

- of nonmelanoma skin cancer and extramammary Paget's disease in a Japanese population. *Arch Dermatol Res* : 304(5) : 363-370, 2012.
21. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol* : 132(7) : 1877-1885, 2012.
 22. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症の病態・診断・鑑別診断. 皮膚科臨床アセット 11 シミと白斑 最新治療ガイド. 古江増隆 総編集、市橋正光専門編集. 中山書店. 東京. 141-147, 2012.
 23. 小野竜輔、錦織千佳子 : 色素性乾皮症に合併する顔面の皮膚腫瘍. *MB Derma* : 199 : 1-6, 2012.
 24. 錦織千佳子 : 紫外線発癌の機序とその予防 (前編). *日本医事新報* : No.4595 : 67-70, 2012.
 25. 錦織千佳子 : 紫外線発癌の機序とその予防 (後編). *日本医事新報* : No.4599 : 67-70, 2012.
 26. 竹内聖二、錦織千佳子 : 先天性光線過敏症の概説と最新の知見. *MB Derma* : 191 : 7-14, 2012.
2. 学会発表
 1. Takeuchi S, Okamura C, Niki Y, Nishigori C, Declercq L, Yarosh DB, Saito N: Live imaging analysis of melanosome transfer using lipophilic tracer. 2012 SID Annual Meeting & 75th Anniversary Celebration. 2012. 5.9-12
 2. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. 2012 SID Annual Meeting & 75th Anniversary Celebration. 2012. 5.9-12
 3. 錦織千佳子 : 太陽紫外線とビタミン D. 第 111 回日本皮膚科学会総会. 2012. 6.1-3
 4. Fujiwara S, Nagai H, Oniki S, Yoshimoto T, Nishigori C : Interleukin-17 and interleukin-27 exert opposite effects on tumor necrosis factor-alpha-mediated psoriasis related chemokine production in human keratinocytes. 2nd Eastern Asia Dermatology Congress. 2012. 6.13-15
 5. Yogianti F, Kunisada M, Ono R, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C : Skin Tumors Induced by Narrowband UVB Have Higher Frequency of p53 Mutations than Tumors Induced by Broadband UVB Independent of the Ogg1 Genotype. 36th meeting of the American Society for Photobiology. 2012.6. 23-28
 6. Nakano E, Ono R, Takeuchi S, Nishigori C : Five Case Reports of Xeroderma Pigmentosum Group D Without Neurological Symptoms. 36th meeting of the American Society for Photobiology. 2012.6.23-28
 7. Oka M, Sakaguchi M, Fukumoto T, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Tyr705 phosphorylation and Ser727

- phosphorylation in STAT3 have their own roles and regulation mechanisms in melanocytes and melanoma cells. The 24th Annual Meeting of the JSPCR (International Federation of Pigment Cell Societies Workshop). 2012.11.24-25
8. Takeuchi S, Abe Y, Yamada T, Kawano S, Hozumi Y, Suzuki T, Nishigori C : A case report of Hermansky-Pudlak syndrome in Japan, harboring novel mutations in the *HPS1* gene. The 24th Annual Meeting of the JSPCR (International Federation of Pigment Cell Societies Workshop). 2012.11.24-25
 9. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Nakano E, Yogiarti F, Okunishi K, Morinaga H, Sugiyama H, Nishigori C : A Survey of UVA-induced DNA Damage enhanced in the Presence of Drugs. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
 10. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C : Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
 11. Tian H, Fukunaga A, Taguchi K, Fujiwara S, Nagai H, Matsuo Y, Yodoi J, Nishigori C : Thioredoxin Suppresses Irritant Dermatitis to Croton Oil via the Inhibition of Cytokines and Chemokines Produced by Keratinocytes. The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. 2012.12.7-9
 12. Nishigori C : Mechanisms of Melanomagenesis in relation to signal transduction and transcription factors. The 23rd Korean Society for Investigative Dermatology (KSID) Annual Meeting. 2013.3. 22-23
 13. 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アント型の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
 14. 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
 15. 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
 16. 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

- | | |
|---|---|
| <p>keratinocytes. International
Investigative Dermatology. 2013.
5.8-11</p> | <p>本色素細胞学会年次学術大会. 2013.
11.16-17</p> |
| <p>17. 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</p> | <p>G. 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</p> |
| <p>18. Nishigori C : Ultraviolet light and
oxidative stress response. 3rd annual
meeting of Korean Society of Pigment
Cell Research. 2013.6.9</p> | |
| <p>19. 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</p> | |
| <p>20. 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</p> | |
| <p>21. 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</p> | |
| <p>22. 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</p> | |

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 2年間に以下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 の原因遺伝子である *ADAR1* は INF1 の過剰反応を抑制することが報告されている。そこで、末梢血中の INF1 のよる応答性を調べたところ、DSH 患者では健常人に比べ、応答性が高いことが判明した。さらに、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になった。 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: 健常日本人の皮膚色個人差の決定に関わる遺伝子多型を明らかにした。456人の山形県人を対象に検討した結果、*OCA2*の2つのバリエーション、*OCA2*A481T ($p = 6.18 \times 10^{-8}$) と *OCA2*H615R ($p = 5.72 \times 10^{-6}$) に強い関連性が認められ、T387M in *OCA2*, D125Y in *TYR*, および T500P in *SLC45A2*においても関連性が認められた。さらに、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 の発症病態を明らかにする目的で、INF1 のよる応答性、ならびに、その発症にウイルス感染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

人種間の皮膚色の違いを決めているのは皮膚のメラニン量の差であるが、その全貌は解明されていない。一方で、我々日本人間にも皮膚色に違いは存在する。この皮膚色の違いを決定している遺伝子を明らかにすることを目的とした。

B.方法

1. DSH 病態解明：ADARI 障害による INF1 に対する反応を観察するために DSH 患者の末梢血における INF1 応答性遺伝子発現を解析した。また一方で、ADARI 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：正常日本人女性 456 名の皮膚色を測定し、一方で、4 種類のメラニン合成関連遺伝子の計 12 個のバリエーションを解析し、その相関関係を明らかにした。さらに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、1,000 人以上の上腕内側部の皮膚色を測定し、遺伝子型との相関関係を解析する。

(倫理面への配慮)

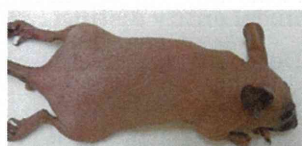
本研究におけるヒト由来血液、あるいは唾液の提供者の人権及び利益の保護の取扱いについて十分配慮した。本研究は、山形大学医学部倫理委員会に既に承認されている。

C.結果・考察

1. DSH：最近、ADARI は INF1 に対する過剰反応による障害を抑制するために INF1 の細胞内情報伝達を抑制することが報告された。そこで、まずは DSH の患者において INF1 の細胞内情報伝達系が更新しているかどうかを調べたところ、患者末梢血では INF1 によって誘導される遺伝子発現が亢進していることが明らかとなった。つまり、INF1 の過剰反応が認められた。続いて、ADARI 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が明らかとなった。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、ADARI 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 ADARI stable knockdown ヒトメラノーマ細胞においては、ADARI 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ノサイト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、今後は、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する予定である。

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：456名の日本人女性(23-65歳、 33.9 ± 10.7)におけるメラニン合成関連遺伝子(*TYR*, *OCA2*, *SLC45A2*, *MC1R*)のバリエント12個と皮膚色(メラニン・インデックス)の相関関係を調べたところ、*OCA2*の2つのバリエント、*OCA2* A481T ($p = 6.18 \times 10^{-8}$)と *OCA2*

H615R ($p = 5.72 \times 10^{-6}$)に強い関連性が認められ、T387M in *OCA2*, D125Y in *TYR*, および T500P in *SLC45A2*においても関連性が認められた。つまりこれらのバリエントではマイナーアレルでいずれもメラニン・インデックスが減少していた。そして、それら5つのバリエントにより日本人女性の皮膚色約11%が説明できるという結果を得た。そこで、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。現在、皮膚色のデータを使用して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24・25年度)

1. 論文発表

1. Kawaguchi M, Suzuki T, et al. (14人中14番目) Eleven novel mutations of the *ADAR1* gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci* 66:245-246 (2012)
2. Yajima I, Suzuki T, et al. (8人中7番目) Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines. *Am J Can Res* 2:322-329 (2012)
3. Shimanuki M, Suzuki T, et al. (5人中4番目) Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the growth potential of melanocyte-lineage cells in the human skin. *J Dermatol* 39: 699-704 (2012)
4. Kono M, Suzuki T, et al. (7人中5番目) Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient. *Br J Dermatol* 166:896-898 (2012)

