

## 原因究明に関する調査研究

### I. ロドデノールおよび類似化学物質による白斑症状に関する文献調査

研究分担者 最上(西巻)知子 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 部長

#### 研究要旨

ヒトや実験動物に白斑様症状を誘導する化学物質について文献調査を行った。皮膚に白斑/色素脱失を引き起こす化学物質の代表的なクラスが「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール・カテコール類」であることが報告されている。職業的白斑の原因物質として知られる 4-tert-ブチルフェノール(4-TBP)やヒドロキノンモノベンジルエーテル(MBEH)は特に顕著な作用を示し、皮膚のメラノサイトを選択的に傷害する直接効果に加え、免疫を介する二相性の作用がメラノサイト消失をもたらすと考えられている。4-TBP や MBEH については、チロシナーゼで代謝されることにより活性酸素種 ROS を産生する直接作用に加え、代謝物が自殺基質として SH 基やチロシナーゼに付加する反応性を獲得すること、細胞死の誘導やメラノサイト抗原の放出など、ハプテン抗原形成による免疫応答や自己免疫誘導につながる作用が報告されており、個人差の大きい白斑発症との関連が推定されている。

カネボウ化粧品よりロドデノールの非臨床試験に関する報告書が提供され、褐色モルモットを用いてロドデノールの皮膚色素脱失作用が示されるとともに、皮膚感受性や光感受性はおおむね陰性の結果が示された。メラノサイトに対してロドデノールはチロシナーゼ活性に大きく依存する毒性を発揮し、メラノサイト選択性が示唆されるとともに、ヒトメラノサイトはロドデノール高感受性群と低感受性群に分かれた。免疫系の関与については今後の解明が望まれる。

#### A. 研究目的

ロドデノール含有化粧品の使用者に生じた白斑症状の原因究明のために、類似化合物による白斑の事例およびそのメカニズムについて、文献調査を行った。また、カネボウ化粧品より提供された非臨床試験に関する報告書「ロドデノール配合化粧品の使用による白斑様症状の病態形成メカニズムに関する研究」(参考資料)について評価を行った。

#### B. 研究方法

化学物質により誘導される白斑、皮膚脱色素斑形成に関する論文を、vitiligo、depigmentation、phenol、chemical leukoderma 等を検索語として探索した。内

容の検討にあたっては論文の被引用数も参考とした。また上記カネボウ化粧品より提供された非臨床試験に関する報告書との比較検討を行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 化学物質による白斑・脱色素斑症例

化学物質に接触したり暴露されたりすることにより皮膚に白斑/脱色素斑が生じる現象は古くから知られており、最初の報告は 1939 年に遡る。ゴム手袋に含まれるヒドロキノンモノベンジルエーテル(モノベンゾン, MBEH)に暴露された工場労働者 48 人中 25 人に白斑が発症し、ヒトおよび黒色モルモットの皮膚に塗布すると色素脱失が起こったことが紹介されている

(Cummings and Nordlund, 1995)。1977年には英国で4-tert-ブチルフェノール(4-TBP)を扱う工場労働者198人のうち54人に発症した事例がLancetに報告されている(James *et al*, 1977)。このような職業性白斑は特にフェノール誘導体に大量暴露された工場労働者に高頻度に発生しており、動物実験を含めた詳細な文献調査に基づき、皮膚のメラノサイトを選択的に減少、あるいは消失させて白斑・脱色素斑形成を誘導する化学物質の代表的なクラスが「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール・カテコール類」であることが報告されている(Cummings and Nordlund, 1995; Boissy and Manga, 2004)(図1)。置換基の側鎖が長いノニルフェノールやオクチルフェノールを扱う工場労働者には白斑は認められないが異論もある(James *et al*, 1977)。

白斑の原因とされる多くの化合物は主に接触した場所のみ局所的な色素脱失を起こすが、化合物によっては白斑は暴露された場所から離れた場所にも広がる。4-TBPおよびMBEHは特に顕著な作用を有しており、作用機構の研究が進められている。

## 2. 化学物質による実験動物での皮膚色素脱失

職業性白斑がはじめて報告されたMBEHが皮膚色素脱失を起こすことは、黒色モルモットを使って確認されている(Peck and Sobotka, 1941)。MBEHを5ヶ月間混餌投与しても外皮に影響は認められなかったが、皮膚に50%軟膏あるいはエーテル溶液を塗布すると数週間から数ヶ月で色素が消失した。

