

既往歴：白内障（40歳）、高血圧（未治療）

現病歴：17歳から後頭部全体に脳回状のしわが出現。19歳から頭部および全身に痛みと硬直感が生じるようになった。30歳時に右後頭部の溝の痛みが増強したため東大病院で脳回状皮膚の診断で手術。以後宮崎大学にて通院加療していたが、精査目的に当院紹介受診した。ここ2～3年は左頭部の痛み、全身多発性の痛みや硬直感が増強している。

現症：頭頂部から後頭部にかけて深い皺襞が縦方向に平行に配列し、一部は分岐を認め、脳回状を呈する（図1）。後頭部には毛孔一致性紅色丘疹が多発し、頂点に小膿疱を有するものも多くみられ、痤瘡の所見であった（図2）。歯肉部の肥厚と隆起あり。下腿末梢の肥大やバチ指、掌蹠の多汗はなし。

検査所見：

血液一般検査、尿一般検査に異常なし。

前腕、下腿レントゲン所見（図3）：PDPに特徴的な骨膜性骨肥厚は認めない。

右肩関節レントゲン所見（図4）：右肩関節は亜脱臼位であるが変形性関節症変化は認めない。

血清 PGE2: 596 pg/ml（京都大学施行）

尿中 PGE2: 164 pg/ml（京都大学施行）

遺伝子検査：

HPGD 遺伝子：変異を認めず（国立成育医療センター施行）

SLCO 2A1 遺伝子：変異を認めず（慶應義塾大学施行）

D. 考察

脳回状皮膚は1907年 Unna があたかも脳回状に見える頭皮の変形を *Cutis Verticis Gyrata* と命名したのを端緒とする。原発性と続発性に分けられ、原発性では精神神経学的異常を伴う *non essential type* と随伴症状のない *essential type* に分類される。一方、続発性は局所の刺激、炎症に伴うもの、母斑・腫瘍が脳回状を呈するもの、全身性疾患（甲状腺機能亢進症、粘液腫、Turner 症候群、PDP など）に伴うものに分けられる。本例では合併、随伴症状なく、原発性 *essential type* の脳回状皮膚と診断するか、肥厚性皮膚骨膜炎の一型と診断するか議論が分かれるところである。そこで遺伝子検査および PGE2 の定量を施行したと

ころ、患者では尿中血清中とも PGE2 が著明高値を示した。このことは自験例の脳回状皮膚は PDP と同様の機序で生じていることが強く示唆された。また、遺伝子検査では変異を検出されなかった。SLCO 2A1 遺伝子異常が検出された症例と比べ、自験例は脳回状皮膚のみを症状としている点の特異である。随伴症状のない脳回状皮膚も PGE2 代謝異常が原因である可能性が示唆され、今後 PGE2 代謝に関わる新たな原因遺伝子の検索が望まれる。

E. 結論

脳回状皮膚のみを呈した症例を報告した。PGE2 の高値を認めたことから、PDP の一亜型と診断すべきであると思われる。原因遺伝子は現在不明であるが、PDP が *heterogeneous* であり、HPGD 遺伝子、SLCO 2A1 遺伝子以外の PGE2 代謝に関わる遺伝子異常の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

