

J Dermatol Sci 65: 156-8, 2012.

5. Sugiura K, Muro Y, Akiyama M.

Autoantibodies to nuclear matrix protein 2 /MJ in adult-onset dermatomyositis with severe calcinosis

J Am Acad Dermatol 67:e167-168, 2012.

6. 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.

7. Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K, Akiyama M.

Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein 2.

Rheumatology (Oxford) 51: 1181-7, 2012.

8. Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Suganuma M, Wataya-Kaneda M, Lam J, Shibaki A, Tomita Y.

Four novel *ADARI* gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria.

J Dermatol 39: 819-821, 2012.

9. Ishikawa A, Sugiura K, Sato A, Muro Y, Akiyama M.

Drug eruption due to sodium picosulfate.

Eur J Dermatol 22: 410-1, 2012.

10. 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 (Oxford) 51: 1508-13, 2012.

11. 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 167: 699-701, 2012.

12. 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 $_{1\alpha}$ has a crucial role in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis.

J Invest Dermatol 132: 2093-2095, 2012.

13. Yoshida Y, Sakakibara A, Watanabe T, Noto K, Sakita K, Sakai Y, Amemiya T, Akiyama M.

Extraordinarily large protruding accessory breast cancer in a male.

J Am Acad Dermatol 67: e230-231, 2012.

14. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y.

A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible immunological state of the intrinsic type.

J Dermatol Sci 67: 37-43, 2012.

15. Hara M, Nishio N, Ito S, Akiyama M, Isobe K.

Up-regulation of Gr1+CD11b+ cell population in the spleen of NaClO-administered mice works to repair skin wounds.

BioDiscov 2: 1, 2012. DOI: 10.7750/BioDiscovery.2012.2.1

16. Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ito Y, Ogawa Y, Muro Y, Akiyama M.

Severe chilblain lupus is associated with heterozygous missense mutations of catalytic amino acids or their adjacent in the exonuclease domains of 3'-repair exonuclease 1.

J Invest Dermatol 132: 2855-2857, 2012.

17. Omiya W, Ujiie H, Akiyama M, Izumi K, Shigematsu A, Onozawa M, Shimizu H.

Coexistence of pustular and vegetative pyoderma gangrenosum in a patient with myelodysplastic syndrome.

Eur J Dermatol 22: 711-712, 2012.

18. Umemoto H, Akiyama M, Domon T,

Nomura T, Shinkuma S, Ito K, Asaka T, Sawamura D, Uitto J, Uo M, Kitagawa Y and Shimizu H.

Type VII collagen deficiency causes defective tooth enamel formation due to poor differentiation of ameloblasts.

Am J Pathol 181: 1659-1671, 2012.

19. Takama H, Sugiura K, Ohmiya N, Goto H, **Akiyama M.**

Angiokeratoma of the scrotum and sublingual varices in a patient with jejunal phlebectasia.

Eur J Dermatol 22: 818-819, 2012.

20. Pohler E, Mamai O, Hirst J, Zamiri M, Horn H, Nomura T, Irvine AD, Moran BE, Wilson NJ, Smith FJD, Goh CSM, Sandilands A, Cole C, Barton GJ, Evans AT, Shimizu H, **Akiyama M**, Suehiro A, Konohana I, Shboul M, Teissier, Boussofara L, Denguezli M, Saad A, Gribaa M, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Brown SJ, Goudie DR, Reversade B, Munro CS, McLean WHI.

Haploinsufficiency for AAGAB causes clinically heterogeneous forms of punctate palmoplantar keratoderma.

Nat Genet 44: 1272-6, 2012.

21. **Matsumoto T**, et al.: Postoperative DAV-IFN- β Therapy Does Not Improve Survival Rates of Stage II and Stage III Melanoma Patients Significantly. **J Eur Acad Dermatol Venereol** (in press)

22. Sugiura K, Muro Y, Ishikawa R, **Matsumoto T**, et al.: Paraneoplastic pemphigus and antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. **Arch Dermatol** (in press)

23. Sawada M, Yokota K, **Matsumoto T**, et al.: Proposed classification of longitudinal melanonychia based on clinical and dermoscopic criteria. **Int J Dermatol** (in press)

2. 学会発表

1. 秋山真志、柴田章貴、小川靖、杉浦一充
ABCA12 機能障害による先天性魚鱗癬様紅皮症の発

症機序の解明と治療法の開発

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 24 年度第 1 回総会 2012 年 7 月 6 日、KKR ホテル東京

2. 秋山真志

新規レジストリーとコホート調査の現状と今後の予定

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 24 年度第 1 回総会 2012 年 7 月 6 日、KKR ホテル東京

