異常症は発症、誘発機序不明の疾患である。汗分泌の異常が患者の個人的また社会的な QOL を著しく低下させ、さらに我々の検討から労働生産性を著しく障害することで医療経済学的にも大きなインパクトを与えることが明らかになった。日常診療において、掌蹠の発汗は精神的な緊張状態で誘発されることが多い。温熱性および精神性発汗のいずれもコリン作動性の交感神経が優位に作用することとされているが、具体的な制御機構は不明の点が多い。

今回私たちはアトピー性皮膚炎が乏汗になっているメカニズムに着目し、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。さらに定量的軸索反射性発汗試験の結果と臨床パラメーターを比較することで、発汗異常に関わる背景を探る。

#### A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症の病態は未だ明らかではない。発汗を抑制する因子の検索がそのメカニズムの解明に有用な手がかりを寄与すると期待される。汗は皮膚の自然免疫や保湿、体温調節などに貢献するが、アトピー性皮膚炎では発汗異常あるいは汗そのものが症状の増悪因子とされる。“汗で増悪する”様式をより具体的に調査するために私たちが行ったアンケート結果から、「発汗がアトピーの増悪因子」という意見の中には「室温があがると痒い」「汗が出ない」などという意見も含まれていた。つまり、汗を「増悪因子」と考える背景は多様である事が伺える。上述したように発汗は皮膚の恒常性維持に必要な生理現象であり、その機能がアトピー性皮膚炎でなんらかの形で損なわれている可能性も考えられる。私たちはアトピー性皮膚炎での発汗異常のメカニ

ズムが解明されれば、発汗異常に対する治療介入も明らかにできると期待し、本研究を行った。

#### B. 研究目的

これまでに私達はアトピー性皮膚炎で乏汗が生じている事をアセチルコリンによる定量的軸索反射発汗試験を用いて証明してきた(図1)。このことはアレルギー炎症に関わるなんらかの因子が発汗能を抑制している可能性を想像させる。アレルギー炎症の病態形成に関与する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した。

### C. 研究結果

C57BL/6 マウスの足底皮内にアセチルコリンを投与するとミノール法、角層水分量測定で発汗の有意な上昇が確認され、光コヒーレンストモグラフィーによる汗のイメージングでも実際に発汗の生じていることが確認された。アセチルコリンとヒスタミンを同時に皮内に投与すると発汗は抑制される。光コヒーレンストモグラフィーでは汗管内の汗も確認されなくなることからヒスタミンは汗腺腺体を取りまく微小環境に影響し、発汗を抑制するものと考えられた (図2)。そこで汗腺の動態を二光子顕微鏡によって観察した(図3)。アセチルコリン投与後、汗腺は腺房細胞に汗の溜まったと、縮みながら汗を分泌する動態が観察された (図4)。ここにヒスタミンを投与すると、汗腺腺房細胞は膨らむが、膨らんだままで汗が腺房細胞から分泌されないという現象が確認された。汗腺腺房細胞でヒスタミンとアセチルコリンのシグナル伝達経路間のクロストークが生じている可能性を考え、アセチルコリンおよびヒスタミン投与前後における皮膚の蛋白抽出サンプルを用いたキナーゼアレイを行った。その結果、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 (図5)。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。

### D. 考察

これまでに私たちは軸索反射性発汗試験の結果からアトピー性皮膚炎では乏汗に陥っていることを報告してきた (図1)。しかしアトピー性皮膚炎で発汗機能が低下しているのかに疑問が残る。これまでアトピー性皮膚炎で見られる発汗異常はステロイド外用剤をはじめとする適切な治療によって改善するとの報告があり、アレルギー炎症が発汗機能低下の引き金になる可能性が推察されている。今回、私たちはヒスタミンが発汗を抑制する作用をその分子メカニズムの検討を含め網羅的に解析を行った。

ヒスタミンは H1 受容体を介して汗腺細胞に直接作用することで発汗を抑制していると考えられた。

### E. 結論

この結果より、今後、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。

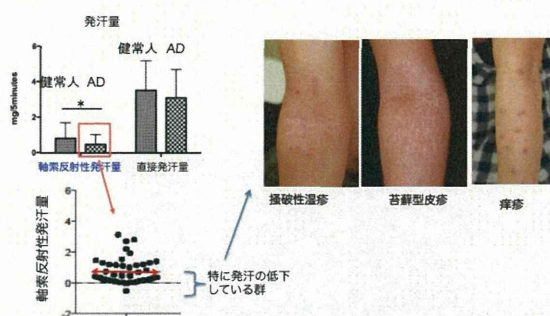


図1: アトピー性皮膚炎では軸索反射性発汗量減少している。\*P<0.05, unpaired t-test. AD: atopic dermatitis. 特に発汗していない群では肘窩に皮疹を高率に認めた。

