

## 臨床遺伝学部門

### Department of Clinical Genetics

当部門は乾癬症を主要テーマとして臨床遺伝学の皮膚科学的アプローチを進めてきた。中溝教授の定年退官後1年余り空席となっていた教授には、大阪大学医学部第三内科助教授鈴木友和が昭和63年6月1日付で就任した。今後生医研の将来計画に沿って、当部門を漸次内科学的アプローチを主体とする臨床遺伝学部門に変換する計画である。昭和64年1月からは臨床遺伝外来が開始される。

人事異動としては上記の他に、木村秀人助教授が昭和63年7月末日で辞任、大分赤十字病院皮膚科部長に就任した。そして同年10月1日当部門非常勤講師となった。また、昭和62年3月九大大学院修了の古賀哲也が同年4月1日付で助手として赴任、同年9月1日西独Ulm大学に留学した。休職中の古賀助手の代わりに、昭和63年3月16日九大皮膚科医員の松田哲男が助手として赴任、同年12月末日辞任、北九州市立小倉病院皮膚科に転任した。また昭和63年5月15日山本弘医員が辞任、篠皮膚科医院へ就職した。

#### A. 乾癬の研究

乾癬は遺伝的素因の関与が推測されている難治性の皮膚病である。病因解明を目的とした遺伝疫学的立場からの基礎研究と、より有効性の高い治療を旨とした臨床研究を行なっている。

##### A. a 乾癬患者の登録（真下、武藤）

日本での乾癬研究を進めるため、昭和57年に日本乾癬研究会が設立され乾癬患者の登録が始まった。昭和63年度の当科における乾癬患者の新患総数は39名（尋常性乾癬38名、乾癬性紅皮症1名）であり、これまでに登録された当科の乾癬患者総数は535名に達した。

##### A. b 乾癬の遺伝学的研究（武藤、真下）

乾癬の発症に関わる宿主側の遺伝的要因を解明することを目的として、尋常性乾癬および関節症性乾癬を用いて解析を行ない、次の2つの点を明らかにした。①尋常性乾癬には遺伝的異質性（60－80％）があり、残りの約20％は二重劣性遺伝モデルで説明できる。②関節症性乾癬の発症に関与する疾患感受性遺伝子はHLA-A2-Bw46-DRw8ハプロタイプと連鎖不均衡にあるものと推測される。（本研究は、生医研遺伝学部門、笹月教授との共同研究である）。

##### A. c 乾癬の治療（武藤、古賀、松田、真下、西村）

乾癬の治療法としては、当科独特の温泉を利用した水治療はじめ、PUVA－bath療法、ゲッカーマン療法、レチノイドやメソトレキセート内服療法、アントラリン軟膏やビタミンD<sub>3</sub>軟膏による外用療法があり、症例毎にこれらを単独あるいは種々組み合わせて用いている。治療効果およびその限界、再

発との関係、副作用などについて解析を進めている。最近の動向として、乾癬は単なる皮膚だけの病変ではなく、内臓病変の一つの表われとみなす考えが広まりつつある。これまでに、本症と脂質代謝異常の相関が観察されており、われわれも脂質代謝の改善と乾癬との関係について現在検討中である。

#### A. d 乾癬の薬理遺伝学的研究（真下、鈴木）

関節症性乾癬や膿疱性乾癬の病因や誘因にN-アセチル化多型が関与している可能性を探る。

#### B. 肉芽腫の実験病理学的研究（西村）：マンソン住血吸虫症マウスの granulomatous hypersensitivity に対する活性型ビタミンDの作用に関する研究

活性型ビタミンDはカルシウムのホメオスタシスに関与するばかりでなく、免疫担当細胞（単球-マクロファージ、リンパ球）の増殖、分化に対しても種々の影響をおよぼすことがin vitroの研究で示唆されている。このホルモンは現在カルシウム代謝調節剤として既に臨床治療に導入されているが、免疫調整剤としても応用できる可能性がある。またある種の肉芽腫では、その主要な構成細胞であるマクロファージ自身がビタミンDの活性化能を有することが明らかにされていることから、肉芽腫の形成においても何らかの重要な役割を果たしている可能性が強い。そこで、活性型ビタミンDの生体免疫系および肉芽腫形成におよぼす影響を明らかにするため下記項目について検討をおこなっている。

