
第11回 加齢皮膚医学研究会 プログラム

◆1日目 (2015年9月5日)

18:00-19:00 イブニング特別セミナー

<孔雀の間>

座長 鶴田 大輔 (大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学)

「表皮脂質の役割を考える：角化症、アレルギー疾患から加齢まで」

名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野 教授 秋山 真志 (あきやま まさし)

共催 マルホ株式会社

19:00- 意見交換会

<扇の間>

◆2日目 (2015年9月6日)

7:30-8:30 世話人、幹事会

<扇の間>

8:45-9:00 総会

<孔雀の間>

9:00-9:05 開会式

<孔雀の間>

9:05-9:20 ロート賞授賞式

<孔雀の間>

座長 神保 孝一 (皮膚病総合医学研究所)

1. 「加齢により IL-36 受容体拮抗因子欠損が皮膚免疫と全身に及ぼす影響の検討」

名古屋大学大学院 医学系研究科 皮膚病態学 杉浦 一充 (すぎうら かずみつ)

2. 「色素幹細胞のゲノムストレス感受性に関する研究」

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 皮膚科学分野 上野 真紀子 (うえの まきこ)

3. 「皮膚有棘細胞癌の発生における転写因子 E2F4 の役割の解明」

山梨大学医学部 皮膚科学講座 三井 広 (みつい ひろし)

9:20-10:20 ロート賞受賞記念講演

<孔雀の間>

座長 神保 孝一 (皮膚病総合医学研究所)

1. 「加齢で増殖する制御性T細胞サブセットの解析」

名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学 山崎 小百合 (やまざき さゆり)

2. 「B-1 B細胞の一部は一過性にケラチン5を発現し、加齢によって増加する」

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 花房 崇明 (はなふさ たかあき)

3. 「皮膚の老化における核膜蛋白質ラミンAの役割」

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学 茂木 精一郎 (もてぎ せいいちろう)

4. 「皮膚老化・皮膚炎症における細胞内コルチゾール再活性化酵素 (11 β -HSD1) の役割の検討」

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 糸井 沙織 (いとい さおり)

10:20-12:00 加齢皮膚医学講座

<孔雀の間>

座長 武藤 正彦 (山口大学医学部 皮膚科学分野)

1. 「皮膚老化の分子メカニズム」

熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野 教授 尹 浩信 (いん ひろのぶ)

2. 「日本人皮膚色決定にかかわる因子：加齢の影響は？」

山形大学医学部皮膚科学講座 教授 鈴木 民夫 (すずき たみお)

12:00-13:00 ランチョンセミナー

<孔雀の間>

座長 佐野 栄紀 (高知大学医学部 皮膚科学講座)

「メラノーマ診療の新しい展望」

信州大学医学部皮膚科学教室 教授 奥山 隆平 (おくやま りゅうへい)

共催：ポーラファルマ株式会社

13:00-13:40 一般演題 (1)

<孔雀の間>

座長 山本 俊幸 (福島県立医科大学 皮膚科学講座)

1. 「高齢者の感染症：疥癬と末梢血好酸球値についての統計学的検討」

にいもりだいすけ
新森大佑¹、牧野公治²、福島聡¹、尹浩信¹

(¹熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野、²国立病院機構熊本医療センター皮膚科)

2. 「高齢者における蜂刺傷の反応」

かとうかすみ
加藤香澄^{1,2}、大口亮子²、加藤裕史²、伊藤秀明¹

(¹知多厚生病院、²蒲郡市民病院)

3. 「ベムラフェニブ投与中に疣贅状結節が多発した BRAF V600E 変異結節型メラノーマ」

なかじまひでき
中島英貴、石元達士、本田由美、高田智也、佐野栄紀

(高知大学皮膚科)

4. 「脂腺癌の一例」

岩名沙奈恵、千葉高司

(いなべ総合病院皮膚科)

13:40-14:00 休憩

14:00-14:40 一般演題 (2)

<孔雀の間>

座長 森田 明理 (名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学)

5. 「高齢者に生じたメルケル細胞癌の部位的検討」

的屋真美¹、渡辺正一¹、春本真以¹、加藤裕史¹、谷口真也^{1,2}、森田明理¹

(¹名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学、²知多厚生病院)

6. 「高齢者に発症した generalized pustular psoriasis」

鹿兒山浩、井波智恵子、竹上與志昌、牧野輝彦、清水忠道

(富山大学医学薬学研究部 皮膚科学教室)

7. 「高齢者に発症した重症筋無力症合併抗ラミニンγ 1 類天疱瘡の一例」

立石千晴、大山綾子、今西久幹、鶴田大輔

(大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学)

8. 「親子での発症を認めた乳房外 Paget 病の 1 例、発症年齢についての検討」

小田隆夫、渡辺正一、春本真以、的屋真美、加藤裕史、森田明理

(名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学)

14:40-15:30 一般演題 (3)

<孔雀の間>

座長 山田 秀和 (近畿大学医学部奈良病院)

9. 「左殿部に生じた Fonsecaea monophora によるクロモプラストミコーシスの 1 例」

竹之下秀雄¹、花見由華²、大橋威信²、森龍彦³、村松奈津子²、大塚幹夫²、山本俊幸²、安澤数史³、
望月隆³

(¹白河厚生総合病院 皮膚科、²福島県立医科大学 皮膚科学講座、³金沢医科大学 皮膚科)

10. 「加齢とともにメラノーマを発症するモデルマウスを用いた非熱プラズマの抗腫瘍効果の検討」

いいだまちこ
飯田真智子、小又尉広、加藤昌志

(名古屋大学大学院医学系研究科 環境労働衛生学)

11. 「高齢者の顔面に生じた皮膚腫瘍 -骨化を認めた3例-」

いしかわまさと
石川真郷、大橋威信、加藤保信、山本俊幸

(福島県立医科大学 皮膚科学講座)

