

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. Sasaki S, Chiga M, Kikuchi E, Rai T, Uchida S. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus in Japanese patients: analysis of 78 families and report of 22 new mutations in *AVPR2* and *AQP2*. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012 Nov 14. [Epub ahead of print]
 7. Sasaki S. Aquaporin 2: from its discovery to molecular structure and medical implications. *Mol. Aspects Med.* 33:535-46, 2012. Review.
 8. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, Inoue S, Miyachi Y. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *FASEB J.* 26:211-8, 2012.
 9. Ikeda M, Andoo A, Sasaki S, (14人中12番目) The NPC motif of aquaporin-11, unlike the NPA motif of known aquaporins, is essential for full expression of molecular function. *J. Biol. Chem.* 286:3342-50, 2011.
- 水澤英洋
1. 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
 2. 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.
 3. 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
 4. 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.
5. 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
 6. Koji Fujita, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa. (18人中18番目) Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ open*. , 2011
- 中野 創
1. Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, Madadi F, Yeganeh M, Sawamura D, Nakano H, Rezaei N. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantarkeratoderma. *Pediatr Dermatol*, 2013, Nov; 30(6): 754-6.
 2. Asahina A, Ishiko A, Saito I, Hasegawa K, Sawamura D, Nakano H: Grover's disease following multiple bilateral Blaschko's lines: A rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology*, [in press]
 3. Makino E, Nakano H, Sawamura D, Fujimoto W. : Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a novel COL7A1 mutation of D44N. *J Dermatol Sci*. 2012; 68(2):109-12.
 4. Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, (9人中8番目) Multiple aplasia cutis congenita lesions located along Blaschko's lines in a patient with tetralogy of Fallot. *AJ Dermatol Case Rep* 2012; 6(2): 40-2.
 5. Kawamura T, Ogawa Y, Nakano H, (12人中6番目) Severe irritant dermatitis with loss of Langerhans cells in a mouse model of acrodermatitis enteropathica. *J Clin Invest*, 2012; 122(2): 722-32.
 6. Korekawa A, Nakano H, (8人中2番目) Buschke-Ollendorff syndrome associated with hypertrophic scar formation: a possible role for LEMD3 mutation. *Br J Dermatol*, 2012; 166(4): 900-3.
 7. Akasaka E, Nakano H, (11人中2番目) Diffuse and focal palmoplantarkeratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol*, 2011; 165(6): 1290-2.
 8. Murase K, Kanoh H, Ishii N, Hashimoto T, Nakano H, Sawamura D, Seishima M. Bullous Dermolysis of the Newborn and Dystrophic Epidermolysis Bullosa Pruriginosa within the Same Family: Two Phenotypes Associated with a COL7A1

- Mutation. *ActaDermVenereol.* 2011; 91(6): 730-1.
9. ◦Umegaki N, Nakano H, Tamai K, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I. Vörner type palmoplantarkeratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesion and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol.* 2011; 165(1): 199-201.
 10. ◦Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T. : A case of epidermolyticpalmoplantarkeratoderma with knuckle pads. *J Dermatol.* 2011; 38(2): 173-8.
 11. Koga H, Hamada T, Nakano H, (9人中6番目) Exon 87 skipping of the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysisbullosa. *J Dermatol,* 2011; 38(5): 489-92.
- 岩瀬 敏
1. Kanikowska D, Sato M, Iwase S, (7人中4番目) No effects of acclimation to heat on immune and hormonal responses to passive heating in healthy volunteers. *Int J Biometeorol* 2012 Jan 56 (1) 107-112, Epub 2011 Jan 11.
 2. Yoshimoto T, Eguchi K, Iwase S, (12人中10番目) Frequency components of systolic blood pressure variability reflect vasomotor and cardiac sympathetic functions in conscious rats. *J PhysiolSci* 2011: 61 373-83.
 3. ◦Nishimura J, Tamada Y, Iwase S, (6人中3番目) A case of lung cancer with unilateral anhidrosis and contralateral hyperhidrosis as the first clinical manifestation. *J Am AcadDermatol* 2011 65: 438-40.
 4. Bernjak A, Cui J, Iwase S, (6人中3番目) Human sympathetic outflows to skin and muscle target organs fluctuate concordantly over a wide range of time-varying frequencies. *J Physiol* 2012 Jan 15 590 (Pt2) 363-75, Epub 2011 Nov. 7.
 5. ◦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]
 6. 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]
 7. 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.
3. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2012 Sep 1. [in press]
 4. Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Katagiri A, Mori M, Kuwabara S. Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol.* 2012 Sep 15. [in press]
 5. ○Yamanaka Y, Asahina M, Akaogi Y, Fujinuma Y, Katagiri A, Kanai K, Kuwabara S. Cutaneous Sympathetic Dysfunction in Patients with Machado-Joseph Disease. *Cerebellum.* 2012 Apr 18. [in press]
 6. ○Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci.* 2012;318:131-4.
 7. ○Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Fukushima T, Katagiri A, Ito S, Kuwabara S. Diminished emotional sweating in patients with limbic encephalitis. *J Neurol Sci.* 2011; 306,16-19.
- 新関寛徳
1. ○Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, (18人中2番目) Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012; 68 (1): 36-44, 2012.10
- 佐野健司
1. 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.
 3. Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, (14人中3番目) Potential role of LMP2 as an anti-oncogenic factor in human uterine leiomyosarcoma: morphological significance of calponin h1. *FEBS Lett.* 2012,586:1824-1831.
 4. Hayashi T, Horiuchi A, Sano K, (15人中3番目) Potential role of LMP2 as tumor-suppressor defines new targets for uterine leiomyosarcoma therapy. *Sci Rep.* 2011,1:180

5. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, (9人中3番目) High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol. 2011, 42:1785-1791

藤本智子

1. 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.
2. Tanaka T, Satoh T, Tanaka A, Yokozeki H., congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation, Br J Dermatol. 166(4):888-91,2012.

