

201510009A

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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成28（2016）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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河野 通浩

平成28（2016）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	23
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	29
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	31
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	33
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	39
V. 研究成果の刊行物・別刷	55

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

西村 裕

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。

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、西村)

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、昨年開設した本研究班のホームページを用いて、引き続き研究班の遺伝子診断を含む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集積し、本邦のRD全患者情報データベースを構築する。完成までのあいだは、昨年、これに先立ち構築した学会および論文患者情報データベースを今年度もアップデートする。

（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引き続き検討中であり、H27年度中の調査実施は行えなかった。今後、できるだけ早期に実施したいと考えている。

(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。H27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検討を続けている。

また、昨年度構築した研究班ホームページを今年度もメンテナンスを続けており、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。名古屋大学皮膚科学教室では研究期間以降も引き続き遺伝子診断を含めた本疾患の研究を継続する予定であり、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】

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を得て、現在、実施に向けて準備中である。

(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、昨年度、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。本年度もこのデータベースを引き続きメンテナンスを行っている。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2年たったが、新しい症

例を明らかにすることはできなかつた。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努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える。

E. 結論

本研究班の遺伝子診断およびデータベースにより、これまで症例報告のみであった本疾患において、RDの全体像に迫るための一歩を踏み出した。

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については、当初の予定通りには研究期間内に完成しなかったが、本研究班の存在により稀少疾患である本疾患の診療実態を把握する必要性を示すことができたと考えている。

今後、引き続き、本疾患の遺伝子診断および出生前診断を含めた診療および研究を行っていくなかで、我々は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)

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2)

Nanbu A, Sugiura K, **Kono M**, Muro Y, Akiyama Y. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Dermato-Venereol*. 2015 May; 95(6):756-7.

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. 2015 Aug;173:584-6.

論文4)

Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, **Kono M**, Akiyama M.

Impetigo herpetiformis with IL36RN mutations in a Chinese patient: a founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia.

J Dermatol Sci. 2015 Sep;79:319-20.

論文5)

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

Buruli ulcer successfully treated with negative-pressure wound therapy.

JAMA Dermatol. 2015 Oct;151:1137-9.

論文6)

Noda K, Sugiura K, **Kono M**, Akiyama M.

Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus with a somatic homozygous or monoallelic variant of connexin 26.

J Dermatol Sci. 2015 Oct;80:74-6.

論文7)

Okamura K, Araki Y, Abe Y, Shigyou A, Fujiyama T, Baba A, Kanekura T, Chinen Y, **Kono M**, Niizeki H, Tsubota A, Konno T, Hozumi Y, Suzuki T.

Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 with eight novel mutations.

J Dermatol Sci. 2016 Feb;81:140-2.

論文8)

Kono M, Yokoyama N, Ogawa Y, Takama H, Sugiura K, Akiyama M.

Unilateral generalized linear porokeratosis with nail dystrophy.

J Dermatol. 2016 Mar;43:286-7.

論文9)

Minakawa S, Tanaka H, Kaneko T, Matsuzaki Y, **Kono M**, Akiyama M, Minagishi Y, Sawamura D.

Hyper-IgE syndrome with a novel mutation of the STAT3 gene.

Clin Exp Dermatol. (in press)

論文10)

Tsutsumi M, **Kono M**, Akiyama M, Katoh N, Nakai N.

Reticulate acropigmentation of Kitamura with a novel ADAM10 mutation: a case report.

J Dermatol. (in press)

論文11)

Sugiura K, Ohno A, **Kono M**, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M.

Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints and the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations.

J Eur Acad Dermatol Venereol. (in press)

論文12)

Ogawa Y, **Kono M**, Tsujikawa M, Tsujiuchi H, Akiyama M.

IgE-independent pathophysiology of severe atopic dermatitis demonstrated in an IgE-deficient patient.

J Dermatol Sci. (in press)

論文13)

Kono M, Hasegawa-Murakami Y, Sugiura K, Ono M, Toriyama K, Miyake N, Hatamochi A, Kamei Y, Kosho T, Akiyama M.

A 45-year-old woman with Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan 4-O-sulfotransferase-1 deficiency: implications of dermatan sulfate depletion on early aging.

Acta Derm Venereol. (in press)

論文14)

Kono M, Fukai K, Omura R, Sugawara K, Tsuruta D, K Sugiura K, Akiyama M.

