

皮膚免疫学から発汗生理学へ

横関 博雄

東京医科歯科大学名誉教授

はじめに

私は1955年香川県丸亀市で生まれました。地元の丸亀高校を卒業後、1980年に徳島大学医学部を卒業しました。丸亀に関しては東京医科歯科大学の歯学部教授で16年にわたり学長として戦後新設の東京医科歯科大学の発展に素晴らしい業績をあげ、現在も首席の卒業生に与えられる長尾賞を創設した長尾優先生が丸亀の本島という小さな島のご出身で、丸亀高校出身のため私の大先輩にあたり東京医科歯科大学との御縁がございます。丸亀市は京極氏を藩主とした美しい城がある城下町で、丸亀城を挟み丸亀高校と順天堂大学理事長の小川秀興先生、長崎大学教授の室田浩之先生が卒業なさった大手前高校があります。

大学卒業後は当初は老年内科に進むことを考えていましたが、父が丸亀市で皮膚・泌尿器科医院を開業していましたので父の助言もあり皮膚科に進むことにしました。この当時、免疫学が急激に進歩しており、大阪大学第3内科山村雄一教授(当時)が最先端の免疫学を牽引していました。また、皮膚免疫学は徳島大学の山村先生のお弟子さんである第3内科螺良英郎教授(当時)から、阪大の西岡清先生(現・東京医科歯科大学名誉教授)が皮膚免疫学で最先端の研究をしているとうかがい阪大皮膚科に入局を希望しました。同じ阪大の工学部で応用物理学を研究していた兄の俊介(現・九州工業大学名誉教授)より紹介してもらい、1980年に阪大皮膚科へ入局しました。

皮膚免疫学はウィーン大学Wolf教授、Stingl教授が1977年にランゲルハンス細胞が色素系細胞でなくIa抗原を発現する免疫機能をもった間葉系細胞であることを明らかにし、アメリカ国立衛生研究所(NIH)のKatz教授らが接触皮膚炎のモデルマウスを用いてラ

ンゲルハンス細胞の機能を解析するなど成熟期を迎えていました。入局後2年目で、西岡先生が研究チームを務める第2研究室に大学院生として入りました。当時の同研究室は西岡先生、橋本公二先生(現・愛媛大学名誉教授)が教官としておられ、入局した年に新海滋先生(現・千葉大学名誉教授)、高安進先生(現・大分医科大学名誉教授)は大分医大に出向していらっしゃいませんでしたが、大学院生として片山一郎先生(現・阪大名誉教授)、晒千津子先生(前・阪大皮膚科同窓会長)、同期の金田眞理先生(現・大阪大学寄付講座教授)などが研究に専念しており、朝から晩まで研究室は活気に満ちていました。

I. 皮膚免疫学の研究

私が入局したころは皮膚免疫学が成熟する時代でランゲルハンス細胞などの樹状細胞の機能が明らかにされつつある時代でした。大学院に入る前にランゲルハンス細胞の表面抗原の機能解析について、リポゾームを用いて*in vivo*で解析することを西岡先生(当時、講師)に指導されました。私の1年先輩である船井龍彦先生が、リポゾームに表皮抽出液を加え再構築することによって、感作したリンパ節細胞を*in vitro*で刺激することにより増殖することを明らかにしていました¹⁾。当時はIa抗原にハプテンが結合することによりランゲルハンス細胞からT細胞にシグナルが入り抗原特異的増殖がおこるのではと考えられていましたが、抗体を用いた抑制試験だけで抗原レベルでの機能解析はできませんでした。ハプテン化した表皮のIa抗原をリポゾームに再構築することによりIa抗原の機能を解析するためハプテン化後のIa抗原リポゾームで感作Tリンパ球を刺激すると、*in vitro*で抗原特異的な

