

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09747

研究課題名(和文) 血中の内因性因子による皮膚の老化病態の解析と、その可逆性について

研究課題名(英文) Detection of the Intrinsic factors affecting on skin aging

研究代表者

高橋 健造 (Takahashi, Kenzo)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80291425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：各月齢のマウスの皮膚をRNAマイクロアレイにより検討するとともに、高齢マウスと若年マウスの並立結合マウスの皮膚での遺伝子発現を網羅的に比較することで、皮膚の老化を体解析した。最初期遺伝子群の発現が、高齢・超高齢と加齢するに伴い発現が亢進しており、パラビオーシスにおける血清因子の移入により若年マウスにも誘導されることを確認した。AP-1結合蛋白の各遺伝子群とともに、PTGS2遺伝子の発現が、加齢とともに強く亢進していた。何らかの血清因子が表皮角化細胞へ作用し、COX2やカスパーゼ1の誘導により、微小な慢性炎症が皮膚に持続する事で、皮膚のダメージから老化へと連続することが理解された。

研究成果の概要(英文)：Mouse skin aging was analyzed by comprehensively comparing gene expression on the skin of parallel mice between elderly and young mice as well as examining the skin of mice of each age, very old, old, young mice by RNA microarray. It was confirmed that genes belonging to early responsive gene including fos, fos-B, atf3, Jun, Jun-B, egr-1, are elevated along with aging, and it is also induced in young mice by serum factor transfer from old mice in parabiotic experiments. The expression of the PTGS2 gene was strongly enhanced as in the aging mice, similarly to the AP1 binding proteins. Thus, it was understood that some factor acts on epidermal keratinocytes, and results in the induction of COX 2 and Caspase 1, and the sustained chronic inflammation on the skin leads to the skin damage and aging.

研究分野：皮膚老化

キーワード：皮膚老化 中枢性老化 血清因子 並立結合 外因性老化 内因性老化

1. 研究開始当初の背景

ヒトやマウスなどの哺乳類の老化を促進する因子として、特に皮膚に代表される外界に接する臓器においては、外来性の環境因子による老化(外因性老化)について盛んに議論されてきた。特に紫外線、赤外線やタバコによる皮膚老化、アンチエイジングへの対策は、亜熱帯地方に位置する沖縄では公衆衛生学上の課題であり、これら電磁波暴露による遺伝子発現の変化や、真皮の間質成分の変性については、広く解析されてきた。一方、外因性因子の影響の少ない中枢神経や筋肉における加齢による機能低下、器質的变化に関しては、最近では内因性・血液中のトランスファー可能な老化因子(内因性老化)の存在と、その原因物質の探索が注目されている。高齢マウスの血清を若年マウスへ静注することで、短期記憶を形成する海馬神経の細胞と樹状突起が減少し、実際に迷路記憶で観察される短期記憶が低下した。筋組織においても、高齢マウスの血清の添加により筋肉量の低下と細胞数が減少している。CCL11 ケモカイン、GDF11 など、内因性・血清老化因子として、一部の老化現象を説明する因子が同定されている。しかしこれら特定の臓器への内因性老化因子が、他の臓器へも老化促進作用があるのか、あるいは各臓器に固有の因子が存在するのかなどは、全く不明である。

2. 研究の目的

これまで詳細に解析されてきた紫外線など外来性の環境因子による皮膚の老化(外因性老化)とは異なる、ヒトの皮膚の老化因子としての、血液中のトランスファー可能な因子(内因性老化因子)の探索と、その老化作用の解析を目的とする。加齢したヒトの皮膚において、何が外的因子による老化病態であり、何が内因性因子による老化現象であるのかを、世代間の並体結合マウスを作製し、その皮膚の変化を網羅的 RNA マイクロアレー比較で抽出し、高齢マウスやヒト高齢者の皮膚での蛋白発現変化として比較解析することで、内因性の皮膚の老化現象の本質、さらには可逆的な老化現象の存在の可能性を明らかにしたい。本研究課題においては、マウスの皮膚における内因性因子による老化変化を網羅的に解析することで、ヒトの高齢者の皮膚に見られる生化学変化の中で、何が紫外線などの環境因子による影響が強く、どの老化病態が血中因子による老化と考えるべきなのか、皮膚における内因性老化と外因性老化の違いの理解を目的とする。ヒアルロン酸の合成低下を含め、内因性老化現象を代表的するモデル

