

201128/33B

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 22－23 年度 総合研究報告書

平成 24 年（2012 年）3 月

研究代表者

新関 寛徳

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

肥厚性皮膚骨膜症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

平成 22－23 年度 総合研究報告書

平成 24 年（2012 年）3 月

研究代表者

新関 寛徳

目 次

I. 平成22、23年度構成員名簿	1
(付) 平成21年度構成員名簿	
II. 総合研究報告	
平成22－23年度総合研究報告	5
新関 寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
III. 分担研究報告	
肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査およびインターネットによる疾患啓発活動	33
研究代表者：新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
研究分担者：関敦仁 (国立成育医療研究センター整形外科)、石河晃 (東邦大学皮膚科)、大塚篤司 (京都大学皮膚科)、桑原理充 (奈良県立医科大学皮膚科形成外科)	
研究協力者：柁島健治 (京都大学皮膚科)、十字琢夫 (国立病院機構相模原病院整形外科)、野崎誠 (国立成育医療研究センター皮膚科)、種瀬啓士 (川崎市立川崎病院皮膚科)	
肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断法の確立	40
奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部)	
Pachydermoperiostosis における頭部脳回転様皮膚の発生貴所に関する病理組織学的検討	47
石河 晃 (東邦大学皮膚科)	
本邦および英語原著論文の集計による、手術治療の再評価	52
桑原 理充 (奈良県立医科大学皮膚科形成外科)	
PDP における血清、尿中 PGE2 の測定	56
柁島 健治 (京都大学皮膚科)、大塚 篤司 (京都大学皮膚科)	
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	62
工藤 純 (慶應義塾大学遺伝子医学)	
IV. 研究成果に関する刊行一覧	67
V. 研究成果の刊行物・別冊	77

[I]

平成 2 2 - 2 3 年度構成員名簿

平成22年度構成員名簿

「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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	新関 寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科	医 長
研 究 分 担 者	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部 長
	関 敦仁	国立成育医療研究センター整形外科	医 長
	石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学	教 授
	椛島健治	京都大学医学部皮膚科	准教授
	桑原理充	奈良県立医科大学皮膚科・形成外科	講 師
研 究 協 力 者	十字琢夫	独立行政法人国立病院機構相模原病院整形外科	医 長

平成23年度構成員名簿

「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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	新関 寛徳	独立行政法人 国立成育医療研究センター皮膚科	医 長
研 究 分 担 者	奥山 虎之	独立行政法人 国立成育医療研究センター臨床検査部	部 長
	関 敦仁	独立行政法人 国立成育医療研究センター整形外科	医 長
	石河 晃	東邦大学医学部第1皮膚科	教授
	工藤 純	慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室	教授
	桑原 理充	奈良県立医科大学皮膚科・形成外科	講師
	大塚 篤司	京都大学医学部皮膚科	日本学術振興会特別研究員 (PD)
研 究 協 力 者	十字 琢夫	独立行政法人国立病院機構相模原病院整形外科	医 長
	椛島 健治	京都大学医学部皮膚科	准教授
	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門	教授
	野崎 誠	独立行政法人 国立成育医療研究センター皮膚科	医員

<付録>平成21年度構成員名簿

「肥大性皮膚骨膜炎における遺伝形式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」研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	新関 寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科	医 長
研 究 分 担 者	奥山 虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部 長
	関 敦仁	国立成育医療研究センター整形外科	医 長
	石河 晃	慶應義塾大学医学部皮膚科	准教授
	椛島健治	京都大学大学院医学研究科	准教授
	桑原理充	奈良県立医科大学皮膚科	講 師
研 究 協 力 者	種瀬啓士	川崎市立川崎病院皮膚科	副医長

[II]
総合研究報告

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

研究代表者：新関寛徳 （独）国立成育医療研究センター 皮膚科・医長

研究要旨

当該研究班の目的は Pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜炎)の病型分類について、遺伝子診断や生化学検査を導入することにより再検討を行なうことである。

当該疾患では本邦初めて第一次全国調査を実施し、推定患者数 42.9 であった。次いで 1 次調査で得られた患者受療施設および、1989 年以降の国内医療機関からの症例報告筆頭著者所属施設、および 1 次アンケート以降の研究代表者への紹介患者（紹介元）に対し、2 次調査票（参考資料）を送付した。総計 97 施設に調査票を配布したところ 43 症例について返答があった。そのうち重複例、記入辞退などの 8 症例を除き、33 例を集計に用いた。33 例の臨床亜計は完全型 21 例、不全型 11 例、3 主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例 2 例であった。

集計の結果、本邦ではじめて 3 主徴の発症順番が明らかになった。脳回転様皮膚の発症が一番遅いので、完全型、不全型の臨床亜型の診断は確定診断時に皮膚肥厚が進行性であればすぐに判定するべきではないことが明らかになった。治療効果では、NSAIDs 有効例が投与症例の半数以上で有効であり、原因遺伝子が判明した現在、プロスタグランジン合成阻害効果の再検討が期待される。2 次調査の集計結果は一般向けに再編集し、ホームページに収録した。

生化学検査では、当該疾患で PGE2 高値を示す症例を確認した。遺伝子診断では当該疾患不全型の原因遺伝子とされる HPGD 遺伝子について直接塩基配列決定法および CGH 法、RT-PCR 法を試み、PGE2 高値でも HPGD 遺伝子変異が発見されない症例の存在を確認した。新規原因遺伝子発見のためのエクソーム解析による新規原因遺伝子探索を実施したところ、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 SLC02A1 (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。SLC02A1 遺伝子変異は不全型、完全型を超えて発見され、今後の臨床分類の再検討や既存治療の再検討に大きく貢献すると期待される。

