

ka H, <u>Yoneda K</u> and Kubota Y	garis				
Kameda T, Dobashi H, <u>Yoneda K</u> , Susaki K, Kuno T, Murao K and Ishida T	A case of Degos disease successfully treated with corticosteroid combined with cyclophosphamide	Rheumatol Int	32	2169-2173	2012
<u>Yoneda K</u> , Nakai K, Moriue T, Ishikawa E, Demitsu T, Ohkusu K and Kubota Y	Scedosporium apiospermum skin infection mimicking tuberous xanthoma	J Dermatol	39	316-318	2012
<u>Yoneda K</u> , Moriue J, Nakai K, Demitsu T, Moriue T, Yokoi I, Munehiro A, Dobashi H and Kubota Y	Numerous mucin nodules in a patient with seropositive wide spread discoid lupus erythematosus	Ann Dermatol	24	112-114	2012
<u>Yoneda K</u> , Presland R B, Demitsu T, Shimizu T and Kubota Y	The profilaggrin N-terminal domain is absent in pityriasis rotunda	Br J Dermatol	166	227-229	2012
<u>Yoneda K</u> , Demitsu T and Kubota Y	Juvenile xanthogranuloma with lichenoid appearance	J Dermatol	39	462-465	2012
<u>Yoneda K</u> , Nakagawa T, Lawrence OT, Huard J, Demitsu T, Kubota Y and Presland RB	Interaction of the profilaggrin in N-terminal domain with loricrin in human cultured keratinocytes and epidermis	J Invest Dermatol	132	1206-1214	2012
Kubota Y, Munehiro A, Shirahige Y, Nakai K, Katsuura J, Moriue T, Murakami Y, Matsunaka H and <u>Yoneda K</u>	Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris	J Dermatol Treat	23	37-45	2012
Wakatabi K, Kakurai M, Yamada T, Umemoto N, Demitsu T and <u>Yoneda K</u>	Inflammatory disseminated superficial porokeratosis with an unusual clinical feature of the pruritic, erythematous papules preceding annular brownish pigmentation	J Dermatol	39	946-948	2012
Demitsu T, Yamada T, Umemoto N, Narita T, Kakurai M and <u>Yoneda K</u>	Cutaneous Mycobacterium marinum infection mimicking felon in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab	J Dermatol	39	970-971	2012
Ishikawa E, <u>Yoneda K</u> , Nakai K, Moriue J, Yokoi I, Munehiro A and Kubota Y	Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with CRIST syndrome	Eur J Dermatol	22	421-422	2012
Munehiro A, <u>Yoneda K</u> , Koura A, Nakai K and Kubota Y	Macular lymphocytic arteritis in a patient with rheumatoid arthritis	Eur J Dermatol	22	427-428	2012
Moriue T, Igarashi J, <u>Yoneda K</u> , Nakai K, K	Sphingosine 1-phosphate attenuates H2O2-induced apoptosis	Clin Exp Dermatol			2013

osaka H and Kubota Y	tosis in HaCaT cells cultured in vitro	tol			
Moriue T, <u>Yoneda K</u> , Moriue J, Nakai K, Yokoi I, Fujita N	Munehiro A, Maeda R and Kubota Y: Pinch and ligation method: a new non-surgical approach to viral warts.	J Dermatol	39	1108-1109	2012
Moriue J, <u>Yoneda K</u> , Nakai K, Hosokawa Y, Moriue T, and Kubota Y	A survey of the factors associated with concerns about oral antihistamine use in Japanese pruritic skin disease patients	J Dermatol Treat			In press 2012
<u>Yoneda K</u> , Matsuoka-S hirahige Y, Demitsu T and Kubota Y	Pustular psoriasis precipitated by cytomegalovirus infection	Br J Dermatol	167	1186-1189	2012
Nakai K, <u>Yoneda K</u> , Hosokawa Y, Moriue T, Presland RB, Fallon PG, Kabashima K, Kosaka H and Kubota Y	Reduced expression of epidermal growth factor receptor, E-cadherin, and occludin in the skin of flaky tail mice is due to filaggrin and loricrin deficiencies	Am J Pathol	181	969-977	2012
Hosokawa Y, <u>Yoneda K</u> , Nakai K, Moriue J and Kubota Y	Complete thrombosed venous aneurysm in great saphenous vein	Ann Dermatol			In press 2012
Moriue J, <u>Yoneda K</u> , Moriue T, Nakai K, Katsuki N, Haba R, Ikeda M and Kubota Y	Primary dermal melanoma latent for more than 10 years	Ann Dermatol			In press 2012