4-TBPおよびそのチロシナーゼによる代謝産物4-tert-ブチルカテコール(4-TBC)についても黒色モルモットを用いて検討され、4-TBPおよび4-TBCの10%DMSOあるいはプロピレングリコール溶液を3週間毎日皮膚に塗布すると強力な色素脱失が生じた。色素低下は3ヶ月までに回復したことが報告されている(Gellin *et al*, 1970)。

アルキル置換カテコール類の脱色素作用についても、黒色モルモットを用いて構造活性相関が検討されている。1~10%含有のクリームを皮膚に1ヶ月間

塗布すると、4-イソプロピルカテコールに最も強力な色素脱失効果が認められ、適用部位の皮膚からはメラノサイトや色素顆粒が消失した。この報告では脱色素化合物に分類されるメルカプトアミン類も評価し、N-(2-メルカプトエチル)-ジメチルアミンに弱い効果を認めている(Bleehen *et al*, 1968)。

## 3. メラノサイト選択的な毒性発現 - チロシナーゼによる代謝と酸化ストレス仮説

4-TBPおよびMBEHはチロシナーゼを阻害しメラニン合成を低下するとともに、メラノサイトを選択的に傷害することにより皮膚色素脱失が誘導される機序が考えられている。これらの化合物は*in vitro*で皮膚角化細胞(ケラノチサイト)よりメラノサイトに高い毒性を示す(Yang *et al*, 2000; Hariharan *et al*, 2010)。

皮膚色素であるメラニンはチロシナーゼを初発酵素とする複数の過程を経て合成される(図2)。4-TBPおよびMBEHはメラニン前駆体であるチロシンに似た構造を持ち、チロシナーゼを阻害するが(Yang *et al*, 1999; van den Boorn *et al*, 2011)、チロシナーゼにより代謝されてメラノサイト選択的な毒性を発現する機序が提唱されている。

チロシンがチロシナーゼによりドーパを経てドーパキノンに転換されると同様に(図2)、4-TBPもチロシナーゼにより4-tert-ブチルカテコール(4-TBC)、続いてオルトキノン体であるtert-ブチル-o-ベンゾキノンに代謝される(図3左)。これに伴い、セミキノンフリーラジカルやパーオキシド、活性酸素種ROS産生が促進され細胞を傷害する機序が提唱され(Boissy and Manga, 2004)、実際に4-TBP処理メラノサイトではROS産生が促進することが示されている(Manga *et al*, 2006)。同様にオルトキノン体に代謝されるMBEH(図3右)も、メラノサイトではROS産生を増加する(van den Boorn *et al*, 2011)。

4-TBPの代謝により生じる酸化ストレスにより、遺伝的に弱いメラノサイト、例えば細胞内のラジカルスカベンジ系に欠陥を持つような細胞が傷害される可能性が想定されている。白斑症(vitiligo)の患者では表

皮メラノサイトにおける過酸化水素レベルが高いことが知られており(Dell'anna and Picardo, 2006)、また白斑患者由来のメラノサイトは培地にカタラーゼを添加すると 4-TBP による細胞毒性が低減することから(Manga *et al*, 2006)、白斑発症には酸化ストレスに対するメラノサイトの耐性/感受性が大きく関わっており、4-TBP による酸化ストレスの増加が発症の引き金になる可能性が推定されている(Manga *et al*, 2006; Boissy and Manga, 2004)。

4-TBP や MBEH の細胞毒性は細胞のチロシナーゼレベルとは一致しないが、メラニン合成系とは密接に関わることが報告されている。チロシナーゼを欠損するメラノサイトにおいても 4-TBP の細胞毒性は認められ、チロシナーゼを過剰発現しても変わらない(Yang *et al*, 2000)。4-TBP の細胞毒性は、むしろチロシナーゼ関連タンパク質 1(TYRP1)を過剰発現すると増強されることから、TYRP1 の関与が示唆されている(Boissy and Manga, 2004; Manga *et al*, 2006)。TYRP1 はメラニン合成の下流においてインドールキノン産生に関わる酵素である。

MBEH の細胞毒性もチロシナーゼ活性とは相関せず、細胞にチロシナーゼを過剰発現させても MBEH 感受性は変わらなかった(van den Boorn, 2011)。細胞内のメラニン量と MBEH 感受性は逆相関する報告もなされ、MBEH はメラニン合成系発現を促進し、メラニン合成が酸化ストレスに対して保護的に働くことが感受性に影響する可能性が推定されている(Hariharan *et al*, 2010)。