A case of epidermolytic ichthyosis showing a very mild phenotype due to a novel tail extension mutation in KRT10.

J Eur Acad Dermatol Venereol. (in press)

論文15)

Jeong JW, **Kono M**, Hasegawa-Murakami Y, Motoi T, Yokota K, Matsumoto T, Kaibuchi-Ando K, Kato Y, Tada T, Akiyama M.

Angiofibroma of soft tissue in the cheek: diagnosis confirmed by gene rearrangement in NCOA2.

Acta Derm Venereol. (in press)

論文16)

清水奈美、深井和吉、小澤俊幸、新宅治夫、**河野通造**、鶴田大輔.

色素失調症の男児例.

日本小児皮膚科学会雑誌 2015 Jun;34(2): 113-6.

論文17)

河野通造、秋山真志. <差分解説>次世代シーケンスにより明らかになってきた色素異常症の原因. 日本医事新報. 第4765号 (2015年8月22日発行) p49.

論文18)

河野通造, 秋山真志. アトピー性皮膚炎とフィラグリン遺伝子. チャイルドヘルス. 2015;18:660-662.

2. 著書

著書1)

Kono M.

The dyschromatoses.

In: **UpToDate**, Dyer JA, Corona R (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

(<http://www.uptodate.com/contents/the-dyschromatoses>) (Accessed on December 25, 2015.)

3. 学会発表

学会発表1)

河野通造.

ミニシンポジウム1 色素異常症と遺伝子 網状肢端色素沈着症と Dowling-Degos diseaseの原因遺伝子と臨床病理.

第26回日本色素細胞学会学術大会; 2015;札幌.

学会発表2)

河野通造.

網状肢端色素沈着症の外用剤による効果的な治療法の確立.

文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム 第9回中部橋渡し研究支援シンポジウム;2015;名古屋.

学会発表3)

Murase C, Sugawara M, Yotsu RR, Suzuki K, Nakanaga K, Ishii N, **Kono M**, Akiyama M.

A case of Buruli ulcer caused by *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*: Treatment approach with

negative-pressure wound therapy.
The World Health Organization Buruli
Meeting;2015;Geneva, Switzerland.

学会発表4)

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

A case of Buruli ulcer successfully
treated with negative pressure wound
therapy.

The 23rd World Congress of
Dermatology;2015;Vancouver, Canada.

学会発表5)

Jeong Jin-Wook、長谷川佳恵、河野通
造、秋山真志、加藤陽一.

左頬皮下結節の1例.

第15回浜名湖皮膚病理研究会;2015;浜
松.

学会発表6)

Jeong Jin-Wook、長谷川佳恵、河野通
造、加藤陽一、秋山真志.

左頬皮下結節の1例.

第13回東海皮膚病理研究会;2015;名古
屋.

学会発表7)

村瀬千晶、河野通造、松本高明、横
田憲二、長谷川佳恵、中永和枝、石井
則久、秋山真志.

日本におけるブルーリ潰瘍の疫学と
新規治療法の提唱.

第114回日本皮膚科学会総会;2015;横
浜.

学会発表8)

江上将平、本田治樹、横山知明、杉浦
丹、河野通造、秋山真志.

同一家系内に見られた滴状脱色素斑.
第114回日本皮膚科学会総会;2015;横

浜.

学会発表9)

堤 美穂、中井章淳、加藤則人、河野
通造.

網状肢端色素沈着症の1例.

第440回日本皮膚科学会京滋地方
会;2015;京都.

学会発表10)

大村玲奈、深井和吉、菅原弘二、鶴田
大輔、永尾淳、河野通造、秋山真志.

Epidermolytic ichthyosisの一例.

第39回小児皮膚科学会学術大会;2015;
鹿児島.

学会発表11)

渡邊直樹、河野通造、横田憲二、松
本高明、村上佳恵、秋山真志、下山芳
江.

左第5趾足底部の腫瘍.

第14回東海皮膚病理研究会;2015;名古
屋.

学会発表12)

森章一郎、村上佳恵、河野通造、大
城宏治、中黒匡人、秋山真志.

左臀部の黒色結節の一例.

第15回東海皮膚病理研究会;2015;名古
屋.

