

角化細胞の分化関連蛋白の細胞内相互作用の解析

(研究課題番号：14570794)

平成14年度～平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
—研究成果報告書—

平成18年2月

研究代表者 山本明美
(旭川医科大学医学部講師)

角化細胞の分化関連蛋白の細胞内相互作用の解析

(研究課題番号：14570794)

平成14年度～平成17年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）
研究成果報告書

平成18年2月

研究代表者 山本明美
(旭川医科大学医学部講師)

はしがき

本研究において我々は表皮角化細胞が発現する各種の分化関連蛋白の相互作用を解析し、いくつかの新知見が得られた。まず、分化関連蛋白の脱イミノ化に関する研究では、ケラチンとフィラグリンの脱イミノ化のタイミングおよび脱イミノ化をつかさどる酵素の発現部位とその作用による角化細胞の形態変化を明らかにすることができた。次に、辺縁帯形成に関する研究では、エラフィンとインボルクリンの架橋部位とタイミングを明らかにすることができた。さらに、別の辺縁帯成分、ペリプラキンの役割を、ノックアウトマウスを作成することにより明らかにした。また、ケラチン変異の細胞生物学的効果に関する研究では、K1 のテールドメインの変異をもつものと野生型との相互作用をあきらかにした。最後に、層板顆粒に関する研究では、各種の新規層板顆粒分子を同定し、また異なる層板顆粒分子の共存様式、放出のタイミングなどもあきらかにした。その過程で、Netherton 症候群は層板顆粒分子の異常によるデスモゾーム早期破壊が病態の本質であることも明らかにした。さらに、細胞内輸送小胞の癒合に関与するSNARE 蛋白のひとつ、SNAP29 の変異による新規の遺伝性疾患を同定し、SNAP29 が層板顆粒分子の輸送に決定的な役割をもつために、この疾患で角化異常が起きることを発表した。

研究組織

研究代表者山本明美（旭川医科大学医学部講師）

研究経費

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	1400	0	1400
平成15年度	700	0	700
平成16年度	700	0	700
平成17年度	700	0	700
総計	3500	0	3500

