

美白成分の安全性評価法の策定に関する研究

研究代表者 最上知子 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 主任研究官

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑発症に関しては、症例の多くは改善したが、一部患者に使用中
止後も難治性白斑が見いだされており、病態や発症機序に不明な点が残されている。本研究では、ロドデ
ノール白斑患者由来組織を用いた病態解明を継続するとともに、発症因子を明らかにし、新規美白成分の
安全性評価法策定への貢献をめざす。

皮膚の免疫組織学的解析により、メラノサイトの グルタミルシステイン合成酵素が改善例では高く、E カ
ドヘリンは改善例・難治例ともに低いことが判明し、メラノサイトのグルタチオンと遊走性の低下が難治化の
一因と推定された。またロドデノール白斑病変部皮膚角化細胞において接着に関わる gpNMB の低下が
見出され、白斑発症との関連が示唆された。モデルマウスでロドデノール白斑部色素再生への VitD3 と紫
外線照射の効果が明らかにされた。

美白成分の安全性評価法の確立に向け、白斑誘導性 4-置換フェノール類の代謝を、マッシュルームチ
ロシナーゼから可溶性ヒトチロシナーゼに代えて評価することに成功した。また代謝物ロドデノール-ユーム
ラニンの酸化促進作用の UVA による増強を見いだした。また細胞モデルを構築しチロシナーゼ代謝と毒
性発現との関係を解析する方法を検討した。改良を進め、新たな健康被害防止につなげる予定である。

研究分担者

石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮 膚科学教授
片山一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮 膚科学教授
鈴木民夫	山形大学大学院医学系研究科皮 膚科学教授
秋山卓美	国立医薬品食品衛生研究所生活 衛生化学部室長
伊藤祥輔	藤田保健衛生大学医療化学部名 誉教授

研究協力者

安田正人	群馬大学大学院医学系研究科皮 膚科学助教
五十嵐良明	国立医薬品食品衛生研究所生活 衛生化学部長

A. 研究目的

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑発症
問題に関しては、平成 25 年度より二期にわたる厚
生労働科学研究において、再発防止策の検討と
原因究明研究が行われた。班内外の研究により、
ロドデノール白斑病変部でのメラノサイト異常、リ
ンパ球の異常、メラノサイトのオートファジーへの
影響、ロドデノールのチロシナーゼによる代謝、代
謝物の強い酸化促進作用など、病態形成の手が
かりとなる知見が得られている。しかし一部患者で
は、塗布部以外にも白斑が波及する難治性白斑
も報告され、未だ不明な点が多い。

本研究では、上記の厚生労働科学研究の結果
を踏まえ、患者由来組織やモデルマウスを用いた
病態解明を継続し、白斑発症や病態形成の機序、
進行の個体差に関わる因子等を明らかにする。

また美白成分の安全性評価法の確立に向けた

検討を行う。ロドデノールのチロシナーゼによる代謝は、過去の報告から、類似構造の白斑誘導性4-置換フェノール類にも共通して認められる。今年度は、代謝測定へのヒトチロシナーゼの利用を検討するとともに、代謝物の酸化作用へのUVAの影響、細胞を用いた毒性評価を検討した。

B. 研究方法

1. 患者由来組織を用いた原因究明[石川]

これまでの研究でロドデノール(RD)によるメラノサイト傷害性にグルタチオンによる抗酸化作用が関与することが示唆されている。また、尋常性白斑において、その発症に接着因子であるEカドヘリンが関与していることが明らかとなっている。そこで本研究では、RD含有化粧品による白斑病変辺縁部皮膚と健常人の正常皮膚について、グルタミルシステイン酵素(GCLC)とEカドヘリンの発現を免疫組織学的に比較解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2013年10月改訂)」、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)」を遵守して行う。収集するデータに個人情報を含めず、試料とともに各研究実施機関で適切に連結可能匿名化を行う。外部分析協力機関へは検体と被験者コード番号(検体認識番号)のみ送付され、個人情報が送られることはない。

2. 機能的化粧品成分の個体差による影響因子の分子解析[片山]

ロドデノール白斑患者とコントロールの皮膚検体でgpNMBの発現を比較した。

(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。

3. ロドデノール誘発性脱色素斑モデルマウスにおける色素再生の解析[鈴木]

これまでの研究で確立した日本人皮膚モデルマウスにロドデノールを塗布してロドデノール白斑モデルマウス作成した。そして、その白斑解析にタクロリムス軟膏、VitD3軟膏を塗布して色素再生促進効果の有無を観察した。コントロールはワセリンとした。ロドデノール白斑モデルマウスにロドデノール外用を中止し、色素再生を観察し、まだら状になった部位の白斑部を生検して、組織学的、分子生物学的に解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては本学の動物実験委員会により、承認されている。

4. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築[秋山]

4-アルキル/アリル置換フェノール類11種のヒトチロシナーゼによる酸化を測定した。ヒトチロシナーゼは膜貫通ドメインを欠く可溶性ドメインを293T細胞に発現し精製して用いた。各種フェノール類との反応後、HPLCでフェノールおよびカテコールを定量した。

5. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築(II)[伊藤]

ロドデノール-ユーマラニン(RD-EM)はロドデノールをチロシナーゼで2時間酸化して調製した。これにグルタチオン、システイン、アスコルビン酸、あるいはNADHを加え、UVA照射下で反応させ、非照射群と比較した。抗酸化物質の残存量はHPLC法にて定量した。また、酸化により副生したH₂O₂も合わせて定量した。

6. 安全性評価法(細胞系)の構築[最上]

ロドデノールおよび白斑誘導性類似化合物の細胞毒性発現におけるチロシナーゼ代謝の役割を、メラノーマ細胞B16BL6のチロシナーゼをsiRNAノックダウン、阻害剤処理、diBucAMP処理による発

現誘導により変化させ、4-置換フェノール類の細胞毒性に及ぼす影響を解析した。またヒトチロシナーゼ発現 293T 細胞にチロシナーゼ関連タンパク TYRP1 を共発現し同様に検討した。

C. 研究結果

1. 患者由来組織を用いた原因究明 [石川・安田]

ロドデノールによる白斑を生じた症例のうち、改善 18 例、難治 8 例の白斑病変辺縁部と正常皮膚 51 例に対し、抗 GCLC 抗体、抗 E カドヘリン抗体、MART-1 抗体で染色し、メラノサイト 1 個の MART-1 あたりの GCLC ならびに E カドヘリンシグナルを定量した。その結果、GCLC は改善例病変辺縁部 0.600 に対し、正常皮膚 0.413 ($P=0.0018$)と有意に発現が上昇していたが、難治例は 0.458 であり、正常皮膚と差が見られなかった。また、E カドヘリンは正常皮膚 0.678 に比べ、改善例 0.887 ($P=0.016$)、難治例 1.03 ($P=0.03$)ともに発現が上昇していた。

2. 機能性化粧品成分の個体差による影響因子の分子解析 [片山]

白斑発症機構にメラノサイトとケラチノサイトの接着が重要であることが知られるが、ロドデノールロドデノール白斑病変部の表皮角化細胞で gpNMB の発現が低下していることが明らかとなった。

3. ロドデノール誘発性脱色素斑モデルマウスにおける色素再生の解析 [鈴木]

ロドデノール白斑モデルマウスを使用して、ロドデノール白斑部に対して有効な治療法を探索した。また色素再生時、まだら部位における白斑部に色素再生が起こらない理由を明らかにすることとした。

ロドデノール白斑モデルマウスにロドデノール外用を中止したところ、無処置の状態でおおよそ 3 か月間で色素が再生した。このマウスにタク

ロリムス軟膏を外用したところ、色素再生増強効果は認められなかった。次に、VitD3 軟膏を外用したところ、コントロールに比べ、明らかに VitD3 軟膏外用部に色素再生が早期に認められた。さらに、この色素再生促進作用は、UVB 照射により相乗効果が認められた。また、この時にメラニン合成酵素の遺伝子発現が増強していた。

次に、色素再生部に認められたまだら状態の白斑部を生検し、組織学的に確認した。メラノサイトは色素再生部と同様に存在しており、十分にメラノサイトの遊走は生じていることが明らかとなった。さらに白斑部のチロシナーゼの発現は、色素再生部位よりも増強して起こっていることが明らかとなり、逆説的な結果が得られた。

4. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築 [秋山]

ロドデノールを含む 11 種の 4-アルキル/アリル置換フェノール類をヒトチロシナーゼと反応させたところ、ロドデノール (RD)、モノベンジルエーテルヒドロキノン (MBEH、monobenzene、4-benzyloxyphenol)、4-tert-ブチルフェノール (4-TBP)、4-S-cysteaminylphenol (4SCAP)、raspberry ketone (RK)、4-methylphenol (MeP、p-cresol)、resveratrol (RES)、4-methoxyphenol (MoP)、及び 4-chlorophenol (CIP)について酸化が起きたことが確認された。Rucinol (RUS、4-butylresorcinol) 及び methyl 4-hydroxybenzoate (MOB、methylparaben)は酸化が確認されなかった。マッシュルームチロシナーゼの基質となるフェノール体は、いずれもヒトチロシナーゼによっても酸化された。

5. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築(II) [伊藤]

昨年度はロドデノール-ユーメラニン(RD-EM)が強い酸化促進作用を示すことを報告した(PCMR, 2017)。そこで今年度は、RD-EM によ

る作用が UVA 照射により増強されるか否かを調べた。細胞内抗酸化剤であるグルタチオン、システイン、アスコルビン酸、あるいは NADH の RD-EM による酸化は、UVA 照射により2~4倍に増強されることがわかった (Ito ら、PCMR, 2018)。反応は酸素に依存し、H₂O₂ の産生も UVA により増強された。

6. 安全性評価法(細胞系)の構築 [最上]

白斑誘導性 4-置換フェノール類(ロドデノールやモノベンジルエーテルヒドロキノン(MBEH)、4-ter-ブチルフェノール(4-TBP)、4SCAP など)はチロシナーゼによる代謝活性化が知られる。代謝産物によるメラノサイト傷害を、メラノサイトの個体差を考慮し、チロシナーゼを高発現するメラノーマ細胞 B16BL6 で検証した。4SCAP の細胞毒性はチロシナーゼを阻害剤チオウレア処理、あるいは siRNA ノックダウンで顕著に抑制され、チロシナーゼ誘導剤 diBcAMP 処理で増強された。しかしながら、ロドデノールや 4-TBP、MBEH は細胞毒性に影響せず、ヒトチロシナーゼ発現 293T 細胞の場合と一致した結果を得た。

ヒトチロシナーゼ発現 293T 細胞の難点である内因性チロシン毒性の低減を、チロシナーゼ関連タンパク TYRP1 共発現により試みた。

D. 考察

1. 患者由来組織を用いた原因究明[石川]

ロドデノールの添加によりメラノサイトにおける GCLC の発現が上昇することはこれまでに報告されている。難治例では GCLC が十分に産生されず、グルタチオンが十分に供給されないこと、また、E カドヘリンの増加によりメラノサイトの遊走性が低下することが難治化の一因と考えた。

2. 機能性化粧品成分の個体差による影響因子の分子解析[片山]

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やメラノサイトの機能異常以外に表皮角

化細胞の異常が関与する可能性が示唆された。

3. ロドデノール誘発性脱色素斑モデルマウスにおける色素再生の解析 [鈴木]

ロドデノール白斑の色素再生が十分に起こっていない患者においては、VitD3 軟膏外用と紫外線照射の併用療法が有効である可能性が示された。しかしながら、その軟膏塗布量や紫外線照射量については今後の検討課題である。

ロドデノール白斑患者における色素再生部位のまだら状態の白斑部については、メラノサイトは遊走しており、チロシナーゼの発現も認められたことから、酵素を活性化することができれば、治療に応用できる可能性がある。

4. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築 [秋山]

白斑症例の原因物質として報告がある 4-置換フェノール類のチロシナーゼによる代謝を、ヒトチロシナーゼを用いて評価することに成功した。ヒトチロシナーゼと従来用いられたマッシュルームチロシナーゼとの間には、阻害剤の特異性に違いがあることが最近報告されており、安全性評価にもヒトチロシナーゼの利用が必要と考えられる。

5. 安全性評価法(代謝物分析系)の構築(II) [伊藤]

ロドデノール(RD)はチロシナーゼにより酸化されて、細胞傷害性の高いオルトキンを産生する。オルトキンは極めて高い反応性を持ち、グルタチオン、システインなどの非タンパク性 SH 化合物のみならず、タンパク中のシステイン残基とも反応し、付加体を形成する。これが RD によるメラノサイト傷害性の主要な機序と考えられる。しかし、RD の酸化により生成する RD-EM にも強い酸化促進作用があり、これが UVA により増強されることを明らかにすることができた。これは、RD による白斑発症が塗布部に多いこと、夏季に顕著であるという臨床所見に一致する。

6. 安全性評価法(細胞系)の構築 [最上]

白斑誘導性フェノール類に共通して認められるチロシナーゼによる代謝活性化は毒性の増強をもたらすと考えられる。ヒトメラノサイトの個体差のため、代替モデルとして B16BL6 メラノーマ細胞の利用を検討したが、チロシナーゼの増加/低下による細胞毒性増強/減弱が予想通り観察されたのは 4SCAP のみで、ロドデノール、4-TBP、MBEH では認められなかった。これは、これまでのヒトメラノサイト発現 293T 細胞等での結果と一致しており、白斑誘導性フェノール類の代謝活性化は必ずしも細胞毒性をもたらさないことを示している。今後は、細胞毒性以外の評価指標の探索、メラニン合成下流経路の役割解明、代謝物の直接測定などを検討する必要があると考えている。