論文発表 (邦文)

1. 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.
4. 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.
5. 大嶋雄一郎, 柳下武士, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔. Botox治療について.

て. 皮膚病診療 2012 34(5)493-499

6. 春日井親俊, 玉田康彦, 春日井一葉, 秋田洋一, 渡辺大輔. 【掌蹠の皮膚病】 <臨床例>掌蹠多汗症の治療中に診断しえた長島型掌蹠角化症皮膚病診療. 2012 34(5) 437-440
7. 柳下武士, 玉田康彦, 伊東慶子, 大嶋雄一郎, 西村直記, 岩瀬敏, 吉岡洋, 村瀬允也, 渡辺大輔. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法の治療効果. 発汗学 2012 19(1) 2-5
8. 伊東慶子, 玉田康彦, 柳下武士, 大嶋雄一郎, 渡辺大輔. 重症掌蹠多汗症の重症度によるボツリヌス毒素Aの治療効果. 発汗学 2012 18(2) 44-47
9. 玉田康彦. 原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要. 発汗学. 2010 17(2) 43-48
10. 玉田康彦. 皮膚粘膜と付属器の疾患 原発性局所多汗症診療ガイドラインの概要. 日本皮膚科学会雑誌 2010 120(13) 2892-2895
11. 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 【治療にてこずる皮膚疾患】掌蹠多汗症 ボツリヌス毒素注射. 皮膚科の臨床 2010 52(11) 1552-1555
12. 三條伸夫, 志賀裕正, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋. 知っておきたい認知症の臨床と画像 疾患各論 13) プリオン病. 臨床放射線55巻臨時増刊号, 2010, 1523(223)-1539(239)
13. 三條伸夫, 水澤英洋. 臨床講座 アルツハイマー病. Pharma Tribune 2012; 4: 19-29
14. 朝比奈正人. 自律神経徴候. メディカ

- ルスタッフのための神経内科学. 河村満編. 医歯薬出版:東京:2012. p. 76-82.
15. ○山中義崇, 朝比奈正人. 検査からみる神経疾患 胃電図. *Clinical Neuroscience* 2012;30:108-109
 16. ○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
 17. 山中義崇, 朝比奈正人: 検査からみる神経疾患 胃電図. *Clinical Neuroscience* 2012;30:108-109
 18. ○朝比奈正人, 山中義崇, 赤荻悠一, 福島剛志, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡: 精神性発汗の中樞経路 主に神経疾患における所見からの推察. *発汗学* 2011;18: 12-14.
 19. ○新関寛徳, 関 敦仁, 石河 晃 (9人中1番目): 肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査、第57回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27
 20. ○佐々木貴史、新関寛徳、(15人中2番目): 次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析による肥厚性皮膚骨膜炎原因遺伝子 *SLCO2A1* の同定、第57回日本人類遺伝学会総会、東京、2012.10.24-27
 21. ○伊藤友里花、佐野健司. 特発性後天性全身性無汗症患者血清中の抗アセチルコリン受容体抗体検出の検討: 信州大学医学部修士論文、2011
 22. ○中里良彦: 寒冷誘発性発汗過多症. *神経内科* 77: 145-150, 2012
 23. ○二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正, 荒木信夫: レビー小体型認知症に伴った寒冷誘発性多汗症. *発汗学* 19: 34-35, 2012
 24. ○中里良彦: 無汗症と多汗症. *Brain Medical* 24: 53-58, 2012
 25. ○矢島沙織, 二宮充喜子, 中里良彦, 田村直俊, 荒木信夫: Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の特徴. *発汗学* 18: 41-42, 2011
 26. ○中里良彦: 無汗症と多汗症. *自律神経* 48: 187-191, 2011
 27. ○中里良彦: Idiopathic pure sudomotor failure 女性例の臨床的特徴に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 特発性後天性全身性無汗症の病態解析及び治療方針の確立 平成23年度 総括・分担研究報告書 p44-45
 28. ○田中智子・横関博雄・片山一朗・金田眞理・田村直俊・菅野範英・吉岡洋・玉田康彦・四宮慈子, 原発性局所多汗症ガイドライン, *日皮会誌* 120(8) 1607-1625, 2010
 29. ○田中智子・横関博雄, 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムのODT(密封療法)が効く, *臨床皮膚科* 65(5), 104-109, 2011
 30. ○藤本智子, 掌蹠多汗症に塩化アルミニウムの密封療法(ODT)が効く, 宮地良樹編: *WHAT'S NEW in 皮膚科学* 2012-2013, 東京, メディカルレビュー社, 2012, 158-159
- ## 2, 学会発表
- ### 海外報告
1. 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 Type II 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 Kanda, Masumi Ai, Mitsuyo Okazaki, Yoshitaka Maeda, Sei Sasaki, Masayuki Yoshida. (ASN Kidney Week 2013. 11, Poster)
14. Nishida H, Sohara E, Alessi D, Nomura N, Tatemitsu Rai T, Sasaki S, Uchida S: Increased Na-Cl Cotransporter Phosphorylation in Hyperinsulinemic db/db Mice Is Regulated by Insulin/PI3K Pathway. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
15. Wakabayashi M, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S :Increased Protein Abundance of the Mutant WNK4 May Be a Cause of the Increased WNK4 Kinase Activity in the Mouse Model of Pseudohypoaldosteronism Type II (PHA II). (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
16. Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P :Impaired Phosphorylation of Na-K-2Cl Cotransporter by OSR1 Deficiency Manifests Hypotension and Bartter-Like Syndrome.. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
17. Yang SS, Chu P, Uchida S, Sasaki S, P. Lin SH P :T60M Mutation in Thiazide-Sensitive Na⁺-Cl⁻ Cotransporter (NCC) Causes Defective NCC Expression and Reverses Gordon Syndrome. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Oral)
18. Naito S, Iimori S, Eto K, Sohara E, Okado T, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S :Educational Hospitalization Effectively Delays Progression of CKD.
19. Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S, Sasaki S.High Throughput Screening of Drugs That Inhibit WNK-OSR1/SPAK Signaling Cascade. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
20. Isobe K, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S, Sohara E, Rai T, Yang SS, Ohta A, Lin SH P, Vandewalle A, Uchida S, Sasaki S. Acute Insulin Stimulation Induces Phosphorylation of the Na-Cl Cotransporter in Cultured Distal mpkDCT Cells and Mouse Kidney. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
21. Development of New Systems To Measure total and Phosphorylated Na-Cl Cotransporter(NCC) Protein in

