

201415046A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

拘束性皮膚障害の本邦における  
診療実態の把握、全患者データベース構築と  
診断指針の作成

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成27（2015）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

拘束性皮膚障害の本邦における  
診療実態の把握、全患者データベース構築と  
診断指針の作成

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成27（2015）年 3月

# 目 次

I. 班員構成	5
II. 総括研究報告	
拘束性皮膚障害の本邦における診療実態の把握、全患者データベース構築と 診断指針の作成	11
研究代表者 河野 通浩 (名古屋大学)	
III. 分担研究報告	
1. 本邦の拘束性皮膚障害全患者データベースの構築	21
研究分担者 秋山真志 (名古屋大学)	
2. 本邦における拘束性皮膚障害の疫学調査	24
研究分担者 新島新一 (順天堂大学)	
3. 拘束性皮膚障害の着床前診断を含む出生前診断の施行	27
研究分担者 末岡 浩 (慶應義塾大学)	
4. 拘束性皮膚障害の遺伝子診断および遺伝子変異型と臨床型の 関連の検討	27
研究分担者 梅澤明弘 (独立行政法人国立成育医療研究センター研究所)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
V. 研究成果の刊行物・別刷	41

## I . 班員構成

## I. 班員構成

研究者名		所属	職名	主な研究分担
研究代表者	河野 通浩	名古屋大学大学院 医学系研究科・ 皮膚病態学分野	講師	研究全体の総括、疫学調査、データベース構築、遺伝子診断、出生前診断、診療指針作成
研究分担者	秋山 真志	名古屋大学大学院 医学系研究科・ 皮膚病態学分野	教授	疫学調査、データベース構築、診療指針作成
	新島 新一	順天堂大学医学部附属練馬病院・小児科	教授	疫学調査、データベース構築、診療指針作成
	末岡 浩	慶應義塾大学医学部・産婦人科学教室	准教授	遺伝子診断、出生前診断、診療指針作成
	梅澤 明弘	独立行政法人国立成育医療研究センター研究所	副所長	遺伝子診断、出生前診断、診療指針作成

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

拘束性皮膚障害の本邦における診療実態の把握、  
全患者データベース構築と診断指針の作成

研究代表者 河野通浩 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野  
講師

**研究要旨** 拘束性皮膚障害（Restrictive dermopathy ; RD）は、1983年にはじめて報告された新しい遺伝性疾患である。胎生後期からの皮膚の分化異常による皮膚硬化を本態とし、緊張性を伴った脆弱な皮膚のほかに、皮膚硬化による多発性関節拘縮、呼吸様運動障害による肺低形成を示し、子宮内胎児死亡例も見られ、出生しても呼吸不全のためにほとんどは1週間以内に死に至る非常に重篤な疾患である。これまでに世界中で約60例の報告があるのみである。有効な治療法はない。本症は一部を除いて常染色体劣性遺伝を示し、2004年に本疾患の原因遺伝子がZMPSTE24もしくはLMNA遺伝子であることが明らかになった。

本疾患の本邦における全患者データベース構築と診断指針の作成を最終目的として、全国規模の疫学調査を行い、本疾患の患者数、診療実態と臨床経過と予後を十分に把握する。集積した症例のうち可能であれば遺伝子診断を行い、診断確定と表現型-遺伝子型の関連の調査、さらに挙児希望の両親に対しての出生前診断を可能にする。併せて、着床前診断の施行準備を進める。

**研究分担者**

秋山真志

名古屋大学大学院医学系研究科・教授

新島新一

順天堂大学医学部附属練馬病院・教授

末岡 浩

慶應義塾大学医学部・准教授

梅澤明弘

国立成育医療研究センター・副所長

**研究協力者**

林谷道子

広島市立広島市民病院総合周産期母子医療センター・センター長

A. 研究目的

拘束性皮膚障害（Restrictive dermopathy ; RD）は、1983年にはじめて報告された新しい遺伝性疾患であ



る。胎生後期からの皮膚の分化異常による皮膚硬化を本態とし、緊張性を伴った脆弱な皮膚のほかに、皮膚硬化による多発性関節拘縮、呼吸様運動障害による肺低形成を示し、子宮内胎児死亡例も見られ、出生しても呼吸不全のためにほとんどは1週間以内に死に至る非常に重篤な疾患である。これまでに世界中で約60例の報告があるのみである。有効な治療法はない。本症は一部を除いて常染色体劣性遺伝を示し、2004年に本疾患の原因遺伝子がZMPSTE24もしくはLMNA遺伝子であることが明らかになった。