学会発表13)

Jeong Jin-Wook、村上佳恵、河野通造、
加藤陽一、小沢広明、元井 亨、多田
豊曠、秋山真志.

NCOA2遺伝子再構成陽性の顔の
angiofibroma of soft tissue.

第274回日本皮膚科学会東海地方
会;2015;名古屋.

学会発表14)

Kono M, Akiyama M, Nomura T, McLean WHI, Shimizu H, Sugiura K, Hata A, Okamoto Y, Inoue Y, Suzuki Y, Shimojo N.
Filaggrin gene mutations are significantly associated with food allergy in Japanese primary school children.
第40回日本研究皮膚科学会;2015;岡山.

学会発表15)

Sugiura K, Ohno A, **Kono M**, Kitoh H, Itomi K, Akiyama M.
Hyperpigmentation over the metacarpophalangeal joints and the malleoli in a case of hyaline fibromatosis syndrome with ANTXR2 mutations.
第40回日本研究皮膚科学会;2015;岡山.

学会発表16)

河野通浩、松本文博、鈴木保宏、菅沼睦美、才津浩智、伊藤康友、藤原作平、森脇真一、松本和彦、松本直通、富田靖、杉浦一充、秋山真志。
遺伝性対側性色素異常症とAicardi-Goutières症候群6はADAR1遺伝子変異による表現型バリエーションである。
第9回自己炎症疾患研究会;2016;東京.

学会発表17)

Jeong Jin-Wook、長谷川佳恵、**河野通浩**、秋山真志、加藤陽一。
第15回浜名湖皮膚病理研究会「左頬部皮下結節の一例」の経過と最終診断。
第16回浜名湖皮膚病理研究会;2016;浜松.

学会発表18)

皆川智子、金子高英、松崎康司、中野創、澤村大輔、平賀寛人、櫻庭裕丈、**河野通浩**、秋山真志。

アトピー性皮膚炎（AD）と好酸球性胃腸炎患者におけるフィラグリン（FLG）遺伝子変異の検討。
第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会;2016;東京.

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に集積し、本邦のRD全患者情報データベース構築を目標とした。昨年度、疫学調査のデータを含めたデータベース構築に先立って作成した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アップデートしつつ、メンテナンスを行った。

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

昨年度、疫学調査のデータを含めたデータベース構築に先行して作成した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年度はメンテナンスを行いつつ、データのアップデートを行う。これにより全国の医療機関から容易にRDに関する最新情報にアクセス可能にする。（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。）

(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

昨年度作成した、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、維持している。

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)

Mizuno O, Nomura T, Ohguchi Y, Suzuki S, Nomura Y, Hamade Y, Hoshina D, Sandilands A, **Akiyama M**, McLean WHI, Abe R, Shimizu H.

Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin underlie a Japanese family with food-dependent exercise-induced anaphylaxis.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 April;29(4):805-808.

論文2)

Takeichi T, Hsu CK, Yang HS, Chen HY, Wong TW, Tsai WL, Chao SC, Lee JY, **Akiyama M**, Simpson MA, McGrath JA.

Progressive hyperpigmentation in a Taiwanese child due to an inborn error o

f vitamin B12 metabolism (cblJ).
Br J Dermatol. 2015 April;172(4):1111-1115.

論文3)

Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, **Akiyama M.**

TRPS1 haploinsufficiency results in increased *STAT3* and *SOX9* mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome.

Acta Dermato-Venereol. 2015 May;95(5):620-621.

論文4)

Takeichi T, Nanda A, Aristodemou S, McMillan JR, Lee J, **Akiyama M**, Al-Ajmi H, Simpson MA, McGrath JA. Whole-exome sequencing diagnosis of two autosomal recessive disorders in one family.

Br J Dermatol 2015 May;172(5):1407-1411.

論文5)

Aizu T, Matsui A, Takiyoshi N, Akasaka E, Kaneko T, Nakano H, Sugiura K, **Akiyama M**, Sawamura D.

Elderly-onset generalized pustular psoriasis without previous history of psoriasis vulgaris

Case Reports Dermatol. 2015 May;7(2):187-193.

論文6)

Ito T, Aoshima M, Sugiura K, Fujiyama N, Ito N, Sakabe JI, **Akiyama M**, Maekawa M, Tokura Y.