- Human Urine. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
22. Khan M, Sohara E, Ohta A, Naito S, Chiga M, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Urinary Excretion of Na-Cl Cotransporter in Exosomes Is Increased by High Salt Diet as Well as Low Salt Diet. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
23. Nomura N, Naito S, Sohara E, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Chemical Library Screening for Drugs To Correct Intracellular Mislocalization of R8L Mutant Barttin. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
24. Oi K, Sohara E, Chiga M, Alessi D, Sasaki S, Uchida S. Renal Phenotype of WNK3 Knockout Mouse. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
25. Inoue Y, Sohara E, Kobayashi K, Rai T, Ishibashi K, Sasaki S, Uchida S. Generation and Analyses of AQP11 BAC Transgenic Mice. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
26. Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S. CFTR Is Highly Expressed in the Cyst-Lining Epithelial Cells of the AQP11 Knockout Mouse Kidney. (ASN Kidney Week 2011. 11, PA/ Poster)
- 国内報告**
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
7. 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄, 田中厚, 中野創, 五十川伸崇: 先天性無汗症の1例. 第74回東部支部学術大会. 平成22年11月20日、仙台市.
8. 玉田康彦. 重度の原発性腋窩多汗症. 第76回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2013
9. 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 最重症型掌蹠多汗症に対するボツリヌス毒素 A120 単位の治療効果. 第21回日本発汗学会 2013
10. 大嶋雄一郎. 原発性局所多汗症に対する A 型ボツリヌス毒素局注療法. 第21回日本発汗学会 2013
11. 大嶋雄一郎. 重症の原発性腋窩多汗症に対する A 型ボツリヌス毒素(ボトックス®)局注療法. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2013
12. 大嶋雄一郎. 原発性手掌多汗症の治療について. 第64回日本皮膚科学会中部支

- 部学術大会 2013
13. 田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄, 田中厚, 中野創, 五十川伸崇: 先天性無汗症の1例. 第74回東部支部学術大会. 平成22年11月20日、仙台市.
 14. 大嶋雄一郎, 石田奈津子, 春日井親俊, 柳下武士, 伊東慶子, 玉田康彦, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 菅屋潤壹. 2歳女兒に発症した特発性後天性全身性無汗症の1例. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
 15. 伊東慶子, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 柳下武士, 渡辺大輔. 皮膚科医の立場から. 第19回日本発汗学会総会 ワークショップ 2011.09 名古屋
 16. 犬飼洋子, 岩瀬敏, 西村直記, 佐藤麻紀, 清水裕樹, 桑原裕子, 菅屋潤壹, 佐橋功, 玉田康彦. 片側顔面紅潮 (harlequin syndrome) と交叉性発汗障害を呈した3小児例の経過の機序. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
 17. 柳下武士, 玉田康彦, 大嶋雄一郎, 伊東慶子, 渡辺大輔, 西村直記, 岩瀬敏, 吉岡洋, 村瀬允也. 代償性発汗に対するボツリヌス毒素A局所注射療法の治療効果. 第19回日本発汗学会総会 2011.09 名古屋
 18. 先天性無痛無汗症の1例: 田中智子・佐藤貴浩・田中厚・中野創・五十川伸崇・横関博雄, 第74回日本皮膚科学会東部支部.
 19. 汗腺: 田中智子, 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医 研修講習会(東京支部企画), 2011.
 20. 原発性局所多汗症術後代償性発汗のアンケート集計結果: 藤本智子, 宗次太吉, 横関博雄, 菅野範英, 吉岡洋, 第19回日本発汗学会, 2011. 9.2, 愛知県.
 21. 藤本智子, 掌蹠多汗症の治療法 手掌多汗症治療ガイドラインは実際の治療に即しているのか?: 第19回日本発汗学会, 2011, 9.3, 愛知県.
 22. Rothmund-Thomson syndrome が疑われた1例(診断例): 藤本智子・西澤綾・高山かおる・佐藤貴浩・横関博雄, 第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2011, 10. 8-9, 沖縄
 23. 横関博雄: 発汗異常と皮膚アレルギー疾患, 旭川皮膚アレルギー学術講演会, 旭川, 2011.6.17
 24. 横関博雄: 発汗のメカニズムと発汗異常を伴うアレルギー疾患, 北里大学皮膚科同門会学術講演会, 横浜, 2011.7.31
 25. 横関博雄: 発汗異常と皮膚アレルギー疾患, 第6回皮膚 Primary Care, 大阪, 2011.9.15
 26. 横関博雄: 発汗のメカニズムとその異常を伴う疾患, 第12回免疫アレルギーフォーラム, 盛岡, 2011.9.30
 27. 横関博雄: 朝日新聞 2011年8月3日: 帰ってきたモンジロー「たっぷり汗をかき夏を元気に」
 28. 横関博雄: 朝日新聞 2011年8月6日: 元気の秘訣: 汗をいとわず洗いすぎない「夏の汗と肌のトラブル対策」
 29. 横関博雄: 日刊ゲンダイ 2012.8.16 多汗症「安易に手術に飛びついては行けない」
 30. 横関博雄協力: ニュートン. 意外と知らない「汗」のこと 2012.8.102-107