[IV]

平成 24 年度総会プログラム

プログラム抄録集

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 平成24年度 第1回総会

日時:平成24年10月12日(金)14時30分 ~ 17時
場所:大阪国際会議場(グランキューブ大阪)
8階 会議室802
大阪府大阪市北区中之島5-3-51
TEL 06-4803-5555
FAX 06-6803-5620

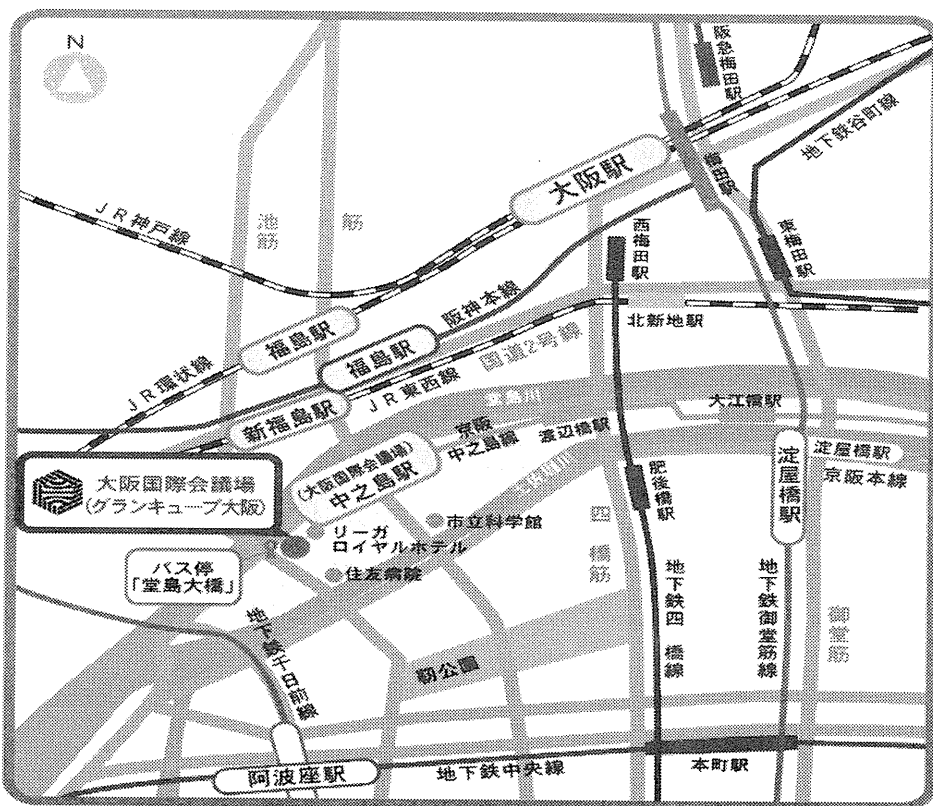
事務局 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
久留米大学医学部皮膚科学教室
〒830 - 0011 福岡県久留米市旭町 67
TEL : 0942 - 31 - 7571 FAX : 0942-34-2620
橋本 隆 E-mail : hashimot@med.kurume-u.ac.jp

会場交通案内

大阪国際会議場(グランキューブ大阪)

