

令和元年6月17日現在

機関番号：24303
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2016～2018
課題番号：16H05488
研究課題名(和文) SJS/TENの発症機序ならびに病態解明に向けた戦略的研究

研究課題名(英文) Investigation of pathogenesis of SJS/TEN

研究代表者

外園 千恵 (SOTOZONO, CHIE)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30216585

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：眼障害SJS/TEN患者血漿における脂質メディエーターの解析では、患者においてグリセリン脂質が低く、oxidized PCが高い傾向をしめした。涙液のプロテオミクス解析では、IL-6, IL-8, IFN-g, eotaxin, RANTES, MIP-1bは、眼障害SJS/TENで上昇していた。IP-10は、有意に減少していた。眼組織・細胞における遺伝子・タンパク発現解析では、PIGR, HEPACAM2, ADH1Cの発現が、有意に減少し、ODZ2 (teneurin-2)が有意に上昇していた。遺伝素因解析では、REC114はじめいくつかの新しい関連遺伝子を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規の疾患関連遺伝子REC114の発見や、患者組織・細胞や涙液の遺伝子ならびにタンパクの変化の発見は、病態把握につながり、今後の治療方針の決定や、新規治療法の開発に役立つものと期待される

研究成果の概要(英文)：Analysis of lipid mediators of SJS / TEN patients with severe ocular complications showed that there were less glycerine lipids and higher in oxidized PC in the SJS / TEN patients. In proteomics analysis of tears of the SJS / TEN patients, IL-6, IL-8, IFN-g, eotaxin, RANTES, and MIP-1b were elevated in the SJS / TEN patients. In exhaustive protein expression analysis in ocular surface tissues, expression of PIGR, HEPACAM2 and ADH1C decreased significantly and ODZ2 (teneurin-2) increased significantly. In genetic analysis, REC114 and several new related genes were able to identify.

研究分野：眼科

キーワード：Stevens-Johnson症候群

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

Stevens-Johnson症候群（Stevens-Johnson syndrome; SJS）及びその重症型である中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis; TEN）は、突然の高熱と発疹から始まり、全身性の皮膚多形紅斑と眼、口腔などの粘膜上皮傷害を生じて30%は死に至る重篤な疾患である。発症時に約70%で眼障害を合併、しばしば角膜上皮幹細胞の消失を招いて瘢痕性角膜混濁に陥り、一命を取り止めても高度の視力障害が後遺症となる（Sotozono C et al. *Ophthalmol* 2007, 2009）。重篤かつ予後不良な疾患であるにも関わらず、その発症機序は不明であり、未だ治療法が確立されてない。

先行知見：申請者らは本疾患による眼後遺症の克服を目的として、1）特徴的な臨床所見の抽出、2）急性期治療の検討、3）国内実態調査、4）発症に関わる遺伝素因、5）新規治療の開発という多角的アプローチから研究を進め、以下の成果を得てきた。