研究成果表

- 1. 分化関連蛋白の脱イミノ化に関する研究。**角層におけるケラチン K1 の脱イミノ化のタイミングを検討したところ、角層の下層ではフィラグリンによるケラチンのコンパクト化がおきていて、脱イミノ化がおきておらず、上層でフィラグリンが分解し、脱イミノ化がおきることが分かった (J Invest Dermatol, 118:282, 2002)。さらに、ケラチンの遺伝子変異のために角層のケラチンのフィラグリンによるコンパクト化がそこなわれている水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症においては、K1 の脱イミノ化が低下していた。以上から、角層のケラチンはまずフィラグリンによる凝集という修飾を経た後に脱イミノ化されるという段階的な翻訳後修飾を受けることが示唆された。
さらに、脱イミノ化をつかさどる酵素、ペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) ファミリーに属する分子、PAD1, 2, 3 の発現と基質特異性を調べた (Cell Mol Life Sci, 62:1984, 2005)。その結果、それぞれフィラグリンを異なる効率で脱イミノ化することが分かった。また、PAD1 と PAD3 は角層下層でフィラグリンと共存することがわかった。PAD1 は角層上層でも発現しており、K1 の脱イミノ化に関与していると考えられた。
- 2. 辺縁帯形成に関する研究。**辺縁帯の成分として同定されているエラフィン は正常皮膚では発現しないが、尋常性乾癬では豊富に発現する分子で、層板顆粒に含まれることが知られている。我々はエラフィンがどのように辺縁帯に架橋されるのかを免疫電顕法を用いて調べた (J Invest Dermatol, 119:50, 2002)。その結果、尋常性乾癬では辺縁帯形成が層板顆粒の放出前に開始されることにより、細胞内で破壊された顆粒から elafin 分子が放出されて、インボルグリンと同じ側、すなわち、辺縁帯の細胞質側から架橋されることが示された。
さらに辺縁帯の別の成分である、ペリプラキンの役割を調べるために、ノックアウトマウスを作成してその表現型を調べた (Mol Cell Biol, 24:6410, 2004)。その結果、マウスは外見的に正常で、バリア機能、辺縁帯の形態に異常はなく、ペリプラキン分子の機能は他の分子によって代償されることが示唆された。
- 3. ケラチン変異の細胞生物学的効果に関する研究。**Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬はまれな遺伝性角化異常症であるが、我々はかつて本症の1家系がケラチン K1 のテールドメインの heterozygous なフレームシフト変異によって生じることを報告した (J Invest Dermatol, 116:511, 2001)。その後、他の研究グループによってこの変異をもつケラチンが核内移行するという報告がなされた。我々の観察では核内にケラチン線維は全く認めておらず、変異ケラチンは細胞質内にとどまって、野生型ケラチンと重合し、異常なケラチンネットワークを形成することこそが本症の病態であると考えたので、これを証明するために、変異 K1 特異的な抗体を作成し、野生型 K1 と細胞質内で共存していることを明らかにした (J Invest Dermatol, 120:498, 2003)。
- 4. 層板顆粒に関する研究。**皮角化細胞が分化の過程で産生する蛋白のうち主に層板顆粒によって輸送され、分泌されるものについて検討した (J Invest Dermatol, 122:1137, 2004)。その結果、カリクレインに属するセリンプロテアーゼ 2 種、デスマゾーム成分となるコルネオデスマシン、ライソゾーム酵素として知られるカテプシン D はいずれも角層細胞間脂質を提供するセラミドの前駆体とともに層板顆粒によって輸送されることが明らかになった。しかし、個々の分子は独立した顆粒として互いに混じることなく、また、時期を違えて運送、分泌されていた。これにより細胞内でデスマゾーム成分の分解などがおきないように仕組まれているものと考えられた。
表皮のセリンプロテアーゼインヒビターである LEKTI が層板顆粒によって運搬、分泌されることを明らかにした (J Invest Dermatol, 124:360, 2005)。その際、LEKTI の基質であるカリクレインは LEKTI よりも産生と輸送、分泌が遅れてなされており、カリクレインによるデスマゾームの分解が角層下部では始まらないように調整する機構として働いていると考えられた。また、LEKTI の欠損による遺伝性疾患である Netherton 症候群ではデスマゾームの異常解離がおきていることも明らかにした。
Netherton 症候群のモデル動物として LEKTI ノックアウトマウスを作成し、ここでもデスマゾームの異常な解離がおきており、これはデスマゾーム構成要素であるデスマグレイン1の分解亢進によるものであることを明らかにした (Nature Genetics 37:56, 2005)。
重篤な神経症状、魚鱗癬と掌蹠角化症が認められる、北イスラエルの1家系が、細胞内輸送小胞の癒合に関与する SNARE 蛋白のひとつ、SNAP29 の遺伝子変異による新規の劣性遺伝性疾患であることを発見した (Am J Hum Genet 77:242, 2005)。この疾患を CEDNIK 症候群 (Cerebral Dysgenesis, Neuropathy, Ichthyosis, Keratoderma) と命名した。患者皮膚の表皮有棘層、顆粒層では細胞質内に正常な層板顆粒の他に、多数の小胞が観察された。これらの小胞は著明に肥厚した角層の下層の細胞質内にも認められた。層板顆粒分子である Glucosylceramide, KLK5 および KLK7 が角層内の異常小胞にみとめられたことから、本症では同顆粒の輸送がそこなわれていることがわかった。以上の結果から、SNARE 蛋白が表皮層板顆粒分子の輸送に重要な働きをしていることがはじめて示された。
新規の層板顆粒分子として上述の LEKTI 以外に2つのメンバーを発見した。すなわち、 α 2 マクログロブリンプロテアーゼインヒビターファミリーに属する A2ML (α -2 macroglobulin-like) と、Dermokin である (J Biol Chem, 2005, J Invest Dermatol, 126:503, 2006)。