12. 「高齢男性に発症した抗TIF-1 γ 抗体陽性皮膚筋炎の1例」

わたなべなおき
渡邊直樹、室慶直、杉浦一充、秋山真志

(名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学)

13. 「高齢者とマダニ咬傷」

むとうまさひこ
武藤正彦¹、松本貴志子¹、中村有希子¹、若松研弥¹、沖田朋子¹、永井伸幸¹

(¹山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学)

15:30-15:45 閉会式

閉会の辞

第12回 加齢皮膚医学研究会

会頭：山田秀和（近畿大学医学部奈良病院）

イブニング特別セミナー

共催 マルホ株式会社



表皮脂質の役割を考える：

角化症、アレルギー性疾患から加齢まで

秋山 真志（あきやま まさし）

名古屋大学大学院医学研究科 皮膚病態学分野

略歴

1986 年 慶應義塾大学医学部卒業
1986 年 慶應義塾大学大学院医学研究科入学（皮膚科学専攻）
1990 年 清水市立病院皮膚科勤務
1992 年 University of Washington School of Medicine 生物形態学教室、皮膚科学教室 上級研究員
1994 年 北里研究所病院皮膚科勤務
1999 年 帝京大学医学部附属市原病院皮膚科 助教授
2001 年 北海道大学病院皮膚科 講師
2007 年 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 准教授
2010 年 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野 教授
現在に至る。

<専門分野>

遺伝性皮膚疾患、皮膚のバリア機能、アトピー性皮膚炎

<学会活動>

日本皮膚科学会理事
日本研究皮膚科学会理事
日本皮膚かたち研究学会理事

<受賞歴>

平成12年度 第一回ガルデルマ賞
平成18年度 日本皮膚科学会皆見省吾記念賞
平成19年度 日本研究皮膚科学会賞
平成20年度 第一回ロート皮膚医学研究基金

抄録

脂質が表皮細胞の生物学において大きな役割を担っていることが、近年、明らかになりつつある。表皮脂質の機能は多彩であり、リピッド・メディエーターとして表皮細胞の分化・増殖の制御を行い、かつ、機能性脂質として表皮のバリア機能の要としても働いている。皮膚疾患の発症メカニズムにおいても、表皮脂質は重要な役割を果たしている。表皮の2つの脂質層、①角層細胞間脂質層と、② **corneocyte lipid envelope** (角層細胞間脂質層と角化細胞の間にある薄い脂質層)は、皮膚バリア機能にとって必須な構造である。魚鱗癬、魚鱗癬症候群等の角化異常症では、表皮脂質の輸送、代謝の異常による、これら2つの脂質層の形成障害が病因となっている疾患が数多く示されている。アトピー性皮膚炎をはじめとしたアレルギー性疾患においても、フィラグリン遺伝子変異だけではなく、セラミド等の表皮脂質の減少も、皮膚バリア機能障害、ドライ・スキンの原因となっている。皮膚バリア機能障害は、外界からのアレルゲンの侵入を容易にし、結果として経皮感作の亢進、アレルギー疾患の発症・増悪をもたらす。高齢者の皮膚でも、セラミド等の表皮脂質は減少し、ドライ・スキン、皮脂欠乏性皮膚炎の原因となる。しかし、加齢によるドライ・スキンは必ずしも皮膚バリア機能障害とアレルゲン感作の亢進につながる訳ではなく、この点はアトピー性皮膚炎の場合とは異なる。

賞一下口

第9回口頭賞受賞者

「加齢により IL-36 受容体拮抗因子欠損が

皮膚免疫と全身に及ぼす影響の検討」

杉浦 一充 (すぎうら かずみつ)
名古屋大学大学院 医学系研究科皮膚病態学

「色素幹細胞のゲノムストレス感受性に関する研究」

上野 真紀子 (うえの まきこ)
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野

「皮膚有棘細胞癌の発生における転写因子 E2F4 の役割の解明」

三井 広 (みつい ひろし)
山梨大学 医学部 皮膚科学講座

ロート賞受賞記念講演



加齢で増加する制御性 T 細胞

サブセットの解析

山崎 小百合（やまざき さゆり）

名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学

制御性 T 細胞(Regulatory T cell, Treg)は、自己免疫反応、腫瘍免疫、移植免疫、アレルギー、感染に対する免疫反応、慢性炎症など様々な免疫応答を抑制する $CD4^{+}T$ 細胞の亜集団で、転写因子 Foxp3 を発現する。Treg には、胸腺由来 thymus-derived Treg (tTreg)と、末梢で Foxp3- $CD4^{+}T$ 細胞より誘導される peripheral induced Treg (pTreg)が存在する。高齢に伴う免疫抑制に、pTreg の加齢に伴う増加が関与していると考えられている。しかし、加齢に伴う Treg の増加のメカニズムには不明な点が多い。この度、高齢者の免疫抑制状態の解明を目指し、Treg が老化で増加するメカニズムを検討した。若いマウスと老化マウスを比較し、リンパ節や脾臓においては老化で Treg は増加するが、皮膚や末梢血液においては増加しない事が判明した。さらに、parabiosis の系を用いて Treg の移動能を検討したところ、老化マウスの Treg の移動能に低下がある事を見出した。老化マウスの Treg に有意に発現するケモカインレセプター陽性のサブセットの存在も判明した。加齢に伴う Treg のリンパ組織への蓄積のメカニズムに、ケモカインのアンバランスによる移動能の低下の関与が示唆された。

