

## 臨床からの原因究明

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

研究協力者 安田正人 群馬大学医学部附属病院皮膚科 講師

### 研究要旨:

ロドデノール(RD)誘発性脱色素斑は RD 含有化粧品の使用により、主にその使用部位に生じる脱色素斑である。多数例は化粧品の使用中止により色素再生を示すが、中止後も脱色素斑が拡大する症例、使用部位以外に脱色素斑が新生する症例もみられる。グルタチオンは RD の細胞毒性を緩和することが知られており、グルタミルシステイン合成酵素(GCLC)はグルタチオン合成を促進する。改善例と難治例の病態の違いを明らかにするため、GCLC と E カドヘリンについて免疫組織化学的に解析を行った。改善例の脱色素斑周囲のメラノサイトでは GCLC 発現が増加しているのに対し、難治例では増加がみられなかった。また、E カドヘリンは改善例、難治例ともに発現が増加しており、難治例で顕著であった。GCLC が少なくグルタチオンが十分に供給されないこと、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。

### A. 研究目的

ロドデノール(RD)誘発性脱色素斑の病態は徐々に明らかになってきているが、RD 含有化粧品を使用しても全例に白斑を生じるわけではないこと、通常中止後は改善する白斑が中止後も拡大する症例や新たに白斑を生じる難治例があり、未だ不明な点も多い。本研究では、これまで患者から採取された病変部検体、ならびに難治性白斑を呈した患者の検体、および対照として正常人検体を免疫組織学的に解析することで、白斑症状の進行の個体差や病態を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

これまでの研究で 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、グルタチオン合成酵素(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。

### C. 研究結果

RD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。

#### **D. 考察**

RD 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。

#### **E. 結論**

RD 含有化粧品の使用による GCLC の発現の個体差が、RD 誘発性脱色素斑の難治化の一因とな

っている可能性がある。

#### **F. 健康危険情報**

総括研究報告書参照

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Yasuda M, Kishi C, Toki S, et al. A comparison of the immunohistochemical analyses of rhododendrol-induced leukoderma between improved and aggravated case. The 1st meeting of Japanese Society for Vitiligo, March 9th 2018, Osaka.

#### **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