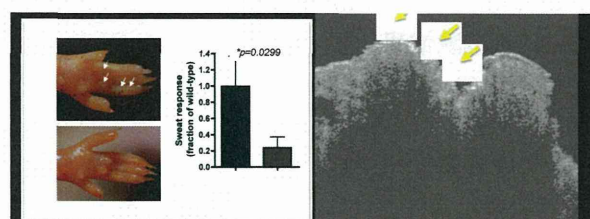


図2: マウスを用いたミノール法による発汗定量 (左)。光コヒーレントトモグラフィーを用いた発汗動態のイメージング。

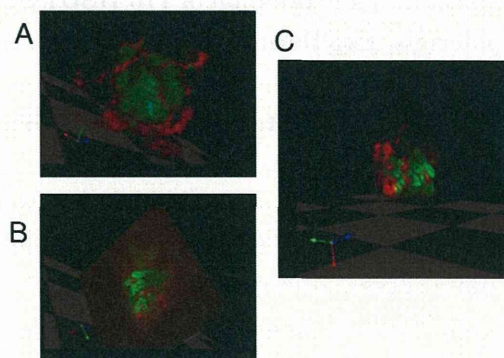


図3: 二光子顕微鏡を用いた汗腺の3次元構造

A, B, C はおのおの異なる方向から観察した結果を示す。赤：血管。緑：汗腺。

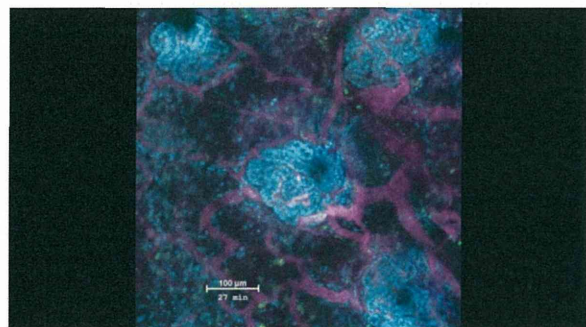


図4：アセチルコリン投与後の汗腺の動態。赤：血管、緑：汗腺。汗腺中の黒い影は pH 変化による蛍光の失活と考えており、汗と想像している。

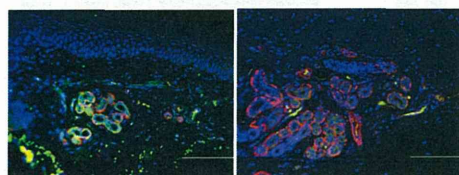


図5：アセチルコリン投与およびアセチルコリン+ヒスタミン投与後の皮膚をリン酸化 GSK3beta で免疫染色した。左はアセチルコリン投与、右がアセチルコリン+ヒスタミン投与。緑：リン酸化 GSK3beta、赤：SMA、青：ヘキスト。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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 $\beta$ -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol*. 2013 Nov 13. doi: 10.1111/exd.12284
- 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.
- Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
- 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.
- 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 $\beta$  Activation. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul 30. doi: 10.1038/jid.2013.323.
- 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.
- 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.
- Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3<sup>+</sup> 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.
- 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.
- 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 $\beta$ -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.
13. 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):31108.

(日本語論文)

1. 室田 浩之:【アトピー性皮膚炎の病態と治療】アトピー性皮膚炎の悪化因子対策. 臨床免疫・アレルギー科 臨床免疫・アレルギー科 (1881-1930)60巻3号Page302-308
2. 木嶋 晶子, 室田 浩之, 熊谷 一代, 瀧原 圭子, 片山 一朗 思春期におけるアレルギー疾患に関する実態調査 : CAMPUS HEALTH(1341-4313)50巻1 Page313-315(2013.03)
3. 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)
4. 木嶋晶子、室田浩之、片山一朗 【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

1. 室田浩之. 発汗を制御する因子の探索:汗腺の動態観察から見えたもの. 日本発汗学会、2013, 9
2. 小野慧美、室田浩之他. アトピー性皮膚炎患者を対象とした発汗に関する実態調査アンケート 第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013, 5
3. 永田 由子, 中野 真由子, 松井 佐起, 木嶋 晶子, 高橋 彩, 室田 浩之, 片山 一朗アトピー性皮膚炎におけるネコアレルギーとイヌアレルギーの影響第25回アレルギー学会春季臨床大会、2013, 5
4. 室田浩之. 薬剤による発汗の制御:無汗症治療の現状と未来 日本皮膚科学会総会 2013, 5
5. 室田浩之 アトピー性皮膚炎の悪化因子対策汗と温度の指導箋 日本皮膚科学会総会 2014. 5
6. 室田浩之 アトピー性皮膚炎 up-to-date アトピー性皮膚炎と汗 発汗は増悪因子か? 日本臨床皮膚科学会 2013 5

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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

ビデオ・マイクروسコープを用いた発汗測定法の開発

研究分担者 朝比奈正人 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 准教授  
研究協力者 宮崎裕大 千葉大学医学部 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

**研究要旨** 発汗の評価法には古典的にはミノール（ヨード・デンプン）法があり、最近ではカプセル換気法が汎用されている。しかし、簡便に個々の汗腺活動を経時的に観察する方法はないと言える。我々は、ビデオ・マイクروسコープを用いて複数の汗孔から分泌される汗を動画記録し、画像解析ソフトを用いてその画像を解析することで、個々の汗腺の経時的な活動を非侵襲的に評価する方法を開発した。これにより個々の汗腺の活動パターンを評価することが可能となった。その解析結果からは、①活動している汗腺と活動していない汗腺があること、②活動汗腺の分布は均一ではないこと、③短時間の間に活動汗腺が入れかわることが示された。ビデオ・マイクروسコープによる汗腺活動の評価は、汗腺活動の生理学的制御機構の解明および臨床における自律神経機能の評価方法として役立つ可能性がある。

**A. 研究目的**

発汗の古典的な評価方法としてはミノール法（ヨード・デンプン法）がある。これは1927年にモスクワの神経内科医、Victor Minorが提唱した方法である。ヨード、ヒマシ油、アルコールを混合した液体を皮膚に塗布し、その上にデンプン粉を散布した後に発汗を惹起し、紫色に変色した発汗部位を評価するものである<sup>1</sup>。ミノール法は定性法であり、無汗部位の分布を評価するのに適しているが、発汗を定量することはできない。発汗の定量法としてはカプセル換気法がある。測定部位の皮膚をカプセルで覆い、カプセル内に空気を送り、蒸発した汗および不感蒸泄を測定器で測定するもので、最近では、カプセル内の湿度を測定することで発汗量を算出する方法が用