略歴

- 1991年 東京医科歯科大医学部卒業
- 1991-1995年 東京医科歯科大学皮膚科大学院
- 1995-1998年 東京医科歯科大学皮膚科関連病院ローテーション
- 1999年 東京都老人総合研究所客員研究員
- 1999-2001年 京都大学再生医科学研究所学術振興会特別研究員
- 2001-2009年 Research Associate (Instructor),
Laboratory of Cellular Physiology and Immunology, The Rockefeller
University (Professor Ralph M. Steinman)
- 2009年 6月 Research Assistant Professor, 同上
- 2009年 7月 北海道大学医学研究科免疫学特任准教授
- 2011年 4月 獨協医大越谷病院皮膚科講師、
東京医科歯科大学皮膚科非常勤講師
- 2012年 4月 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢環境皮膚科学准教授
- 2014年 12月 名古屋市立大学大学院医学研究科免疫学教授



B-1 B 細胞の一部は一過性にケラチン5を 発現し、加齢によって増加する

花房 崇明 (はなふさ たかあき)

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

ケラチン5 (以下 K5) は皮膚、食道などの末梢組織特異的に発現する自己タンパクである。我々は K5-Cre × CAG-CAT-loxP-EGFP ダブルトランスジェニックマウス(以下 K5×GFP)を用いた fate mapping により B-1 B 細胞の一部に K5 を異所性に発現する新規細胞分画を同定した。K5×GFP マウスでは、Cre-loxp システムによって K5 プロモータ下に GFP を一度発現した細胞が、K5 の発現が消失した後も永久的に GFP を発現し続けるため、一過性に K5 を発現した細胞の fate mapping が可能になる。このマウスでは、リンパ節、脾臓、末梢血中に GFP 陽性細胞を認め、IgM⁺IgD^{low}CD23⁻CD43⁺CD19⁺CD93⁺B220⁺であることから、それらは B-1 B 細胞の一部であることが分かり、加齢によって増加していた。GFP⁺ B-1 B 細胞は末梢では K5 を発現していないが、骨髄にて B-1 B cell の前駆細胞 (Lin⁻CD93⁺B220^{low-neg}CD19⁺細胞) が K5 を発現しており、それらは MHC class II 陽性であった。また骨髄にて一過性に K5 を発現するそれらの B-1 B 細胞は、末梢においても MHC class II を発現し続けており、Non-follicular B cell 細胞と同様に外因性抗原を抗原提示する機能を持つ一方で、K5 を発現しない GFP⁻ B-1 B 細胞に比べて多量の IgM を自然に産生していた。以上の結果より、B-1 B 細胞の一部が、骨髄における分化過程で一過性に K5 を発現し、末梢にて抗原提示機能を持つ一方で、自然に抗体を産生することが明らかになった。今後、加齢によってそれらの細胞が増加するメカニズムの解析を継続する予定である。

略歴

2004 年 大阪大学医学部医学科卒業

2004 年-2006 年 大阪府立・急性期総合医療センター 研修医

2006 年-2007 年 大阪大学医学部附属病院皮膚科 医員

2007 年-2008 年 東京都立墨東病院皮膚科 医員

2008 年-2012 年 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学博士課程

2012 年-2013 年 大阪大学皮膚科学教室 特任助教

2013 年-2014 年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校糖尿病センター 日本学術振興会海外特別研究員

2014 年-2015 年 地域医療機能推進機構大阪病院皮膚科 医長

2015 年 5 月から現在まで 東京医科歯科大学皮膚科 講師



皮膚の老化における核膜蛋白質ラミンAの役割

茂木 精一郎（もてぎ せいいちろう）

群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学

ラミンAは、核膜の内側に局在する蛋白質であり、核の形態や大きさを維持するほか、細胞分裂、DNA修復能などの様々な機能を持つ。ラミンAの遺伝子異常として、Hutchinson-Gilford症候群(HGS)などが知られており Laminopathy と総称されている。

臨床的に Werner 症候群が考えられるが Werner 症候群遺伝子変異を持たない患者が存在し、Atypical Werner 症候群(AWS)として報告されていたが、最近、これらの患者がラミンA遺伝子変異を有することが報告された。我々は Werner 症候群様の症状を呈する早老症患者においてラミンA遺伝子変異を同定した。自験例は本邦初症例である。正常人と患者由来皮膚線維芽細胞を用いて核の構築を比較した結果、患者由来細胞ではHGS患者由来細胞様の核変形が多くみられ、ヘテロクロマチンの局在異常もみられた。

加齢に伴って、正常線維芽細胞でも異常ラミンAの発現が増加することが知られている。また、UVA照射によって、正常線維芽細胞でも異常ラミンAの発現が増加し、HGPS様の核形態異常がみられることが報告されており、ラミンAが光老化を制御する可能性が示唆される。そこでAWS由来線維芽細胞を用いて、自然老化（酸化ストレス）および光老化（UVA照射）に対する反応を検討した。また、近年、HGSの症状に対してファルネシル転移酵素阻害薬の有効性が報告されているが、自験例の細胞に対する影響についても検討を行った。

略歴

平成 11 年 群馬大学医学部医学科 卒業
平成 11 年 群馬大学医学部附属病院研修医（皮膚科）
平成 13 年 群馬大学大学院医学系研究科博士課程 入学(生体調節研究所 バイオシグナル分野所属)
平成 16 年 東京大学医学部附属病院形成外科研究員
平成 18 年 生体調節研究所バイオシグナル分野 COE 研究員
平成 19 年 米国国立衛生研究所 (NIH), 皮膚科 Dr. Mark Udey Lab. visiting fellow
平成 21 年 日本学術振興財団海外特別研究員(NIH)
平成 23 年 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
平成 24 年 群馬大学医学部附属病院皮膚科 外来医長
平成 25 年 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師、現在に至る

所属学会 日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本癌学会、日本研究皮膚科学会（評議員）、日本褥瘡学会、日本臨床皮膚外科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会、日本臨床皮膚科学会、北関東医学会（評議員）



皮膚老化・皮膚炎症における 細胞内コルチゾール再活性化酵素 (11 β -HSD1) の役割の検討

糸井 沙織 (いとい さおり)

