

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006 ～2008

課題番号：18591236

研究課題名（和文） 炎症性皮膚疾患におけるケモカインの発現制御に関する研究

研究課題名（英文） Regulation of chemokine production in inflammatory cutaneous disorders

研究代表者

小宮根真弓（KOMINE MAYUMI）

自治医科大学・医学部・皮膚科学 准教授

研究者番号：00282632

研究成果の概要：表皮細胞に発現する CTACK/CCL27、TARC/CCL17 などのケモカインについて、トランスジェニックマウスを使用した *in vivo* の実験と、培養表皮細胞を用いた *in vitro* の実験から、炎症性皮膚疾患におけるケモカインの役割について検討した結果、CTACK/CCL27 および TARC/CCL17 はアトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患において、接触アレルギー反応のなかでも特に Th2 へ傾いた反応を増強する役割を持つことがわかった。また、表皮細胞から産生されるこれらのケモカインは治療薬である活性型ビタミン D3（カルシポトリオール、マキサカルシトール、天然型ビタミン D3）やステロイド剤（プロピオン酸クロベタゾール）により発現が制御されること、また活性型ビタミン D3 の表皮ランゲルハンス細胞に対する作用を明らかにした。これらのことから乾癬やアトピー性皮膚炎に対するこれらの薬剤の効果の機序の一端が明らかとなった。また乾癬患者皮膚を用いた免疫組織学的検討により、乾癬局面周囲の、未だ明らかな皮膚病変を来していない部分においてもすでに早期の炎症性変化が生じており、この変化がリンパ球よりもむしろ樹状細胞により惹起されている可能性が示唆され、早期の炎症性変化をターゲットとした新たな治療の可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,500,000		1,500,000
2007 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：炎症性皮膚疾患、乾癬、表皮細胞、ケモカイン、発現制御機構

1. 研究開始当初の背景

炎症性皮膚疾患には乾癬、アトピー性皮膚炎をはじめとする、原因不明の難治性疾患が多数存在する。それらの疾患では皮膚に炎症

細胞浸潤が著明である。浸潤細胞を皮膚へ誘導するメカニズムとしては、血管内皮細胞での炎症性接着分子の発現、浸潤細胞表面での皮膚に親和性のある Cutaneous leukocyte

antigen などの発現などが報告されている。

ケモカインは、Chemotactic cytokine のことであり、リンパ球などの炎症細胞の炎症局所への浸潤を誘導する分子であり、皮膚へのリンパ球の浸潤には TARC/CCL17、CTACK/CCL27 が必須であることが、これらのノックアウトマウスを使用した実験で報告されている。

皮膚への浸潤細胞の誘導に必要なこれらのケモカインを表皮細胞に強制発現させたトランスジェニックマウスを作成し皮膚炎の発症機序を解明することは意義深いと考えられる。

また、表皮細胞に発現するケモカインの産生メカニズムを検討することにより、あらたな治療法の可能性を探ることができると考えられる。

2. 研究の目的

皮膚炎発症に必須であると報告されているケモカイン TARC/CCL17 と CTACK/CCL27 を表皮細胞に高発現したトランスジェニックマウスを作成し、そのマウスにおける皮膚炎発症のメカニズムを検討する。

表皮で発現の認められるケモカイン、特に CTACK/CCL27、IP-10/CXCL10、MIP3 α /CCL20 についてその産生メカニズムを検討し、それらの産生を抑制する薬剤についても検討する。

乾癬などの炎症性皮膚疾患の病変部とその周辺部に浸潤するリンパ球や樹状細胞の性質を検討することにより、皮膚炎の発症メカニズムについて考察する。

3. 研究の方法

表皮細胞に特異的に発現しているケラチン K14 プロモーター支配下に TARC/CCL17 遺伝子あるいは CTACK/CCL27 遺伝子を発現する発現ベクターを構築し、Bulb/c マウスの胚細胞に導入、遺伝子発現マウスを交配して TARC/CCL17 $^{+/+}$ 、CTACK/CCL27 $^{+/+}$ マウスを得た。これらのマウスに接触皮膚炎を生じさせ、その発現経過をコントロールマウスと比較検討した。