#### 4. 皮膚感作性

4-TBP の白斑形成に遅延型アレルギーに関わる可能性について、モルモットを使った感作性試験 GPMT (Guinea Pig Maximization Test)が行われた。4-TBP の感作性は認められなかったが、4-TBP のチロシナーゼ代謝で生じる 4-TBC は強力な感作性と 4-TBP との交差反応性を示した(Zimerson *et al*, 1999)。

MBEH については、ヒト(健常人)でパッチテストを

行うと陽性は 1.2%であったが、皮膚色素過剰症患者に 2~6 ヶ月塗布すると 13%の人に感作性を示し、皮膚炎を発症した(Lerner and Fitzpatrick, 1953)。白斑症の患者に塗布すると有色部に皮膚炎を発症し、パッチテストでメラノサイトが存在する部位にのみ炎症を起こすことが報告されている(Nordlund *et al*, 1985)。

#### 5. 免疫系の関与

MBEH や 4-TBP の毒性はそれほど強くなく、いずれも IC50 は数百 $\mu$ M のレベルである。また白斑発症には個人差が大きいことから、発症には免疫系が関与することが推定されている。まず、(1)4-TBP がメラノサイトにアポトーシスを誘導する感受性が、樹状細胞とのコミュニケーションにより増大することが報告されている(Kroll *et al*, 2005)。また、(2)MBEH および 4-TBP はメラノサイト生存率に大きく影響しない濃度(250 および 300  $\mu$ M)で小胞体ストレス応答(unfolded protein response: UPR)を誘導し、免疫応答増強につながるサイトカイン IL-6・IL-8 産生を誘導することが報告されている(Toosi *et al*, 2012)。

また、(3)MBEH や 4-TBP はチロシナーゼで活性代謝物に代謝され、ハプテン抗原となり得るタンパク付加体を形成することが明らかにされている。メラニン生合成経路において、チロシンがチロシナーゼによりドーパを経て産生されるドーパキンは、分子内のアミノ基が付加してインドールに環化し、あるいはシステインの SH 基と Michael 付加反応し、それぞれユウメラニン、フェオメラニンへと合成される(図 2)。4-TBP もチロシナーゼにより 4-tert-ブチルカテコール、続いてオルトキノン体である tert-ブチル-o-ベンゾキノンに代謝され、グルタチオンやタンパクの SH 基に Michael 付加する反応性を獲得する(Thornerby-Andersson *et al*, 2000)(図 3 左)。MBEH も同様にオルトキノン体 4-ベンゾキシ-1,2-ベンゾキノンに代謝され、SH 基と付加反応する(Manini *et al*, 2009)(図 3)、あるいはチロシナーゼの SH 基とも反応し、酵素を不可逆的に阻害してメラニン合成を低下する(van den Boorn *et al*, 2011a)。このようなタンパク

修飾体がハプテン抗原として提示され、ハプテン特異的な免疫応答が誘導される機序が提唱されている (Becker and Schrama, 2011)。

## 6. 化学物質による自己免疫の誘導

白斑には様々な病因の疾患が含まれるが、頻度の高い尋常性白斑については、自己免疫性の疾患と考えられている。環境要因や生理的要因が引き金となって局所的なメラノサイトの死をもたらし、メラノサイト抗原が提示され、自己免疫応答を引き起こす。その結果、メラノサイトの破壊は全身に、離れた場所にも起こるとする説が広く受け入れられている (Manga and Orlow, 2012; Passeron and Ortonne, 2012)。実際に白斑患者の皮膚脱色部位には T 細胞が浸潤していることが知られている (Le Poole *et al*, 2004)。

職業性白斑の事例においても、白斑は 4-TBP や MBEH に長期間暴露された人全てには発症せず、また化合物に接触した部位以外にも広がることから、化学物質が引き金となって自己免疫が誘導され、メラノサイトが破壊される機序が推定されている (Boissy and Manga, 2004)。

