

白斑・白皮症患者における紫外線防御に関する研究

分担研究者 錦織千佳子 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

研究要旨 白皮症患者への診療ガイドライン作成にあたり、エビデンスに基づいた生活指導指針を策定することをめざすための研究を行なった。具体的には、紫外線防御の必要性和適切な方法を検討するために、白皮症患者において遮光による血中のビタミン D<sub>3</sub> 濃度等への影響を検証した。さらに適切な遮光がどの程度かを知る目的で白皮症患者における皮膚がん発症の文献検索を行ない、診療ガイドラインの策定に資することとする。

A. 研究目的

(1) ビタミン D<sub>3</sub> の欠乏が骨・筋疾患の発症のみでなく、自己免疫疾患やある種の癌の発症のリスクファクターとなるという報告があることから、小児期の白皮症患者の骨代謝への影響、また、長期的にはその他の疾病との関連性を知る目的で、先ず、基礎データとして遮光による血中のビタミン D<sub>3</sub> 等への影響を検証し、エビデンスに基づいた生活指導指針を策定することをめざす。

(2) 白皮症患者への診療ガイドライン作成にあたり、適切な紫外線防御のレベルを知る目的で、日本人の白皮症患者における皮膚がん発症のデータをサーベイする。

B. 研究方法

材料：白皮膚症患者 4 名（小児男児 3 名、成人女性 1 名）ならびにその親に対して研究についての概要を説明し、患者あるいはその代諾者より文書による同意を取得した。

方法：白皮症患者血清を用いて 25OH ビタミン D<sub>3</sub> と血中の intact PTH の濃度を測定した。

測定方法は DiaSorin 社製全自動化学発光免疫測定装置 LIAISON® を用いた 25OH Vitamin D TOTAL assay および LIAISON® N-TACT® PTH assay により測定した。採血時に通常の生化学検査として Ca と P も測定した。

ビタミン D<sub>3</sub> 量は食餌の影響も受けるので、患者の食事内容を記録し、栄養士によって食餌中のビタミン D<sub>3</sub> 量を推定し、紫外線によって皮膚において合成されるビタミン D<sub>3</sub> 量を推測した。一方、遮光の程度について病歴聴取を行ない、血清中のビタミン D<sub>3</sub> 値との整合性も検討した。

（倫理面への配慮）

遮光が必要とされる皮膚疾患患者におけるビタミン D<sub>3</sub> レベルを測定する事を目的として「色素性乾皮症患者ならびに白皮症患者におけるビタミン D 栄養状態に関する研究」を倫理委員会に申請し、承認された。小児の患者には小児用の説明文書で説明を行なった。

C. 研究結果

(1) 白皮症患者 4 名から検体を採取した。現時点で測定が終了しているのは 1 名（白

皮膚の遺伝子診断は未実施の non-syndromic 眼皮膚白皮症の小児例) である。

検査結果 : 25Vit D<sub>3</sub> 16.4 ng/ml, intact PTH57pg/ml, 血清の Ca、P は正常範囲内。

ただし、食餌中のビタミン D<sub>3</sub> 量も 1 日量が 2 マイクログラムとかなり低値であった。

#### D. 考察

25OHD<sub>3</sub> が 20 ng/ml 以下であるとビタミン D<sub>3</sub> 不足、10ng/ml 以下は欠損とされているので、今回測定した白皮症患者では血中のビタミン D<sub>3</sub> レベルは推奨値より低い事が明らかとなった。今後、残りの 3 名については近日中に測定結果が出るので、これが一般的な傾向としていえることかどうかを検討し、さらに今後症例を増やして疾患内でのばらつき、食餌の影響等も解析する。ビタミン D<sub>3</sub> の解析などを実施して行く予定である。

今後は、毛髪のメラニン量の測定により皮膚色を数値化し、皮膚の紫外線防御能を推測する。それとビタミン D<sub>3</sub> 値との関連性もみていく。

一方、文献考察に眼皮膚白皮症において皮膚がん発生率が統計学的に有意に高い事が示されたので、紫外線曝露の影響を減らす事が重要である。

#### E. 結論

短期的には、白皮症患者でビタミン D<sub>3</sub> が不足している傾向が有れば、サプリメント等で補充する事も検討課題と思われる。

一方で、メラノーマ発生とビタミン D<sub>3</sub> の不足

との正の相関を示すデータもある事から、VDR の SNP 等の個人差等の関与も考えられ、今後症例数を増やして、紫外線曝露、皮膚がん発症、ビタミン D<sub>3</sub> 量、との関連性を長期にわたり解析する必要がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takeuchi S, Abe Y, Yamada T, Kawano S, Hozumi Y, Ito S, Suzuki T, Nishigori C : Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 patient with milder symptoms in Japanese. J Dermatol. in press
2. Fujiwara S, Nagai H, Shimoura N, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C : Intratumoral CD4<sup>+</sup> T lymphodepletion sensitizes poorly immunogenic melanomas to immunotherapy with an OX40 agonist. J Invest Dermatol. in press
3. 錦織千佳子 : 遺伝子修復機構とその異常. 図説分子病態学改訂 5 版. 一瀬白帝、鈴木宏治編. 中外医学社. 東京. 印刷中
4. 中野英司、錦織千佳子 : 光老化のモデルとしての色素性乾皮症. 医学のあゆみ. 印刷中
5. 竹内聖二、中野英司、山下大介、井川健、森田明理、苅田典生、錦織千佳子 : 軽症型 A 群色素性乾皮症の 1 例. 小児皮膚科. 印刷中
6. Chiba Y, Mizoguchi I, Mitobe K, Higuchi K, Nagai H, Nishigori C, Mizoguchi J, Yoshimoto T : IL-27

- enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperation with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in a TRAIL-dependent manner. *PLoS One* : 8(10) : e76159, 2013.
7. Tian H, Matsuo Y, Fukunaga A, Ono R, Nishigori C, Yodoi J : Thioredoxin ameliorates cutaneous inflammation by regulating the epithelial production and release of pro-Inflammatory cytokines. *Front Immunol* : 4 : Article269, 2013.
  8. Ono R, Fukunaga A, Masaki T, Yu X, Yodoi J, Nishigori C : Suppressive effect of administration of recombinant human thioredoxin on cutaneous inflammation caused by UV. *Bioengineered* : 4(4) : 254-257 (Addenda), 2013.
  9. Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Shimizu A, Tanioka M, Kambe N, Matsue H, Kamide R, Nishigori C : Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* : 29(3) : 132-139, 2013.
  10. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I : Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* : 40(5) : 344-354, 2013.
  11. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogiarti F, Okunishi K, Sugiyama H, Nishigori C : Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol* : 89(3) : 649-654, 2013.
  12. Taguchi K, Fukunaga A, Ogura K, Nishigori C : The Role of Epidermal Langerhans Cells in NB-UVB-Induced Immunosuppression. *Kobe J Med Sci* : 59(1) : E1-9, 2013.
  13. Imoto K, Nadem C, Moriwaki S, Nishigori C, Oh KS, Khan SG, Goldstein AM, Kraemer KH : Ancient origin of a Japanese xeroderma pigmentosum founder mutation. *J Dermatol Sci* : 69(2) : 175-176, 2013.
  14. 錦織千佳子 : 物理・化学的皮膚障害. 標準皮膚科学第10版. 富田靖監修, 橋本隆, 岩月啓氏, 照井正編集. 医学書院. 東京. 124-146, 2013.
  15. 錦織千佳子 : IV.有棘細胞癌 (日光角化症・Bowen 病) 有棘細胞癌の危険因子 生活習慣と環境因子. 日本臨牀 皮膚悪性腫瘍 基礎と臨床の最新研究動向. 71 増刊号 4 : 436-440, 2013.
  16. 錦織千佳子 : V.基底細胞癌 危険因子 : 生活習慣と環境因子・宿主因子. 日本臨牀 皮膚悪性腫瘍 基礎と臨床の最新研究動向. 71 増刊号 4 : 582-586, 2013.
  17. 錦織千佳子 : 紫外線と美容・老化. *Visual Dermatology* : 12(6) : 623-627, 2013.

2. 学会発表
1. 竹内聖二、小野竜輔、正木太朗、錦織千佳子、清水彩子、神戸直智、松江弘之、上出良一：小児の色素性乾皮症バリエント型の3例—診断後3年から9年の経過観察. 第436回日本皮膚科学会大阪地方会. 2013. 3.23
  2. Takeuchi S, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N : Live imaging analysis of melanosome transfer using lipophilic tracer. *International Investigative Dermatology*. 2013. 5.8-11
  3. Yogiarti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C : The inhibitory effect of *Spirulina platensis* on UVB-induced skin carcinogenesis: anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *International Investigative Dermatology*. 2013. 5.8-11
  4. Makino-Okamura C, Niki Y, Takeuchi S, Declercq L, Yarosh DB, Nishigori C, Saito N : Serine protease inhibitor attenuates PAR-2 triggered inflammatory response and keratin 1 expression in human primary keratinocytes. *International Investigative Dermatology*. 2013. 5.8-11
  5. Niki Y, Fukata M, Fukata Y, Okamura C, Takeuchi S, Wakamatsu K, Ito S, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N : Regulation of tyrosinase degradation by S-palmitoylation. *International Investigative Dermatology*. 2013. 5.8-11
  6. Nishigori C : Ultraviolet light and oxidative stress response. 3rd annual meeting of Korean Society of Pigment Cell Research. 2013.6.9
  7. 藤原進、黄欣鋒、永井宏、西川伸一、錦織千佳子 : Genome-wide analysis for methylation status and gene expression of melanomas and melanocytes from the same individual. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2013. 8.29-31
  8. 錦織千佳子 : The role of ultraviolet light on the development of Melanoma. 第25回日本色素細胞学会年次学術大会. 2013. 11.16-17
  9. 永井宏、藤原進、下浦典子、善本隆之\*、錦織千佳子 :メラノーマ組織内 CD4+T細胞除去による抗腫瘍免疫反応機序の解析. 第25回日本色素細胞学会年次学術大会. 2013. 11.16-17
  10. 仁木洋子、深田正紀、深田優子、奥慎一郎、岡村千絵子、竹内聖二、若松一雅、伊藤祥輔、錦織千佳子、Declercq L、Yaroshi DB、齋藤尚亮 : チロシナーゼの『S』-パルミトイル化はその分解を制御しメラニン生成を調整する. 第25回日本色素細胞学会年次学術大会. 2013. 11.16-17
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

