

硬化、絞扼の原因は角層の肥厚であるので、真皮、皮下織に及ぶ切開は不要である。

3) 角膜の保護 (推奨度 B)

高度の眼瞼外反、閉眼障害に対しては、角膜の乾燥を防ぐため人工涙液を用いる。高度の角膜乾燥は角膜穿孔を来す可能性があるため、眼科的な処置が必要である。

4) 家族への精神的サポート (推奨度 B)

本症の皮膚症状が非常に重篤であること、本症は常染色体劣性遺伝性であり家族歴のない症例が殆どであり、本症の発症を予見できないことから、両親、家族が本症から受ける心理的ダメージは小さくない。家族が罹患児を受け入れることができるような臨床心理的支援が必要な場合が多い。本症の長期生存例では、症例により程度の差はあるが、新生児期と比較して、その症状が軽快する可能性があることも説明してもよい。次子の出生前診断の可能性等を含めた遺伝カウンセリングも必要である。

II. 幼小児期以降

(1) 全身療法

1) 体温管理 (推奨度 B)

発汗障害があるため高体温になりやすく、特に夏季には注意を要する。室温、衣服のこまめな調節が重要である。

2) 水電解質バランス、栄養管理 (推奨度 C1)

発育の程度、全身状態に応じて、水電解質バランス、栄養状態をチェック、管理することが望ましい。鱗屑として失われる蛋白量を考慮すると、十分な栄養を摂取することが望まれる。

3) レチノイド経口投与 (推奨度 B)

0.2-0.5 mg/kg/day のレチノイド (チガソン®) の内服が、皮膚症状の改善に効果があるとの報告が見られる。肝機能障害、口唇炎、粘膜乾燥等の副作用があるので、患者の QOL を考慮して投与量を症例ごとに決める必要がある。レチノイドは骨の成長障害を来す可能性があるため、成長期の罹患児については、使用に注意を要する。生殖年齢に至ってからは、本剤の持つ催奇形性のため、レチノイド内服中止後も、男性の場合 6 ヶ月、女性の場合 2 年の避妊が必要であ

る。

(2) 外用療法

1) 保湿剤、ワセリン軟膏（推奨度 B）

皮膚表面からの水分蒸散量を減らし、乾燥を防ぐために、全身の皮膚に1日2-3回塗布する。症状がひどい部位には密封療法（ODT）を行う。

2) 角質溶解剤含有軟膏、活性型ビタミンD3含有軟膏（推奨度 C1）

手掌、足底等、特に角化の強い部位に、局所的に用いる場合がある。広範囲に用いるとサリチル酸中毒、高カルシウム血症を来すことがあるので、注意を要する。

3) 副腎皮質ステロイド含有軟膏（推奨度 C1）

痒みの強い部位にのみ、短期間外用する。副腎皮質ステロイドは本質的に本症に有効な薬剤ではなく、広範囲、あるいは、長期間の外用は避けるべきである。

4) 抗生剤含有軟膏（推奨度 C1）

皮膚の亀裂からの皮膚細菌感染を来しやすく、敗血症を起こす原因ともなるので、感染徴候が認められた部位に抗生剤含有軟膏を局所の感染症対策として用いる。

(3) その他

1) 生活指導（推奨度 B）

本症の病態の本質は、皮膚バリア不全であることを理解し、保湿に努める。厚く堆積した鱗屑は剥がしたり、こそげ落とすことにより、整容上、機能上、有益な場合もあるが、無理には剥がさないようにする。2次感染を来す場合も多いので、毎日の入浴で、皮膚表面を清潔に保ち、かつ、入浴により弱まる皮膚バリア機能を保湿剤などの外用で補うようにする。