3. 秋山真志

新規レジストリーとコホート調査の現状と今後の予定

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 24 年度第 2 回総会 2012 年 12 月 14 日、KKR ホテル東京

3. 講演

1. 秋山真志

教育講演 9 角化症診療のカットニング・エッジ

角化症の出生前診断 up-to-date

第 111 回日本皮膚科学会総会

2012 年 6 月 1 日、京都国際会館

2. 秋山真志

教育講習会、わかりやすい皮膚遺伝性疾患

遺伝性角化症とアトピー性皮膚炎

第 111 回日本皮膚科学会総会

2012 年 6 月 3 日、京都国際会館

3. 秋山真志

教育講演、表皮の構造と機能

第 30 回日本美容皮膚科学会総会、学術大会

2012 年 8 月 18 日、ウエスティンナゴヤキャッスルホテル

4. 秋山真志

教育セミナー、皮膚アレルギー-Hot Topics

アレルギー性疾患に対する皮膚角層バリア機能障害の関与を考える

第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会

2012 年 11 月 29 日、大阪国際会議場

5. 秋山真志

皮膚バリア障害から考えるアトピー性疾患の病態と治療法

平成 24 年度日本医師会主催生涯教育講座 (皮膚科)

2012 年 11 月 17 日、愛知県医師会館地下講堂

6. 秋山真志

ランチプログラム、アトピー性皮膚炎のトピックス、

アトピー性皮膚炎の発症とバリア機能
第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会
2012 年 5 月 12 日、大阪国際会議場

7. 秋山真志

ランチョンセミナー、アレルギー性疾患とフィラグ
リン遺伝子変異

第 63 回日本皮膚科学会中部支部学術大会
2012 年 10 月 13 日、グランキューブ大阪

8. 秋山真志

イブニングセミナー、アトピー性皮膚炎と皮膚バリ
ア機能障害

第 63 回日本皮膚科学会中部支部学術大会
2012 年 10 月 13 日、グランキューブ大阪

9. Akiyama M.

Sweets' seminar、Stratum corneum barrier defects
and atopic disorders; tight junctions.

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society
for Investigative Dermatology

2012 年 12 月 7 日、ロワジュールホテル那覇

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

厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業 (創薬バイオマーカー探索研究事業))
分担研究報告書

重症薬疹患者の T 細胞受容体レパートリー解析
分担研究者 小豆澤 宏明 大阪大学大学院医学研究科皮膚科 助教

研究要旨 中毒性表皮壊死症 (TEN) は、発症が希であるため、臨床での病態研究は難しく、確実な治療は確立されていない。TEN を含め一般に薬疹は、薬剤抗原の提示、薬剤特異的 T 細胞の活性化、T 細胞の皮膚浸潤、ケラチノサイトの傷害といった段階を経て病態が形成されていると考えられているが、その詳細は未解明である。薬疹の病態解明が進まないのには動物モデルの樹立が容易でないことも影響していると考えられる。我々は、遺伝子導入によるトランスジェニックマウスで樹立しえた TEN の動物モデルをもとに、従来注目されてきた薬剤特異的 T 細胞の誘導メカニズムのみならず、それを抑制している regulatory T cell の重要性についても検討している。我々はこれまでに凍結保存した薬疹患者の末梢血単核球を用いて T 細胞受容体のレパートリーの解析を行っている。

A. 研究目的

重症薬疹 (中毒性表皮壊死症: TEN、Stevens-Johnson 症候群: SJS) は時に致死的疾患であり、高率に眼障害などの重篤な後遺症を残す。重症薬疹の発症機序についてはいまだ不明なことが多い。特に重症薬疹のモデル動物がなく、研究のほとんどが患者サンプルを用いて行われていることもあり、病態解明が進んでいない。遅延型過敏反応が関与する薬疹では、T 細胞により表皮障害が引き起こされると考えられている。薬剤により T 細胞が活性化される際に、表皮細胞が発現する自己抗原が関与しているために表皮への傷害性を獲得することが考えられる。この研究では表皮ケラチノサイトに発現する自己抗原がいかにして抗原提示されるかを明らかにし、薬疹の発症機序への関わりを検討する。さらに表皮自己抗原による CD8+ T 細胞の活性化と表皮障害がいかにして調節されているかを明らかにする。

