

臨床からの原因究明 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過程の解析

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

研究要旨:

ロドデノール白斑モデルマウスを使って、白斑部に色素再生を促進する治療について探索した。また、色素再生が起こりまだら状態になっている病変部のうち、白斑部についてメラニン合成が起こらない理由について解析した。

A. 研究目的

これまでの研究の報告により、ロドデノールの細胞毒性により白斑が生じるおおよその病態メカニズムが明らかになってきた。しかし、その一方で未だロドデノール含有化粧品の使用を中止したにもかかわらず、白斑が完全に消失せず悩んでいる患者さんも数多い。そこで、我々は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することとした。また、白斑部に色素再生が起こる時、白斑部に一様に色素再生が起こるわけではないため、その結果としてまだらになる。そこで、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。

B. 研究方法

まずは、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。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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。

E. 結論

VitD3 外用 + 紫外線照射療法は、ロドデノール白斑患者への治療として有効性が期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし