

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08296

研究課題名（和文）角化におけるDNA分解機序の解明と創薬への展開

研究課題名（英文）Elucidation of the DNA degradation mechanism during cornification and its application to drug discovery

研究代表者

牧野 輝彦（Makino, Teruhiko）

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：90359711

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、まずフィラグリン(FLG)のN末領域（proFLG-ABT）によるDNA分解におけるDNase1L2、DNase 2、TREX2、CADの関連を検討したが、直接的な関与はなかった。一方、分化した角化細胞において核内にFLGのN末端とAIFが共局在し、かつTUNEL陽性であった。さらにAIFの発現抑制によりDNA分解は有意に阻害された。

proFLG-ABTと核内で結合する蛋白質の解析では、ERH、SOCS7、eIF6の表皮角化細胞での発現が確認され、さらにSCCにおける発現を検討したところ、ERHの核での強発現がみられ、ERH抑制によりSCC細胞の増殖が抑制されることが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は角化において重要な役割を担うフィラグリンを中心に表皮角化細胞のDNA分解機序を解析したことである。近年表皮角化細胞の細胞死はコルネオトーシスと呼ばれる特殊な細胞死であることが提唱され、この細胞死の機序の全容解明は表皮細胞生物学の発展のみならず様々な疾患の病態の解明や新規治療の開発にもつながると思われる。本研究ではカルパイン1-AIF系の細胞死への関与やフィラグリンと核内で結合する分子の機能など多くの新知見が見出されており、学術的にも社会的にもこの領域の発展に大きく寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the mechanism of DNA degradation by the N-terminus of profilaggrin (proFLG-ABT). We first investigated the involvement of DNase1L2, DNase2, TREX2, and CAD in this process. However, no involvement was observed. In contrast, in differentiated keratinocytes, the N terminus of proFLG and apoptosis inducing factor (AIF) were colocalized within the nucleus and the cells were positive for TUNEL staining. Furthermore, DNA degradation was significantly inhibited by the suppression of AIF.

In the analysis of proteins that can bind to proFLG-ABT within the nucleus, we investigated the expression of ERH, SOCS7, and eIF6, which were confirmed to be expressed in the normal epidermis. Furthermore, in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), ERH was strongly expressed in the nucleus of tumor cells, and the proliferation of SCC cells (HSC-1 cells) was inhibited by the suppression of ERH.

研究分野：表皮細胞生物学

キーワード：フィラグリン DNA分解 細胞死 カルパイン1 ERH

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚の終末分化である「角化」は皮膚のバリア形成過程であると同時に生物学的に細胞死のひとつであり、皮膚組織構築のなかで極めて重要な位置を占める。この過程における表皮角化細胞の DNA の分解には、DNAase1L2 や DNase2、caspase-activated DNase(CAD)などの関与が報告されてきたが未だに不明な点が多く残る。

我々はこれまでにプロフィラグリンの N 末領域である proFLG-ABT が角化の過程で核内に移行し、その後 DNA が分解され細胞死に至ること、また CAD も proFLG-N と独立して DNA の分解に関与していることを明らかにした。その後、この proFLG-ABT を介した細胞死の分子メカニズムを解明するため、Z-VAD-fmk(汎カスパーゼ阻害薬)、CA074-ME(カテプシン B 阻害薬)、PD155606(カルパイン 1 阻害薬)、necrostatin-1 (RIPK1/RIPK3 阻害薬) の細胞死への作用を調べたところ、カルパイン 1 の阻害により proFLG-ABT による DNA 分解が抑制された。カルパイン 1 抑制表皮角化細胞(NHKs)で 3 次元培養皮膚を作製したところ角層内に多くの核の遺残がみられた。さらにカルパイン 1 によりミトコンドリアから遊離される apoptosis inducing factor (AIF)も proFLG-ABT を介した細胞死に関わっている可能性が示唆された。また、DNA 分解における proFLG-ABT の作用を解明するため核内で proFLG-ABT と結合しうる蛋白質を LC/MS/MS 解析で検索したところ 15 の蛋白質が見出された。しかし、これらの蛋白質の皮膚における発現や機能は全く解析されていない。

