

化学物質による白斑 —職業性白斑の機序とロドデノール白斑—

最上（西巻）知子

Leukoderma caused by chemicals: mechanisms underlying 4-alkyl/aryl-substituted phenols- and rhododendrol-induced melanocyte loss

Tomoko Nishimaki-Mogami

Chemical leukoderma is a skin depigmentation disorder known to occur in manufacturing workplace through contact with chemicals, such as monobenzyl ether of hydroquinone (MBEH) and 4-tert-butylphenol (4-TBP). In the skin depigmented lesions induced by these chemicals, the number of melanocyte was severely decreased. Anti-melanoma agent 4-cysteaminyphenol (4-SCAP) and its derivatives are also known to cause leukoderma. Evidence has accumulated supporting that typical class of chemicals causing leukoderma is "4-alkyl/aryl-substituted phenols/catechols", which are structurally similar to melanin precursor tyrosine. Tyrosinase-mediated oxidation of these chemicals yields toxic ortho-quinones which bind to cellular proteins and produce reactive oxygen species. Accordingly, this tyrosinase-dependent metabolic activation is thought to cause melanocyte-specific damage and subsequent immune reactions toward melanocytes. Recently, rhododendrol, an inhibitor of tyrosinase developed for so-called lightening/whitening cosmetics, was shown to cause leukoderma in the users. In this review, I document the causes of known chemical leukoderma and rhododendrol-induced leukoderma, focusing on their common mechanisms underlying melanocyte loss.

Keywords: Chemical leukoderma, monobenzyl ether of hydroquinone, rhododendrol, melanocyte, tyrosinase

はじめに

メラニン生成抑制物質であるロドデノール（4-(4ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール, rhododendrol, Rhododenol）（図1）を配合した薬用化粧品の使用者の皮膚適用部位に「白斑」が多発することが判明し、2013年7月より製品の自主回収が行われた。製造販売業者の調査により、2014年7月31日の時点で19073人が発症し¹⁾、使用者数80万人に基づく発症率は約2%と報告されている²⁾。

皮膚色素であるメラニンは、チロシナーゼを初発酵素とする経路においてチロシンより合成される（図2）。メ

ラニンの生成を抑える化粧品成分、いわゆる「美白」成分の開発が盛んに行われている。ロドデノールもその一つで、チロシナーゼを競合的に阻害してメラニン生成を抑制する医薬部外品原料として2008年に承認され、2%配合製品が6年間販売された。ロドデノール白斑の患者においては、メラニン色素低下から完全消失まで様々な程度の脱色素斑が認められ³⁾、病理組織所見では色素産生細胞であるメラノサイトの減少・消失が報告された^{4,5)}。同様の白斑/脱色素斑病変は、後天性疾患である「尋常性白斑」や、工場労働者などが化学物質に接触・曝露することにより発症する「職業性白斑」において認められている。この総説では、化学物質による白斑とその機序について過去の報告を紹介するとともに、ロドデノールにより引き起こされた白斑との関係について2015年5月まで論文発表された報告をもとに考察した。

To whom correspondence should be addressed;
Tomoko Nishimaki-Mogami; Division of Biochemistry,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga,
Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel:+81-3-3700-
1141 ext.271; Fax:+81-3-3707-6950; Email: mogami@nihs.
go.jp

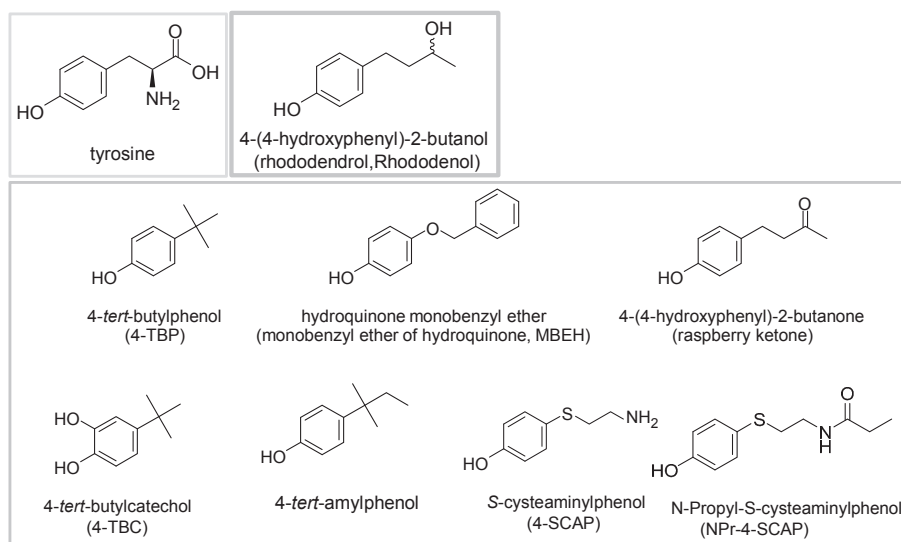


図1 チロシン，ロドデノール，および職業性白斑や皮膚色素脱失を引き起こす化合物
(引用文献6-8, 10-12, 48, 49, 54-56)