いられている。これにより経時的に発汗量を測定することが可能である<sup>2</sup>。しかしながら、この方法では個々の汗腺の活動を評価することはできない。個々の汗腺の活動を評価する方法に、光コヒーレンストモグラフィがある。光コヒーレンストモグラフィは、組織に光を当て、光の干渉の原理を用いて反射光を解析するものであり、10 μm程度の空間分解能で、表皮下1~2mm程度の深さの生体組織の断層イメージを取得できる<sup>3</sup>。既に眼科の網膜診断検査に臨床応用されている。この方法を用いると、汗腺ダクト内の汗（水）を画像化し、経時的な汗腺活動を評価することができる。しかし、この方法で一度に多くの汗腺を評価するのは困難である。一方、ビデオ・マイクروسコープを用いることで、複数の汗孔から



分泌される汗を経時的に観察することができることが報告されている<sup>4</sup>。我々は、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であり、これまでの成果を報告する。

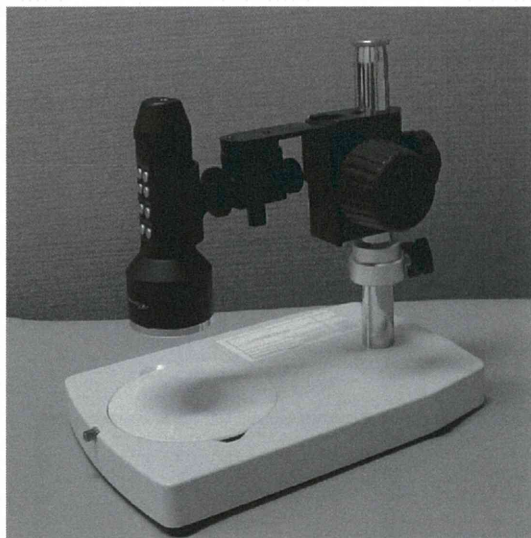


図 1.汗孔からの発汗を記録するためのビデオ・マイクロスコープ。内蔵の LED ライトで視野を照明することができる。

## B. 研究方法

汗孔の撮影にはビデオ・マイクロスコープ (Viewmatic、松電舎) を用いた (図 1)。ビデオ・マイクロスコープを USB ケーブルでパーソナル・コンピュータ (PC) に接続し、附属ソフト EyeCam (松電舎) を用いて PC 画面上で撮像をリアルタイムでモニターし、深呼吸負荷を行った際の指先における発汗反応を 30 枚/秒 (1280×960 ピクセル) で撮影した。撮像データは avi 形式で PC のハードディスクに保存した。さらに、EyeCam を用いて、avi 形式の動画を 1 フレームごとに BMP 形式の静止画像 (1280×960 ピクセル) に変換した。画像の解析には画像解析ソフト Cosmos UI (ライブラリー社) を用いた。

## \*倫理面への配慮

本研究は厚生労働省の定める臨床研究に関する倫理指針に基づいて行った。

## C. 研究結果

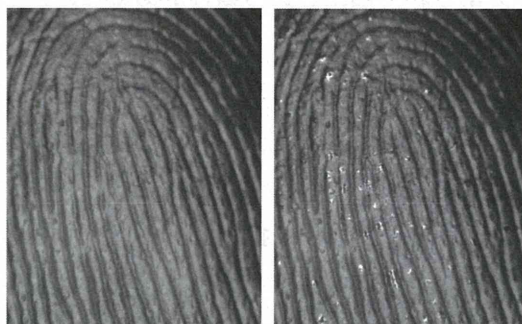


図 2.ビデオ・マイクロスコープで撮影した左第 2 指指先。左は発汗がほとんどみられない安静時、右は深呼吸負荷により発汗がみられた状態。汗が反射して高輝度にみえる。

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 (図 2)。撮影された動画から得られた、経時的な静止画を Cosmos UI で解析した。

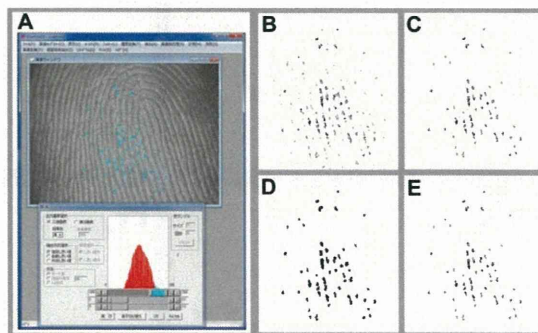


図 3.発汗のみられる汗孔の抽出方法

発汗がみられている汗孔 (活動汗腺) を選択するために、Cosmos UI で取り込んだ静止画像から発汗により輝度が高い部分を特定で

きるようにフィルター閾値を調節して発汗部位を特定し (図 3A)、抽出した (図 3B)。その後、ノイズ・リムーバー機能を用いて画素数 50 以下の抽出部位を除去した (図 3C)。この状態では、ひとつの汗孔からの汗が複数に分割されて抽出される場合があるため、抽出部位をいったん膨張させることで近い位置にある抽出部位を統合した (図 3D)。その後、抽出部位を縮退させて元の大きさに戻す作業を行った (図 3E)。

この方法を用いて、10 フレーム毎 (1/3 秒毎) に活動汗腺の解析を行った。図 4 に深呼吸負荷前のベースライン (A) と負荷後 1/3 秒毎の活動汗腺 (B~G) およびその画像を重

ねたもの (H) を示す。汗腺には活動しているものとそうでないものがあり、活動汗腺の分布は不均一であった。また、活動してる汗腺は常に同じではなく、2 秒強の短時間の観察でも、活動汗腺が入れ替わるのが観察される。

#### D. 考察

今回の検討では、深呼吸負荷時にみられる指先手掌側の汗孔からの発汗、いわゆる“精神性発汗”をビデオ・マイクロスコープで記録し、画像解析ソフトを用いて個々の汗腺の活動を評価できた。