2) 形成外科的治療（推奨度 C1）

手指等の拘縮に対する形成術を施行することがある。瘢痕性の眼瞼外反にも眼瞼形成術が行われる場合がある。

3) 患者本人とその家族への臨床心理的支援（推奨度 C1）

患者本人と家族が本症の皮膚症状により受ける精神的ストレスに対して、臨床心理的支援が必要である。学校生活、社会生活の種々の面で心理的なダメージ

に対するアドバイス、サポートがなされるべきである。

付記. 出生前診断について

本症の病因遺伝子が不明であった時代は、胎児皮膚生検によって出生前診断を施行して来た。2005年、我々は病因遺伝子を同定し、その結果、現在は遺伝子変異検索による道化師様魚鱗癬の出生前診断が可能となり、実際に行われている。実際の方法は、胎児由来の羊水細胞、または、絨毛を採取し、胎児ゲノムDNAを抽出し、病因である *ABCA12* 遺伝子変異の有無を検査し、出生前診断する。出生前診断に際しては、妊娠する以前に当該家系における病因 *ABCA12* 遺伝子変異を確実に同定しておくことと、可能な限り多数の家族構成員の遺伝子解析を進めておくことが必要である。

出生前診断は、あくまで、中絶されようとしている胎児の命を救うための緊急避難的なものであるべきである。出生前診断を希望する両親に対して、十分な遺伝相談が行われ、出生前診断の意味とリスクを含む informed consent が完全に得られることが出生前診断施行の必要条件である。

<文献>

Akiyama M. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: the underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci* 42: 83-9, 2006.

Akiyama M. Pathomechanisms of harlequin ichthyosis and ABCA transporters in human diseases. *Arch Dermatol* 142: 914-918, 2006.

Akiyama M. *ABCA12* mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: A review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutation* 31: 1090-1096, 2010.

Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya J Med Sci* 73: 79-90, 2011.

Akiyama M. The roles of *ABCA12* in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis. *Dermato-Endocrinology* 3:107-112, 2011.

- Akiyama M, Sakai K, Sato T, McMillan JR, Goto M, Sawamura D, Shimizu H. Compound heterozygous *ABCA12* mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis. *Dermatology* 215: 155-9, 2007.
- Akiyama M, Shimizu H. An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. *Exp Dermatol* 17: 373-382, 2008.
- Akiyama M, Sakai K, Sugiyama-Nakagiri Y, Yamanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Niizeki H, Miyagawa S, Shimizu H. Compound heterozygous mutations including a *de novo* missense mutation in *ABCA12* led to a case of harlequin ichthyosis with moderate clinical severity. *J Invest Dermatol* 126: 1518-23, 2006.
- Akiyama M, Sakai K, Wolff G, Hausser I, McMillan JR, Sawamura D, Shimizu H. A novel *ABCA12* mutation 3270delT causes harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 155: 1064-1066, 2006.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al: Mutations in lipid transporter *ABCA12* in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer, *J Clin Invest*, 115: 1777-1784, 2005.
- Akiyama M, Titeux M, Sakai K, McMillan JR, Tonasso L, Calvas P, Jossic F, Hovnanian A, Shimizu H. DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of *ABCA12* mutation consequences. *J Invest Dermatol* 127: 568-573, 2007.
- Haase R, Kreft B, Foell J, Kekulé AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol*. 26: 575-8, 2009.
- Haftek M, Cambazard F, Dhouailly D, Réano A, Simon M, Lachaux A, Serre G, Claudy A, Schmitt D. A longitudinal study of a harlequin infant presenting clinically as non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 1996; 135: 448-453.
- Khan R, Arora S, El-Hindy N, Chang BY. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS*. 13: 415-6, 2009.
- Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Pediatrics* 1988; 82: 870-873.

- Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985; 112: 585-590.
- Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in inherited ichthyosis patients. *Br J Dermatol* (in press)
- Oji V, Tadani G, Akiyama M, *et al.* Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 607-641.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 10: 351-64, 2009.
- Prasad RS, Pejaver RK, Hassan A, Al Dusari S, Wooldridge MA. Management and follow-up of harlequin siblings. *Br J Dermatol* 1994; 130: 650-653.
- Roberts LJ. Long-term survival of a harlequin fetus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 335-339.
- Rogers M, Scraf C. Harlequin baby treated with etretinate. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 216-221.
- Shwayder T. Disorders of keratinization: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 5: 17-29, 2004.
- Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther*. 18: 87-103, 2005.
- Ward PS, Jones RD. Successful treatment of a harlequin fetus. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1309-1311.
- Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Sakai K, Nishie W, Tanaka S, Shimizu H. Harlequin ichthyosis model mouse reveals alveolar collapse and fetal skin barrier defects. *Hum Mol Genet* 17: 3075-3083, 2008.
- Yanagi T, Akiyama M, Sakai K, Nagasaki A, Ozawa N, Kosaki R, Sago H, Shimizu H. DNA-based prenatal exclusion of harlequin ichthyosis. *J Am Acad Dermatol* 58: 653-656, 2008.
- Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Ishikawa J, Sakai K, Miyamura Y, Naoe A,

Kitahara T, Tanaka S, Shimizu H. Self-improvement of keratinocyte differentiation defects during skin maturation in ABCA12 deficient harlequin ichthyosis model mice. *Am J Pathol* 177: 106-118, 2010.

Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Miyamura Y, Sakai K, Tanaka S, Shimizu H. AKT has an anti-apoptotic role in ABCA12-deficient keratinocytes. *J Invest Dermatol* 131: 1942-1945, 2011.

秋山真志. 道化師様魚鱗癬. 玉置邦彦, 他編. 最新皮膚科学大系 第7巻 角化異常性疾患. 中山書店、東京, pp 95-102, 2002.

秋山真志: 魚鱗癬. 今日の治療指針 2012 年版、医学書院、東京, pp 1017-1018, 2011.

秋山真志: 水疱症、角化症 魚鱗癬の病態-最近の知見. 玉置邦彦, 他編. 最新皮膚科学大系 2008-2009、中山書店、東京, pp 189-198, 2008.

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

本邦における道化師様魚鱗癬家系の病因 *ABCA12* 遺伝子変異の網羅的検索

研究分担者 阿部理一郎 北海道大学・大学院医学研究科・皮膚科 准教授

研究要旨 平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 2 年目として、前年度までの研究において把握できた日本人道化師様魚鱗癬家系を新たに集積し、それらについて、本年度、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。これまで研究代表者の研究室で日本人道化師様魚鱗癬家系における病因 *ABCA12* 遺伝子変異を網羅的に同定しており、現在までに集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は約 70 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異を含む）である。これらのデータを *ABCA12* Mutation Database として研究代表者のホームページ上に掲載し、さらに、このデータサイトは、Human Genome Variation Society に登録されて、世界中の研究者からの閲覧を得ている。

A. 目的

我々は、本研究において、道化師様魚鱗癬の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分把握し、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とし、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画のとして、本研究を施行してきた。今回、その疫学調査の過程で集積された道化師様魚鱗癬家系について、病因 *ABCA12* 遺伝子変異を網羅的に同定することが本研究の目的である。

道化師様魚鱗癬は、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われた最重症の遺伝性皮膚疾患であり、新生児期の死亡率は、20-30%と想定される。

これまで、症状の重篤さ、新生児期の致死率の高さ、そして、発症が稀であることから、罹患児の遺伝子変異検索が行われるのは極限られた症例であった。今回の研究において日本人道化師様魚鱗癬家系における遺伝子変異の情報を多数、網羅的に

集積することは、今後の本症の診断、治療にとって非常に意義深い。

B. 研究方法

これまで研究代表者の研究室で *ABCA12* 遺伝子変異検索をした三十数家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画として施行された今回の疫学調査の過程で集積された、本邦の新規の多数の道化師様魚鱗癬家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。研究代表者の研究室では *ABCA12* 遺伝子の全翻訳領域、および、エクソン・イントロン境界領域のシーケンスが可能であり、これまで日本人で見つかっている新規遺伝子変異はほとんど研究代表者の研究室で同定されたものである。