一方、有棘細胞癌は代表的な皮膚癌であり皮膚癌患者の約 20%を占める。しかし、その治療法の進歩は十分とは言えず、表皮内癌に対する効果的かつ低侵襲な治療法や手術適応のない進行皮膚有棘細胞癌に対する有効な治療法などの開発が望まれる。我々是有棘細胞癌の新規治療開発にあたり proFLG-ABT の細胞死誘導作用に注目した。操作性を考慮し proFLG-A をいくつかのペプチドに分け核内移行のための TAT 配列を付加したペプチドを作製、最も N 末端に存在するペプチド(1-19 アミノ酸; 1-19proFLG-N)が NHKs や皮膚有棘細胞癌細胞株である A431 細胞や HSC-1 細胞に細胞死を誘導することを確認した。しかしいずれの細胞においても投与後急激に細胞がネクローシスに陥るため、細胞死に至る機序や他の蛋白質に及ぼす影響などの解析が十分に行えず未だ不明のままである。以上より未だに多くの不明点が残る角化における細胞死・DNA 分解の機序の全貌を明らかにし、その成果を皮膚癌など様々な疾患の治療法の開発につなげていくことは基礎医学、臨床医学双方にとって重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では表皮角化細胞の終末分化における DNA の分解機序の解明を目的とする。特に proFLG-ABT の核内移行と DNA 分解におけるカルパイン 1 の作用の解明、表皮角化細胞の DNA 分解への関与が知られている DNase1L2、DNase2、TREX2、CAD と proFLG-ABT との関係性の解明、LC/MS/MS 解析で proFLG-ABT と核内での結合が示唆された蛋白質の皮膚における作用の解明に焦点をあて解析する。さらに、これらの研究で得られた知見を活用し proFLG-ABT やその関連蛋白質のペプチドやプラスミドを利用した皮膚有棘細胞癌の新規治療法へ展開する。

3. 研究の方法

(1) 表皮角化細胞の DNA 分解におけるカルパイン 1 の関与の解析

proFLG-ABT へのカルパイン 1 の作用の解析:カルパイン 1 による proFLG-ABT の切断が proFLG-ABT の核内移行に関与するかを、proFLG-A、proFLG-ABT の各コンストラクトをカルパイン 1 を抑制した細胞に導入し、細胞内局在の差異や TUNEL 陽性細胞数に着目し検証する。

DNA 分解におけるカルパイン 1-AIF の関与の解析: AIF と proFLG-ABT 誘導 DNA 分解に関連するかを、カルパイン 1 抑制 NHKs での AIF の細胞内局在と AIF 抑制 NHKs での proFLG-ABT での DNA 分解の誘導で検証する。

(2) proFLG-ABT 誘導 DNA 分解における DNase1L2、DNase 2、TREX2、CAD の作用の解析

proFLG-ABT 誘導 DNA 分解における各 DNase の関与の検討: DNase1L2、DNase 2、TREX2、CAD をそれぞれ抑制した NHKs に proFLG-ABT を導入し DNA 分解に変化が生じるか検討する。

ヒト皮膚モデルにおける検証:各 DNase 抑制 NHKs を用いて 3 次元培養皮膚を作製し、各 DNase がヒト皮膚における核の消失や proFLG-ABT の局在に及ぼす影響を検討する。

(3) proFLG-ABT と核内で結合する分子の角化への関与の検討

これまでに LC/MS/MS 解析にて proFLG-ABT と核内で結合する可能性を持つ蛋白質を 15 種同定している。これらの蛋白質の表皮の細胞死における機能について解析する。

表皮における発現解析によるスクリーニング: 15 種類の蛋白質から解析を進める蛋白質を選択するため、ヒト正常皮膚、増殖している NHKs、分化した NHKs から抽出した mRNA を用いた定量的 PCR 法により皮膚における発現を調べる。

正常ヒト皮膚組織および NHKs における蛋白質局在の解析：候補蛋白質に対する特異抗体を用いて皮膚および細胞内の局在を調べる。

(4) proFLG-ABT とその関連分子による新規皮膚有極細胞がん治療の探索

proFLG-ABT と結合する核内蛋白質による DNA 分解誘導の評価：実験3で得られた核内で proFLG-ABT と結合する蛋白質が皮膚有棘細胞癌に対する新規治療のターゲットになり得るかを検討するため、siRNA による蛋白質の発現抑制や蛋白質導入による細胞の増殖やアポトーシスの変化を解析する。