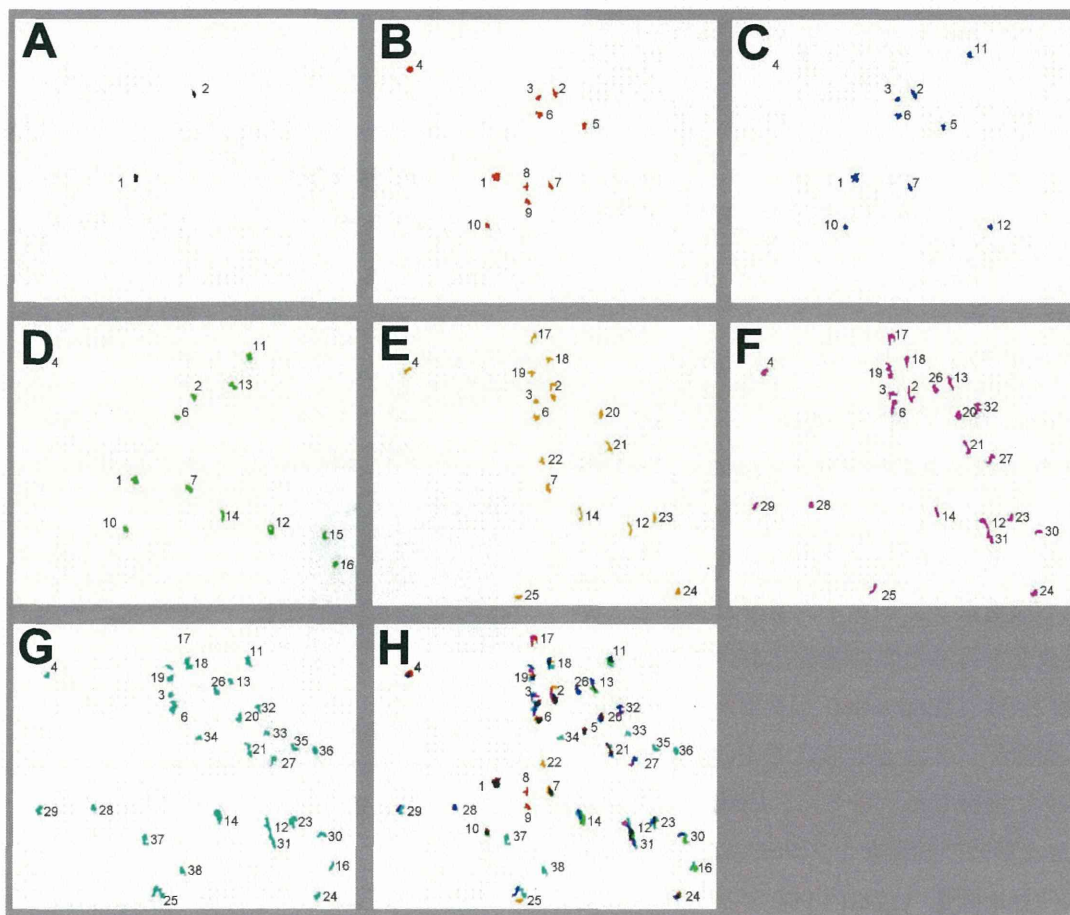


図 4.活動汗腺を示す。深呼吸負荷前 (A)、負荷後 1/3 秒毎 (B~G) および全ての画像を重ねたもの (H)。

発汗量の調節は、活動汗腺の数を調節することで行われることが知られている<sup>5</sup>。しかし、活動汗腺の数をどのように調節しているのかはよくわかっていない。本研究での短時間の汗腺活動の観察では、①活動している汗腺と活動していない汗腺がある、②活動汗腺の分布は均一ではない、③短時間の間に活動する汗腺が入れかわることが確認された。この結果は過去の報告と一致する<sup>4,6</sup>。汗腺活動を制御する生理学的機序を明らかにする上で、ビデオ・スコープによる発汗の観察とその画像解析は有用と思われる。さらに、自律神経機能の評価法として臨床応用できる可能性もある。

本研究で用いた方法は、経時的に個々の画像を解析するため、解析に時間がかかるのが問題点である。発汗している汗孔を特定するための輝度の域値を設定すれば、その後の画像処理は自動的に行えるような解析ソフトの開発が次の課題と考える。

## E. 結論

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。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。また、臨床における自律神経機能評価にも有用である可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.
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;11:1057-1060.
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;318:131-134.
5. 朝比奈正人：発汗異常の基礎と臨床発汗異常における治療の現況と今後の課題。発汗学 2013;20:33-34.
6. 朝比奈正人：自律神経症候。河村満 編、メディカルスタッフのための神経内科学、医歯薬出版、東京、2012、76-82 頁
7. 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.
8. 朝比奈正人：パーキンソン病および関連

疾患における精神性発汗と皮膚血流反応.  
発汗学 2011;18:99-101.

2. 学会発表

1. 朝比奈正人、片桐明、藤沼好克、山中義崇、桑原聡. 未治療早期パーキンソン病 50 例における心循環および発汗自律神経機能. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 5 月 29 日-6 月 1 日、東京
2. 朝比奈正人. シンポジウム 汗の神経診断学 神経疾患でみられる発汗異常. 第 21 回日本発汗学会総会 2013 年 8 月 30-31 日、松本
3. 朝比奈正人、佐野健司. シンポジウム 後天性特発性全身性無汗症 AIGA の病態 -M3 受容体抗体の観点から 第 66 回日本自律神経学会総会 2013 年 10 月 24-25 日、名古屋

5. Randall WC. Sweat gland activity and changing patterns of sweat secretion on the skin surface. Am J Physiol 1946;147:391-398.