学会誌等

1. Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallinaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M. The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):503-6.
2. Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A, Katoh N, Takahashi H, Iizuka H. Richner-Hanhart syndrome: Report of a case with a novel mutation of tyrosine aminotransferase. *J Dermatol Sci.* 2006;41(1):82-4.
3. Takahashi H, Nakajima S, Sakata I, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. ATX-S10(Na)-photodynamic therapy is less carcinogenic for mouse skin compared with ultraviolet B irradiation. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1182-6.
4. Galliano MF, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Guerrin M. A novel protease inhibitor of the alpha 2 macroglobulin family expressed in the human epidermis. *J Biol Chem.* 2005 Nov 18; [Epub ahead of print]
5. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Roxithromycin suppresses involucrin expression by modulation of activator protein-1 and nuclear factor-kappaB activities of keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2005;39(3):175-82. Epub 2005 Apr 22.
6. Mechin MC, Enji M, Nachat R, Chavanas S, Charveron M, Ishida-Yamamoto A, Serre G, Takahara H, Simon M. The peptidylarginine deiminases expressed in human epidermis differ in their substrate specificities and subcellular locations. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(17):1984-95.
7. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, Topaz O, Chefet I, Keren H, O'Brien TJ, Bercovich D, Shalev S, Geiger D, Bergman R, Horowitz M, Mandel H. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):242-51.
8. Ishida-Yamamoto A, Kanno K, Sato E, Takahashi H, Iizuka H. Discoid lupus erythematosus exacerbated by radiation therapy. *J Dermatol.* 2005;32(3):225-6.
9. Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Kimura H, Tohyama M, Hashimoto K, Iizuka H. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 2005;32(4):278-81.
10. Takahashi H, Nakajima S, Sakata I, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Photodynamic therapy using a novel photosensitizer, ATX-S10(Na): comparative effect with 5-aminolevulinic acid on squamous cell carcinoma cell line, SCC 15, ultraviolet B-induced skin tumor, and phorbol ester-induced hyperproliferative skin. *Arch Dermatol Res.* 2005;296(10):496-502.
11. Ishida-Yamamoto A, Deraison C, Bonnart C, Bitoun E, Robinson R, O'Brien TJ, Wakamatsu K, Ohtsubo S, Takahashi H, Hashimoto Y, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Iizuka H, Richard G, Hovnanian A. LEKTI is localized in lamellar granules, separated from KLK5 and KLK7, and is secreted in the extracellular spaces of the superficial stratum granulosum. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):360-6.
12. Takahashi Y, Rouan F, Uitto J, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Owaribe K, Tanigawa M, Ishii N, Yasumoto S, Hashimoto T. Plectin deficient epidermolysis bullosa simplex with 27-year-history of muscular dystrophy. *J Dermatol Sci.* 2005;37(2):87-93.
13. Descargues P, Deraison C, Bonnart C, Kreft M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, Elias P, Barrandon Y, Zambruno G, Sonnenberg A, Hovnanian A. Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet.* 2005;37(1):56-65.
14. Senshu T, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Prediction of a coding sequence for a novel type II keratin from N-terminal sequences of mouse epidermal proteins site-specifically deiminated in embryonic development. *J Dermatol Sci.* 2005;37(1):41-8.
15. Ishida-Yamamoto A. Immunoelectron microscopic analysis of cornified cell envelopes and antigen retrieval. *Methods Mol Biol.* 2005;289:223-6.
16. Richard G, Brown N, Ishida-Yamamoto A, Krol A. Expanding the phenotypic spectrum of Cx26 disorders: Bart-Pumphrey syndrome is caused by a novel missense mutation in GJB2. *J Invest Dermatol.* 2004;123(5):856-63.
17. Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, sedation, and psychomotor performance. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(5):526-32.

