

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591646

研究課題名(和文) 遺伝性対側性色素異常症の外用剤による非侵襲的新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) The development of new non-invasive therapeutic strategy of dyschromosis symmetrica hereditaria with topical agent

研究代表者

河野 通浩 (Kono, Michihiro)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60319324

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性対側性色素異常症(DSH)はRNA編集酵素をコードするADAR1が原因遺伝子である遺伝性色素異常症である。未だ病態の解明および根本的な治療法の確立には至っていない。本研究はDSHの新規外用療法を開発を目的とし、培養細胞を用いた薬剤ライブラリスクリーニングによるRNA編集補正剤の候補薬剤の同定とモデルマウスの開発を行い、候補薬剤が明らかになれば、臨床応用を目指す予定であった。研究期間内には新規RNA編集補正剤を同定するに至らなかった。また、遺伝子改変マウスを作成したが、ヒトの臨床症状に合致するマウスは完成していない。本研究期間内には、DSH患者の遺伝子診断を行い、確定診断に寄与した。

研究成果の概要(英文)：Dyschromosis symmetrica hereditaria (DSH) is a hereditary pigmentary disorder caused by heterozygous mutations in ADAR1 encoding an RNA editing enzyme. The elucidation of pathogenesis and establishment of definitive therapy of DSH have still remained. This study aimed for development of a novel topical treatment for DSH. At first, we planned identification of candidate compounds which upregulate the RNA editing activity by the drug library screening and, in addition, planned establishment of DSH model mice for evaluation of efficacy of the candidate drugs. We could not identify a novel agent to up-regulate RNA editing activity within the present study period. Furthermore, we tried to develop a gene modification mouse, but the mouse mimicking the clinical manifestations of the human DSH was not established. Within the present study period, we also performed the genetic diagnosis of several DSH patients and contributed to their final diagnoses.

研究分野：皮膚科学

キーワード：遺伝性対側性色素異常症 dyschromosis DSH RNA編集 治療 遺伝子診断

## 1. 研究開始当初の背景

遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis synmetrica hereditaria; DSH, MIM#127400) は、四肢末端、とくに手背足背に半米粒大までの色素斑および脱色素斑が密に混ざる特異な臨床像が特徴である、常染色体優性遺伝を示す遺伝性色素性疾患である。



この遺伝子の異常がどのようにして、本症の特徴的な「手背および足背のみに小色素斑および小脱色素斑の混在する」像をとるのかは未だ不明である。

我々は 2003 年にポジショナルクローニングにより二重鎖特異的アデノシン脱アミノ化酵素 1 (adenosine deaminase acting on RNA1; ADAR1) 遺伝子が原因遺伝子であることを明らかにした (Miyamura *et al.* Am J Hum Genet 2003)。

ADAR1 は二重鎖 RNA に存在するアデノシンをイノシンに変換 (A-I 編集) する酵素をコードする。

この酵素により編集を受けた mRNA では、編集部位に応じて、蛋白のアミノ酸変化、オルタネイティブ・スプライシングの新生、RNA の不安定性などを生じうる。ADAR1 によって編集を受ける基質遺伝子としてヒトでは脳で発現する 2 つの遺伝子 (セロトニン受容体 5-HT<sub>2c</sub>R およびグルタミン酸受容体 GluR) が知られており、これらは統合失調症やてんかん、うつ、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との関連が注目されている。

最近では次世代シーケンズなど大量のデータを得られる手法により、A-I 編集を受ける遺伝子は数十にも上り、さらに、mRNA 以外の非翻訳領域での RNA、つまりノンコーディング RNA (ncRNA) 編集がかなりの頻度で行われていることが分かってきた。これらの編集の意義は不明のところが多いが、マイクロ RNA (miRNA) や内在性 siRNA、Alu 配列の A-I 編集によって様々な遺伝子発現調整に関わっていることが明らかになりつつある。

さて、臨床面では、我々は継続的にこの疾患の遺伝子診断を行っている。(Kono *M et al.* J Dermatol., 2012, Kantaputra PN *et al.* Int J Dermatol., 2012) 本研究期間中も名古屋