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学

コルチゾールはストレスにより副腎から産生される。近年、局所でのコルチゾール制御機構があり、皮膚組織においても細胞内コルチゾール再活性化酵素(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1;11 β -HSD1)によって局所のコルチゾールが産生されることが報告されている。

皮膚老化・皮膚炎症におけるケラチノサイトの 11 β -HSD1 の役割を明らかにするために、年齢別の野生型マウスにおける 11 β -HSD1 の検討や、表皮表皮特異的 11 β -HSD1 ノックアウト (11 β -HSD1 KO)マウスを作成し、NB-UVB 照射に伴う炎症応答を解析した。

はじめに、野生型マウスの年齢別、NB-UVB 照射後における表皮の 11 β -HSD1 の発現を解析した。次に、野生型マウスと表皮特異的 11 β -HSD1 KO マウスに NB-UVB 照射を行い、転写因子・サイトカインの発現・病理組織学的検討の解析など炎症応答の解析を行った。

加齢や NB-UVB 照射によりマウス皮膚およびケラチノサイトの 11 β -HSD1 発現が増強した。表皮特異的 11 β -HSD1 KO マウスは野生型マウスと比較し、NB-UVB 誘導性の NF- κ B の活性化や CXCL1・IL-6 発現の増強、好中球の浸潤数増加を認めた。よって、ケラチノサイトの 11 β -HSD1 は細胞内のコルチゾールの濃度を調節し、初期の炎症を抑制する可能性が示唆された。

略歴

平成 17 年	関西医科大学医学部卒業
平成 17 年 4 月-平成 19 年 3 月	日本生命済生会附属日生病院、初期研修医
平成 19 年 4 月	大阪大学皮膚科学教室入局
平成 19 年 4 月-平成 21 年 5 月	日本生命済生会附属日生病院、医員
平成 21 年 6 月-平成 23 年 3 月	大阪大学医学部附属病院、医員
平成 23 年 4 月-平成 27 年 3 月	大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻博士課程
平成 27 年 4 月-平成 27 年 7 月	大阪大学皮膚科、特任助教
平成 27 年 8 月-	大阪大学皮膚科、助教、現在に至る

加齡皮膚医学講座



皮膚老化の分子メカニズム

尹 浩信 (いん ひろのぶ)

熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野

略歴

平成2年3月 東京大学医学部医学科卒業
平成2年7月 東京大学医学部附属病院皮膚科 文部教官助手
平成6年10月 米国サウスカロライナ州立医科大学リウマチ学免疫学教室研究員
平成13年4月 東京大学医学部大学院医学研究科 講師
平成17年4月 東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学助教授
平成17年7月 熊本大学大学院医学薬学研究部総合医薬科学部門感覚・運動医学講座
皮膚機能病態学分野教授
熊本大学医学部附属病院皮膚科長、形成・再建科長
(改称にて) 現在 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授
平成21年4月 熊本大学医学部附属病院中央材料部長併任
平成25年4月 熊本大学医学部附属病院副病院長併任
熊本大学医学部附属病院高度医療開発センター長併任
熊本大学大学院生命科学研究部附属臨床研究支援センター長併任
平成26年10月 熊本大学医学部附属病院総合臨床研究部研究展開センター長併任

賞罰

平成13年6月 日本結合組織学会大高賞受賞
平成17年4月 日本研究皮膚科学会賞 (JSID 賞) 受賞
平成18年4月 日本リウマチ学会リウマチ性疾患臨床医学賞受賞
Best Doctors in Japan

厚生労働省強皮症調査研究班主任研究者
厚生労働省医療技術実用化総合研究事業分担研究者
厚生労働省がん助成金班研究協力者
厚生労働省難治性疾患克服研究事業分担研究者
JCOG 皮膚腫瘍グループ参加施設責任者
全国国立病院長会議研究 PT 委員
臨床研究推進会議幹事、委員

日本皮膚科学会： 代議員、学術委員、医療戦略委員、西部支部運営委員、熊本地方会会長
日本研究皮膚科学会： 理事、評議員
日本結合組織学会 評議員
日本乾癬学会： 評議員
日本皮膚悪性腫瘍学会：理事、評議員、総務委員、会則委員会委員長
強皮症研究会議： 幹事、
日本美容皮膚科学会： 評議員、学術教育委員
皮膚脈管・膠原病研究会： 世話人
日本褥瘡学会： 理事、教育委員会委員長、評議員、九州・沖縄地方会監事
日本レックリングハウゼン病学会 評議員
加齢皮膚医学研究会 幹事
日本炎症・再生医学会 評議員
日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本アレルギー学会、日本皮膚病理組織学会、
日本形成外科学会、American Association of Immunologists、American Society for Matrix
Biology

抄録

皮膚老化は自然の摂理とも考えられるが、個体差も大きく、部位によっても大きくことが異なることは周知の事実である。我々は、老化皮膚と非老化皮膚を用いて microRNA array、cDNA microarray を用いて網羅的に老化皮膚に関与すると考えられる microRNA および分子を探索し、その機能を検討したので紹介したい。



日本人皮膚色決定にかかわる因子：

加齢の影響は？

鈴木 民生（すずき たみお）

山形大学医学部皮膚科学講座

学歴・職歴：

- 1978 年（S53） 3 月 愛知県立西尾高等学校卒業
- 1984 年（S59） 3 月 山形大学医学部卒業
- 1988 年（S63） 3 月 山形大学大学院医学研究科修了（生化学専攻） 医学博士
- 1988 年（S63） 4 月 山形大学医学部生化学 助手
- 1991 年（H3） 4 月 名古屋大学医学部皮膚科（大橋勝教授）医員
- 1992 年（H4） 4 月 豊橋市民病院皮膚科 医員
- 1996 年（H8） 4 月 岐阜県立多治見病院 皮膚科学部長
- 1998 年（H10） 5 月 名古屋大学医学部皮膚科 助手
- 1998 年 11 月～2001 年 11 月 コロラド大学医学部客員研究員
(University of Colorado, Human Medical Genetics Program, R.A. Spritz 教授研究室)
- 2002 年（H14） 1 月 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学 講師
- 2004 年（H16） 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学 助教授
- 2007 年（H19） 2 月-現在 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