病態を決定した後に、この老化現象を誘導する内因性因子が、血中の可溶性蛋白、脂質ホルモン、あるいはマイクロ RNA など、どの分画に属する因子であるのかを決定することを目標とする。さらに並体結合した高齢マウスが若年マウスへ与える加齢影響の逆の解析、即ち若年マウスとの並体結合で高齢マウスの皮膚に生じうる逆行性の皮膚の変化を見いだすことで、老化の可逆性に関して、老化皮膚に生じた病態の何が可逆的で、いずれが不可逆的な変化であるのかを検討する。

3. 研究の方法

内因性の老化因子を観察する手法として、1) 高齢マウスの血清を集め、若年マウスに持続投与方法、2) 世代の違う2匹のマウスを並体結合術(parabiosis)により循環系を共有させた後に、それぞれの臓器の変化を観察する手法を用いた。

若年マウスと高齢マウス間で並体結合マウス群を作製し、結合部とは反対側の全層皮膚をサンプリングする。この皮膚の RNA マイクロアレー解析での変動する遺伝子群より、内因性老化現象と考えられる変動遺伝子群を選択し、高齢マウス、中年マウス、若年マウスの皮膚において発現蛋白の経時的变化を解析した。この結果をもとに各世代のヒト皮膚での蛋白発現解析を行った。さらに、若年マウスの血清中の因子で改善する老化病態は、治療介入により回復可能な皮膚の老化現象であると考えた。

これまで、内因性・循環性の老化因子の効果を、実際のマウス生体で観察する手法として、1) 高齢マウスの血清を集め、若年マウスに静注や腹腔内に持続投与方法と、2) 2匹のマウスを並体結合術(parabiosis)により、側腹部の皮膚、筋層を大きく切除した後に縫合し、創部が安定し循環系を共有させた後に、それぞれの臓器の変化を観察する手法がある。

本研究課題では並体結合の手法を用い、結合した後の互いのマウスの皮膚の遺伝子・蛋白発現をコントロール結合マウスと比較する手法を選択した。

具体的には、若年マウス(週齢 8-12 週ほど)と高齢マウス(月齢 18-24 月ほど)間で、それぞれ最低 3 対以上の並体結合マウス群を作製し、5-6 週後に創部が安定し循環系の共有が確立した後に、結合部とは反対側の全層皮膚をサンプリングした。

この皮膚の RNA マイクロアレー解析により変動する遺伝子群を、コントロールとする若年マウス同士、高齢マウス同士の並体結合マウスのアレー結果と比較し、内因性老化現象と考えられる変動遺伝子群を選択した。さらに免疫組織学的やウエスタン法により高齢

マウス、中年マウス（月齢8-12ヶ月）、若年マウスの皮膚にて発現蛋白の経時的変化を解析し、この結果を元に、各世代のヒト皮膚での蛋白発現解析を行った。

4. 研究成果

我々は、各月齢のマウスの皮膚のRNAの発現をRNAマイクロアレーにより検討するとともに、高齢マウスと若年マウスの並立結合マウス（パラピオース）の皮膚での遺伝子発現変動と網羅的に比較することで、皮膚の老化の実体とその可逆性を解析した。

その結果、数種の遺伝子群の発現が老化に伴って増減し、この遺伝子群の発現変動の多くは高齢マウスと並立結合された若年マウスの皮膚にも確認された。興味深い点では、加齢に伴い発現の低下する遺伝子よりも、発現が亢進する遺伝子群の方が、統計学的優位に数が多かった。