反応が認められ、Ia抗原が重要な役割を果たすことが明らかにされていきました¹⁾。

私に与えられたテーマである*in vivo*で、表皮抽出液にて再構築したりポゾームをマウスに投与すると接触過敏症が誘導できるかと実験を始めました。当時、NIHのKatz教授のところに留学していた東京大学の玉置邦彦先生がハプテン化したランゲルハンス細胞を*in vivo*で皮下、静脈内、腹腔に投与することにより接触過敏症を誘導できる報告をなさっており、その論文を参考にして数多くの条件でリポゾームをマウスに投与して苦労の末、接触過敏症を誘導することに成功しました²⁾。反応は耳介腫脹反応を調べるわけですが、耳介腫脹を認めたときは非常に興奮して周囲で実験していた片山先生を呼び耳介腫脹の有無を確認してもらったほどです。このときの喜びが現在の私の皮膚研究の原点です。大学院2年生のときにこの研究に関する論文の下書きを書いて西岡先生に渡した段階で、私は米国アイオワ州立大学の佐藤健三先生(写真1)の汗腺研究のラボに留学することとなりました。皮膚免疫学の研究は3年間中断となりましたが、幸いなことに1986年に西岡先生のご紹介でランゲルハンス細胞の免疫機能を世界で初めて明らかにしたWolff教授が主任教授を務めるウィーン大学第1皮膚科教

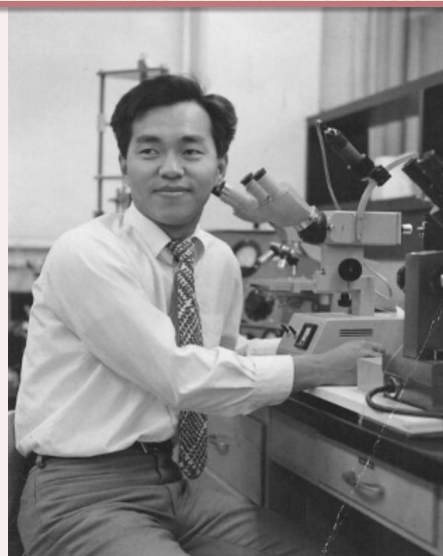


写真1 アイオワ州立大学時代の恩師・佐藤健三先生

室に留学する機会を得ました。

当時マウスのThy-1+樹状表皮細胞の発見と機能解析が世界でもっとも注目され、私の直接の上司であるStingl教授(写真2)はNIHに留学後、抗 $\gamma\delta$ TC抗体を持ち帰りマウスのThy-1+樹状表皮細胞の機能解析を精力的に行っていました。私のテーマはヒトのThy-1+樹状表皮細胞の存在に関してですが、ヒト表皮には $\alpha\beta$ T細胞が主体でThy-1DECはないことをアメリカ人研究者Foster先生、当時ウィーン大学レジデントのRieger先生(ウィーン医科大学AIDS診療班チーフ)と3人のグループで明らかにしました³⁾。



写真2 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会にてStingl教授と(2012年、軽井沢で)



写真3 2021年7月、退任祝賀談話会にてBieber教授にご講演、ご祝辞をいただいた

この研究は前任の研究者がヒトのランゲルハンス細胞が $\gamma\delta$ TCR抗原を発現するとして発表後の追試研究であり、残念ながら1年かけてnegative dataが続きました。最終的にはThy-1DECがヒトではみられないという逆な結果になり失意のもとに終わった研究でした。しかし、非常に興味深いことに汗腺周囲にも常時リンパ球が存在して自然免疫的な機能があることを発見でき『Journal of Experimental Medicine』に報告できたことは幸いでした³⁾。一時、理化学研究所でも再生医学で捏造実験がおこり自殺者まで出る騒ぎとなりましたが、実際に前任者の捏造データを否定することは至難の業で、3人の研究者が1年かけてありとあらゆる可能性を否定することにより解明できたわけで、negative dataを積み重ねて逆方向の論文にまでたどり着くまでは本当にイバラの道でした。