Pustular psoriasis-like lesions associated with hereditary lactate dehydrogenas

e M subunit deficiency without interleukin-36 receptor antagonist mutation: long-term follow-up of two cases.

Br J Dermatol. 2015 Jun;172(6):1674-1676.

論文7)

Ohno Y, Nakamichi S, Ohkuni A, Kamiyama N, Naoe A, Tsujimura H, Yokose U, Sugiura K, Ishikawa J, **Akiyama M**, Kihara A.

Essential role of the cytochrome P450 CYP4F22 in the production of acylceramide, the key lipid for skin permeability barrier formation.

Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Jun;112(25):7707-7712.

論文8)

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. 2015. Jul;29(7):1453-1454.

論文9)

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. 2015 Jul;173(1):309-311.

論文10)

Fong K, Takeichi T, Liu L, Pramanik

R, Lee J, Akiyama M, McGrath JA. Ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome associated with a new mutation in MBTPS2.

Clin Exp Dermatol. 2015 Jul;40(5):529-532.

論文11)

Sugiura K, Akiyama M.

Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis.

J Dermatol Sci. 2015 July;79(1):4-9.

論文12)

Miyake T, Umemura H, Doi H, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K.

Annular pustular psoriasis with a heterozygous *IL36RN* mutation.

Eur J Dermatol. 2015 Jul-Aug;25(4):349-350.

論文13)

Shibata A, Akiyama M.

Epidemiology, medical genetics, diagnosis and treatment of harlequin ichthyosis.

Pediatr Int. 2015 Aug;57(4):516-522.

論文14)

Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M.

Topical minoxidil improves congenital hypotrichosis caused by *LIPH* mutations.

Br J Dermatol. 2015 Sep;173(3):865-866.

論文15)

Muro Y, Sugiura K, Akiyama M.

What are the “true” pathogenic anti-desmoglein antibodies?

Acta Dermato-Venereol. 2015 Sep;95(7):872-873.

論文16)

Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M.

High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis.

Rheumatology 2015 Sep;54(9):1745-1747.

論文17)

Takeichi T, Sugiura K, Hsu C-K, Tanahashi K, Takama H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M.

Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis.

J Dermatol Sci. 2015 Sep;79(3):317-319.

論文18)

Sugiura K, Akiyama M.

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

Acta Dermato-Venereol. 2015 Sep;95(7):858-859.

論文19)

Ogawa M, Muro Y, Sugiura K, Sakakibara A, Akiyama M.

Magnetic resonance imaging findings are useful for evaluating the three-dimensional development and follow-up of

linear lupus erythematosus profundus.
Lupus 2015 Oct;24(11):1214-1216.

論文20)

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. 2015 Oct;29(10):2054-2056.

論文21)

Wali A, Liu L, Takeichi T, Jelani M, Rahman OU, Heng YK, Thng S, Lee J, **Akiyama M**, McGrath JA, Betz RC.

Familial primary localized cutaneous amyloidosis results from either dominant or recessive mutations in OSMR.

Acta Dermato-Venereol. 2015 Nov;95(8):1005-1007.

論文22)

Shibata A, Sugiura K, Suzuki A, Ichiki T, **Akiyama M**.

Apparent homozygosity due to compound heterozygosity of one point mutation and an overlapping exon deletion mutation in *ABCA12*: A genetic diagnostic pitfall.

J Dermatol Sci. 2015 Dec;80(3):196-202.

論文23)

Nomura T, Mizuno O, Miyauchi T, Suzuki S, Shinkuma S, Hata H, Fujita Y, **Akiyama M**, Shimizu H.

Striate palmoplantar keratoderma: report of a novel DSG1 mutation and atypical clinical manifestations.

J Dermatol Sci. 2015 Dec;80(3):223-225.

論文24)

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. 2016 Feb;30(2):327-328.

論文25)

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. 2016 Feb;30(2):373-375.

論文26)

Abdul-Wahab A, Takeichi T, Liu L, Lomas D, Hughes B, **Akiyama M**, McGrath JA, Mellerio JE.

Autosomal dominant diffuse non-epidermolytic palmoplantar keratoderma due to a recurrent mutation in aquaporin-5.
Br J Dermatol. 2016 Feb;174(2):430-432.

論文27)

Takeichi T, Sugiura K, Tso S, Simpson MA, McGrath JA, **Akiyama M**.