MBEH は尋常性白斑の患者において、脱色素斑を目立たなくする目的で正常な皮膚を脱色素する薬として FDA に認可されている。MBEH を塗布した直後の脱色は局所に起こるが、数ヶ月後には予期せぬ場所に起こる場合が知られている。脱色素部位の皮膚には CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞が浸潤していたことから、メラノサイトが特異的に攻撃される自己免疫応答が示唆されている (Becker and Schrama, 2011; van den Boorn *et al*, 2011b)。MBEH を皮膚に塗布するとメラノサイトへの自己免疫応答を誘導することは、メラノマを移植したマウスで確認されている (van den Boorn *et al*, 2010)。

MBEH などの化学物質が自己免疫応答を誘導するメカニズムとして、(1) MBEH によるメラノサイトの死が抗原提示を促進する可能性が提唱されている (Hariharan *et al*, 2011)。また、(2) 上述した MBEH 代謝物のチロシナーゼ修飾に伴い、メラノサイト抗原

を含むエクソソームがメラノサイトから放出されることが報告されている (van den Boorn *et al*, 2011a)。

## 7. カネボウ化粧品による非臨床試験報告書の概要

ロドデノール(4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール)の皮膚色素脱失作用については、褐色モルモットの皮膚に 30% (50% エタノール) 溶液を 1 日 3 回塗布し、確認されている。開始 17~21 日で皮膚の高度白色化、31~98 日の時点で皮膚基底部のメラノサイトや表皮全体のメラニン顆粒の減少が認められた。また塗布休止 31~52 日での回復が報告されている (カネボウ化粧品報告書 2-1-1)。

ロドデノールのメラノサイト生存率に及ぼす影響については、チロシナーゼ活性に大きく依存する結果が得られている。メラノサイトのロドデノール感受性は細胞のラインにより大きく異なっており、13 ラインの IC<sub>50</sub> 値は 0.14~0.54mM と 5.54~6.8mM の二群に分かれ、前者はチロシナーゼ活性が高く、後者は低い傾向が認められた。同一ラインのメラノサイトにおいてチロシナーゼを siRNA ノックダウンで 50% 低下させた場合には IC<sub>50</sub> 値は 0.052mM から 5.9mM に増加した。チロシナーゼ阻害剤(フェニルチオウレア)によっても毒性が低減された。またチロシナーゼ代謝産物と想定されるロドデノールの水酸化体 4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ブタノールの 2 種のメラノサイトラインに対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ、0.19mM、<0.1mM とロドデノールの 6.6mM、7.3mM に比較して低いことから、ロドデノールの細胞毒性の発現にはチロシナーゼが大きく関わることを示されている。ロドデノール (~1mM) による ROS の産生は認められていない。一方、表皮角化細胞に対する細胞毒性は 1mM 以下では認められなかった (カネボウ化粧品報告書 2-2, 2-3-1, 2-3-2)。

免疫応答の関与について、ロドデノール処理ケラチノサイトにおいて炎症性サイトカイン産生は認められなかった。またロドデノールの皮膚感作性については GPMT および LLNA (Local Lymph Node Assay) 試験では認められなかった (カネボウ化粧品報告書

2-2-1)。CCET (Cumulative Contact Enhancement Test) では高濃度群で疑わしい皮膚反応が認められ、連続した閉鎖貼付の影響が示唆されている。光感作性評価については AS-AA (Adjuvant-Strip-AA) および Harber の両試験で陰性であった。なおマウスを使用する LLNA 以外の試験では褐色モルモットが使用されている。(カネボウ化粧品報告書 2-1-2)。

ロドデノールはメラノサイトの小胞体ストレス応答を誘導し、eIF2 のリン酸化と炎症性サイトカイン IL-8 の遺伝子発現を誘導した。またこれらの応答はチロシナーゼ阻害により抑制されることが示されている(カネボウ化粧品報告書 2-3-3)。

## **8. 本研究班におけるロドデノール代謝・毒性試験**

本研究班において協力研究者秋山は、ロドデノールの水酸化体 4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ブタノールがチロシナーゼ(マッシュルーム)およびヒトメラノサイトにより産生されること(図 2)、ロドデノールに比較し水酸化体はより強い細胞毒性を示すことを明らかにしている(分担研究報告書 II)。

## **D. 考察**

### **1. 類似化学物質による白斑/脱色素斑形成の機序**

化学物質による白斑については毒性学の教科書において、チロシンに似た構造を持つフェノール化合物が皮膚の色素低下・脱失を起こす事例が紹介されている(Casarett & Doull's, Toxicology: The Basic Science of Poisons 8th Edition, pp851-852)。また皮膚科専門誌の総説においても、ヒトや実験動物で皮膚脱色素作用を示す代表的な化学物質が「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール/カテコール類」に分類され(Cummings and Nordlund, 1995; Boissy and Manga, 2004)、研究の対象は米国では臨床で用いられる MBEH と、強力な職業性白斑の事例が知られる 4-TBP についてのメカニズムの解明にある。