ウィーン大学皮膚科はまだ、城郭のような大きな古い建物にあり夜中まで3人で研究することもしばしばありましたが、ヒト表皮細胞からランゲルハンス細胞を調整用の皮膚を取るための若い人の死体がないときは実験が中止となり、城内のような大学病院にある居酒屋で昼から飲むこともあり、negative dataが続き苦しい中でもけっこう楽しんでいました。現在ボン大学主任教授のBieber先生(写真3)もランゲルハンス細胞のFcεRIの発現を研究するため途中からこの研究グループに参加されましたが、よく研究しよく飲みました。

もっとも印象に残っているのは、クリスマスイブに皮膚科講堂でWolff教授主催のクリスマスパーティーが催され、ウィーン少年合唱団の素晴らしい聖歌を患者さんと聴く機会があったことです。また、Wolff教授は誰にでも紳士的で、われわれ留学生にもお優しく、留学から帰国する前に一流ホテルのディナーにお誘いいただき素晴らしいお話をうかがったことも記憶に残っています。

ウィーン大学留学後、1988年に北里大学の西山茂夫先生(当時、教授)の教室にお世話になりました。北里大学では病棟チーフなどを務め、4年間空白だった臨床に専念させていただき、スギ花粉皮膚炎、異汗性湿疹などの臨床研究を主なテーマとして臨床研究しました^{4~6)}。西山先生の臨床力は素晴らしく、私が教授に就任後も回診、まわし、研究会においていただき長年にわたりご指導いただき感謝しています。

1991年、東京医科歯科大学皮膚科教授に西岡先生が就任された翌年に東京医科歯科大学に移り、最初に順天堂大学免疫学の東みゆき先生(現・東京医科歯科大学歯学部免疫学教授)と共シグナルであるB7抗原(CD80, CD86)の役割解析を共同研究いたしました。ヒトランゲルハンス細胞にCD80, CD86抗原が世界で初めて発現することを明らかにし^{7,8)}、アトピー性皮膚炎では主にCD86抗原が重要な役割を果たすことを大学院生の大木麻理奈先生に報告してもらいました⁹⁾。また、ケモカインが発見されていないときでしたがラ

ランゲルハンス細胞の遊走に関して片山先生、佐藤貴浩先生(現・防衛医科大学校皮膚科教授)と議論後、大学院生の山崎小百合先生(現・名古屋市立大学免疫学教授)、高山かおる先生(現・埼玉県済生会川口総合病院皮膚科主任部長)とワクワクしながらランゲルハンス細胞の遊走の研究をしました。とくに高山先生によってIL-4がTNF- α 受容体を介してヒトランゲルハンス細胞の遊走を抑制するデータが出たときは驚きました¹⁰⁾。

IL-4が免疫反応を抑制することに働くことがわかり、この研究からSTAT6の研究へとシフトしていました。同時にIL-4欠損マウスでは接触過敏症が増強することをNIHに留学していた浅田秀夫先生(現・奈良県立医科大学皮膚科教授)の報告があり、IL-4は免疫反応に制御性に働くのではと考え、当時兵庫医大免疫学教授の審良静男先生に手紙を出してSTAT6欠損マウスを手に入れ接触過敏症を誘導してみました。予想に反しSTAT6欠損マウスではハプテンの種類によらず接触過敏症がおこしにくいことがわかりました¹¹⁾。つまり接触過敏症の誘導にIL-4産生Th2細胞が必要であること、エール大学のAskenase教授の提唱する感作時に重要な役割を果たすB-1細胞がSTAT6依存性であることが明らかになり、Askenase教授からこの仕事はlandmarkな研究だと賞賛され嬉しかったことを覚えています。