6. 津田孝雄, 青木彩子, 樋本伊織. 汗腺活動の観察から得られる情報. 発汗学 2009;16:3.

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 文 献

1. 田村直. Minor 法と臨床発汗学の歴史的展開. 発汗学 2006;13:39-44.
2. 朝比奈正人. 交感神経性皮膚反応. In: 日本神経学会, ed. 自律神経機能検査, 第 4 版 ed. 東京: 文光堂, 2007: 243-248.
3. 谷川基, 山田晃, 上田悦, 近江雅, 春名正. 発汗測定方法の最新知見光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いた発汗測定方法. 発汗学 2009;16:13-16.
4. 西山哲成, 菅屋潤壹, 松本孝朗, 岩瀬敏, 間野忠明. ビデオマイクロスコープを用いて観察した個々の汗腺の分泌動態. 日本体育大学紀要 2002;31:111-120.

## Fabry 病における無汗と疼痛の機序に関する研究

研究分担者 中里良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授  
研究協力者 二宮充喜子 埼玉医科大学神経内科 講師  
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

**研究要旨** Fabry 病の 1 家系（母，息子例）において発汗障害と四肢疼痛の病態を検討した。発汗は温熱性発汗、精神性発汗ともに高度に障害されていたが、皮膚血管運動は保たれており、他の自律神経症状もなかった。汗腺、神経終末に電顕で脂質沈着物が蓄積していた。汗腺 AchM3 受容体発現はなく無汗の原因は脂質沈着物蓄積による汗腺障害が主体であると考えた。疼痛の機序は小径線維ニューロンを基盤として、①自発痛：軸索の興奮性増加（Na チャネル）、②寒冷暴露による激痛：A $\delta$ fiber の変性による侵害受容器の脱抑制、③暑熱による灼熱痛：C-fiber の変性および Waller 変性と NGF 放出による末梢神経の感作、という異なる複数の神経因性疼痛の機序が存在すると考えた。

### A. 研究目的

Fabry 病は X 連鎖性遺伝の糖脂質代謝異常症で、全身性無汗や四肢末端の疼痛が生じることが知られているが、発汗障害・疼痛の詳細な内容は記述されていない。本研究の目的は本症の無汗と疼痛の機序を検討することである。

### B. 研究方法

Fabry 病の 1 家系（母、息子例）において発汗検査（温熱発汗試験、軸索反射性発汗（QSART）、定量的精神性発汗検査、サーモグラフィー）、皮膚生検による病理組織検査（HE 染色、acetylcholine M3（AchM3）受容体染色）を行い（浜松医科大学 皮膚科 戸倉新樹教授のご厚意による）、無汗と疼痛の病態を検討した。

### C. 研究結果

#### 1) 症例提示

患者 1（息子）：21 歳、男性。

主訴：手掌の発作性疼痛。

現病歴：幼少児期から汗はあまりかかなかった。運動するとすぐに身体が熱くなるのでクラブ活動や体育も参加しなかった。13 歳ころから体温が上昇したときに両

手掌に火傷をしたような疼痛が出現し、1 日中持続することもあった。冷却すると症状は改善した。冬季に手指が冷えたときにも手掌に激痛発作が生じた。また、手掌、下肢末端はジンジンとするしびれが持続していた。手掌の疼痛発作は頻回に反復し、十数年間、原因不明で鎮痛薬や抗うつ薬の投薬を受けたが改善しなかった。

身体所見：全身皮膚はとくに乾燥を認めなかった。被角血管腫はないが、両側手掌には斑点状の発赤（毛細血管拡張）を認めた。暑熱環境で手掌をフライパンで熱せられるような灼熱痛の発作が誘発された。アイスパックで冷却すると症状は緩和された。

患者 2（母親）：55 歳、女性。

主訴：手掌の疼痛。

現病歴：45 歳頃から手掌のヒリヒリするしびれが出現した。しびれは持続性で徐々に増強し、両下肢の足首より先にも同様のしびれが生じるようになった。発汗低下の自覚はない。52 歳時に左上下肢に脱力が生じ、近医で脳梗塞と診断された。手掌、下肢のしびれは持続している。

2 症例とも神経所見に異常なし。血液検査、

電気生理検査、心エコーに異常なし。  
特殊検査：血漿  $\alpha$  ガラクトシダーゼ A 活性；  
0.001 U/L(患者 1)、0.028 U/L(患者 2) (コントロール 0.074-0.457) と低値。血漿  $\alpha$  ガラクトシダーゼ 遺伝子変異あり (exon5 E251X)。

#### 2) 発汗試験

患者 1：温熱性発汗 (Minor 法) は手掌・足底を含む全身で無汗、精神性発汗は両手指で消失していた。QSART は前腕、下腿で無反応であった。

患者 2：温熱性発汗で無汗部位はなかった。精神性発汗は両手指で正常。QSART は前腕で正常、下腿で低反応であった。皮膚血管運動反射：患者 1 で施行し正常。サーモグラフィー検査：患者 1 で施行。両側手指の一部の末端で高度の低温で Raynaud 現象を認めた。

#### 3) 皮膚生検 (上腕、手掌)

患者 1、2 ともに光顕では HE 染色では汗腺の構造は正常、リンパ球浸潤は認めなかったが、汗腺 AchM3 受容体発現は全くなかった。

患者 1、2 ともに電顕では血管内皮細胞、血管壁平滑筋細胞、末梢神経を取り巻く神経周囲細胞にミエリン様の層状構造物の沈着を認めた。

### D. 考察

発端者である患者 1 は全身性無汗と手掌の疼痛のみを主徴としていたため、IPSF を疑われて当科に紹介された。しかし、IPSF は手掌の精神性発汗は保たれること、疼痛は前胸部、背部に多く手掌には生じないので、本症例では IPSF は否定的であった<sup>1)2)</sup>。Fabry 病を疑い精査したところ、皮膚電顕で特徴的所見を認め、 $\alpha$  ガラクトシダーゼ 活性低値、 $\alpha$  ガラクトシダーゼ 遺伝子変異 (exon5 E251X) を認めたことから古典型 Fabry 病と診断した。母親 (患者 2) は 45 歳から四肢のしびれがあり 52 歳で脳梗塞を発症していた。