H. 知的所有権の出願・登録状況

(1) 特許習得 なし

(2) 実用新案登録 なし

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

研究代表者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 色素異常症、特に遺伝性の疾患においては、一般に疾患頻度が稀なため、経験の少ない皮膚科医が多く、診断、治療、生活指導等が適切になされていない。そのため、確定診断されないままに放置されている症例が少なくないのが現状であり、その結果、放置されている患者や有効な治療や指導が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。①そこで、我々はまずは疫学調査を行った。全国の631施設の皮膚科と眼科を対象に行ない、計397通の回答があった。眼皮膚白皮症をはじめ数多くの疾患が報告された。脱色素性母斑がかなり多く、新知見であった。②診断については遺伝子診断が必要なことが多いため、遺伝子診断可能な施設を明らかにした。③遺伝子診断法についてもアルビノ・チップなどの新しい方法を開発中である。④さらにこれまで多くの疾患において有効な治療が確立されておらず、漫然と効果の無い治療法が用いられてきた現状を踏まえ、新規治療法の開発ならびに適切な生活指導ガイドラインの策定を行い、眼皮膚白皮症についての実践的な治療と生活指導ガイドラインを作成した。特に眼科医と共に眼症状についての指導ガイドラインが有益と思われる。⑤不明な点が多い色素異常症の発症病態を解析した。その結果、遺伝性対側性色素異常症についてはウイルスの関与が示唆される結果を得た。⑥また、掌蹠の悪性黒色腫の細胞起源が汗腺周囲のメラノサイト幹細胞であることが明らかとなった。⑦新規治療法として、遺伝性対側性色素異常症に対する1mmパンチグラフトを行ったところ、患者満足度が非常に高く、有益な方法と思われた。

研究分担者

片山一朗	大阪大学医学部皮膚科教授
錦織千佳子	神戸大学医学部皮膚科教授
山下英俊	山形大学医学部眼科教授
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幹細胞医学分野教授
佐藤美保	浜松医科大学眼科准教授
深井和吉	大阪市大学医学部皮膚科准教授
川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授
金田真理	大阪大学医学部皮膚科准教授
大磯直毅	近畿大学医学部皮膚科准教授
川口雅一	山形大学医学部皮膚科講師
種村 篤	大阪大学医学部皮膚科講師
河野通浩	名古屋大学医学部皮膚科講師

A.研究目的

色素異常症は、メラニンの合成障害による脱色素異常症とメラニン沈着が亢進する色素沈着症があるが、いずれもそれ自体が致死の疾患ではない。そのためか、病態解明の研究が進んでおらず、治療法もほとんどの疾患において確立されていない。しかしながら、脱色素異常症と色素沈着症の双方の疾患において、患者は仕事や勉強効率の低下、対人

関係への支障など精神的苦痛を受け、その結果、QOLを著しく低下させる疾患群である。現在のところ、確立された診断基準も確立されていない。さらに、種々の合併症予防のためには生活指導が重要ではあるが、希少疾患ということもあり、適切な対応ができる皮膚科専門医は少数に過ぎない。

そこで、特に先天性の疾患に重点を置いて、色素異常症について全国的な疫学調査を行う。そして、得られた知見やエビデンスに基づいた実践的な生活指導指針の作成を目的とした。一方で、有効な治療法が確立されていない現状を鑑み、疾患モデルマウスや培養細胞を用いた病態解明と治療実験を行い、新規治療法の開発を念頭に置いた基礎研究、そして臨床応用を目指すものとする。