当該研究班で渉猟した 5 例の皮膚病理組織に特殊染色を交えて再検討し、不全型症例でも完全型症例と共通の機序として、脂腺・汗腺の上皮系である皮膚付属器の増殖と、膠原線維の増生と弾力線維の消失がみいだされた。

再分類後の治療法の検討に向け、完全型の形成外科的治療、不全型で頻度の高い関節炎について文献レビューし、骨・関節病変については現時点ではビスフォスフォネート製剤の効果もともと期待できた。

以上より、現時点では完全型と不全型を原因別に分類することはできないが、変異の性質、皮膚病理所見、合併症に特徴があることから本邦の PDP については未だ Touraine の完全型、不全型の分類は臨床的に有用である。

研究分担者：

奥山虎之	(独)国立成育医療研究センター 臨床検査部・部長
関 敦仁	(独)国立成育医療研究センター 整形外科・医長
石河 晃	東邦大学医学部 皮膚科学・教授
桑原 理充	奈良県立医科大学 皮膚科形成外科・講師
栂島 健治	京都大学医学部 (平成 21-22 年度)皮膚科・准教授
大塚 篤司	京都大学医学部 (平成 23 年度) 皮膚科・特定助教
工藤 純	慶應義塾大学医学部 (平成 23 年度) 遺伝子医学研究室・教授
研究協力者：	
十字 琢夫	(独)国立病院機構相模原病院 整形外科・医長
野崎 誠	(独)国立成育医療研究センター 皮膚科・医師
開山麻美	(独)国立成育医療研究センター 臨床検査部・職員
栂島健治	京都大学医学部 皮膚科・准教授
佐谷秀行	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所・教授
吉田剛	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所・大学院生
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・特任講師
清水 厚志	慶應義塾大学医学部 分子生物学助教
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
宮川俊一	川崎市立川崎病院 皮膚科・部長
種瀬啓士	川崎市立川崎病院 皮膚科・副医長

A. 研究目的

当該課題では、pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜症)の病型分類について、再検討を行ない、新しい分類に基づき従来使用されていた薬剤の治療効果を再検討することを目的とする。

3年間の主な活動は以下のとおりである。

- 1) 文献調査(予備調査)とデータベースの公表(新関、関、石河、桑原、種瀬)
- 2) 全国調査(1次)および全国調査(2次)(新関、関、石河、栂島、大塚、桑原、十字、宮川)。
- 3) HPGD 遺伝子診断および血中・尿中 prostaglandin E2(PGE2)の測定(奥山、新関、栂島、大塚)。
- 4) エクソーム解析による新規責任遺伝子の探索(工藤、佐々木、新関)
- 5) 皮膚肥厚の病態を解明するために皮膚生検にて採取した病理標本の特殊染色、免疫染色による詳細な検討(石河、新関、栂島、桑原、佐谷、吉田)。
- 6) 不全型 PDP、完全型 PDP に関する治療法についての文献レビュー(関、桑原)。

B. 研究方法

1) 文献調査とHPの作成

医中誌 web(version 4.0)により過去 21 年分の原著論文を検索したところ、39 例を収集できた。班員で分担して論文を閲覧し、臨床所見を拾い上げ、表に記入した。臨床亜型ごとに所見の頻度を計算し、完全型、不全型に頻度の多い所見を検索した。2 群間の頻度に統計学的に差があるかについて、カイ二乗検定によりP値 5%以下を頻度差ありと判定した。

2) 全国調査(1次)および全国調査(2次)の実施

2010年10月に患者数推計のための1次調査を実施した。送付する医療機関は、疾患の特殊性を鑑み、病床規模が大きな病院に集まると仮定し、全国臨床研修病院一覧(<http://guide.pmet.jp/web2011/index.html>)より、専門医が常勤する皮膚科、整形外科、形成外科および臨床研修病院一覧に掲載されていない全国大学施設上記3科を含め、皮膚科 516 件、整形外科 713 件、形成外科 312 件に送付した。1次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数を算出した。

2次調査票を作成した(文末、資料1)。質問項目は、平成 21 年度文献調査で明らかになった完全型・不全型を特徴づける症状を中心に構成したが、頻度の少ない合併症も掲載した。発症年齢、進行活動性の有無の回答欄を設けた。各々の治療法には、使用開始年齢、有効性の質問項目をつけた。

2011 年 10 月、全国調査(2次)を実施した。1次調査で得られた患者受療施設および、1989 年以降の国内医療機関からの症例報告筆頭著者所属施設、および1次アンケート以降の研究代表者への紹介患者(紹介元)に対し、全国調査の依頼状、調査票、返信用封筒を送付した。

回収した調査票は Excel2010 入力後、統計学的な検討は IBM SPSS Statistics 19(日本 IBM)により行った。用いた統計処理法は、結果に記載した。

3) 遺伝子診断と生化学的検査

患者 5 名より DNA が得られた。型通りエクソンとその周囲のイントロンを含めて直接塩基配列決定法¹⁾により変異の検索を行った。

Comparative Genomic Hybridization (CGH) array 法により、HPGD 遺伝子領域のエクソン単位の欠失の有無を検証した。プローブは、HPGD 遺伝子配列とその上流・下流 10 kbp 以内に設置された Agilent 社プローブおよび新たに設計したタイリングプローブにより上記領域内のプローブを網羅した。設計したプローブは、4x44K DNA マイクロアレイ上に搭載した。DNA の断片化、ハイブリダイゼーション、スキャンによる画像読取と数値化を行い重複、欠失を解析した。Reference には HapMap の DNA (NA19000:男性)を用いた。