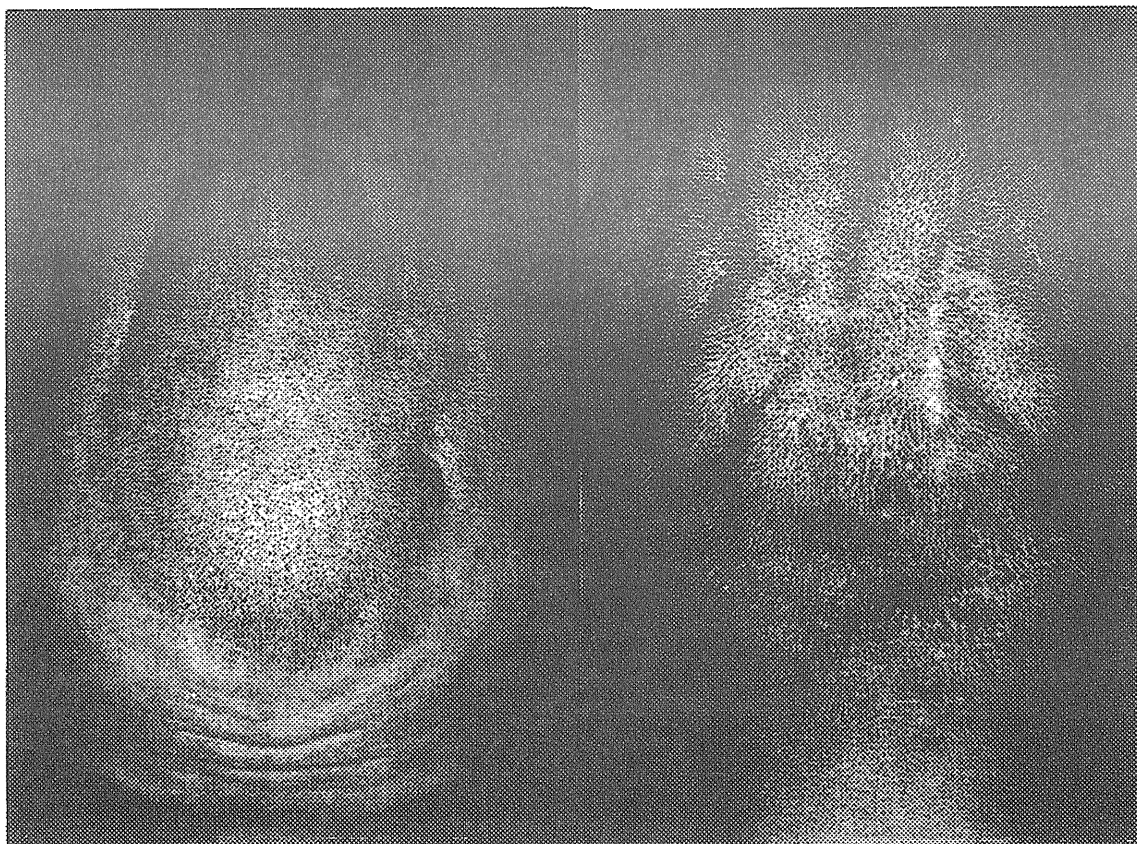


図 1 初診時臨床像。頭頂から後頭部にかけて平行な深い皺襞を認める。後頭部右よりには皺襞を切除した手術痕がみられる。

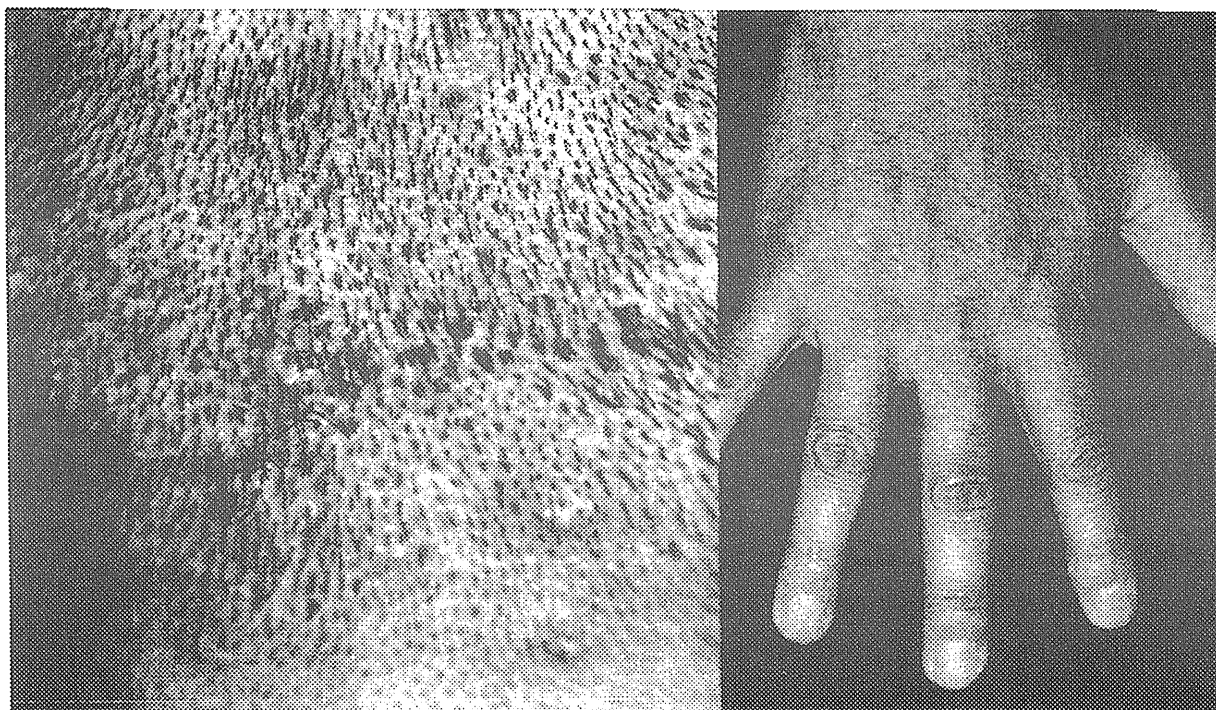


図 2 後頭部には毛孔一致性紅色丘疹があり、痤瘡の所見がみられた。パチ指は認めない。

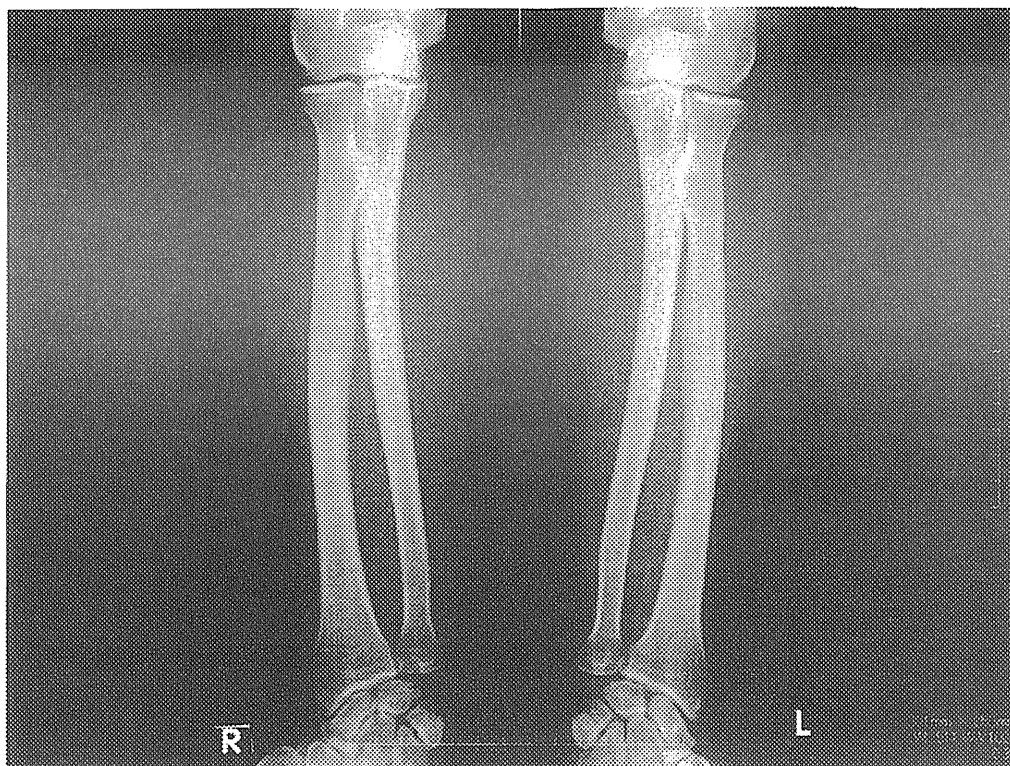


図 3. 下腿レントゲン所見。骨膜性骨肥厚は認めない。

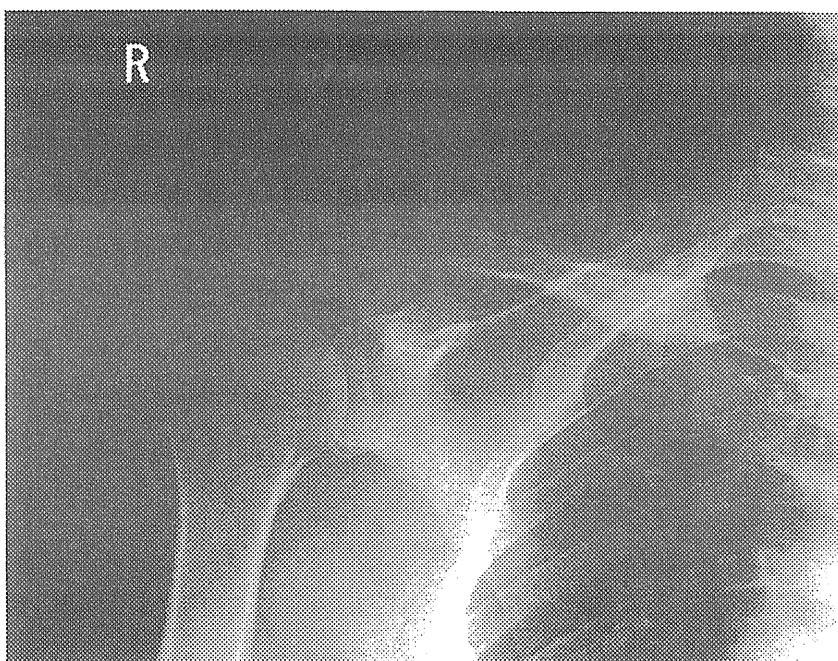


図 4. 右肩関節は亜脱臼位を呈しているように見えるが、変形性関節症変化はない。

Pachydermoperiostosis における PGE2 上昇と HPGS 遺伝子変異の関係

分担研究者 大塚篤司 京都大学医学研究科 皮膚科 特別研究員

研究要旨

Pachydermoperiostosis (肥厚性皮膚骨膜炎;以下 PDP と略)において、15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGS)の遺伝子変異が同定され、その変異に伴う Prostaglandin E2 (PGE2)の上昇が本疾患の主要所見の一つとされた。しかしながら、HPGDS 遺伝子変異のみで PGE2 上昇の原因を説明することは難しい。我々は HPGDS 遺伝子に変異がなく PGE2 値が上昇している PDP の一例を経験した。この一例は、HPGDS 遺伝子以外の変異が PDP の病態形成に重要な役割を担うことを示唆していると考えられる。