培養表皮細胞は EGF、BPE を含んだ Keratinocyte-SFM (KGM) で培養継代した。EGF、BPE を含まない Keratinocyte basal medium (KBM) に培地を交換したのち、24 時間後に TNF10ng/ml あるいは IFN γ 100~1000U/ml で刺激した。不死化したケラチノサイトである HaCaT 細胞は 10%FCS を含んだ MEM で培養、継代した。刺激 24 時間前に FCS を含まない MEM に交換し、上記と同様に刺激した。

阻害剤は刺激 1 時間前に培地に添加した。また Nadifloxacin (NDF)、Roxithromycin

(RXM)、Calcipotriol (Cal)、Clobetasol propionate (CP) は刺激 24 時間前に添加した。培養上清中のケモカイン、CTACK/CCL27、IP-10/CXCL10、MIP3 α /CCL20、ITAC/CXCL11、TARC/CCL17 について、ELISA 法を用いて測定した。

乾癬患者の皮疹部をその周囲の正常皮膚とともに生検し、半割してホルマリン標本と凍結標本を得た。クリオスタットにて凍結切片を作成し、樹状細胞表面マーカー、リンパ球表面マーカーを一次抗体として、免疫組織学的検討を行った。

4. 研究成果

表皮細胞に特異的に発現し、皮膚の炎症に必要な不可欠なケモカインの一つである CTACK/CCL27 を表皮に高発現したトランスジェニックマウスを作成し検討した。無刺激状態ではこのマウスは野生型マウスと比較し違いは認められなかったが、FITC による接触過敏反応を惹起したところ、CCL27 トランスジェニックマウスではその反応が亢進していた。このことから、CTACK は表皮細胞において、TH2 タイプの接触過敏反応にポジティブに関与していることが示唆された。(Kagami S et al. Eur J Immunol. 2008)

尋常性乾癬患者の病変部および健常部皮膚サンプルについて、免疫組織学的に検討した。尋常性乾癬病変部のすぐ外側の正常部 (peri-lesional skin) では、活性化した樹状細胞の増数が認められ、表皮内の CD1a 陽性ランゲルハンス細胞、真皮表皮境界部の CD83 陽性 CD1a 陰性 Langerin 陰性 CD11c 陽性真皮樹状細胞は、peri-lesional skin においても、病変内部と同等の数の細胞浸潤があったが、CD3 陽性の T リンパ球は病変部に比べ顕著に少なかった。peri-lesional skin では、炎症性ケラチン K6、K16 陽性ケラチノサイトが認められ、また正常ヒト表皮では通常は顆粒層のみに発現している転写因子のひとつ C/EBP β が病変部と同様に表皮全層に発現していた。尋常性乾癬病変部周囲の正常部では、活性化した樹状細胞の浸潤とケラチノサイトに炎症性の変化が認められることから、樹状細胞がケラチノサイトと何らかの相互作用を持つことにより、ケラチノサイトに炎症性の変化がもたらされる可能性があることが考えられた。また逆に、活性化したランゲルハンス細胞が、尋常性乾癬病変の外方への拡大を阻止する働きをしている可能性も考えられた。(Komine M et al. J Invest Dermatol 2007)

活性型ビタミン D3 (VD3) は、尋常性乾癬の治療薬として日常的に使用されている。マウスランゲルハンス細胞を分離培養し、ランゲルハンス細胞(LC)に対する VD3 の作用を検討した。VD3 は、LC 表面の