皮膚生検組織からは RNA を抽出し、RT-PCR 法により cDNA が得られた。エクソン内にプライマーを設定し、直接塩基配列決定法により変異の検索を行った。

血中、尿中 PG E2 濃度は、採取した血清、新鮮尿を一旦-20℃で凍結、保存し、測定前に解凍した。おのおの原液と 10 倍希釈にて ELISA Kit (Prostaglandin E2 Kit-Monoclonal, Cayman Chemical, USA) により測定した。

4) エクソーム解析

当該班で収集した不完全型 PDP 患者のうち PDP

患者とその両親(非 PDP)の親子トリオを含む 5 症例 7 人を対象とし、アジレント社シユアセレクトとイルミナ社次世代シーケンサー-GAIIx を用いたエクソーム解析を行った。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、多型情報の付加を行い、変異候補リスト(約 4 万個)を独自に作成した。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、種々のデータベース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。PDP で疑われる劣性遺伝形式に矛盾しない変異部位を有する遺伝子を抽出し、最終的に 10 種類の遺伝子候補を得た。

5) 病理組織学的検討

昨年度までに班員が症例報告を行った 5 症例²⁾⁻⁶⁾および年齢・部位一致対照群 3 例について検討した。ヘマトキシリンエオジン(HE)染色、エラスティカワンギーソン(EVG)染色、アルシアンブルー(A1b)染色、上皮細胞膜抗原(EMA)染色、Ki-67染色を 8 検体、3 コントロールにつき施行した。疾患コントロールとして外傷続発性脳回転状皮膚の生検病理組織を同様に検討した。

一方、酸化ストレス抵抗性獲得に重要な分子である CD44v8-10(以下 CD44v)および Wnt シグナルの下流分子であるβ-カテニンの抗体を用いて免疫組織化学染色を施行した。前者に関しては Ki-67(MIB-1)との蛍光二重染色を追加施行し、後者に対しては TissueFAXS 法を用いてβカテニン発現量を定量化した。

6) 文献レビュー

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)においてキーワード検索により文献(形成外科の手術療法 20 件、整形外科治療 8 件)を抽出し、治療法、効果のレビューを行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断および生化学的検査の実施に際しては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(H17.6.29)、臨床研究に関する倫理指針(H20.7.31)、を遵守し、国立成育

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

医療センター倫理審査において承認を受けた。2次調査内容についても臨床研究に関する倫理指針(H20.7.31)、を遵守し、同上の倫理委員会から承認を受けた(申請者:新関寛徳、受付番号 495、肥厚性皮膚骨膜炎患者全国調査(2次))。

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析については国立成育医療研究センター(申請者:新関寛徳、受付番号 374、肥厚性皮膚骨膜炎における原因遺伝子変異の検索、承認日 H22.12.28)および慶應義塾大学医学部(申請者:工藤純、受付番号 2010-324、次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎における原因遺伝子変異の検索、承認日 H22.4.5)において倫理審査委員会からの承認を受けた。

C. 研究結果

1) 文献調査(予備調査)とデータベースの公表

以下の項目につき、完全型、不全型において比較を行った:年齢(初診時)、性別、家族歴、病名(論文中の記載)、臨床亜型(論文中の記載)、3主徴(clubbed fingers、periostosis、cutis verticis gyrata 頭部脳回転様皮膚)、pachydermia(皮膚肥厚)、脂漏・油性光沢・ざ瘡・湿疹、発熱、多汗症、関節症状、貧血、胃・十二指腸潰瘍、低カリウム血症、治療法。以上のうち不全型では、同症の家族歴、関節症状(関節炎、骨炎)の頻度が高かった(いずれも $P < 0.005$)。完全型では、脂漏・油性光沢・ざ瘡・湿疹の頻度が高かった。

記報告 39 例の病名の内訳は下記の通りであった。

Pachydermoperiostosis(OMIM#167100): 31 例、肥大性皮膚骨膜炎: 2 例、肥厚性皮膚骨膜炎: 1 例、肥大性骨関節症: 5 例であった。和訳せずに用いている論文が多いことがわかった。

平成24年3月までに当該研究班に紹介のあった患者は 7 例であった。その他、成育に電話問い合わせが 1 件あった(滋賀県、内科)。いずれもインターネット検索で当該班の活動を知ったとのことであった。

表 1 紹介患者リスト

年齢	性別	臨床病型	紹介元所在地	診療科
57	男	完全型 1)	大阪府	内分泌代謝
52	男	不全型 2)	宮崎県	麻酔科
21	男	完全型 1)	愛知県	内科
19	男	完全型 1)	愛知県	内科
67	女	不全型 3)	宮城県	リウマチ科
20	男	完全型 4)	東京都	整形外科
19	男	完全型 5)	福岡県	整形外科

1)-5)はすべて全国調査(2次)に収録されている。

1)総合研究報告書、大塚の項参照

2)平成23年度年次報告書、石河の項参照

3)平成23年度年次報告書、関の項参照

4)平成23年度班会議にて発表

5)すでに論文発表あり:松田やよい:臨床と研究 45:1475-8, 2008

2) 全国調査(1次)および全国調査(2次)

表2に1次調査集計結果として、返送数、返送率、推定患者数を示す。患者あり、回答数は23件であったが、そのうち3件は1施設で2例の患者数の報告があり、患者数の総計は26名であり、推定患者数は42.9名であった。