1）特徴的な臨床所見の抽出：自らが作成に加わった厚生労働省の診断基準（厚生労働省 2005年発行）に基づいて自施設の約 100 例を対象に臨床所見の詳細を調査し、角膜上皮を含む皮膚粘膜移行部の**ステムセル疲弊**が特徴であること、眼障害患者では約 8 割が感冒様症状を契機に発症することを明らかとした（*Ophthalmol*, 2007, 2009）。**2）臨床疫学解析（眼の重症化に関わる因子）：**国内発症 135 例の臨床疫学調査を行い、年齢が若いほど（ $P=0.004$ ）、また総合感冒薬または非ステロイド系消炎剤（NSAIDs）の投与を契機に発症する場合に眼粘膜所見が重症化する（ $P=0.004$, $P=0.045$ ）ことを示した（*Am J Ophthalmol*, 2015）。**3）発症に関わる遺伝素因：**日本における眼合併型 SJS/TEN では HLA-A*02:06 が有意に高頻度であること、自然免疫に関連する遺伝子（TLR3、IkB ζ 、IL4R、IL13、FasL 他）の多型が発症に関連することを示した（*Am J Ophthalmol* 2007 他）。また、全ゲノム関連解析では、**prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) 遺伝子の多型が発症と強く関連することを明らかとし、さらに PTGER3 の蛋白発現が患者組織において著明に減少することを示した。**これらの複数の遺伝子多型は相互作用を有することも明らかとしている（HLA-A*02:06-TLR3 SNP の組合せでオッズ比が 47 に上昇（*PLOS ONE* 2012）、HLA-A*02:06-PTGER3 SNP の組合せでオッズ比が 11 に上昇する（*Human genome variations*, 2015））。**4）急性期の病態と治療の検討：**発症 4 日以内に診断できた 5 例に Prospective にステロイドパルスを実施して、全例で良好な予後を得た（*Am J Ophthalmol*, 2010）。急性期 SJS/TEN 患者の涙液と血液を継時的に採取、網羅的サイトカイン解析を行い、急性期の眼表面において MCP-1, IL-6, IL-8 を中心とした高度な炎症病態が生じていることを示し（*Br J Ophthalmol*, 2011）、発症早期に診断し、急性期に全身及び局所を消炎することが予後改善に有用であることを示した。**5）慢性期（眼後遺症）の新規治療：**2つの新規治療として、培養自家口腔粘膜上皮シート移植および新医療機器である輪部支持ハードコンタクトレンズを開発、社会への橋渡しに取り組んできた。これらによる予後改善には、慢性期あるいは手術後にみられる特異な持続炎症を制御することが必須と考えられるが、この慢性炎症の機序は不明である。

近年、生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析するメタボロミクスが、様々な疾患の病態解明の新しい手法として着目されている。申請者らは、**眼障害 SJS/TEN の発症には NSAIDs (PG の産生を抑制) が関与、PGE₂ 受容体である PTGER3 遺伝子の遺伝子多型が SJS/TEN 眼障害と強く関連し、患者眼表面組織では EP3 (PTGER3 の蛋白) の発現が著明に減弱していることを明らかとした。**眼障害 SJS/TEN 発症に関連する疾患関連遺伝子 EP3 のリガンドは PGE₂ であり、この PGE₂ は脂質メディエーターの一つである。本研究では、生体内の脂質メディエーターを網羅的に解析する脂質メタボロミクスの手法を用いて眼障害 SJS/TEN の病態を明らかとする。得られたメタボロミクス解析結果は、遺伝素因解析、遺伝子発現解析、蛋白発現解析の結果と組み合わせ、今までの手法では明らかにできなかった発症機序及び病態の解明に繋げる。

2. 研究の目的

SJS/TEN による重篤な視力障害の回避を目的として、眼障害を合併した SJS/TEN 患者を対象に、臨床で得られる患者検体を用いて（1）脂質メタボロミクス解析、（2）涙液のプロテオミクス解析、（3）患者眼組織・細胞の遺伝子発現ならびにタンパク発現解析、（4）遺伝素因解析、これらにより得られた結果を合わせて発症機序ならびに病態を解明する。

3. 研究の方法

（1）眼障害 SJS/TEN 患者血漿における脂質メディエーターを解析

十分なインフォームドコンセントの上、同意をいただいた眼障害 SJS/TEN 患者の血漿を京都府立医科大学で採取した。得られた血漿サンプルは脂質メタボロミクスの手法を用いて解析した。具体的には、血漿を内部標準物質(IS)存在下、中性条件で Bligh & Dyer 法により脂溶性

代謝物を抽出し、下層（有機層）及び上層（水層）を分取、下層（グリセロリン脂質（GPL）・スフィンゴ脂質（SP）・中性脂質等の脂溶性の高い代謝物を含む）は、超高性能液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析計（UPLC-TOFMS）を用いて、脂質代謝物を網羅的に相対定量した。上層（酸化脂肪酸（oxFA）を含む）は、さらに固相抽出を行い、ギ酸メチル画分を分取し、超高速液体クロマトグラフィー三連四重極リニアイオントラップ型質量分析計（UPLC-MS/MS）を用いたネガティブイオンモードでの多重反応モニタリング法にて測定した。