屋大学医学部附属病院を受診される、もしくは全国から依頼を受けた症例の遺伝子診断を引き続き施行する。

## 2. 研究の目的

2003 年に我々は遺伝性対側性色素異常症の原因遺伝子が RNA 編集を行う二重鎖 RNA 特異的アデノシン脱アミノ酵素 (ADAR1) をコードする ADAR1 であることを明らかにした。これまでの研究成果に基づき、ある特定の基質遺伝子ではなく、非特異的な RNA 編集の低下が本疾患の成立に関わっていると考えられる。

本研究の最終目的はアデノシン-イノシン (A-I) 編集効率を上げる RNA 編集補正薬剤を用いた遺伝性対側性色素異常症の新規外用療法を開発することである。

具体的には、薬剤スクリーニングによって候補薬剤を同定し、モデルマウスの開発も併せて行い、細胞およびモデルマウスを使った効果判定による候補薬剤の絞り込み、DSH 患者への臨床応用を目指す。さらに、これら研究をもとに、更なる病態解明も進めたい。

## 3. 研究の方法

### 薬剤ライブラリスクリーニングによる ADAR1 編集補正剤の同定

「RNA 編集の効率を上げる」薬剤を 1000 種類以上の薬剤ライブラリをスクリーニングし、同定を試みる。スクリーニングでは、ルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に RNA になった際に二重鎖になるようにデザインした配列を置いたキメラ遺伝子を用いる。この配列の中の終止コドンの部分が A-I 編集を受けると終止コドンがトリプトファンに置換され、ルシフェラーゼが発現する。これにより薬剤による RNA 編集増強効果を定量化し、候補薬剤を同定する。96 穴プレートに培養した細胞に 1000 種類以上の薬剤をそれぞれ添加し、一定時間後にアッセイする。使用する細胞については、ヒト色素細胞の細胞株はないため、ヒトメラノーマ細胞を用いて、キメラ遺伝子を導入した安定株を作成して、それをアッセイに用いる。

### モデルマウスの作成

これまでに DSH のモデルマウスは報告がない。そこで、本研究で同定した候補薬剤の *in vivo* の効果確認試験に使用するための DSH モデルマウスを、薬剤ライブラ

リスクリーニングと並行して開発する。

本研究では、新たに正常型および変異型ヒト ADAR1 トランスジェニック (Tg) マウスを作成する。このマウスと ADAR1 コンディショナル KO マウスを交配させることにより、ヒト ADAR1 マウスを作成する。このマウスではマウス *Adar1* が欠失しており、その代わりヒト ADAR1 が発現することになる。マウス *Adar1* とヒト ADAR1 では異なる作用がある可能性があり、その場合は皮疹が明らかになる可能性がある。

*Adar1* ノックアウトマウスに正常型および変異型ヒト ADAR1 トランスジェニック (Tg) マウスを両方導入して、皮膚を肉眼的および病理組織学的に検討する。これらのマウスを検討することにより、薬剤開発に使用できる DSH のモデルマウスの作成を試みる。

#### 候補薬剤の細胞およびモデルマウスを用いた効果確認と作用機序の解明

ライブラリスクリーニングで得られた候補薬剤について実際の効果を検討する。ADAR1(+/-)のマウスから初代培養したメラノサイトを用いて、候補薬剤を添加し、色素産生能への効果を確認する。まずは形態学的にメラノサイトの変化を確認し、さらにメラノサイト内および培地内のメラニン量を測定する。作用機序を明らかにするために TYR などメラニン合成に関与する遺伝子群の発現を mRNA レベルとタンパクレベルで解析する。

引き続き、完成したモデルマウスに候補薬剤を塗布し、皮疹の改善を確認する。さらに、候補薬剤を全身投与し、非特異的な RNA 編集の変調により全身に影響がないかを確認する。

#### 外用剤としての応用

薬剤ライブラリスクリーニングから得られた候補薬剤を、実際に DSH 患者に対して外用剤として臨床応用するためには、皮膚への刺激がないことが第一要件である。上市された薬剤から選択されているので通常は問題がないと考えられるが、薬剤の安全性試験を行い、安全性を確認をする。効果のある薬剤のうち、十分に安全性を確認できた薬剤について、関係当局の承認を得て、臨床治験を行う。