18. Takahashi H, Honma M, Miyauchi Y, Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Cyclic AMP differentially regulates cell proliferation of normal human keratinocytes through ERK activation depending on the expression pattern of B-Raf. *Arch Dermatol Res*. 2004;296(2):74-82.
19. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Psoriatic architecture constructed by epidermal remodeling. *J Dermatol Sci*. 2004;35(2):93-9.
20. Nakamura S, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Yokoo H, Ichikawa H, Fujisawa M, Iizuka H. Hypocalcemia: a sign of severity of necrotizing fasciitis. *Dermatology*. 2004;209(1):64-5.
21. Aho S, Li K, Ryoo Y, McGee C, Ishida-Yamamoto A, Uitto J, Klement JF. Periplakin gene targeting reveals a constituent of the cornified cell envelope dispensable for normal mouse development. *Mol Cell Biol*. 2004;24(14):6410-8.
22. Sato K, Yamasaki K, Daiho T, Miyauchi Y, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Nakamura S, Iizuka H, Suzuki H. Distinct types of abnormality in kinetic properties of three Darier disease-causing sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants that exhibit normal expression and high Ca²⁺ transport activity. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35595-603.
23. Iizuka H, Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol*. 2004;31(4):271-6.
24. Ishii N, Yoshida M, Hisamatsu Y, Ishida-Yamamoto A, Nakane H, Iizuka H, Tanaka T, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita sera react with distinct epitopes on the NC1 and NC2 domains of type VII collagen: study using immunoblotting of domain-specific recombinant proteins and postembedding immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):843-51.
25. Ishida-Yamamoto A, Simon M, Kishibe M, Miyauchi Y, Takahashi H, Yoshida S, O'Brien TJ, Serre G, Iizuka H. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol*. 2004;122(5):1137-44.
26. Takahashi H, Suzuki Y, Miyauchi Y, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Roxithromycin decreases ultraviolet B irradiation-induced reactive oxygen intermediates production and apoptosis of keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2004;34(1):25-33.
27. Ishii N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T. Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Jan;29(1):62-6.
28. Ogawa F, Udono M, Murota H, Shimizu K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Katayama I. Olmsted syndrome with squamous cell carcinoma of extremities and adenocarcinoma of the lung: failure to detect loricrin gene mutation. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):524-8.
29. Ishii N, Nakane H, Ishida-Yamamoto A. Application and limitations of three-dimensional reconstruction of the epidermal-dermal junction using electron microscopy. *J Dermatol Sci*. 2003;32(3):231-5.
30. Takahashi H, Itoh Y, Miyauchi Y, Nakajima S, Sakata I, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Activation of two caspase cascades, caspase 8/3/6 and caspase 9/3/6, during photodynamic therapy using a novel photosensitizer, ATX-S10(Na), in normal human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(6):242-8.
31. Kishibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Koike K, Iizuka H. Pemphigus foliaceus localized to the nose. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Sep;28(5):560-2.
32. Takahashi H, Ibe M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases human cystatin A expression by inhibiting the Raf-1/MEK1/ERK signaling pathway of keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(2):80-7.
33. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2003;295 Suppl 1:S55-9.
34. Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci*. 2003;31(1):21-8.
35. Ishida-Yamamoto A. Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin. *J Dermatol Sci*. 2003 Feb;31(1):3-8. Review.
36. Ishida-Yamamoto A, Richard G, Takahashi H, Iizuka H. *In vivo* studies of mutant keratin 1 in ichthyosis hystrix Curth-Macklin. *J Invest Dermatol*. 2003;120(3):498-500.
37. Kobayashi H, Takahashi M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Sato K, Tateno M, Iizuka H. CD4⁺ T-cells from peripheral blood of a patient with psoriasis recognize keratin 14 peptide but not 'homologous' streptococcal M-protein epitope. *J Dermatol Sci*. 2002;30(3):240-7.
38. Takahashi H, Ibe M, Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. Extracellular regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase are activated in psoriatic involved epidermis. *J Dermatol Sci*. 2002;30(2):94-9.

39. Nakane H, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Elafin, a secretory protein, is cross-linked into the cornified cell envelopes from the inside of psoriatic keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2002;119(1):50-5.
40. Ishida-Yamamoto A, Sato K, Wada T, Takahashi H, Toyota N, Shibaki T, Yamazaki K, Tokusashi Y, Miyokawa N, Iizuka H. Fibroepithelioma-like changes occurring in perianal Paget's disease with rectal mucinous carcinoma: case report and review of 49 cases of extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol.* 2002;29(3):185-9.
41. Sakai H, Satoh K, Manabe A, Nakane H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Eccrine squamous syringometaplasia and syringomatous hyperplasia in association with linear scleroderma. *Dermatology.* 2002;204(2):136-8.
42. Takahashi H, Manabe A, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci.* 2002;28(3):187-97.
43. Kinouchi M, Takahashi H, Itoh Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Ultraviolet B irradiation increases keratin 5 and keratin 14 expression through epidermal growth factor receptor of SV40-transformed human keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 2002;293(12):634-41.
44. Ishida-Yamamoto A, Senshu T, Eady RA, Takahashi H, Shimizu H, Akiyama M, Iizuka H. Sequential reorganization of cornified cell keratin filaments involving filaggrin-mediated compaction and keratin 1 deimination. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):282-7.
45. Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Lessons from disorders of epidermal differentiation-associated keratins. *Histol Histopathol.* 2002;17(1):331-8.
46. 山本明美、掌蹠角化症と関連疾患、日本皮膚科学会雑誌、in press, 2006
47. 山本明美、菅野恭子、佐藤恵美、飯塚一、旭川医科大学皮膚科における皮膚病理診断の歴史と現状。北海道の地域医療における貢献、臨床皮膚科、59:925-929, 2005
48. 山本明美、角化過程の理解と角化異常症、最近の到達点、日本皮膚科学会雑誌、114:2048-2051, 2004
49. 山本明美、辺縁帯、ケラチンと層板顆粒に関する最近の知見、細胞、36:488-492, 2004
50. 山本明美、角化のメカニズムとその異常症、フレグランスジャーナル、9:31-37, 2004
51. 山本明美、角化症の分子異常、現代医療、34, 90-96, 2002