また、加齢とともにマウス皮膚での発現が亢進する、幾つかの階層の異なる遺伝子群が存在することを発見した。最初期遺伝子群（Immediate Early Gene: IEGs）の発現が、高齢・超高齢と加齢するに伴い発現が亢進しており、パラピオースにおける血清因子の移入により若年マウスにも誘導されることを確認した。具体的には、AP-1結合蛋白の各群をコードする fos, fos-B, atf3, Jun, Jun-B, egr-1, -4 などが、若年マウスと比較し、高齢や超高齢マウスの皮膚や、さらに、高齢マウスと並立結合された若年マウスの皮膚にも強く誘導されていた（下の表を参照のこと）。

この最初期遺伝子群の誘導とともに、シクロオキシゲナーゼ2（プロスタグランジン合成酵素：COX2）を規定する PTGS2 (prostaglandin-endoperoxide synthase2) 遺伝子の表皮での発現が、加齢とともに、また並立結合による高齢血清負荷により強く亢進していた。COX2の発現に呼応するように、炎症性カスパーゼである Caspase1 と4の遺伝子の発現が、マウスの加齢とともに増強することも見いだした。一方、プログラム細胞死に関連する他のカスパーゼ群や COX1 の発現は、マウスの加齢では大きな変化はなかった。

さらに中枢神経の老化因子として同定されたケモカイン CCL11 の表皮での遺伝子発現が加齢とともに増強し、この発現量は、表皮由来の他の分泌蛋白と比較しても、十分な発現量であった。加齢によるこの CCL11 も、パラピオースによる高齢マウスの結合により、若年マウスの皮膚での発現が増強していた。即ち、従来知られていなかった中枢神経の老化因子：CCL11 の供給臓器が表皮角化細胞であり、表皮角化細胞の老化が先行し、

高齢マウスの中枢神経の記憶能力を老化させる可能性が明らかになった。一方、骨格筋の老化萎縮の因子として知られる GDF11 の表皮での発現は、高齢マウスと若年マウスで変動はなかった。

その他の加齢による変動遺伝子群も含めた遺伝子オントロジー解析により、皮膚の内因性老化の少なくとも一部は、何らかの血清因子が表皮角化細胞へ作用し、COX2 やカスパーゼ1の誘導によりプロスタノイド等を分泌し、微小な慢性炎症が皮膚を場として持続する事で皮膚のダメージから老化への連続的する現象として理解された。この皮膚の老化が進行することが中枢神経の海馬組織の老化をも促進した。

外来刺激により皮膚がプロスタノイド環境下に置かれる状況としては、紫外線暴露がよく知られており、この外因性の皮膚老化と紫外線の暴露の全くない飼育下でのマウスでの自然皮膚老化が、COX2の誘導による点では、区別不能であり同質であることが示された。

各種マウス (N>6)	超高齢マウス	高齢マウス	若年マウス	抗TNF抗体負荷 超高齢マウス	セレコックス投与 超高齢マウス
遺伝子発現量 (log2)					
Atf3	9.08	8.83	6.61	8.24	6.65
Fos	9.68	9.29	7.4	6.78	5.58
Egr1	8.55	8.42	7.32	7.19	5.69
Ptgs1	4.21	4.08	4.19	4.22	4.35
Ptgs2	7.27	6.75	5.78	6.81	5.74
Casp1	9.13	8.53	8.13	8.37	8.69
Ccl11	8.61	8	7.8	7.15	7.68

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37件)

1. Survivin: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma. Tsuneki M, Kinjo T, Mori T, Yoshida A, Kuyama K, Ohira A, Miyagi T, Takahashi K, Kawai A, Chuman H, Yamazaki N, Masuzawa M, Arakawa H. Cancer Sci. 2017 Nov;108(11):2295-2305. 査読有 DOI: 10.1111/cas.13379.

2. High Prevalence of Distinct Human Herpesvirus 8 Contributes to the High Incidence of Non-acquired Immune Deficiency Syndrome-Associated Kaposi's Sarcoma in Isolated Japanese Islands. Awazawa R, Utsumi D, Katano H, Awazawa T, Miyagi T, Hayashi K, Matori S, Uezato H, Takahashi K. J Infect Dis. 2017 Oct 17;216(7):850-858. 査読有 DOI:10.1093/infdis/jix424.