C. 研究結果

本研究は、平成 22 年度、23 年度の 2

年計画として施行されたが、今回の疫学調査の過程で新たに本邦の多数の道化師様魚鱗癬家系が集積された。これらの家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を施行し、新規遺伝子変異を含む、複数の *ABCA12* 遺伝子変異を同定した。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は約 70 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異等）である。これらのデータを *ABCA12* Mutation Database として研究代表者のホームページ上に掲載し、世界中の研究者が閲覧可能な状態である。さらに、ヒト疾患関連遺伝子変異のデータベースとしては最も権威あるサイトの一つである Human Genome Variation Society（事務局、ドイツ・ライデン）の Locus Specific Mutation Database に登録されている。

D. 考察

道化師様魚鱗癬の病因遺伝子は、表皮細胞の脂質輸送蛋白 *ABCA12* である。2005年、研究代表者は、本症の病因が *ABCA12* の遺伝子変異であることを明らかにした (Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005)。*ABCA12* の遺伝子変異検索については、研究代表者の経験症例数は世界的にも突出してトップであり、北米、ヨーロッパ、アジアをはじめとして、世界中から、本症の遺伝子診断、出生前診断の依頼を受け、国際的に本症の遺伝子診断に貢献している。現在、疾患原因遺伝子変異データ・ベースとして最も権威ある Human Genome Variation Society（ドイツ・ライデン）の依頼により、研究代表者の *ABCA12* 遺伝子変異集計データは、変異データサイトの

一つとしてアップされている。本研究に基づく道化師様魚鱗癬の遺伝子診断システムは、皮膚科領域の他の遺伝性疾患のみならず、本邦における他の領域の遺伝性の難病のモデルケースとなり得る点で非常に臨床的意義の深いものである。

E. 結論

研究代表者のこれまでの研究において、*ABCA12* 遺伝子変異が同定された多数の道化師様魚鱗癬家系に加え、今回の平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の本研究において、新たに多数の本邦における道化師様魚鱗癬家系を集積し得た。これらの家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を網羅的に行った。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は約 70 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異を含む）が同定されている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文 1)

Akiyama M.

Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses.

Nagoya J Med Sci 73: 79-90, 2011.

論文 2)

Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, Shimizu H.

New insight into genotype/phenotype correlations in *ABCA12* mutations in harlequin ichthyosis.

J Dermatol Sci 61: 136-138, 2011.

論文 3)

Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H.

Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis.

Br J Dermatol 165: 263-268, 2011.

ABCA12 遺伝子変異データベース)

ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis, congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis.

アドレス

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/ABCA12/>

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

道化師様魚鱗癬の新規治療法・治療薬の開発

研究分担者 杉浦 一充 名古屋大学・大学院医学系研究科・皮膚病態学分野
准教授

研究要旨 我々が作成した *ABCA12* ノックアウトマウス (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008) は、出生時からヒトの道化師様魚鱗癬患者と酷似した表現型を呈する道化師様魚鱗癬モデルマウスである。このマウスを使用して、多種の候補薬剤、ならびに、遺伝子治療用コンストラクトについて、道化師様魚鱗癬の表現型に対する治療効果のスクリーニング実験を行った。具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに、対象薬剤を経口的に、または、羊水中に投与する実験、治療用遺伝子コンストラクトの導入実験を施行した。また、胎児、および、罹患マウスに直接投与する方法も試みた。これらの治療実験の結果、現状の投与方法、投与量では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイド、PPAR アゴニストは、全て、治療薬としての有為な効果を有しなかった。

A. 目的

2008年、研究代表者らは、道化師様魚鱗癬のモデルマウスとしての *ABCA12* ノックアウト・マウスの作成に成功した。本研究では、平成22年度の研究に引き続いて、この道化師様魚鱗癬モデルマウスを用いて、本症の治療実験を行い、新規治療法、治療薬の開発、臨床応用を目指した。本症に対する新規治療法は、本症同様に皮膚バリア障害が発症に重要な役割を果たしているフィラグリン遺伝子変異によるアトピー性皮膚炎や、軽症の魚鱗癬の治療へと応用され得る可能性もある。