5. Bilen N, Suzuki T, et al. (7人中7番目) Dyschromatosis symmetrica hereditaria: a case report from Turkey, a new association and a novel gene mutation. *J Dermatol* 39:857-858 (2012)
6. Oiso N, Suzuki T, et al. (8人中6番目) Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low IκB kinase gamma expression. *J Dermatol* 39: 941-943 (2012)
7. Oshimo T, Suzuki T, et al. (9人中9番目) Pediatric case report: clinical profile of a patient with PCWH with p.Q377X nonsense mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol* 39: 1022-1025 (2012)
8. Rice GI, Suzuki T, et al. (54人中49番目) Mutations in *ADAR1* cause Aicardi-Goutières syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat Genet* 44:1243-1248 (2012)
9. Kono M, Suzuki T, et al. (9人中4番目) Four novel *ADAR1* gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* 39: 819-821 (2012)
10. Uchida S, Oiso N, Suzuki T, et al. (4人中3番目) Dermoscopic features of hyperpigmented dots in crista cutis in two siblings in a Japanese family with inherited acanthosis nigricans. *J Cosm Dermatol Sci Appl* 2:252-253 (2012)
11. Abe Y, Suzuki T et al. (5人中5番目): Association of melanogenesis genes with skin color variation among Japanese females. *J Dermatol Sci* 69:167-172 (2013)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. Hayashi M, Suzuki T (2人中2番目): Dyschromatosis symmetrica hereditaria. (review article) *J Dermatol* 40:336-343 (2013)
17. Oiso N, Suzuki T (4人中4番目): Piebaldism. (review article) *J Dermatol* 40:330-335 (2013)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
 21. 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)
 22. Araki Y, Suzuki T (7人中7番目) : Hermansky-Pudlak Syndrome Type 4 with a novel mutation. *J Dermatol* (in press)
 23. 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 variants in pigmentation genes, skin color, and risk of skin cancer in Japanese: T. Suzuki, Y. Abe, J. Yoshizawa, Y. Hozumi, T. Nakamura, G. Tamiya, 62th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics (San Francisco, USA) 2012, 11, 6-10
 2. 日本人の皮膚色決定に関わる遺伝子SNP解析 : 鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊, 田宮元, 第19回分子皮膚科学フォーラム、青森、2012年4月13・14日
 3. 遺伝性対側性色素異常症について(教育講演) : 鈴木民夫, 第111回日本皮膚科学会総会 教育講演5 : 色素異常症の診断と治療、国立京都国際会館、2012年6月1日
 4. 皮膚科領域の遺伝子検査 : 鈴木民夫, 第57回日本人類遺伝学会 シンポジウム 12: 診療科における遺伝子検査の臨床応用、京王プラザホテル 東京、2012年10月27日
 5. Recent proceedings in hereditary hypopigmentary disorders : T. Suzuki, 第24回日本色素細胞学会、長浜、2012年11月23, 24日
 6. *OCA2* polymorphisms are associated with skin color and risk of skin cancer in Japanese population : Junko Yoshizawa, Yuko Abe, Yutaka Hozumi, Naoki Oiso, Tomohiko Narita, Akira Kawada, Kazuyoshi Fukai, Tomonori Motokawa, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Tomohiro Nakamura, Gen Tamiya, Tamio Suzuki, 第24回日本色素細胞学会、長浜、2012年11月23, 24日
 7. 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
 8. 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
 9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
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
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. その他

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-CO₂ 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癒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-CO₂ 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3：1927nm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, α -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 23rd Hot Spring Harbor Internatinal Symposium jointly with The 3rd “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 11th 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 International Pigment Cell Development Workshop May 7th, 2013, Edinburgh, UK
12. Emi K. Nishimura: Mechanisms of Hair Follicle Aging and Stem Cell Regulation 7th world Congress for Hair Research May 5th, 2013, Edinburgh, UK