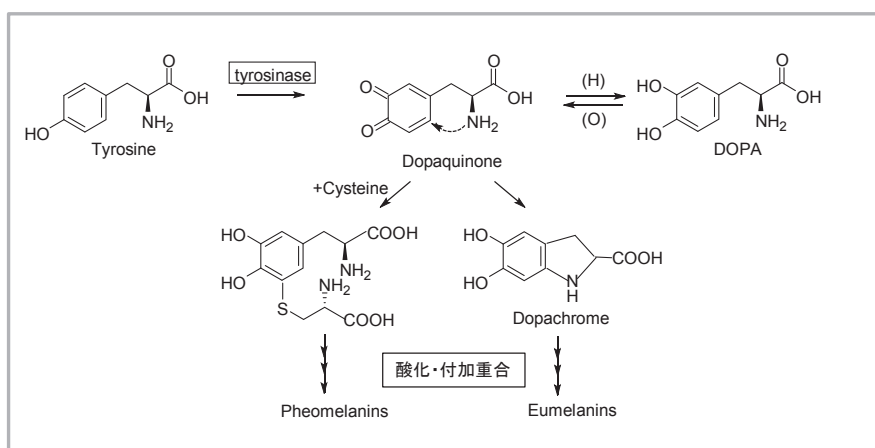


図2 メラニン生成経路

チロシナーゼによりチロシンから生じるドーパキノンは、分子内閉環を受けたのち、酸化・付加重合を繰り返して暗褐色～黒色のユウメラニンが合成される。あるいはシステインとの付加反応を受け、酸化・付加付加重合により黄色～赤褐色のフェオメラニンに転換される。

1. 化学物質による白斑

1-1 4置換フェノール/カテコール類による白斑/脱色素斑形成

化学物質により皮膚に白斑/脱色素斑が生じた例としては、1939年ゴム手袋に含まれるヒドロキノンモノベンジルエーテル（モノベンゾン，MBEH）（図1）に曝露された工場労働者の48人中25人に白斑が発症した事例⁶，英国で4-tert-ブチルフェノール（4-TBP）を扱う工場労働者198人のうち54人が発症し、1977年にLancetに報告された事例などが知られている⁷。このような職業性白斑はフェノール誘導体に大量曝露された人に高頻度に発生しており、動物実験を含む文献調査の結果、皮膚のメラノサイトを選択的に減少、あるいは消失させて白斑・脱色素斑形成を誘導する化学物質の代表的なクラスが、チロシンに似た構造を持つフェノール化合物である「パラ

位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール・カテコール類」であると結論されている^{6,8,9}（図1）。加えて、メラノーマ（悪性黒色腫）に対する抗ガン剤として開発研究が進められた4-S-システアミルフェノール（4-SCAP）やその誘導体NPr-4-SCAP（図1）はこの定義に合致する化学構造を有しており、黒色マウスや黒色モルモットに皮下注射や塗布を行うと、皮膚や毛包メラノサイトの消失と毛色の脱色が生じることが報告されている¹⁰⁻¹²。

1-2 メラノサイト選択的傷害と二相性の機序

MBEHや4-TBP, NPr-4-SCAPなど4(アルキル/アリル)置換フェノール類による皮膚白斑/脱色素斑病変部においては、メラノサイトが選択的に減少・消失している。メラノサイトの消失は、メラノサイトへの直接傷害に加え、免疫系を介する二相性の作用機序によることを示唆

する知見が得られている^{12,13)}。

1-3 メラノサイトの直接傷害―チロシナーゼによる代謝活性化と酸化ストレス

4-TBP, MBEHやNPr-4-SCAPによるメラノサイトへの直接傷害には、チロシナーゼにはじまるメラニン合成経路が大きく関わることが、in vitroならびにin vivo研究において示唆されている。これらの化合物は、皮膚角化細胞（ケラチノサイト）に比較し、チロシナーゼを発現するメラノサイトに、より高い毒性を示す^{14,15)}。また4-SCAPやその誘導体NAc-4-SCAPやNPr-4-SCAPは、メラニン生合成の活発なメラノーマ細胞に、より強い毒性を示す^{12,16,17)}。In vivoにおいても、抗メラノーマ薬候補の4-SCAPは有色実験動物のメラノサイトを減少させる一方、チロシナーゼ活性を欠くアルビノマウスのメラノサイトやケラチノサイトには影響しないことが報告されている¹⁰⁾。