専門分野：

遺伝性色素異常症、色素細胞生物学、分子遺伝学

受賞歴：

1. 日本研究皮膚科学会 Fellowship SHISEIDO Award 2003
2. 2004 年度 第5回ガルデルマ賞
3. 2005 年 日本皮膚科学会学会賞（皆見省吾記念賞）

学会活動：

日本皮膚科学会（代議員）、日本研究皮膚科学会（理事）、日本色素細胞学会（理事）、
日本皮膚悪性腫瘍学会（評議員）、日本乾癬学会（評議員）、日本かたち研究学会（理事）、
日本小児皮膚科学会、日本褥瘡学会、日本人類遺伝学会、
米国研究皮膚科学会、米国人類遺伝学会

抄録

ヒトの皮膚色の多様性は民族間および民族内で見られる。旧世界 (Old World) では皮膚色は緯度、ひいては紫外線照射量との関連が見られる。我々の祖先である原人は、現在のチンパンジー同様、ほとんど色素沈着の見られない外皮が黒毛に覆われていたと推察される。ヒトの皮膚の色は主にメラニンによって決められている。メラニンはユーメラニンとフェオメラニンの複合体であり、その比率により皮膚や毛髪の色に違いが出る。最近の 30 年間にメラニン合成に関わる多くの遺伝子があきらかにされ、その数は約 400 とも言われている。しかしながら、民族間あるいは民族集団内における皮膚色の多様性に関与する遺伝子についてはいまだ未知の点が多い。

我々は、眼皮膚白皮症の原因遺伝子のバリエーションが日本人内にみられる皮膚色の多様性を決めているのではないかと仮説を立てて、その実証を行なった。その結果、眼皮膚白皮症 II 型 (OCA2) 原因遺伝子である OCA2 遺伝子のいくつかのバリエーションが皮膚色決定に関与していることを明らかにした。また、これらの遺伝子バリエーションが、加齢・老化の 1 つとも言える皮膚の癌化に関与しており、皮膚癌のリスクファクターであることを明らかにした。以上のデータを中心に OCA2 遺伝子の進化等の研究結果も含め、皮膚色に関わる我々のデータを概説する。

ランチョンセミナー

共催：ポーラファルマ株式会社

ランチョンセミナー

座長 佐野栄紀



メラノーマ診療の新しい展望

奥山 隆平（おくやま りゅうへい）

信州大学医学部皮膚科学教室

略歴

- 1989 年 東北大学 医学部 卒業
- 1989 年 東北大学 医学部附属病院 皮膚科 入局
- 1991 年 東北大学大学院 医学系研究科 皮膚科学分野 入学
- 1995 年 福島県磐城共立病院 皮膚科
- 1997 年 東北大学 医学部附属病院 皮膚科 助手
- 1997 年 Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School Research fellow
- 2000 年 東北大学 医学部附属病院 皮膚科 助手
- 2003 年 東北大学 医学部附属病院 皮膚科 講師
- 2005 年 東北大学大学院 医学系研究科 皮膚科学分野 助教授
- 2010 年 信州大学 医学部 皮膚科 教授

抄録

メラノーマは転移が生じやすい悪性度の高い腫瘍である。さらに、転移した病変に対しては、いずれの治療法も十分な効果を示すとは言えない。そのため、進行したメラノーマを如何に治療するかということは、私たちにとって大きな課題である。最近、基礎医学の進歩と臨床医学の成果が相まって、メラノーマの新しい治療法の開発が進んでいる。具体的には、分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の出現である。分子標的薬に関しては、メラノーマを引き起こす癌遺伝子や癌抑制遺伝子の解析が、その開発に大きく貢献している。*BRAF*、*NRAS*、*MEK*、*KIT* といった *MAPK* 経路に関わる分子の変異がメラノーマでは高頻度で生じている。*BRAF* 変異を有するメラノーマに対して、*BRAF* 阻害薬は高い有効性を示す。また、メラノーマは高い免疫原性を有することが従来より知られていたが、この点に着目して開発されたのが免疫チェックポイント阻害薬である。*CTLA-4*、*PD-1*、*PD-L1* といった免疫抑制性に作用する細胞表面分子をターゲットとした抗体製剤である。ただし、分子標的薬も免疫チェックポイント阻害薬も、高い確率で長期間有効性を示すわけではない。さらなる治療法の開発と改善が必要とされている。ここでは、メラノーマの有する分子生物学的な特徴を紹介するとともに、最近の可能となっている新しい治療法について概説をはかりたい。

一般演題

1. 高齢者の感染症：疥癬と末梢血好酸球値についての統計学的検討

にいますりだいすけ
新森大佑¹、牧野公治²、福島聡¹、尹浩信¹

(¹熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野、²国立病院機構熊本医療センター皮膚科)

高齢化社会の現在、疥癬の流行は続いており、診断の遅れによる集団感染がしばしば問題になっている。その皮疹は非定型的なことも多く、グレーゾーンの症例の見逃しを防ぐために、簡便な検査で補助的診断に有用なマーカーが期待される。これまで、疥癬患者で好酸球値上昇が起こることが報告されているが、統計学的に解析された例はほとんど無い。

今回、我々は2007年から2014年までに、熊本医療センター、熊本総合病院、人吉医療センターの皮膚科で、疥癬と診断された85例について後ろ向きに検討した。平均年齢は75歳と高く、疥癬診断時に半数以上の症例で末梢血好酸球値の上昇を認め、症状出現前と比較し有意差を示した。また、治癒判定時も好酸球値は高値持続する傾向にあった。高齢者の掻痒性皮疹を診察した場合、末梢血好酸球値測定は補助的診断マーカーになり得ると思われた。