4-TBP と MBEH による皮膚色素脱失の場合は、メラノサイトへの直接作用と免疫系を介する作用との二相性であると考えられている(Becker and Schrama,

2011)。直接の色素脱失にはメラニン合成系が毒性発現に大きく関わる。4-TBP と MBEH はメラニン合成を阻害するとともにチロシナーゼにより代謝されて ROS を増加することが確認され、酸化ストレス増加がメラノサイト選択的な毒性発現をもたらすと考えられている。

しかしながら 4-TBP と MBEH の毒性は強力ではなく、また細胞選択性も高くはない(Becker and Schrama, 2011)。そこで、免疫応答やメラノサイトに対する自己免疫誘導が色素脱失作用に大きな役割を持つことが推定されている(Passeron and Ortonne, 2012; Toosi *et al*, 2012)。MBEH の事例では全身性の進行、病変部に細胞障害性 T 細胞が浸潤、発症の個人差など、(尋常性)白斑患者と同様の症状から、メラノサイトに対する自己免疫の誘導が推定されている(Manga and Orlow, 2012)。

フェノール誘導体により化合物への免疫/自己免疫が誘導/増強される機序として、(1) 4-TBP・MBEH 修飾によるチロシナーゼハプテン抗原形成(Thornerby-Andersson *et al*, 2000; van den Boorn *et al*, 2011a)とメラノサイト抗原の放出(van den Boorn *et al*, 2011b; Becker and Schrama, 2011)、(2)ネクローシス/アポトーシスによるメラノサイトの死と樹状細胞による増強(Kroll *et al*, 2005)、(3)小胞体ストレス応答を介する炎症性サイトカイン産生促進が提唱されているが(Passeron and Ortonne, 2012)、完全な証明にはまだ不十分であり、今後の展開が期待される。

職業性白斑の事例において、遺伝的な要因が感受性の違い/個人差をもたらすと考えられている(Boissy and Manga, 2004)。白斑疾患は自己免疫の引き金を引くことにより発症するとする説が受け入れられており、化学物質は引き金となる環境要因のひとつと解釈されている(Manga and Orlow, 2012; Passeron and Ortonne, 2012)。尋常性白斑に関連が見いだされた遺伝子の多型、また MHC(HLA)クラス I の解析が、化学物質による白斑発症の原因究明の手がかりになる可能性も大きいと考えている。

## **2. カネボウ化粧品による非臨床試験「ロドデノールによる白斑様病態形成のメカニズム」について**

カネボウ化粧品による非臨床試験において(参考資料)、ロドデノールが褐色モルモットの皮膚基底層のメラノサイトやメラニン顆粒を減少させて色素脱失を形成すること、作用は可逆的であることが確認され、臨床での知見が実験的に裏付けられた。可逆的な皮膚色素脱失は、ロドデノールと構造が類似する4-TBPでも報告されているが、MBEHを含め過去の報告は黒色モルモットが使われており、また塗布溶剤も異なることから、ロドデノールと強度の比較は難しい。

In vitro においてロドデノールはメラノサイトにチロシナーゼ活性に応じた毒性を示し、メラノサイト選択的な傷害が皮膚脱色素斑形成に直接寄与する可能性が示唆された。ロドデノールのメラノサイト毒性発現はチロシナーゼ活性に大きく依存する。また分担研究報告書IIに後述するように、本研究班においても、メラノサイトやチロシナーゼにより水酸化体に代謝され、より強い毒性を発揮することを確認している。4-TBP や MBEH とは異なり、ロドデノール処理メラノサイトに ROS は検出されないが、両化合物と同様に小胞体ストレス応答を誘導した。このような異同に基づきメカニズムを解明するためには、同一実験内での比較検討が必要と思われる。ロドデノールのメラノサイト生存率への影響は、高感受性群でも IC<sub>50</sub> が数百μMと4-TBP や MBEH と同程度であることから、色素脱失には免疫系が大きく寄与することも予想される。今回の報告では遅延型アレルギーを評価する感作性や光感作性試験が行われている。5種類中4種類の試験において、皮膚色素脱失を確認した褐色モルモットが用いられ、4種類の試験で陰性であった。感作性試験 CCET では疑わしい皮膚反応が認められた。連続貼付の影響が考察されており、臨床におけるアレルギー反応の検討結果が期待される。一方、4-TBP や MBEH と同様に免疫増強につながる小胞体ストレス応答が誘導されている。今後、4-TBP や MBEH で報告されているように、ロドデノールが細胞

