

**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 一郎 大阪大学教授

研究要旨:尋常性白斑で甲状腺抗体、MCHR-1、TYRP2 に対する自己抗体を認めた。ロドデノール白斑では上記自己抗体は認めなかった。HLA-DR とチロシナーゼの直接会合がメラニン産生を抑制する機序を見出した。ロドデノールはさらにその効果を増強した。皮膚炎や紫外線の影響でロドデノールがメラノサイト毒性以下の濃度でメラノサイトに負の影響を及ぼす可能性が考えられた。これらの影響にはロドデノールの NF- B 抑制経路が関与する可能性が考えられた。

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。

また紫外線がメラノサイトの機能、メラニン産生へ与える影響を検討した。

(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

尋常性白斑で甲状腺抗体、MCHR-1、

TYRP2 に対する自己抗体を認めた。ロドデノール白斑では上記自己抗体は認めなかった。HLA-DR とチロシナーゼの直接会合がメラニン産生を抑制する機序を見出した。ロドデノールはさらにその効果を増強した。皮膚炎や紫外線の影響でロドデノールがメラノサイト毒性以下の濃度でメラノサイトに負の影響を及ぼす可能性が考えられた。これらの影響にはロドデノールの NF- B 抑制経路が関与する可能性が考えられた。

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。さらにメラノサイトに対するロドデノールの毒性が紫外線で増強する可能性が明らかとなり、紫外線ストレスへの反応性の個人差が、発症率に影響している可能性が考えられた。

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。今後、これらの成果が患者の症状改善に繋がる事を期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirayasu K, Saito F, Suenaga T, Shida K, Arase N, Oikawa K, Yamaoka T, Murota H, Chibana H, Nakagawa I, Kubori T, Nagai H, Nakamaru Y, Katayama I, Colonna M, Arase H: Microbially cleaved immunoglobulins are sensed by the innate immune receptor LILRA2. *Nat Microbiol.* 2016;1(6):16054.

Terao M, Itoi S, Matsumura S, Yang L, Murota H, Katayama I: Local Glucocorticoid Activation by 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 in Keratinocytes: The Role in Hapten-Induced Dermatitis. *Am J Pathol.* 2016;186(6):1499-510.

Shindo S, Murota H, Katayama I: Possible association of pigmentary demarcation line with cervical conization and contraceptives. *J Dermatol.* 2016;43(12):1444-5.

Arase N, Yang L, Tanemura A, Yang F, Suenaga T, Arase H, Katayama I: The effect of rhododendrol inhibition of NF- κ B on melanocytes in the presence of tyrosinase. *J Dermatol Sci.* 2016;83(2):157-9.

Itoi-Ochi S, Terao M, Murota H, Katayama I: Local corticosterone activation by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in keratinocytes: the role in narrow-band UVB-induced dermatitis. *Dermatoendocrinol.* 2016;8(1):e1119958.

Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, Bando K, Furuta Y, Katayama I, Tsukita S: Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(28):E4061-8.

Terao M, Katayama I: Local cortisol / corticosterone activation in skin physiology and pathology. *J Dermatol Sci.* 2016;84(1):11-6.

Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I: Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol.* 2016

2. 学会発表

Katayama I, Yang L, Yang F, Kotobuki Y, Murota H, Tanemura A, Wataya-Kaneda M: Breakdown of skin homeostasis in the pathogenesis of autoimmune vitiligo. The 7th Annual Meeting of Korean Society of Vitiligo The 1st Meeting of East Asia Vitiligo Association. Korea (2016.4.16)

楊飛、金田眞理、室田浩之、小野慧美、楊伶俐、片山一郎: The mechanism of diminishing sweating in patients with tuberous sclerosis. 第43回皮膚かたち研究会 東京 (2016.6.19)

荒瀬規子 種村篤 楊伶俐 楊飛 西岡めぐみ 高橋彩 片山一郎: ロドデノール白斑発症機構の解析 第27回日本色素細胞学会シンポジウム 岐阜 (2016.11.12-13)

Tanemura A, Tanaka A, Yang F, Wataya-Kaneda M, Katayama I, Oiso N. Leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease. Vitiligo International Symposium, Rome (2016.12.2-3)

Yang F, Yang L, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Patients with vitiligo or rhododendrol-induced leukoderma. Vitiligo International Symposium, Rome (2016.12.2-3)

Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, Kaneda M. Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendrol-induced-leukoderma. Vitiligo International Symposium, Rome (2016.12.2-3)

Arase N, Tanemura A, Yang L, Jin H, Nishioka M, Yang F, Aoyama Y, Suenaga T, Arase H, Katayama I. Immunological analysis of the patients with vitiligo vulgaris and rhododendrol-induced leukoderma. 第41回日本研究皮膚科学会総会 仙台 (2016.12.9-11)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他
なし