2. 高齢者における蜂刺傷の反応

かとう かすみ
加藤香澄¹、大口亮子²、加藤裕史²、伊藤秀明¹

(¹知多厚生病院、²蒲郡市民病院)

厚生労働省発表の人口統計データ(2004 年～2013 年)によると、蜂刺傷による死亡事故の 75% は 60 代以上であり、高齢者は蜂刺傷に注意が必要とあるが、実際の患者数を記した統計は認められない。よって我々は実際の蜂刺傷とアナフィラキシーとの関係を調べるため、蒲郡市民病院における蜂刺傷の症例を検討した。対象は2012 年4 月から2014 年3 月までに当院を受診した蜂刺傷患者 285 名。男性 157 名、女性 128 名、平均年齢は 53.8 歳であった。目的変数としてアナフィラキシーの有無、説明変数として性別、年齢(1 歳あたり)、蜂の種類(ミツバチとそれ以外)、部位(複数とそれ以外)を設定し、多重ロジスティック回帰を行った。結果、多重ロジスティック回帰においては年齢(オッズ比 : 1.0564 【95%CI:1.0180-1.0962】 , $p<0.01$)、蜂の種類(オッズ比 : 26.0273 【95%CI:3.7933-78.5848】 , $p<0.01$)であった。このことより、年齢が高いほどアナフィラキシーのリスクも高くなる可能性が示唆された。更に、年齢別の蜂刺傷患者数は 47.7%が 60 代以上であった。以上より、高齢者は蜂に刺される頻度、リスクともに高くアナフィラキシーについて十分な啓蒙を行う必要があると考えられた。

3. ベムラフェニブ投与中に疣贅状結節が多発した BRAF V600E 変異結節型メラノーマ

なかじまひでき
中島英貴、石元達士、本田由美、高田智也、佐野栄紀
(高知大学皮膚科)

68 歳男性. 背部原発の結節型メラノーマに対し、原発巣切除と左腋窩リンパ節廓清後、背部 in-transit 転移および多発リンパ節、骨転移を認めた。原発腫瘍部において BRAF V600E 変異が確認され、ベムラフェニブ投与を開始した。投与 5 週目に、光線過敏様の顔面の紅斑が出現した後に頭頸部と手背に角化性結節の多発を認めた。結節の病理組織学所見では、手背は有棘細胞癌、頸部は尋常性疣贅、鼻下部は反転性毛包角化症であり、結節の急速な出現には HPV の関与が考えられた。投与開始 12 週後の PET-CT では、胸椎に 1 個病変を認めるのみで、それ以外の転移は消失していた。現在もベムラフェニブ投与を継続中で、頭部と顔面に疣贅状結節の新生が続いているが、切除と凍結療法により加療している。

4. 脂腺癌の一例

いわな さ な え
岩名沙奈恵、千葉高司

(いなべ総合病院 皮膚科)

79 歳、男性。頸部に皮疹が出現し、増大してきたため 2015 年 5 月に当科受診。10x8 mm 黄色調の丘疹を認め、黄色腫を疑い 1 mm マージンで切除生検を行った。病理組織で泡沫状、空胞状の脂腺細胞様の異型細胞が存在し、核分裂像や核異型を認めたことから、脂腺癌と診断した。断端陰性であり、慎重に経過観察している。

5. 高齢者に生じたメルケル細胞癌の部位的検討

まとやま み
的屋真美¹、渡辺正一¹、春本真以¹、加藤裕史¹、谷口真也^{1,2}、森田明理¹

(¹名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学、²知多厚生病院)

76 歳、男性。家族歴として父に肺癌、姉に乳癌、兄に膀胱癌があった。2014 年 12 月より左耳垂に紅色腫瘍が出現し、徐々に拡大した。初診時には 25×25mm 大で弾性硬の紅色腫瘍であった。皮膚生検を施行し、病理組織像にて表皮下に小型の類円形の異型細胞が浸潤していることを確認した。免疫染色では AE1/3, CK20, Synaptophysin, Chromogranin, CD56, TdT で陽性、S-100, CD3, CD20, CD30, CD45 で陰性であり、悪性黒色腫や悪性リンパ腫を除外した上でメルケル細胞癌に特異的な CK20 が陽性であることから確定診断に至った。画像検査にて深部の骨や外耳道への進展を疑う所見はなく、頸部リンパ節腫大および遠隔転移のないことを確認し、2015 年 2 月に 1cm マージンで皮膚悪性腫瘍摘出術を施行した。その後、摘出部および両側頸部リンパ節へ強度変調放射線療法(IMRT)を行った。メルケル細胞癌の発生部位について医学中央雑誌に掲載された 1985 年から 2015 年までの 30 年間における原著論文の中で症例報告として挙げられていた全 232 例の発生部位別統計について検討した。その結果、自験例のように耳垂に生じたものは全体の 1.3%と稀であった。メルケル細胞癌は普遍的に皮膚に存在するポリオーマウイルスが免疫抑制により活性化することに加え、紫外線により宿主ゲノムにインテグレーションされて発生すると推測されている。高齢化が進む現代において今後絶対数の増加が見込まれる疾患のひとつであり、今回若干の考察を含めて報告する。

6. 高齢者に発症した generalized pustular psoriasis

かごやまこう
鹿兒山浩、井波智恵子、竹上與志昌、牧野輝彦、清水忠道
(富山大学医学薬学研究部 皮膚科学教室)