死を誘導するか否か、チロシナーゼ代謝により生じ得るオルトキノン体(図2)が付加体 - ハプテン抗原を形成するかについて明らかにされれば、(自己)免疫誘導の予測につながる可能性があり、引き続き検討が必要と思われる。

ヒト由来メラノサイトはチロシナーゼ活性の高いロドデノール高感受性群と低い低感受性群の2群に分かれ、感受性の個人差が示唆される。チロシナーゼのみが感受性の違いをもたらすのか、さらなる解明が必要と思われる。

## **E. 結論**

ヒトや実験動物で白斑様症状を誘導する化学物質の代表的なクラスが「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール/カテコール類」であることが報告されている。特に効果が強力な4-TBPとMBEHについて、皮膚メラノサイトへの直接作用と免疫系を介する二相性の機序がメラノサイト消失をもたらすと想定されており、メカニズムが研究されている。4-TBP と MBEH については、チロシナーゼ代謝による細胞内の酸化ストレス増加、代謝物のSH基やチロシナーゼへの付加、細胞死や小胞体ストレス応答の誘導など、ハプテン抗原やメラノサイト抗原の形成・提示から免疫誘導につながる報告がなされている。

ロドデノールについては、褐色モルモットを用いて皮膚色素脱失作用が示され、皮膚感作性や光感作性はほぼ陰性であることが示された。メラノサイトに対してチロシナーゼ活性に大きく依存する毒性を示し、メラノサイト選択性が示唆された。また小胞体ストレス応答の誘導が示された。免疫誘導の可能性については今後の検討が必要と思われる。

## **[引用文献]**

- Becker JC, Schrama D. *J Invest Dermatol* 2011; 131:1185-7.
- Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB. *J Invest Dermatol* 1968; 50:103-17
- Boissy RE, Manga P. *Pigment Cell Res.* 2004 ; 17: 208-14
- Casarett & Doull's, *Toxicology: The Basic Science of Poisons* 8th Edition, pp851-852

- Cummings MP, Nordlund JJ. *Am J of Contact Dermatitis* 1995; 6: 122-7
- Dell'anna ML, Picardo M. *Pigment Cell Res* 2006; 19: 406-11
- Fukuda Y, Nagano M, Futatsuka M. *J Occup Health* 1998; 40: 118-122
- Gellin GA, Possick PA, Perone VB. *J Invest Dermatol* 1970; 55: 190-7
- Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koshoffer A, McKee MD, Boissy RE, Le Poole IC. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 211-20
- Hariharan V, Toole T, Klarquist J, Mosenson J, Longley BJ, Le Poole IC. *Melanoma Res* 2011; 21: 115-26.
- Ito Y, Jimbow K, Ito S. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 77-82
- James O, Mayes RW, Stevenson CJ. *Lancet* 1977; 2: 1217-9
- Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestrl R, Caroline Le Poole I. *J Invest Dermatol* 2005;124:798-806
- Le Poole IC, Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004; 9:68-724
- Lerner AB, Fitzpatrick TB. *JAMA* 1953; 152:577-82
- Manga P, Sheyn D, Yang F, Sarangarajan R, Boissy RE. *Am J Pathol.* 2006;169:1652-62.
- Manga P, Orlow SJ. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 1752-5.
- Manini P, Napolitano A, Westerhof W, Riley PA, d'Ischia M. *Chem Res Toxicol.* 2009; 22:1398-405.
- Nordlund JJ, Forget B, Kirkwood J, Lerner AB. *Arch Dermatol.* 1985; 121:1141-4.
- Passeron T, Ortonne JP. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 2502-4
- Peck SM, Sobotka H, *J Invest Dermatol* 1941; 4: 325-329
- Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. *Pigment Cell Res.* 2006; 19: 550-71.
- Thörneby-Andersson K, Sterner O, Hansson C. *Pigment Cell Res* 2000 ; 13:33-8.
- Toosi S, Orlow SJ, Manga P. *J Invest Dermatol* 2012 ; 132:2601-9
- van den Boorn JG1, Konijnenberg D, Tjin EP, Picavet DI, Meeuwenoord NJ, Filippov DV, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM. *PLoS One.* 2010; 5:e10626.
- van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA, van Capel T, Jong EC, Reits EA, Drijfhout JW, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1240-51
- van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24:673-9.
- Yang F, Boissy RE. *Pigment Cell Res.* 1999; 12: 237-45.
- Yang F, Sarangarajan R, Le Poole IC, Medrano EE, Boissy RE. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:157-64.
- Zimerson E, Bruze M, Goossens A. *J Occup Environ Med* 1999; 41:23-8.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