共同研究者

椛島健治 (京都大学医学研究科 皮膚科)

A. 研究目的

Pachydermoperiostosis (肥厚性皮膚骨膜炎; PDP)の病態は 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGS)の遺伝子変異により、HPGS の機能不全となり血中、尿中の PGE2 値が上昇するためと考えられている。

しかし、HPGDS 遺伝子の変異がないものの血中 PGE2 値が上昇している症例も報告されている。そこで我々は血清 PGE2 値上昇を伴う PDP において HPGDS 遺伝子変異が認められるか検討した。

B. 研究方法

血清 PGE2 値を ELISA 法にて測定するとともに HPGDS 遺伝子の変異を検索した。

(倫理面への配慮)

個人が同定されるような情報を削除した。

C. 研究結果

〔主訴〕 両膝の痛み

〔家族歴〕 特記事項なし。

〔現病歴〕 53 才男性。

20 歳代頃から両膝の痛みがあり、腫脹あり。大学病院内分泌内科で精査、末端肥大症など疑われたが明らかな診断がつかず、様子観察となっていた。2011 年 3 月中頃より両膝に激痛を感じ、4 月に近医整形外科受診、MRI で明らかな滑膜肥厚を認め acromegaly や thyroid acropathy を疑われ内分泌科に紹介。内分泌検査値に特に異常を認めず、肥厚性皮膚滑膜症疑いで精査加療目的に当院紹介。ばち状指あり、関節肥厚あり、脳回転状皮膚ははつきりしないがわずかに波状に発毛有り。前額部、皮膚の肥厚あり(図1)。以上より PDP と診断した。

血清 PGE2: 1762 pg/ml (健常者 25-200 pg/mL)
HPGDS 遺伝子の変異は認められなかった。

D. 考察

血清 PGE2 値上昇を伴う PDP において HPGDS 遺伝子変異が認められなかったことより、他の責任遺伝子の存在が示唆された。

E. 結論

HPGDS 遺伝子に変異がなく PGE2 値が上昇している PDP の一例を経験した。今後の臨床データの蓄積と、本症例の臨床経過を慎重にフォローし、PDP における HPGDS 以外の責任遺伝子の解明が重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K. Requirement of Interaction between Mast Cells and Skin Dendritic Cells to Establish Contact Hypersensitivity. PLoS One. 2011;6(9):e25538.

2. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. PGD(2) induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. J Allergy Clin Immunol (in press)

2. 学会発表

1. A Otsuka. The role of basophils in skin Th2 response using a newly generated basophil-specific conditional depletion model. The 98th AAI Annual. San Francisco, May 2011