I-A(d)、CD40、CD86、CD80 発現を抑制し、結果として T 細胞刺激能を抑制した。また VD3 は LC の CCL21 に対する走化能や生存を抑制した。一方 LC からの IL-1 β 、CCL3、4、5 産生を亢進した。Th2 ケモカインである CCL17、CCL27 産生を抑制する一方で、Th1 ケモカインである CXCL9、10、11 の産生を亢進した。(Fujita H et al. Cell Immunol. 2007)

表皮細胞は TNF α 刺激により CTACK/CCL27 の産生は蛋白レベル、RNA レベルで誘導され、IFN γ によりその誘導が抑制されることを明らかにした。今回 IFN γ による誘導抑制は、表皮細胞の分化に依存していることを明らかにした。すなわち、培養液中のカルシウム濃度を上昇させる、あるいは細胞密度を高くすることにより分化度を上げた表皮細胞においては IFN γ による誘導抑制が消失した。また IFN γ による誘導抑制は EGF 受容体依存的であり、EGF 受容体のチロシン磷酸化阻害剤の添加により IFN γ による誘導抑制は解除された。培養表皮細胞において、IFN γ はおそらく培養上清中の EGF 受容体リガンドと共同的に働き、TNF α 刺激による CTACK/CCL27 産生抑制に働いていると考えられる。表皮細胞の分化にともない、EGF 受容体リガンドの産生は弱まり、IFN γ の作用も消失するものと推測された(投稿準備中)。さらに RACE 法により CTACK の転写開始点を同定した。プロモーター領域を考えられる領域をルシフェラーゼベクターに構築し、プロモーター解析を施行する準備中である。

活性型ビタミン D3 は今日炎症性皮膚疾患の一つである乾癬の治療薬として広く使用されている。その作用メカニズムの一端を明らかにするため、表皮細胞からのケモカイン産生に対する活性型ビタミン D3 の作用を検討した。活性型ビタミン D3 は TNF α により刺激された表皮細胞からの TARC/CCL17、MIP3 α /CCL20、IP-10/CXCL10、I-TAC/CXCL11 の産生を濃度依存的に抑制し、これは RNA レベルでも確認された。CTACK/CCL27 に関しては産生を増強することが確認された。乾癬において、MIP3 α /CCL20 の受容体である CCR6 を発現する Th17 細胞の重要性が明らかであり、また乾癬表皮内へ浸潤するリンパ球の多くが IP-10/CXCL10、I-TAC/CXCL11 の受容体である CXCR3 を発現していることが報告されている。これらのケモカイン産生を抑制することが、活性型ビタミン D3 の乾癬に対する有効性の一つのメカニズムである可能性が示唆された(投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 27 件 ; 査読有)

- 1) Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. J Dermatol Sci. 2009 Apr 21.
- 2) Takatsuka Y, Komine M, Fujita E, Koike Y, Yamada T, Murata S, Ohtsuki M. Erythroderma associated with leukocytosis in premalignant myeloproliferative disorder. Int J Dermatol. 2009 Mar;48(3):324-6.
- 3) Futaki K, Komine M, Hosoda S, Hirashima M, Yokokura H, Yamada T, Murata S, Matsuyama Y, Nagashima T, Nara H, Minota S, Ohtsuki M. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis without typical symptoms. Eur J Dermatol. 2009 May 1;19(3):266-267.
- 4) Kikuchi K, Wakamatsu K, Tada Y, Komine M, Ito S, Tamaki K. Serum 5-S-cysteinyl-dopa levels in patients with psoriasis undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy. Clin Exp Dermatol. 2008 Nov;33(6):750-3.
- 5) Saeki H, Watanabe A, Tada Y, Kakinuma T, Komine M, Ihn H, Asahina A, Etoh T, Kitanaka S, Sato U, Kano H, Igarashi T, Tamaki K. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. J Dermatol. 2008 Sep;35(9):601-3.
- 6) Fujimoto S, Uratsuji H, Saeki H, Kagami S, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K. CCR4 and CCR10 are expressed on epidermal keratinocytes and are involved in cutaneous immune reaction. Cytokine. 2008 Oct;44(1):172-8.
- 7) Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, Watanabe S, Saeki H, Tamaki K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. J Dermatol Sci. 2009 Jan;53(1):34-9.
- 8) Kondo T, Suzuki T, Mitsuhashi Y, Ito S, Kono M, Komine M, Akita H, Tomita Y. Six novel mutations of the ADAR1 gene in patients with dyschromatosis