3. 著書

1. 西村栄美 細胞工学 毛髪のメデイカルサイエンス 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
Nakano H, et al.	Papillon-Lefèvre syndrome	Ogawa H.	The color atlas of disorders of keratinization	Kyowa Kikaku, LTD	Tokyo	2012	113-4
Nakano H, et al.	Vörner type palmoplantar keratoderma	Ogawa H.	The color atlas of disorders of keratinization	Kyowa Kikaku, LTD	Tokyo	2012	108-9
Noda Y, Sasaki S.	Regulation of water balance: urine concentration and dilution.	Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW	Schrier's Diseases of the Kidney 9th edition	Lippincott Williams & Wilkins	Philadelphia	2012	pp 132-158
横関博雄	接触皮膚炎の外 用療法	上出良一編	匠に学ぶ皮膚科 外用療法—古き を生かす、最新 を使う—	全日本病院 出版会	東京都	2012	7-11
横関博雄	スイッチOTC をどう考えるか	上出良一編	匠に学ぶ皮膚科 外用療法—古き を生かす、最新 を使う—	全日本病院 出版会	東京都	2012	197-199
朝比奈正人	まずは「神経症 候」に注目する 自律神経症候	河村満	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
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	メディカル レビュー社	東京	2012	158-189
Iwase S, Nishimura N, Mano T.	Osteoporosis during spaceflight	Valdés- Flores M	New Findings of Osteoporosis	InTec	Croatia	2013	In press
Satoshi Iwase, Naoki Nishimura and Tadaaki Mano	Osteoporosis in Spaceflight	Flores MV	Topics in Osteoporosis			2013	
中野創	Symmetrical lividities of the soles of the feet の概念・病態・診 断・治療	古江増隆, 横関博雄	紅斑と痒疹 病 態・治療の新た な展開. 診る・ わかる・治す	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
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.	108	18766-71	2011
Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H.	Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases.	Allergy	66	1107-13	2011
Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H.	Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation.	Mol Immunol.	2011	304-310	2011
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, Yokozeki 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
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.	6(9)	e25039	2011
Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H.	Fc ϵ RI, but not Fc γ R, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils.	Am J Pathol.	179	775-82	2011
Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki 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
Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, et al.	Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome.	J NeurolSci.	318	131-134	2012
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.	In press		2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
Goswami N, Roma PG, DeBoever P, Clement G, Hargens AR, Loeppky JA, Evans JM, Stein TP, Blaber AP, Van Loon JJWA, Mano T, Iwase S, Reitz G, Hinghofer-Szalkay HG.	Using the moon as a high-fidelity analogue environment to study biological and behavioral effects of long-duration space exploration.	Planetary and Space Science.	74(1)	111-120	2012
Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, Sawaura H, Hori M, Mizusawa H	White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study	Am J Neuroradiol	33	97-103	2012
Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, Sato R, Sakai K, Mizusawa H	Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease	Hum Brain Map	33	727-739	2012
Hattori T, Sato R, Aoki S, Yuasa T, Mizusawa H	Different patterns of fornix damage in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease	Am J Neuroradiol	33	274-279	2012
Hossain Khan MZ, Sohara E, Ohta A, Chiga M, Inoue Y, Isobe K, Wakabayashi M, Oi K, Rai T, Sasaki S, Uchida S.	Phosphorylation of Na-Cl cotransporter by OSR1 and SPAK kinases regulates its ubiquitination.	Biochem Biophys Res Commun.	425	456-61	2012
Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H	Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.	Acta Derm Venereol.	92(4)	367-71.	2012
Kanikowska D, Sato M, Sugeno Y, Iwase S, Shimizu Y, Nishimura N, Inukai Y.	No effects of acclimation to heat on immune and hormonal responses to passive heating in healthy volunteers.	Int J Biometeorol.	56(1)	107-12	2012
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.	61	469-73	2012
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.	180	165-76	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
Koji Fujita, Masafumi Harada, Makoto Sasaki, Tatsuhiko Yuasa, Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Yusei Shiga, Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Susumu Shirabe, Ken Nagata, Tetsuya Maeda, Shigeo Murayama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa	Multicentre, multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a reliability and agreement study	BMJ open	2	e000649	2012
Kuwahara M, Ishigami J, Shikuma S, Akita W, Mori Y, Asai T, Tsukamoto Y, Adachi S, Noda Y, Rai T, Uchida S, Sasaki S	Type II diabetes mellitus is a risk factor for heart failure in pre-dialysis patients.	Ther Apher Dial.	16	541-7	2012
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.	130	671-682	2012
Nishida H, Sohara E, Nomura N, Chiga M, Alessi DR, Rai T, Sasaki S, Uchida S.	Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway activates the WNK-OSR1/SPAK-NCC phosphorylation cascade in hyperinsulinemic db/db mice.	Hypertension.	60	981-90	2012
Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H.	Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab, but not bevacizumab.	Acta Derm Venereol.	92(4)	360-1	2012
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 .	In press		2012
Ohta E, Akazawa M, Noda Y, Mandai S, Naito S, Ohta A, Sohara E, Okado T, Rai T, Uchida S, Sasaki S.	Severe hyperparathyroidism in a pre-dialysis chronic kidney disease patient treated with a very low protein diet.	J Bone Miner Metab.	30	238-42	2012
Oi K, Sohara E, Rai T, Misawa M, Chiga M, Alessi DR, Sasaki S, Uchida S.	A minor role of WNK3 in regulating phosphorylation of renal NKCC2 and NCC co-transporters in vivo.	Biol Open.	1	120-7	2012
Oka K, Ohtaki N, Kasai S, Takayama K, Yokozeki H.	Two cases of eruptive pseudoangiomatosis induced by mosquito bites.	J Dermatol.	39(3)	301-5	2012