##### B. a 血清および肉芽腫のアンジオテンシン転換酵素活性への作用

##### B. b 肝臓の虫卵肉芽腫および脾臓のリンパ球のT細胞/B細胞比、T細胞サブセットへの作用

##### B. c 肝臓の虫卵肉芽腫の体積への作用

#### C. ヌードマウスへのヒト皮膚腫瘍移植システムを用いた各種ヒト皮膚腫瘍の細胞生物学的研究（西村）

胸腺を欠くヌードマウスにはヒト皮膚腫瘍を容易に移植することができ、移植された皮膚腫瘍を用いてin vivoで腫瘍細胞の細胞生物学的性質や腫瘍細胞への薬剤の効果を調べることができる。この系を用いて下記研究をおこなっている。

##### C. a 基底細胞癌と基底細胞母斑の細胞生物学的差異に関する研究

##### C. b 基底細胞癌、ボーエン病、その他の各種皮膚腫瘍の分化に対する活性型ビタミンDの作用に関する研究

#### D. 組織内菌（微生物）形態についての検討（松田）

いわゆる日和見感染としての真菌症が注目されているが、hyalohyphomycosis（無色菌糸症）、phaeohyphomycosis（黒色菌糸症）についてその組織内菌形態と宿主の反応を検討している。また、稀な藻類感染症である protothecosis についても組織内微生物形態を検討した。

#### E. 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床神経遺伝学的研究

（鈴木、阪大第三内科臨床遺伝研究室）

##### E. a 遺伝子工学的手法による異常プレアルブミン産生の試み

本症の病因である異常プレアルブミンの物理化学的性状やアミロイド線維形成機構を検討するための材料を大量に調製することを目的とする。

##### E. b 発症前診断に関する研究

独自に開発した異常プレアルブミン単離同定法を微量化し、スクリーニングへの応用を進める。

##### E. c 自律神経障害に対する L - threo - DOPS 療法の臨床薬理学的問題点

ノルエピネフリン前駆体療法がもつ必然的な問題点を、開発者の責任において検討する。

#### F. ホスホグリセレートムターゼ欠損症の分子遺伝学的研究

（鈴木、阪大第三内科臨床遺伝研究室）

目下ホスホグリセレートムターゼ筋特異型サブユニットのゲノム遺伝子構造とプロモーター領域の解析を行なっている。

#### G. 高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症（HHH）の病因に関する研究（鈴木、阪大第三内科臨床遺伝研究室）

脳性麻痺を来す HHH の代謝異常の本態を明らかにするため、自験症例を対象に、安定同位元素トレーサー法によりオルニチンの病態代謝を検討中である。

## 業 績 目 録

### 原著論文

1. Yasuda, N., M. Muto, Y. Saito and T. Sasazuki : 1987.  
Demonstration of major gene for cedar pollinosis. in *New Approach to Genetic Diseases*. ed. T. Sasazuki, Academic Press, Tokyo, pp31 - 38.
2. 武藤正彦、伊予田修、木村秀人ほか : 1988. 尋常乾癬の遺伝(I). *西日皮膚* 50 : 82 - 85.