- symmetrica hereditaria: histological observation and comparison of genotypes and clinical phenotypes. *J Dermatol.* 2008 Jul;35(7):395-406.
- 9) Masui Y, Komine M, Kadono T, Ishiura N, Maekawa T, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Proliferating tricholemmal cystic carcinoma: a case containing differentiated and dedifferentiated parts. *J Cutan Pathol.* 2008 Oct;35 Suppl 1:55-8.
 - 10) Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K. CCL27-transgenic mice show enhanced contact hypersensitivity to Th2, but not Th1 stimuli. *Eur J Immunol.* 2008 Mar;38(3):647-57.
 - 11) Ishiura N, Komine M, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of milia en plaque successfully treated with oral etretinate. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157(6):1287-9.
 - 12) Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Komine M, Hamazaki TS, Tamaki K, Okochi H. The involvement of Gab1 and PI 3-kinase in beta1 integrin signaling in keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Sep 14;361(1):224-9.
 - 13) Fujita H, Asahina A, Komine M, Tamaki K. ERK inhibitor PD98059 promotes the phenotypic and functional maturation of murine resident Langerhans cells. *J Dermatol.* 2007 Jun;34(6):403-6.
 - 14) Fujita H, Asahina A, Komine M, Tamaki K. The direct action of 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 on purified mouse Langerhans cells. *Cell Immunol.* 2007 Feb;245(2):70-9.
 - 15) Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J Invest Dermatol.* 2007 Aug;127(8):1915-22. Epub 2007 Apr 19.
 - 16) Saeki H, Hosono S, Tsunemi Y, Sasaki K, Kadono T, Ihn H, Komine M, Asahina A, Kikuchi K, Tamaki K. Psoriasis vulgaris associated with superior vena cava syndrome due to lung cancer metastasis. *J Dermatol.* 2007 May;34(5):356-9. No abstract available.
 - 17) Kikuchi K, Komine M, Takekoshi T, Tamaki K. Serum uric acid levels in patients with vitiligo receiving narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jan;32(1):107-8.
 - 18) Masui Y, Sugaya M, Kagami S, Fujita H, Yano S, Nagao M, Komine M, Saeki H, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Sezary syndrome treated with narrowband ultraviolet B: time-course measurement of serum levels of CCL17/CCL27. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jan;32(1):57-9.
 - 19) Saeki H, Nakamura K, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K. Novel mutation (Asp158Val) in H1 domain of keratin 5 gene in a Japanese patient with Kobner-type epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol.* 2006 Oct;33(10):692-5.
 - 20) Kuwano Y, Watanabe R, Fujimoto M, Komine M, Asahina A, Tsukada N, Tamaki K. Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. *Int J Dermatol.* 2006 Oct;45(10):1265-7.
 - 21) Hattori N, Komine M, Kaneko T, Shimazu K, Tsunemi Y, Koizumi M, Goto J, Hashimoto T. A case of epidermolysis bullosa simplex with a newly found missense mutation and polymorphism in the highly conserved helix termination motif among type I keratins, which was previously reported as a pathogenic missense mutation. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):1062-3.
 - 22) Shimazu K, Tsunemi Y, Hattori N, Saeki H, Komine M, Adachi M, Tamaki K. A novel keratin 9 gene mutation (Met156Arg) in a Japanese patient with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Int J Dermatol.* 2006 Sep;45(9):1128-30.
 - 23) Nakashima H, Komine M, Sasaki K, Mitsui H, Fujimoto M, Ihn H, Asahina A, Kikuchi K, Tamaki K. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a patient with short bowel syndrome. *J Dermatol.* 2006 Aug;33(8):557-62.
 - 24) Takekoshi T, Asahina A, Komine M, Tamaki K. Treatment of psoriasis vulgaris with narrow-band UVB and topical Maxacalcitol. *Acta Derm*