（２）眼障害 SJS/TEN 患者の涙液のプロテオミクス解析

十分なインフォームドコンセントの上、同意をいただいた眼障害 SJS/TEN 患者から涙液検査終了後に廃棄になるシルマー試験紙を回収することにより涙液を採取した。慢性期 Stevens-Johnson 症候群（SJS）の眼表面炎症の病態を調べるために、その涙液を採取し、その中に含まれる各種サイトカインの量を測定、健常者やアトピー性角結膜炎患者の涙液と比較した。慢性期 SJS 患者 30 眼以上、健常コントロール 20 眼以上、アトピー性角結膜炎 20 眼以上を対象に、シルマー試験紙を用いて涙液を採取しサイトカインビーズアッセイにて各種サイトカインを測定した。測定するサイトカインとしては、IL-6, IL-8, MCP-1, IFN- γ , IP-10, RANTES, MIP-1 β , eotaxin, total IgE を選択した。

（３）眼障害 SJS/TEN 患者眼組織・細胞における遺伝子・タンパク発現解析

十分なインフォームドコンセントの上、同意をいただいた眼表面再建術を受ける眼障害 SJS/TEN 患者から手術時に切除廃棄する眼表面組織を京都府立医科大学で採取した。コントロールとして、同意をいただいた結膜切除術を受ける結膜弛緩症患者から手術時に切除廃棄する結膜組織を京都府立医科大学で採取した。得られて眼表面組織から結膜上皮細胞を分離し、GeneChip を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。有意に異なる発現を示した遺伝子については定量 PCR を用いて遺伝子発現を再度比較した。また、有意に発現が上昇していた遺伝子については、免疫染色の手法を用いて、タンパクの発現を解析した。

（４）眼障害 SJS/TEN 患者の遺伝素因解析

ジャポニカアレイは、東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査に協力した 1070 人の全ゲノム情報を活用し、独自の SNP 選択アルゴリズムを開発・実装してスーパーコンピュータ上で解析することで実現された、日本人のもつ DNA の計測に最適化された DNA アレイです。本研究では、ジャポニカアレイを用いて、眼障害 SJS/TEN 患者 117 名分のゲノムならびに日本人コントロール 1070 名分のゲノムを用いて、全ゲノム関連解析を行った。ジャポニカアレイには、約 66 万個の SNP が搭載されているが、遺伝子型インピュテーション技術を用いることで、823 万個の SNP 情報を取得することができる。

4. 研究成果

（１）眼障害 SJS/TEN 患者血漿における脂質メディエーターの解析

血漿脂質プロファイリングについては、眼障害 SJS/TEN 患者、ならびに、正常コントロールの血漿中脂質プロファイリングを解析したところ、114 グリセロリン脂質、47 スフィンゴ脂質、182 中性脂質及び 43 オキシリピンを含む 386 の脂質分子が検出された。また、これらの脂質分子は、LPC、LPE、PC、EPC、PE、EPE、PI、SM、Cer、GCer、CoQ、コリンエステラーゼ、DG、エーテル型 DG (EDG)、TG、エーテル型 TG (ETG)、PUFA、COX 代謝産物、LOX 代謝物および P450 代謝物を含んでいた。次に、眼障害 SJS/TEN 患者と健康なボランティアの間で血漿脂質プロファイリングを比較した。76 脂質分子（同定された脂質分子の 19.7%）は、眼障害 SJS/TEN 患者と健康ボランティアとの間に有意差が認められました。眼障害 SJS/TEN 患者において 36 脂質分子（全体の 9.3%）のレベルが低かったのに対し、40 脂質分子（全体の 10.4%）は、より高いレベルを示した。SJS 患者では LPC、PC、EPC、EPE などグリセロリン脂質が低く、PC(34:2)+O や PC(36:2)+O などの oxidized PC が高い傾向をしめした(PLoS One, 2016)