3. Depletion of Epidermal Langerhans Cells in the Skin Lesions of Pellagra

Patients. Yamaguchi S, Miyagi T, Sogabe Y, Yasuda M, Kanazawa N, Utani A, Izaki S, Uezato H, Takahashi K. *Am J Dermatopathol*. 2017 Jun;39(6):428-432. 査読有
DOI:10.1097/DAD.0000000000000654

4. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Takahashi K(35 番目), Kitajima Y, Hashimoto K 他 31 人; Bullous Pemphigoid Study Group. *J Dermatol Sci*. 2017 Feb;85(2):77-84. 査読有
DOI:10.1016/j.jdermsci.2016.11.003

5. 免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が著効した Hallopeau 型増殖性天疱瘡の 1 例. 屋宜宣武, 山口さやか, 高橋健造. *西日本皮膚科* 79 巻 552-557 2017 年 査読有.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.79.552

6. 納豆による遅発性アナフィラキシーの 1 例. 高井彩也華, 安村 涼, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造. *西日本皮膚科* 79 巻 455-458 2017 年 査読有.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.79.455

7. 経過中に菌甲を呈した *Microsporum gypseum* による難治性ケルスス禿瘡. 屋宜宣武, 山口さやか, 佐野文子, 高橋健造. *西日本皮膚科* 79 巻 260-263 2017 年. 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.79.260

8. 高齢者の顔面に発症した毛母腫の 1 例. 苅谷嘉之, 崎枝薫, 眞鳥繁隆, 佐久川裕行, 仲村郁心, 高橋健造, 上里博, 宮城恒雄. *西日本皮膚科* 79 巻 246-250 2017 年. 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.79.246

9. フェロケラターゼ遺伝子のナンセンス変異と多型との複合ヘテロ接合による骨髄性プロトポルフィリン症を認めた 1 家系. 山城充土, 山口さやか, 大嶺卓也, 内海大介, 山本雄一, 高橋健造. *日本皮膚科学会雑誌* 127 巻 2641-2645 2017 年 査読有
DOI : 10.14924/dermatol.127.2641

10. 落葉状天疱瘡が紅斑性天疱瘡へ転じた小児例. 岡本有香, 安村 涼, 山口さやか, 高橋健造. *日本小児皮膚科学会雑誌* 36 巻 194-198 2017 年. 査読有
http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48

11. 小児に多発した皮下型環状肉芽腫の 1 例. 安村 涼, 大平 葵, 山口さやか, 苅谷 嘉之, 高橋健造. *日本小児皮膚科学会雑誌*. 36 巻 143-147 2017 年. 査読有
http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48

12. 下腿潰瘍に合併したパラベンによる接触皮膚炎の 1 例. 深井恭子, 山口 やか, 大嶺 卓也, 山城充土, 眞鳥繁隆, 高橋健造. *臨床皮膚科* 71 巻 393-396 2017 年. 査読有
DOI : 10.11477/mf.1412205113

13. Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma. Honda Y, Otsuka A, Takahashi K (13 番目) 他 23 人 *Oncoimmunology*. 2016 Nov 4;6(1) 査読有
DOI:10.1080/2162402X.2016.1253657.

14. Pediatric case of oral mucous pemphigus complicated by protein-losing gastroenteropathy. Sonosaki T, Miyagi T, Yamaguchi S, Arakaki O, Yamamoto YI, Arakaki M, Nakamura S, Kinjo N, Uezato H, Takahashi K. *J Dermatol*. 2016 Nov;43(11):1392-1394. 査読有
DOI:10.1111/1346-8138.13417.

15. Positive PD-L1 Expression Predicts Worse Outcome in Cutaneous Angiosarcoma. Shimizu A, Kaira K, Okubo Y, Utsumi D, Yasuda M, Asao T, Nishiyama M, Takahashi K, Ishikawa O. *J Glob Oncol*. 2016 Oct 5;3(4):360-369. 査読有
DOI: 10.1200/JGO.2016.005843

16. Palmoplantar collagen bundle size correlated with a characteristic spatial expression of decorin and lumican. Yasuda M, Yamaguchi S, Miyachi Y, Ishikawa O, Takahashi K. *Exp Dermatol*. 2016 Apr;25(4):318-20. 査読有
DOI:10.1111/exd.12908.