本邦では11例の報告に留まるが、新しい疾患概念であり、ほとんどが死産や出生直後の死亡であるため正確な診断がつかないままの症例がある可能性があり、実際はさらに多くの患者が存在すると予想される。しかし、これまで全国規模の疫学調査は行われておらず、詳細は不明である。

本疾患の本邦における全患者データベース構築と診断指針の作成を最終目的として、全国規模の疫学調査を行い、本疾患の患者数、診療実態と臨床経過と予後を十分に把握する。集積した症例のうち可能であれば遺伝子診断を行い、診断確定と表現型-遺伝子型の関連の調査、さらに挙児希望の両親に対しての出生前診断を可能にする。その結果、データベース構築と診

断指針の作成を目指す。着床前診断の施行準備を進める。

## B. 研究方法

### (1) 【本邦におけるRDの疫学調査】 (河野、秋山、新島、林谷)

日本全国の主な皮膚科、小児科、産婦人科の診療施設を対象に本疾患の疫学調査を実施する。皮膚科の場合は対象施設を日本皮膚科学会の研修施設となっている病院とし、小児科、産婦人科についても同様のレベルの病院を対象に調査をする。この調査により、本邦ではじめて、本症の患者数、発症率、合併症、予後および医療機関での診療実態を調査する。調査の状況によっては、さらに小規模な産科医院などへも調査範囲を広げる。

### (2) 【RDの遺伝子診断および遺伝子変異型と臨床型の関連の検討】 (河野、梅澤、末岡)

新規患者家系は確定診断のためのサンガーシーケンスによるZMPSTE24およびLMNA遺伝子の遺伝子診断などにより、できる限り発症原因となる遺伝子変異を同定する。これにより、希望する両親が、できるだけ(3)の出生前診断を行えるようにする。さらに、遺伝子診断時に依頼医師から提供を受ける臨床情報と遺伝子診断の結果から、表現型と遺伝子変異の間に関連があるかをできるだけ多くの症例で検



討する。

なお、当科でRDの遺伝子診断を行っていることは学会発表を通じて徐々に知られているが、当科のホームページを用いて研究班発足と研究内容について情報提供を行い、広く周知を試みる。それにより、症例の集積を図る。

### (3) 【RDの着床前診断を含む出生前診断の施行】（河野、末岡）

遺伝子診断を行った症例のうちで出生前診断を希望する症例は遺伝相談の上で施行する。着床前診断も症例ごとに慎重に検討した上で症例ごとに手続きを進めていく。

### (4) 【本邦のRD全患者データベースの構築】（河野、秋山、新島）

これまでの文献的な情報と(1)疫学調査、(2)遺伝子診断の情報を網羅的に集積し、本邦のRD全患者情報データベースを構築する。

#### （倫理面への配慮）

RDの遺伝子変異解析および出生前診断とそれに伴う検体採取と研究利用は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得ている。具体的には、

- (1) 患児の両親に疾患遺伝子解析の内容と必要性を十分に説明し、書面による同意を得てから検体を採取

する。出生前診断については改めて文書にて同意を得て、熟練した産婦人科医による妊娠中の検体採取を行い、診断を行う。

- (2) 採取した検体は個人IDで管理し、個人IDで連結できる患者の情報は鍵をかけた書庫で管理し、個人情報流出を出来るだけ防ぐ手段をとる。

また、臨床および遺伝子変異情報のデータベースはコンピュータ上で管理する。遺伝子診断の際の個人IDと共通化して、データベース上では、個人が特定できないようにする。コンピュータはパスワードロックをかけて、第三者のアクセスを防ぐ。また、ウイルス対策ソフトをインストールする。データベース公開の際には、その情報の内容からデータベースにアクセスするためのIDとパスワードを発行して登録者のみ閲覧できるようにする。