（２）眼障害 SJS/TEN 患者の涙液のプロテオミクス解析

IL-6, IL-8, IFN-g, eotaxin, RANTES, MIP-1b は、健常コントロールと比較して眼障害 SJS/TEN とアトピー性角結膜炎で上昇していた。MCP-1 については、眼障害 SJS/TEN、健常コントロール、アトピー性角結膜炎の 3 群間に有意な差を認めなかった。Total IgE については、アトピー性角結膜炎でのみ有意に上昇していた。一方、IP-10 は、アトピー性角結膜炎では健常コントロールと比較して上昇傾向が認められたのとは対照的に、眼障害 SJS/TEN では、健常コントロールと比較して有意に減少していた。この結果より、眼障害 SJS/TEN 涙液中の IP-10 の減少は、その眼表面炎症病態に大きく関与している可能性があると考えられる。

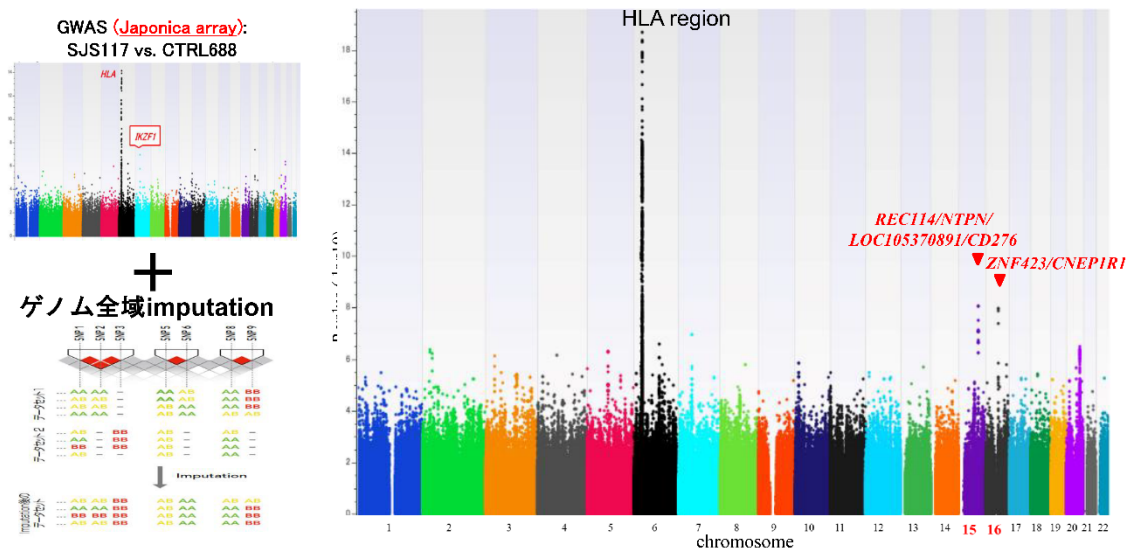
(3) 眼障害 SJS/TEN 患者眼組織・細胞における遺伝子・タンパク発現解析

眼障害 SJS/TEN 患者結膜組織 (n=3) とコントロール結膜組織 (n=3) を用いた網羅的遺伝子発現解析の結果、ANOVA p-value が 0.05 以下の有意差を示した遺伝子のうち、SJS で有意に発現が 10 分の 1 以下に減少していた遺伝子は、50 遺伝子であった。そのうち、MUC7, PIGR, HEPACAM2, ADH1C, SMR3A は、50 分の 1 以下に発現が減少していた。また、10 倍以上有意に発現が上昇していた遺伝子は 65 遺伝子であった。そのうち 50 倍以上有意に発現が上昇していた遺伝子は 14 遺伝子 (SERPINB4, KRT1, KRTDAP, S100A7, SBSN, KLK6, SERPINB12, PNLIPRP3, CASP14, ODZ2, CA2, CRCT1, CWH43, FLG) であった。次いで、眼障害 SJS/TEN 患者結膜組織 (n=11) とコントロール結膜組織 (n=26) を用いて定量 PCR を行ったところ、PIGR, HEPACAM2, ADH1C の発現が、眼障害 SJS/TEN 患者で有意に減少し、ODZ2 (teneurin-2) が有意に上昇していた。さらに、免疫染色において、teneurin-2 蛋白の発現が、眼障害 SJS/TEN 患者結膜組織で上昇傾向にあった。