B. 研究方法

研究代表者らは、2008年、*ABCA12* ノックアウト・マウスの作成に成功した (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。この *ABCA12* ノックアウ

ト・マウスは、出生時から、ヒトでの道化師様魚鱗癬患者と酷似した表現型を呈する、道化師様魚鱗癬モデルマウスであった。平成22年度の研究に引き続き、本研究では、このモデルマウスを用いて、レチノイド、ビタミンD3、PPAR アゴニストをはじめ、多くの薬剤について、新生児期に投与した場合の効果、胎生期に母体に投与する胎児治療の効果、胎児、および、罹患マウスに直接投与した場合の効果について、スクリーニング実験を行い、さらに、遺伝子治療用のヒト正常 *ABCA12* コンストラクトについても、遺伝子導入実験を施行した。

具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに対して、妊娠後期に、スクリーニングの対象薬剤を経口的に、あるいは、羊水中に投与する実験を施行した。さらに、子宮内の胎児に、薬剤、

および、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトを直接投与する方法も試みた。罹患マウスについても、同様の投与実験を行った。これらの治療実験の結果から有効薬剤を特定し、臨床応用を目指した。さらに、遺伝子治療の実現性についても検討を行った。

C. 研究結果

多種の薬剤について、道化師様魚鱗癬モデルマウス (ABCA12 ノックアウト・マウス) を対象として、胎生期での治療効果のスクリーニングを行った。罹患胎児を妊娠している母マウスに、対象薬剤を経口的に、または、羊水中に投与する実験を施行した。また、胎児、および、罹患マウスに直接投与する方法も施行した。胎児に直接投与する実験系については、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについても、試みた。これらの多様な治療実験の結果、現状の投与量、投与方法では、レチノイド、ビタミン D3、副腎皮質ステロイド、PPAR アゴニストについては、全て、治療薬としての有意な道化師様魚鱗癬表現型の軽減効果は認められなかった。また、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについては、十分な導入効率を得ることが現状ではできなかった。今後、投与方法、リポソームの使用などを検討する。

D. 考察

道化師様魚鱗癬の病因が表皮細胞の脂質輸送蛋白をコードする遺伝子 *ABCA12* の遺伝子変異であることを、2005年、研究代表者は、明らかにした (Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005)。さらに、2008年には、*ABCA12* ノックアウトマウスの作成に成功した (Yanagi,

Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。我々が作成したこの ABCA12 ノックアウト・マウス (道化師様魚鱗癬モデルマウス) は、出生時から、ヒト道化師様魚鱗癬患者と酷似した表現系を呈する。本研究では、このモデルマウスを使用することで、レチノイド、副腎皮質ステロイド、PPAR アゴニストをはじめとして、多くの薬剤について、道化師様魚鱗癬の表現型の軽減効果をスクリーニングすることが可能となった。

具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスにおいて、妊娠後期に、スクリーニングの対象薬剤を経口的に、あるいは、羊水中に投与する実験を施行することができる。さらに、胎児、あるいは、罹患マウスに直接投与する方法を試みることも可能である。また、遺伝子治療用の ABCA12 コンストラクトについても、遺伝子治療実験を行うことが可能である。平成22年度、23年度の2年計画の2年目にあたる本年度は、前年度に引き続き、より多数の薬剤について、より多彩な投与方法、投与量で、治療効果のスクリーニング実験を施行した。しかしながら、本研究で調べた薬剤では、有効性の確認されたものはなかった。今後、さらに多種、多様な薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが期待される。

本症に対する新規胎児治療法の開発は、他の多くの胎生期に既に発症する難治性疾患の治療のモデルケースとなり、皮膚科領域のみならず、他の領域の重症の新生児期の遺伝性疾患の治療についても、広く応用されるこ