4. 研究成果

(1) 表皮角化細胞の細胞死におけるカルパイン1の関与の解析

proFLG-ABT へのカルパイン1の作用の解析

proFLG-N 誘導細胞死において proFLG に連続する反復配列構造のカルパイン1による切断が重要な役割を担っているか検討するため、siRNA によりカルパイン1を抑制した表皮角化細胞に、proFLG-A、proFLG-ABT の各コンストラクトを導入しそれらの局在の差と TUNEL 陽性細胞数を検討した。その結果カルパイン1の有無にかかわらず、コンストラクトの細胞内局在および TUNEL 陽性細胞数に差はみられず、また核内に移行した proFLG-ABT 蛋白質の反復配列構造を認識する抗体で染色したところ同部位の核内での局在が確認された。以上より proFLG-N の核内移行にはカルパイン1により反復配列構造の切断は関与していないと考えられた。

DNA 分解におけるカルパイン1-AIF の関与の解析

分化を誘導したヒト表皮角化細胞 (NHKs) を用いた免疫染色では核内に FLG の N 末端と AIF が共局在し、その核が TUNEL 陽性であった。AIF の発現を抑制した3次元培養皮膚では角層が形成されず AIF と核の消失との関係は確認できなかったが、表皮の組織構築に AIF 関与している可能性が示唆された。さらに AIF 抑制 NHKs に proFLG-ABT を導入したところ対照群と比較し有意に TUNEL 陽性細胞が減少していた。また、カルパイン1抑制 NHKs に proFLG-ABT を導入したところ、AIF の核内移行が減少し TUNEL 陽性細胞も有意に減少していた。以上より FLG の N 末端による DNA 分解にカルパイン1-AIF 系が関与している可能性が示唆された。

(2) proFLG-ABT 誘導 DNA 分解における DNase1L2、DNase2、TREX2、CAD の作用の解析

proFLG-ABT 誘導 DNA 分解における各 DNase の関与の検討：

2、TREX2、CAD に対する siRNA を用いて NHKs に導入し各 mRNA が有意に抑制されることを確認し、各酵素の抑制の細胞増殖への影響を検討した。DNase1L2、DNase2 の発現を抑制した NHKs は対照と比較しやや増殖が抑制されていたが有意な差ではなかった。さらにこれらの酵素の発現を抑制した NHKs に proFLG-ABT を導入し DNA 分解に差が生じるか検討したが、いずれの酵素を抑制しても proFLG-ABT による細胞死は抑制されなかった。以上より proFLG-ABT による細胞死は DNase1L2、DNase2、TREX2、CAD の作用と関連は低い可能性が示唆された。

ヒト皮膚モデルにおける検証：

proFLG-ABT による DNA 分解においては各 DNase の関与はみられなかったが、他の機序による DNA 分解への関与も考えられるため、各 DNase 抑制 NHKs を用いて3次元培養皮膚を作製している。3次元組織が完成後に各 DNase がヒト皮膚における核の消失への影響を組織学的に検討する。

(3) proFLG-ABT と核内で結合する分子の角化への関与の検討

これまでに LC/MS/MS 解析にて proFLG-ABT と核内で結合する可能性を持つ蛋白質を15種同定している。これらの蛋白質の表皮の細胞死における機能について解析する。

表皮における発現解析によるスクリーニング：

proFLG-ABT と核内で結合する可能性を持つ蛋白質15種のうち過去の論文報告および NHKs から抽出した mRNA を用いた定量的 PCR 法により ERH、SOCS7、eIF6 の NHKs における発現が確認された。

正常ヒト皮膚組織および NHKs における蛋白質局在の解析

ERH、eIF6、SOCS7 に対する特異抗体を用いて皮膚および細胞内の局在を調べたところ、ERH は表皮全層の細胞の核に、eIF6 は基底細胞の核に、SOCS7 は基底細胞の細胞質と核に発現がみられた。

これらの分子の発現を siRNA で抑制したところ、ERH と eIF6 はその発現の抑制により NHKs の細胞増殖が有意に抑制されたが、SOCS7 は発現抑制により増殖が増加する傾向がみられた。