1-3-1 チロシナーゼによる代謝活性化

4-TBP, MBEHやNPr-4-SCAPなどの4-(アルキル/アリル)置換フェノール類はチロシンに似た構造を持ち、チロシナーゼを阻害しメラニン合成を低下させるとともに^{18,19)}、チロシナーゼにより代謝されオルトキノン体を生じる。これらのオルトキノン体は反応性が高く、システインやグルタチオン、チロシナーゼのSH残基に付加反応する¹⁹⁻²²⁾。図3に4-TBPならびにMBEHの例を示した。

オルトキノン体や付加体はさらなる代謝に伴い、セミキノンフリーラジカルやパーオキシド、活性酸素種ROSを産生して細胞を傷害する機序が提唱されている⁸⁾。実際に4-TBP, MBEH, NPr-4-SCAP処理メラノサイトではROS産生が促進されることが確認されており^{12,19,23)}、酸化ストレス増加がメラノサイト選択的な毒性発現をもたらすと考えられている。

1-3-2 メラニン合成系：酸化ストレス亢進と防御

チロシナーゼにはじまるメラニン合成経路は、酸化ストレス産生との大きな関わりが知られている。チロシナーゼが内因性基質であるチロシンを酸化して産生するドーパキノン、システインのSH基とMichael付加反応してシステニルドーパに転換され、さらに付加重合が繰り返されることにより黄色～赤褐色のフェオメラニンが合成される²⁴⁾（図2）。ドーパキノンがシステインSH基と反応して生じるフェオメラニン生合成中間体はROS産生を促進し、酸化ストレス増大により毒性を発揮することが知られている²⁵⁾。一方、ドーパキノンが分子内のアミノ基付加反応によりインドールに環化し、重合する経路に入ることにより暗褐色～黒色のユウメラニンが生じる。ユウメラニン合成経路の中間体は、酸化ストレスに対してむしろ保護的に働くとされ、ユウメラニン合成経路を不活化したマウスでは、酸化的傷害を介する発がんが亢進することが報告されている²⁶⁾。

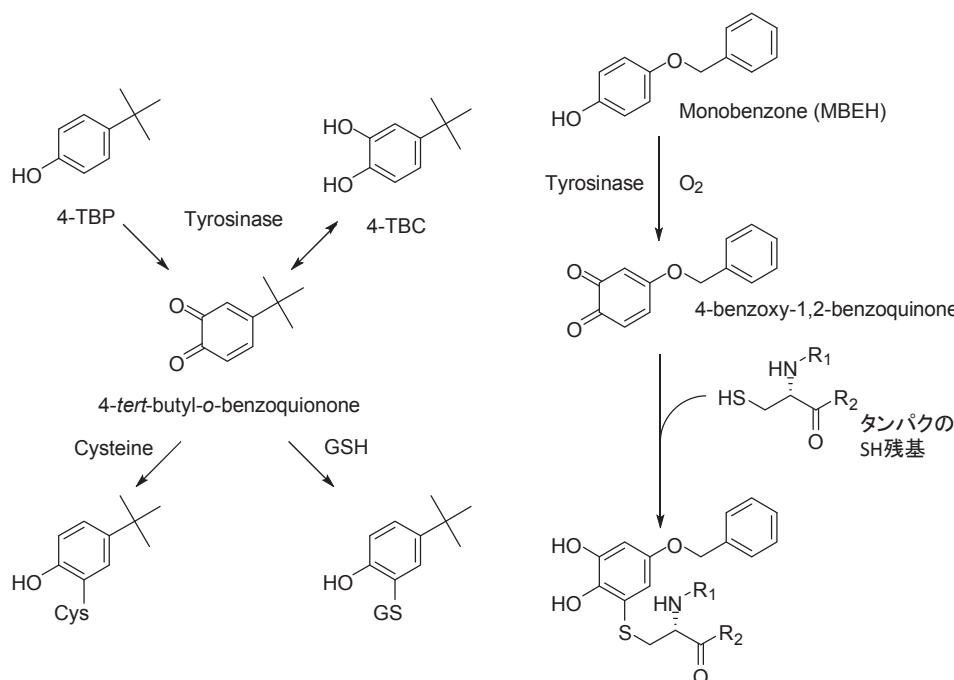


図3 4-TBP, MBEHのオルトキノン体への代謝とSH基との反応

4-TBPやMBEHはチロシナーゼにより代謝される。生成するオルトキノン体は反応性に富み、付加反応によりシステインやグルタチオン、タンパクのSH残基を修飾する。（引用文献19-21）

1-3-3 酸化ストレスとメラノサイトの感受性

ROS産生による細胞傷害は、遺伝的に酸化ストレスに弱いメラノサイト、例えば細胞内のラジカスカベンジ系に欠陥を持つようなメラノサイトでは増強されることが予想される。実際に、尋常性白斑の患者では表皮メラノサイトにおける過酸化水素レベルが高く²⁷⁾、過酸化水素を分解するカタラーゼを培地に添加すると4-TBPによる細胞毒性が低減する²³⁾。また4-SCAPのメラノーマ殺傷作用もカタラーゼ添加で抑制される²⁸⁾。したがって、4-置換フェノール類による酸化ストレスが引き金となって白斑を発症するには、酸化ストレスに対するメラノサイトの耐性/感受性が大きく関わると考えられる^{8,23)}。