総計97施設に第2次全国調査票を配布したところ43症例について返答があった。そのうち重複例、記入辞退などの10症例を除き、33例を集計に用いた。33例の臨床亜計は完全型21例、不全型11例、3主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例2例であった。

記入票の記載者は、通院中の所属機関が78.8%であったが、すでに他の機関へ転院されている患者は18.2%であった。受療状況では、「主に通院」が67.9%、ついで「入院と通院」が17.9%、「主に入院」がほとんどで、入院の経験のある患者は、2割程度である。

性別では女性例が1例あったが、大半が男性であった。

3主徴以外の合併症頻度については皮膚症状、関節症状、その他の症状に分類した(表3)。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

表3 患者背景および3主徴頻度

	有効パーセント	
	度数(n=33)	ント(%)
性別(男性)	32/33	97
家族歴	5/33	15.2
3主徴		
ばち指	31/33	93.9
骨膜肥厚	28/30	93.3
皮膚肥厚	29/33	87.9
脳回転様頭皮	22/33	66.7
皮膚症状		
脂漏油性光沢	20/29	69
ざ瘡	19/29	65.5
脂漏性湿疹	5/30	16.7
多汗症	10/29	34.5
関節症状		
関節腫脹	14/33	42.4
正座	5/32	15.6
骨折歴	2/32	6.3
関節痛	15/29	51.7
安静時関節痛	3/33	9.1
運動時関節痛	10/33	30.3
関節水腫	8/33	24.2
関節の熱感	3/33	9.1
その他の症状・所見		
発熱	5/32	15.6
貧血	6/33	18.2
消化管潰瘍	3/32	9.4
低カリウム血症	3/33	9.1
思考力減退	1/33	3
自律神経症状	3/33	9.1
学習障害	3/33	9.1
ADHD*	1/33	3
頭蓋骨癒合不全	1/33	3
粗毛症	1/33	3
易疲労症	2/33	6.1

*attention deficit hyperactivity disorder

Spearman の順位相関係数を検討したが分類を超えて

相関のある項目はなかった(相関係数の絶対値が0.4以上)。

PDP の多彩な臨床症状について発症年齢はこれまで、あまり原著論文で集計してこなかった項目である。今回の調査により、ばち指が16.81歳に発症し、皮膚肥厚と骨膜肥厚は数年遅れで19.76、19.17歳である。すなわち20歳直前に3主徴そろい、確定診断されていることが示唆された。

3主徴の進行活動性については34.6(ばち指)、24(骨膜肥厚)、32(皮膚肥厚)、31.6%(脳回転様頭皮)であった。皮膚症状、関節症状については3割以上が未だ進行活動性がある状態であった(表4)。その他の症状については、度数が低く、評価が困難であった。

表4 進行活動性の有無

	有効パーセント	
	度数*	ント(%)
3主徴		
ばち指	9/26	34.6
骨膜肥厚	6/25	24
皮膚肥厚	8/25	32
脳回転様頭皮	6/19	31.6
皮膚症状		
脂漏油性光沢	7/14	50
ざ瘡	7/13	53.8
脂漏性湿疹	3/5	60
多汗症	5/7	71.4
関節症状		
関節腫脹	7/13	53.8
関節痛	8/18	44.4
関節水腫	4/8	50
関節の熱感	1/3	33.3
その他の症状		
発熱	1/6	16.7
貧血	0/6	0
消化管潰瘍	0/3	0
低カリウム血症	0/3	0
ADHD	0/3	0
粗毛症	1/1	100

易疲労症 0/1 0

*「あり」と回答した度数

case #5 母		1335	98.44
case #6	完全型	647.4	172.5
case #7	完全型	1762	414.7

血中 PGE2 正常値 25-200 pg/mL

「治療選択」の回答率は悪くなかったが、治療を実施している症例があまり多くないことが明らかになった。

治療開始年齢の多くはばち指の発症年齢と同じ 10 代中盤であるが、滑膜除去術は 20 歳が最小年齢であった。

治療効果の回答数は少ないが、ステロイドは局注、全身投与ともに成績が良い。また、prostaglandin 合成阻害薬である、NSAIDs は有効例 61.5%、不変が 38.5%であった。有効である症例が明らかに存在する。

2 次調査でえられた各症状の頻度を患者・一般向けに編集し、平成 21 年度にホームページ上で文献調査をもとに記載した頻度と置き換えた。

3) 遺伝子診断と生化学的検査

①HPGD 遺伝子診断(エクソン塩基配列) 5 例実施し、変異を認めない。

②HPGD 遺伝子 mRNA 塩基配列決定(1 例)および CGH 法(5 例)によるエクソンの欠失変異の同定 異常を認めない。

③生化学的検査 2 家系を含 7 症例で測定を実施した(表5)。3 主徴をみたさなかった疾患コントロールとして診断不明関節炎 1 例(2010 年度年次報告札幌島の項参照)で行い、PGE2 高値であった。したがって、生化学的検査のみで確定診断するべきではないことが示唆された。

表 5 血清および尿中 PGE2 測定結果

	臨床型	PGE2 濃度 (pg/ml)	
		血清	尿
case #1	不全型	30	650
case #1 母	コントロール	29.5	65.5
case #2	不全型	83	2940
case #2 母	コントロール	21.5	179
case #3	完全型	3880	68160
case #4	非 PDP 関節炎	263	ND
case #5	=case #1	357.4	1134
case #5 父		280.1	459.2