(4) proFLG-ABT とその関連分子による新規皮膚有極細胞がん治療の探索

proFLG-ABT と結合する核内蛋白質による細胞死誘導の評価

proFLG-ABT と核内で結合する可能性が示唆された蛋白質に対する抗体を用いて皮膚有棘細胞癌での発現を調べたところ、ERH が腫瘍細胞の核で強く発現していることが判明した。そこで皮膚有棘細胞癌の培養細胞である HSC-1 細胞を用いてがん細胞における ERH の機能を解析した。siRNA で ERH の発現を抑制すると HSC-1 細胞の増殖が有意に抑制された。次に ERH 抑制 HSC-1 細胞を

用いて MAPK シグナル経路、PI3K-AKT シグナル経路のリン酸化の変化をウェスタン解析で検討したが、ERK1/2、JNK、p38、AKT のリン酸化に対照群と明らかな変化はみられなかった。現在アポトーシスや細胞周期との関連について検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Makino T, Mizawa M, Takemoto K, Shimizu T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Ultraviolet B irradiation increases the expression of cornulin and retopin in human skin xenotransplants	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 e15109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.15109	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 Matsui Y, Imai A, Izumi H, Yasumura M, Makino T, Shimizu T, Sato M, Mori H, Yoshida T	4. 巻 38
2. 論文標題 Cancer-associated point mutations within the extracellular domain of PTPRD affect protein stability and HSPG interaction.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e23609.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202302279RR	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 Kitayama S, Makino T, Kataoka K, Mori S, Takemoto K, Furukawa F, Torai R, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T	4. 巻 22
2. 論文標題 Successful treatment with guselkumab of anti p200 pemphigoid associated with plaque psoriasis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	6. 最初と最後の頁 713-715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ddg.15364	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 Kuroda Y, Yang L, Shibata T, Hayashi M, Araki Y, Nishida M, Namiki T, Makino T, Shimizu T, Suzuki T, Sayo T, Takahashi Y, Tsuruta D, Katayama I	4. 巻 114
2. 論文標題 High -diversity of skin microbiome and mycobiome in Japanese patients with vitiligo	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 34-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2024.02.008	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, Takemoto K, Shimizu T	4. 巻 49
2. 論文標題 Expression of hornerin in skin lesions of atopic dermatitis and skin diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 255-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ced/llad297	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 Kitayama S, Makino T, Fujita K, Mori S, Furukawa F, Kagoyama K, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 3
2. 論文標題 Ganciclovir induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Skin Health and Disease	6. 最初と最後の頁 e269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ski2.269	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 Onose T, Kido T, Okada I, Yamazaki M, Hounoki H, Makino T, Yamauchi N, Matsushita T, Tobe K, Shinoda K	4. 巻 8
2. 論文標題 An autopsy case of anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis with an initial manifestation of panniculitis on the left upper arm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 86-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxad038	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 Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T	4. 巻 50
2. 論文標題 Usefulness of immunofluorescence overlay antigen mapping in the identification of autoantigen in anti p200 pemphigoid	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1194-1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16810	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 Takemoto K, Makino T, Kagoyama K, Furukawa F, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 50
2. 論文標題 Immune thrombocytopenic purpura caused by immune checkpoint inhibitors for uveal malignant melanoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e292-e294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16800	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, Takemoto K, Yamamoto S, Shimizu T	4. 巻 32
2. 論文標題 Altered expression of S100 fused type proteins in an atopic dermatitis skin model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 2160-2165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14797	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 Kitayama S, Makino T, Yoto A, Mori S, Furawa F, Torai R, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Detection of FIP1L1-PDGFR α fusion gene-positive cells in the skin lesion of a patient with hypereosinophilic syndrome.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 364-367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ced/llac112.	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, Oshima M, Hayashi M, Shimizu T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Two cases of generalized granuloma annulare successfully treated with an excimer laser.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e155-e156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16675.	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 Kitayama S, Makino T, Fujita K, Mori S, Furukawa F, Kagoyama K, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Ganciclovir-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Skin Health Dis.	6. 最初と最後の頁 e269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ski2.269.	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 Kitayama S, Makino T, Torai R, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 62