口頭発表

1. ISHIDA-YAMAMOTO Akemi, HASHIMOTO Yoshio, HOVNANIAN Alain, RICHARD Gabriele, IIZUKA Hajime, Mutations in SPINK5 and desmosomal abnormalities in a patient with Netherton syndrome who was considered to have congenital ichthyosiform erythroderma for 17 years, The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Dermatology, 2005.11.4-5, Kumamoto
2. 山本明美、角化に関する新知見。層板顆粒を中心として、第56回日本皮膚科学会中部支部学術大会(ミニレクチャー)、2005.9.24,大阪府
3. 山本明美、臨床診断をくつがえした分子皮膚病理。角化症における実際例、分子皮膚病理講習会 Update 2005 in Sapporo, 2005.9.18,札幌市
4. 山本明美、旭川医大皮膚科における病理診断の歴史と現状。最近の興味深い症例を含めて、第15回オホーツク皮膚科医勉強会(特別講演)、2005.5.24,北見市
5. 山本明美、はじめの診断を訂正した症例に学ぶ角化症、第6回東海皮膚科EBM構築研究会(特別講演)、2005.5.19,名古屋市
6. 山本明美、高橋英俊、橋本喜夫、飯塚一、John McGrath, Gabriele Richard, Alain Hovnanian, LEKTIは基質となるKLK5およびKLK7とは独立して層板顆粒に含まれ、顆粒層上層において分泌される、第30回日本研究皮膚科学会学術大会、2005,4,20-22,横浜市
7. 岸部麻里、坂東良雄、山本明美、高橋英俊、吉田成孝、飯塚一、KLK8/Neurospisin ノックアウトマウスの表皮は増殖刺激への反応性が低下している、第30回日本研究皮膚科学会学術大会、2005,4,20-22,横浜市
8. 山本明美、マクロからミクロまで。角化と角化症を解説する、第56回日本皮膚科学会西部支部学術大会(教育講演)、第56回日本皮膚科学会西部支部学術大会(教育講演)、2004.11.7,久留米市
9. 山本明美、Alain Hovnanian, Netherton 症候群原因タンパクLEKTIは層板顆粒によって運ばれる、第31回日本電顕皮膚生物学会学術大会、2004.10.8,鹿児島県牧園町
10. 山本明美、菅野恭子、佐藤恵美、飯塚一、旭川医大皮膚科における病理組織診断の歴史と意義、第68回日本皮膚科学会東部支部学術大会、2004.10.2,新潟市
11. 山本明美、橋本喜夫、飯塚一、Gabriele Richard, Alain Hovnanian, Netherton 症候群の1例、第20回角化症研究会、2004,7,30,東京都
12. 佐藤克彦、宮内勇貴、高橋英俊、山本明美、山崎和生、大保貴嗣、鈴木裕、飯塚一、当科で報告したDarier病の遺伝子変異を導入したCa²⁺ポンプ蛋白質の発現量及び機能解析、第29回日本研究皮膚科学会学術大会、2004.4.16,京都市