4-TBPやMBEHはチロシナーゼにより代謝され、ROS産生を促進するが、意外なことに、4-TBPやMBEHによる細胞毒性はチロシナーゼ欠損や過剰発現により影響されず、チロシナーゼ活性との相関は認められない^{14,19)}。しかしながらこれらの細胞毒性はメラニン合成系と強く関係することが明らかにされている。4-TBPの細胞毒性は、メラニン合成の下流でインドールキノン産生に関わる酵素、チロシナーゼ関連タンパク質1 (TYRP1) の過剰発現により増強される^{8,23)}。MBEHの感受性は逆に細胞内のメラニン量増加に伴い低下しており、ユウメラニン合成が酸化ストレスに対して保護的に働くことが感受性に影響する可能性が推定されている¹⁵⁾。

1-4 メラノサイト傷害への免疫系の関与

4-TBPやMBEH、NPr-4-SCAPによる皮膚メラノサイトの消失には、メラノサイトへの直接傷害に加えて、免疫応答やメラノサイトに対する自己免疫誘導も大きな役割を持つことが明らかにされている^{12,29,30)}。

1-4-1 チロシナーゼ代謝によるハプテン形成

これらの4-置換フェノール類はチロシナーゼにより活性代謝物であるオルトキノン体に代謝され、タンパク付加体を形成する (図3)。4-TBP²⁰⁾、MBEH²¹⁾、4-SCAP³¹⁾やその誘導体NPr-4-SCAP²²⁾はグルタチオンやタンパクのSH基にMichael付加する反応性を獲得し、MBEH¹⁹⁾はチロシナーゼのSH基を修飾することが確認されている (図3)。このようなタンパク修飾体がハプテン抗原として提示され、ハプテン特異的あるいはメラノサイト特異的な免疫応答が誘導される機序が提唱されている¹³⁾。

1-4-2 免疫系による応答の増強

MBEHや4-TBPのメラノサイトに対する毒性は強力ではなく、IC₅₀は数百はμMのレベルである。しかしながら樹状細胞とのコミュニケーションにより、4-TBPがメラノサイトにアポトーシスを誘導する感受性が増大する³²⁾。

また、MBEHおよび4-TBPはメラノサイト生存率に大きく影響しない濃度で小胞体ストレス応答 (unfolded protein response : UPR) を誘導し、免疫応答増強につながるサイトカインIL-6・IL-8産生を誘導することが報告されている³⁰⁾。

1-4-3 自己免疫の誘導

白斑には様々な病因の疾患が含まれるが、頻度の高い尋常性白斑は、現在では自己免疫性の疾患と認識されている。環境要因や生理的要因が引き金となって局所的なメラノサイトの死をもたらし、メラノサイト抗原が提示され、自己免疫応答を引き起こす。その結果、メラノサイトの破壊は全身に、離れた場所にも起こる^{29,33)}。患者の皮膚脱色部位にはT細胞が浸潤している³⁴⁾。

4-TBPやMBEHによる職業性白斑の事例においても、白斑は曝露された人全てには発症せず、化合物に接触した部位以外にも広がる例が認められることから、化学物質は引き金となる環境要因の一つであり、メラノサイト傷害により自己免疫が誘導され、メラノサイトが破壊される機序が推定されている^{8,29,33)}。

MBEHはいわゆる美白効果を目的として使用した健康人にも白斑症を引き起こすが、尋常性白斑の患者において、脱色素斑を目立たなくするために正常な皮膚を脱色素する薬としてFDAに認可されている³⁵⁾。MBEHを塗布した直後の脱色は局所に起こるが、数ヶ月後には予期せぬ場所に起こる場合が知られている。脱色素部位の皮膚にはCD8陽性の細胞傷害性T細胞が浸潤しており、メラノサイトが特異的に攻撃される自己免疫の誘導が示唆されている^{13,33,35)}。MBEHを皮膚に塗布するとメラノサイト特異的な免疫応答を誘導することは、マウスにおいても確認されている³⁶⁾。また、メラノーマ細胞を移植したマウスをNPr-4-SCAPで治療すると、メラノーマを再移植した場合においても増殖が抑制された。増殖抑制は細胞傷害性T細胞を介しており、同時に尋常性白斑様の脱色素斑が生じたことから、メラノーマ/メラノサイト特異的な免疫が誘導されたことが示唆される¹²⁾。