具体的には下記の様に研究を進めた。

- 1) 全国的な遺伝性色素異常症の発症率、予後、治療・生活指導実態を把握し、実践的な治療と生活指導ガイドラインを作成し公表する。
- 2) 遺伝性色素異常症に対して診断確定のための病因遺伝子変異の網羅的解析方法を確立する。現在、日本国内で遺伝性色素異常症の遺伝子診断を行っている施設の一覧表を作り、公表する。
- 3) 不明な点が多い色素異常症の発症病態を明らかにする。
- 4) 新規治療法を開発し、最終的には臨床応用を目指す。既に他の疾患に対する治療法として臨床的に用いられている薬剤・手技のうち、効果が期待でき、なおかつ安全性に問題がないと思われるものについては、早期に臨床応用する。

B.研究方法・結果

1) 全国的な遺伝性色素異常症の患者実態調査（鈴木、片山、錦織、山下、金田、深井、川上、大磯、川口）：多くの色素異常症では、弱視や眼振等の眼症状を合併する。そこで、昨年度行なった患者実態調査では、調査書作成段階から眼科医(山下)が参加した。そして、全国の631施設（多くが特定機能病院）の皮膚科と眼科にアンケート用紙を郵送して調査した。その結果、計397通の回答を得た。集計結果を表1に示す。総患者数は、年間計1,071,000人(217施設)であった。内訳をみると、2009年に同様に調査された結果報告された結果よりも眼皮膚白皮症患者数は年間患者数が少なく、年間40.8人という結果であった。また、これまでにその頻度が不明であった脱色素性母斑の患者頻度が、今回の調査で明らかとなり、先天性の白斑を呈する疾患においては最も頻度の高い疾患であることが明らかとなった。

表1

疾患名	5年間の患者数(人)		合計患者数(人)/年間/万人当たり
	皮膚科	眼科	
眼皮膚白皮症	135	69	3.8
眼白皮症	1	31	0.6
結節性硬化症	463	0	8.6
伊藤白斑	90	0	1.7
色素失調症 (Bloch-Sulzberger症候群)	137	41	3.3
遺伝性対側性色素異常症(遠山)	100	0	1.9

遺伝性汎発性色素異常症	17	0	0.3
網状肢端色素沈着症(北村)	22	0	0.4
まだら症	47	0	0.9
ワールデンプルグ症候群	7	0	0.1
脱色素性母斑	497	13	9.5
色素性乾皮症	221	0	4.1
計	1,737	154	35.3

2) 白皮症ガイドライン作成(全員)：上記患者実態調査をもとに、まずは眼皮膚白皮症についての実践的な治療と生活指導ガイドラインを作成した。眼科医(山下、佐藤)の参加のもと、眼症状のケア、生活指導も含めた有用性の高いものを作成した。現在、投稿中である。

3) 遺伝子診断：

①現在のところ、下記疾患(表2)は国内の下記施設に遺伝子診断依頼可能である。

各施設ごとに決められた同意書に患者、あるいは親権者の署名が必要であり、また、必要な採血量が異なることから、まずは各施設に連絡をとって患者に説明することが重要である。

表2

疾患	依頼先1	依頼先2
眼皮膚白皮症	山形大学医学部皮膚科	
眼白皮症	山形大学医学部皮膚科	
まだら症	近畿大学医学部皮膚科	
ワールデンプルグ症候群	近畿大学医学部皮膚科	山形大学医学部皮膚科
遺伝性対側性色素異常症	山形大学医学部皮膚科	名古屋大学医学部皮膚科

遺伝性汎発性色素異常症	山形大学医学部皮膚科	
網状肢端色素沈着症	山形大学医学部皮膚科	名古屋大学医学部皮膚科
結節性硬化症	大阪大学医学部皮膚科	

②眼皮膚白皮症に対して、網羅的遺伝子診断をめざして、これまでに報告されている既知の原因遺伝子変異を調べられる“アルビノ・チップ”の開発をスペインの L.Montoliu 教授(CNB-CSIC)らと共同研究中であり、その経過を2012年の日本色素細胞学会で発表した。

4) 尋常性白斑診療ガイドラインと新規知見の広報活動(片山、錦織、佐野、深井、川上、金田、大磯、種村、川口、鈴木)：本研究班の活動により、2012年度に日本語の尋常性白斑診療ガイドラインを公表した(鈴木民夫、他：尋常性白斑診療ガイドライン、日皮会誌 2012, 122, 1725-1740)。英語版の尋常性白斑診療ガイドラインが、2013年度に英文誌に公表された(Oiso N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* 2013; 40: 344-354)。現在、このガイドラインを更新するための組織を作り、更新作業のための準備中である。

また、本研究班の成果を含むまだら症と遺伝性対側性色素異常症の最新の総説が英文誌に掲載された。世界の皮膚科専門医に向けて新規知見を発信できた(Oiso N, et al. Piebaldism. *J Dermatol* 2013; 40: 330-335. Hayashi M, Suzuki T. Dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* 2013;40:336-343)。

さらに、国際色素細胞学会が中心となって行なわれた国際的な尋常性白斑に関する取り決め会議にも参加し、その取りまとめにも

参加し (Ezzedine et al: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 25:E1-13, 2011)、現在もその後のバージョンアップのためのインターネット討論に参加している。

5) 新規治療法の開発と研究 :