3. 武藤正彦、真下昌己、山本貴弘ほか：1988.乾癬の遺伝(II)：関節症性乾癬の発症に関与する遺伝要因の解析・西日皮膚 50 : 888 - 891.
4. 武藤正彦、西村正幸、木村秀人：1988. 耐性黄色ブドウ球菌の混合感染を伴った顔面丹毒。西日皮膚 50 : 227 - 229.
5. 武藤正彦、西村正幸、古賀哲也ほか：1988. 毛包性ムチン沈着症に対する塩酸ミノサイクリンおよびインドメタシン内服療法の経験。西日皮膚 50 : 428 - 431.
6. Muto, M., M. Nishimura and H. Kimura : 1988. Fixed drug eruption to mefenamic acid. *Acta Dermatologica (Kyoto)* 83 : 193 - 195.
7. Muto, M., N. Yasuba, H. Kimura, Y. Nakamizo and T. Sasazuki : 1988. Susceptibility to psoriasis vulgaris is controlled in part by two unlinked genes in a double recessive manner. *Jpn. J. Human Genet.* 33 : 445 - 450.
8. 武藤正彦：1988. 乾癬症の遺伝に関する研究。上原記念生命科学財団研究報告集 2 : 253 - 256.
9. Nishimura, M., K. Ohsaki, K. Kurisu, and M. Hayashi : 1987. Immunohistochemical identification of fibronectin in the extracellular sheath of dermal melanocytes in nevus of Ota. *Acta Dermatol (Kyoto)*. 82 : 535 - 541.
10. Nishimura, M., Y. Takano, and S. Toshitani : 1988. Systemic contact dermatitis medicamentosa occurring after intravesical dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis. *Arch. Dermatol.* 124 : 182 - 183.
11. Nishimura, M., J. Nakayama, M. Asahi, and F. Morimoto : 1988. Effect of etretinate therapy on plasma fibronectin levels in patients with vulgar psoriasis. *J. Dermatol.* 15 : 191 - 193.
12. Nishimura, M., T. Koga, K. Matsuba, and N. Shigematsu : 1988. Circulating monocytes from patients with sarcoidosis express cell surface laminin. in *Proceedings of 11th World Congress of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Elsevier - Scientific Publishers. Amsterdam. pp589 - 590.
13. Nishimura, M., H. Iwasaki, and E. Sato : 1988. Solitary cutaneous neurofibroma exhibiting dermal melanocytes infiltration. - Coexistence with a common blue nevus at a close anatomical distance -. *Acta Dermatol (Kyoto)*. 83 : 245 - 248.
14. Nishimura, M., T. Yamamoto, M. Muto, and M. Hayashi : 1988. Effects of application of fibronectin and laminin on experimental ulcer in hairless mouse skin. *Acta Dermatol (Kyoto)*. 83 : 249 - 253.
15. Nishimura, M., A. Urabe, and Y. Hori : Nature of so-called "metaplasia of the apocrine epithelium" - Macrophages attack the apocrine epithelium -. *Am. J. Dermatopathol.* in press.

16. Nishimura, M : Eosinophilic pustular folliculitis effectively controlled with topical indomethacin. Int. J. Dermatol. in press.
17. 山本貴弘、古賀哲也、西村正幸、木村秀人：1987. Intraepidermal epithelimaの像を呈した Bowen 病. 西日皮膚 49 : 1016 - 1021.
18. 西村正幸、柴田郷子、林紀孝、利谷昭治、栄本忠昭：1987. 神経周膜への腫瘍細胞の浸潤を認めたケラトアカントーマ. Skin Cancer 2 : 170 - 172.
19. 古賀哲也、西村正幸、武藤正彦、木村秀人、田代研児：1987. Follicular mucinosisの浸潤細胞の電顕的・免疫組織化学的研究。西日皮膚 49 : 1032 - 1038.
20. 山本貴弘、西村正幸、武藤正彦、古賀哲也、真下昌己、木村秀人：1988. 九大生医研付属病院皮膚科で過去1年間に手術した皮膚腫瘍の統計. 大分医学 6 : 235 - 239.
21. 高野美香、西村正幸、林紀孝、利谷昭治：1988. 下肢の表在型基底細胞癌 - 症例報告および過去12年間の四肢に生じた基底細胞癌の本邦報告例の統計 - . 西日皮膚 50 : 241 - 243.
22. 大島恒雄、大島圭子、吉田美知子、西村正幸：1988. 電動式休止期毛包刺激装置による全頭脱毛症の治療、西日皮膚 50 : 949 - 952.
23. 松本忠彦、松田哲男、占部治邦：1988. 皮膚科領域感染症に対する Cs - 807 の使用経験。Chemotherapy. 36 : 1106 - 1110.
24. 松田哲男、松本忠彦、占部治邦：1988. 皮膚科領域感染症に対する TE - 031 の臨床的検討。Chemotherapy. 36 : 989 - 993.
25. 松田哲男、宮岡達也、松本忠彦：1988. Cutaneous protothecosis, 西日皮膚 50 : 809 - 810.

