

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16051

研究課題名(和文) TCHHL1を標的とした皮膚有棘細胞癌の新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapy for cutaneous squamous cell cancer targeting TCHHL1

研究代表者

三澤 恵 (Mizawa, Megumi)

富山大学・学術研究部医学系・講師

研究者番号：80401834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではTCHHL1の表皮内局在を中心とした機能解析と皮膚有棘細胞癌の増殖・生存への関与を検討した。まずGFP融合TCHHL1を細胞内で発現させその局在を検討したところ、細胞質内にびまん性に観察され、特定の細胞内小器官との共局在は確認されなかった。またTCHHL1の抑制により皮膚有棘細胞癌株であるHSC-1細胞の増殖は有意に抑制され、その機序としてERK1/2、AKT、STAT3のリン酸化の抑制と、アポトーシス関連分子であるFOXO1、BCL2、BCL2L11の発現の亢進がみられた。以上よりTCHHL1は正常皮膚および皮膚有棘細胞癌の増殖と生存に関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚有棘細胞癌は皮膚悪性腫瘍の一つである。進行例では有効な化学療法も少なく予後不良な疾患である。本研究ではTCHHL1の表皮内局在を中心とした機能解析と皮膚有棘細胞癌の増殖・生存への関与を検討し、皮膚有棘細胞癌の新規治療の標的となりうるかを検証した。本研究は表皮の増殖・分化における新たな機構が解明されるという学術的意義を持つ。また、皮膚有棘細胞癌における機能的役割が解明されることにより、皮膚有棘細胞癌に対する新規治療の開発につながるという社会的意義をもつ。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the role of Trichohyalin-like 1 (TCHHL1) protein in normal human keratinocytes (NHKs) and squamous cell carcinoma (SCC). We first developed a construct, which can produce a recombinant GFP-TCHHL1 protein in mammalian cells. The GFP-TCHHL1 proteins were diffusely localized in the cytoplasm. The signals of TCHHL1 were not colocalized with any organelles; however, the signals were strongly observed around the nuclei of cultured growing keratinocytes. We next examined an association with the cell growth in HSC-1 cells (a human SCC line), because TCHHL1 was expressed in the growing cells of cutaneous SCC. In HSC-1 cells, the knockdown of TCHHL1 suppressed cell proliferation and induced apoptosis. These cells showed an inhibition of phosphorylation of ERK1/2, AKT and STAT3, and the significant upregulation of FOXO1, BCL2 and BCL2L11. Accordingly, TCHHL1 is associated with survival of cutaneous SCC.

研究分野：皮膚科

キーワード：TCHHL 皮膚癌 細胞増殖能 細胞死 乾癬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

皮膚組織構築の分子機構の解明は、悪性腫瘍、角化異常症、脱毛症などの皮膚疾患を分子レベルで理解し、その治療法を開発するために必要不可欠なものである。我々はこの皮膚組織構築の分子機構を明らかにし、その知見を様々な皮膚疾患の原因の解明や治療に役立てるため、表皮角化細胞の増殖や分化に関与する新規遺伝子を系統的に単離・解析することを試みている。この研究の過程で染色体 1q21 上の epidermal differentiation complex 上に存在する Trichohyalin-like protein 1 (TCHHL1) に注目し研究を行ってきた (Yamakoshi et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013; Makino T, Mizawa M et al. *Clin Exp Dermatol* 2019)。TCHHL1 遺伝子は S100 fused gene に属し、全長 cDNA は 3,604 bp で 904 アミノ酸残基をコードしている。推定されるアミノ酸配列では、N 末端に Ca<sup>2+</sup>結合ドメインである EF-hand ドメインがあり、66 アミノ酸から 88 アミノ酸に 1 つの膜貫通ドメイン、および 394 アミノ酸から 410 アミノ酸に核局在シグナルが見出された。TCHHL1 蛋白質の C 末端に対する抗体を作製し、局在を調べたところ正常表皮の基底層と毛包の外毛根鞘で強い発現を認めた。TCHHL1 が表皮角化細胞の増殖に関与している可能性が示唆されたため、TCHHL1 に特異的な siRNA を作成し培養表皮角化細胞における TCHHL1 の発現を抑制したところ、培養表皮角化細胞の増殖は有意に抑制され、Ki67 陽性細胞の有意な減少と TUNEL 陽性細胞の有意な増加を認めた。さらに TCHHL1 に関連する増殖には ERK1/2 および Akt のリン酸化が関与していた。