E. 結論

ロドデノール白斑において、メラノサイトのグルタミルシステイン合成酵素発現の個体差が脱色素斑の難治化に関わる可能性、白斑病変部表皮角化細胞の接着に関わる gpNMB の低下が白斑発症に関与する可能性が示唆された。またモデルマウスで白斑部色素再生への VitD3 と紫外線照射の効果が明らかにされた。

美白成分の安全性評価法の確立に向け、ロドデノールと白斑誘導性類似化合物のヒトチロシナーゼを利用した代謝の測定に成功するとともに、代謝物ロドデノール-ユーマラニンの酸化促進作用の UVA による増強を見いだした。またチロシナーゼ代謝と細胞毒性の関係の解析方法を検討した。さらに改良を進め、新たな健康被害防止につなげる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeuchi Y, Tanemura A, Tada Y, Katayama I, Kumanogoh A, Nishikawa H. Clinical response to PD-1 blockade correlates with a sub-fraction of peripheral central memory CD4+ T cells in patients with malignant melanoma. *Int Immunol*. 2017, in press

Yamaga K, Murota H, Tamura A, Miyata H, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Tsukita S, Katayama I. Claudin-3 loss causes leakage of sweat from the sweat gland to contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2017, in press

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Hasegawa J, Yoshimori T, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I. Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex. *J Dermatol Sci*. 2017, in press

Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I. Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation. *J Invest Dermatol*. 2017, in press

Murota H, Lingli Y, Katayama I. Periostin in the pathogenesis of skin diseases. *Cell Mol Life Sci*. 74:4321-4328, 2017

Murota H, Azukizawa H, Katayama I. Impact of Jumihaidokuto (Shi-Wei-Bai-Du-Tang) on treatment of chronic spontaneous urticaria: A randomized controlled study. *Chin J Integr Med*. 2017, in press

Kurata R, Futaki S, Nakano I, Fujita F, Tanemura A, Murota H, Katayama I, Okada F, Sekiguchi K. Three-dimensional cell shapes and arrangements in human sweat glands as revealed by whole-mount immunostaining. *PLoS One*. 12:e0178709, 2017

Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y. Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic

Itoi-Ochi S, Hayashi M, Yamaoka T, Kobayashi Y, Isei T, Shirasaka T, Katayama I. Occult HIV infection in Japanese rupioid psoriasis. *J Dermatol*. 44:e172-e173, 2017

Arase N, Tanimura K, Jin H, Yamaoka T, Kishibe

- M, Nishioka M, Kiyohara E, Tani M, Matsuoka S, Ohmura K, Takasugi K, Yamamoto T, Murota H, Arase H, Katayama I. Novel autoantibody against the β 2-glycoprotein I/human leucocyte antigen-DR complex in patients with refractory cutaneous ulcers. *Br J Dermatol.* 178:272-275, 2018
- Kato K, Kawase A, Azukizawa H, Hanafusa T, Nakagawa Y, Murota H, Sakaguchi S, Asada H, Katayama I. Novel interferon- γ enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *J Dermatol Sci.* 86:222-229, 2017
- Kamei R, Yamaoka T, Ikinaga K, Murota H, Shimizu K, Katayama I. Successful treatment of a refractory dysbiotic intestinal pseudo-obstruction in a patient with systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome by intravenous immunoglobulin administration possibly related to gut flora normalisation. *Clin Exp Rheumatol.* 35 Suppl 106:214-215, 2017
- Kaneko S, Murota H, Murata S, Katayama I, Morita E. Usefulness of Sweat Management for Patients with Adult Atopic Dermatitis, regardless of Sweat Allergy: A Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2017:8746745, 2017
- Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, Yamada H; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 66:230-247, 2017
- Katayama I, Izuhara K. Itch: Its perception and involvement in allergy. *Allergol Int.* 66:1-2, 2017
- Yamaoka T, Hayashi M, Tani M, Katayama I. Value of ultrasonography findings for nail psoriasis before and after adalimumab administration. *Clin Exp Dermatol.* 42:201-203, 2017
- Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, Suzuki T, Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A. VGICC Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 30:28-40, 2017
- Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int.* 66:8-13, 2017
- Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 153:39-48, 2017
- Deguchi A, Yamaoka T, Komurasaki Y, Hayashi M, Kiyohara E, Murota H, Katayama I. Anti-RNA polymerase III antibody positive limited cutaneous systemic sclerosis with cryoglobulin-induced digital gangrene. *Clin Exp Dermatol.* 42:200-201, 2017
- Katayama I. Abberant Sudomotor Functions in Sjögren's Syndrome: Comparable Study with Atopic Dermatitis on Dry Skin Manifestation. *Curr Probl Dermatol.* 51:62-74, 2016
- Takahashi A, Tani S, Murota H, Katayama I. Histamine Modulates Sweating and Affects Clinical Manifestations of Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 51:50-6, 2016
- 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.* 1:16054, 2016
- 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.* 44:727-728, 2017
- Hemmi A, et al.: Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol* on line published, 2017, doi: 10.1111/1346-8138.14151.
- Omura R, et al: Ultrastructural study of dyschromatosis symmetrica hereditaria with widespread pigmentary eruption. *J Dermatol* 44:150-151, 2017