とが期待できる。

E. 結論

研究代表者の作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス(ABCA12 ノックアウトマウス)を用いて、多種多様な薬剤について、道化師様魚鱗癬の表現型の軽減効果のスクリーニング実験を行った。これらの治療実験の結果、現状では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイド、PPAR アゴニスト等の薬剤は、種々の濃度、いろいろな投与方法、全てにおいて、胎児治療としての有意な効果を示さなかった。今後、さらに、多くの薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが期待される。また、ABCA12 コンストラクトを用いた遺伝子治療についても、その可能性をさらに追及していく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文1)

Takeichi T, Kazumitsu Sugiura K, Muro Y, Ogawa Y, Akiyama M. LEDGF/DFS70 activates the MK2/IL6/STAT3 pathway in HaCaT. J Dermatol Sci 63: 203-205, 2011.

シンポジウム1)

Akiyama M
ABCA12 and harlequin ichthyosis
ABC Proteins and Diseases, ABC 2011
in Kyoto, ABC Proteins/Membrane
Meso-domains/ES-iPS Cells,
京都、2011年11月17日.

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Sugiura K, Sugiura N, Yagi T, Iguchi M, Ohno H, Miyazaki Y, Akiyama M	Cryptococcal cellulitis in a patient with bullous pemphigoid	Acta Dermato-Venereol			in press
Shinkuma S, Inoue A, Aoki J, Nishie W, Natsuga K, Ujiie H, Nomura T, Abe R, Akiyama M, Shimizu H	The $\beta 9$ loop domain of PA-PLA ₁ α has a crucial role in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis	J Invest Dermatol			in press
Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, Akiyama M	A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis	Br J Dermatol			in press
Tanahashi K, Sugiura K, Takeichi T, Takama H, Shinkuma S, Shimizu H, Akiyama M	Prevalent founder mutation c.736T>A of <i>LIPH</i> in autosomal recessive woolly hair of Japanese leads to variable severity of hypotrichosis in adulthood	J Eur Acad Dermatol Venereol			in press
Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, Akiyama M	Clinical features of anti-TIF1- α antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1- γ or anti-Mi-2 autoantibodies	Rheumatology			in press
Ishikawa A, Sugiura K, Sato A, Muro Y, Akiyama M	Drug eruption due to sodium picosulfate	Eur J Dermatol			in press
Hane H, Yokota K, Kono M, Muro Y, Akiyama M	Extraordinarily large, giant spider angioma in an alcoholic cirrhotic	Int J Dermatol			in press

	patient				
Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M	Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein 2	Rheumatology			in press
Sugiura K, Muro Y, Akiyama M	Autoantibodies to nuclear matrix protein 2 /MJ in adult-onset dermatomyositis with severe calcinosis	J Am Acad Dermatol			in press
Yasuda K, Sugiura K, Ishikawa R, Kihira M, Negishi Y, Iwayama H, Ito K, Kimura H, Kosugi I, Akiyama M	Perinatal cytomegalovirus-associated bullae in an immunocompetent infant	Arch Dermatol			in press
Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M	Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic dermatomyositis/interstitial lung disease during disease remission	Rheumatology			in press
Kono M, Akiyama M, Suganuma M, Sanchez-Valle A, Tomita Y	Dyschromatosis symmetrica hereditaria by ADAR1 mutations and viral encephalitis: a hidden link?	Int J Dermatol			in press
Mizuno O, Yanagi T, Baba K, Yamane N, Inokuma D, Ito K, Akiyama M, Shimizu H	Sweet's syndrome presenting with vegetative nodules on the hands: relationship to neutrophilic dermatosis of the dorsal hands	Int J Dermatol			in press
Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y	Four novel <i>ADAR1</i> gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria	J Dermatol			in press
Karasawa T, Matsumoto T, Akiyama M	Metastatic skin lesions of multiple myeloma presenting as two extraordinarily large	Int J Dermatol			in press