13. 宮内勇貴、高橋英俊、山本明美、山崎和生、大保貴嗣、佐藤克彦、中村哲史、鈴木 裕、飯塚 一、ダリエ病患者に見出された51種の点突然変異 sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERC A)蛋白質の発現ならびに機能の総合的解析、第29回日本研究皮膚科学会学術大会、2004.4.16. 京都市
14. 山本明美、角化過程の理解と角化異常症、最近の到達点、第103回日本皮膚科学会学術大会(Physician Scientistsに聞く)、2004.4.16, 京都市
15. 山本明美、高橋英俊、飯塚 一、表皮層板顆粒は TGN に由来する管状構造をとり、段階的に合成された分泌タンパクを凝集塊として輸送する、第29回日本研究皮膚科学会学術大会、2004.4.14. 京都市
16. 山本明美、角化の常識の検証、第67回日本皮膚科学会東京支部学術大会(教育講演)、2004.2.15, 東京都
17. 山本明美、飯塚 一、層板顆粒の cryoultramicrotomy 法による研究、第17回表皮細胞研究会、2003.10.18、角館町
18. 山本明美、病理組織標本にみられる表皮文化の異常とその背景、平成15年度頭部支部企画前実績講習会、2003.9.26, 旭川市
19. 山本明美、電顕をつかって角化と角化症の謎をとく、第30回日本電顕皮膚生物学会(第30回記念企画)、2003, 9, 12, 金沢市
20. 山本明美、表皮層板顆粒形成機構の形態的解析、第18回角化症研究会、2003, 8, 9, 東京都
21. Y Miyauchi, K Yamasaki, K Sato, T Daiho, H Takahashi, A Ishida-Yamamoto, S Nakamura, H Suzuki, H Iizuka, Comprehensive and systemic analysis of function and expression of all the 51 missense mutants of sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b found in Darier's disease patients, International Investigative Dermatology 2003, 2003.4.30-5.4, Miami Beach, Florida USA
22. N Ishii, T Hashimoto, A Ishida-Yamamoto, The localization of autoantigens in SPD-type and IEN-type of IgA pemphigus. Post embedding immunoelectron microscopic study, International Investigative Dermatology 2003, 2003.4.30-5.4, Miami Beach, Florida USA
23. K Sato, Y Miyauchi, K Yamasaki, T Daiho, S Nakamura, A Ishida-Yamamoto, H Takahashi, H Suzuki and H Iizuka, Small changes in either or both Ca²⁺ affinity and Ca²⁺ transport rate in sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b will result in Darier's disease, International Investigative Dermatology 2003, 2003.4.30-5.4, Miami Beach, Florida USA
24. A Ishida-Yamamoto, S Yoshida, TJ O'Brien, G Serre, M Simon, H Iizuka, Lamellar granule proteins are sequentially synthesized and transported through the trans-Golgi network in keratinocytes, International Investigative Dermatology 2003, 2003.4.30-5.4, Miami Beach, Florida USA
25. 山本明美、ロリクリン異常症、日本皮膚科学会第289回長崎地方会(特別講演)、2003.4.13, 長崎市
26. 山本明美、角化症の診断、角化機構の解明における電顕の有用性、第34回日本臨床電子顕微鏡学会(ワークショップ)、2002.9.27、札幌市
27. 山本明美、G Richard, 飯塚一、Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬における変異 K1 の発現様式の検討、第17回角化症研究会、2002.8.24, 東京都
28. 山本明美、手掌足底の角質肥厚をみたときの対応、第104回秋田県皮膚科談話会(特別講演)、2002 年7月13日、秋田市
29. Akemi Ishida-Yamamoto, Keratoderma (Course), 20th World Congress of Dermatology, 2002.7.1-5, Paris, France
30. N Ishii, M Nei, S Nagata, T Tanaka, H Nakane, H Iizuka, A Ishida-Yamamoto, T Hashimoto, Epitope analysis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA) autoantibodies using immunoblotting and immunoelectron microscopy, 4th Joint Meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructural Research and the Japanese Society for Ultrastructural Cutaneous Biology, 2002.6.28-29, Limoges, France
31. H. Nakane, A. Ishida-Yamamoto, H. Takahashi, H. Iizuka, Elafin is a secretory protein, but cross-linked into the cornified cell envelopes from inside of the keratinocytes, 4th Joint Meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructural Research and the Japanese Society for Ultrastructural Cutaneous Biology, 2002.6.28-29, Limoges, France
32. A Ishida-Yamamoto, G Richard, H Iizuka, Expression of mutant keratin 1 in ichthyosis hystrix type Curth-Macklin, 4th Joint Meeting of the Society for Cutaneous Ultrastructural Research and the Japanese Society for Ultrastructural Cutaneous Biology, 2002.6.28-29, Limoges, France
33. 山本明美、形態から見た角化細胞の終末分化とその異常、第4回岐阜臨床皮膚科懇話会(特別講演)、2002年1月24日、岐阜市

出版物

1. 山本明美、毛孔性苔癬、顔面毛包性紅斑黒皮症、皮膚疾患最新の治療、南江堂、東京、in press, 2006
2. 山本明美、魚鱗癬、皮膚疾患最新の治療、南江堂、東京、p125-126、2004