このようにMBEHなどの化学物質が自己免疫応答を誘導するメカニズムとして、MBEHによるメラノサイトの死が抗原提示を促進する可能性が提唱されている³⁷⁾。また、MBEH代謝物がチロシナーゼを修飾するに伴い、メラノサイト抗原を含むエクソソームがメラノサイトから放出されることが報告されている¹⁹⁾。職業性白斑の事例においては、遺伝的な要因が感受性の違い/個人差をもたらすと考えられ⁸⁾、尋常性白斑に関連が見いだされた遺伝子の多型やMHC (HLA) クラスIの解析が、化学物質による白斑発症の原因究明の手がかりになる可能性も大きいと考えられる。

1-4-4 皮膚感作性試験とチロシナーゼ/メラノサイト遅延型アレルギーの可能性を検討する試験において、メラノサイトやチロシナーゼとの関わりが示唆されている。4-TBPはモルモットを使った感作性試験GPMT (Guinea Pig Maximization Test) において陰性であったが、4-TBPのチロシナーゼによる代謝で生じる4-tert-butylcatechol (4-TBC) は強力な感作性と4-TBPとの交叉反応性を示した³⁸⁾。MBEHについては、ヒト(健常人)でパッチテストを行うと陽性は1.2%であったが、皮膚色素過剰症患者に2～6ヶ月塗布すると13%の人に感作性を示し、皮膚炎を発症した³⁹⁾。白斑症の患者に塗布すると有色部に皮膚炎を発症し、パッチテストでメラノサイトが存在する部位にのみ炎症を起こすことが報告されている⁴⁰⁾。

2. ロドデノールによる白斑

2-1 臨床報告

2013年7月に日本皮膚科学会に特別委員会が設置され、症例の疫学・臨床学的調査が行われた。一次全国疫学調査(1338人)においては、96%に製品使用部位に概ね一致した白斑/脱色素斑が認められた³⁾。二次全国疫学調査の結果(2014年1月)、やや軽快以上が72%で、全体の34%については脱色素斑面積が1/2以下になった⁴¹⁾。多くの例では使用中止により徐々に色素再生が見られたが、一部では進行性や遠隔部位での白斑が報告された⁴²⁾。特別委員会三次全国疫学調査(2014年12月)において、対象患者の16%が使用中止後も脱色素斑が回復傾向を示さないか、あるいは悪化しており、非塗布部への拡大増悪例も認められることが報告された⁴³⁾。

ロドデノールによる白斑/脱色素斑の成因として、メラノサイトの直接傷害に加え、免疫応答を介するメラノサイト消失機序を示唆する知見が報告されている。皮膚脱色素斑病変部では、メラノサイトが減少・消失し、基底層下にメラノソーム(色素顆粒)を貪食した繊維芽細胞が認められた⁴⁵⁾。病変部にはCD4陽性やCD8陽性T細胞など多様な免疫細胞が浸潤しており⁵⁾、さらなる解析により、ロドデノール白斑患者においては、尋常性白斑の場合と同様に、血中ならびに皮膚病変部においてケモカインCCL22と、ケモカイン受容体CCR4を発現するCD8陽性T細胞が有意に高いことが判明した⁴⁴⁾。また、HLA型のHLA-A*02:01保有者では、メラノサイト抗原Melan-A-特異的なCD8陽性細胞傷害性T細胞が高頻度に検出されることが判明した⁴⁵⁾。したがって、メラノサイト消失には、ロドデノールによるメラノサイトの直接傷害に加えて、メラノサイトを特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞が関わる場合が示唆される⁴⁶⁾。

2-2 実験動物での確認

ロドデノールの皮膚色素脱失作用は、実験動物で確認されている。褐色モルモットの皮膚に高濃度のロドデノールを塗布すると、皮膚基底層のメラノサイトやメラニン顆粒が減少して色素脱失を形成すること、作用は可逆的であることが、花王の研究グループにより確認された⁴⁷⁾。一方、C57BL/6など黒色のマウスにおいても、メラノサイトは主として毛包に局在し、皮膚にはきわめて少ない。そこで皮膚と毛包に恒常的にメラノサイトを有するトランスジェニックマウスが作成され、ロドデノール経皮投与による白色化、メラノサイトの減少と回復が