## 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

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科 教授  
山下英俊 山形大学医学部眼科 教授

**研究要旨** 以下4つのプロジェクトを実施した。

1. 遺伝性対側性色素異常症（DSH）の病態解析：DSHの発症病態にウイルスが関与しているのではないかとの仮説に基づき、*ADAR1* stable knockdown ヒトメラノーマ細胞（MNT-1）の各種ウイルス（17種類）に対する感受性の変化を調べた。その結果、*ADAR1* 発現抑制率に一致してパラインフルエンザ・ウイルスに対して感受性が亢進することが明らかとなった。2. 日本人の皮膚色に近く日焼けするヘアレスマウスの開発：hk14-SCFを遺伝子導入したマウスを作成後にヘアレスマウスと掛け合わせて、hk14-SCFヘアレスマウスを作成し、表皮に色素細胞を確認した。3. 蒙古斑関連遺伝子の同定と機能解析：モンゴル人の蒙古斑有無に関する分離家系は3家系、25人のサンプリングに成功した。4. 健常日本人の皮膚色決定遺伝子の検索：1,000人以上の皮膚色を測定した。現在、genome-wide association study (GWAS)で得られた遺伝子型との関連性を解析中である。

### A.研究目的

#### 1. 遺伝性対側性色素異常症（DSH）の病態解析

DSHは手背・足背に脱色素斑と色素斑が混在する常染色体優性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は*ADAR1*であることが2003年に明らかにされたが、その病態についてはいまだ不明である。そこで、DSHの発症病態にウイルスが関与しているのではないかとの仮説に基づき、その関与について解析を行う。

#### 2. 日本人の皮膚色に近く日焼けするヘアレスマウスの開発

マウスの皮膚には、毛根には色素細胞が存在するが、表皮には色素細胞が存在しない。そのため多くの色素異常症でマウスは適切なモデルになりえず、研究を推進する上で大きな障害となっている。そこで、色素異常症の研究に使用可能なマウス、つまり、表皮に色素細胞が存在し、日本人と同程度のメラニン沈着が認められる体毛のないヘアレスマウスを開発する。

#### 3. 蒙古斑関連遺伝子の同定と機能解析

蒙古斑の有無は人種によってその頻度が大きく異なり、遺伝子によって決定されている。そこで、蒙古斑形成・維持に関連する遺伝子を明らかにする。

#### 4. 健常日本人の皮膚色決定遺伝子の検索

これまで一部明らかにしてきた日本人皮膚色決定に関わる遺伝子を genome-wide association study (GWAS)にてさらに明らかにする。

### B.方法

1. **DSH**：*ADAR1* stable knockdown ヒトメラノーマ細胞を作成し、knockdown率が異なる株を4種類樹立した。これらの樹立株のウイルス感受性を調べた。

2. **日本人モデルマウス開発**：hk14-SCFを遺伝子導入したマウスを作成し、表皮内に色素細胞が存在することを確かめた後、ヘアレスマウスと掛け合わせて、hk14-SCFヘアレスマウスを作成した。

3. **蒙古斑関連遺伝子**：同一家族内で蒙古斑の有無が分かれる分離家系を見つけ、サンプリングするためにモンゴルのタリアラン村に行き、サンプリングした。

4. **皮膚色決定遺伝子検索**：山形大学グローバル COE の一環で既に血液をサンプリングして遺伝型を決めている住民のうち、1000人以上の皮膚色を測定し、遺伝子型との相関関係を解析する。

(倫理面への配慮)

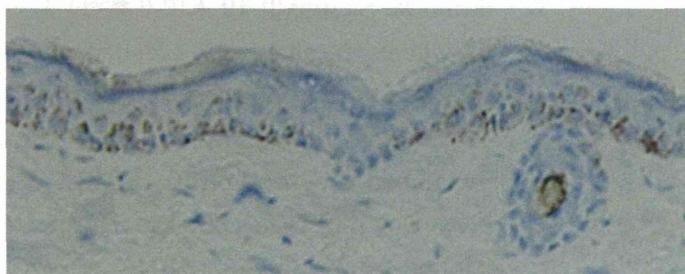
本研究におけるヒト由来血液、あるいは唾液の提供者の人権及び利益の保護の取扱いについて十分配慮した。本研究は、山形大学医学部倫理委員会に既に承認されている。