接触過敏症のみでなくアトピー性皮膚炎のモデルマウスであるIgE依存性遅発性反応、ハプテン連続投与マウスによるTh2反応でもSTAT6が重要な役割を果たすことが明らかになったため¹²⁾、STAT6によるシグナルを抑制する核酸医薬であるSTAT6 decoyをアトピー性皮膚炎の臨床応用にするため、AMEDに核酸医薬によるアトピー性皮膚炎の治療の開発の研究費を申請し、STAT6 decoy軟膏療法を研究、倫理委員会の承諾のもと、井川健先生(現・獨協医科大学皮膚科教授)、宇賀神つかさ先生(現・東京医科歯科大学皮膚科講師)が中心となりAMEDの研究班を立ち上げ臨床研究を施行しました^{13~15)}。有効性が確認されましたが予算的な問題点があり、製薬業者との共同研究は継続できず商品開発までに至らず中断となり残念で

した。

私が東京医科歯科大皮膚科教授に就任後、免疫アレルギー学教室の烏山一教授が樹立された抗原特異的IgE抗体による遅延型アレルギー反応に好塩基球が重要な役割を果たすことが明らかになりました。そこで、皮膚アレルギーにおける好塩基球の研究を烏山先生と佐藤准教授が共同研究することとなりました¹⁶⁾。大学院生(当時)の宇賀神先生が免疫アレルギー学教室に移り好塩基球特異的モノクローナル抗体をつくり多くの皮膚アレルギー疾患における好塩基球の役割を解析し、とくに慢性痒疹で重要な役割を果たすことを明らかにしました^{17, 18)}。また、宇賀神先生は理化学研究所の平野俊夫教授(元・阪大総長)のご指導で重鉛が好塩基球のシグナル伝達抑制で重要な役割を果たすことを明らかにしました¹⁹⁾。これらの研究は抗IgE抗体(オマリズマブ)が多形慢性痒疹に有効であるという臨床研究にまで発展いたしました²⁰⁾。阪大当時より接触過敏症は単なるTh1反応でなく病理学的にも好酸球が浸潤するなど肥満細胞、好塩基球の関与するTh2反応も重要であるとする研究が、われわれのグループで脈々と40年近く続けられていましたが、宇賀神先生の仕事はその総体系の研究と思えます。

痒疹のモデルマウスは佐藤先生の指導のもと、端本宇志先生(現・防衛医科大学校皮膚科准教授)により樹立され²¹⁾、さらに端本先生はマイアミ大学のYosipovitch教授の教室に留学して痒みの研究に発展させました^{22~24)}。接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、痒疹反応すべて単一疾患ではなく抗原の種類、抗原の量、投与回数、投与経路などの違いで変化していく一連の疾患であると考えられていた西岡先生の仮説が実証できたのではと思っています。ですから1つ1つのサイトカイン、シグナル伝達因子、受容体などを阻害する生物学的製剤などはあくまで一時しのぎ的な治療で、原因であるハプテン、刺激因子、細菌抗原、ストレスなどによる炎症のもとをみつけて除外するのが治療の王道でもっとも大切と考えています。

皮膚筋炎は私が研修医のとき、最初に皮膚筋炎の患者さんを担当しステロイド抵抗性のため免疫抑制剤を使用しうまくコントロールできたのですが、その

後、ステロイド脳症による幻覚で自殺した経験があり
思い入れのある疾患です。教授就任後、沖山奈緒子
先生に過去14、5年間の皮膚筋炎の皮膚症状、病理所見、
とくにまだ海外ではよく知られていなかった脂漏性
湿疹様病変をまとめてもらいました²⁵⁾。その後、沖山
先生には理化学研究所に国内留学してもらい、膠原病
内科の上阪等先生(前・東京医科歯科大学膠原病内科
教授)のところで自己免疫性筋炎の発症機序の解析を
していただきました^{26, 27)}。沖山先生がさらに留学を希
望したため、並木剛先生の留学先のHearing先生から
NIHのKatz教授がポスドクを探している情報を得て、
Katz教授のもとに留学していただき、GVHDモデルマ
ウスを作成し素晴らしい業績をあげました。帰国後
も、筑波大学の藤本学教授の指導のもと、私たちとの
共同研究で自己抗体と皮膚病変の解析²⁸⁾など多くの
業績をあげられ2022年1月に東京医科歯科大学皮膚
科教授に就任なさったことは本当に嬉しいことです。