〒530-0005 大阪市北区中之島 5-3-51

TEL 06-4803-5555 FAX 06-4803-5620



飛行機をご利用の場合

- 関西国際空港から
JR【大阪駅】まで約55分
南海電鉄【難波駅】まで約30分
- 大阪国際空港(伊丹)から
空港リムジンバスで【大阪駅】まで約30分

新幹線をご利用の場合

- 新幹線【新大阪駅】から
JR在来線で【大阪駅】まで約4分

周辺アクセス

電車をご利用の場合

- 京阪中之島線【中之島(大阪国際会議場)駅】(2番出口)すぐ
- JR大阪環状線【福島駅】から徒歩10分
- JR東西線【新福島駅】(2・3番出口)から徒歩約10分
- 阪神本線【福島駅】(3番出口)から徒歩約10分
- 大阪市営地下鉄【阿波座駅】
(中央線1号出口・千日前線9号出口)から徒歩約10分

バスをご利用の場合

- 市営バス
JR大阪駅前バスターミナルから
大阪市営バス(53系統:船津橋行・55系統:鶴町四丁目行)で
約15分【堂島大橋】バス停下車すぐ
- シャトルバス
【リーガロイヤルホテル】 ↔ JR【大阪駅】中央北口
- 中之島ループバスふらら【淀屋橋】バス停(淀屋橋西詰:
住友ビル1号館前)から約13分【大阪国際会議場前】バス停
すぐ

プログラム

14:30-14:40 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
研究代表者 橋本 隆

14:40-15:04 座長：金澤 伸雄

1. BP230 単独陽性型水疱性類天疱瘡の血清学的解析
石井文人、早川泰平、藤原麻千子、谷 直実、
濱田尚宏、橋本 隆（久留米大学医学部皮膚科）
2. ヘイリーヘイリー病における *ATP2C1* 遺伝子解析と病態解明に関する研究
濱田尚宏、松田光弘、石井文人、橋本 隆
（久留米大学医学部皮膚科）

15:04-15:28 座長：米田 耕造

3. 中條一西村症候群の病態解明
金澤伸雄、国本佳代、李 洪錦、中谷友美、
古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科）
中村靖司（和歌山県立医科大学臨床検査医学）
4. コケイン症候群患者に生じる早老症・発育障害・精神運動発達遅延の病態解明と治療法の探索 ～これまでの解析と今後の展望～
森脇真一、牧之段恵里（大阪医科大学皮膚科）

15:28-15:45 休憩

15:45-16:21 座長：森脇 真一

5. 掌蹠角化症におけるフィラグリンの機能的役割
中井浩三、米田耕造、細川洋一郎、森上徹也、
窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科）

6、掌蹠角化症モデル細胞作製について

米田耕造、窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科）

7、当科で経験した Keratin 16 遺伝子変異を認めた先天性爪甲肥厚症の母子例と国際研究登録（IPCRR）への参加、全国疫学調査への展開

金澤伸雄、稲葉 豊、古川福実

（和歌山県立医科大学皮膚科）

中村 創、澤村大輔（弘前大学医学部皮膚科）

米田耕造（香川大学医学部皮膚科）

1、BP230 単独陽性型水疱性類天疱瘡の血清学的解析

石井文人、早川泰平、藤原麻千子、谷 直実、濱田尚宏、橋本 隆
（久留米大学医学部皮膚科）

水疱性類天疱瘡（bullous pemphigoid 以下 BP）の主要な自己抗原として 230kDa 水疱性類天疱瘡抗原（BP230）と 180kDa 水疱性類天疱瘡抗原（BP180）の 2 種の蛋白が知られている。BP 患者血清の抗原抗体解析では大半は抗 BP180 抗体が陽性を示す一方、BP180 に対する抗体を検出せず抗 BP230 抗体のみ検出する症例も少数ながら報告されている。これらの抗原のうち BP180 については、NC16 領域が BP の病原性エピトープとして作用することが知られているが、BP 病変発症における BP230 に対する自己抗体の役割と位置づけは未だ不明である。この BP230 に着目し、本研究では、BP230 の 3 種の異なる部位を含むリコンビナント蛋白（BP230-N, M, C）を作製し、免疫プロット法や ELISA 法を用いて、抗 BP230 抗体のみ検出する BP の臨床解析と抗原抗体解析を行った。