興味深いことに、表皮角化細胞の増殖が亢進する疾患である乾癬や扁平苔癬、皮膚腫瘍の代表的な疾患である有棘細胞癌、基底細胞癌の組織でも増殖が亢進している部位で TCHHL1 の強い発現が観察された。皮膚有棘細胞癌の培養細胞株である HSC1 細胞の TCHHL1 の発現を抑制したところ正常表皮角化細胞と同様に細胞の増殖が抑制された。また最近、FLG 遺伝子変異を有さないアトピー性皮膚炎患者のエクソーム解析における TCHHL1 のナンセンス変異の検出や (Taylan et al. *J allergy clin immunol* 2015)、TCHHL1 が iPS 細胞の誘導に関わる山中 4 因子のひとつである KLF4 の標的分子である (Gunasekharan et al. *PLoS Pathog.* 2016) 等 TCHHL1 に関する興味深い所見が報告されている。

### 2. 研究の目的

これまでの研究から TCHHL1 は表皮角化細胞の増殖において重要な役割を担う分子であることが示唆されている。また本分子は炎症性皮膚疾患や皮膚悪性腫瘍の病態形成にも関与しうる可能性もある。本研究では正常表皮角化細胞の増殖および皮膚疾患の病態形成における TCHHL1 の役割をさらに詳細に解析し、本分子をターゲットとした各種皮膚疾患の分子治療の標的となりうるかを検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) TCHHL1 の細胞内局在と機能領域の同定

TCHHL1 の N 末端に GFP を付加した cDNA を作製し塩基配列を確認の後、COS7 細胞に導入しその細胞内局在を抗 TCHHL1 C 末抗体を用いて解析する。TCHHL1 のアミノ酸配列から推測される核局在シグナルや膜貫通ドメインが機能を有しているかを検証するためこれらのドメインを除去した TCHHL1 コンストラクトを作製し現在局在の変化がみられるかを検討中である。

## TCHHL1 の機能領域の同定

TCHHL1 を核局在シグナルや膜貫通ドメインの位置を参考にしつつ切断したコンストラクトを作製する。作成した各コンストラクトの細胞内局在の変化を調べ各ドメインの機能を検討する。さらに後述の研究で得られた蛋白質の cDNA で免疫沈降を行い各種蛋白質と結合する領域を同定する。

### ( 2 ) TCHHL1 に結合する蛋白質の検索

#### TCHHL1 に結合する蛋白質の検索

大腸菌で作成した GST 融合 TCHHL1 蛋白質を精製し、増殖期にある培養表皮角化細胞と高 Ca<sup>2+</sup>環境下で培養し分化を誘導した培養表皮角化細胞の細胞質と核よりそれぞれ抽出した蛋白質と混合、グルタチオンセファロースで共沈降する。この共沈降で得られた蛋白質を LC/MS/MS を用いてプロテオミクス解析し、増殖希の表皮角化細胞で検出された蛋白質を TCHHL1 と結合しうる候補蛋白質とする。

#### TCHHL1 と結合する蛋白質の解析

前述の TCHHL1 と結合する蛋白質の検索した場合、複数の蛋白質が候補となることが推測される。そのためこれらの蛋白質のなかで TCHHL1 と結合し、表皮角化細胞の細胞死において重要な役割を担っている蛋白質を同定する。

a. TCHHL1 の N 末端に HA tag を付加した cDNA と候補蛋白質の C 末端に Myc tag を付加した cDNA を作製し免疫沈降を行いそれぞれの蛋白質が結合しているかを確認する。

b. 候補となった蛋白質に対する RNAi を作製し、候補蛋白質の発現が抑制により細胞増殖が抑制された場合、TCHHL1 の機能と関連しうると推測される。

### ( 3 ) 皮膚癌に対する増殖抑制効果の検討

#### TCHHL1 siRNA の癌細胞株に対する細胞死誘導効果の検証

TCHHL1 siRNA が皮膚有棘細胞癌の培養細胞株である HSC1 において増殖を抑制することをこれまでの研究で明らかにしている。この siRNA が A431 などの他の皮膚有棘細胞癌の培養細胞株や他臓器癌由来の培養細胞株に対しても同様に増殖を抑制しうるか検討し、抗腫瘍効果の特異性を検証する。

#### HSC1 細胞の増殖における TCHHL1 の作用の検討

HSC1 細胞の増殖における TCHHL1 の作用を解明するため、TCHHL1 の発現を抑制した HSC1 細胞における MAPK、PI3K-AKT、STAT のシグナル伝達経路のリン酸化の変化をウェスタン解析で検討する。さらにアポトーシスへの関与については AnnexinV-PI 染色による FACS 解析や real-time PCR 法による BCL2、BCL2L11、FOXO1 の発現解析を行う。