17. Dermoscopic observation of acquired digital fibrokeratoma developed on the dorsum of the fourth left toe. Hayashi K, Matori S, Kariya Y, Sonosaki T, Yamaguchi S, Hagiwara K, Uezato H, Takahashi K. *J Dermatol*. 2016 Jan;43(1):107-8. 査読有
DOI: 10.1111/1346-8138.13152

18. マンソン孤虫症の 3 例 PCR 法による原因寄生虫種の同定. 園崎 哲, 大久保優子, 大嶺卓也, 宮城拓也, 苅谷嘉之, 山本雄一, 高橋健造, 上里博. *西日本皮膚科* 78 巻 522-527 2016 年. 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.78.522

19. 下顎部に生じた Nanta 骨性母斑の 1 例 本邦報告例の集計. 苅谷嘉之, 山城充土, 山口さやか, 粟澤 剛, 眞鳥繁隆, 高橋健造, 上里博. *西日本皮膚科* 78 巻 494-499 2016 年. 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.78.494

20. 中年女性に生じた後天性結節性裂毛症の1例. 安村 涼, 大久保優子, 川畑有香, 内海大介, 山口さやか, 新嘉喜長, 高橋健造, 上里博. 西日本皮膚科 78 巻 252-256 2016 年. 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.78.252
21. デスモグレイン1 遺伝子の変異による線状掌蹠角化症の小児例. 苅谷嘉之, 山口さやか, 内海大介, 高橋健造, 上里博. 日本小児皮膚科学会雑誌 35 巻 117-121 2016 年. 査読有
http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48
22. 小児の手掌に生じた黒癬. 苅谷 嘉之, 山口 さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里博, 佐野文子. 日本小児皮膚科学会雑誌 35 巻 41-46 2016 年. 査読有 http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48
23. A Novel Chromosomal Translocation Associated With COL1A2-PDGFB Gene Fusion in Dermatofibrosarcoma Protuberans: PDGF Expression as a New Diagnostic Tool. Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, Uezato H, Takahashi K. JAMA Dermatol. 2015 Dec 1;151(12):1330-1337. 査読有
DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.2389
24. Primary cutaneous mucormycosis caused by *Mucor irregularis* in an elderly person. Yamaguchi S, Okubo Y, Katano A, Sano A, Uezato H, Takahashi K. J Dermatol. 2015 Feb;42(2):210-4. 査読有
DOI:10.1111/1346-8138.12736
25. 輪ゴムによる絞扼性下腿潰瘍の1例. 粕谷 合子, 山口さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里 博. 皮膚科の臨床 57 巻 1962-1963 2015 年. 査読有
<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>
26. サメハダテナガダコ咬症の1例. 大久保優子, 内海大介, 平良清人, 高橋健造, 上里 博. 皮膚科の臨床 57 巻 480-481 2015.
<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>
27. ウサギからの感染が疑われ *Microsporum canis* による頭部・体部白癬の小児例. 園崎 哲, 山口さやか, 大久保優子, 山本雄一, 高橋健造, 上里博, 佐野文子. 日本小児皮膚科学会雑誌 34 巻 222-226 2015 年 査読有 http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48
28. 診断に難渋した T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma の小児例. 粕谷百合子, 大久保優子, 眞鳥 繁隆, 苅谷嘉之, 高橋健造, 上里 博, 浜田 聡, 百名伸之, 太田孝男. 日本小児皮膚科学会雑誌 34 巻 137-142 2015.
http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48
29. 先天性異所爪の1例. 崎枝 薫, 粟澤 剛, 林 健太郎, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 川畑有香, 高橋 健造, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 473-478 2015.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.473
30. 日本人高齢者に発症した BL 型ハンセン病の1例. 大平 葵, 山口さやか, 新嘉喜長, 大久保優子, 宮城拓也, 高橋健造, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 497-502 2015 年. 査読有 DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.497
31. 右鼻翼部に血管拡張性肉芽腫様結節が生じた医原性カボジ肉腫の1例. 粟澤 剛, 粟澤遼子, 山口さやか, 宮城拓也, 苅 嘉之, 高橋健造, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 492-496 2015 年 査読有
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.492
32. 著明な両側眼瞼腫脹を生じた皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の1例. 林 健太郎, 宮城拓也, 園崎 哲, 山口さやか, 山本雄一, 高橋健造, 西 由希子, 仲地佐和子, 友寄 毅昭, 益崎裕章, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 487-491 2015.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.487
33. 先天性 Bednar 腫瘍の1例. 林 健太郎, 仲村郁心, 眞鳥繁隆, 粟澤 剛, 山本雄一, 苅谷嘉之, 高橋健造, 上里 博. 日本小児皮膚科学会雑誌 34 巻 131-135 2015.
http://www.jpeds.or.jp/modules/publications/index.php?content_id=48
34. 皮膚・皮下型のプロトテコーシスの1例. 大平 葵, 山口 さやか, 大久保 優子, 佐久川 裕行, 高橋健造, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 378-384 2015.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.378
35. 家族内に集団発生がみられた *Trichophyton violaceum* による皮膚真菌症. 山口さやか, 大久保優子, 高橋健造, 上里 博, 佐野 文子. 西日本皮膚科 77 239-243 2015. DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.239
36. 進行期の肛門部に棘細胞癌に同時化学放射線療法が奏効した1例. 粟澤 剛, 粟澤 遼子, 林 健太郎, 眞鳥 繁隆, 山本雄一, 高橋健造, 上里 博. 西日本皮膚科 77 巻 230-234 2015.
DOI : 10.2336/nishinohonhifu.77.230