Fabry 病は  $\alpha$  ガラクトシダーゼ 活性が低下しており、脳、心臓、腎臓、角膜、汗腺、末梢神経など全身臓器に  $\beta$  グロコブリオシルセラミド (Gb3) などの脂質沈着物が蓄積し臓器障害を生じる。

男性では幼小児期に生じる四肢末端痛と全身性無汗が特徴である。一方、女性では発症時期は不定で必ずしも無汗、四肢疼痛で発症するわけではない。末梢神経障害の内容は小径線維ニューロパチー (SFN) で、腱反射は保たれ電気生理学的検査も異常がない<sup>3)</sup>。電顕で末梢神経終末に Gb3 沈着も確認されることが多く、無汗、疼痛は SFN によると考えられてきた。しかし、皮膚交感神経活動が軽度低下にも関わらず無汗であった症例<sup>4)</sup>、汗腺細胞にも Qb3 沈着を認めた症例<sup>5)</sup> が報告されており、汗腺障害の関与も示唆されている。

本家系の 2 症例の所見をもとに無汗と疼痛発作について考察する。母親 (患者 2) は女性例で酵素活性も息子 (患者 1) に比較して低下は軽度で発汗障害、疼痛の程度も軽度であった。患者 1 の無汗は顔面を含めて全身性で均一で、温熱性発汗、精神性発汗ともに障害されていた。皮膚血管運動反射は正常に保たれていた。無汗以外にほかの自律神経障害を認めなかった。AchM3 受容体が全く発現していなかったことから、無汗の原因は汗腺障害による要因が大きいと思われる。

一方、Fabry 病の疼痛については SFN を基盤とした神経性疼痛と考えられ、次の 3 つの疼痛が知られている<sup>6)</sup>。①ジンジンとする自発痛、②寒冷暴露による激痛、③暑熱により誘発される灼熱痛である。このうち②、③は Fabry crisis と呼ばれている疼痛発作でその機序は不明な点が多い。提示した 2 症例の疼痛は両者に認めた四肢末端の持続するしびれと患者 2 のみに認めた疼痛発作の 2 種類に分けられる。四肢末端の持続するしびれは糖尿病の足底部に認めるジンジンとする持続痛と同様であり、前述の①に一致するものである。一方、患者 2 の疼痛発作は手掌に限局しており、温熱負荷で誘発され、冷却で消失する灼熱痛 (②) と寒冷で誘発される激痛 (③) が存在した。疼痛のメカニズムは、①自発痛：軸索の興奮性増加 (Na チャネル) ②寒冷暴露による激痛：A $\delta$  fiber の変性による侵害受容器の脱抑制。③暑熱による灼熱痛：C-fiber の変性および Waller 変性と NGF 放出による末梢神経の感作が推定されている (表)。

疼痛の内容	神経因性疼痛のメカニズム	
①手掌・下腿のジンジンする自発痛	障害軸索、後根神経節などにNa <sup>+</sup> チャネルの発現	興奮性増加と障害軸索の異所性発火
②寒冷で誘発される激痛・灼熱痛	Aδ-fiberの変性 下行性疼痛抑制系の減弱	侵害受容器の脱抑制
③暑熱で誘発される灼熱痛	C-fiberのWaller変性と炎症性細胞浸潤 NGFの放出	末梢性感受性増加 (末梢感作)

患者1で認めた Fabry crisis の主体は暑熱環境で発作性に生じるもので、前述の③の機序が考えられる。脂質沈着物蓄積による神経障害、軸索変性 (Waller 変性) 後、炎症細胞、サイトカイン、NGF の増加、感覚神経の感作、閾値低下が生じていると推定される。疼痛発作が手掌に限局している理由は不明であるが、毛細血管拡張が手掌にのみ生じていること、Raynaud 現象を認めていることから手掌、手指の毛細血管運動の障害が生じていると考えられ、疼痛が手掌に限局していることと関係があると思われる。

#### 文献

- Nakazato Y, Tamura N, Ohkuma A, et al. Idiopathic pure sudomotor failure. Anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission. *Neurology* 63 : 1476-1480, 2004
- 朝比奈正人, 山中義崇, 児山 遊, その他: Fabry 病と特発性後天性全身性無汗症における温熱性発汗と精神性発汗. *発汗学* 13 : 12-17, 2006
- Dütsch M, Marthol H, Stemper B, et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiology* 19 : 575-586, 2002
- Yamamoto K, Sobue G, Iwase S, et al. *Clin Auton Res* 6 : 107-110, 1996
- Lao LM, Kumakiri M, Mima H, et al: The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 18 : 109-117, 1998
- Birklein F: Mechanism of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Paediatr Supple* 439 :

#### E. 結論

Fabry 病の無汗の原因は脂質沈着物蓄積による汗腺障害が主体である。疼痛は自発痛と寒冷、暑熱による疼痛発作が存在するので、その原因としては小径線維ニューロパチーを基盤として生じた複数の神経因性疼痛の機序が考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 中里良彦ら. 特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン. *自律神経* 50:67-74, 2013
- 中里良彦. 特発性無汗症の診断と病態. *発汗学* 20 : 35-36, 2013
- 中里良彦, 荒木信夫. 目で見ると異なる神経症候・まだら様症候群. *日本医師会雑誌* 142 : S5, 2013