①眼皮膚白皮症 (深井) : チロシナーゼ欠損したマウスに日本人に多いヒト型のチロシナーゼ変異 (R77Q と R278X) をそれぞれ導入したトランスジェニックマウス (Tg) 作成を念頭において、まずは細胞レベルでモデル細胞を作製した。そして、アミノグリコシドによる治療が可能かどうかについての基礎実験を行った。チロシナーゼの wild type tyrosinase cDNA と R278X 変異導入 tyrosinase cDNA をレンチウイルスベクターで HepG3 または NIH 3T3 細胞に感染させた。ベクターにヒグロマイシン耐性遺伝子を導入し、感染した細胞のみヒグロマイシンにてセレクションし、野生型および R278X チロシナーゼを定常的に発現する、HepG3 と NIH 3T3 細胞株を作成した。この細胞株にゲンタシン 800 μ g/ml および 200 μ g/ml の濃度にて 24 時間培養し、ウェスタンブロット解析を行った。いずれの細胞株においてもゲンタシン、G418 とともに、R278X のナンセンス変異リードスルー効果は認められなかった。

②先天性脱色素異常症その 1 (川口) : 脂質性二次メッセンジャーの diacylglycerol (DAG) は、低濃度ではチロシナーゼ蛋白の発現のみを抑制しメラニン量を減少させるが、高濃度では MITF の発現を抑制しチロシナーゼ以外のメラニン合成関連タンパク (TRP-1、DCT、pmel17) の発現にも影響を与え、メラノサイトの細胞増殖を抑制することを明らかにした。また、ADAM 阻害剤はヒトメラノサイトのメラニン量を低下させ、マ

ウス B16F10 cell において α MSH 誘導性のメラニン合成を抑制した。電子顕微鏡で観察したところ、阻害剤で処理した細胞では stage II、III のメラノソーム数が減少していた。このことから ADAM 阻害剤はメラノソーム形成に関与する可能性が示唆され、将来的な臨床応用が期待された。

③先天性脱色素異常症その 2 (川上) : iPS 細胞からメラノサイトへ分化させ、白斑・脱色素斑の再生医療への臨床応用をめざすことを目的とした。まずは iPS 細胞の培養を行った。マウス胎児線維芽細胞下で良好に培養された。そこで、Matrigel 上に iPS 細胞をまき、色素細胞誘導培養の条件にて分化を誘導したところ、形状的に色素細胞様の細胞誘導ができた。分化誘導への第一歩である。

④遺伝性対側性色素異常症 (川上) : 新規治療法として、遺伝子診断にて診断が確定している患者で、白斑部に 1mm パンチ・グラフトを試行してその効果を検討した。エキシマライト照射併用ミニグラフト術を右手背で施行した。採皮は、下腹部の正常皮膚から行った。植皮術後、エキシマライト照射 6 か月で、植皮部とその周囲にまで色素の発現を確認した。白斑の効果を観察中である。DSH に対する治療法はこれまでに報告されていない。

⑤色素異常症研究に使用可能な日本人モデルマウスの開発 (鈴木) : 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した。hk14-SCFを遺伝子導入したマウスを作成し、ヘアレスマウスと掛け合わせて、モデルマウス(hk14-SCFヘアレスマウス)を作成した。

⑥白皮症患者における遮光指導（錦織）：適切な指導のための資料作りのために、白皮症患者におけるビタミンD代謝を詳細に検討した。白斑患者生活指導のための科学的エビデンスとなる研究成果である。

⑦尋常性白斑（佐野）：1mmパンチグラフト施行時に採皮部にあらかじめUVB照射しておくことで色素沈着が早く生じることを明らかにした。また、メラノサイト活性化に関わる表皮角化細胞由来の因子につき、尋常性白斑病変部、非病変部を比較検討し、尋常性白斑の病変部位表皮角化細胞は非病変部のそれに比してUVB照射によるendothelin-1(ET-1)産生が誘導できないことが明らかになった。この知見を参考に、採皮前のドナー皮膚にUVB照射(エキシマランプ)を行ったところ、非照射群に比べ、より早期の色素再生を誘導できることが確認できた。非病変部からの表皮培養角化細胞由来のシート植皮を紫外線照射後使用するなど、新たな治療法へのヒントにつながるものと考えられる。

⑧結節性硬化症の脱色素斑（金田）：治療としてM-TOR阻害薬外用が有効であることを確認し、その詳細を検討した。その機序の一部を明らかにした。

⑨眼白皮症患者に対する生活指導（案）作成：（山下、佐藤）：眼科医の立場より患児の視覚保護のために患児に対する対応として以下の点に注意する。①羞明に対して遮光眼鏡により眼球に入る光の量を減少させる。患者毎のニーズにより調整する。②視力不良

に対して、眼鏡による屈折矯正などの弱視治療を行なう。③斜視、眼振に対して、外科的治療を行なう。

6) 色素異常症病態解明：

①まだら症（大磯）：まだら症は胎生期神経堤細胞由来メラノブラストの遊走障害で生じる常染色体優性遺伝性疾患である。メラノブラストが遊走していない白斑部が、出生後にしばしば巣状に色素再生しうることが知られていたが、そのメラノサイトの由来は不明であった。電子顕微鏡的に色素再生部を解析することで、エクリン汗管の幹細胞がメラノサイトに分化し、色素再生を生じていることを明らかにした（Makino T, et al. *Br J Dermatol* 2013; 168: 910-912.）。