#### C. 研究結果

##### (1) 【本邦におけるRDの疫学調査】

日本全国の主な皮膚科、小児科、産婦人科の診療施設を対象に本疾患の疫学調査を実施し、本邦ではじめて、本症の患者数、発症率、合併症、予後および医療機関での診療実態を調査する計画をした。現在、アンケート調査

内容を検討中であり、H27年度前半に医療機関への発送する予定で準備を進めている。

**(2) 【RDの遺伝子診断および遺伝子変異型と臨床型の関連の検討】**

新規患者家系を獲得し、ZMPSTE24およびLMNA遺伝子の遺伝子診断などにより、発症原因となる遺伝子変異を同定する計画をした。H26年度内に新規症例は得られなかったが、これまでの遺伝子診断を行った症例に関して、表現型と遺伝子変異の間に関連があるかを検討しているところである。また、研究班ホームページを作成し、研究内容について情報提供を行い、遺伝子診断施設を明示した。これにより、来年度以降、症例の集積を見込めると考えている。

**(3) 【RDの着床前診断を含む出生前診断の施行】**

遺伝子診断を行った症例のうちで出生前診断を希望する症例は遺伝相談の上で施行する。計画通り、分担研究者の末岡医師は着床前診断の承認申請を完了し、現在、承認審査中である。

**(4) 【本邦のRD全患者データベースの構築】**

これまでの文献的な情報と疫学調査、

遺伝子診断の情報を網羅的集積し、本邦のRD全患者情報データベース構築を目標とした。

現在は疫学調査中であり疫学調査の結果を反映できないが、それに先行して、学会および論文報告症例と自験例の情報を掲載した本邦のRD患者情報データベースをweb上に構築した。これにより全国の医療機関から容易にRD患者情報にアクセス可能になった。現在のところ、この患者情報データベースにアクセスは登録した医師のみに限定しており、パスワード管理されている。このデータベースには、疫学調査が進み次第、得られた症例情報を随時追加登録していく。

**D. 考察**

本研究から1年たったが、新しい症例を明らかにすることはできなかった。やはり、稀少疾患であることは間違いないと考えられるが、やはり、できるだけ早く疫学調査を行うこと、また、本研究班のウェブサイトを充実させること、学会や論文を通じて、本疾患をできるだけ多くの医療関係者に知ってもらうことにつとめる必要があると実感した。特に疫学調査は、実際に疫学調査で我々が情報を得るだけでなく、多くの医師に本疾患の存在を知らせるという意味でも有効であると考えられる。

## E. 結論

本研究の開始により、これまで全容が不明であったRDの診療実態の把握と、それをもとにした全患者データベース構築と診断指針の作成の確立に向けてのスタートを切ることができた。

今後、本研究の目標である診断指針を確立することができれば、いままで遺伝子診断、出生前診断を含めた診断指針がなく、診断がつかなかった本疾患の患者さんおよびご両親、医療関係者にとって、疾患の原因、病態、予後の理解に役立つことができる。

我々は、そのために、ひとりひとりの患者さんが明らかにしてくれた本疾患についてのひとつひとつの知見を無駄にせず、本疾患の病態解明に役立てたいと考えている。そして、そうできれば、本疾患だけでなく、本疾患を含む一連のラミニン病と呼ばれる疾患群の病態解明に役立つため、当初の目的を超えた、医学的社会的利益がもたらされると考えている。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

論文1)

Murase C, **Kono M**, Nakanaga K, Ishii N, Akiyama M.

Buruli ulcer successfully treated with negative-pressure wound therapy.

*JAMA Dermatol.* (in press)

論文2)

Yokota K, Sawada M, Matsumoto T, Hasegawa Y, **Kono M**, Akiyama M. Lymphatic flow is mostly preserved after sentinel lymph node biopsy in primary cutaneous malignant melanoma.

*J Dermatol Sci.* 2015 May;78(2):101-7.

論文3)

**Kono M**, Suganuma M, Takama H, Zarzoso I, Saritha M, Bodet D, Aboobacker S, Kaliaperumal K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dowling–Degos disease with mutations in POFUT1 is clinico-pathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura.