	subcutaneous tumors				
Izumi K, Yanagi T, Akiyama M, Moriuchi R, Arita K, Shimizu H	Intractable erythematous plaques on the hands: palmoplantar eosinophilic pustular folliculitis	Int J Dermatol			in press
Mori M, Sugiura M, Kono M, Matsumoto T, Sawada M, Yokota K, Yasue S, Shibata S, Sakakibara A, Nakamura S, Tomita Y, Akiyama M	Clinico-pathologic Analysis of 66 Japanese Thin Melanomas with Metastasis of Sentinel or Regional Lymph Node	J Cutan Pathol			in press
Saito N, Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H	Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome	Br J Dermatol			in press
Hirata Y, Abe R, Kikuchi K, Hamasaka A, Shinkuma S, Nomura T, Nishie W, Arita K, Shimizu H	Intraepidermal neutrophilic IgA pemphigus successfully treated with dapsone	Eur J Dermatol			in press
Fujita Y, Inokuma D, Abe R, Sasaki M, Nakamura H, Shimizu T, Shimizu H	Conversion from human haematopoietic stem cells to keratinocytes requires keratinocyte secretory factors	Clin Exp Dermatol			in press
Yajima I, Kumasaka YM, Naito Y, Yoshikawa T, Takahashi H, Funasaka Y, Suzuki T, Kato M	Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines	Am J Can Res			in press
Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, Geel van	Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference	Pigment Cell Melanoma Res			in press

N, Poole le IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Hann SK, Picardo M, Taieb A					
Bilen N, Aktürk AS, Kawaguchi M, Salman S, Erçin C, Hozumi Y, Suzuki T	Dyschromatosis symmetrica hereditaria: a case report from Turkey, a new association and a novel gene mutation	J Dermatol			in press
Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wataya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, Suzuki T	Eleven novel mutations of the <i>ADARI</i> gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria	J Dermatol Sci			in press
Oiso N, Kimura M, Tanemura A, Tsuruta D, Itou T, Suzuki T, Katayama I, Kawada A	Blaschkitis-like eruptions with hypodontia and low IκB kinase gamma expression	J Dermatol			in press
Shimanuki M, Takeda K, Kawaguchi M, Suzuki T, Shibahara S	Lipocalin-type prostaglandin D synthase as a marker for the growth potential of melanocyte-lineage cells in the human skin	J Dermatol			in press
Kono M, Kondo T, Ito S, Suzuki T, Wakamatsu K, Ito S, Tomita Y	Oculocutaneous albinism 1 minimal pigment type: A case report on the analysis of genotype of an OCA1MP patient	Br J Dermatol			in press
Hayashi M, Yamada M, Hiroshima Y, Suzuki T	A case of multiple myeloma presenting as a subcutaneous nodule on the abdomen	J Dermatol			in press
Matsumoto Y, Mitsuhashi Y, Monma F, Suzuki T, Kawaguchi M, Igarashi A, Miyabe	Nephrogenic Systemic Fibrosis; A case report and review on Japanese patients	J Dermatol			in press

C, Tsuboi R					
Natsuga K, Shinkuma S, Kanda M, Suzuki Y, Chosa N, Narita Y, Setoyama M, Nishie W, Akiyama M, Shimizu H	Possible modifier effects of keratin 17 gene mutation on keratitis-ichthyosis-deafness syndrome	Br J Dermatol	166 (4)	903-905	2012
Sasaki K, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Miyamura Y, Sato M, Shimizu H	CYP4F22 is highly expressed at the site and onset of keratinization during human skin development	J Dermatol Sci	65 (2)	156-158	2012
Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Akiyama M, Shimizu H, Masuda K, Izu K, Teye K, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T	Novel adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette, subfamily A, member 12 (ABCA12) mutations associated with congenital ichthyosiform erythroderma	Br J Dermatol	166	218-221	2012
Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara K, Sato S	Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicentre prospective observational study	Rheumatology (Oxford)	51	129-133	2012
Hayashi I, Abe R, Yanagi T, Abe Y, Shimizu H	Yellow nail syndrome: Nail change reflects disease severity	J Dermatol	39	415-416	2012
Hayashi M, Nakano H, Sawamura D, Suzuki T	Case of epidermolytic palmoplantar keratoderma with knuckle pads	J Dermatol	39	84-87	2012
Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M, Tamakoshi K	Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associate	Arthritis Res Ther	13	R214	2011