皮膚免疫と異なりますが並木准教授がacral
melanomaの遺伝子解析(NUAC2)で多くの業績をあげ
たことも素晴らしいことでした^{29, 30)}。とくにエジプト
からの大学院生のSallyさんを再生医学教室の西村栄
美教授と共同で指導して、私のsubspecialityである汗
腺にacral melanoma幹細胞があるという素晴らしい業
績をあげてくれたことも心より感謝しています³¹⁾。

II. 発汗学の研究

1984年2月に西岡先生のご紹介で米国アイオワ州
立大学皮膚科の佐藤賢三先生の研究室に留学させて
いただきました。佐藤先生(写真1)は汗腺研究に関
して世界第一人者で、Fitzpatrickの『Dermatology in
General Medicine』のsweat grandの章を長年担当して
いた方です。佐藤先生は単一汗腺の*in vitro*実験系を
用いたパッチクランプ法などによる電気生理学的な
解析で、エクリン汗腺にアセチルコリン受容体のみ
ならずアドレナリン受容体が存在することNa-K-2cl共
輸送、K⁻, Cl Channel, Na-pumpの連係で汗が分泌さ
れる機序を世界で初めて解明しています。私が留学
したときも朝早くからヒトの汗腺を単離して夕方に
パッチクランプ法を始め夜中の2時ごろまで研究な

さっていました。単一汗腺の機能解析は奥様の房子
先生がなさっており房子先生も朝9時ごろから実験
を始め夕方食事をつくり帰宅後、また夜に研究を始
めるとやはり夜中まで頑張られていました。

佐藤先生は「日本人がアメリカで生きていくため
には、アメリカ人の何倍も働き、何倍もの研究を報告し
なければいけない」と禅僧のように研究室にこもって
いました。われわれポスドクも朝から深夜まで、とく
に初年度は米国研究皮膚科学会議(SID)に3つも演題
を出したので午前4時ごろまで研究に没頭しました。
研究の厳しさを身をもって味わった3年間でした。

佐藤先生の研究室でいただいたテーマは、汗腺細胞
の培養とたんぱく分解酵素、たんぱく分解酵素阻害剤
の解析でした。私が留学したときは汗腺の汗管細胞
の培養方法は樹立していましたが、分泌細胞の培養法
はまだ樹立していませんでした。そこでサルの手か
ら汗腺を単離、汗管細胞、分泌細胞に分け培養する方
法を確立しましたが、培養後1、2週間でアセチルコ
リン受容体の発現が消褪することもわかりました³²⁾。
また、汗の中にシステイン分解たんぱく阻害剤が大量
に含まれており、電気泳動法で1本のバンドに抽出で
きることを明らかにしました³³⁾。後ほどこの阻害剤
であるシスタチンに抗ウイルス効果があること、アト
ピー性皮膚炎の増悪因子であるダニ抗原が角層を障
害するシステインたんぱく分解酵素を阻害して角層
障害から守る役割があることが明らかになりました。

発汗異常症の臨床研究が急速に進んだのは、1934
年に久野寧先生(名古屋大学名誉教授)が旧満州医科
大学教授のころに換気カプセル法による全身の発汗
量の測定方法の開発に関する論文を報告され、全身の
発汗量の定量が可能となったからです³⁴⁾。その方法
を使い、久野先生は精神性発汗、温熱性発汗の神経支
配が異なること、汗腺が交感神経神経支配であるのに
コリン作動性であることなど現在の発汗生理学では
根底をなす研究が続けられ発汗生理学、臨床発汗学が
飛躍的に進展させ、文化勲章なども受賞されていま
す。私も湿度センサーを用いた換気カプセル法を用
いて腺の三次元解析、多汗症の治療評価などを行う
ことができました^{35, 36)}。佐藤先生は久野先生を心か