Okamura K, et al: Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with tyrosinase activity in human melanocytes. *J Dermatol Sci.* 85(2):131-134, 2017

Gan EY, et al: Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 30(1):28-40, 2017

Hayashi M, et al: Spectrophotometer is useful for assessing vitiligo and chemical leukoderma severity by quantifying color difference with surrounding normally pigmented skin. *Skin Res Technol.* on line published, 2017, doi: 10.1111/srt.12410.

Okamura K, et al: Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9. *Pigment Cell Melanoma Res.* 31:267-276, 2018

Ozaki S, et al: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. *Acta Derm Venereol.* 97: 287-288, 2017

Ito S, Okura M, Wakamatsu K, Yamatshita T. The potent pro-oxidant activity of rhododendrol-eumelanin induces cysteine depletion in B16 melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 30, 63-67, 2017.

Ito S, Agata M, Okochi K, Wakamatsu K. The potent pro-oxidant activity of rhododendrol-eumelanin is enhanced by ultraviolet A radiation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 31, published online, 2018. DOI: 10.1111/pcmr.12969.

Ito S, Wakamatsu K. Biochemical mechanism of rhododendrol-induced leukoderma. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 552, 2018. DOI: 10.3390/ijms19020532.

Goto N, Tsujimoto M, Nagai H, Masaki T, Ito S, Wakamatsu K, Nishigori C. 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol)-induced melanocyte cytotoxicity is enhanced by UVB exposure through generation of oxidative stress. *Exp. Dermatol.*, accepted for publication, 2018.

2. 学会発表

Yasuda M, Kishi C, Toki S, et al. A comparison of the immunohistochemical analyses of rhodo-

den-drol-induced leukoderma between improved and aggravated case. The 1st meeting of Japanese Society for Vitiligo, March 9th 2018, Osaka.

Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, Kaneda M, Arunasiri Iddamalgoda, Inoue S, Katayama I: Absent Glycoprotein Non-metastatic B / Osteoactivin (GPNMB) expression by the lesional basal keratinocytes in vitiligo.

The 42st Annual Meeting of the JSID in Kochi (2017.12.15-17)

Hayashi M, et al.: Application of melanin index and L*a*b* color space for the evaluation of vitiligo and chemical leukoderma. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Abe Y, et al.: Analysis of repigmentation in vitiligo using the mouse model with Rhododendrol-induced leukoderma (RIL). The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Okamura K, et al.: Melanin analysis for hair samples from Japanese patients with Hermansky-Pudlak Syndrome type 1, 4, 6, and 9. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Hemmi A, et al.: Waardenburg Syndrom Type E in a Japanese Patient Caused by a Novel Non-frameshift Duplication Mutation in the SOX10 Gene. The 23rd International Pigment Cell Conference, Denver August 2017

Abe Y, Hozumi Y, Okamura K, Suzuki T: Analysis of repigmentation in the mouse model of Rhododendrol-induced leukoderma (RIL). 第42回日本研究皮膚科学会, 高知; 2017年12月

鈴木民夫: シンポジウム3 白斑の治療 白斑の治療について: 白斑モデルマウスでの結果を含めて. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会, 神戸; 2017年4月

鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊: 教育講演 31 白斑の病態と治療 up to date ロドデノール誘発性脱色素斑の解析: 白斑の動物モデル. 第116回日本皮膚科学会総会, 仙台; 2017年6月.

伊藤祥輔, 若松一雅. ロドデノールユーメラニンの

強い酸化促進作用は紫外線 A 照射により増強される。第 1 回日本白斑学会。平成 30 年 3 月 9 日。大阪。

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