## 4. 研究成果

#### 薬剤ライブラリスクリーニングによる ADAR1 編集能力補正剤の同定

レポーター遺伝子の働きを確認するた

めに、薬剤の代わりに、野生型および変異型 ADAR1 を一緒に transfection した予備実験において、野生型の ADAR1 を遺伝子導入した細胞では、変異型を遺伝子導入した細胞に比べて高い割合で RNA 編集がされていることが確認できた。

本研究では、多数の薬剤を迅速にスクリーニングするため、96 well plate でのスクリーニングを行う予定であった。前述した予備実験は 24 well plate で行ったのであるが、96 well plate へのスケールダウンを試みると検出シグナルが弱いため、効果を正確に測定できなかった。このスケールダウンおよびスクリーニング手法の最適化に手間取ったため、スクリーニング開始まで時間がかかったため、研究期間内に新規 RNA 編集補正剤を同定するまでには至らなかった。

今後引き続き検討を続ける必要があると考えられた。

#### モデルマウスの作成

正常型および変異型ヒト ADAR1 トランスジェニック (Tg) マウスを作成した。現在までにヒトの臨床症状に合致するマウスは完成していない。*Adar1* ノックアウトマウスに正常型および変異型ヒト ADAR1 トランスジェニック (Tg) マウスを両方導入したマウスを作成して、モデルマウスとして使用できるか検討を続けているが、現在までに、ヒトの臨床症状に合致するマウスは完成していない。

今後も引き続き検討を続ける。

#### DSH 患者の遺伝子診断および同定変異による RNA 編集効率への影響の検討

本研究期間内には、それらと平行して、DSH 患者の遺伝子診断を継続的に行い、確定診断に寄与した。

*ADAR1* は、DSH の原因遺伝子だけではなく、炎症性神経疾患である Aicardi-Goutières 症候群 6 (AGS6) の原因遺伝子でもあることが最近明らかになった。

AGS は、発達遅滞、頭蓋内石灰化を主な症状とする遺伝性炎症性の脳症であり、インターフェロン産生亢進によって惹起される炎症がそれらの症状を起こすとされている。AGS の原因として複数の遺伝子の報告があるが、*ADAR1* もそのうちの 1 つとされた。

DSH の典型的な皮疹を認め、炎症性神経疾患である Aicardi-Goutières 症候群 6 (AGS6) を合併する症例の遺伝子解析を行い、複合ヘテロ変異を同定した。

しかし、これまでに報告された AGS6 患者のなかで DSH の症状がみられた例は

なく、DSH と AGS6 の関連性は不明のままであったが、本研究期間中に、前述した症例を、*ADAR1* アレルの両方に変異をもつことにより DSH と AGS6 の症状がみられた例として初めて報告した。さらに RNA 編集アッセイの結果もその中で報告した。この研究によって炎症性神経疾患 AGS6 と遺伝性色素異常症 DSH が *ADAR1* 変異による一連の疾患であることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 45 件)