写真4 2021年東京医科歯科大学MDタワーでの最終回診にて医局員と記念撮影

ら尊敬し第2の久野先生を目指してらっしゃいました。また、私の父が満州医大出身者であることもあり久野教授という素晴らしい先生がいることを子どものときから知っていましたが、発汗生理学に携わることができたのも何かの縁かと思います。教授就任後、汗腺の汗管を三次元的、動的に把握することが可能な高速en-face光コヒーレンストモグラフィー (optical coherence tomography : OCT) を用いることで多汗症などの疾患における汗管の三次元構造を西澤綾先生(現・防衛医科大学校皮膚科講師)、加藤恒平先生(現・武蔵野赤十字病院皮膚科部長)に解析してもらいました。OCTは光干渉を利用した断層イメージングであり、表皮下の生体組織構造を高分解能でイメージングする装置で、掌蹠の角層、表皮内の汗管構造の把握が可能な機械です。原発性局所多汗症患者では角層内の汗管に存在する汗の量も正常人より大量であり、換気カプセル法で測定した発汗量と角層内の汗管の断面積の間に正の相関関係があることを明らかにしました³⁷⁾。臨床的には多汗症の疫学研究、ガイドライン作成について藤本智子先生(現・池袋西口ふくろう皮膚科クリニック)にお世話になりました³⁸⁾。

最近、急激に増加している疾患として特発性後天性全身性無汗症(acquired idio-pathic generalized anhidrosis : AIGA)があげられます。AIGAの病態は

不明ですが、白人ではほとんど報告がなく圧倒的に日本人に多い疾患です。マラソンなどの過激な運動後、もしくは部活などの運動活動を中止後に発症することが多いこともよく知られています³⁹⁾。AIGAの臨床研究、ガイドライン作成は宗次太吉先生にお願いしました⁴⁰⁾。ステロイドに反応性でステロイド治療に約7割の患者が反応することを飯田忠恒先生が報告しています⁴¹⁾。飯田先生を中心に患者汗腺および周囲組織の網羅的遺伝子発現解析、免疫染色の結果、患者汗腺ではマクロファージを中心とした免疫系遺伝子の活性化がみられること、とくにTNF- α 遺伝子増強がみられ三次元解析で汗腺周囲に存在する免疫細胞は主にマクロファージであり末梢神経と密に接触していることが明らかになりました。このことより運動中止、冬などの汗をかかない季節において、汗腺周囲の末梢神経からのアセチルコリン産生減少がマクロファージの活性化に関与する自律神経と免疫のクロストークが発症のトリガーなのではないかと推察しています。

発汗異常を伴う稀少難治性疾患の疫学調査班を2019年にやっと立ち上げることができました。このことも心より感謝しています。今後、長崎大学室田教授、並木准教授、飯田先生らにより汗腺のさらなる三次元解析で多くの皮膚疾患の病態が新たに解明されてくることを楽しみにしています。



写真5 第78回日本皮膚科学会東京支部学術大会にて医局員と記念撮影

おわりに

皮膚免疫学、発汗生理学において多くの先生方と出会い、多くの研究に携わることができ本当に幸せな人生だったと思っています(写真4, 5)。しかし、発汗異常症の稀少性難治疾患の研究班の班長が今年度一杯で終了することを1つのゴールと考え、今後は亡き父の遺言もあり香川県丸亀市で父のクリニックを再建して新たな第2の人生に向かいたいと思っています。現在、地域医療は崩壊しつつあります。香川県では心疾患の一部は県内で治療ができず倉敷の病院に行かざるをえない状況があります。また、私が勤務する香川県の中核病院の高松市立みんなの病院も皮膚科は常勤医がおらず、私を含めた週3回の非常勤医師で回しています。“普通の医者は患者を治すだけだが、よい医者は患者さんを治す社会をつくる”と学びました。31年間東京医科歯科大学で学んだことを香川県丸亀市で還元するべく、地域社会を改善して地域診療に専念するつもりです。いままでの臨床、研究でお世話になった多くの先生方に心より感謝します。