2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

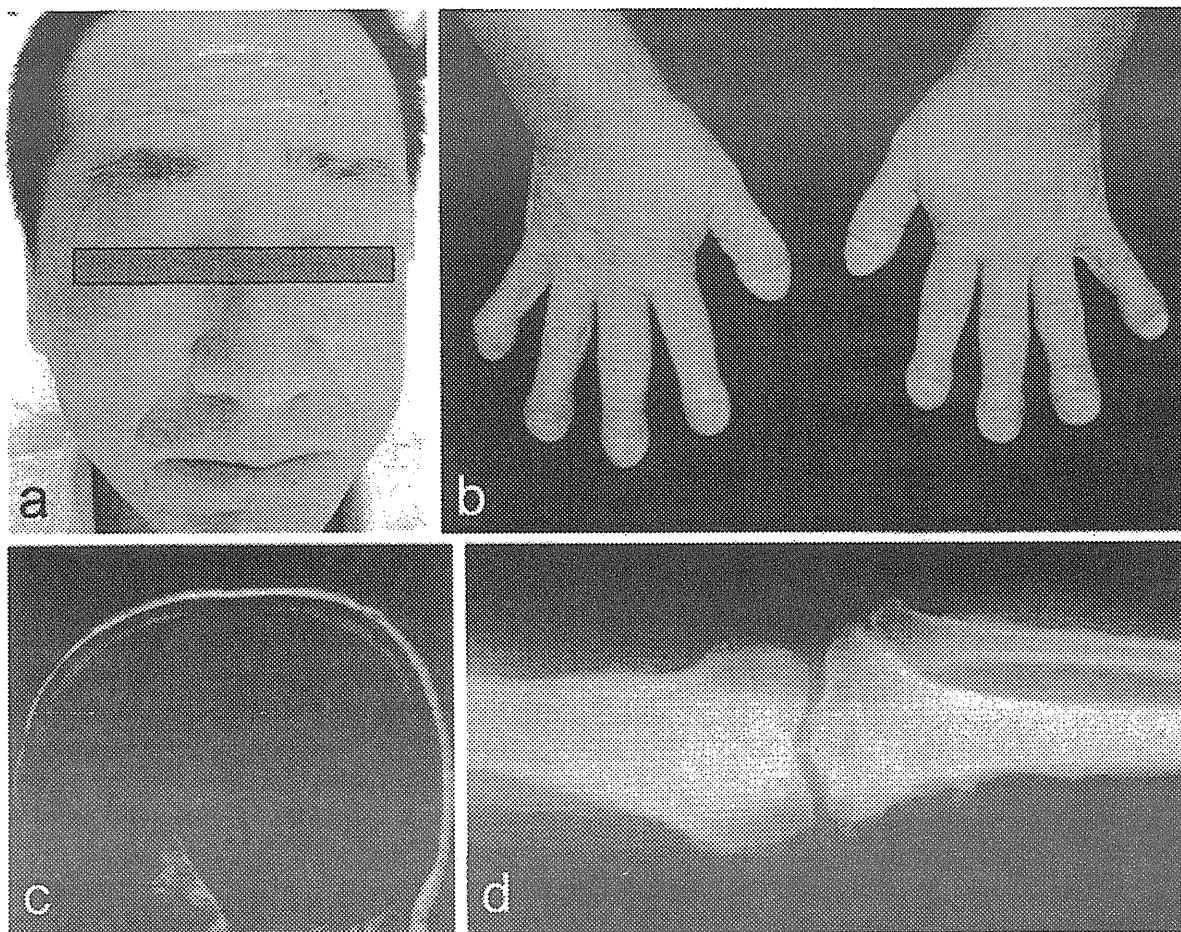
なし

3. その他

なし

図とその説明

図1:患者の臨床写真、および膝関節部レントゲン写真



(a)前額部を中心に皮膚の肥厚を認める (b)ばち指 (c) MRIにて頭頂部の皮膚の肥厚(脳回転状皮膚)が認められる (d)膝関節に骨膜の肥厚有り

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子の探索

研究分担者 工藤 純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室 教授

研究要旨 当班で収集した肥厚性皮膚骨膜炎 (pachydermoperiostosis: PDP) 患者のうち完全型患者 1 人、不全型患者 2 人を対象として、次世代 DNA シーケンサーで全エキソン領域を解読する「エキソーム解析」を行ない、新規原因遺伝子の探索を行なった結果、完全型患者 1 人、不全型患者 2 人の計 3 人がプロスタグランディントランスポーター (PGT) 遺伝子 *SLCO2A1* (solute carrier organic anion transporter family, member 2A1) に計 5 種類(ナンセンス変異、イントロン 7 のスプライスドナーサイト変異、4 アミノ酸欠失、2 種類のミスセンス変異)の突然変異をコンパウンドヘテロ接合で有していることを発見し、常染色体劣性遺伝形式の新規の原因遺伝子と判定した。さらに完全型患者 1 人について *SLCO2A1* 遺伝子の変異解析を行ったところ、上記のスプライスドナーサイト変異をホモで有していた。患者 4 人中 3 人が有していたこのスプライスドナーサイト変異は、計 8 個の疾患変異アレルのうち 4 アレル (50%) を占めており、日本人患者における主要な創始者変異と考えられる。本遺伝子の発見により、本邦の大多数の PDP 患者について、遺伝子診断が可能となった。

研究協力者

佐々木 貴史 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター／皮膚科 特任講師

新関 寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科
医長

清水 厚志 慶應義塾大学医学部分子生物学教室
助教

塩濱 愛子 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室
特任助教

桃島 健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科学
分野 准教授

大塚 篤司 京都大学大学院医学研究科皮膚科学
分野 特定助教

石河 晃 東邦大学医学部第 1 皮膚科学 教授

関 敦仁 国立成育医療研究センター整形外科
医長

A. 研究目的

PDP は、ばち状指、骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚、脳回転状頭皮を主徴とする遺伝性疾患であり、脳回転状頭皮 (cutis verticis gyrata: CVG) の有無で完全型と不全型に分類される。近年、Uppal ら (Nat Genet 2008) が骨関節症を主徴とする家系においてプロスタグランジン E2 (PGE2) の分解を司る NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) 遺伝子に変異を見出し、遺伝形式が常染色体劣性遺伝形式をとることを報告した。しかし、昨年度までに当研究班で収集した「不全型」2 例および「完全型」1 例、および桃島ら (Am J Pathol 2010) の報告した「完全型」2 例、計 5 例

ではいずれも HPGD 遺伝子に変異は見いだされなかった。このことから、PDP の遺伝的要因が HPGD 遺伝子のみでなく、未知の主要な原因遺伝子が存在することが示唆されていた。そこで、本研究では、次世代シーケンサーを用いた日本人 PDP 患者ゲノムの網羅的解析から新規原因遺伝子を同定し、遺伝子型による新しい病型分類の確立を目指した。

B. 研究方法

遺伝子解析の対象とした患者は当班で収集した完全型 PDP 患者 2 名、不全型 PDP 患者 2 名、皮膚肥厚、脳回転状頭皮のみを示す CVG 患者 1 名の計 5 名である。エキソーム解析には、完全型 1 名を除く患者 4 名と、不全型患者 1 名の PDP ではない両親を含む 6 人を対象とし、アジレント社 シュアセレクトを用いてエキソン領域を濃縮後、イルミナ社次世代シーケンサー GAIIX を用いて、DNA 断片の両端から 75bp ずつ解読した。得られたシーケンスデータのヒトゲノム標準配列へのマッピングと標準配列との比較による変異候補の検出、変異の遺伝子上での位置付けと変異の種類分類、多型情報の付加、変異候補リスト (約 4 万個) の作成は、独自に作成した解析パイプラインを用いて行なった。遺伝子機能に重大な影響を及ぼす可能性の高い変異を約 1 万個抽出し、その中から dbSNP build 135、1000 人ゲノムプロジェクト、日本人 SNP データセットに含まれる既知の多型を除いて 150 個/人程度の候補変異を抽出した。皮膚からの RNA の抽出 (RNeasy Mini Kit; QIAGEN) と RT-PCR (SuperScript III

First-Strand Synthesis System for RT-PCR; Invitrogen) は市販のキットを用いて行なった。

SLC02A1 遺伝子の全コーディング領域について PCR-シーケンシングによる遺伝子解読法を確立し、エキソーム解析で発見した候補変異および、未解析 DNA の遺伝子診断を行なった。

全遺伝子解読に対応した新たな倫理申請を国立成育医療研究センター倫理委員会に提出・承認を受け、さらにエキソーム解析を実施する慶應義塾大学医学部でも承認を受けた。

C. 研究結果

エキソーム解析の対象にした 6 人のゲノム DNA は、断片化後両端にアダプター DNA を付加し、アジレント社 シュアセレクトを用いてエキソン領域のみを収集・濃縮した。1 サンプルについて一部の DNA をクローニングし、塩基配列を解析した結果、19 クローン中 17 クローン(89.5%) がエキソン領域を含んでおり、エキソンの濃縮は上手く行っていることが分かった。これらのサンプルを次世代シーケンサーにかけ、DNA 断片の両端から各 75bp ずつ解読し、塩基配列データを得た。患者 4 名のエキソーム解析では、各々約 1 億リードのデータから、エキソンのコーディング領域にマップされた塩基配列データは、約 34 億塩基対から 41 億塩基対となり、平均の厚みは 70 リードから 96.5 リードとなった(表 1)。

ヒトゲノム標準配列との比較から患者一人当たり 36,392~41,957 個の候補変異が検出され、そのうち 10,342~11,222 個の変異は splice-site (SS) 変異および non synonymous variant (NSV) であった(表 2)。さらに公表されている既知の SNP データベースに含まれる既知の SNP を除いたところ、最終的に、1~4 個の SS 変異、4~8 個の nonsense (NS) 変異、0~1 個の start codon loss (SL) 変異、0~4 個の start codon gain (SG) 変異、9~15 個の frameshift (FS) 変異、124~157 個の missense (MS) 変異が得られた(表 2)。患者 4 人中 2 人以上が、SS、NS、SL、SG、FS 変異を有している 8 遺伝子に候補遺伝子を絞り、それらについて詳細に検討したところ、ほとんどは生物学的意義付けが不明のマイナーな転写物の仮想エキソン上の FS 変異であり、候補遺伝子から除去された。最終的に SLC02A1 遺伝子のみが、3 名の PDP 患者すべて(不全型 1、2 および完全型 1) で計 5 種類(ナンセンス変異、イントロン 7 のスプライスドナーサイト変異、4 アミノ酸欠失、2 種類のミスセンス変異)の突然変異をコンパウンドヘテロ接合で有していることを発見し、PDP の新規原因遺伝子と同定した(表 3)。脳回転状頭皮のみを主徴とする CVG 型亜型患者には、SLC02A1 遺伝子にも、HPGD 遺伝子にも変異が検出されなかった。