2. 論文標題 Dermoscopic and histological findings in Cronkhite Canada syndrome: a report of two cases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e196-e199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.16443	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 Makino T, Terada Y, Mizawa M, Hirono K, Adachi Y, Aoki S, Kubo A, Shimizu T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Identification of a de novo mutation of the elastin gene by targeted exome sequencing in autosomal dominant cutis laxa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol	6. 最初と最後の頁 1895-1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.15	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 Yamagishi N, Takahashi JI, Zhou Y, Yokoyama S, Makino T, Shimizu T, Sakurai H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Non-canonical Regulation of EGFR by the Air Pollutant 9,10-Phenanthrenequinone	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1553-1558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00489.	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 Kataoka K, Makino T, Mori S, Furukawa F, Torai R, Anzawa K, Takeda K, Shimizu A, Shimizu T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Multiple subcutaneous candida abscesses on the lower leg in an immunocompromised patient	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 540-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4309	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 Kitayama S, Makino T, Kataoka K, Mori S, Furukawa F, Torai R, Mizawa M, Shimizu T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Valacyclovir-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 538-539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4283	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 Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Furukawa F, Torai R, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T.	4. 巻 32
2. 論文標題 A case of linear IgA disease with IgA antibodies to type VII collagen demonstrated by immunofluorescence overlay antigen mapping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 553-554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4312.	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 Mori S, Makino T, Shimizu T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Localized cutaneous nodular amyloidosis associated with Sjogren 's syndrome and thymoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 408-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4300	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, Terada Y, Mizawa M, Hirono K, Adachi Y, Aoki S, Kubo A, Shimizu T	4. 巻 47
2. 論文標題 Identification of a de novo mutation of the elastin gene by targeted exome sequencing in autosomal dominant cutis laxa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 1895-1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.15303	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, Sugiyama H, Oshima M, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 186
2. 論文標題 Cutaneous gnathostomiasis caused by Gnathostoma spinigerum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e198-e199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.21007	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, Kataoka K, Kitayama S, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 49
2. 論文標題 Successful treatment with excimer laser for cutaneous lesion of sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e236-e237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16357	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 Kitayama S, Makino T, Mizawa M, Shimizu T	4. 巻 49
2. 論文標題 Newborn twins with neonatal pemphigoid gestationis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e157-e158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16291	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 Matsui Y, Makino T, Asano R, Hounoki H, Shimizu T.	4. 巻 66
2. 論文標題 Immunohistochemical Examination of Cutaneous Vasculitis in a Case of Cogan's Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Indian Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 706-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/ijd.ijd_882_20	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, Furukawa F, Torai R, Shimizu T	4. 巻 49
2. 論文標題 Efficacy of Q switched ruby laser treatment for pigmented fungiform papillae of the tongue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e133-e134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16270	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 Yoto A, Makino T, Mizawa M, Matsui Y, Takemoto K, Furukawa F, Kataoka K, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T	4. 巻 48
2. 論文標題 Two cases of Hailey Hailey disease effectively treated with apremilast and a review of reported cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1945-1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16178	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 Furukawa F, Makino T, Torai R, Mori S, Terada Y, Seki T, Shimizu T	4. 巻 31
2. 論文標題 Effectiveness of combined bexarotene and excimer laser treatment for folliculotropic mycosis fungoides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 567-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2021.4085	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, Matsumura K, Hamazaki K, Furukawa F, Makino T, Shimizu T, Inadera H; Japan Environment and Children's Study Group.	4. 巻 141
2. 論文標題 Infantile Hemangioma and the Risk Factors in a Japanese Population: A Nationwide Longitudinal Study: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2745-2748.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.05.011	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, Furukawa F, Shimizu T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Japanese case of classic plaque like actinic lichen planus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e466-e467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16018	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, Matsui Y, Shimizu T.	4. 巻 61