*Br J Dermatol.* (in press)

論文4)

Nanbu A, Sugiura K, **Kono K**, Muro Y, Akiyama Y.

Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride.

*Acta Dermato-Venereol.* (in press)

論文5)

Matsumoto T, Yokota K, Sawada M, Hasegawa Y, Takeuchi A, **Kono M**, Akiyama M.

Large epidermal cleft formation in verrucous-keratotic malignant melanoma on the heel.

*J Am Acad Dermatol.* 2015

Jan;72(1):e37-8.

論文6)

Nin-Asai R **Kono M**, Akiyama M.

Urticaria pigmentosa complicated with esophageal eosinophilia.

*J Am Acad Dermatol.* 2014 Nov;71(5):e207-8.

論文7)

Nogimori M, Yokota K, Sawada M, Matsumoto T, **Kono M**, Akiyama M. Spindle cell carcinoma of the breast in a patient with neurofibromatosis type 1. *Eur J Dermatol* 24:397-8, 2014.

論文8)

Ogawa Y, Takeichi T, **Kono M**, Hamajima N, Yamamoto T, Sugiura K, Akiyama M. Revertant Mutation Releases Confined Lethal Mutation, Opening Pandora's Box: A Novel Genetic Pathogenesis. *PLOS Genet* 10:e1004276, 2014.

論文9)

Sawada M, Yokota K, Matsumoto T, Shibata S, Yasue S, Sakakibara A, **Kono M**, Akiyama M. Proposed classification of longitudinal melanonychia based on clinical and dermoscopic criteria. *Int J Dermatol* 53:581-5, 2014.

論文10)

**Kono M**, Nomura T, Ohguchi Y, Mizuno O, Suzuki S, Tsujiuchi H, Hamajima N, McLean WH, Shimizu H, Akiyama M. Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 69:537-40, 2014.

論文11)

安達明子, 横田憲二, **河野 通浩**, 澤

田昌樹, 松本高明, 長谷川佳恵, 山中直樹, 室 慶直, 秋山 真志  
頭頂部のVascular Eccrine Spiradenomaの1例  
皮膚科の臨床56(6): 835-837, 2014

論文12)

深井 和吉、大磯 直毅、川口 雅一、佐藤 美保、堀田 喜裕、種村 篤、金田 眞理、川上 民裕、西村 栄美、**河野 通浩**、林 思音、山下 英俊、錦織 千佳子、佐野 栄紀、片山 一朗、鈴木 民夫。  
日本皮膚科学会ガイドライン 眼皮膚白皮症診療ガイドライン。  
日本皮膚科学会雑誌124(10) 1897-1911, 2014

## 2. 学会発表

学会発表1)

**Michihiro Kono**, Kazumitsu Sugiura, Mutsumi Suganuma, Masahiro Hayashi, Hiromichi Takama, Tamio Suzuki, Kayoko Matsunaga, Yasushi Tomita and Masashi Akiyama  
Reticulate acropigmentation of Kitamura and Dowling-Degos disease are genetically independent disorders distinct from each other; further confirmation. XXII International Pigment Cell Conference (2014年9月4-7日、シンガポール)

学会発表2)

K. Okamura, J. Yoshizawa, Y. Abe, K. Hanaoka, N. Higashi, Y. Togawa, S. Nakagawa, N. Kambe, Y. Funasaka, K. Ohko, **M. Kono**, Y. Chinen, Y. Hozumi, T. Suzuki.

Oculocutaneous Albinism in Japanese Patients: Seven Novel Mutations and a Case of OCA3  
XXII International Pigment Cell Conference (2014年9月4-7日、シンガポール)

学会発表3)

長谷川 佳恵、河野 通浩、小野 昌史、鳥山 和宏、籀持 淳、古庄 知己、三宅 紀子、秋山 真志

デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1の欠損によるEhlers-Danlos症候群(古庄型)の一例

第113回 日本皮膚科学会総会 (2014年5月30日～、京都)

学会発表4)

清水奈美、深井和吉、小澤俊幸、鶴田大輔、新宅治夫、河野通浩

色素失調症の男児例

第38回日本小児皮膚科学会学術大会 (2014年7月5-6日、東京)