4) エクソーム解析による新規責任遺伝子の探索

完全型患者 1 例、不全型患者 2 例を対象として、次世代 DNA シーケンサーで全エクソン領域を解読した。完全型患者 1 例、不全型患者 2 例の計 3 例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 のスプライズドナーサイト変異、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(サンガー法)を行ったところ、上記のスプライズ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ズ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。

5) 皮膚病理組織の検討

①不全型: 病理組織は変化が軽微ではあるが、真皮浅層に浮腫、ムチン沈着を伴う部位があり、その部に一致して弾力線維の減少がみられた。

②完全型: 脂腺の増殖、真皮ほぼ全層に渡る浮腫、膠原線維間のムチン沈着、真皮中層から皮下にかけて膠原線維の増生、弾力線維の減少をみた。

③外傷続発性脳回転状皮膚では著明の脂腺の増殖、脂腺を取り囲むような同心円状の膠原線維の増生、皮下脂肪織に膠原線維の増生をみた。

④免疫染色において、皮膚肥厚部での CD44 と β カテニンの局在が一致していた。増殖汗腺、皮脂腺において Ki-67 と CD44v は相互排他的な発現像を認めた。定量化解析によって完全型では不全型と比較したが、汗腺、脂

腺にけるβカテニン発現量に有意差はみられなかった。

6) 文献レビュー

①形成外科領域 本邦症例過去21年間の原著論文およびPubmedによる英文論文の検索した20例のPDPに対して手術を行った症例、およびPDPではない脳回転状皮膚に対して手術を行った15例の臨床情報を集計した。

この二群は臨床症状が似ているものの、皺の成因に違いがある可能性が高く、手術方法も異なったアプローチを取る必要があるのではないかと考えられた。

②整形外科領域 本邦症例過去21年間の原著論文およびPubmedによる英文論文の検索した8例のPDP骨関節痛治療例の臨床情報をまとめた。

手術療法は膝関節痛に対する関節鏡視下滑膜切除術が1件、薬物療法では骨関節痛に対してビスフォスフォネート製剤(pamidronate, risedronate)が2件あったが、その内1件は前述の滑膜切除術後に投与されていた。痛風発作治療薬(colchicine)2件、抗エストロゲン薬(tamoxifen citrate)2件、抗リウマチ生物学的製剤(infliximab)1件、胎盤抽出物1件であった。効果はビスフォスフォネート製剤、抗エストロゲン薬、抗リウマチ生物学的製剤と胎盤抽出物で有効であり、痛風発作治療薬のコルヒチンでは無効、又は一部有効と意見が分かれた。また、コルヒチンで無効であった症例も次第に関節症状が沈静化したとの報告があった。

D. 考察

1) 文献調査（予備調査）とデータベースの公表

PDPは、1次性、2次性および甲状腺機能亢進症に伴う骨関節症（ばち指を伴う）が同じキーワードで検索されてしまうため、primaryのみを抽出するために手作業での選別が必要であった。そのため、当該班で作成したデータベースの意義は大きい。まれな合併症をもつ症例の検索も簡単に行えるように検索機能がついている。今後はこのデータベースと、2次調査票（今後公開予定）の閲覧により診療の際の観察項目の充実が期待される。また、紹介患者による患者集積が実現しており、益々当該疾患の詳細が解明され、治療法の開発につながる事が期待される。

「肥大性皮膚骨膜炎」（当該研究班に用いた疾患名）は、同義の疾患名が比較的多い疾患で、このことがこれまで文献検索を困難にしてきた。これまで使用されてきた主な病名は次のごとくである：

- 1) Pachydermoperiostosis (OMIM#167100)、
 - 2) Primary hypertrophic osteoarthropathy (OMIM#259100)。
- この2つの病名は和訳される際に4つの病名を生み出した。すなわち3)肥大性皮膚骨膜炎、4)肥厚性皮膚骨膜炎、5)肥厚性骨関節症、6)肥大性骨関節症である。1=4 (pachy=肥厚性)、2=6 (hypertrophic=肥大性) が直訳として妥当であると考えられるが、肥厚性、肥大性が入れ替わって使用されているのが現状である。当該研究班で行った過去21年間の文献調査では39例中で1)31例、3)2例、4)1例、6)5例であった。当該研究班ではPachydermiaを皮膚肥厚と和訳することから1=4の和訳を用いた。平成22年度より研究課題を変更した。

2) 全国調査（1次）および全国調査（2次）

本調査により、今まで明らかではなかった全国推定患者数をはじめて調査することができた。患者数42.9は、過去22年(1989年から2010年)の原著報告症例数44例なので、推定値とはいえ、現状を把握している数字と考えている。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」では、患者数把握において、病床数ごとの集計を行い推定する方法を推奨しているが、疾患の性質を鑑み、診断に至るには病床数よりも専門医の存在が重要と考えて抽出病院を工夫した次第である。

第2次全国調査については、これまでの症例報告論文ではあまり触れられてこなかった個々の症状の発症年齢、進行活動性について、今回の調査票で検討することが出来た。

3 主徴については発症年齢の順番が明らかになった。すなわち、ばち指<皮膚肥厚、骨膜炎<脳回転様皮膚の順である。皮膚肥厚が進行性である症例なら、脳回転様皮膚の発症年齢を過ぎるまでは、不全型と診断すべきではないことが今回の調査で明らかになった。