②各種稀少色素異常症の病態解明（大磯）：
i) Erythema dyschromicum perstans (EDP) の病態解析：ブラシュコ線に沿う病変部を呈したEDP症例において、遺伝的素因がEDP発症に関与する可能性を報告し、本年度正式に掲載された（Oiso and Kawada. *J Dermatol* 2013; 40: 127-128.）。

ii) Cutis tricolor の本邦1例目の報告とその意義：Cutis tricolor は色素増強病変と脱色素病変が別々の領域に存在する色素異常症である。Cutis tricolor は特殊な染色体異常であるdidymosis (twin spotting)の代表的疾患である。胎生期のdidymosis (twin spotting)が生じる時期がCutis tricolor 随伴症状を規定する。didymosis (twin spotting)によって生じるCutis tricolor が日本人でも生じうることを明らかにした（Oiso N, et al. *J Dermatol* 2013; 40: 490-491.）。

iii) Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct naevus (PEODDN) の病態解析：PEODDNは汗孔角化をともなう角化異

常で、外観上ブラシュコ線に沿った色素増強もしくは色素脱失をともなった角化異常症である。コネキシン 26 の体細胞遺伝子変異により生じることが明らかとなった。コネキシン 26 が表皮角化細胞間 gap junction の構成蛋白であることから、表皮角化細胞間の情報伝達異常が発症の主たる病態である推測された。ケラチン染色を実施し、ケラチン発現異常が生じていることを明らかにした。角化異常にともなって外観の色調が変化すると推測される (Oiso N, et al. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 489-490.)。

iv) Idiopathic eruptive macular pigmentation (IEMP) の病態解析: IEMP は後天性に生じる色素斑でしばしば erythema dyschronicum perstans (EDP) との異同が議論される。クリスマスツリー状に分布する IEMP を報告した。クリスマスツリー状分布は白血球の関与する疾患に生じやすい。EDP は i) で報告したようにケラチノサイト (表皮) の遺伝的異常が素因として存在するのに対し、IEMP は真皮側に由来する免疫異常が発症の素因になることを示唆した。(Oiso, Kawada. *J Dermatol* 2013; 40: 934-935.)。

v) Blaschkitis 様病変部と IκB kinase gamma 発現低下との相関を認めた。

vi) Linear atrophoderma of Moulin 亜型では皮野の構造異常、組織学的に不規則な棘突起延長と不均一なメラニン顆粒の分布を認めた。

③尋常性白斑の病態解析その 1 (種村、金田、片山): 尋常性白斑における色素細胞の消失機序として、ランゲルハンス細胞の形態的・機能的変化に注目し、今回白斑局所におけるランゲルハンス細胞を含む様々な浸潤免疫

担当細胞を、免疫組織化学染色および電子顕微鏡を用いて観察した。20 名の尋常性白斑病変皮膚を用い、各種免疫染色を行い、白斑部で CD8 陽性細胞が一部表皮内に浸潤すると同時に、CD4+IL-17A+ の Th17 細胞の浸潤もみられた。ランゲルハンス細胞の活性化・分布の変化が重要な役割を果たしている可能性を示唆した。

④尋常性白斑の病態解析その 2 (大磯): 色素再生と浸潤細胞の相関性について検討した。新規辺縁拡大病変部へのマクロファージ浸潤を認め、その後に完全に色素再生した尋常性白斑の病理組織学的特徴を解析した。通常尋常性白斑と比較して、著明なマクロファージ浸潤を認めた。マクロファージが表皮からの崩壊産物を速やかに除去することが、尋常性白斑発症予防と色素再生に重要である可能性を示唆した (Oiso N et al. *J Dermatol* 2013; 40: 915-918.)。

⑤遺伝性対側性色素異常症その 1 (川口、鈴木): 遺伝子診断を行い、11 の新規遺伝子変異を報告した。今回、dsRNA binding domain にミスセンス変異を認めた症例 (A561V) を報告した。

⑥遺伝性対側性色素異常症その 2 (河野): 遺伝性対側性色素異常症 (DSH) の ADARI 遺伝子変異検索を行い、変異が同定できない症例のうち、ADARI 遺伝子の 5'UTR 領域に 1 塩基置換を認めた症例について、ルシフェラーゼアッセイを用いて発現活性を調べたところ、wild 型に比べ優位に発現は減少していた。しかしながら、この変異による影響は疾患の原因としては不十分と示唆された。

⑦遺伝性対側性色素異常症その 3 (鈴木): 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仮説に基づき、その関与について解析を行った。*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。病態仮説の証明の第1歩である。

⑧網状肢端色素沈着症 (河野) : 次世代シーケンクスにより原因遺伝子を *ADAM10* と同定した。

⑨結節性硬化症 (TSC) (金田、種村、片山) : 全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で、全身の腫瘍以外に、精神発達遅滞、てんかん、自閉症などの神経症状や白斑を特徴とする。9例の結節性硬化症の患者由来白斑について電顕、光顕を用いて組織学的に検討し、メラノサイト内のメラノソームの産生に異常があり、種々の程度のメラノソームの形成異常を呈するメラノサイトが混在することを明らかにした。さらに本白斑の組織を Th17、CD8、CD4、CD1a など数種のサイトカインに対する抗体で染め、本小白斑の病態について解析した。TSC の白斑は、メラノサイトそのものが消失している尋常性白斑と違い、TSC の白斑ではメラノサイトは存在するがメラノサイト内のメラノソームの形成異常が認められた。これらの異常を引き起こす原因のひとつとして、尋常性白斑と同様に TH17 関連サイトカインにより引き起こされる細胞環境が TSC の白斑形成にも関与している可能性が示唆された。