学会発表5)

長谷川佳恵、河野通浩、横田憲二、稲葉浩子、福本隆也、木村鉄宣、秋山真志

右外眼角外方の紅色結節の一例

第30回 日本皮膚病理組織学会 (2014年7月26日、東京)

学会発表6)

長谷川 佳恵、横田 憲二、河野 通浩、藤田 陽奈、澤田 昌樹、松本 高明、秋山 真志、清水 真

右踵部に発生したclear cell sarcomaの一例

第30回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会 (2014年7月4-5日、東京)

学会発表7)

岡島梓、松本高明、横田憲二、長谷川佳恵、河野通浩、稲垣克彦、高間寛之、秋山真志

出血、潰瘍形成を伴う腫瘤を呈した毛母腫の2例

第65回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (2014年10月25-26日、大阪)

学会発表8)

長谷川 佳恵、河野 通浩、高井峻、鬼頭浩史、秋山 真志

表皮母斑症候群の一例

第65回日本皮膚科学会中部支部学術大会 (2014年10月25-26日、大阪)

学会発表9)

Michihiro Kono, Mutsumi Suganuma, Kazumitsu Sugiura, Hiromichi Takama, Tamio Suzuki, Kayoko Matsunaga, Yasushi Tomita and Masashi Akiyama  
**Dowling-Degos disease is genetically and clinico-pathologically distinct from reticulate acropigmentation of Kitamura, further confirmation.**

第39回日本研究皮膚科学会 (2014年12月12-14日、大阪)

学会発表10)

Ogawa Y, Takeichi T, Kono M, Hamajima N, Yamamoto T, Sugiura K, Akiyama M.

Revertant Mutation released a lethal mutation concealed in a healthy parent: a previously unreported pathogenesis of hereditary disorders.

第39回日本研究皮膚科学会 (2014年12月12-14日、大阪)

学会発表11)

K Tanahashi, K Sugiura, **M Kono**, H Takama, N Hamajima, M Akiyama  
Unexpectedly high carrier rates and genotype/phenotype correlation; LIPH mutations in Japanese autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis.  
第39回日本研究皮膚科学会 (2014年12月12-14日、大阪)

学会発表12)

小林三佐子、河野 通浩、秋山 真志  
両側下眼瞼の結節を呈したサルコイドーシスの1例  
第268回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年6月24日)

学会発表13)

榊原倫子、河野 通浩、松本 高明、松本 真帆、秋山 真志  
菌状息肉症治療中に小脳橋角部 diffuse large B-cell lymphoma を生じた1例  
第268回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年6月24日)

学会発表14)

萩原里香、鈴木 教之、水谷 和広、山田 元人、河野 通浩、秋山 真志  
片側性色素失調症の1例  
第269回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年9月日)

学会発表15)

南部愛、杉浦 一充、河野 通浩、室 慶直、秋山 真志  
annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) の一例  
第269回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年9月日)

学会発表16)

浦田透、河野通浩、秋山真志、吉田 拓也  
成人発症のブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) の一例  
第270回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年12月日)

学会発表17)

村瀬千晶、河野 通浩、松本 高明、横田 憲二、長谷川 佳恵、中永 和枝、石井 則久、小野 雅史、秋山 真志  
陰圧閉鎖療法を用いて治療したブルーリ潰瘍の一例  
第270回 日本皮膚科学会東海地方会 (2014年12月日)

学会発表18)

藤田陽奈、横田憲二、河野通浩、澤田昌樹、松本高明、長谷川佳恵、秋山真志  
左胸部の皮下腫瘍の一例  
第10回 東海皮膚病理研究会 (2014年4月12日、名古屋)

学会発表19)

高間寛之、河野通浩、秋山真志  
両側頭動脈の怒張、全身の疼痛と熱発  
第12回 東海皮膚病理研究会 (2014年12月)

学会発表20)

清水奈美、深井和吉、鶴田大輔、永尾淳、河野通浩  
Keratosi punctata palmoplantarの一家系  
第107回近畿皮膚科集談会 (2014年7月13日、大阪市)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし。