治療については、今回我々が明らかにした原因（遺伝子）の機能を踏まえて、その作用機序からCOX-2阻害薬であるNSAIDsの有効性が期待される。当該疾患の原因

遺伝子 HPGD、SLCO2A1 はともプロスタグランジンの代謝に関わる遺伝子である（工藤の項参照）。疼痛や発熱時だけでなく、長期内服により皮膚症状、関節症状の進行活動の抑制効果が今後期待される。

3) 遺伝子診断と生化学的検査

われわれは HPGD 遺伝子に関して、次の 3 種類の遺伝子診断法を試みた：1) サンガー法、2) CGH 法、3) RT-PCR 法。しかし、これまで当該斑 5 例の遺伝子診断を含め本邦では HPGD 遺伝子変異は未だ発見されていない。

一方、生化学的検討では HPGD 遺伝子の機能喪失により出現するはずの PGE2 高値を示す症例が見いだされた。機能的に PGE2 分解経路に働く遺伝子などが、第 2 の（未知の）原因遺伝子として期待されたが、その答えは、エクソーム解析法により、プロスタグランジン輸送蛋白遺伝子に変異がみつかったことにより謎が明らかになった。

4) エクソーム解析

SLCO2A1 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、プロスタグランジン E2 (PGE2) の分解を司る NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase をコードしており、PGE2 の分解に障害を来すことによって、発症に至ると推定される。一方、SLCO2A1 遺伝子はプロスタグランジ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。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明らかになった意義は大きいと思われる。

これまで日本人 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い。一方、新規に発見した SLCO2A1 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と考えられる。今後は SLCO2A1 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。

4) 皮膚病理組織の検討

文献調査で、脳回転状頭皮と脂漏、油性光沢、湿疹、痲瘡が合併している症例が多いことから、脳回転状頭皮は脂腺の過形成刺激があると形成される可能性が示唆された。脳回転状皮膚を伴わない不全型においては皮膚病理所見が軽微であったが、真皮浅層に浮腫、ムチン沈着を伴う部位があり、その部に一致して弾力線維の減少がみられた。このことは完全型、不全型の両者に共通し、本症の発症機序に関わる現象である可能性が示唆された。

一方完全型においては皮疹が著明になるにつれ、脂腺の増殖がみとめられた。逆に弾力線維は減少し、痕跡間質は膨化した膠原線維に占められるようになっていた（表3）。免疫染色でもこれらの結果を裏付け、酸化ストレス抵抗性に寄与する CD44v を発現している細胞が選択的に増加していることから皮膚肥厚が酸化ストレス環境への適応病態であることが推察された。

表3 完全型における所見の出現頻度

所見	例数
間質の浮腫	2/5
膠原線維間のムチン沈着	3/5
膠原線維増生	4/5
脂腺増殖	5/5
汗腺増殖	2/5

外傷による続発性脳回転状皮膚の組織所見は PDP の顔面皮膚と共通する組織所見であり、脂腺増殖および周囲の線維化は PDP における脳回転状皮膚の一因である可能性が示唆された。PDP の頭部脳回転状皮膚の完成像は毛包・脂腺系の萎縮・ムチン沈着を伴い、脳回転状皮膚の成因についてはさらなる検討を要する。

5) 文献レビュー

①形成外科領域 PDP ではない頭部脳回転状皮膚の症例も検討したところ PDP に比べ、一般的な皺を伸ばす術式で良好な成績を得ていることがわかった。一方 PDP で

は一般的な方法（病変部より遠隔切除で皺を引っ張る方法ではうまく皺が伸びず、皺の直接切除を余儀なくされている報告がめだつた。皺の直接切除は傷が比較的多く残る方法であり、異例な方法と言って良い。

②整形外科領域 PDP に最も頻度の多い整形外科学的症状は骨関節痛である。ビスフォスフォネート製剤は pamidronate とともに有効性を支持する文献が近年増えており、現在のところ骨関節痛の改善にもっとも期待できる薬物療法である。抗エストロゲン薬の tamoxifen も有効との報告が 2 件あるが、作用機序も含めてなお検討が必要である。また、痛風治療薬の colchicine は 1992 年の文献以降その有効性が支持されておらず、効果が期待されない。

E. 結論

1) 当該疾患において、データベース作成や、一般向け患者情報を公開することは患者集積に非常に効果的であった。

2) 本邦では初の PDP 全国調査（1 次、2 次）を終了し、推定患者数は過去 20 余年の原著報告数と一致する 40 強であった。全国 2 次調査では、33 例の詳細な臨床情報を収集した。集計の結果、3 主徴の発症年齢の順番が明らかになった。脳回転様皮膚の発症が一番遅いので、完全型、不全型の臨床亜型の診断は確定診断時に皮膚肥厚が進行性であればすぐに判定するべきではないことが明らかになった。

3) 診療支援のための遺伝子診断、生化学的検査法、皮膚病理検査が整備され、症例を蓄積することにより原因遺伝子発見、診断技術の向上、観察項目の改善が期待される。

4) エクソーム解析による新規責任遺伝子の探索は、当該疾患においても有効であった。不全型、完全型の両方から SLCO2A1 遺伝子変異が発見された。

5) 病理学的には完全型、不全型の皮膚肥厚を明確にわけける所見はみいだされず共通の機序と考えられる。変化の強さの指標になる病理所見も明らかになった。

6) 治療法では、完全型の皮膚肥厚には形成外科手術、不全型の関節症状にはビスフォスフォネート製剤が期待される。

7) 以上より、現時点では完全型と不全型を原因別に分類

することはできないが、変異の性質、皮膚病理所見、合併症に特徴があることから本邦の PDP については未だ Touraine の完全型、不全型の分類は臨床的に有用である。