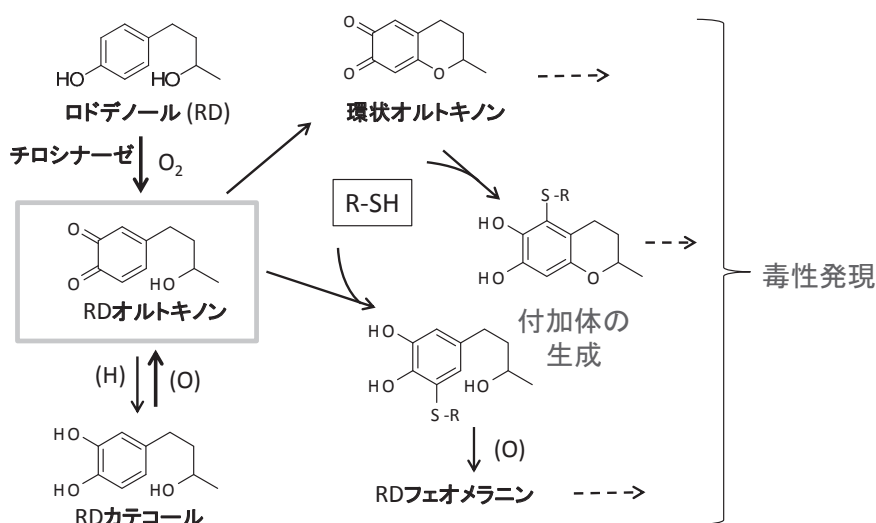


図4 ロドデノールのチロシナーゼによる代謝活性化

ロドデノールはチロシナーゼにより、オルトキノン体に代謝される。オルトキノン体は反応性が高く、環化、H₂O付加するほか、システイン・グルタチオンやタンパクのSH基に付加反応する。システインが付加すると、フェオメラニン様の色素が生成する。これらの代謝物は活性酸素種の生成を介して、毒性を発揮することが推定されている。(引用文献50-52)

学会発表されている。

可逆的な皮膚色素脱失は、ロドデノールと構造が類似する4-TBP⁴⁸⁾やMBEH⁴⁹⁾でも報告されているが、過去の報告は黒色モルモットが使われており、また塗布方法・溶剤など条件が異なることから、ロドデノールと強度の比較は難しい。

2-3 ロドデノールのチロシナーゼによる代謝活性化と細胞毒性発現

ロドデノールはチロシナーゼ阻害によるメラニン生成抑制剤として開発されたが、チロシナーゼにより代謝され、毒性発現に関わる活性代謝物に転換されることが明らかにされている。藤田保健衛生大学の伊藤らは、ロドデノールは4-TBP、MBEH、4-SCAPなど白斑誘導性4-置換フェノール類と同様に、チロシナーゼにより代謝されてオルトキノン体に活性化され、システインやグルタチオンなどのSH化合物に付加反応すること⁵⁰⁾ (図4)、オルトキノンへの代謝活性化はヒトチロシナーゼを用いても効率的に進行することを明らかにした⁵¹⁾。オルトキノン体はまた、タンパクを修飾することが確認され⁵²⁾、チロシナーゼによる代謝活性化によりハプテンを形成する可能性が示された。

生成するオルトキノン体は活性酸素種ROS産生を介して毒性発現に関わる可能性が推定されている⁵⁰⁾。オルトキノン体の非酵素的還元により生じるカテコール体4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ブタノール (図4, RDカテコール) は、容易に自動酸化されてオルトキノン体に戻る。カテコール体をヒトメラノサイトに添加すると、強力にROS産生を促進し、ロドデノールに比較しはるかに強力な細胞毒性を発揮した²⁾。

実際に、ロドデノールのメラノサイトに対する毒性は細胞のチロシナーゼ活性に大きく依存することが、カネボウ・花王の研究グループにより示されている^{2,53)}。ヒトメラノサイトのロドデノール感受性は細胞の由来により大きく異なり、13株のメラノサイトは高感受性 (IC₅₀値: 0.14 ~ 0.54mM) と低感受性 (IC₅₀値: 5.54 ~ 6.8mM) の二群に分かれ、前者はチロシナーゼ活性が高く、後者は低い傾向が認められた⁵³⁾。さらに高感受性細胞のチロシナーゼをsiRNAノックダウン、あるいはフェニルチオウレアで阻害すると、IC₅₀値は低感受性細胞の域まで増加し、毒性発現へのチロシナーゼの関与が明確に示された²⁾。またロドデノールは、チロシナーゼ活性に依存して小胞体ストレス応答を誘導することも報告された²⁾。

このように、ロドデノールはチロシナーゼにより活性代謝物オルトキノン体に転換されることが^{50,51)}、チロシナーゼと毒性発現との大きな関わりが明らかにされたことから^{2,53)}、チロシナーゼによる代謝がメラノサイト選択的傷

害をもたらすことが強く示唆される。このようなメラノサイトの傷害が引き金となり、メラノサイトに対する免疫応答が誘導される可能性が推定される。

ヒトメラノサイトは個人差が大きく⁵³⁾、ロドデノールに高感受性を示す細胞の入手が困難である。いわゆる美白剤の安全性評価には、チロシナーゼによる代謝活性化測定法を確立すること、ならびにロドデノール感受性に関わる因子・白斑発症に強く関連する因子を明らかにし、代替細胞系を確立することが必要と考えられる。

3. まとめ

職業性白斑の原因物質MBEHや4-TBP、抗メラノーマ薬候補4-SCAPなど、メラニン前駆体チロシンに構造が似た化学物質「パラ位に脂肪族/芳香族側鎖を持つフェノール類」は、ヒトや実験動物において皮膚の接触部位に白斑様症状を誘導することが知られる。これらフェノール類はチロシナーゼにより酸化され、細胞タンパクに結合するとともにROSを産生する毒性物質、オルトキノンを生じる。このようなチロシナーゼによる代謝活性化がメラノサイト特異的な傷害を引き起こし、引き続きメラノサイトに対する免疫応答の誘導により、メラノサイトが選択的に減少・消失して白斑を発症すると考えられている。