2、ヘイリーヘイリー病における *ATP2C1* 遺伝子解析と病態解明に関する研究

濱田尚宏、松田光弘、石井文人、橋本 隆（久留米大学医学部皮膚科）

ヘイリーヘイリー病（Hailey-Hailey disease、以下 HHD）は常染色体優性遺伝を示す稀な皮膚疾患で、ゴルジ体膜上に存在するカルシウムポンプ SPCA1 をコードする *ATP2C1* 遺伝子の変異により発症する。我々は、これまでに国内外の HHD 患者について遺伝子解析を行い、32 個の *ATP2C1* 変異を同定した。そのうち 27 個は過去に報告のない新規の変異であった。さらに各症例について、遺伝子変異の部位・種類と臨床症状との相関について検討を行ってみた。HHD の発症には、SPCA1 の遺伝的異常に基づく細胞内カルシウム環境の変化が深く関与すると考えられるが、その病態形成に関しては未だ不明な部分が多い。そこで、我々は患者培養ケラチノサイトと *ATP2C1* 遺伝子をノックダウンした

HaCaT 細胞において、カルシウム動態や細胞接着などに関わる遺伝子群の発現変動についても検討を行っている。

3、中條—西村症候群の病態解明

金澤伸雄、国本佳代、李洪錦、中谷友美、古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科）、中村靖司（和歌山県立医科大学臨床検査医学）

中條—西村症候群の原因である *PSMB8* 遺伝子の G201V 変異は、健常者 544 アリルの解析で全く見出されなかったが、和歌山県立高等看護学院に通学する和歌山・泉南地方の学生 50 名の解析にて、1 名の 1 アリルに見られた。小児例の皮疹の免疫組織学的解析により、真皮炎症巣の主な浸潤細胞は MPO、CD64、CD68 陽性で CD15 陰性の単球系細胞であり、CD15 陽性の明らかな好中球の浸潤はほとんど見られず、T75M 変異・C135X 変異を持つ CANDLE 症候群との相違点となる可能性が示唆された。またイタリアより T74S 変異をもつ新規 CANDLE 症例のデータベース登録があった。患者由来不死化 B 細胞と末梢血単核球の解析において、T 細胞受容体と結合する部位を認識する抗 HLA-DR 抗体で認識されないことが判明した。さらに、上半身の萎縮と腹部肥満が著明な 1 成人例にアクテムラの投与を開始したので、その経過も報告する。

4、コケイン症候群患者に生じる早老症・発育障害・精神運動発達遅延の病態解明と治療法の探索 ～これまでの解析と今後の展望～

森脇真一、牧之段恵里（大阪医科大学皮膚科）

演者らは平成 10 年より色素性乾皮症 (XP)、コケイン症候群 (CS) など紫外線性 DNA 損傷修復の先天異常で発症する遺伝性光線過敏症の診断センターを維持してきた。これまで 400 例以上の症例を解析し 130 例の XP、26 例の CS を新たに確定した。重要な DNA 修復システムのひとつであるヌクレオチド除去修復、特に転写共益修復に欠損のある CS では日光過敏に加え、早老症、著明な発育障害、精神運動障害、難聴、視力障害等多彩な症状を伴うきわめて予後不良の疾患であり、各症状の病態は未解明で有効な治療法もない。今回の班会議では我々がこれまでに解析した症例を供覧し、今後の CS 治療法開発に向けて本研究班にて取り組みたい研究ストラテジー

- ① CS 患者における表現型・遺伝型関連の評価
- ② CS 関連各種遺伝子ノックダウンの酸化ストレス感受性への影響
- ③ CS マウスモデルを用いた中枢神経細胞の構造的・機能的解析を提案、紹介する。