<引用文献>

- 1) Uppal S, et al: Nat Genet 40: 789, 2008
- 2) 重松由紀子、新関寛徳、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子、土居博美、椛島健治：肥厚性皮膚骨膜炎の 1 例、臨床皮膚 64:751-53, 2010
- 3) 種瀬啓士、若林亜希子、山本晃三、宮川俊一、今西智之：完全型 Pachydermoperiostosis の 1 例。臨床皮膚 64(3): 221-224, 2010
- 4) 新妻克宜、波床光男、多田英之、田中文、萬木聡：頭部脳回転状皮膚を呈した肥大性皮膚骨膜炎の手術例 日本形成外科会誌 24:548-553, 2004
- 5) Kabashima K, Sakabe JI, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. Am J Pathol 176(2): 721-32, 2010
- 6) 吉岡学、小林美和、戸倉新樹：西日本皮膚科 67(4):317-18, 2005

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kouno M, Ko R, Shimizu A, Ouchi T, Sueoka K, Masunaga T, Ishiko A: A 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: 386-92, 2011
2. Kamo M, Ohyama M, Kosaki K, Amagai M, Ebihara T, Nakayama J, Ishiko A: Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia syndrome: a case report and a pathological insight into pilosebaceous anomaly. Am J Dermatopathol 33: 403-6, 2011
3. Hayashi S, Okuyama T, 他 26 名: Clinical

- application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet* 56:110-24, 2011
4. Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M: Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-l-iduronidase gene. *J Neurol Sci* 302(1-2): 121-5, 2011
 5. Tanese K, Sato T, Ishiko A: Malignant eccrine spiradenoma: case report and review of the literature, including 15 Japanese cases. *Clin Exp Dermatol* 35: 51-55, 2010
 6. Tanese K, Fukuma M, Ishiko A, Sakamoto M: Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway. *Biochem Bioph Res Com* 391(1), 486-491, 2010
 7. Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nakamura H, Satoru S, McMillan JR, Nagasaki A, Has C, Ouchi T, Ishiko A, Hirako Y, Owaribe K, Daisuke S, Bruckner-Tuderman L, Shimizu H: Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mut* 31: 308-316, 2010
 8. Honda T, Koreeda S, Miyachi Y, Kabashima K: Hypertrichosis around a leg ulcer being treated with prostaglandin E1 ointment. *J Am Acad Dermatol* 64: 1212-3, 2011
 9. Soontrapa K, Honda T, Sakata D, Yao C, Hirata T, Horii S, Matsuoka T, Kita Y, Shimizu T, Kabashima K, Narumiya S: Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 6668-73, 2011
 10. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K: Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets* 11: 1605-13, 2010.
 11. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y. 2010. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 184: 5670-7
 12. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
 13. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. 2010. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
 14. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
 15. Honda T, Matsuoka T, Ueta M, Kabashima K, Miyachi Y, Narumiya S. 2009. Prostaglandin E(2)-EP(3) signaling suppresses skin inflammation in murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 124: 809-18 e2
 16. Morimoto K, Manago E, Hiroshi Iioka, Hideo Asada, Chiyo Nakagawa, Keiichi Mikasa, Shigeki Taniguchi, Kuwahara M: Rare Complication after Stripping Operation : A Case Report of Mycobacterium Abscessus Infection. *Ann Vascular Diseases* 3: 232-235, 2010
 17. 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 hatchet flap. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery (in press)