B. 研究方法

表皮にモデル自己抗原を発現するトラン

スジェニックマウスとしてケラチン 5 プロモーター下にニワトリ卵白アルブミン (OVA) を発現する K5-mOVA を用いた (Azukizawa H. et al. Eur J Immunol. 2003 Jul;33(7):1879-88)。表皮傷害性の CD8+ T 細胞のモデルとして OVA 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスである OT-I を用いた。OT-I 細胞が認識する OVA ペプチドは、SIINFEKL であるが、このアミノ酸を置換して合成した改変ペプチドリガンドを用いることで、OT-I 細胞の活性化の程度が変わることを IFN- γ の産生を比較するため、改変ペプチドリガンドを作成した。

凍結末梢血単核球から、磁気ビーズを用いて CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞を精製し、mRNA を抽出後、cDNA を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、試料提供者に、研究の目的と概要を詳細に説明し、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集する。

C. 研究結果

OT-I 細胞が認識する SIINFEKL および改変ペプチドリガンドを OT-I 細胞に添加し、培養することで細胞分裂がみられることは、確認できたが、インターフェロンの産生を検出する方法については検討が必要であった。

凍結末梢血単核球から、磁気ビーズを用いて CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞を精製し、mRNA を抽出後、cDNA を作成した。これを用いて T 細胞レパートリーを解析するため、CDR3 スペクトロタイピングを行っている。

D. 考察

表皮傷害性の CD8+T 細胞が皮膚を傷害することで TEN の病態に酷似した全層表皮壊死を伴った皮膚障害を誘導でき、表皮障害は CD4+CD25+regulatory T cell が樹状細胞を介してその免疫反応を抑制していることが明らかとなっていたが、実際に表皮傷害性の CD8+T 細胞が、限定された T 細胞レパートリーのみで活性化されているのかはこれまで明らかではなく解析が必要である。MHC class I 上に提示することによって CD8+T 細胞が直接活性化するメカニズムを検討することで、薬疹において表皮障害をおこすモデルに迫ることができると考えられる。

E. 結論

薬疹がおこるメカニズムとして T 細胞の関与が臨床研究から明らかとなっているが、薬剤によって T 細胞が活性化し、皮膚障害性を獲得する機序は未だ明らかではない。動物モデルにおける CD8T 細胞の活性化の解析と、薬疹患者の末梢血 CD8T 細胞のレパートリーの解明により、薬疹の発症機序を考える上で貴重な情報をもたらすと考える。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Yamaoka T, Azukizawa H, Tanemura A, Murota H, Hirose T, Hayakawa K, Shimazu T, Wada N, Morii E, Katayama I. Toxic epidermal necrolysis complicated by sepsis, haemophagocytic syndrome, and severe liver dysfunction associated with elevated interleukin-10 production. *Eur J Dermatol.* 2012 Nov-Dec;22(6):815-7.
2. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Murakami Y, Tanaka A, Kurachi K, Katayama I. Non-pigmenting fixed drug eruption caused by an over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drug: drug-specific CD8+ T lymphocytes identified in peripheral blood. *Eur J Dermatol.* 2012 Sep-Oct;22(5):680-2.

学会発表

1. 中山 育徳, 中野 真由子, 山岡 俊文, 小豆澤 宏明, 種村 篤, 玉井 克人, 片山 一郎, 古賀 浩嗣, 橋本 隆, 三浦 宏之, 崎元 和子 呼吸困難と急激な体重減少を伴い、腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた、抗デスモコリン1、2、3IgG 抗体陽性の粘膜型水疱症の1例 大阪地方会 5月19日大阪
2. 原 伸輔, 山本 智也, 門脇 裕子, 竹上 学, 大石 雅子, 三輪 芳弘, 小豆澤 宏明, 種村 篤, 片山 一郎, 黒川 信夫がん化学療法に伴う手足症候群に関する実態調査 日本薬学会 3月28日 札幌。
3. 横見 明典, 種村 篤, 小豆澤 宏明, 片山 一郎TNF α 阻害薬により誘発されたと考えられる乾癬、掌蹠膿疱症の4例 日本皮膚科学会総会 6月1日 京都
4. Hiroaki Azukizawa, Takaaki Hanafusa,

Noriko Arase, Ichiro Katayama
Erythema multiforme induced by
sorafenib Drug hypersensitivity
meeting, 4月14日 ミュンヘン

5. 小豆澤 宏明、横見 明典、谷 守、
室田 浩之、片山 一朗 パクリタキ
セル投与中にみられた顔面紅斑の2例
日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会
総会 7月14日 甲府
6. 小豆澤 宏明 薬疹におけるリンパ
球刺激試験 日本皮膚学会総会 6月
1日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

I. 引用論文

1. Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath
WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y,
Okabe M, Yoshikawa K, Itami S.
Induction of T-cell-mediated skin
disease specific for antigen
transgenically expressed in
keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003
Jul;33(7):1879-88.
2. Azukizawa H, Sano S, Kosaka H,
Sumikawa Y, Itami S. Prevention of
toxic epidermal necrolysis by
regulatory T cells. *Eur J Immunol.*
2005 Jun;35(6):1722-30.
3. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S,
Katayama I. The predominant
drug-specific T-cell population may
switch from cytotoxic T cells to
regulatory T cells during the course
of anticonvulsant-induced Hanafusa
T, Azukizawa H, Matsumura S,
Katayama I. hypersensitivity. *J.
Dermatol. Sci.,* 2012
Mar;65(3):213-9.