さらに SLC02A1 遺伝子の全 14 エキソンについて PCR-シーケンシングにより、上記変異を確認す

ると共に、完全型患者 1 名の遺伝子診断を行なって、SLC02A1 遺伝子にホモのスプライスサイト変異を検出した(表 3、完全型 2)。

イントロン 7 のスプライスドナーサイト変異 c.940+1G>A をホモで有する PDP 患者(完全型 2) から得られた mRNA を用いて SLC02A1 遺伝子のエキソン 6 とエキソン 9 の間で RT-PCR を行なったところ、エキソン 7 がスキップしていることが判明した(図 1)。これにより、フレームシフト変異が生ずるため、タンパク機能に重篤な影響を与えることが予想された。

D. 考察

PDP については、常染色体劣性遺伝が推定される家族例も報告されていたが、完全型、不全型すべての症例について同じ原因遺伝子で同じ遺伝形式なのかは前もって判然としなかったため、今回のエキソーム解析に当り、sporadic な変異による優性遺伝の場合も想定した親子トリオ解析も行なったが、最終的に SLC02A1 遺伝子を常染色体劣性遺伝形式の PDP の新規原因遺伝子として同定することに成功した。PDP の原因遺伝子として最初に報告された HPGD 遺伝子は、プロスタグランディン E2 (PGE2) の分解を司る NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase をコードしており、PGE2 の分解に支障を来すことによって、発症に至ると推定される。非常に興味深いことに SLC02A1 遺伝子はプロスタグランディントランスポーター (PGT) と呼ばれ膜に局在する PGE2 の輸送タンパクであり、2 つの遺伝子は共に PGE2 の生体内濃度を調節するための同一のパスウェイに関連することが判明した。今後、発症機構の解明や有効な治療法を開発する上で、標的とすべきパスウェイが集約したことの意義は大きいと思われる。

重要なことに、これまで、我が国の PDP 患者においては HPGD 遺伝子に変異を有する例は 1 例も報告されていなかったが、新規に発見した SLC02A1 遺伝子については、今回調べた完全型患者 2 名、不全型患者 2 名で全例から遺伝子変異が検出されており、我が国の PDP の主要な原因遺伝子であることが判明した。また患者 4 人中 3 人が有していたイントロン 7 のスプライスドナーサイト変異 c.940+1G>A は、計 8 個の疾患変異アレルのうち 4 アレル (50%) を占めており、日本人患者における主要な創始者変異と考えられた。今後は SLC02A1 遺伝子診断により、大多数の PDP 患者の確定診断が可能になったと思われる。

脳回転状頭皮のみを主徴とする CVG 型亜型患者には、SLC02A1 遺伝子に変異が検出されなかったため、SLC02A1 遺伝子以外の原因でも脳回転状頭皮は生ずるが、ばち状指と骨膜性骨肥厚に関しては、SLC02A1 遺伝子の関与が大きいものと推定される。

E. 結論

次世代シーケンサーによるエキソーム解析によって、プロスタグランディントランスポーター (PGT) 遺伝子 *SLCO2A1* を PDP の新規原因遺伝子として同定した。*SLCO2A1* 遺伝子変異は、調べた4人のPDP患者のすべて(完全型患者2名、不全型2名)に認められ、PDPの主要な原因遺伝子であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

清水 厚志、佐々木 貴史：基礎の基礎、特集次世代シーケンサーを使いこなす 目的別解析法からデータ処理まで、細胞工学

30(8):790-795 (2011)

小崎健次郎、工藤 純：次世代シーケンサーを用いた疾患原因遺伝子の探索～倫理的な配慮も含めて～、細胞工学

30(8):806-807 (2011)

清水 厚志：ヒト・マウスの全エキソンリシークエンシングと疾患原因遺伝子の同定、細胞工学 30(8):808-813 (2011)

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 患者4名のエキソーム解析で得られた塩基配列データのまとめ

	Total reads	Total mapped reads	Non-duplicated reads	On targeted CDS (bp)	Av. of depth (reads)
不全型1	104,369,302	99,530,301	72,424,409	3,555,091,458	83.4
不全型2	105,844,744	100,597,774	66,042,054	3,367,427,145	70.0
完全型1	104,605,586	99,317,084	73,223,310	3,707,163,770	87.0
CVG型1	107,066,848	100,479,558	82,195,193	4,114,544,001	96.5

表 2. 患者4名のエキソーム解析から得られたバリエーションの分類

	total variation	SS-NSVs ¹	known variation		unknown variation ³					
			dbSNPs135	Others ²	SS	NS	SL	SG	FS	MS
不全型1	38,746	10,484	9,943	384	2	6	1	0	12	136
不全型2	36,392	10,342	9,837	358	4	8	1	1	9	124
完全型1	40,539	11,037	10,492	389	2	6	1	2	10	135
CVG型1	41,957	11,222	10,614	427	1	4	0	4	15	157

¹ SS-NSV: splice-site mutations and non synonymous variants.

² 1k genome, JPT exome.

³ splice-site (SS), nonsense (NS), start codon loss (SL), start codon gain (SG), frameshift (FS), and missense (MS) mutations.

表 3. PDP 患者 4 名と CVG 型亜型症例の臨床主徴と SLCO2A1 遺伝子変異のまとめ

	不全型1	不全型2	完全型1	完全型2	CVG型
臨床主徴					
ばち状指	+	+	+	+	-
骨膜性骨肥厚	+	+	+	+	-
皮膚肥厚	+	+	+	+	+
脳回転状頭皮	-	-	+	+	+
SLCO2A1 allele 1	c.940+1G>A	p.G104Ter	c.940+1G>A	c.940+1G>A	ND*
SLCO2A1 allele 2	p.E427_P430del	p.T347I	p.Q556H	c.940+1G>A	ND