3. 山本明美, Mendes da Costa's syndrome, 最新皮膚科学体系 特別巻第2巻皮膚科症候群, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p222-223, 2004
4. 山本明美, Pachyonychia congenita, 最新皮膚科学体系 特別巻第2巻皮膚科症候群, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p257, 2004
5. 堀仁子, 山本明美, Richner-Hanhart syndrome, 最新皮膚科学体系 特別巻第2巻皮膚科症候群, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p298-299, 2004
6. 山本明美, Vohwinkel's syndrome, 最新皮膚科学体系 特別巻第2巻皮膚科症候群, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p368, 2004
7. 山本明美, 蕁疹, ウイルス性発疹, 最新皮膚科学体系 特別巻第3巻炎症性疾患の病理診断, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p205-206, 2004
8. 山本明美, 皮膚筋炎, 最新皮膚科学体系 特別巻第3巻炎症性疾患の病理診断, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p202-204, 2004
9. 山本明美, 慢性円板状エリテマトーデス, 最新皮膚科学体系 特別巻第3巻炎症性疾患の病理診断, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p200-201, 2004
10. 山本明美, 多形紅斑, 最新皮膚科学体系 特別巻第3巻炎症性疾患の病理診断, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p197-199, 2004
11. 山本明美, 角化異常症, 最新皮膚科学体系 第1巻皮膚科診断学, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p262-266, 2004
12. 山本明美, 病理組織標本にみられる表皮分化の異常とその背景, 東部支部企画前実績研修講習会, 日本皮膚科学会研修企画委員会, 2003
13. 山本明美, 光沢苔癬, 皮膚科。専門医にきく最新の臨床, 玉置邦彦, 他編, 中外医学社、東京、p30, 2003
14. 山本明美, 類乾癬, 皮膚科。専門医にきく最新の臨床, 玉置邦彦, 他編, 中外医学社、東京、p28-29, 2003
15. 山本明美, 苔癬様組織反応, 皮膚科。専門医にきく最新の臨床, 玉置邦彦, 他編, 中外医学社、東京、p26-27, 2003
16. 山本明美, 扁平苔癬, 皮膚科。専門医にきく最新の臨床, 玉置邦彦, 他編, 中外医学社、東京、p24-25, 2003
17. 山本明美, 角化症, ダイナミックメディスン7, 下条文武, 斉藤康監修, 西村書店、新潟、p48-52, 2003
18. 山本明美, 魚鱗癬, 今日の小児治療指針 第13班, 大関武彦, 他編, 医学書院、東京、p572, 2003
19. 山本明美, Skin fragility syndrome, 最新皮膚科学体系 第6巻水疱症膿疱症, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p215-220, 2002
20. 山本明美, 角層が厚くなっている。角化異常症を疑ったときの対応の仕方, 皮膚疾患のとらえかた, 清水宏編, 文光堂、東京、p41-55, 2002
21. 山本明美, 手掌足底の角化をみたら, 皮膚病診療プラクティス13発疹から病気が見える, 小野友道, 他編, 文光堂、東京、p192-196, 2002
22. 山本明美, 角化異常症の遺伝相談, 今日の皮膚疾患治療指針, 第3版, 齊田俊明, 他編, 医学書院、東京、p699-701, 2002
23. 山本明美, 進行性紅斑角皮症, 今日の皮膚疾患治療指針, 第3版, 齊田俊明, 他編, 医学書院、東京、p295-296, 2002
24. 山本明美, 遺伝性掌蹠角化症, 今日の皮膚疾患治療指針, 第3版, 齊田俊明, 他編, 医学書院、東京、p283-384, 2002
25. 山本明美, 遺伝性掌蹠角化症, 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, 文光堂、東京、p446-448, 2002
26. 山本明美, 先天性魚鱗癬様紅皮症, 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, 文光堂、東京、p445-446, 2002
27. 山本明美, 掌蹠の角化を生じる疾患, 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, 文光堂、東京、p16, 2002
28. 山本明美, 紅斑角皮症, 最新皮膚科学体系 第7巻角化異常性疾患, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p176-184, 2002
29. 山本明美, 周辺帯, 最新皮膚科学体系 第7巻角化異常性疾患, 玉置邦彦編, 中山書店、東京、p21-33, 2002
30. 山本明美, 遺伝性角化症の臨床と治療, 前実績研修講習会必須 A コース, 日本皮膚科学会研修委員会, 2002