1. Jeong JW, **Kono M**, Hasegawa-Murakami Y, Motoi T, Yokota K, Matsumoto T, Kaibuchi-Ando K, Kato Y, Tada T, **Akiyama M**. Angiofibroma of soft tissue in the cheek: diagnosis confirmed by gene rearrangement in *NCOA2*. *Acta Derm Venereol*. (in press), 2016 (査読有)
2. **Kono M**, Fukai K, Omura R, Sugawara K, Tsuruta D, K Sugiura K, **Akiyama M**. A case of epidermolytic ichthyosis showing a very mild phenotype due to a novel tail extension mutation in *KRT10*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (in press), 2016 (査読有)
3. **Kono M**, Hasegawa-Murakami Y, Sugiura K, Ono M, Toriyama K, Miyake N, Hatamochi A, Kamei Y, Kosho T, **Akiyama M**. A 45-year-old woman with Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan 4-O-sulfotransferase-1 deficiency: implications of dermatan sulfate depletion on early aging. *Acta Derm Venereol*. (in press), 2016 (査読有)
4. Ogawa Y, **Kono M**, Tsujikawa M, Tsujiuchi H, **Akiyama M**. IgE-independent pathophysiology of severe atopic dermatitis demonstrated in an IgE-deficient patient. *J Dermatol Sci*. (in press), 2016 (査読有)
5. Sugiura K, Ohno A, **Kono M**, Kitoh H, Itomi K, **Akiyama M**. Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints and the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with *ANTXR2* mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press), 2016 (査読有)
6. Tsutsumi M, **Kono M**, **Akiyama M**, Katoh N, Nakai N. Reticulate acropigmentation of Kitamura with a novel *ADAM10* mutation: a case report. *J Dermatol* (in press), 2016 (査読有)
7. Minakawa S, Tanaka H, Kaneko T, Matsuzaki Y, **Kono M**, **Akiyama M**, Minegishi Y, Sawamura D. Hyper-IgE syndrome with a novel mutation of the *STAT3* gene. *Clin Exp Dermatol*. (in press), 2016 (査読有)
8. **Kono M**, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, **Akiyama M**. Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy. *J Dermatol*. (in press), 2016 (査読有)
9. Sugiura K, Noda K, **Kono M**, **Akiyama M**. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26. *J Dermatol Sci*. (in press), 2016 (査読有)
10. Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, **Kono M**, **Akiyama M**. Impetigo herpetiformis with *IL36RN* mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci*. (in press), 2016 (査読有)
11. Murase C, **Kono M**, Nakanaga K, Ishii N, **Akiyama M**. Buruli ulcer successfully treated with negative-pressure wound therapy. *JAMA Dermatol*. (in press), 2016 (査読有)
12. **Kono M**, Suganuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M, Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, **Akiyama M**. Dowling–Degos disease with mutations in *POFUT1* is clinico-pathologic- ally distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura. *Br J Dermatol*. 173:584-6, 2015. (査読有)
13. Nanbu A, Sugiura K, **Kono M**, Muro Y, and **Akiyama M**. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Derm Venereol*. 95:756-7, 2015. (査読有)
14. Yokota K, Sawada M, Matsumoto T, Hasegawa Y, **Kono M**, **Akiyama M**. Lymphatic flow is mostly preserved after sentinel lymph node biopsy in primary cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol Sci*. 78:101-7, 2015. (査読有)
15. Matsumoto T, Yokota K, Sawada S, Hasegawa Y, Takeuchi A, **Kono M**, **Akiyama M**. Large epidermal cleft formation in verrucous-keratotic malignant melanoma on the heel. *J Am Acad Dermatol*. 72:e37-8, 2015. (査読有)
16. 河野通浩、秋山真志. <差分解説>次世代シーケンスにより明らかになってきた色素異常症の原因. 日本医事新報. 第 4765 号 p49, 2015. (査読無)
17. 河野通浩、秋山真志. アトピー性皮膚炎とフィラグリン遺伝子. チャイルドヘルス. 2015;18:660-662. (査読無)
18. Nin-Asai R, **Kono M**, **Akiyama M**. Urticaria pigmentosa complicated with esophageal eosinophilia. *J Am Acad Dermatol*. 71:e207-8, 2014. (査読有)
19. Nogimori M, Yokota K, Sawada M, Matsumoto T, **Kono M**, **Akiyama M**. Spindle cell carcinoma of the breast in a patient with