77 歳、男性。家族歴、既往歴に乾癬を含め特記事項なし。感冒症状に対して新ジキナ糖衣錠® (主成分：アセトアミノフェン) を1日3回3日間内服した。その3日後より体幹・四肢に紅斑が出現、徐々に増悪し38℃台の発熱と倦怠感、全身に小膿疱と落屑を伴う紅斑、四肢の浮腫を認めたため当科紹介受診。受診時 WBC 23950/ μ l (Neut. 88.0%)、CRP 17.89 mg/dl、咽頭および血液の細菌培養検査は陰性であった。新ジキナ糖衣錠®のDLSTは陰性。皮疹の病理組織学的検査では表皮の肥厚、錯角化、Kogojの海綿状膿疱を認めた。これらの結果より generalized pustular psoriasis (GPP) と acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) の可能性を考え、新ジキナ糖衣錠®の内服を中止し、プレドニゾロン (PSL) 30mg/day 内服の治療を行った。その後、皮疹と全身症状は速やかに改善したため PSL を漸減、中止した。しかし PSL 内服終了した約1週間後に皮疹の再燃を認めた。この経過をあわせ GPP と確定診断した。なお、*IL-36RN* 遺伝子の変異は検出されなかった。エトレチナート 30mg/day 内服を開始したところ、皮疹は徐々に消退し、現在も治療継続中である。高齢発症の GPP は比較的まれであり、文献的考察を合わせ報告する。

7. 高齢者に発症した重症筋無力症合併抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の一例

たていしちはる

立石千晴、大山綾子、今西久幹、鶴田大輔

(大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学)

症例：76 歳、男性。現病歴：初診約 10 年前に重症筋無力症と診断され、胸腺摘除術施行後、ピリトスチグミン臭化物およびアンベノニウム塩化物にて治療されていた。そう痒を伴う紅斑と緊満性水疱が全身に出現したため当科紹介受診。粘膜疹は認めなかった。抗 BP180 抗体、抗デスモグレイン 1、3 抗体陰性。生検にて表皮下水疱とリンパ球、好酸球の浸潤を認めた。蛍光抗体直接法では、表皮基底膜部に IgG と C3 の線状沈着を認め、1M 食塩水剥離皮膚を用いた間接蛍光抗体法では、IgG が真皮側の基底膜部に線状沈着していた。真皮抽出タンパクを用いた免疫ブロットでは 200kDa に陽性バンドを認めた。以上より抗ラミニン γ 1 類天疱瘡と診断した。プレドニゾン 30 mg 内服にて治療開始したが、新生水疱を認めたため、シクロスポリン併用療法を開始した。さらに、プレドニゾン減量目的に IVIG 療法を行った。現在、新生水疱、紅斑も認めず、プレドニゾン漸減中である。高齢者に生じた抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の治療について考察する。

8. 親子での発症を認めた乳房外 Paget 病の 1 例、発症年齢についての検討

お だ た か お

小田隆夫、渡辺正一、春本真以、的屋真美、加藤裕史、森田明理

(名古屋市立大学 加齢・環境皮膚科)

症例は 37 歳、男性。父に乳房外 Paget 病の既往（右陰囊から鼠径部にかけて）がある。初診 3 ヶ月前より左陰囊に掻痒感を伴う紅斑が出現し、近医クリニックにてベタメタゾン吉草酸エステル軟膏の外用を行うも改善せず、名古屋市立東部医療センターにて皮膚生検を行い、乳房外 Paget 病と診断されたため、当院へ紹介となった。病理検査、胸腹骨盤 CT、理学的所見から T1N0M0 (Stage I A) と診断し、全摘手術を行った。乳房外 Paget 病は陰部、腋窩などに好発する皮膚腫瘍の一つであり、東洋人に多いといわれている。家族例の報告については 1973 年の Kuehn らを始めとして、いくつかの報告がみられる。本邦では自験例を含め 16 家系の報告があり、そのうち同胞内の発症は 10 家系で親子内の発症は 6 例であった。診断された年齢に注目すると、同胞内の発症では診断された時のそれぞれの年齢差が相加平均で 4.2 歳であったのに対し、親子例では 17.4 歳と子の方が若く診断されている。本症例においても父の診断時年齢 73 歳に比べ、37 歳と明らかな若年での診断がついている。乳房外 Paget 病の遺伝については未だ不明であるが、近年では遺伝子の methylation などのエピジェネティックな変化も報告されていることから遺伝子及び周囲環境と乳房外 Paget 病の発症との関連が示唆され、今後更なる検索が求められる。

9. 左殿部に生じた *Fonsecaea monophora* によるクロモブラストミコーシスの 1 例

たけのしたひでお¹、竹之下秀雄¹、花見由華²、大橋威信²、森龍彦²、村松奈津子²、大塚幹夫²、山本
俊幸²、安澤数史³、望月隆³

(¹白河厚生総合病院 皮膚科、²福島県立医科大学 皮膚科、³金沢医科大学 皮膚科)

74歳、男性。初診時、左殿部に3.5×2.5cm大の鱗屑を有する淡紅色隆起性角化性局面がみられた。クロモブラストミコーシスや尋常性狼瘡などを疑い生検した。組織像では真皮中層に巨細胞を含む肉芽腫性炎症細胞浸潤がみられ、sclerotic cellsも確認された。病変組織を培養したところ、集落表面の菌糸が白色ないし灰白色に見える黒色の真菌がみられ、スライド培養ではフィアロ型、出芽型とシンポジオ型分生子形成がみられた。ITS領域の塩基配列から原因真菌は*Fonsecaea monophora* と判明したため、本例を局面型のクロモブラストミコーシスと診断した。2004年にde Hoog GSらは、ITS領域の塩基配列から*Fonsecaea* (F.) 属を*F. pedrosoi*、*F. monophora*、およびそれ以外の菌種 (*F. multimorphosa*、*F. brasiliensis*、その他) に分類した。その後、新たに*F. nubica* が提唱された。*F. monophora* は遺伝子型により、B-1、B-2、B-3の3つのクラスターに分かれるが、Yaguchiらは、形態学的に本邦の*F. pedrosoi* と同定されていた分離株23株について分子生物学的に再評価した。この結果、本邦の分離株23株はすべて*F. monophora* のB-2クラスターに分類された。本例もB-2クラスターであった。これを機会にクロモブラストミコーシスの原因菌の同定が大きく変わると思われる。