配合化粧品による白斑が問題化したロドデノールは、美白成分として開発されたチロシナーゼ阻害剤であるが、上記フェノール類と同様に、チロシナーゼにより活性代謝物オルトキノン体に転換され、システインやタンパクのSH基を修飾することが判明した。ロドデノールはチロシナーゼ活性に依存してメラノサイトに毒性を発現することが実証され、毒性代謝物によるメラノサイト傷害が示唆されている。

臨床において、ロドデノール白斑患者の多くは徐々に色素再生が見られたが、一部の患者では増悪や非塗布部への拡大が認められた。病変部や血中に免疫細胞が増加し、メラノサイトを特異的に攻撃する細胞傷害性T細胞が検出される例から、メラノサイトの消失には、直接傷害に加えて、メラノサイトに対する免疫応答が関わることを示唆される。したがって、ロドデノールは、化学構造、皮膚の白斑/脱色素斑の病理、in vitroでの代謝・細胞毒性発現、直接ならびに免疫を介するメラノサイト消失・白斑形成機序の全てにおいて、上記フェノール類と極めて類似すると判断される。

医薬部外品・化粧品成分による健康被害防止のためには、これらの化学物質による白斑発症に重要な因子と評価に有用な指標を明らかにし、評価試験系を確立することが急務と考えられる。

本総説は、平成25-26年度厚生労働科学研究「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究」分担研究「原因究明に関する調査研究 I. ロドデノールおよび類似化学物質による白斑症状に関する文献調査」(分担研究者: 最上知子) の成果に基づき執筆した。

引用文献

- 1) <http://www.kanebo-cosmetics.jp/information/correspondence/index.html>
- 2) Sasaki M, Kondo M, Sato K, Umeda M, Kawabata K, Takahashi Y, Suzuki T, Matsunaga K, Inoue S: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:754-63.
- 3) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 杉浦伸一, 松永佳世子: *日皮会誌* 2014;124:2095-109.
- 4) 塩見真理子, 青山裕美, 岩月啓氏: *皮膚病診療* 2014;36:590-5.
- 5) Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: *J Dermatol Sci.* 2015;77:185-8.
- 6) Cummings MP, Nordlund JJ: *Am J of Contact Dermatitis* 1995;6:122-7.
- 7) James O, Mayes RW, Stevenson CJ: *Lancet* 1977; 2:1217-9.
- 8) Boissy RE, Manga P: *Pigment Cell Res.* 2004;17:208-14.
- 9) Casarett, Doull's: *Toxicology: The Basic Science of Poisons* 8th Edition, pp851-2.
- 10) Ito Y, Jimbow K: *Cancer Res.* 1987;47:3278-84.
- 11) Tandon M, Thomas PD, Shokravi M, Singh S, Samra S, Chang D, Jimbow K: *Biochem Pharmacol.* 1998;55:2023-9.
- 12) Ishii-Osai Y, Yamashita T, Tamura Y, Sato N, Ito A, Honda H, Wakamatsu K, Ito S, Nakayama E, Okura M, Jimbow K: *J Dermatol Sci.* 2012;67:51-60.
- 13) Becker JC, Schrama D: *J Invest Dermatol* 2011;131:1185-7.
- 14) Yang F, Sarangarajan R, Le Poole IC, Medrano EE, Boissy RE: *J Invest Dermatol.* 2000;114:157-64.
- 15) Hariharan V, Klarquist J, Reust MJ, Koschoffer A, McKee MD, Boissy RE, Le Poole IC: *J Invest Dermatol* 2010;130:211-20.
- 16) Prezioso JA, Epperly MW, Wang N, Bloomer WD: *Cancer Lett.* 1992;63:73-9.
- 17) Yamada I, Seki S, Ito S, Suzuki S, Matsubara O, Kasuga T: *Br J Cancer.* 1991;63:187-90.
- 18) Yang F, Boissy RE: *Pigment Cell Res.* 1999;12:237-45.
- 19) van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA, van Capel T, Jong EC, Reits EA, Drijfhout JW, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM: *J Invest Dermatol.* 2011;131:1240-51.
- 20) Thörneby-Andersson K, Sterner O, Hansson C: *Pigment Cell Res* 2000;13:33-8.
- 21) Manini P, Napolitano A, Westerhof W, Riley PA, d'Ischia M: *Chem Res Toxicol.* 2009;22:1398-405.
- 22) Ito S, Nishigaki A, Ishii-Osai Y, Ojika M, Wakamatsu K, Yamashita T, Tamura Y, Ito A, Honda H, Nakayama E, Jimbow K: *Biochem Pharmacol.* 2012;84:646-53.
- 23) Manga P, Sheyn D, Yang F, Sarangarajan R, Boissy RE: *Am J Pathol.* 2006;169:1652-62.
- 24) Ito S, Wakamatsu K: *Photochemistry and Photobiology.* 2008;84:582-92.
- 25) Napolitano A, Panzella L, Monfrecola G, d'Ischia M: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:721-33.
- 26) Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J, Guerrero CR, Lennerz JK, Mihm MC, Wargo JA, Robinson KC, Devi SP, Vanover JC, D'Orazio JA, McMahon M, Bosenberg MW, Haigis KM, Haber DA, Wang Y, Fisher DE: *Nature.* 2012;491:449-53.
- 27) Dell'anna ML, Picardo M: *Pigment Cell Res* 2006;19:406-11.
- 28) Yamada K, Jimbow K, Engelhardt R, Ito S: *Biochem Pharmacol.* 1989;38:2217-21.
- 29) Passeron T, Ortonne JP: *J Invest Dermatol* 2012;132:2502-4.
- 30) Toosi S, Orlow SJ, Manga P: *J Invest Dermatol* 2012;132:2601-9.
- 31) Hasegawa K, Ito S, Inoue S, Wakamatsu K, Ozeki H, Ishiguro I: *Biochem Pharmacol.* 1997;53:1435-44.
- 32) Kroll TM, Bommasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestrlil R, Caroline Le Poole I: *J Invest Dermatol* 2005;124:798-806.
- 33) Manga P, Orlow SJ: *J Invest Dermatol.* 2012;132:1752-5.
- 34) Le Poole IC, Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK: *J Investig*