## H. 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

なし

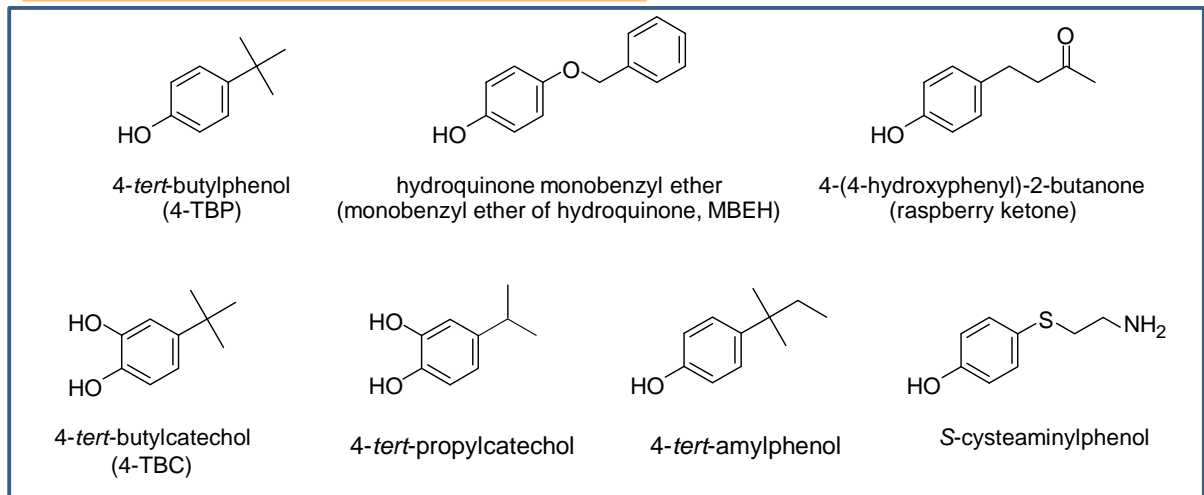
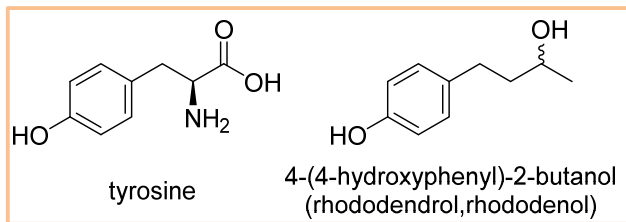


図1 チロシン、ロドデノール、および職業性白斑や皮膚色素脱失を起こす化合物  
(Peck 1941, Bleehen 1968, Gellin 1970, James 1977, Ito 1987, Fukuda 1998, Cummings 1995, Boissy 2004, Solano 2006)