### C. 結果・考察

1. **DSH**：昨年、*ADAR1* stable knockdown ヒトメラノーマ細胞 (MNT-1) の各種ウイルス (17 種類) に対する感受性の変化を調べた。その結果、パラインフルエンザ・ウイルスに対してノックダウン細胞では感受性が亢進することも認められた。そこで、細胞に感染させるウイルスの量を変化させてさらに詳細に定量実験を行った。その結果、パラインフルエンザ・ウイルスにのみ感受性の亢進を認め、エンテロウイルス等には感受性に変化を認めなかった。そこで、次に knockdown 率と感受性の関係を調べたところ、*ADAR1* knockdown 率の高い細胞ほど、パラインフルエンザ・ウイルスに対して高い感受性を示した。以上のことより、DSH モデル細胞と言える我々が樹立した *ADAR1* stable knockdown ヒトメラノーマ細胞においては、*ADAR1* の発現が低下するとパラインフルエンザ・ウイルスに対して感受性が亢進する事が明らかとなり、DSH 発症にパラインフルエンザ・ウイルス感染が関与している可能性が示唆された。今後は、その感受性亢進の作用機序、およびパラインフルエンザ・ウイル

スの疫学を明らかにする必要がある。

2. **日本人モデルマウス開発**：少なくとも 4 系統の表皮色素細胞局在ヘアレスマウスを作成できた。下記にそのうちの 1 系統の写真と背中よりの皮膚生検像 (抗 melan-a 抗体染色) を示す。日本人よりもやや濃い体色を呈し、皮膚生検の結果、表皮基底層にケラチンサイト 5~10 個に 1 個程度の色素細胞が確認できた。



今後、このマウスを使用して、種々の後天性色素異常症モデルマウスを作成し、その病態について解析すると共に新規治療法の開発予定である。

3. **蒙古斑関連遺伝子**：モンゴル北東部のウブス県タリアラン村の Photon と呼ばれる少数民族を対象にした現地調査を行い、モンゴル人の蒙古斑有無に関する分離家系は 3 家系、25 人のサンプリングに成功した。また、既に日本人 1 家系 16 人分のサンプルも採取しており、これらのサンプルを使用して今後、解析を進める。

4. **皮膚色決定遺伝子検索**：山形大学グローバル COE の一環で既に GWAS のデータのある健康住民を対象に 1000 人以上の皮膚色を測定した。そのデータを使用して現在、遺伝子型との相関関係を解析中である。

### D. 健康危険情報

該当なし

- E. 研究発表 (平成 25 年度)
1. 論文発表
  1. Abe Y, Suzuki T (5 人中 5 番目) : Association of melanogenesis genes with skin color variation among Japanese females. *J Dermatol Sci* 69:167-172 (2013)
  2. Saito A, Suzuki T (13 人中 5 番目) : An association study of the Hermansky-Pudlak syndrome type 4 gene in schizophrenia patients. *Psychiatric Genetics* 234: 163-173 (2013)
  3. Kono M, Suzuki T (9 人中 6 番目) : Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. *Hum Mol Genet* 22: 3524-33 (2013)
  4. Nikaido M, Suzuki T (6 人中 6 番目) : Agminated pigmented matricoma: a case of a unique tumor with a multifocal appearance composed of neoplastic matrical cells with a significant component of melanocyte. *J Cutan Pathol* 40:823-828 (2013)
  5. Kawakami T, Suzuki T (5 人中 5 番目) : Patient with dyschromatosis symmetrica hereditaria treated with miniature punch grafting, followed by excimer light therapy. *J Dermatol* 40: 771-772 (2013)
  6. Hayashi M, Suzuki T (2 人中 2 番目) : Dyschromatosis symmetrica hereditaria. (review article) *J Dermatol* 40:336-343 (2013)
  7. Oiso N, Suzuki T (4 人中 4 番目) : Piebaldism. (review article) *J Dermatol* 40:330-335 (2013)
  8. Oiso N, Suzuki T (17 人中 2 番目) : Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* 40:344-354 (2013)
  9. Montoliu L, Suzuki T (12 人中 9 番目) : Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res* (in press)
  10. Kawaguchi M, Suzuki T (2 人中 2 番目) : Gene expression and in situ localization of ADAM17 during skin wound healing. *Int J Dermatol* (in press)
  11. Kawaguchi M, Suzuki T (2 人中 2 番目) : ADAM17 is involved in the regulation of chemokine expression in keratinocytes. *Int J Dermatol* (in press)
  12. Araki Y, Suzuki T (7 人中 7 番目) : Hermansky-Pudlak Syndrome Type 4 with a novel mutation. *J Dermatol* (in press)
  13. Takeuchi S, Suzuki T (8 人中 7 番目) : A case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 (HPS1) patient with milder symptoms in Japanese. *J Dermatol* (in press)
2. 学会発表
  1. Genetic studies in Japanese patients with oculocutaneous albinism (OCA): T. Suzuki, J. Yoshizawa, Y. Abe, Y. Hozumi, M. Hayashi, *International Investigative Dermatology 2013* (Edinburgh International Conference Center, Edinburgh, UK) 2013, 5,8-11
  2. ADAM protease inhibitor regulates chemokine expression in human keratinocytes, and modulates melanogenesis in human melanocytes: M. Kawaguchi, Y. Hozumi, T. Suzuki,