#### 総説および著書（分担執筆）

1. 中溝慶生、武藤正彦、木村秀人：1987. 乾癬の統計 - 遺伝要因を中心に - . 皮膚病診療 9 : 902 - 908.
2. 西村正幸：1987. 陰囊被角血管腫. 泌尿器科 Q & A Questions & Answers 6 : 1228 - 1229.
3. 武藤正彦：1988. 喘息と遺伝、喘息 1 : 108 - 110.
4. 武藤正彦、松下祥、笹月健彦：1988. 花粉症の遺伝的背景. 治療学 21 : 39 - 43.
5. 武藤正彦、笹月健彦：1988. 気管支喘息の理解のために：遺伝との関係. Common Disease Series No. 8 「気管支喘息」、南江堂、pp282 - 289.
6. 松田哲男、松本忠彦：1988. 皮膚真菌症の治療. 薬局 39 : 813 - 818.
7. Matsumoto, T. and T. Matsuda : 1988. Critical review of hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* species. Xth Congress of the International Society for Human Animal Mycology. June, Barcelona, Spain. 292 - 296.
8. 松田哲男、松本忠彦：1988. 真菌症の新しい疾患概念 - 黒色菌糸症と無色菌糸症 - Medical Technology 16 : 944 - 945.

9. 松田哲男、松本忠彦：1988. 慢性皮膚粘膜カンジダ症、カンジダ肉芽腫、深在性皮膚カンジダ症. 皮膚科 Mook, 11. 真菌症. 渡邊昌平編、金原出版、pp169 - 179.
10. 松田哲男、松本忠彦：1988. 黒色真菌 真菌の今日的意味. 螺良英郎、占部治邦編、医薬ジャーナル社、pp49 - 53, pp141~150.
11. 松本忠彦、松田哲男：1988. 組織内菌形態と disease nomenclature. 真菌症と生体防御機構、宮治 誠編、協和企画、pp277 - 284.

## 学会発表

### a. 国際学会

1. Nishimura, M., M. Asahi, K. Matsuba, and M. Hoshide : 1987. "Identification and quantitation of cell surface laminin positive circulating monocytes in patients with sarcoidosis." The Society for Investigative Dermatology, National Meeting. May, San Diego. (Abstract : J. Invest. Dermatol. 88 : 509, 1987)
2. Nishimura, M : 1987. "Granuloma extracellular matrix and fibrosis." 17th World Congress of Dermatology, Workshop on Granulomatous Skin Diseases. May, Berlin
3. Nishimura, M., T. Koga, K. Matsuba, and K. Shigematsu : 1987. "Circulating monocytes from patients with sarcoidosis express cell surface laminin." 11th World Congress of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. September, Milan.
4. Matsuda, T., T. Miyaoka, and T. Matsumoto : 1988. "Cutaneous protothecosis. A case from Japan." Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June, Barcelona, Spain.
5. Matsumoto, T. and T. Matsuda : 1988. "Critical review of hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* species." Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. June, Barcelona, Spain.
6. Muto, M., K. Urabe, H. Kimura, and T. Sasazuki : 1988. "Psoriatic arthritis and HLA." The 6th SEAPAL Congress of Rheumatology. September, Tokyo.