本例では、患部を5mm離して外科的に切除し、皮弁を形成して縫縮した。

10. 加齢とともにメラノーマを発症するモデルマウスを用いた非熱プラズマの抗腫瘍効果の検討

いいだ まちこ
飯田真智子、小又尉広、加藤昌志

(名古屋大学大学院医学系研究科 環境労働衛生学)

発表者等は、先天性巨大母斑を発生母地として、生後3-4ヶ月で皮膚良性メラノサイト系腫瘍を自然発症し、生後12ヶ月程度で皮膚メラノーマを自然発症するモデル動物（RET-マウス）を開発した（Oncogene 1998）。RET-マウスは、加齢とともに皮膚メラノーマを自然発症する動物モデルのスタンダードとして、世界的にも広く用いられている（Nat Immunol 2014）。

一方、近年、非熱プラズマの医療応用を推進する研究が、世界的に広がりをみせており、試験管レベルでの抗腫瘍効果が多数報告されている。しかしながら、個体レベルでの抗腫瘍効果に関する知見は乏しく、移植実験が不可能である良性腫瘍に対する効果に関する知見はさらに乏しい。

非熱プラズマを直接照射できる皮膚良性メラノサイト系腫瘍および皮膚メラノーマは、非熱プラズマの直接的効果を介した医療応用を検討するうえで、極めて有効なツールとなる。本研究では、まず、RET-マウスに発症した皮膚良性メラノサイト系腫瘍に非熱プラズマを照射し、その効果を検討した。非熱プラズマは、良性腫瘍の悪性転化により発現が上昇する細胞増殖促進因子やマトリックスメタロプロテアーゼの発現を抑制するとともに、良性腫瘍の腫瘍増大率を抑制した。本成果は、良性腫瘍に対する非熱プラズマ照射により、加齢により促進される良性腫瘍の悪性転化を遅らせることが期待できる可能性があることを示している。

11. 高齢者の顔面に生じた皮膚腫瘍 -骨化を認めた 3 例-

いしかわ まさと
石川真郷、大橋威信、加藤保信、山本俊幸
(福島県立医科大学 皮膚科学講座)

基底細胞癌など一部の皮膚腫瘍では、骨化が認められることが知られている。今回我々は、高齢者の顔面の皮膚腫瘍 3 例で骨化を認めたので、若干の考察を交えて報告する。症例1:85 歳、女性。右下眼瞼に生じた 12×8mm 大の結節を生検し、基底細胞癌と診断した。腫瘍胞巣の近傍に骨化が認められた。症例 2:80 歳、女性。左頬部に生じた 8×6mm 大の結節を、近傍の小結節を含めて切除した。小結節は脂漏性角化症であったが、近傍に骨化を伴っていた。症例 3:86 歳、男性。左こめかみに生じた 25×15mm 大の結節を生検し、基底細胞癌と診断した。真皮深層に骨化を認めた。

12. 高齢男性に発症した抗 TIF-1 γ 抗体陽性皮膚筋炎の一例

わたなべなおき

渡邊直樹、室慶直、杉浦一充、秋山真志

(名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚科学)

80 歳、男性。2011 年 11 月頃より両手背に紅斑を認め、徐々に頭部、顔面、頸部、胸部に広がった。当初は薬疹を疑われ被疑薬中止となるも紅斑の改善が見られなかった。2013 年 5 月より上肢近位筋の筋力低下、嚥下困難、肩関節および肘関節の疼痛が出現した。2013 年 8 月の当科外来受診時、ゴットロン徴候、V ネックサイン、ショールサインを認めた。CK 高値 (460 IU/l)、抗核抗体陽性 (1:640, speckled pattern)、抗 TIF-1 γ 抗体陽性であり、皮膚筋炎と診断した。悪性腫瘍を含めた全身精査および加療のため、同月に当科入院となった。入院中、造影 CT、PET-CT による画像検索と上下部消化管内視鏡検査を施行したが、間質性肺炎および悪性腫瘍を認めなかった。また、入院中に施行した採血検査では腫瘍マーカーは全て陰性であった。悪性腫瘍を否定した時点で皮膚筋炎に対して PSL 20 mg/日の治療を開始し、最大 30 mg/日の内服を行った。上肢の筋力低下、嚥下機能、関節痛の改善を認めたため、PSL 20mg/日まで減量し退院となった。その後は PSL を減量しながら外来で治療を継続し、2015 年 7 月時点、維持量 5mg/日で経過良好である。皮膚筋炎症例における悪性腫瘍合併のリスクファクターとして、男性、40 歳以上での発症、抗 TIF-1 γ 抗体陽性が知られている。本症例においても悪性腫瘍の合併が強く疑われたが、精査の結果否定的であり、良好な経過を辿った。

13. 高齢者とマダニ咬傷

むとうまさひこ

武藤正彦¹、松本貴志子¹、中村有希子¹、若松研弥¹、沖田朋子¹、永井伸幸¹

(¹山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学)

近年、フタトゲチマダニをはじめとするマダニに自宅の庭など身近な場所で咬まれて皮膚科を受診する患者が増えてきている。

当科では、本学共同獣医学部（前田健教授）と共同でマダニ由来の感染症（日本紅斑熱および重症熱性血小板減少症候群）に関する疫学ならびに病態解明の研究を開始した（IRB 承認番号：H26-116）。

ここでは、当科でこれまでに経験した高齢者のマダニ咬傷 4 例（このうち 1 例は日本紅斑熱を発症）を供覧し、併せて山口県下におけるマダニ感染症の状況を紹介する。