#### 皮膚有棘細胞癌における TCHHL1 の発現の検討

皮膚有棘細胞癌患者より書面による同意書を得た後、臨床検体を用いて高分化型皮膚有棘細胞癌と低分化型皮膚有棘細胞癌における TCHHL1 の発現を検討する。さらに p53、p63、Ki67、リン酸化 STAT3、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK1/2 などとの 2 重染色によりこれらの分子と TCHHL1 発現との関連を検討する。

### ( 4 ) 皮膚疾患の病態形成における TCHHL1 蛋白質の関与の検討

#### 各種皮膚疾患における TCHHL1 の発現の検討

これまで解析してきた乾癬、扁平苔癬、日光角化症、ポーエン病、BCC、SCC に加え以下の疾患で

の TCHHL1 の発現を検討する。またケラチンや Ki67 との 2 重染色で発現細胞の特徴を検討する。  
先天性疾患：尋常性魚鱗癬、X 連鎖性劣性魚鱗癬、表皮融解性魚鱗癬、単純型先天性表皮水疱症、  
掌蹠角化症、ダリエー病、ヘイリーヘイリー病  
炎症性疾患：アトピー性皮膚炎、掌蹠膿疱症、膿疱性乾癬、線状苔癬

乾癬皮膚モデルおよびアトピー皮膚モデルにおける TCHHL1 の機能解析

3 次元皮膚培養系に TNF- $\alpha$ 、IL-17A、IL-22 を添加し乾癬皮膚モデルを IL-4、IL-13 を添加しアトピー皮膚モデルを作製し、TCHHL1 の発現を検討する。

#### 4 . 研究成果

##### ( 1 ) TCHHL1 の細胞内局在と機能領域の同定

TCHHL1 の N 末端に GFP を付加した cDNA を作製し塩基配列を確認の後、COS7 細胞に導入しその細胞内局在を抗 TCHHL1 C 末抗体を用いた蛍光染色で確認した。TCHHL1 は細胞質内全体に網状に分布しており核膜周囲に強い染色性がみられた。さらに細胞内小器官を認識する抗体と抗 TCHHL1 C 末抗体を用いた 2 重染色で表皮角化細胞内の局在を詳細に検討したが、特定の細胞内小器官における局在はみられなかった。TCHHL1 のアミノ酸配列から推測される核局在シグナルや膜貫通ドメインが機能を有しているかを検証するためこれらのドメインを除去した TCHHL1 コンストラクトを作製し現在局在の変化がみられるかを検討中である。

##### ( 2 ) TCHHL1 に結合する蛋白質の検索

GST 融合 TCHHL1 コンストラクトを作製し、大腸菌内で GST 融合 TCHHL1 蛋白質を発現させ精製した。増殖期にある培養表皮角化細胞と高 Ca<sup>2+</sup>環境下で培養し分化を誘導した培養表皮角化細胞の細胞質と核よりそれぞれ抽出した蛋白質と混合、グルタチオンセファロースで共沈降させ、LC/MS/MS を用いたプロテオミクス解析に用いる試料を調整した。さらにこの解析で候補が得られた後に 2 つの蛋白質の結合を確認するために TCHHL1 の C 末に Myc tag を付加したコンストラクトも作製した。現在本解析を進めている。

##### ( 3 ) 皮膚癌に対する増殖抑制効果の検討

TCHHL1 siRNA の癌細胞株に対する細胞死誘導効果の検証

これまで TCHHL1 siRNA が皮膚有棘細胞癌の培養細胞株である HSC1 細胞において増殖を抑制することを明らかにしてきた。異なる皮膚有棘細胞癌細胞株である A431 細胞を用いて同様の効果がみられるか検討した。A431 細胞に TCHHL1 siRNA を導入し MTS assay などで増殖能を見たところ control と比較した場合軽度の増殖抑制効果がみられたが、HSC1 細胞と比した増殖抑制効果が低かった。TCHHL1 導入 A431 細胞の Ki67 陽性細胞と TUNEL 陽性細胞数もコントロールと比較し有意な差がみられなかった。これは細胞株ごとの性質の違いによるものと推測された。

さらに、他臓器癌における TCHHL1 の関与の解析を行うにあたり、各臓器における TCHHL1 の発現を Human MTC panel1,2 (脾、小腸、精巣、大腸、胸腺、卵巣、前立腺、白血球、骨格筋、腎、膵、肝、心、脳、肺、胎盤) を用いて PCR 法で調べたが、いずれの臓器にも発現は見られず、他臓器癌の増殖における TCHHL1 の関与は低いと推測された。