*ND: not detected

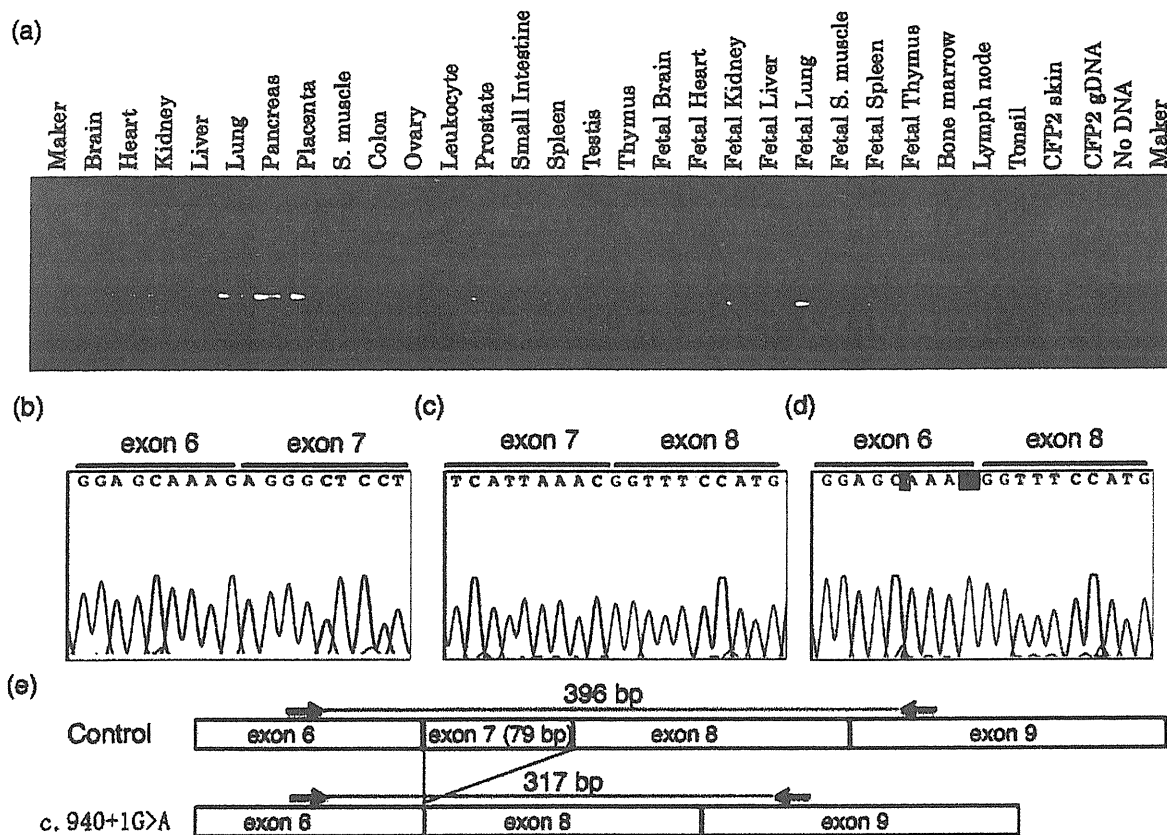


図1. スプライドナーサイト変異c.940+1G>AによりSLCO2A1 mRNAからエクソン7が欠落する。(a) SLCO2A1 遺伝子のエクソン6とエクソン9の間でのRT-PCR。ヒトの多くの組織では(e)で予想されるサイズ(396bp)のcDNA断片が増幅したが、イントロン7にスプライドナーサイト変異c.940+1G>Aをホモで有する完全型患者2(CFP2)の皮膚mRNAからは短い(317bp)cDNA断片しか増幅しなかった。(b-d) cDNA断片の塩基配列の解析。エクソン7の配列は、肺mRNA由来のcDNA断片(b, c)には認められたが、完全型患者2(CFP2)のmRNA由来のcDNA断片(d)には認められず、スキップしていた。(e) エクソン7のスキッピングの模式図。スプライドナーサイト変異c.940+1G>Aにより、SLCO2A1 mRNAからエクソン7(79bp)が除かれ、その結果フレームシフト変異が生ずる。

[IV]

平成 2 3 年度研究成果に関する
刊行一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新関寛徳	新生児に多い皮膚疾患	宮地良樹、 他編、	今日の皮膚疾患 治療指針、第4版	医学書院	東京	2012	4-8
新関寛徳	皮膚筋炎		皮膚科カラーアト ラス第8巻 内臓疾 患と皮膚	講談社	東京	2011	110-111
関敦仁	変形性肘関節症	池上博泰 ほか	整形外科専門医 になるための診療 スタンダード2	羊土社	東京	2011	186-191
石河 晃	蕁麻疹	瀧川雅浩/ 渡辺晋一	皮膚疾患最新の 治療2011-2012	南光堂	東京	2011	55-56
石河 晃	慢性放射線皮膚炎と放射線角化症	齊田俊明、 宮地良樹、 清水宏	一冊でわかる皮膚 癌	文光堂	東京	2011	178-180
石河 晃	角化異常症	山元修	わかりやすい！ How to 皮膚病理	全日本病 院出版会	東京	2011	91-99
石河 晃	Birt-Hogg-Dube症候群	井村裕夫	症候群ハンドブッ ク	中山書店	東京	2011	550
石河 晃	表皮水疱症と創傷被覆材	宮地良樹	What's new in 皮 膚科学2012-2013	メディカ ルレ ビュー	東京	2012	124-125
石河 晃	扁平苔癬 治療はどこに効く	塩原哲夫、 宮地良樹、 清水宏	1冊でわかる皮膚 アレルギー	文光堂	東京	2012	337-339
石河 晃	天疱瘡 治療はどこに効く	塩原哲夫、 宮地良樹、 清水宏	1冊でわかる皮膚 アレルギー	文光堂	東京	2012	358-360
桑原理充	3.緊急を要する 皮膚軟部組織感染 を迅速に見極めるには一壊死性筋 膜炎、ガス壊疽など		臨床感染症ブック レット6巻	文光堂	東京	In press	
栴島健治	皮膚科との接点	清野宏	臨床粘膜免疫学	シナジー	東京	2010	681-691
栴島健治	脂質メディエーターと皮膚免疫・アレ ルギー疾患	横溝岳彦	脂質生物学(実験 医学増刊)	羊土社	東京	2010	3395- 3340
本田哲也、栴島 健治	樹状細胞	戸倉新樹	ファーストステップ 皮膚免疫学	中外医学 社	東京	2010	11-22
江川形平、栴島 健治	接触皮膚炎の免疫学的メカニズム	戸倉新樹	ファーストステップ 皮膚免疫学	中外医学 社	東京	2010	99-105