Ⅲ. 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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	37	658-64	2012
Saito N, Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H	Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome.	Brit J Dermatol	167	452-3	2012
Shinkuma S, Inoue A, Aoki J, Nishie W, Natsuga K, Ujiie H, Nomura T, Abe R, Akiyama M, Shimizu H	The 89 loop domain of PA-PLA1 α has a crucial role in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis.	J Invest Dermatol	132	2093-5	2012

Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Ohguchi Y, Mizuno O, Hata H, Aoyagi S, <u>Abe R</u> , Itaya Y, Akiyama M, Shimizu H	A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa.	Br J Dermatol	168	206-9	2013
Saito N, Yoshioka N, <u>Abe R</u> , Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H	Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients.	J Allergy Clin Immunol	131	434-441	2013
Hoshina D, <u>Abe R</u> , Yoshioka N, Saito N, Hata H, Fujita Y, Aoyagi S, Shimizu H	Role of VEGF signaling in angiosarcoma: newly established experimental model and VEGF-targeting therapeutic experiment.	J Dermatol Sci			in press

片山一朗	薬疹・中毒疹の 最近の話題 薬疹を疑う 臨床症状、 検査成績の 診かたと考え方	日本臨床 皮膚科医会 雑誌	29巻 6号	778-781	2012
Yamaoka T, <u>Azukizawa H</u> , Tanemura A, Murota H, Hirose T, Hayakawa K, Shimazu T, Wada N, Morii E, <u>Katayama I</u>	Toxic epidermal necrolysis complicated by sepsis, haemophagocytic syndrome, and severe liver dysfunction associated with elevated interleukin-10 production.	Eur J Dermatol	Nov-Dec; 22(6)	815-7	2012
Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, <u>Tokura Y</u> , Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K	Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group.	J Dermatol	40	2-14	2013

Bito T, Sawada Y, <u>Tokura Y</u>	Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating.	Allergol Int	61	539-544	2012
<u>Fujiyama T</u> , <u>Tokura Y</u>	Clinical and histopathological differential diagnosis of eosinophilic pustular folliculitis.	J Dermatol			in press
Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H, Takigawa M, <u>Tokura Y</u>	CXCL10 produced from hair follicles induces infiltrates of Th1 and Tc1 cells in the acute phase of alopecia areata followed by sustained accumulation of Tc1 cells in the chronic phase.	J Dermatol Sci	69	140-147	2013
Asai J, Takenaka H, Hirakawa S, Sakabe J, Hagura A, Kishimoto S, Maruyama K, Kajiya K, Kinishita S, <u>Tokura Y</u> , Katoh N	Topical simvastatin accelerates wound healing in diabetes by enhancing angiogenesis and lymphangiogenesis.	Am J Pathol	181	2217-2224	2012

Atarashi K, Takano M, Kato S, Kuma H, Nakanishi M, <u>Tokura Y</u>	Addition of UVA-absorber butyl methoxy dibenzoylmethane to topical ketoprofen formulation reduces ketoprofen -photoallergic reaction.	J Photochem Photobiol	113	56-62	2012
Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, <u>Tokura Y</u>	Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma.	Clin Cancer Res	18	3772-3779	2012
Ohmori S, Hino R, Nakamura M, <u>Tokura Y</u>	Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptorassociated periodic syndrome (TRAPS).	J Dermatol Sci	66	82-84	2012

Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, <u>Tokura Y</u>	Clearance Efficacy of Autoantibodies in Double Filtration Plasmapheresis for Pemphigus Foliaceus.	Acta Derm Venereol	93	181-215	2013
Ito T, Shimada S, Mori T, <u>Tokura Y</u>	Alopecia areata possibly induced by autoimmune reaction in a patient with HTLV-I-associated myelopathy.	J Dermatol			in press
Kasuya A, Ikawa T, Hirakawa S, Hashizume H, <u>Tokura Y</u>	Granulocyte-colony stimulating factor-producing cutaneous anaplastic large cell lymphoma with cerebral metastasis.	Acta Derm Venereol	93	87-88	2013
Umayahara T, Shimauchi T, <u>Fujiyama T</u> , Ito T, Hirakawa S, <u>Tokura Y</u>	A pediatric case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by acetaminophen with high serum levels of IL-8 and IL-22	Acta Derm Venereol			in press