- Venereol. 2006;86(4):375-6.
- 25) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol.* 2006 Aug;36(8):2116-27.
 - 26) Tada Y, Asahina A, Takekoshi T, Kishimoto E, Mitsui H, Saeki H, Komine M, Tamaki K. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1180-3.
 - 27) Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Activation of Akt by mechanical stretching in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2006 May;15(5):356-61.

[学会発表] (計 19 件)

- 1) Yuka Takatsuka, Mayumi Komine, et al. : Herpes gestationis in association with a complete hydatidiform mole, Japan-China Dermatology meeting、平成 20 年 10 月 31 日～11 月 3 日、杭州。
- 2) 小宮根真弓：バイオロジックスと乾癬の病態理論の深化、第 回乾癬学会ランチョンセミナー、平成 20 年 9 月 6 日、旭川
- 3) 小宮根真弓：乾癬の病態：表皮側から、第 回乾癬学会シンポジウム、平成 20 年 9 月 5 日、旭川
- 4) 小宮根真弓他：Existence of numerous CD1a⁺ and RANKL-positive dendritic cells in the papillary dermis of psoriatic plaques. International Investigative Dermatology 平成 20 年 5 月 14 日～17 日、京都
- 5) 小宮根真弓：抗菌剤の新しい作用 第 107 回日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー、平成 20 年 4 月、京都
- 6) 小宮根真弓：アトピー性皮膚炎における表皮細胞の役割 日本薬理学会シンポジウム 平成 20 年 3 月 19 日 横浜。
- 7) 小宮根真弓、大槻マミ太郎、唐川大、竹腰知紀、柴田彩、多田弥生、佐伯秀久、玉置邦彦：膿疱性乾癬皮疹部における樹状細胞と表皮細胞からの iNOS 産生、第 22 回日本乾癬学会、平成 19 年 9 月 7 日、8 日、三重 (伊勢志摩)
- 8) Mayumi Komine, Masaru Karakawa, Tomonori Takekoshi, Naoki sakurai, Yosaku Minatani, Hiroshi Mitsui, Yayoi Tada, Hidehisa Saeki, Akihiko Asahina, Kunihiko Tamaki: Early inflammatory in the “peri-lesional skin” of psoriatic plaques: Is there interaction between dendritic cells and keratinocytes?, Septmber 2nd~4th, 2007, the 10th International Langerhans cell meeting, Bern, Switzerland
- 9) 小宮根真弓、花川 靖、橋本公二、大河内仁志、玉置邦彦：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症のケラチン 1 変異による表皮細胞への影響、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 19 年度第 1 回班会議、平成 19 年 8 月 3 日、東京
- 10) Mayumi Komine, Masaru Karakawa, Tomonori Takekoshi, Naoki sakurai, Yosaku Minatani, Hiroshi Mitsui, Yayoi Tada, Hidehisa Saeki, Akihiko Asahina, Kunihiko Tamaki: Early inflammatory in the “peri-lesional skin” of psoriatic plaques: Is there interaction between dendritic cells and keratinocytes?, the 63th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology, May 9th~12th, 2007, Los Angeles, USA
- 11) 小宮根真弓：ケラチノサイトの生物学、第 106 回日本皮膚科学会総会教育講演、平成 19 年 4 月 22 日、東京 (横浜)
- 12) 小宮根真弓：抗菌剤の特性を生かす、第 106 回日本皮膚科学会総会モーニングセミナー、平成 19 年 4 月 22 日、東京 (横浜)
- 13) 小宮根真弓：生物学的製剤、第 106 回日本皮膚科学会総会ランチョンセミナー、平成 19 年 4 月 20 日、東京 (横浜)
- 14) Mayumi Komine, Yasushi Hanakawa, Hitoshi Okochi, Koji Sayama, Koji Hashimoto, Miroslav Blumenberg, Kunihiko Tamaki: The effects of mechanical stretch on normal human epidermal keratinocytes. 第 32 回日本研究皮膚科学会、平成 19 年 4 月 18 日～20 日、東京 (横浜)
- 15) Komine M, Deng D, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani M, Saeki H, Asahina A, Tamaki K, Immunohistochemical Study of NB-UVB-treated Skin of Psoriasis Patients, 第 10 回日本・中国合同皮膚科学会、平成 18 年 9 月、成都、中国
- 16) 小宮根真弓、竹腰知紀、桜井直樹、南谷洋策、佐伯秀久、朝比奈昭彦、玉置邦彦：尋常性乾癬局面および膿疱性乾癬病変部における樹状細胞についての免疫組織学的検討、第 21 回日本乾癬学会、平成 18 年 9 月

