

**臨床からの原因究明：
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：

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、今回 gpNMB/osteactivin という細胞接着や種々の細胞機能に関わる新しい分子に着目し解析した。その結果ロドデノール白斑病変部皮膚ケラチノサイトにおいて gpNMB が低下していることを見出し、白斑発症との関連が示唆された。

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

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収得の上研究を進めている。

C. 研究結果

ロドデノール白斑患者の表皮角化細胞で gpNMB の発現が低下していることが明らかとなった。

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。

E. 結論

本研究でロドデノールによる表皮角化細胞における個体への影響の違いがロドデノール白斑に関与する可能性が考えられた。今までの知見を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

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. Clau-

- din-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

2. 学会発表

Kiyohara E, Matusmura S, Katayama I: Analyzing ganglioside expression of cutaneous malignant lymphoma. JSID Kochi (2017.12.17)

Terao M, Matsumura S, Katayama I, Itami S. 10th World Congress of Hair Research, Kyoto Japan (2017. 10. 30)

Terao M, Matsumura S, Katayama I, Itami S. Local cortisol activation in keratinocytes influences on mouse hair cycle. 42nd JSID Kochi, Japan (2017. 12. 15-17)

Matsumura S, Terao M, Itami S, Katayama I. Topical Dexamethasone application increased IL-1a and IL-1 receptor expression in mouse skin. 42nd JSID Kochi, Japan (2017. 12. 15-17)

Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura

A, Kaneda M, Arunasiri Iddamalagoda, 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)

Kazuko KITAYAMA, Mari WATAYA-KANEDA, Ayumi NAKAMURA, Shinichiro MAEDA, Fei YANG and Ichiro KATAYAMA. Investigation of Sirolimus delivery to skin and blood in oral or topical administration. 42nd JSID. Kochi, Japan, (2017.12.15-17)

太田朝子 中川幸延 壽順久 種村篤 片山一郎: 多彩な皮膚症状を伴い IVIG が奏功した bullous rheumatoidneutrophic ddermatosis の一例. 第 40 回皮膚脈管・膠原病研究会 福島 (2017.1.20-21)

越智沙織、寺前彩子、進藤翔子、田原真由子、高橋 彩、深井和吉、鶴田大輔、片山一郎: 乾燥性皮膚疾患に対する肌着の検討. 第 33 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 神戸 (2017.04.22-23)

越智沙織、寺前彩子、進藤翔子、田原真由子、高橋 彩、深井和吉、鶴田大輔、片山一郎: 乾燥性皮膚病変に対する肌着の検討. 第 13 回加齢皮膚科研究会 福島 (2017.4.29)

神谷 智、金田眞理、片山一郎: 四肢の片側肥大をきたした結節性硬化症の 2 例. 第 5 回日本結節性硬化症学会学術総会 東京 (2017.11.11)

神谷 智、高藤円香、越智沙織、種村篤、片山一郎: eccrine angiomatous hamartoma の可能性を考えた 1 例. 第 223 回大阪皮膚科症例検討会 大阪 (2017.11.16)

島田菜津子、壽 順久、片山一郎: 経過中、外陰部癌を発症した強皮症の一例. 第 459 回大阪地方会 大阪 (2017.02.04)

島田菜津子、清原英司、亀井利沙、中川幸延、壽順久、片山一郎: 多彩な臨床像を呈した皮膚 T 細胞リンパ腫の一例. 第 81 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 福島 (2017.09.23 ~ 24)

高田洋子、清原英司、田原真由子、壽 順久、室

田浩之、片山一朗:大阪大学皮膚科における菌状
息肉症患者の起痒因子の検討. 第 33 回日本皮
膚悪性腫瘍学会学術大会 秋田(2017.06.30 ~
07.01)

中川幸延、田中麻理、林 美沙、壽 順久、片山
一朗:HBV の関与が考えられた DRESS/DIHS の 1
例. 第 47 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学
会総会学術大会 (2017. 12.08-10)

中西雄也、清原英司、片山一朗:妊娠期間中にイ
ンターフェロン 治療を継続し、出産後に
Lymphomatoid papulosis が出現した菌状息肉症の
一例. 第 464 回大阪地方会(2017.12.02)

松本 晃:表皮における HSD11 1 の欠損は皮膚
の痒み過敏を誘導する. 第 4 回関西若手皮膚科
医の集い 神戸(2017.11.04)

松本 晃, 室田浩之、寺尾美香、片山一朗:
Attenuated activation of endogenous glucocorti-
coids in keratinocytes induces alopecia in atopic
dermatitis via aberrant artemin production. 第 27 回
国際痒みシンポジウム 東京(2017.11.11)

神谷 智, 金田真理、片山一朗:四肢の片側肥大
をきたした結節性硬化症の 2 例. 第 68 回日本皮
膚科学会中部支部学術大会 大阪
(2017.10.07-08)

Noriko Arase, Hui Jin, Ichiro Katayama, Hisashi
Arase:Recognition of SS-A/IgG/HLA-DR complex
by autoantibodies in Sjögren's syndrome. The 46th
Annual Meeting of The Japanese Society for Im-
munology, Sendai Japan (2017,12,14)

Noriko Arase, Hui Jin, Yutaro Hayashi, Hiroyuki
Murota, Hisashi Arase, Ichiro Kataya-
ma:Recognition of SS-A/IgG/HLA-DR complex by
autoantibodies in Sjögren's syndrome. The 42nd
Annual Meeting of The Japanese Society for Inves-
tigative Dermatology, Kochi Japan (2017, 12,15)

片山一朗、楊 伶俐、山岡俊文、林 美沙、荒瀬
規子、室田浩之、仲 哲司:膠原病の寒冷過敏に
関する新しい考え方.第 460 回日本皮膚科学会大
阪地方会 和歌山(2017.3.11-12)

高藤円香、高田洋子、壽 順久、種村 篤、片山
一朗、田中啓之、恵谷悠紀:減張切開による緊急
手術が必要となったコンパートメント症候群の 1 例.
第 461 回日本皮膚科学会大阪地方会 大阪
(2017.5.27)

青山礼華、高橋円香、壽 順久、田中 文、種村
篤、片山一朗、竹中 聡:トラベクテジン(ヨンデリス
®)の漏出により大胸筋まで壊死が波及した症例.
第 463 回日本皮膚科学会大阪地方会 大阪
(2017.9.30)

中西雄也、清原英司、片山一朗:妊娠期間中にイ
ンターフェロン 治療を継続し、出産後に CD30 陽
性異型リンパ球が出現した菌状息肉症の 1 例.第
464 回日本皮膚科学会大阪地方会 大阪
(2017.12.4)

青山礼華、太田朝子、壽順久、種村篤、片山一朗、
角田溪太、辻本孝平、田中敏郎:重症筋無力症、
関節リウマチ、SLE を併存する外陰部悪性黒色腫
に対し PD-1 抗体および放射線療法を施行した 1
例.第 110 回近畿皮膚科集談会 大阪(2017.7.9)

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