- International Investigative Dermatology 2013 (Edinburgh International Conference Center, Edinburgh, UK) 2013, 5,8-11
3. Association of melanogenesis genes with skin color variation and risk factor for skin cancers among Japanese population: T. Suzuki, Y. Abe, J. Yoshizawa, M. Shimanuki, Y. Hozumi, G. Tamiya, 第25回日本色素細胞学会、大阪市、2013年11月16日
  4. OCA2 polymorphisms are associated with skin color and risk of skin cancer in Japanese population: Yoshizawa J, Abe Y, Hozumi Y, Oiso N, Narita T, Kawada A, Fukai K, Motokawa T, Nakamura T, Tamiya G, Suzuki T、第37回日本研究皮膚科学会学術大会、那覇; 2012年12月
  5. Diacylglycerol kinase regulates tyrosinase expression and function in human melanocytes. Kawaguchi M, Valencia JC, Namiki T, Suzuki T, Hearing VJ、第37回日本研究皮膚科学会学術大会、那覇; 2012年12月
  6. Hermansky-Pudlak 症候群 4 型 (HPS4)の1例: 鈴木民夫、穂積豊、阿部優子、吉澤順子、石井良征、岡本史樹、第81回日本皮膚科学会茨木地方会 大塚藤男教授退任記念、つくば市、2013年3月9・10日
  7. 正常日本人の皮膚色決定因子: 鈴木民夫、阿部優子、穂積豊、第112回日本皮膚科学会総会 教育講演: わかりやすい色素異常症、パシフィコ横浜、横浜市、2013年6月14日
2. 滝川雅浩ら編、皮膚疾患最新の治療 2013 - 2014、P234-235、尋常性白斑: 鈴木民夫、南江堂、2013
  3. 専門編集土田哲也、総編集古江増隆、皮膚科臨床アセット 20 忘れてはならない皮膚科症候群、第20巻、P169-173、Hermansky-Pudlak 症候群、大磯直毅、鈴木民夫、中山書店、2013
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
3. 著書・その他
  1. 山口 徹ら編、今日の治療指針 2013 私はこう治療している、P1067、尋常性白斑: 鈴木民夫、医学書院、2013

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

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

研究分担者 佐野栄紀 高知大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 フラクショナルレーザーの事前照射は紫外線治療における色素再生効果を増強させる可能性があるが、メラノサイトの生存や機能保持に関わる因子(melanogenic mediators)への影響は明らかではない。我々は2つの波長での照射が可能なフラクショナルレーザーを用い、レーザー事前照射の有効性について検討を行った。現在までの検討では、真皮乳頭層までを照射深達度とする1927nmでの照射はレーザー単独およびNB-UVB併用ともに色素再生は誘導できず、RT-PCRを用いた melanogenic mediators の解析でも有意な変化は認めなかった。1550nmでの照射について今後も検討を継続する。

**A. 研究目的**

難治性尋常性白斑に対する紫外線療法におけるフラクショナルレーザー（FL）照射併用の有用性の検討および機序解析。

2012年 Shin らはNB-UVB照射中の白斑患者にFractional-CO<sub>2</sub> laser照射を併用し、より効率的な色素再生を誘導しえた事を報告した(British J Dermatol 166; 2012:658-661)。レーザー照射併用の利点は明らかではないが、wound healingに関わる線維芽細胞や血管内皮細胞からのシグナルが色素細胞の遊走・増殖・活性化に寄与すると推測されている。同様に、以前よりYAG laserや5-fluorouracilを用いたdermabrasionが白斑の色素再生に有効と報告されているが、これらの治療の問題点として癬痕形成やケブネル現象の誘導があり、真皮へのdamageは必要最小限にとどめることが望ましい。

我々はYAGやFractional-CO<sub>2</sub> laserと比べ、真皮へのdamageがより少ないFractional laser（FL）を用いて、紫外線治療で改善がみられない白斑患者に照射を行い、①紫外線治療単独 ②FL単独 ③両者併用の3群で色素再生の違いにつき検討を行った。またFL照射後の表皮-真皮におけるmelanogenic mediatorsの発現につき経時的に検討を行った。

**B. 研究方法**

- 1) 紫外線治療（NB-UVBおよびエキシマランプ）で改善がみられない白斑患者の病変の一部にFL照射（フラクセル3：1927 nmおよび1550nm）を行い、①紫外線治療単独 ②FL単独 ③両者併用（FL照射後に紫外線照射）の3群間で色素再生の違いを検討した。
- 2) 健常人皮膚にFLを種々の条件で照射。

24 時間後、48 時間後および 1 週間後に melanogenic mediators の発現を RT-PCR で検討した。

### C. 研究結果

1927nm の FL 照射では 4 週間の観察期間の間に、明らかな色素再生はみられなかった。また RT-PCR を用いた melanogenic mediators の解析においても、1927nm の照射では stem cell factor, Prostaglandin E2,  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone などの発現はコントロールとの違いは見られなかった。1550nm での FL 照射については現在効果判定中である。