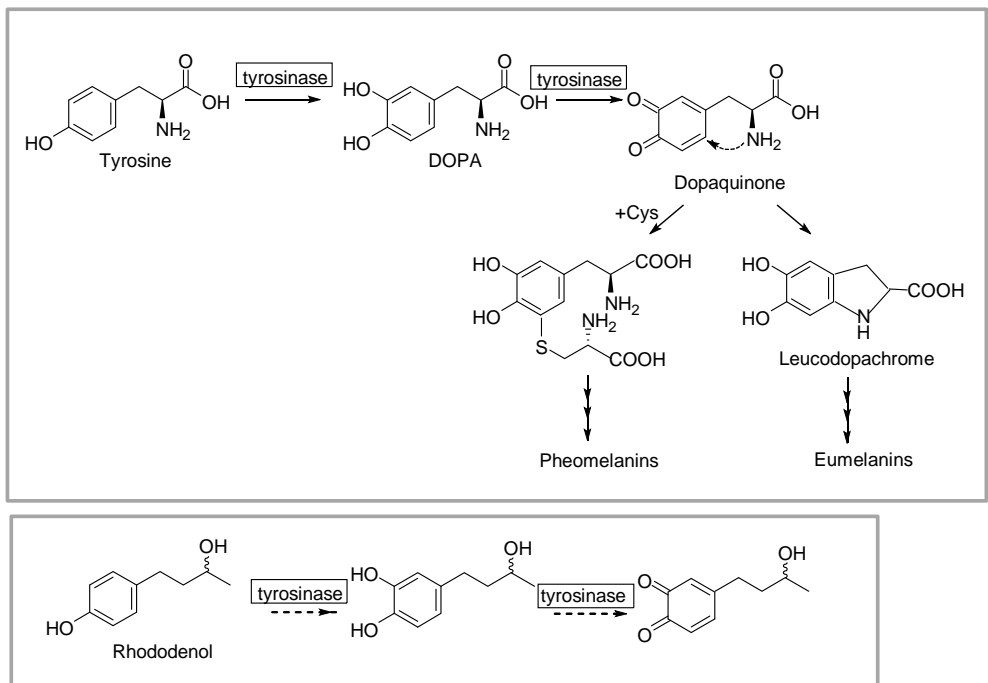
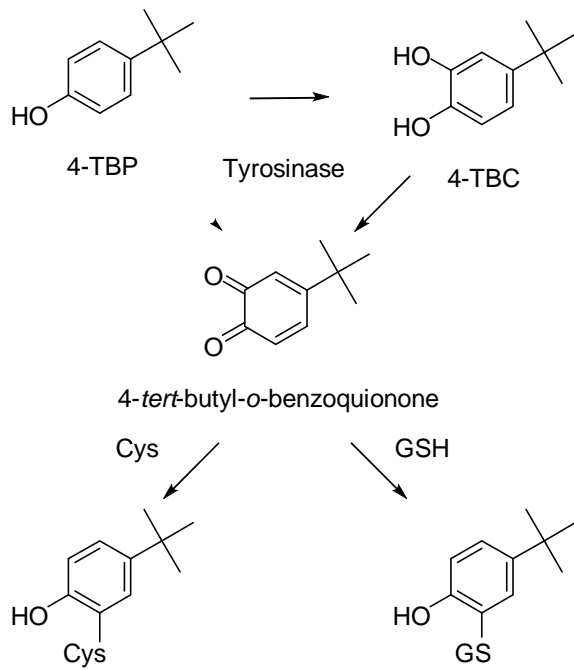
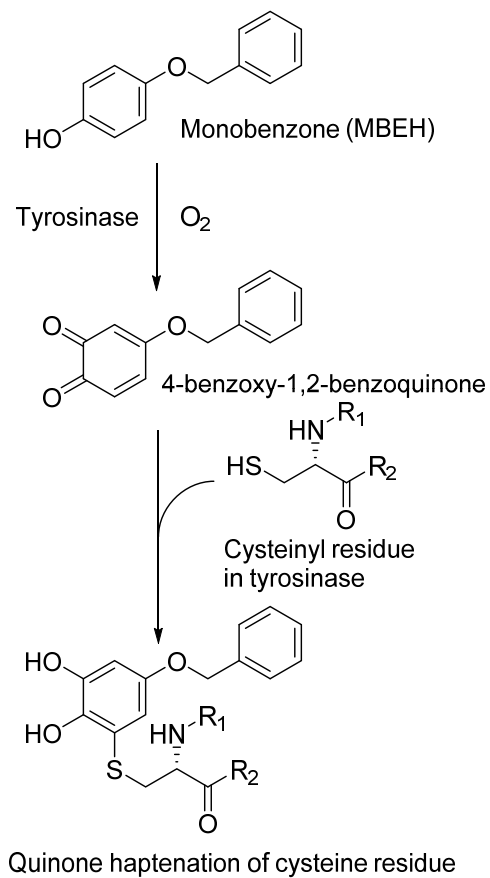


図2 メラニン合成経路および  
ロドデノールのチロシナーゼによる想定代謝経路





Thornerby-Anderson, *Pigment Cell Res* 2000



van den Boorn, *J Invest Dermatol* 2011

図3 4-TBPとMBEHのオルトキノン体への代謝とSH基との反応