Ito T, Shimomura Y, Ogai M, Sakabe J-I, <u>Tokura Y</u>	Identification of a novel heterozygous mutation in the first Japanese case of Marie Unna hereditary hypotrichosis.	J Dermatol	40	278-280	2013
<u>Tokura Y</u>	New Year Greetings.	J Dermatol	40	1	2013
Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, <u>Akiyama M</u>	Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic dermatomyositis/ interstitial lung disease during disease remission.	Rheumatology (Oxford)	51	800-4	2012
Natsuga K, Shinkuma S, Kanda M, Suzuki Y, Chosa N, Narita Y, Setoyama M, Nishie W, <u>Akiyama M</u> , Shimizu H	Possible modifier effects of keratin 17 gene mutation on keratitis-ichthyosis -deafness syndrome.	Br J Dermatol	166	903-5	2012

Yasuda K, Sugiura K, Ishikawa R, Kihira M, Negishi Y, Iwayama H, Ito K, Kimura H, Kosugi I, <u>Akiyama M</u>	Perinatal cytomegalovirus -associated bullae in an immunocompetent infant.	Arch Dermatol	148	770-2	2012
Sasaki K, <u>Akiyama M*</u> , 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	156-8	2012
Sugiura K, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	Autoantibodies to nuclear matrix protein 2 /MJ in adult-onset dermatomyositis with severe calcinosis	J Am Acad Dermatol	67	e167-168	2012

Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, <u>Akiyama M</u> , 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
Ishikawa A, Muro Y, Sugiura K, <u>Akiyama M</u>	Development of an ELISA for detection of autoantibodies to nuclear matrix protein 2.	Rheumatology (Oxford)	51	1181-7	2012
Kono M, <u>Akiyama M</u> , 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	39	819-821	2012
Ishikawa A, Sugiura K, Sato A, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	Drug eruption due to sodium picosulfate.	Eur J Dermatol	22	410-1	2012

Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, <u>Akiyama M</u>	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 (Oxford)	51	1508-13	2012
Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Shimoyama Y, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis.	Br J Dermatol	167	699-701	2012
Shinkuma S, Inoue A, Aoki J, Nishie W, Natsuga K, Ujiie H, Nomura T, Abe R, <u>Akiyama M</u> , Shimizu H	The $\beta 9$ loop domain of PA-PLA $_1\alpha$ has a crucial role in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis.	J Invest Dermatol	132	2093-2095	2012

Yoshida Y, Sakakibara A, Watanabe T, Noto K, Sakita K, Sakai Y, Amemiya T, <u>Akiyama M</u>	Extraordinarily large protruding accessory breast cancer in a male.	J Am Acad Dermatol	67	e230-231	2012
Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, <u>Akiyama M</u> , Shimizu H, Tokura Y	A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible Immunological state of the intrinsic type.	J Dermatol Sci	67	37-43	2012

Sugiura K, Takeichi T, Kono M, Ito Y, Ogawa Y, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	Severe chilblain lupus is associated with heterozygous missense mutations of catalytic amino acids or their adjacent in the exonuclease domains of 3'-repair exonuclease 1.	J Invest Dermatol	132	2855-2857	2012
Umemoto H, <u>Akiyama M</u> , Domon T, Nomura T, Shinkuma S, Ito K, Asaka T, Sawamura D, Uitto J, Uo M, Kitagawa Y and Shimizu H	Type VII collagen deficiency causes defective tooth enamel formation due to poor differentiation of ameloblasts.	Am J Pathol	181	1659-1671	2012

Pohler E, Mamai O, Hirst J, Zamiri M, Horn H, Nomura T, Irvine AD, Moran BE, Wilson NJ, Smith FJD, Goh CSM, Sandilands A, Cole C, Barton GJ, Evans AT, Shimizu H, <u>Akiyama M</u> , Suehiro A, Konohana I, Shboul M, Teissier, Boussofara L, Denguezli M, Saad A, Gribaa M, Dopping-Hepenstal PJ, McGrath JA, Brown SJ, Goudie DR, Reversade B, Munro CS, McLean WHI	Haploinsufficiency for AAGAB causes clinically heterogeneous forms of punctate palmoplantar keratoderma.	Nat Genet	44	1272-6	2012
---	--	--------------	----	--------	------