皮膚有棘細胞癌株 HSC1 細胞の増殖における TCHHL1 の作用の検討

TCHHL1 の発現を抑制した HSC1 細胞では EGFR のリン酸化に変化はみられなかったが、ERK1/2、

STAT3、AKT のリン酸化の消失が確認された。アポトーシスへの影響を確認するため AnnexinV-PI 染色による FACS 解析を施行したところ TCHHL1 の抑制により early apoptosis の分画が有意に増えており、さらに AKT の下流に存在するアポトーシス関連分子である BCL2、BCL2L11、FOXO1 の発現の有意な増加が real-time PCR 法で確認された。以上より TCHHL1 は ERK1/2、STAT3 を介した細胞増殖の維持とアポトーシス抑制により癌の増殖に関与していると推測された。

#### 皮膚有棘細胞癌における TCHHL1 の発現の検討

高分化型皮膚 SCC 5 例と低分化型皮膚 SCC 5 例の組織切片を用いて TCHHL1 の発現と p53、p63、Ki67 の発現の関連について検討したところ高分化型、低分化型の両者とも TCHHL1 陽性細胞に一致して p53、p63 および Ki67 陽性細胞が観察された。さらに HSC1 細胞の増殖において TCHHL1 との関連が示唆されたリン酸化 STAT3、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK1/2 の発現との関連についても免疫組織学的に検討したが、リン酸化 STAT3、リン酸化 Akt、リン酸化 ERK1/2 の発現程度は症例により異なっており、その発現部位は必ずしも一致しなかった。この結果に関しては今後さらなる検討が必要であると考えられる。

#### (4) 皮膚疾患の病態形成における TCHHL1 蛋白質の関与の検討

##### 各種皮膚疾患における TCHHL1 の発現の検討

TCHHL1 が病態形成に関与している皮膚疾患をスクリーニングするため、これまで解析してきた乾癬、扁平苔癬、日光角化症、ボーエン病、BCC、SCC に加え、先天性疾患として尋常性魚鱗癬、X 連鎖性劣性魚鱗癬、単純型先天性表皮水疱症、掌蹠角化症、ダリエー病、ヘイリーヘイリー病、炎症性疾患としてアトピー性皮膚炎、掌蹠膿疱症、膿疱性乾癬、線状苔癬における TCHHL1 の発現を検討した。その結果、新たにアトピー性皮膚炎、ダリエー病、ヘイリーヘイリー病で TCHHL1 の発現量の増加がみられた。ケラチンや Ki67 との 2 重染色で発現細胞の特徴を同定している。