(4) 眼障害 SJS/TEN 患者の遺伝素因解析

重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連 SJS を対象に、ジャポニカアレイ®を用いた GWAS ならびに全ゲノムインピュテーションを用いた解析を実施したところ、REC114 はじめいくつかの新しい関連遺伝子を確認することができた (下図)。

HLA-A*02:06 と REC114 SNP の遺伝子間相互作用を解析したところ、HLA-A*02:06 の単独オッズ比は 5.5、REC114 SNP rs16957893 CCorCG 単独オッズ比は 6.7 であるが、組み合わせるとオッズ比は 110 と高くなり、HLA-A*02:06 と REC114 SNP rs16957893 CCorCG の両方を持つ人は、コントロールと比較して、SJS を約 110 倍発症しやすことが示唆された。



Replication study (Ueta M, Sawai H, et al, J Hum Genet. 2017 Apr;62(4):485-489.)

Chr.	SNP	Japan (case n=138/ctrl n=883)		Korea (case n=31/ctrl n=110)		Meta-analysis		
		Chi-squared P-value	OR (95% CI)	Chi-squared P-value	OR (95% CI)	P ^a	P _{het} ^b	OR (95% CI)
15	rs16957893	3.50E-08	6.24 (2.98-13.07)	0.094	3.68 (0.72-18.70)	1.72E-08	0.559	5.61 (3.08-10.21)
	rs12324361	2.91E-07	5.77 (2.71-12.26)	0.023	4.99 (1.09-22.92)	2.63E-08	0.866	5.58 (3.05-10.23)
	rs113301740	2.91E-07	5.77 (2.71-12.26)	0.023	4.99 (1.09-22.92)	2.63E-08	0.866	5.58 (3.05-10.23)
16	rs6500265	1.16E-08	2.33 (1.73-3.13)	0.705	1.15 (0.56-2.36)	1.02E-07	0.074	2.07 (1.58-2.71)
	rs9888871	1.26E-08	2.56 (1.83-3.57)	0.817	1.11 (0.47-2.58)	1.57E-07	0.067	2.22 (1.66-3.02)
	rs9933632	2.38E-08	2.28 (1.70-3.07)	0.833	1.08 (0.52-2.21)	2.87E-07	0.056	2.01 (1.54-2.63)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Sotozono C, Ueta M, Yokoi N. Severe Dry Eye With Combined Mechanisms is Involved in the Ocular Sequelae of SJS/TEN at the Chronic Stage. Invest Ophthalmol Vis Sci.59(14):80-86,2018. 査読有
2. Ueta M, Hamuro J, Nishigaki H, Nakamura N, Shinomiya K, Mizushima K, Hitomi Y, Tamagawa-Mineoka R, Yokoi N, Naito Y, Tokunaga K, Katoh N, Sotozono C, Kinoshita S. Mucocutaneous inflammation in the Ikaros Family Zinc Finger 1-keratin5-specific transgenic mice. Allergy .73 (2): 395-404, 2018. 査読有
3. Wakamatsu TH, Ueta M, Tokunaga K, Okada Y, Loureiro RR, Costa KA, Sallum JM, Milhomens JA, Inoue C, Sotozono C, Gomes JÁ, Kinoshita S. Human Leukocyte Antigen Class I Genes