文献

- 1) Nishioka K, et al : J Invest Dermatol 83 : 96, 1984
- 2) Yokozeki H, et al : J Invest Dermatol 84 : 33, 1985
- 3) Foster CA, et al : J Exp Med 171 : 997, 1990

- 4) Yokozeki H, et al : J Dermatol 19 : 964, 1992
- 5) Oi M, et al : Contact dermatitis 54 : 60, 2006
- 6) Oi M, et al : Acta Derm Venereol 85 : 167, 2005
- 7) Yokozeki H, et al : J Invest Dermatol 106 : 147, 1996
- 8) Yokozeki H, et al : Arch Dermatol Res 290 : 547, 1998
- 9) Ohki O, et al : Br J Dermatol 136 : 838, 1997
- 10) Takayama K, et al : J Invest Dermatol 113 : 541, 1999
- 11) Yokozeki H, et al : J Exp Med 191 : 995, 2000
- 12) Yokozeki H, et al : Gene Ther 11 : 1753, 2004
- 13) Igawa K, et al : Br J Dermatol 160 : 1124, 2009
- 14) Hosoya K, et al : Allergy 66 : 124, 2011
- 15) Handa Y, et al : Allergol Int 68:380, 2019
- 16) Wada T, et al : J Clin Invest 120 : 2867, 2010
- 17) Ugajin T, et al : J Leukoc Bio 86 : 1717, 2009
- 18) Karasuyama H, et al : Allergy 66 : 1133, 2011
- 19) Ugajin T, et al : Mol Immunol 66 : 180, 2015
- 20) Ugajin T, et al : Eur J Dermatol 28 : 691, 2018
- 21) Hashimoto T, et al : J Immunol 194 : 4631, 2015
- 22) Hashimoto T, et al : J Am Acad Dermatol 83:53, 2019
- 23) Hashimoto T, et al : J Invest Dermatol 139 : 1834, 2020
- 24) Hashimoto T, et al : J Invest Dermatol 140 : 850, 2020
- 25) Okiyama N, et al : Dermatology 217 : 374, 2008
- 26) Okiyama N, et al : Arthritis Rheum 60 : 2505, 2009
- 27) Okiyama N, et al : Arthritis Rheum 64 : 3741, 2009
- 28) Okiyama N, et al : JAMA Dermatol 155 : 1080, 2019
- 29) Namiki T, et al : Cancer Res 75 : 2708, 2015
- 30) Namiki T, et al : J Dermatol Sci 97 : 143, 2020
- 31) Namiki T, et al : Cell Rep 36 : 109492, 2021
- 32) Yokozeki H, et al : Am J Physiol 258 : R1355, 1990
- 33) Yokozeki H, et al : Am J Physiol 260 : R314, 1991
- 34) Kuno Y : The physiology of human perspiration, J & A Churchill Ltd, London, 1934
- 35) 横関博雄, ほか : 日皮会誌 130 : 1257, 2021
- 36) Murota H, et al : J Dermatol 48 : 1482, 2021
- 37) Kato K, et al : J Dermatol 48 : 334, 2021
- 38) Fujimoto T, et al : J Dermatol 40 : 886, 2013
- 39) Yokozeki H, et al : J Dermatol 44 : 747, 2017
- 40) Munetsugu T, et al : J Dermatol 44 : 394, 2017
- 41) Iida T, et al : J Dermatol 48 : 271, 2021