2. 実用新案登録  
特になし。

3. その他  
特になし。



### III. 分担研究報告

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

本邦の拘束性皮膚障害全患者データベースの構築

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野  
教授

**研究要旨** これまでの文献的な情報と疫学調査、遺伝子診断の情報を網羅的集積し、本邦のRD全患者情報データベース構築を目標とした。現在はまだ疫学調査中であるため、疫学調査の結果をまとめるのに先行して、学会および論文報告症例と自験例の情報を掲載した本邦のRD患者情報データベースを本研究班のウェブサイトを入り口として、ウェブ上に構築した。

A. 研究目的

拘束性皮膚障害（Restrictive dermopathy ; RD）は、1983年にはじめて報告された新しい遺伝性疾患である。胎生後期からの皮膚の分化異常による皮膚硬化を本態とし、緊張性を伴った脆弱な皮膚のほか、皮膚硬化による多発性関節拘縮、呼吸様運動障害による肺低形成を示し、子宮内胎児死亡例も見られ、出生しても呼吸不全のためにほとんどは1週間以内に死に至る非常に重篤な疾患である。これまでに世界中で約60例の報告があるのみである。有効な治療法はない。本症は一部を除いて常染色体劣性遺伝を示し、2004年に本疾患の原因遺伝子がZMPSTE24もしくはLMNA遺伝子であることが明らかになった。本疾患は発症が稀であることから、十分な疫学的データがなく、また、比較的新しい疾患であるため、患者実態の把握は不十

分である。さらに、医療者側も明確な診断基準がないため、症例報告の情報に頼るしかない。

そこで、全国規模の疫学調査による現状の把握し、そのデータをまとめて、本邦のRD全患者情報データベース構築を目標とした。

B. 研究方法

現在は疫学調査中のため、先行して、学会および論文報告症例と自験例の情報を掲載した本邦のRD患者情報データベースをweb上に構築した。これにより全国の医療機関から容易にRD患者情報にアクセス可能になった。現在のところ、この患者情報データベースにアクセスは登録した医師のみに限定しており、パスワード管理されている。このデータベースには、疫学調査が進み次第、得られた症例情報を随時追加登録していく。

### (倫理面への配慮)

拘束性皮膚障害の遺伝子変異解析は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認を得ている。患者およびご家族の人権および利益の保護を遵守するために以下の対策を講じることとする。

(1) ご両親に疾患遺伝子解析の内容と必要性を十分に説明し、個人情報秘匿するための対応についても説明し、予め作成しておいた書面による同意を得てから検体を採取する。なお、ご両親が未成年の場合は保護者に同様の説明をした後に保護者に署名をしてもらう。

(2) 採取した検体は個人IDで管理し、個人IDで連結できる患者の情報は鍵をかけた書庫で管理し、個人情報の流出を出来るだけ防ぐ手段をとる。

### C. 研究結果

学会および論文報告症例と自験例の情報を掲載した本邦のRD患者情報データベースを本研究班のweb siteを窓口にして、web上に構築した。これにより全国の医療機関から容易にRD患者情報にアクセス可能になった。現在のところ、この患者情報データベースにアクセスは登録した医師のみに限定しており、パスワード管理されている。このデータベースには、疫学調査が進み次第、得られた症例情報を随時追加登録していく。

### D. 考察

今後、疫学調査で明らかになった新規登録症例を加えて、症例の蓄積を進めていく。

### E. 結論

本邦のRD患者情報データベースをweb上に構築した。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

1. 論文発表 (研究代表者との共著は含まない)

<英文原著>

論文1)

Tanahashi K, Sugiura K, Muro Y,

**Akiyama M.**

Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate.

*J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)

論文2)

Sugiura K, Endo K, Akasaka T,

**Akiyama M.**

Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist.

*J Eur Acad Dermatol Venereol* (in

press)

論文3)

Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, **Akiyama M**.

Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid.

*J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)

論文4)

Ogawa M, Sugiura K, Yokota K, Muro Y, **Akiyama M**.

Anti-transcription intermediary factor 1-gamma antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis complicated by interstitial lung disease and breast cancer.

*J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)

論文5)

Sugiura K, **Akiyama M**.

Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous *ALOXE3* mutation in East Asia.