	d gene 5 antibodies in central Japan				
Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H	Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis	Br J Dermatol	165	263-268	2011
Akiyama M	Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses	Nagoya J Med Sci	73	79-90	2011
Akiyama M	The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis	Dermato-Endocrinology	3	107-112	2011
Osawa R, Akiyama M, Shimizu H	Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders	Allergol Int	60	1-9	2011
Kaibuchi-Noda K, Yokota K, Matsumoto T, Sawada M, Sakakibara A, Kono M, Tomita Y, Watanabe D, Fukumoto H, Katano H, Akiyama M	Detection of Merkel cell polyomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma prior to occurrence of Merkel cell carcinoma	J Am Acad Dermatol	65	e152-4	2011
Li Q, Frank M, Akiyama M, Shimizu H, Ho S-Y, Thisse C, Thisse B, Sprecher E, Uitto J	Abca12-mediated lipid transport and snap29-dependent trafficking of lamellar granules are critical for epidermal morphogenesis in Zebrafish Disease Model of Ichthyosis	Dis Model Mech	4	777-785	2011
Takeichi T, Sugiura K, Muro Y, Ogawa Y, Akiyama M	LEDGF/DFS70 activates the MK2/IL6/STAT3 pathway in HaCaT	J Dermatol Sci	63	203-205	2011
Suga H, Tsunemi Y, Sugaya M, Shinkuma S, Akiyama M, Shimizu H, Sato S	Hair shaft abnormalities in localized autosomal recessive hypotrichosis 2 and a review of other non-syndromic human alopecias	Acta Dermato-Venereol	91	486-488	2011

Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T, Matsunaga K, Muto M, Morita E, Akiyama M, Soma Y, Terui T, Manabe M	Prevalence of dermatological disorders in Japan: A nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study	J Dermatol	38	353-363	2011
Nakajima K, Uchida Y, Akiyama M, Morita Y, Shimizu H, Sano S	Altered lipid profiles in the stratum corneum of Sjögren-Larsson syndrome	J Dermatol Sci	63	64-66	2011
Natsuga K, Nishie W, Smith BJ, Shinkuma S, Smith TA, Parry DAD, Oiso N, Kawada A, Yoneda K, Akiyama M, Shimizu H	Consequences of two different amino acid substitutions at the same codon in <i>KRT14</i> indicate definitive roles of structural distortion in epidermolysis bullosa simplex pathogenesis	J Invest Dermatol	131	1869-1876	2011
Yanagi T, Akiyama M, Nishihara H, Miyamura Y, Sakai K, Tanaka S, Shimizu H	AKT has an anti-apoptotic role in ABCA12-deficient keratinocytes	J Invest Dermatol	131	1942-1945	2011
Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, Onozawa M, Akiyama M, Shimizu H	Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment	Acta Dermatovenereol	91	373-374	2011
Nakamura H, Natsuga K, Nishie W, McMillan JR, Nakamura H, Sawamura D, Akiyama M, Shimizu H	DNA-based prenatal diagnosis of plectin-deficient epidermolysis bullosa simplex associated with pyloric atresia	Int J Dermatol	50	439-442	2011
Umemoto H, Akiyama M, Yanagi T, Sakai K, Aoyama Y, Oizumi A, Suga Y, Kitagawa Y, Shimizu H	New insight into genotype/phenotype correlations in ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis	J Dermatol Sci	61	136-138	2011
Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Arita	A founder effect of c.1938delC in <i>ITGB4</i> underlies junctional	Exp Dermatol	20	74-76	2011