- neurofibromatosis type 1. *Eur J Dermatol* 24:397-8, 2014. (査読有)
20. Ogawa Y, Takeichi T, **Kono M**, Hamajima N, Yamamoto T, Sugiura K, **Akiyama M**. Revertant Mutation Releases Confined Lethal Mutation, Opening Pandora's Box: A Novel Genetic Pathogenesis. *PLOS Genet* 10:e1004276, 2014. (査読有)
21. Sawada M, Yokota K, Matsumoto T, Shibata S, Yasue S, Sakakibara A, **Kono M**, **Akiyama M**. Proposed classification of longitudinal melanonychia based on clinical and dermoscopic criteria. *Int J Dermatol* 53:581-5, 2014. (査読有)
22. **Kono M**, Nomura T, Ohguchi Y, Mizuno O, Suzuki S, Tsujiuchi H, Hamajima N, McLean WH, Shimizu H, **Akiyama M**. Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 69:537-40, 2014. (査読有)
23. **Kono M**, Suganuma M, Ito Y, Ujiie H, Morimoto K, **Akiyama M**. Novel *ADAR1* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria in Japanese families. *Int J Dermatol* 53:e194-6, 2014. (査読有)
24. Tanahashi K, Sugiura K, **Kono M**, Takama H, Hamajima N, **Akiyama M**. Highly prevalent LIPH founder mutations causing autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis in Japan and the genotype/phenotype correlations. *PLOS ONE* 2014 Feb 19;9(2):e89261. (査読有)
25. Makita S, **Kono M**, Yamada M, Suzuki N, Karasawa T, Tanahashi C, **Akiyama M**. Spindle cell angiosarcoma almost exclusively made up of spindle cells. *Eur J Dermatol* 24:106-7, 2014. (査読有)
26. Hane H, Yokota K, **Kono M**, Muro Y, **Akiyama M**. Extraordinarily large, giant spider angioma in an alcoholic cirrhotic patient. *Int J Dermatol* 2014 Feb;53(2):e119-21. (査読有)
27. 深井和吉, 大磯直毅, 川口雅一, 佐藤美保, 堀田喜裕, 種村 篤, 金田眞理, 川上民裕, 西村栄美, **河野通浩**, 林 思音, 山下英俊, 錦織千佳子, 佐野栄紀, 片山一朗, 鈴木民夫. 日本皮膚科学会ガイドライン 眼皮膚白皮症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2014;124:1897-1911. (査読有)
28. **河野通浩**. 【網状を呈する皮膚疾患】 topics 網状肢端色素沈着症 原因遺伝子の解明. 皮膚病診療. 2014;36:206-12. (査読無)
29. **Kono M**, **Akiyama M**, Suganuma M, Sanchez-Valle A, Tomita Y. Dyschromatosis symmetrica hereditaria by *ADAR1* mutations and viral encephalitis: a hidden link? *Int J Dermatol* 52:1582-4, 2013. (査読有)
30. Mori M, Sugiura M, **Kono M**, Matsumoto T, Sawada M, Yokota K, Yasue S, Shibata S, Sakakibara A, Nakamura S, Tomita Y, **Akiyama M**. Clinico-pathologic Analysis of 66 Japanese Thin Melanomas with Metastasis of Sentinel or Regional Lymph Node. *J Cutan Pathol* 40:1027-34, 2013. (査読有)
31. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, Tsuda K, Nishida E, Togawa Y, Nakajima K, Sakakibara A, Kawachi S, Shimizu M, Ito Y, Takeichi T, **Kono M**, Ogawa Y, Muro Y, Ishida-Yamamoto A, Sano S, Matsue H, Morita A, Mizutani H, Iizuka H, Muto M, **Akiyama M**. The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. *J Invest Dermatol* 133:2514-21, 2013. (査読有)
32. **Kono M**, Sugiura K, Suganuma M, Hayashi M, Takama H, Suzuki T, Matsunaga K, Tomita Y, **Akiyama M**. Whole-exome sequencing identifies *ADAM10* mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. *Hum Mol Genet* 22:3524-33, 2013. (査読有)
33. Takeichi T, Sugiura K, Arai H, Ishii K, **Kono M**, **Akiyama M**. Sporadic VACTERL association in a Japanese family of Sjögren-Larsson syndrome with *ALDH3A2* heterozygous mutations. *Acta Dermato-Venereol* 93: 579-580, 2013. (査読有)
34. Takeichi T, Sugiura K, Matsuda K, **Kono M**, **Akiyama M**. Novel *ABCA12* splice site deletion mutation and *ABCA12* mRNA analysis of pulled hair samples in harlequin ichthyosis. *J Dermatol Sci* 69: 259-61, 2013. (査読有)
35. Sugiura K, Takeichi T, **Kono M**, Ito Y, Ogawa Y, Muro Y, **Akiyama M**. Severe chilblain lupus is associated with heterozygous missense mutations of catalytic amino acids or their adjacent in the exonuclease domains of 3'-repair exonuclease 1. *J Invest Dermatol* 132:2855-7, 2012. (査読有)
36. Kantaputra PN, Chinadet W, Ohazama A, **Kono M**. Dyschromatosis symmetrica hereditaria with long hair on the forearms, hypo/hyperpigmented hair, and dental anomalies: report of a novel *ADAR1* mutation. *Am J Med Genet A* 158A:2258-65, 2012. (査読有)
37. **Kono M**, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y. Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment

type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient. *Br J Dermatol* 166: 896-8, 2012. (査読有)

38. **Kono M, Akiyama M**, Kondo T, Suzuki T, Sukanuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y. Four novel *ADAR1* gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol* 39: 819-821, 2012. (査読有)
39. Sugiura K, Takeichi T, **Kono M**, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, **Akiyama M**. A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 167: 699-701, 2012. (査読有)

[学会発表] (計 13 件) (研究代表者が筆頭演者の発表のみ)

1. **河野通浩**. ミニシンポジウム 1 色素異常症と遺伝子 網状肢端色素沈着症と Dowling-Degos disease の原因遺伝子と臨床病理. 第 26 回日本色素細胞学会学術大会;2015 年 11 月 14~15 日;札幌医科大学講堂 (北海道札幌市)
2. **Kono M**, Sugiura K, Sukanuma M, Hayashi M, Takama H, Suzuki T, Matsunaga K, Tomita Y, Akiyama M. Reticulate acropigmentation of Kitamura and Dowling-Degos disease are genetically independent disorders distinct from each other; further confirmation. XXII International Pigment Cell Conference;2014 年 9 月 4~7 日;Singapore, Singapore.
3. **河野通浩**. 皆見省吾記念賞受賞講演 Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. 第 113 回日本皮膚科学会総会;2014 年 5 月 30 日~6 月 1 日;国立京都国際会館(京都府京都市)
4. **河野通浩**, 杉浦一充, 林 昌浩, 高間弘道, 鈴木民夫, 松永佳世子, 富田 靖, 秋山真志. 網状肢端色素沈着症は ADAM10 の遺伝子変異によって発症する. 第 25 回日本色素細胞学会学術大会;2013 年 11 月 16~17 日;大阪大学銀杏会館 (大阪府吹田市)
5. **Kono M**, Ito Y, Ujiie H, Morimoto K, Akiyama M. Novel *ADAR1* mutations including single amino acid deletion in the deaminase domain underly dyschromatosis symmetrica hereditaria. 第 37 回日本研究皮膚科学会学術大会・総会;2012 年 12 月 7~9 日;ロワジュールホテル那覇 (沖縄県那覇市)

[図書] (計 4 件)

1. **Kono M**. The dyschromatoses. In: UpToDate, Dyer JA, Corona R (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (<http://www.uptodate.com/contents/the-dyschromatoses>) (Accessed on December 25, 2015.) (オンライン出版) (査読有)
2. **河野通浩**. 酒さ様皮膚炎、口囲皮膚炎. 福井次矢ほか編. 今日の治療指針 2014 年度版. 東京:医学書院;2014:p.1134-5, total page 1900.
3. **Kono M, Akiyama M**. Dyschromatosis symmetrica hereditaria and RNA editing enzyme. In: Oiso N, editor. Current Genetics in Dermatology. ISBN 978-953-51-0971-6, Croatia: InTech; February 2, 2013. p.105-120, total page 213.
4. Tomita Y, **Kono M**, Suzuki T. Dyschromatosis symmetrica hereditaria. In: Eun HC, Kim SC, Lee WS, editors. Asian Skin and Skin Diseases. Seoul Korea: Medrang Inc.; 2012. p.161-165, total page 551.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河野 通浩 (KONO, Michihiro)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号 : 6 0 3 1 9 3 2 4

### (2) 研究分担者

秋山 真志 (AKIYAMA, Masashi)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 6 0 2 2 2 5 5 1