*Acta Dermato-Venereol* (in press)

論文6)

Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, **Akiyama M**.

The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis.

*Br J Dermatol* (in press)

論文7)

Takeichi T, Liu L, Fong K, Ozoemena L,

McMillan JR, Salam A, Campbell P, **Akiyama M**, Mellerio JE, McLean WHI, Simpson MA, McGrath JA.

Whole-exome sequencing improves mutation detection in a diagnostic epidermolysis bullosa laboratory.

*Br J Dermatol* 172(1): 94-100, 2015.

論文8)

Takeichi T, Nanda A, Liu L, Aristodemou S, McMillan JR, Sugiura K, **Akiyama M**, Al-Ajmi H, Simpson MA, McGrath JA.

Founder mutation in dystonin-e underlying autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex in Kuwait.

*Br J Dermatol* 172(2): 527-531, 2015.

論文9)

Sugiura K, Kitoh T, Watanabe D, Muto M, **Akiyama M**.

Childhood-onset PsA in Down syndrome with psoriasis susceptibility variant *CARD14* rs11652075.

*Rheumatology* 54(1): 197-199, 2015.

論文10)

Matsumoto T, Yokota K, Sawada M, Hasegawa Y, Takeuchi A, Kono M, **Akiyama M**.

Large epidermal cleft formation in verrucous-keratotic malignant melanoma of the heel.

*J Am Acad Dermatol* 72(1): e37-38, 2015.

論文11)

Nakai N, Sugiura K, **Akiyama M**, Katoh N.

Acute generalized exanthematous pustulosis caused by dihydrocodeine

phosphate in a patient with psoriasis vulgaris and a heterozygous *IL36RN* mutation.  
*JAMA Dermatol* 151(3): 311-315, 2015.

論文12)  
Kaibuchi-Noda K, Sugiura K, Takeichi T, Miura S, Kagami S, Takama H, Hino H, **Akiyama M.**

Darier's disease: a novel *ATP2A2* missense mutation at one of the calcium-binding residues.  
*Acta Dermato-Venereol* 95(3): 362-363, 2015.

論文13)  
Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, **Akiyama M.**

Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma.  
*Arthritis Res Ther* 17(1): 57, 2015.

論文14)  
Muro Y, Sugiura K, Mimori T, **Akiyama M.**

DNA mismatch repair enzymes: Genetic defects and autoimmunity.  
*Clin Chim Acta* 442C: 102-109, 2015.

論文15)  
Hane H, Muro Y, Watanabe K, Ogawa Y, Sugiura K, **Akiyama M.**

Establishment of an ELISA to detect anti-glycyl-tRNA synthetase antibody (anti-EJ), a serological marker of dermatomyositis/polymyositis and interstitial lung disease.  
*Clin Chim Acta* 431C: 9-14, 2014.

論文16)  
Sugiura K, Hasegawa Y, Shimoyama Y, Hashizume H, **Akiyama M.**

Symmetrical giant facial plaque-type juvenile xanthogranuloma persisting beyond 10 years of age.  
*Acta Dermato-Venereol* 94(4): 465-466, 2014.

論文17)  
Sugiura K, Muro Y, **Akiyama M.**  
Annular erythema associated with Sjögren syndrome preceding overlap syndrome of rheumatoid arthritis and polymyositis with anti-PL-12 autoantibodies.  
*Acta Dermato-Venereol* 94(4): 470-471, 2014.

論文18)  
Yanagishita T, Sugiura K, Kawamoto Y, Ito K, Marubashi Y, Taguchi N, **Akiyama M,** Watanabe D.  
A case of Björnstad syndrome caused by novel compound heterozygous mutations in the *BCS1L* gene.  
*Br J Dermatol* 170(4): 970-973, 2014.

論文19)  
Tanahashi K, Sugiura K, Asagoe K, Aoyama Y, Iwatsuki K, **Akiyama M.**  
Novel *TGMI* missense mutation p.Arg727Gln in a case of self-healing collodion baby.  
*Acta Dermato-Venereol* 94(5): 589-590, 2014.

論文20)  
Sugiura K, Haruna K, Suga Y, **Akiyama M.**  
Generalized pustular psoriasis caused by