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
新関寛徳	先端医学講座69 ラマン分光計による皮膚角層成分量の測定	アレルギーの臨床	32(3)	269-272	2012
野崎誠 佐々木りか子、土井亜紀子、重松由紀子、久保田雅也、 <u>関敦仁</u> 、東範行、小崎里華、 <u>新関寛徳</u>	小児期のレックリングハウゼン病患者は初診時に何割が確定診断できるか？	日本レックリングハウゼン病学会雑誌	2	61-64	2011
Morisawa Y, Takayama S, <u>Seki A</u> , Nakamura T, Ikegami H.	Reconstruction of the first web in congenital thumb anomalies.	Hand Surg	16(1)	63-67	2011
<u>関 敦仁</u>	骨の先天異常-上肢を中心に	臨床検査	55(13)	1547-1553	2011
森澤 妥, 高山真一郎, <u>関敦仁</u> , 日下部浩, 細見僚	多発性軟骨性外骨腫症による前腕変形の再建について	日本小児整形外科学会雑誌	20(1)	197-201	2011
細見僚, 高山真一郎, <u>関敦仁</u> , 森澤妥, 香月憲一	巨指症の治療 指節骨半截による横径矯正	日本手外科学会雑誌	27(4)	477-479	2011
Ohshima H, Takiwaki H, Washizaki K, <u>Ishiko A</u> , Itoh M, Kanto H.	Quantitative evaluation of patch test reactions: a comparison between visual grading and erythema index image analysis.	Skin Res Technol	17	220-225	2011
Kouno M, Ko R, Shimizu A, Ouchi T, Sueoka K, Masunaga T, <u>Ishiko A</u>	Japanese Specific Recurrent Mutation and A Novel Splice Site Mutation in the LAMC2 Gene Identified in two Japanese Families with Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa	Clin Exp Dermatol	36	386-392	2011
Miyamoto J, Tanikawa A, Igarashi A, Hataya H, Kobayashi K, Ikegami M, Sotome A, Nagai Y, Kameyama K, <u>Ishiko A</u>	Detection of iron deposition in dermal fibrocytes is a useful tool for histologic diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis.	Am J Dermatopathol	33	271-276	2011
Ouchi T, Tamura M, Nishimoto S, Sato T, <u>Ishiko A</u>	A case of Blastomycosis-like pyoderma caused by mixed infection of Staphylococcus epidermidis and Trichophyton rubrum	Am J Dermatopathol	33	397-399	2011
Kamo M, Ohyama M*, Kosaki K, Amagai M, Ebihara T, Nakayama J, <u>Ishiko A</u>	Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: a case report and a pathological insight into pilosebaceous anomaly	Am J Dermatopathol	33	403-406	2011
Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, <u>Ishiko A</u> , Kosaki K	Survival of a Male Mosaic for PORCN Mutation with Mild Focal Dermal Hypoplasia Phenotype	Pediatr Dermatol	28	550-554	2011
Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, <u>Ishiko A</u> , Yamada T, Nakagawa T, Kowalczyk AP, Amagai M	Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris	Am J Pathol	179	795-806	2011
Hirose M, Andreas Recke, Tina Beckmann, Shimizu A, <u>Ishiko A</u> , Katja Bieber, Jürgen Westermann, Detlef Zillikens, Enno Schmidt, Ralf J. Ludwig	Repetitive immunization breaks tolerance to type XVII collagen and leads to bullous pemphigoid in mice	J Immunol	187	1176-1183	2011

Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, Bakos RM, Balme B, Bandic J, Bandelloni R, Brunasso AM, Cabo H, Calcara DA, Carlos-Ortega B, Carvalho AC, Casas G, Dong H, Ferrara G, Filotico R, Gómez G, Halpern A, Iardi G, <u>Ishiko A</u> , Kandiloglu G, Kawasaki H, Kobayashi K, Koga H, Kovalyshyn I, Langford D, Liu X, Marghoob AA, Mascolo M, Massone C, Mazzoni L, Menzies S, Minagawa A, Nugnes L, Ozdemir F, Pellacani G, Seidenari S, Siamas K, Stanganelli I, Stoecker WV, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Kittler H.	Accuracy in melanoma detection: A 10-year multicenter survey	J Am Acad Dermatol	10.1016/j.jaad.2011.07.019. published online		
本村緩奈、関東裕美、荻原護久、林健、大橋則夫、 <u>石河 晃</u>	皮膚病診療右示指に発生した基底細胞癌	皮膚病診療	33	289-290	2011
<u>石河 晃</u>	羅針盤 皮膚科エキスパートへの道	Visual dermatology	10	335	2011
<u>石河 晃</u>	総論 皮膚科初学者のために	Visual dermatology	10	338-341	2011
平井千尋、星野洋良、中村善雄、 <u>石河 晃</u> 、天谷雅行、谷川瑛子、古屋善章	Langerhans細胞組織球症の皮膚症状を伴ったErdheim-Chester病の1例	臨床皮膚科	65	338-342	2011
岡田恵美子、宮本樹里亜、大内健嗣、大山学、海老原全、 <u>石河 晃</u> 、天谷雅行	Exercise-induced vasculitisの1例	臨床皮膚科	65	396-399	2011
安岡美聡、大内健嗣、馬場あゆみ、栗原佑一、大山学、木村佳史、天谷雅行、 <u>石河 晃</u>	血中自己抗体の検索を行ったDühring疱疹状皮膚炎の1例	臨床皮膚科	65	487-491	2011
中村元泰、大橋則夫、関東裕美、吉澤定子、 <u>石河 晃</u>	Doxil投与、HAART療法が著効したエイズ関連型カポジ肉腫の1例	Skin Cancer	26	98-102	2011
甲田とも、高江雄二郎、小林彩華、中村善雄、田村舞、谷川瑛子、 <u>石河 晃</u> 、天谷雅行	ステロイドパルス・大量免疫グロブリン療法が奏功した高齢者尋常性天疱瘡の1例	臨床皮膚科	65	593-597	2011
高田裕子、鷺崎久美子、関東裕美、 <u>石河 晃</u>	100円化粧品による両眼瞼の接触皮膚炎	皮膚病診療	33	699-702	2011
岩瀬七重、関東裕美、鷺崎久美子、滝沢佐和、江野澤佳代、本村緩奈、 <u>石河 晃</u>	ポピドンヨード10%水溶液による接触皮膚炎症候群	皮膚病診療	33	739-742	2011
上田一徳、清水篤、永岡大典、國分亮、安田伸巨、 <u>石河 晃</u> 、永田雅彦	トイ・ブードルに認められた両側膝蓋骨脱臼および骨格形成不全を伴うエーラス・ダンロス症候群の1例	獣医臨床皮膚科	17	85-88	2011
中村元泰、 <u>石河 晃</u> 、林健、栗川幸子	左足底に生じた腫瘤	日本皮膚病理組織学会雑誌	27	13-16	2011
<u>石河 晃</u>	表皮水疱症の遺伝相談	日本臨床皮膚科医会雑誌	28	445-448	2011
<u>石河 晃</u>	新生児・乳児にみられる脱色素斑の鑑別診断	日本皮膚科学会雑誌	121	3081-3083	2011
<u>石河 晃</u>	上皮系皮膚腫瘍	日本皮膚科学会雑誌	121	2695-2697	2011
川崎洋、齋藤昌孝、三宅亜矢子、石橋正史、佐山宏一、近藤泰輔、鈴木民夫、富田靖、 <u>石河 晃</u>	Hermansky-Pudlak症候群の1例	臨床皮膚科	66	211-215	2011
小崎 健次郎、 <u>工藤 純</u>	次世代シーケンサーを用いた疾患原因遺伝子の探索:倫理的な配慮も含めて	細胞工学	30(8)	806-807	2011

Kuwahara M, Yurugi S, Mashiba K, Iioka H, Niitsuma K, Noda T, Manago E	Aesthetic reconstruction of a defect in the skin of the upper lip using a hatched flap	Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery			In press
Morito H, Kitamura K, Fukumoto T, Kuwahara M, Asada H	Drug eruption with eosinophilia and systemic syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 7, not human herpesvirus 6	The Journal of Dermatology	Article first published online: 13.		2011
黒川正人, 安倍吉郎, 小澤俊幸, 桑原理充, 神野千鶴	CQ11: 色素性母斑(黒子)に対して、どのような治療法が勧められるか CQ12: 巨大色素性母斑に対して、どのような治療法が勧められるか CQ12 subCQ1: 巨大色素性母斑の治療法としてcurettage法は有効か CQ12 subCQ2: 巨大色素性母斑の再建としてtissue expander法は有効か CQ12 subCQ3: 巨大色素性母斑切除後はどのような再建法が勧められるか	日本形成外科学会上皮系良性腫瘍および色素性母斑に関するガイドライン			In press
Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K.	Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase.	J Dermatol Sci	61	144-7	2011
Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K.	Requirement of Interaction between Mast Cells and Skin Dendritic Cells to Establish Contact Hypersensitivity.	PLoS One	6(9)	e25538	2011
Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.	PPD(2) induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.	J Allergy Clin Immunol			2011 (in press)
Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba H, Sava H	CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc ⁻ and thereby promotes tumor growth.	Cancer Cell	19	387-400	2011

平成 23 年度

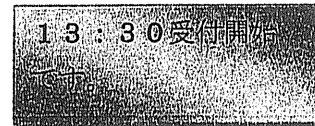
厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断と生化学的検査を踏まえた
新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価に関する研究」班

第 1 回班会議プログラム

研究代表者 新関寛徳

日時：平成 24 年 2 月 11 日（土）14:00-17:00



場所：東京国際フォーラム ガラス棟 5 階

G509 会議室

事務局：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療研究センター皮膚科
TEL：03-3416-0181（代表）（事務局内線 7795、担当：丸田）
FAX：03-5494-7909
E-mail：maruta-a@ncchd.go.jp
URL：<http://www.ncchd.go.jp/>

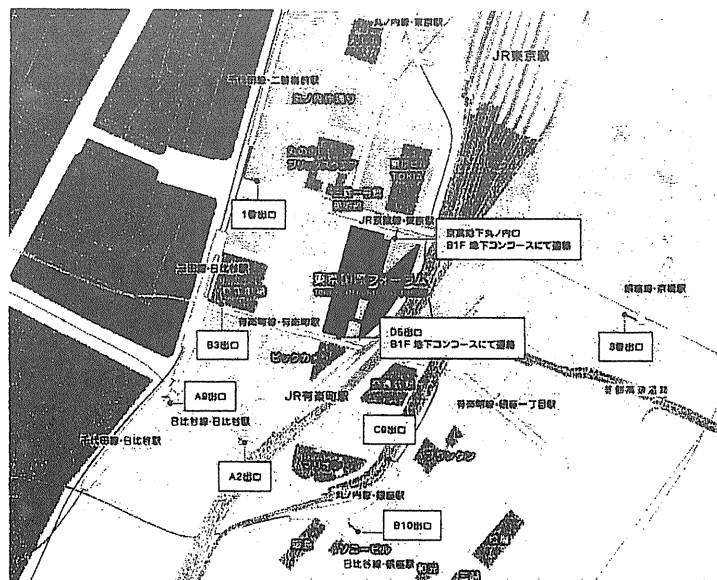
交通案内

JR 線

- 有楽町駅より徒歩 1 分
- 東京駅より徒歩 5 分（京葉線東京駅と B1F 地下コンコースにて連絡）

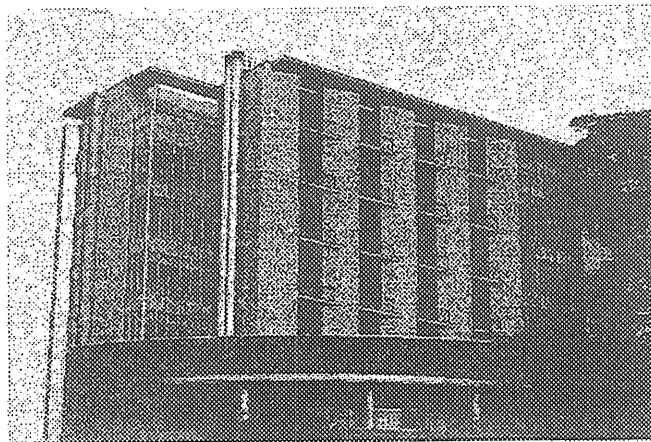
地下鉄

- 有楽町線：有楽町駅と B1F 地下コンコースにて連絡
- 日比谷線：銀座駅より徒歩 5 分/日比谷駅より徒歩 5 分
- 千代田線：二重橋前駅より徒歩 5 分/日比谷駅より徒歩 7 分
- 丸ノ内線：銀座駅より徒歩 5 分
- 銀座線：銀座駅より徒歩 7 分/京橋駅より徒歩 7 分
- 三田線：日比谷駅より徒歩 5 分



演者の方へ

- 発表は PowerPoint を用いたスライド形式でお願いします。
- 動作環境は、Windows7/PowerPoint2010 のみです。USB ご持参ください。またはご自身の端末を接続してください。15 ピン（3 列）が使用可能です。
- Macintosh は用意しておりませんので、ご自身の端末と専用コネクタをお持ちください。
- 13 時 30 分より受付を開始予定です。



プログラム

14:00 開会の辞
新関寛徳

座長：新関寛徳（国立成育医療センター皮膚科）

14:05 肥厚性皮膚骨膜炎患者全国調査集計結果（1）臨床症状に関する解析

○新関寛徳¹、関敦仁²、石河晃³、桑原理充⁴、大塚篤司⁵、椛島健治⁵、十字琢夫⁶、野崎誠¹

国立成育医療・皮膚科¹、同・整形外科²、東邦大大森・皮膚科³、奈良医大・皮膚科・形成外科⁴、⁵京都大・皮膚科、国立相模原病院・整形外科⁶

14:20 肥厚性皮膚骨膜炎患者全国調査集計結果（2）治療に関する解析

○新関寛徳¹、関敦仁²、石河晃³、桑原理充⁴、大塚篤司⁵、椛島健治⁵、十字琢夫⁶、野崎誠¹

国立成育医療・皮膚科¹、同・整形外科²、東邦大大森・皮膚科³、奈良医大・皮膚科・形成外科⁴、⁵京都大・皮膚科、国立相模原病院・整形外科⁶

14:35 次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎の新規原因遺伝子の同定

○佐々木 貴史^{1,2}、清水厚志^{1,3}、塩濱愛子⁴、大塚篤司⁵、椛島健治⁵、石河 晃⁶、関 敦仁⁷、新関寛徳⁸、工藤 純^{1,4}

慶應義塾大学医学部 1共同利用研究室生命情報学部門、2皮膚科/総合医科学研究センター、3分子生物学教室、4 遺伝子医学研究室、5 京都大学医学部皮膚科、6 東邦大学医療センター大森病院皮膚科、7 国立成育医療研究センター整形外科、8 国立成育医療研究センター皮膚科

14:50-15:05 休憩

座長：椛島健治（京都大皮膚科）

15:05 Wnt 病としての肥厚性皮膚骨膜炎症例検討と病態分子生理の解明

○吉田剛、永野修、佐谷秀行

慶應義塾大学先端医科学研究所遺伝子制御部門

新関寛徳（国立成育医療、皮膚科）、石河晃（東邦大、皮膚科）、宮川俊一（市立川崎、皮膚科）、桑原理充（奈良医大、皮膚科・形成外科）、大塚篤司（京大、皮膚科）、椛島健治（京大、皮膚科）、坂部純一（浜松医大、皮膚科）