37. 下肢の皮膚外科手術における伝達麻酔の有用性. 粟澤 剛, 林 健太郎, 苅谷 嘉之, 眞鳥 繁隆, 新嘉喜 長, 高橋 健造, 上里 博. 日本皮膚科学会雑誌 125 巻 1409-1417 2015. DOI : 10.14924/dermatol.125.1409

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 高橋健造: 拡大する角化症の臨床の中で表皮・掌蹠と毛包の角化異常の観察. 第 116 回日本皮膚科学会総会 2017 年.

2. 高橋健造: 沖縄県・琉球諸島における乾癬患者の特徴と治療選択. 第 68 回西部支部学術大会 2016 年

3 高橋健造: 沖縄県・琉球諸島における肥満・メタボ問題より再認識する乾癬の病態と治療. 第 31 回日本乾癬学会学術大会 2016 年.

4 高橋健造、石井則久: スミスリン抵抗性の沖縄のアタマジラミ症への対応. 第 114 回日本皮膚科学会総会 2015 年.

5 高橋健造: 沖縄の地理と公衆衛生上の課題から再認識する、乾癬の病態と治療選択. 第 114 回日本皮膚科学会総会 2015 年.

6. 高橋健造: 抗体製剤時代の乾癬の外用治療、外用薬による長期副作用の理解. 第 114 回日本皮膚科学会総会 2015 年.

7. 高橋健造: 遺伝性角化症患者の表皮と毛、毛包の観察. 第 114 回日本皮膚科学会総会 2015 年.

〔図書〕(計 5 件)

1. 高橋健造: マスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術. メディカルレビュー社 2016 年 380-385.

2. 高橋健造: 皮膚疾患ベスト治療 臨床決断戦略・エビデンス. 秀潤社 2016 年 107-111.

3. 高橋健造: 皮膚科研修ノート. 診断と治療社 2016 年 539-541.

4. 高橋健造: 皮膚科頻用薬のコツと落とし穴. 文光堂 2016 年 599-101.

5. 高橋健造: 今月の治療指針. 医学書院 2016 年 1252-1253.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:

権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋健造 (TAKAHASHI Kenzo)
琉球大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 80291425

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

山口さやか (YAMAGUCHI Sayaka)
内海 大介 (UTSUMI Daisuke)
大久保優子 (OOKUBO Yuko)
大嶺 卓也 (OMINE Takuya)