日本語論文

1. 種瀬啓士, 若林亜希子, 山本晃三, 宮川俊一, 今西智之: 完全型 Pachydermoperiostosis の1例. 臨床皮膚 64(3): 221-224, 2010
 2. 重松由紀子, 新関寛徳, 野崎誠, 佐々木りか子, 堀川玲子, 関敦仁, 中川温子, 土居博美, 柘嶋健治: 肥厚性皮膚骨膜炎の1例. 臨床皮膚科 64: 751-54, 2010
 3. 野崎 誠, 佐々木りか子, 土井亜希子, 重松由紀子, 久保田雅也, 関 敦仁, 東 範行, 小崎里華, 新関寛徳: 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
 4. 奥山虎之: ラインゾーム病の診断: わが国のラインゾーム病の病因, 病態, 診断, 治療, 血液フロンティア 20: 561-64, 2010
 5. 池上博泰, 丹治敦, 堀内行雄, 高山真一郎, 関敦仁, 中村俊康, 桃原茂樹, 戸山芳昭: K-NOW 人工関節の特徴と臨床成績 関節外科 29:281-89, 2010
 6. 石河 晃: MBDerma「小児皮膚診療パーフェクトガイド」魚鱗癬, 魚鱗癬様紅皮症, 魚鱗癬症候群 MB Derma 164: 204-211, 2010
 7. 大内健嗣, 船越建, 谷川瑛子, 小塚有史, 夏賀健, 秋山真志, 石河晃: 筋ジストロフィー型単純型表皮水疱症の1例 日本小児皮膚科学会雑誌 29(1):43-48, 2010.05
 8. 大内健嗣, 石河 晃: 知っておきたい基礎用語 プレクチン(解説) 日本小児皮膚科学会雑誌 29(1):63-64, 2010.05
 9. 石河 晃: 皮膚疾患 遺伝子診療学(第2版)——遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 日本臨床増刊号 68 suppl 8:428-433. 2010.8
 10. 角田和之, 加藤 伸, 大内健嗣, 石河 晃: 口腔粘膜に生じた白色海綿状母斑 皮膚病診療 32(9): 955-958, 2010
 11. 伊藤路子, 青木見佳子, 池田麻純, 又吉武光, 片山美玲, 西澤善樹, 石河 晃, 川名誠司: 出生時より重篤な皮膚症状を呈した水疱型魚鱗癬様紅皮症の1例 日本小児皮膚科学会雑誌 29(2): 109-113, 2010
 12. 石河 晃: 知っておきたい基礎用語 表皮基底膜部接着関連分子について 日本小児皮膚科学会雑誌 29(2): 145, 2010
 13. 太田一郎, 桑原理充, 小林武彦, 飯岡弘至, 横田尚弘, 岡本英之, 山中敏彰, 細井裕司: Facial dismasking 法を用いて摘出し得た側頭窩の転移性腎細胞癌の1例 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 82(8):557-561, 2010.
 14. 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
 15. 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
 16. 清水 厚志: ヒト・マウスの全エクソントリシーケ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
1. 新関寛徳, 野崎 誠, 重松由紀子, 佐々木りか子, 守本倫子, 開山麻美, 奥山虎之, 大内健嗣, 石河 晃, 中澤温子, 伊藤裕司: TGM1 遺伝子変異を確認しえた葉状魚鱗癬の1例, 第35回日本小児皮膚科学会, 横浜, 2011.07.23-24
 2. 岩淵千雅子, 関東裕美, 大橋則夫, 伊藤正俊, 中岡一敏, 石河 晃: 外傷後の続発性脳回転状皮膚が疑われた一例. 第106回日本皮膚科学会総会・学術大会, 2011.4.15 横浜
 3. 野崎誠, 佐々木りか子, 土井亜希子, 重松由紀子, 松岡健太郎, 中川温子, 山本一哉, 秋山真志, 新関寛徳: ケラチン 10 遺伝子変異を確認した表皮融解性魚鱗癬の一例, 第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2011.2.12
 4. 野崎誠, 新関寛徳, 幸田 太, 重松由紀子, 定平知江子, 宮寄 治, 小林由典, 北野良博, 小崎里華: Lenz-Majewski 症候群と診断した1例 第34回小児皮膚科学会学術大会, 松山市, 2010.7.3-4

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

5. 野崎 誠、佐々木りか子、土井亜希子、重松由紀、久保田雅也、関 敦仁、東 範行、小崎里華、新関 寛徳:小児のレックリングハウゼン病は初診時に何割が確定診断できるか？第2回 日本レックリングハウゼン病学会学術大会、東京、2010.11.14
 6. 関敦仁、高山真一郎、日下部浩、高木岳彦、宮崎馨、佐々木康介:肥厚性皮膚骨膜炎の関節症状に関する文献的考察。第21回日本小児整形外科学会、松山、2010.11
 7. Seki A, Takagi T, Morisawa Y, Miyazaki K, Sasaki K, Takayama S: A new osteotomy for Madelung deformity, 11th Triennial Congress of the International Federation of Society of the Hand, Seoul 2010 Nov.
 8. Otsuka A:The role of basophils in skin Th2 response using a newly generated basophil-specific conditional depletion model. The 98th AAI Annual Meeting, San Francisco, May 13-17, 2011
 9. Kabashima K: Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. The 4th International drug hypersensitivity meeting, Rome, Italy, April 22-25, 2010
 10. Kabashima K: Essential roles of actin cytoskeleton formation through mDia1 in skin dendritic cell function. The 11th International Workshop on Langerhans cells. Madeira, Portugal, Sep 3-6, 2009
 11. 関敦仁、高山真一郎、細見僚、斎藤治和、森澤 妥: Madelug 変形に対する矯正骨切り術の工夫、第53回日本手の外科学会学術集会、新潟 2010.4
 12. 樋口哲也、吉田正己、石河 晃、中野創、澤村大輔:単純型表皮水疱症の一例 第109回日本皮膚科学会総会 2010.4.16-18 大阪
 13. 栗原佑一、橋本玲奈、大山学、海老原全、天谷雅行、石河 晃:骨低形成、脂肪萎縮を伴った Becker nevus syndrome の1例 第832回日本皮膚科学会東京地方会 2010.6.19 東京
 14. 清水篤、生駒忍、永田雅彦、村山信雄、志村良治、石河 晃:ニホンザルのエーラス・ダンロス症候群の1例 第37回皮膚かたち研究学会 2010.7.25 東京
 15. 宇賀允悠、角田和之、加藤申、小高利絵、大内健嗣、石河 晃、中川種昭、永井哲夫:ケラチン13遺伝子変異により生じた白色海綿状母斑の1例 第20回日本口腔粘膜学会総会 2010.7.31-8.1 大阪
 17. 橋本玲奈、大内健嗣、川島皓、高江雄二郎、石河 晃、布袋祐子、陳科栄:両腋窩、左乳輪、外陰部の多発性の紅斑 第26回日本皮膚病理組織学会 2010.7.24 東京
 18. 飯岡弘至、真名子英理、野田太一、新妻克宜、桑原理充:当科における超高齢者の皮膚悪性腫瘍手術症例の検討、第53回日本形成外科学会総会 2010.4.7 金沢
 19. 重松由紀子、新関寛徳、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子:Pachydermoperiostosis の1例、第826回日本皮膚科学会東京地方会、2009.9.12
 20. 山本晃三、種瀬啓士、若林亜希子、宮川俊一、今西智之、Pachydermoperiostosis の1例 第72回日本皮膚科学会東京支部学術集会 2009.2 東京
- 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