##### 乾癬皮膚モデルおよびアトピー皮膚モデルにおける TCHHL1 の機能解析

3 次元皮膚培養系に TNF- $\alpha$ 、IL-17A、IL-22 を添加し乾癬皮膚モデルを IL-4、IL-13 を添加しアトピー皮膚モデルを作製し、TCHHL1 の発現を検討したところ、乾癬モデル皮膚では TCHHL1 の有意な上昇がみられた。また、アトピーモデル皮膚でも TCHHL1 の発現は増加していた。一方、フィラグリンの発現を抑制した 3 次元皮膚(尋常性魚鱗癬、アトピー性皮膚炎の皮膚モデル)では TCHHL1 の発現の増加は見られなかった。TCHHL1 の機能に及ぼすサイトカインの影響と他の S100 蛋白質との相互関係について解析を継続している。また、興味深いことに、乾癬皮膚モデルでは乾癬の病態における関連が報告された cornulin の発現亢進もみられた。cornulin は TCHHL1 とおなじ fused-S100 蛋白質 family のひとつであり、このモデル皮膚を用いて乾癬における cornulin の関与や TCHHL1 との相互作用について検討をしている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Makino T, Mizawa M, Yoshihisa Y, Yamamoto S, Tabuchi Y, Miyai M, Hibino T, Sasahara M, Shimizu T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Trichohyalin-like 1 protein plays a crucial role in proliferation and anti-apoptosis of normal human keratinocytes and squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death Discov.	6. 最初と最後の頁 109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41420-020-00344-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mizawa M, Andoh T, Shimizu T.	4. 巻 156
2. 論文標題 Gardenia Fruit-Related Blue-Gray Skin Pigmentation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Dermatol.	6. 最初と最後の頁 351-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamadermatol.2019.4682.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Furukawa F, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Treatment of dermatosis papulosa nigra using a carbon dioxide laser.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cosmet Dermatol.	6. 最初と最後の頁 2572-2575
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jocd.13309.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Makino T, Matsui Y, Torai R, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Agminated flexural melanocytic nevus associated with Langerhans cell histiocytosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e275-e276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15391.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa F, Makino T, Takemoto K, Mizawa M, Arita K, Hamashima T, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Sarcoid reactions in the skin caused by mantle cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 57-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3687.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi M, Makino T, Mori N, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Effectiveness of pazopanib for local and lung metastases in Stewart-Treves syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 68-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2020.3699.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤 恵.	4. 巻 295
2. 論文標題 乾癬, 掌蹠膿疱症に対する漢方処方. 「皮膚科ではこう使う! 漢方処方ガイド」.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MB Derma	6. 最初と最後の頁 29-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤 恵.	4. 巻 17
2. 論文標題 アトピー性皮膚炎と漢方. 「美容皮膚科と漢方」.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 美容皮膚医学Beauty	6. 最初と最後の頁 63-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤 恵, 清水忠道.	4. 巻 74
2. 論文標題 不完全骨髄性プロトポルフィリン症. 「最近のトピックス2020」.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床皮膚科	6. 最初と最後の頁 20-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu K, Andoh T, Makino T, Yoshihisa Y, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Mechanisms of itching in mycosis fungoides: grade of itching correlates with eosinophil infiltration and kallikrein 5 expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 268-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3560.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makino T, Mizawa M, Yoshihisa Y, Shimizu T.	4. 巻 44(7)
2. 論文標題 Ultraviolet B irradiation increases the expression of trichohyalin-like 1 protein in human skin xenotransplants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 773-776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.13904.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T.	4. 巻 99(7)
2. 論文標題 Erythropoietic Protoporphyrin in a Japanese Population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	6. 最初と最後の頁 634-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3184.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Takemoto K, Makino T, Mizawa M, Kubo Y, Shimizu T.	4. 巻 29(2)
2. 論文標題 Missense mutation Y449H of the K10 gene in a patient with severe epidermolytic ichthyosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 227-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3519.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Torai R, Makino T, Mizawa M, Shimomura Y, Shimizu T.	4. 巻 28
2. 論文標題 A novel missense mutation in exon 3 of the TRPS1 gene in a patient with a mild phenotype of tricho-rhino-phalangeal syndrome type 1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 271-272.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2018.3233.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizawa M, Makino T, Hayashi M, Furukawa F, Shimizu T.	4. 巻 28
2. 論文標題 A case of lichen planus pemphigoides with palmoplantar keratoderma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 100-101.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3160.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤 恵, 牧野 輝彦, 下村 裕, 足立 雄一, 清水 忠道.	4. 巻 41
2. 論文標題 【新生児・乳児の皮膚病】臨床例 EDA遺伝子に新規変異を同定したX連鎖性低汗性外胚葉形成不全症の1家系.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 皮膚病診療.	6. 最初と最後の頁 465-468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三澤 恵.
2. 発表標題 当科におけるホスラブコナゾールの使用経験（講演）.
3. 学会等名 爪白癬診療セミナー in 富山.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三澤 恵, 安東嗣修, 清水忠道.
2. 発表標題 山梔子による色素沈着症の発症機序に関する検討.
3. 学会等名 第84回日本皮膚科学会東部支部学会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三澤 恵, 牧野輝彦, 竹本景太, 鹿見山 浩, 清水忠道.
2. 発表標題 当科で経験した血管肉腫7例の検討.
3. 学会等名 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三澤 恵.
2. 発表標題 正しく知ろう！アトピー性皮膚炎（講演）.
3. 学会等名 第26回アレルギー週間記念行事 アレルギー疾患講演会・相談会・講習会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三澤 恵.
2. 発表標題 富山大学におけるリサンキズマブの使用経験(講演).
3. 学会等名 第2回Dermatology Forum in TOYAMA.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mizawa M, Shimizu T.
2. 発表標題 The five-year-follow-up of three Japanese patients with incomplete erythropoietic protoporphyria.
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 三澤 恵, 鹿児島 浩, 清水忠道.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 バリューメディカル	5. 総ページ数 2
3. 書名 ここがすごい! 富山大学附属病院の先端治療・皮膚レーザー治療の進化	

1. 著者名 戸倉 新樹	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 新しい薬疹 : 薬剤による皮膚有害事象の新タイプ・漢方薬による皮膚障害	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------