### b. 国内学会 (総会)

1. 武藤正彦、伊予田修、木村秀人、中溝慶生、松下 祥、笹月健彦：1987. 4. 10. 尋常性乾癬の遺伝解析、第86回日本皮膚科学会総会、横浜
2. 武藤正彦、木村秀人、中溝慶生、日本乾癬研究会：1987.9.24. 乾癬多発家系の収集、第2回日本乾癬研究会、岐阜
3. 武藤正彦、木村秀人、中溝慶生、笹月健彦：1987.11.14. HLAと乾癬 第32回日本人類遺伝学会、前橋
4. 武藤正彦、西村正幸、木村秀人：1988.4.1. 睫毛の脱落をともなった左下眼瞼部の lentigo maligna melanoma. 第87回日本皮膚科学会総会、熊本

5. 松田哲男、宮岡達也、松本忠彦：1988.4.1. 両上肢に生じた Prototheosis. 第87回日本皮膚科学会学術大会総会、熊本
  6. 松田哲男：1988.7, 21 - 23, 組織反応と菌形態。第13回日本研究皮膚科学会年次学術大会、福岡
  7. 武藤正彦、木村秀人、中溝慶生：1988. 9.3. 関節症性乾癬の遺伝学的研究、第3回日本乾癬研究会、札幌
  8. 武藤正彦、占部和敬、木村秀人、笹月健彦：1988.9.10. 関節症性乾癬と補体 C4、第33回日本人類遺伝学会、札幌
  9. 佐古田三郎、辻野清一、水野隆三、東 強、岸本 進、鈴木友和、S. Shanske, E. A. Schon, S. Di Mauro：1988.9.10. ホスホグリセレートムターゼ：アイソザイム遺伝子と gene family. 第33回日本人類遺伝学会大会、札幌
  10. 松田哲男、今山修平、松本忠彦：1988.10. 7 - 8, *Prototheca wickerhamii* の組織内形態、第32回日本医真菌学会、新潟
- c. 国内学会（地方会）
1. 武藤正彦、木村秀人、中溝慶生、笹月健彦：1987.4.19, 尋常性乾癬を合併した慢性関節リウマチと関節症性乾癬について、第241回日本皮膚科学会長崎地方会、長崎
  2. 武藤正彦、西村正幸、古賀哲也、木村秀人：1987.9.15, メフェナム酸（ポンタール）による多発性固定疹型薬疹、第262回日本皮膚科学会福岡地方会、北九州
  3. 西村正幸：1987.10, 10 - 11, 肉芽腫と基底膜成分、第39回日本皮膚科学会西部支部総会学術大会シンポジウム“基礎から臨床へー基底膜ー” 鹿児島
  4. 真下昌己、武藤正彦、木村秀人、猿田隆夫：1987.10. 10 - 11, 15年後に再発したと思われる Chromomycosis. 第39回日本皮膚科学会西部支部学術大会、鹿児島
  5. 武藤正彦、西村正幸、古賀哲也、木村秀人：1987.11.29, Follicular mucinosis. 第45回日本皮膚科学会大分地方会、大分
  6. 武藤正彦、西村正幸、木村秀人：1987.12.6, 第87回日本皮膚科学会鹿児島地方会、鹿児島
  7. 武藤正彦、西村正幸、末永康夫、安田正之：1988.10.30, 頸部リンパ節結核と後天性魚鱗癬をともなった ATL か。第46回日本皮膚科学会大分地方会、別府
  8. 松田哲男、真下昌己、武藤正彦、西村正幸：1988.9.15, 限局性形質細胞性亀頭炎、第266回日本皮膚科学会福岡地方会、福岡
  9. 真下昌己、松田哲男、武藤正彦、西村正幸：1988.10.30, Verrucous hemangioma, 第46回日本皮膚科学会大分地方会、別府
  10. 真下昌己、松田哲男、武藤正彦、西村正幸：1988.10.30, 過去1年間に当科で手術した皮膚腫瘍の統計、第46回日本皮膚科学会大分地方会、別府
  11. 松田哲男、武藤正彦、西村正幸：1988.11, 19 - 20, 小児の Pityriasis lichenoides et varioliformis. 第40回日本皮膚科学会西部支部総会学術大会、高知