⑩足底のメラノサイト病変におけるメラノサイトの起源 (西村) : 掌蹠にはメラニン色素沈着を認めないにもかかわらず、日本人の悪性黒色腫の好発部位である。このメラノ

サイト、あるいはメラノーマ細胞の起源が汗腺周囲に存在しているメラニン幹細胞であることを明らかにした。

7) 個別研究

各研究者に依頼した。

C. 考察

現在の本邦における色素異常症、特に遺伝性の疾患の取扱いには下記のような多くの問題がある。①確定診断には遺伝子診断を要するが、遺伝子診断できる疾患が少なく、また可能であっても遺伝子診断を依頼できる施設が公表されておらず、その数も限られている。②診断が確定しても、治療法が確立されていないばかりか、日常生活における注意点すら指針が示されていない。③一般に疾患頻度が稀なため、経験の少ない皮膚科医が多く、診断、治療、生活指導等が適切になされていない。その結果として、確定診断されないままに放置されている症例が少なくないのが現状であり、放置されている患者や有効な治療や指導が受けられずに社会生活を行う上で多大な精神的苦痛を強いられている患者が多数存在する。このような患者の救済に向けて、より簡単に、より正確な診断法が確立され、正しい生活指導法の普及や新規治療法の開発がなされれば、患者のQOLが改善し、労働生産性の向上が期待され、最終的には社会的にも大きな貢献を果たすことができる。またさらに、早期診断による適切な早期介入や正しい治療が可能になり、無駄な治療が削減されることにより、医療経済の観点からも有意義と考えられる。このような視点から、今回の我々の研究班の報告にあるように、遺伝性色素異常症の一部の疾患、つまり結節性硬化症に対してM-TOR阻害薬外用が有効で

あること、および遺伝性対側性色素異常症に外科療法（1mmパンチ・グラフト）が有効であることが確認できたことは特筆すべき点である。加えて、新規治療法の開発および病態解明に向けて基礎研究がなされ、いくつかの有意な成果が出ており、近い将来の臨床応用が期待される。

また、今回我々は、眼科医の協力のもとに全国の基幹病院を対象に、主に先天性色素異常症を中心に患者実態調査を行った。その結果、眼皮膚白皮症では多くの患者で眼症状がみられるのに対して、皮膚科受診の約半数しか眼科を受診していないことが明らかとなった。つまり、眼皮膚白皮症において最もQOLを落とす要因である眼症状についてのフォローアップが必ずしも十分ではないことがわかった。また、表1に示す先天性色素異常症の中で眼科を受診している患者は、眼皮膚白皮症、眼白皮症、色素失調症（Bloch-Sulzberger 症候群）、脱色素性母斑に限られていることが明らかとなった。Waardenburg 症候群をはじめその他の疾患においても生活指導において、眼症状に対して専門的な知識が必要であることは言うまでもない。

さらに我々は、先天性色素異常症の中で頻度が高い眼皮膚白皮症に対する診断・生活指導ガイドラインを作成した。特徴としては、眼症状については眼科医の参加のもと、わかり易い実践的なガイドラインが作成できた。現在、公表に向けて準備中である。また、昨年度に日本の雑誌に掲載した尋常性白斑に対するガイドラインについては、本年、英文文化して皮膚科学会の英文雑誌に掲載した。これにより、国際的にその情報を発信できたことにより、世界の白斑研究に貢献することが

できた。また、まだら症や遺伝性対側性色素異常症についても総説として英文雑誌に発表することができたことも国際的貢献として記載される。

D. 結論

これまで確定診断されず、適切な指導法や有効な治療がなされなかった遺伝性色素異常症の患者に対して、本研究により診断がより簡単に正確になされ、疾患に有効な新規治療法・治療薬が確立されることになれば、社会的な利益は多大である。また、我々は、遺伝性対側性色素異常症に対して、パンチグラフト等、積極的に新しい治療を試みた。その結果、患者満足度は非常に大きかった。このことは、治らないと言われた遺伝性疾患に対しても治療が可能であることを示すものである。さらに、国際的な共同研究や英文誌への発表を通して、本研究班の成果が世界に向けて発信することで、我が国の国際的な評価の向上にも貢献できたと考える。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表（平成 24 - 25 年度）

- 論文発表
- Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I: An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol*. 2012;22(4):568-70.

2. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):138-9.
3. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):219-30.
4. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci.* 2011;64(2):147-9.
5. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):912-6.
6. Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S, Katayama I: Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2012 ;67(3):207-9.
7. Ezzedine K, Lim HW , Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, Geel van N, Poole le IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Hann SK, Picardo M and Taieb A, on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists: Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 ;25(3):E1-13.
8. Terao M, Tanemura A, Katayama I: Vitiligo exacerbated after herpes zoster. *J Dermatol.* 2012 Nov;39(11):938-9.
9. Tanemura A, Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I. Seven cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: suggestive new spectrum of autoimmune vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2012 ;22(2):279-80.
10. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of melanocyte function by Th17-related

Related citations