##### 2. 学会発表

- 中里良彦, 二宮 充喜子, 田村直俊, 荒木信夫, 戸倉新樹, 澤田雄宇: 全身性無汗と手掌疼痛を呈し汗腺 AchM3 受容体発現消失を認めた Fabry 病の1例. 第21回発汗学会総会
- 二宮充喜子, 中里良彦: 分節型発汗異常の診断と病態 -harlequin 症候群を中心に- 第21回発汗学会総会
- 中里良彦: AIGA の臨床症状. 第66回日本自律神経学会総会 シンポジウム 3 後天性特発性全身性無汗症 (AIGA)
- 二宮充喜子, 中里良彦, 田中 愛, 田村直俊, 荒木信夫, 戸倉新樹, 澤田雄宇: 汗腺 AchM3 受容体発現低下を認めた IPSF の1例. 第66回日本自律神経学会総会
- 岡田真里子, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫, 大竹 明, 戸倉新樹, 澤田雄宇: Fabry 病 (母, 息子例) における発汗障害, 四肢疼痛の比較検討. 第66回日本自律神経学会総会

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

## 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

研究分担者 佐野健司 信州大学医学部附属病院臨床検査部 講師  
朝比奈正人 千葉大学医学部研究院神経内科学 准教授  
研究協力者 藤沼好克 千葉大学医学部研究院神経内科学 大学院生  
桑原 聡 千葉大学医学部研究院神経内科学 教授

研究要旨 後天性特発性全身性無汗症(AIGA)の原因検索の一環で、ムスカリニックアセチルコリンレセプター-type 3(M3)の発現解析を行った。13 例の AIGA と 7 例の非 AIGA の皮膚生検材料を対象に特異的な M3 抗体を使用し、染色条件を揃えるために自動免疫染色装置で染色した。その結果、AIGA 例では非 AIGA 例に比較して M3 の発現が低下しているものが多いと考えられた。

### A. 研究目的

後天性特発性全身性無汗症(AIGA)の原因は現在までのところ同定されていない。AIGA では、発汗以外に自律神経異常を認めず、汗腺に明らかな器質的変化を認めない。さらに、アセチルコリン皮内テストで無汗を示すなどの特徴からアセチルコリンの受容体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)及びその下流のシグナル伝達異常の可能性が示唆されている (Neurology, 2004, 63:1476-1480)。

### B. 研究方法

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。定量的な評価を行う上で染色条件を揃えるために、内因性ペルオキシダーゼ阻害から発色までの工程を自動で行う自動免疫染色装置 (Ventana

BenchMark ULTRA) を使用した。

(倫理面への配慮)

患者由来の組織を使用するため、ヘルシンキ宣言を理解するとともに、臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) の遵守を心がけた。また、患者のインフォームドコンセントを得て、信州大学医学部医倫理委員会に事前に承諾を得た上で実施をはかっている。生検組織・血清材料を用いた臨床研究内容は、信州大学医学部医倫理委員会により既に承認を得ている(研究代表者佐野 健司、No.1857、11月8日2011年承認)。

### C. 研究結果

M3 発現の強さを陰性から 1+, 2+, 3+の 4 段階に半定量的の評価を行ったところ、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。



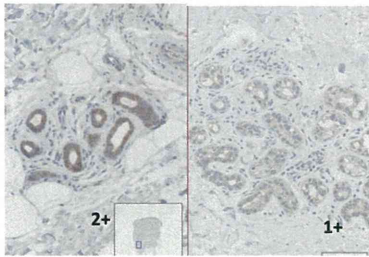
## M3発現比較結果

No.	AIGA	非AIGA	No.
1	1+	1+	1
2	1+	2+	2
3	-	2+	3
4	-	3+	4
5	1+	2+	5
6	-	2+	6
7	1+	2+	7
8	1+		
9	1+		
10	-		
11	1+		
12	1+		
13	1+		

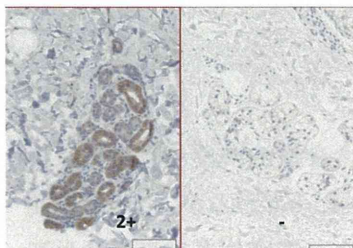
DABの発色の強さに応じて  
~3+まで4段階に半定量的に判定

代表的な例を非 AIGA と AIGA を並べて提示する。

下図は左が 12 才男性の非 AIGA 例で、2+の M3 発現を汗腺に認めるのに対して、右は 42 才男性の AIGA 例で、1+の発現を示している。



また下図は、11 才の女性の非 AIGA 例で 2+の M3 発現を示すのに対して、右は 49 才男性の AIGA 例で陰性と判断される。



### D. 考察

染色条件を出来る限り一定にして免疫染色を行った結果、皮膚汗腺の M3 発現は AIGA 例では、非 AIGA 例に比較して低下している

ものが多いことが判った。M3 の発現量の評価は難しいため、必ずしも完全な統一見解が得られているわけではないが、M3 発現低下を支持する報告が多い (J Invest Derma, 2010,130:2684-2686)。

### E. 結論

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。

### F. 研究発表

1. 論文発表
  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. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の自己抗体の検討
  3. 佐野健司、朝比奈正人、藤沼好克、桑原聡。発汗学 2014 in press
2. 学会発表
  1. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の自己抗体の検討
  2. 佐野健司、朝比奈正人、藤沼好克、桑原聡
  3. 第21回日本発汗学会総会、2013, 8,30-31, 松本

### G. 知的所有権の取得状況

特にありません。

## 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

研究分担者 種村 篤 大阪大学医学部皮膚科 助教

**研究要旨** 病変が拡大する進行性尋常性白斑症例に対して全身性のステロイド投与の有効性を検討した。

### A. 研究目的

尋常性白斑は境界明瞭な脱色素斑を特徴とする後天性色素脱失症である。尋常性白斑診療ガイドラインで提示されている治療法は、外用療法・紫外線療法・皮膚移植術などに限られており、難治である。その中で、ステロイドの全身投与の有効性に関する報告が少なく、その位置付けが確立していないため、進行する症例に対する有効性を検討した。

