

臨床からの原因究明(II)

機能性化粧品成分の個体差による影響因子の分子解析

研究分担者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究要旨:

ロドデノールによりメラノサイトのオートファジー経路に影響する事、患者皮膚組織の解析より形態的に尋常性白斑と異なるメラノサイト異常を見いだした。さらに患者末梢血中のリンパ球の異常を明らかにした。本研究はロドデノールの個体による影響の違いを説明する一助となると考えられる。

A. 研究目的

本研究ではロドデノール含有化粧品が白斑を使用者の一部にのみ発症した個体差を分子的に解析し発症原因を明らかにする事で化粧品成分の安全性評価法を一般化する事を目的とする。

B. 研究方法

培養メラノサイトへのロドデノールの分子学的な影響を測定すると同時に患者皮膚生検サンプルや血液を用いてメラノサイトやリンパ球サブセット、自己抗体を解析する。

(倫理面への配慮)

ロドデノール誘発性脱色素斑または尋常性白斑患者に於けるHLA・末梢血リンパ球・皮膚局所の免疫解析(大阪大学医学部附属病院・研究倫理審査委員会13421-2承認済み)に基づき患者より同意書を取得の上研究を進めている。

C. 研究結果

本研究ではロドデノールによりメラノサイトのオートファジー経路が活性化する事、逆にオートファジーが抑制された状態で細胞死を誘導しやすい事を明らかにした。さらに患者皮膚組織の解析より形態的なメラノサイト異常・メラニンの滴落を見いだした。さらに患者末梢血中のリンパ球の異常を見出した。

D. 考察

ロドデノール誘発白斑では今まで知られている細胞毒性以外にメラノサイトのオートファジーの状態が関与する事が考えられた。また、通常の尋常性白斑と異なるメラノサイト異常や免疫学的な機構の関与が疑われた。

E. 結論

本研究でロドデノールの個体による影響の違いに関与すると考えられる分子機構・免疫異常が明らかとなった。ロドデノール白斑発症機構は単一の要因では説明がつかない事からこれらの研究をさらに有機的に結びつける事により病因を明らかにできると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(本研究課題関連のみ記載)

1. 論文発表

Arase, N., Arase, H. 2015. Cellular misfolded proteins rescued from degradation by MHC class II molecules are possible targets for autoimmune diseases. J. Biochem. 158:367-372.

Arase, N., Yang, L., Tanemura A., Yang, F., Suenaga, F., Arase, H., Katayama, I. : The effect of rhododendrol inhibition of NF- κ B on melanocytes in the presence of tyrosinase (revised)

Tanimura, K., Jin, H., Suenaga, T., Morikami, S., Arase, N., Kishida, K., Hirayasu, K., Kohyama, M., Ebina, Y., Yasuda, S., Horita, T., Takasugi, K., Ohmura, K., Yamamoto, K., Katayama, I., Sasazuki, T., Lanier, L. L., Atsumi, T., Yamada, H. and Arase, H.: 2015. 2-glycoprotein I / HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood*. 125: 2835-2844.

Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, Hamzavi I, Lim H, Suzuki T, Katayama I, et al.: Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28(3): 363-9.

Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I.: 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: Insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3): 182-5.

Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I.: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3): 185-8.

Nishioka M, Tanemura A, Yang L, Tanaka A, Arase N, Katayama I : Possible involvement of CCR4+CD8+ T cells and elevated serum CCL22 and CCL17 in Patients with Rhododendrol-induced Leukoderma. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3): 188-90.

Nishigori C, Aoyama Y, Ito A, Suzuki K, Suzuki T, Tanemura A, Ito M, Katayama I, Oiso N, Kagohashi Y, Sugiura S, Fukai K, Funasaka Y, Yamashita T, Matsunaga K: Guide for medical professionals (i.e., dermatologists) for the management of Rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol*. 2015; 42(2): 113-28.

Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic

Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(7): 722-30.

Matsumura S, Terao M, Murota H, Katayama I : Th2 cytokines enhance TrkA expression, upregulate proliferation, and downregulate differentiation of keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2015; 78(3): 215-23.

Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Yokozeki H, Kawakami Y, Hearing VJ : NUA2 Amplification Coupled with PTEN Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation. *Cancer Res*. 2015; 75(13): 2708-15.

Tanaka M, Yang L, Wataya-Kaneda M, Suzuki T, Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I : Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. *J Dermatol*. 2015; 42(9): 906-7.

ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会,伊藤 明子, 青山 裕美, 鈴木 加余子, 鈴木 民夫, 種村 篤, 錦織 千佳子, 伊藤 雅章, 片山 一朗, 伊藤 祥輔, 大磯 直毅, 深井 和吉, 船坂 陽子, 山下 利春, 松永 佳世子: ロドデノール誘発性脱色素斑症例における三次全国疫学調査結果. *日本皮膚科学会雑誌*2015; 125 No. 13.

2. 学会発表

荒瀬規子:ミスフォールド蛋白質-MHC Class II複合体と自己免疫疾患: 第3回 ケラチノサイトと免疫を勉強する会(2015.3.28東京)

Yang L, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang F, Tanemura A, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I. Silencing of tuberous sclerosis complex (TSC) 2 via siRNA causes reduction of autophagy and impairment of melanogenesis in cultured human skin epidermal melanocytes: implication for a potential mechanism of hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex: 2015 World Congress of Dermatology, Vancouver, Canada (2015. 6.8-6.13)

Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Katayama I: Disruption of the autophagy-lysosome pathway is involved in hypopigmented macules in patients with tuberous sclerosis complex: The 40th Annual Meeting

of the Japanese Society for Investigative Dermatology.
(2015.12.11-13)

Yang F, Yang L, Tanemura A, Itoi S, Wataya-Kaneda
M, Katayama I : Dynamic visualization of dendritic
cells in the skin from patients with vitiligo or
rhododendrol-induced leukoderma : 14th
International Workshop on Langerhans Cells
(2015.11.7 京都)