2. 論文標題 Adult T cell leukemia/lymphoma showing parakeratosis variegata	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e59-e61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.15639	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 Yoshihisa Y, Rehman MU, Andoh T, Tabuchi Y, Makino T, Shimizu T.	4. 巻 35(7)
2. 論文標題 Overexpression of D-dopachrome tautomerase increases ultraviolet B irradiation-induced skin tumorigenesis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 e21671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002631RRR	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 Hounoki H, Shinoda K, Matsui A, Okumura M, Yamaguchi S, Kakeshita K, Yamazaki H, Koike T, Makino T, Tobe K.	4. 巻 2021
2. 論文標題 A Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis Overlap Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/6690658	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 Makino T, Kagoyama K, Murabe C, Nakamura T, Shimizu T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Association of Development of Solar Elastosis with Increased Expression of Fibrillin-1, LTBP-2 and Fibulin-4 in Combination with Decreased Expression of LTBP-4.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	6. 最初と最後の頁 adv00372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3738.	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 Asano R, Shinoda K, Tsuda R, Hounoki H, Kawataka M, Makino T, Imura J, Hamaguchi Y, Tobe K.	4. 巻 60
2. 論文標題 Anti-TIF1 antibody-positive dermatomyositis in a 15-year-old boy with Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal cancer receiving nivolumab	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 e197-e199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa832	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 Yoshida N, Yamamoto S, Hamashima T, Okuno N, Okita N, Horikawa S, Hayashi M, Dang TC, Nguyen QL, Nishiyama K, Makino T, Ishii Y, Tomihara K, Shimizu T, Shibuya M, Noguchi M, Sasahara M.	4. 巻 118
2. 論文標題 Dysregulation of Amphiregulin stimulates the pathogenesis of cystic lymphangioma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 e2019580118.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2019580118.	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 Furukawa F, Makino T, Mori S, Shimizu T	4. 巻 48
2. 論文標題 Successful treatment of acne fulminans with the combination of prednisolone and diaminodiphenylsulfone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e120-e121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15699	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 Shimizu K., Makino T., Shimizu T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Repigmentation within hypopigmented lesions of pigmentary mosaicism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 565-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14470	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 Tohmatsu Yuuko, Imura Johji, Sakai Takeshi, Takagi Kohji, Minamisaka Takeshi, Tanaka Shinichi, Noguchi Akira, Nakajima Takahiko, Nagata Takuya, Makino Teruhiko, Shimizu Tadamichi, Fujii Tsutomu	4. 巻 129
2. 論文標題 Expression of laminin 5 gamma 2 chain predicts invasion of extramammary Paget 's disease cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 APMIS	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apm.13086	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8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Teruhiko Makino, Seiji Yamamoto, Yoshiaki Tabuchi, Megumi Mizawa, Keita Takemoto, Tadamichi Shimizu
2. 発表標題 Loss of pinin induces differentiation of human epidermal keratinocytes
3. 学会等名 International Societies for Investigative Dermatology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧野輝彦、竹本景太、三澤恵、山本誠士、清水忠道
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎における fused S100蛋白質の発現はIL-4/13刺激に依存する - 3D皮膚モデル解析
3. 学会等名 第122回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 牧野輝彦
2. 発表標題 新時代のアトピー性皮膚炎治療
3. 学会等名 日本アレルギー学会北陸支部 第5回地方会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Teruhiko Makino, Seiji Yamamoto, Keita Takemoto, Megumi Mizawa, Tadamichi Shimizu
2. 発表標題 Expression of S100 fused-type proteins in the three-dimensional atopic dermatitis skin
3. 学会等名 The 47th Annual meeting of the Japanese Societies for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野輝彦
2. 発表標題 ジューリング疱疹状皮膚炎の水疱形成機序
3. 学会等名 第121回日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野輝彦
2. 発表標題 フィラグリンとアポトーシス
3. 学会等名 日本皮膚科学会新潟地方会 第402回例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruhiko Makino, Ko Kagoyama, Chisato Murabe, Tomoyuki Nakamura, Tadamichi Shimizu
2. 発表標題 A role of elastogenic factors in the pathogenesis of solar elastosis
3. 学会等名 The 46th Annual meeting of the Japanese Societies for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teruhiko Makino, Ko Kagoyama, Chisato Murabe, Tomoyuki Nakamura, Tadamichi Shimizu
2. 発表標題 Association of development of solar elastosis with increased expression of fibrillin-1, LTBP-2 and fibulin-4 in combination with decreased expression of LTBP-4
3. 学会等名 2021 SID virtual meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	清水 忠道 (Tadamichi Shimizu) (70260396)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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
---------	---------