- Associated With Stevens-Johnson Syndrome and Severe Ocular Complications Following Use of Cold Medicine in a Brazilian Population. *JAMA Ophthalmol.* 135(4):355-360, 2017. 査読有
4. Ueta M, Sawai H, Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Yoon KC, Kim MK, Seo KY, Joo CK, Nagasaki M, Kinoshita S, Tokunaga K. Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *J Hum Genet.* 62(4):485-489,2017. 査読有
 5. Ueta M, Nishigaki H, Sotozono C, Kinoshita S. Downregulation of interferon- γ -induced protein 10 in the tears of patients with Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in the chronic stage. *BMJ Open Ophthalmol.*1(1):e000073,2017. 査読有
 6. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. *Prog Retin Eye Res.*51:187-207,2016. 査読有
 7. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, Blomquist PH, Bouchard CS, Dart JK, Gai X, Gomes JA, Gregory DG, Iyer G, Jacobs DS, Johnson AJ, Kinoshita S, Mantagos IS, Mehta JS, Perez VL, Pflugfelder SC, Sangwan VS, Sippel KC, Sotozono C, Srinivasan B, Tan DT, Tandon R, Tseng SC, Ueta M, Chodosh J. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis--A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. *Ocul Surf.* 14(1):2-19, 2016. 査読有
 8. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, Blomquist PH, Bouchard CS, Dart JK, Gai X, Gomes JA, Gregory DG, Iyer G, Jacobs DS, Johnson AJ, Kinoshita S, Mantagos IS, Mehta JS, Perez VL, Pflugfelder SC, Sangwan VS, Sippel KC, Sotozono C, Srinivasan B, Tan DT, Tandon R, Tseng SC, Ueta M, Chodosh J. Acute and Chronic Ophthalmic Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis - A Comprehensive Review and Guide to Therapy. II. Ophthalmic Disease. *Ocul Surf.* 4(2):168-88,2016. 査読有
 9. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannabiran C, Rathi VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol.*61(4):369-99,2016. 査読有
 10. Lee HS, Ueta M, Kim MK, Seo KY, Sotozono C, Kinoshita S, Yoon KC. Analysis of Ocular Manifestation and Genetic Association of Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in South Korea. *Cornea.*35(2):199-204,2016. 査読有
 11. Saito K, Ueta M, Maekawa K, Sotozono C, Kinoshita S, Saito Y. Plasma Lipid Profiling of Patients with Chronic Ocular Complications Caused by Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *PLoS One.*11(11):e0167402,2016. 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
1. Sotozono C. Invited Symposiums: Management of Stevens-Johnson Syndrome. APAO 2018, Hong Kong, China, 2018.2.8.
 2. Sotozono C. Symposium: Corneal Infection/Inflammation(I). Conjunctival MRSA in Patients with Stevens-Johnson-Syndrome. The 6th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting, Qingdao, China, 2018.5.17.
 3. Ueta M, Jongkhajornpong P, Wakamatsu TH, Kannabiran C, Lekhanont K, Gomes JAP, Sangwan V, Sotozono C, Kinoshita S. Significant Association between HLA-B*44:03 and Cold medicine related Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) with Severe Ocular complications in various ethnic populations. Drug Hypersensitivity Meeting 2018, Amsterdam, Netherland, 2018.4.19.
 4. Yamada K, Ueta M, Nishigaki H, Yokoi N, Sotozono C, Kinoshita S. The effects of rebamipide-based gene-expression analysis in human conjunctival epithelial cells. ARVO 2018 Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, USA, 2018.4.29.
 5. Ueta M, Nishigaki H, Sotozono C, Ohsako S, Yokoi N, Kinoshita S. Gene Expression Analysis of conjunctival epithelium of Stevens-Johnson syndrome patients in the chronic stage. XXIII Biennial Meeting of the International Society for Eye Research (ISER 2018), Belfast, Northern Ireland, UK, 2018.9.10.
 6. Ueta M, Jongkhajornpong P, Wakamatsu TH, Kannabiran C, Lekhanont K, Gomes JA, Sangwan VS, Sotozono C, Kinoshita S. Cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome associated with Hla-B*44:03 in various ethnic populations. AAO 2018, Chicago, IL, USA, 2018.10.29.
 7. Sotozono C. Diagnosis and treatment strategies of SJS/TEN with ocular sequelae. 2nd international Stevens-Johnson syndrome symposium, Kyoto, Japan, 2017.1.22.
 8. Sotozono C. The Inflamed Ocular Surface: Pterygium, MMP, SJS, and Chemical Injury • Treatment of Stevens-Johnson Syndrome. 32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (APAO2017), Singapore, 2017.3.3.
 9. Sotozono C. Cultivated oral mucosal transplantation for severe ocular surface disorders, 3rd Chulalongkorn Eye Center-Kyoto Prefectural University of Medicine Joint Meeting, Bangkok, Thailand, 2017.8.22.
 10. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Kinoshita S. Strategies for Visual Improvement in chronic SJS/TEN. 10th KPro Study Group Meeting, Kyoto, Japan. 2016.4.22.
 11. Sotozono C. Tear-Exchangeable Limbal Rigid Contact Lens for Severe Ocular Surface Disorders. The CLAO and Eye & Contact Lens Educational Summit, Seattle, USA, 2016.4.30.
 12. Ueta M, Sawai H, Hamuro J, Hitomi Y, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. Regulation of Mucocutaneous Inflammation by Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome

- susceptibility gene, IKZF1. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016.4.5.
13. Khor SS, Hitomi Y, Ueta M, Sawai H, Zawlatt K, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K. Comprehensive exploration of the high-risk rare variants for the cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis (CM-SJS/TEN) with Severe Ocular complications by whole-exome sequencing. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016.4.5.
 14. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S. Genetic Predisposition of Cold medicine related SJS/TEN with severe ocular complications. The 7th International Drug Hypersensitivity Meeting, Malaga, Spain, 2016.4.22.
 15. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S. Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications might be associated with disordered innate immune response. 19th ANNUAL IOSS (International Ocular Surface Society) MEETING, Seattle, WA, USA, 2016.4.30.
 16. Ueta M, Nishigaki H, Shinomiya K, Yokoi N, Sotozono C, Kinoshita S. IKZF1 Expression and Upregulation by polyI:C in Human Ocular Surface Epithelial Cells. ARVO 2016 Annual Meeting, Seattle, WA, USA, 2016.5.1-5.
 17. Ueta M, Nishigaki H, Shinomiya K, Yokoi N, Sotozono C, Kinoshita S. Tear Cytokines of Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage. 8th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance, Montpellier, France, 2016.9.8-10.
 18. Ueta M, Sotozono C, Shinomiya K, Yokoi N, Kinoshita S. Protein Expression of the Susceptibility Genes for Stevens-Johnson syndrome in the Ocular Surface. AAO 2016, Chicago, IL, USA, 2016.10.15-18.
 19. Ueta M, Sawai H, Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Nagasaki M, Kinoshita S, Tokunaga K. Genome-wide association study using the Japonica array for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016, Vancouver, Canada, 2016.10.19.
 20. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T. Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation (COMET) for Severe Ocular Surface Disorders. 40th World Congress of the International College of Surgeons, Kyoto, Japan, 2016.10.23.
- 〔図書〕 (計 1 件)
1. 外園千恵、上田真由美. 薬疹における眼症状. 薬疹の診断と治療アップデート 重症薬疹を中心に. 180-191, 大阪: 医療ジャーナル社, 2016.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等: <http://www.opth.kpu-m.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 上田 真由美

ローマ字氏名: MAYUMI UETA

所属研究機関名: 京都府立医科大学

部局名: 医学研究科

職名: 准教授

研究者番号 (8 桁): 60398386

研究分担者氏名: 木下 茂

ローマ字氏名: SHIGERU KINOSHITA

所属研究機関名: 京都府立医科大学

部局名: 医学研究科

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 30116024

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 西垣 裕美

ローマ字氏名: HIROMI NISHIGAKI

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。