

201324077B

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～ 25 年度 総合研究報告書

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24年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 横関 博雄

平成26年(2014)年 3月

【目 次】

I. 平成24-25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)	5
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)	25
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. 原発性局所多汗症診療ガイドライン改訂に伴い掌蹠、腋窩および頭部、顔面多汗症に対するボツリヌス毒素Aの推奨度の検討	43
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. ①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局所注射療法のミノール法による評価 ②局所多汗症の病態解析 ③椎間板ヘルニアによる顔面半側多汗	48
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	70
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	77
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. 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	87
中野 創 (弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座)	
6. 平成24-25年度肥厚性皮膚骨膜炎活動状況報告	91
新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
7. 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	97
室田浩之 (大阪大学大学院医学系研究科皮膚科)	
8. 特発性後天性全身性無汗症の臨床像と病態に関する研究およびその発汗異常の評価法の開発	103
朝比奈正人 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学)	

9. コリン性蕁麻疹およびIPSPFの病態-無汗の分布および汗腺AchM3受容体発現に関する考察-	110
中里良彦 (埼玉医科大学神経内科)	
10. 特発性後天性全身性無汗症の汗腺におけるアセチルコリンレセプター(M3)発現低下とM3自己抗体の検討	115
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. 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	
2) 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	120
種村 篤 (大阪大学医学部皮膚科)	
2. 遺伝性対側性色素異常症と網状肢端色素沈着症の病態解析	124
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	127
川口雅一 (山形大学医学部皮膚科)	
4. さまざまな遺伝性・母斑性・多因子性色素異常症の病態解明	131
大磯直毅 (近畿大学医学部皮膚科)	
5. 尋常性白斑・脱色素斑の治療における活性型ビタミンD3の作用機序とエキシマライト照射ミニグラフト術による治療効果の検討そしてヒトiPS細胞を使用した治療方略	135
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	139
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	142
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	150
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	157
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	163
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	-----	165
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	-----	168
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	-----	169

I. 平成24－25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

H24年度

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	
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
	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
	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

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

H25年度

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	
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 発汗異常症・色素異常症は、ともに致命的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(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。25年度に頭部・顔面多汗症の診療ガイドラインも追加した。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、2013)。この成果により塩化アルミニウム外用剤の第3相治験を現在施行しており、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、昨年度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
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。厚生労働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(田中智子、日皮雑誌、2010)。頭部・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開催。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3、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ブ

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)

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、第二選択肢であるボツリヌス毒素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、ボツリヌス毒素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相臨床治験を施行予定している。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ツリヌス毒素療法の臨床研究も予定している。

3) 肥厚性皮膚骨膜炎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 (平成24-25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

③SPECT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3、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3、5が発現し発汗増加したときのアクアポリン3、5の局在を解明。今後、**アクアポリン3、5**をターゲットとした**新規治療薬**を開発。

⑤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)

光コヒーレンストモグラフィー(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。

⑥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。

C. 研究結果

頭部・顔面多汗症を加えた**原発性局所多汗症の診療ガイドライン**はすでに改正後印刷中(藤本智子ほか: 原発性局所多汗症ガイドライン、日皮雑誌、印刷中)。**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ツリヌス毒素療法は**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、ボツリヌス毒素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)。ボツリヌス毒素療法は重症腋窩多汗症に保険適応になった。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後の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(*Pediatr Dermatol*, [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*, 2013)。

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、Ca²⁺刺激でcytoplasmからapicalに細胞内移動することを示した。

さらに、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。

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)

原発性局所多汗症に関しては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。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局所注射療法のみ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。み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。

さらに AIGA の M3 の発現を検討。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。

9、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)

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。

10、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

11、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。

11、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. 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*. 27(2). e231-4.2013.
2. Satoh T, Ikeda H, Yokozeki 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, Yokozeki 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, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol*. 40(11) 886-890.2013.
5. Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic eddects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 2012 21: 201-204.
6. 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.
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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.* 2012 166: 888-889
11. Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeiki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011 304-310.
 12. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeiki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011 179:775-82. 2011.
 13. Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeiki 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
 14. ○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, Yokozeiki 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.
 15. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeiki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 66:1107-13.2011.
- 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.
 3. ○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.
- 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 11β-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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, Miyoshi E, Katayama I. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase-1 is a novel regulator of skin homeostasis and a candidate target for promoting tissue repair. *PLoS One*. 2011;6(9):e25039.
- 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.