### D. 考察

FL の事前照射は紫外線療法における色素再生効果を増強させる可能性があるが、必要照射量などの条件については未だ不明であり今後の検討課題である。また FL 照射後の melanogenic mediators の変動についても種々の条件下での検討を引き続き行っていく。

### E. 結論

難治性尋常性白斑に対する紫外線治療にフラクショナルレーザーを併用したが、治療効果の増強は認められなかった。また、健常人皮膚における melanogenic mediator 遺伝子発現の増強もなかった。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

- 論文発表
1. Takata T, Tarutani M, Sano S. A failure in endothelin-1 production from vitiligo keratinocytes in response to ultraviolet B irradiation. *J Dermatol Sci*, 71: 210-212, 2013.
2. 高田智也、佐野栄紀. 白斑に対する 1mm ミニグラウト：採皮部への術前紫外線照射の有効性について. *MB Derma*, 203: 85-88, 2013

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

## 掌蹠の汗腺における色素芽細胞の同定

研究分担者 西村栄美 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授

研究要旨 悪性黒色腫（メラノーマ）は、本邦も含め全世界的に増加傾向にあり、化学療法や放射線療法に抵抗性で治療に苦渋する癌の代表である。メラノーマのオリジンとなる細胞集団やメラノーマ起始細胞を同定できれば、メラノーマの診断や治療法の開発へと繋がる事が期待できる。われわれは、マウス掌蹠皮膚にヒトの汗腺に類似する汗腺を認め、免疫組織染色にて色素細胞系譜のマーカーの発現は確認できないものの、Dct-H2B・GFP マウスを使用することにより未知の細胞集団が存在する可能性を示唆できた。今後、色素幹細胞として機能しているのかどうか、メラノーマのオリジンとなりうるのかどうかの検討が必要である。

### A. 研究目的

ヒト掌蹠に色素幹細胞が存在するのかどうか、メラノーマのもとになりうるのかどうかについてはこれまで検討されていない。われわれは、2002年にマウスの毛包内に黒髪のもととなる色素幹細胞を世界に先駆けて発見し（Nishimura EK et al. Nature 2002）、この細胞が枯渇すると白髪を発症することを明らかにしてきた。毛包の存在しない掌蹠は、メラノーマの好発部位であり、掌蹠以外の皮膚の1.6倍の高頻度でメラノーマを発生する。また、近年のダーモスコピーと呼ばれる拡大鏡による診断技術の発展により、汗腺が分布する皮丘に沿った異常色素沈着に特徴づけられる皮丘平行パターンをとる場合には、99%の特異性でメラノーマと診断されることが齋田らによって明らかにされている。このようなメラノーマ細胞が示す特異的な皮丘親和性は、その発生オリジンと関連する可能性を

考え、皮丘に並ぶ汗腺内に色素幹細胞または前駆細胞に相当する細胞が存在する可能性についてマウスの footpad の汗腺を用いて検証する。

### B. 研究方法

様々な週齢の C57BL/6J マウスの footpad において色素細胞系譜の未分化細胞の検出を試みるため、色素細胞系譜マーカーを用いた免疫染色・蛍光染色、さらにフォンタナマッソン染色を行った。さらに、これらのマーカーの発現を失った色素芽細胞をも検出するため、Dct-H2B・GFP トランスジェニックマウスを作成し、解析した。

### C. 研究結果

様々な週齢のマウス footpad をフォンタナマッソン染色にて解析したところ、若齢マウス(7週齢)皮膚においては陽性細胞を認めず、

老齢マウス（2年など）皮膚において陽性細胞を汗腺内に認めた。次に皮膚色素細胞系譜マーカーの発現について免疫染色・蛍光染色を行った。毛母の色素細胞を陽性コントロールとし、若齢マウスの footpad 皮膚を MITF, MART1, KIT, DCT, PMEL17, TYR, TYRP1 などの色素細胞系譜マーカーを用いて解析したが、footpad の汗腺内に陽性細胞を認めなかった。老齢マウス汗腺内に色素細胞が存在することから、若齢マウスの汗腺内に未分化な色素芽細胞が存在することを想定し、Dct-H2B・GFP トランスジェニックマウスを作成し、解析した。汗腺分泌部に Dct-H2B・GFP 陽性でメラニン色素を持たない色素芽細胞を検出することに成功した。色素幹細胞に相当するのかどうか検討が必要である。

#### D. 健康危険情報

特記事項なし

#### E. 研究発表（平成25年度）

##### 1. 論文発表

1. 西村栄美 がんの不均一性とメラノーマ幹細胞：皮膚悪性腫瘍 日本臨床 2013;116-121(増)
2. 西村栄美 毛包幹細胞による色素幹細胞の維持制御 加齢皮膚医学セミナー 2013;第8巻:7-10
3. 西村栄美 色素幹細胞とそのニッチ：毛包幹細胞の新しい役割：細胞工学 2013; 32(10): 1038-1041
2. 学会発表
1. 西村栄美 毛包の老化と幹細胞制御 第18回日本臨床毛髪学会 平成25年11月23日東京
2. Emi K.Nishimura Hair Follicle aging

and stem cell regulation. The 23<sup>rd</sup> Hot Spring Harbor Internatinal Symposium jointly with The 3<sup>rd</sup> “Grants for Excellent Graduate Schools” International Symposium 平成25年11月5日福岡市