- Dermatol Symp Proc.* 2004;9:68-724.
- 35) van den Boorn JG, Melief CJ, Luiten RM: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24:673-9.
- 36) van den Boorn JG, Konijnenberg D, Tjin EP, Picavet DI, Meeuwenoord NJ, Filippov DV, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Luiten RM: *PLoS One.* 2010;5:e10626.
- 37) Hariharan V, Toole T, Klarquist J, Mosenson J, Longley BJ, Le Poole IC: *Melanoma Res* 2011;21:115-26.
- 38) Zimerson E, Bruze M, Goossens A: *J Occup Environ Med* 1999;41:23-8.
- 39) Lerner AB, Fitzpatrick TB: *JAMA* 1953;152:577-82.
- 40) Nordlund JJ, Forget B, Kirkwood J, Lerner AB: *Arch Dermatol.* 1985;121:1141-4.
- 41) 日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品安全性に関する特別委員会 鈴木加余子, 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 大磯直毅, 深井和吉, 船坂陽子, 山下利春, 松永佳世子: *日皮会誌* 2014;124:3125-42.
- 42) 厚生労働科学研究補助金「ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の原因究明・再発防止に係る研究」平成26年度総括研究報告書(研究代表者:川西徹)・分担研究報告書(分担研究者:石川治)
- 43) https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=5
- 44) Nishioka M, Tanemura A, Yang L, Tanaka A, Arase N, Katayama I: *J Dermatol Sci.* 2015;77:188-90.
- 45) Fujiyama T, Ikeya S, Ito T, Tatsuno K, Aoshima M, Kasuya A, Sakabe JI, Suzuki T, Tokura Y.J: *Dermatol Sci.* 2015;77:190-2.
- 46) Tokura Y, Fujiyama T, Ikeya S, Tatsuno K, Aoshima M, Kasuya A, Ito T: *J Dermatol Sci.* 2015;77:146-9.
- 47) Kuroda Y, Takahashi Y, Sakaguchi H, Matsunaga K, Suzuki T: *J Toxicol Sci.* 2014;39:615-23.
- 48) Gellin GA, Possick PA, Perone VB: *J Invest Dermatol* 1970;55:190-7.
- 49) Peck SM, Sobotka H: *J Invest Dermatol* 1941; 4:325-9.
- 50) Ito S, Ojika M, Yamashita T, Wakamatsu K: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:744-53.
- 51) Ito S, Gerwat W, Kolbe L, Yamashita T, Ojika M, Wakamatsu K: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:1149-53.
- 52) Ito S, Okura M, Nakanishi Y, Ojika M, Wakamatsu K, Yamashita T: *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:295-306.
- 53) Kasamatsu S, Hachiya A, Nakamura S, Yasuda Y, Fujimori T, Takano K, Moriwaki S, Hase T, Suzuki T, Matsunaga K: *J Dermatol Sci.* 2014;76:16-24.
- 54) Fukuda Y, Nagano M, Futatsuka M: *J Occup Health* 1998;40:118-22.
- 55) Bleehen SS, Pathak MA, Hori Y, Fitzpatrick TB: *J Invest Dermatol* 1968;50:103-17.
- 56) Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G: *Pigment Cell Res.* 2006;19:550-71.