5、掌蹠角化症におけるフィラグリンの機能的役割

中井浩三、米田耕造、細川洋一郎、森上徹也、窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科）

掌蹠角化症は表皮角化細胞の分化異常による角化異常症であり、表皮の角化関連タンパク、フィラグリンの表皮内発現様式の異常がある。しかし、フィラグリンの機能的な役割については不明な点が多い。表皮細胞の分化には細胞接着分子の存在も重要である。我々はフィラグリン欠損モデルマウスであるフレーキーテイルマウスの表皮の細胞接着因子発現を調べた。フレーキーテイルマウスでは occludin と E-cadherin の発現がコントロールマウスに較べて低下していた。また、フレーキーテイルマウスでは角質細胞周辺帯形成タンパク（ロリクリン）の発現も低下していた。ヒト表皮株化角化細胞（HaCaT）のフィラグリン発現、またはロリクリン発現を siRNA でノックダウンしたところ、どちらでも上記の細胞接着因子発現の低下がみられた。掌蹠角化症ではフィラグリン発現異常に伴うロリクリンと細胞接着因子の発現の異常がある可能性がある。

6、掌蹠角化症モデル細胞作製について

米田耕造、窪田泰夫（香川大学医学部皮膚科）

古典型ポーウィンケル症候群は、GAP JUNCTION PROTEIN, BETA-2 (GJB2) 遺伝子に変異が入り発症する。その臨床的特徴は掌蹠角化症と難聴であるが、D66H 変異が何故このような病像を形成するかは不明である。この疑問の解決に向け、角化細胞に変異 GJB2 遺伝子をトランスフェクションし、疾病モデル細胞を樹立した。古典型ポーウィンケル症候群モデル細胞（MC-4 細胞）におけるシグナル伝達を、Mock をトランスフェクションした細胞株、野生型 GJB2 をトランスフェクションした細胞株（WC-3 細胞）と対比しつつ検討を加えた。Mock、WC-3 細胞に比較して MC-4 細胞では、Stat1、Stat2、Stat3、Stat5、eNOS、eIF4E、mTOR が、より強くリン酸化されていた。MC-4 細胞では、Akt がより強くリン酸化されており、Akt 活性の亢進も見られた。さらに MC-4 細胞では、p44/42 MAP kinase もより強くリン酸化されており、p44/42 MAP kinase の活性亢進が存在した。古典型ポーウィンケル症候群に特徴的な臨床病像は、上記のような細胞内シグナル伝達の変調により惹起される可能性がある。

7、当科で経験した Keratin 16 遺伝子変異を認めた先天性爪甲肥厚症の母子例と国際研究登録（IPCRR）への参加、全国疫学調査への展開

金澤伸雄、稲葉豊、古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科）、中野創、澤村大輔（弘前大学医学部皮膚科）、米田耕造（香川大学医学部皮膚科）

発端者は和歌山県田辺市出身の 32 歳女性。幼児期から歩行後足底に水疱を生じた後に徐々に有痛性角質増殖が進行した。現在、両足底の第 1 趾内側、第 3 趾球、第 4 趾尖、踵に対称性に重度の胼胝

腫があり、第1・4趾爪の重度の肥厚・変形を伴う。手指の爪縁も角化し一部の爪先に黒色線条を認めるが、手足以外の皮膚、口腔粘膜に異常はない。1歳の息子も歩行を始めてから掌蹠の角化が出現している。先天性爪甲肥厚症(PC)が疑われ、遺伝子解析の結果、母子ともにKeratin 16遺伝子のN125Sヘテロ変異を認め、PC-16と確定診断された。1995年に原因遺伝子が同定されて以来、IPCRRと呼ばれる国際患者登録によって250名を超える患者について遺伝子・臨床情報がまとめられているが、本邦での実態は明らかでない。当科での診断例についてIPCRRへの登録が当大学倫理委員会の承認を得たことを契機に、全国疫学調査を計画している。

論文等の謝辞

英文

This study was supported by “Research on Measures for Intractable Diseases” Project : matching fund subsidy (H24-038 to T. Hashimoto) from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

和文

本研究は厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (H24 - 難治等(難)一般-038) を得て行われた。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
平成 24 年度 総括・分担研究書

発行 平成 25 年 5 月 17 日

発行所 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班事務局
久留米大学医学部皮膚科学教室

〒830 - 0011 福岡県久留米市旭町 67

TEL : 0942 - 31 - 7571 FAX : 0942 - 34 - 2620