3. 西村栄美 組織の老化と幹細胞制御：黒髪が生える仕組みとその破綻について第22回東京臨床血液研究会 平成25年10月31日 東京
4. 西村栄美 組織の老化と幹細胞制御 第86回日本生化学会大会 平成25年9月13日 横浜市
5. 西村栄美 色素幹細胞の制御とメラノーマの発生 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 平成25年8月8日 甲府市
6. 西村栄美 上皮の老化と幹細胞制御 第13回抗加齢医学会総会 平成25年6月28日 横浜市
7. 西村栄美、松村寛行 The mechanisms of hair follicle aging and stem cell regulation 第8回研究所ネットワーク国際シンポジウム 平成25年6月27-28日 京都市
8. 西村栄美 毛包における幹細胞の再生と老化 第112回日本皮膚科学会総会 平成25年6月14日 横浜市
9. 西村栄美 なぜ老いるのか？：白髪と脱毛のメカニズム 第13回学習院大学生命科学シンポジウム 平成25年5月25日 東京
10. Yasuaki Mohri, Nguyen Thanh Binh, Hiroyuki Matsumura, Yuko Tadokoro, Mayumi Ito, Jan Hoeijmakers and Emi K. Nishimura: The fate switch of hair follicle stem cells to the epidermis

underlies baldness due to hair follicle aging The 11<sup>th</sup> Stem Cell Research Symposium 平成 25 年 5 月 17 日 東京

11. Emi K. Nishimura: Melanocyte Stem Cells Maintenance, Survival and Differentiation Interntional Pigment Cell Development Workshop May 7<sup>th</sup>, 2013, Edinburgh, UK
12. Emi K. Nishimura: Mechanisms of Hair Follicle Aging and Stem Cell Regulation 7<sup>th</sup> world Congress for Hair Research May 5<sup>th</sup>, 2013, Edinburgh, UK

3. 著書

1. 西村栄美 細胞工学 毛髪 of メディカルサイエンス 秀潤社 東京 2013  
Vol.32 No.10

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 白皮症における眼科的評価

研究分担者 佐藤美保 浜松医科大学眼科 准教授

研究要旨 白皮症に関するガイドライン作成にあたり、眼科的評価を行った。特徴的な眼所見ならびに低視力者への生活指導を調査した。

### A. 研究目的

白皮症にみられる眼科的所見に関する文献検索ならびに低視力児に対するケア方法の検討を行った。

### B. 研究方法

Pub Med, 医学中央雑誌を利用した文献検索を行う。講演ならびに出版物から視覚障害児へのケアの調査をおこなった。

（倫理面への配慮）

視覚支援校への取材に関して、個人情報の流出がおこらないよう配慮した。

### C. 研究結果

眼・皮膚白皮症に関する文献検索を行い、ガイドラインを作成した（別に報告）  
視覚支援に関しては早期から眼科医が関与し、医学的のみならず、適切な学習支援、生活支援への橋渡しが必要であることがあきらかとなった。

### D. 考察

眼科と皮膚科が共同してガイドラインを作成したことにより、総合的な患者ケアにつながる事が期待できる。

### E. 研究発表

論文発表

1. 佐藤美保 斜視と弱視 [木下茂、中澤満、天野史郎 編 標準眼科学 309-322], 医学書院、東京(2013)
2. 佐藤美保 (2012) 眼球運動、斜視、弱視 [坪田一男、大鹿哲郎編 TEXT 眼科学 115-126], 南山堂、東京.
3. 佐藤美保 (2012) 弱視治療に関する多施設研究 [仁科幸子編 専門医のための眼科診療クオリファイ 9 62-66], 中山書店、東京
4. 佐藤美保 (2012) 小児眼科検査法 [遠藤文夫編 小児科診断・治療指針 972-974], 中山書店、東京
5. 野村隆仁、佐藤美保、細野克博、彦谷明子、根岸貴志、澤田麻友、堀田喜裕 眼白子症が疑われた姉妹例.眼臨紀 5(4) 367-372. (2012)

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（発汗異常班）

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Satoshi Iwase, Naoki Nishimura and Tadaaki Mano	Osteoporosis in Spaceflight	Flores MV	Topics in Osteoporosis			2013	
宇賀神つかさ、 横関博雄	痒疹発症における 好塩基球の役割	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	167-171
片山一朗	紅斑の分類と臨床 検査・治療指針	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	2-6
高山かおる	成人 Still 病に伴う 紅斑の症状・診断・ 治療 column【症 例紹介】非定型疹を 伴った成人 Still 病	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	91-97
西澤 綾	急性痒疹・亜急性痒 疹の診断・治療・生 活指導	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	174-178
横関博雄	慢性痒疹の定義・分 類・症状・病理・診 断・鑑別診断	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	179-183
佐藤貴浩	紅斑の発症メカニ ズム	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	7-11
佐藤貴浩	痒疹の定義・分類	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	166
佐藤貴浩	急性痒疹・亜急性痒 疹の概念・病態・症 状	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	172-173
中野創	Symmetrical lividities of the soles of the feet の 概念・病態・診断・ 治療	古江増田隆 編集、横関博 雄専門編集	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開	中山書店	東京	2013	158-63

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asahina M, Low DA, Mathias CJ, et al.	Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease	Parkinsonism Relat Disord.	19	560-562	2013
Asahina M, Sano K, Fujinuma Y, Kuwabara S.	Investigation of antimuscarinic receptor autoantibodies in patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis	Intern Med.	52	2733-2737	2013
Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H.	Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis	J Dermatol.	40(11)	886-890	2013
Inaba Y. et al.	Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature	Eur J Dermatol	In press		
Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S	Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands	J Dermatol Sci.	70(1)	26-33.	2013
Iwase S*, Inukai Y*, Nishimura N, Sato Maki, Sugenoja J. (*equally contributed author)	Hemifacial hyperhidrosis associated with ipsi/contralateral cervical disc herniation myelopathy. -functional considerations how compression pattern determines the laterality-	Functional Neurology	in press		
Iwase S, Kawahara Y, Nishimura N, Nishimura R, Sugenoja J, Miwa C, Takada M	Effects of isotonic and isometric exercises with mist sauna bathing on cardiovascular, thermoregulatory, and metabolic functions	Int J Biometeorol.	in press		
Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Akiyama H, Mizusawa H	Atypical FTLN-FUS associated with ALS-TDP: A case report	Neuropathology	33	83-86	2013
Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M	Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis.	Am J Hum Genet	93(5)	945-956	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsui S, Murota H, et al.	Dynamic Analysis of Histamine-Mediated Attenuation of Acetylcholine-Induced Sweating via GSK3 $\beta$ Activation	J Invest Dermatol		doi: 10.1038/jid. 2013.323.	2013
Nakahigashi K, Otsuka A, Doi H, Tanaka S, Okajima Y, Niizeki H, Hirakiyama A, Miyachi Y, Kabashima K	Prostaglandin E2 increase in pachydermoperiostosis without 15-hydroprostaglandin dehydrogenase mutations	ActaDermVenereol.	93(1)	118-119	2013
Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J	The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype.	Br J Dermatol		In press	2013
Nishizawa A, Satoh T, Yokozeiki 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
Ohashi M, et al.	A New EDA Gene Mutation in a Family of X-linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia	J Dermatol Sci		In press	
Ohshima Y, Yanagishita T, Ito K, Tamada Y, Nishimura N, Inukai Y, Iwase S, Sugenoja J, Watanabe D.	Treatment of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis	Br J Dermatol.	168(2)	430-432	2013
Satoh T, Ikeda H, Yokozeiki H	Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis	Acta Derm Venereol.	10	93(1)	2013
Sayyahfar S et al.	Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantar keratoderma	Pediatr Dermatol	30	754-6	2013
Takahashi A, Murota H, et al.	Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa	AllergolInt			2013
Takahashi E, Yokozeiki H, Satoh T	Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal change	J Dermatol.	40(3)	212-4	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wakabayashi M, Mori T, Isobe K, Sohara E, Susa K, Araki Y, Chiga M, Kikuchi E, Nomura N, Mori Y, Matsuo H, Murata T, Nomura S, Asano T, Kawaguchi H, Nonoyama S, Rai T, Sasaki S, Uchida S	Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension	Cell Rep.	3	858-68	2013
Yuuki Shimizu, Yasuyuki Matsuura, Yoshiko Yamaguchi & Satoshi Iwase	Sleep-related rhythm in 6 cpm power of electrogastrogram during sleep in constipated young women	Biological Rhythm Research		Published online	2013
伊東慶子, 玉田康彦	多汗症	皮膚科の臨床レベルアップエッセンス	55(12)	1731-1736	2013
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
佐野健司, 朝比奈正人, 藤沼好克, 桑原 聡	特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の自己抗体の検討	発汗学	21	In press	2014
室田浩之	汗とアトピー性皮膚炎	臨床免疫・アレルギー科	59	187-190	2013
室田浩之	アトピー性皮膚炎の治療と患者指導	日本医事新報	4661	17-24	2013
室田浩之	発汗とスキンケア	デルマ	210	37-44	2013
新関寛徳, 下村 裕, 野崎誠, 重松由紀子, 開山麻美, 奥山虎之, 佐々木りか子, 田久保国哉, 山本一哉, 道下崇史, 藤田英寿, 井上文正	LIPH 遺伝子変異を確認しえた先天性縮毛症/乏毛症の5例	日本小児皮膚科学会雑誌	32(2)	161-165	2013
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	23 (1)	18-23	2013
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	75(4)	357-364	2013
中野 創	遺伝性角化症のスキルアップ「分類と診断のポイント, 最近の話題」	MB Derma	203	Aug-73	2013
中里良彦	特発性無汗症の診断と病態.	発汗学	20	35-36	2013