### B. 研究方法

治療抵抗性の進行性汎発型白斑の6症例に対し、ステロイドミニパルス療法を行い、その治療効果を白斑の縮小を観察および色彩計を用いた色調変化を定量した。なお、ミニパルス療法は、重篤な合併症を有しない成人症例を対象とし、1日メチルプレドニゾン500mgを3日間点滴投与、1-1.5ヶ月の間隔で3クール施行するプロトコールとした。Lab値を色調変化のパラメータとし、極力季節による紫外線暴露の影響が少ない病変を選択し、研究期間中固定し治療前後で測定・比較した。

### C. 研究結果

1) 平成24年度に計画していた、尋常性白斑皮膚に於けるランゲルハンス細胞の活性化及び免疫担当細胞の形態学的観察の研究成

果として、今年度学術誌に発表し受理された。

(E論文発表参照)

2) -1: 6例全ての症例が治療を完遂した。6例中4例に病状の進行停止がみられた一方、2例では進行した。進行が停止した症例で病変の再発は出現していない。

-2: 進行が停止した症例では、白斑の境界が不明瞭化し、スコア化していないものの治療に対して十分な満足が得られた。

-3: 色素再生率を定量することは出来なかったが、紫外線療法後に得られる毛孔型より辺縁型色素再生が大部分であった。

-4: 分光測色計でのデルタL値（L値は白さを意味し、デルタL値は“白斑部L値-健常部L値”を表す）が、進行停止例で縮小傾向がみられた。

### D. 考察

ステロイドの全身療法の投与方法として経静脈的と経口的に分かれるが、今回短期間の経静脈投与により重篤な有害事象は生じておらず、比較的安全に施行できる治療法と考える。分光測色計値はその測定部位により大きく変化するため、非露光部位での計測が重要である。

## E. 結論

今回の研究で、進行性の汎発型白斑に対し早期の全身ステロイドが進行停止に有効で安全に施行できることが示された。今後、尋常性白斑の治療アルゴリズムで早期の介入を裏付ける結果が得られた。

## D. 健康危険情報

特になし

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hashimoto N, Tanemura A, Yamada M, Itoi S, Katayama I. Hepatitis C-related mix type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome. J Dermatol 2014, Epub ahead of print (co-1<sup>st</sup> author).
2. Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, Watabe-Kaneda M, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I. Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. J Dermatol Sci, 73 (1):83-85, 2014. (co-1<sup>st</sup> author).
3. Oiso N, Tanemura A, Kotobuki Y, Kimura M, Katayama I, Kawada A. Role of macrophage infiltration in successful repigmentation in a new periphery-spreading vitiligo lesion in a male Japanese patient. J Dermatol 2013, Epub ahead of print.

### 2. 学会発表

1. 種村 篤、楊 伶俐、金田眞理、深井和吉、鶴田大輔、片山一朗. ロドデノール含有化粧品使用後白斑における炎症性

変化からの病態検討. 第 25 回日本色素細胞学会学術大会, 大阪, 2013.11.16-17

## F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

### 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

## 網状肢端色素沈着症の原因遺伝子同定と病態解析

研究分担者 河野通浩 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 講師

**研究要旨** 網状肢端色素沈着症 (reticulate acropigmentation of Kitamura, RAK) は四肢末梢にわずかに陥凹した点状もしくは網目状の色素斑が出現する非常に特異な臨床像を示す常染色体優性遺伝性の遺伝性色素異常症である。これまで原因不明であったが、次世代シーケンスにより原因遺伝子を *ADAM10* と同定した。*ADAM10* は様々なタンパクの細胞外ドメインを切断する酵素で、それによって修飾を受けた基質タンパクは様々な働きをする。本疾患の病態に *ADAM10* がどのように関わっているかを検討する。

### A. 研究目的

網状肢端色素沈着症 (reticulate acropigmentation of Kitamura, RAK) は原因不明の遺伝性色素異常症の1つである。本疾患家系の患者および家族の協力を得て、次世代シーケンスにより原因遺伝子を *ADAM10* と同定した。そこで、*ADAM10* が本疾患の特徴的な皮疹の形成にどのように関与しているかを明らかにするため、培養細胞および遺伝子改変マウスを用いて、皮膚における *ADAM10* の働きを検討する。

### B. 研究方法

*ADAM10* が皮膚を構成する細胞の色素細胞、角化細胞、線維芽細胞のそれぞれにどのように働いているかを検討する。ARK患者から明らかになった *ADAM10* 遺伝子変異からは *ADAM10* の機能低下が発症に関与していると考えられるため、*ADAM10* の siRNA を用いて細胞内の *ADAM10* の発現抑制を行い、細胞形態やそれぞれの細胞機能に関与する遺伝

子発現の変化を検討する。また、*ADAM10* ノックアウトマウスは胎生致死であることが報告されている。Cre-loxシステムを用いたコンディショナルノックアウトマウスを用いて、皮疹の出現が再現できるかどうか、また、マウス皮膚における *ADAM10* の働きを検討する。

#### (倫理面への配慮)

ARK患者の遺伝子診断および遺伝子改変マウスを用いた研究については名古屋大学医学部よりそれぞれ承認を受けている。本研究を進めるうえでも、承認を受けた研究計画に沿って行っている。

### C. 研究結果

ヒト角化細胞に siRNA を導入して形態学的変化の検討を試みた。siRNA による遺伝子抑制効果が乏しく、条件検討中である。また、マウスの実験は遺伝子改変マウスを入手し、交配の段階である。