- 17) 小宮根真弓、花川 靖、常深祐一郎、佐々木苗胤、大河内仁志、橋本公二、玉置邦彦、表皮細胞における変異ケラチン K1 の作用、第 21 回角化症研究会、平成 18 年 8 月
- 18) Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani M, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. Immunohistochemical characterization of the marginal lesion of psoriatic plaques, 第 31 回日本研究皮膚科学会、平成 18 年 6 月 (ポスター)
- 19) Mayumi Komine, Shoichiro Yano, Hitoshi Okochi, Miroslav Blumenberg, Kunihiko Tamaki :Mechanical stretch induces extracellular matrix proteins, adhesion molecules, and actin-related cytoskeleton proteins, by regulating Rho, cdc42 and Rac family gene expression in normal human keratinocytes. 第 67 回米国研究皮膚科学会、フィラデルフィア、アメリカ合衆国 2006. 5、

[図書] (計 7 件)

- 1) 小宮根真弓：インターフェロンの使い方は？現場の疑問に答える皮膚病治療薬 Q&A。311-313、2008. 9. 宮地良樹、大谷道輝 編 中外医学社、東京。
- 2) 小宮根真弓：毛孔性苔癬。総編集 山口徹、北原光夫、福井告次矢。2008 今日の治療指針。pp887-888、2008 年 1 月、医学書院、東京。
- 3) 小宮根真弓：ここまでわかった乾癬の病態。WHAT' S NEW IN 皮膚科学 2008-2009. 宮地良樹 編 メディカルレビュー社、2007 年 12 月。東京
- 4) 小宮根真弓：ジベルばら色ひこう疹 看護のための最新医学講座第二版第 19 巻皮膚科疾患 中川秀己編 中山書店 東京 2007 年 9 月 pp125-127
- 5) 小宮根真弓：毛孔性紅色ひこう疹 看護のための最新医学講座第二版第 19 巻皮膚科疾患 中川秀己編 中山書店 東京 2007 年 9 月 pp123-125
- 6) 小宮根真弓：マクロライドはかゆみに効くか、WHAT' S NEW IN 皮膚科学 2006-2007, 宮地良樹編、メディカルレビュー社 p p 137-138、2006. 06.
- 7) 小宮根真弓：かゆみに奏功する可能性のある既存薬、かゆみ最前線、宮地良樹、生駒晃彦編、メディカルレビュー社 p p 134-137、2006. 06.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：「白斑治療外用薬」

発明者：玉置邦彦、菊池かな子、小宮根真弓、藤本盛輝

権利者：東京大学

種類：特許出願

番号：P07012/特願 2008-97207

出願年月日：2008 年

国内外の別：国内

○取得状況 (計◇件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小宮根 真弓 (KOMINE MAYUMI)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00282632

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし