

令和 3 年 5 月 5 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19621

研究課題名（和文）網羅的計算解析による疾病病態アルゴリズムの構築ならびにその正当性の検証

研究課題名（英文）Construction and validation of an algorithm for disease pathogenesis by exhaustive computational analysis

研究代表者

木下 茂（Kinoshita, Shigeru）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30116024

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、感冒薬SJS患者の病態に関わる複数の疾患関連遺伝子間の相互作用ならびにその病態への関与を明らかとすることができた。HLA型と遺伝子多型の複数の組み合わせにより、患者を90%以上の割合で予測できる可能性が示唆された。また、疾患関連遺伝子TLR3は、HLA-A\*02:06やPTGER3遺伝子多型と相互作用を示し疾患発症リスクを著明に上昇させるだけでなく、その他の疾患関連遺伝子IKZF1やPTGER3と機能的な相互作用があることも明らかとなった。このように、全ゲノム関連解析で見つかった複数の疾患関連遺伝子とその遺伝子間相互作用が、感冒薬SJS患者の病態にも大きく関与している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Stevens-Johnson症候群（SJS）とその重症型である中毒性表皮壊死症（TEN）は、医薬品の副作用で生じる薬疹の中で最も重篤で、いずれも突然発症して全身の皮膚と粘膜にびらんと水疱を生じ、SJSは約3%、TENは約20%の死亡率を有する。また、救命できても重篤な視力障害が後遺症となることが多い。原因薬剤は多岐にわたるが、市販の感冒薬並びに感冒時に病院で処方される非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)が原因薬剤として多く報告されている。本研究により感冒薬SJS発症の遺伝子素因、発症機序と病態が明らかになることにより、本疾患の予防ならびに早期診断・早期治療が可能となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we were able to identify interactions between multiple disease-associated genes and their involvement in the pathogenesis of patients with common cold SJS, suggesting that multiple combinations of HLA types and gene polymorphisms may be able to predict patients more than 90% of the time. We also found that the disease-associated gene TLR3 not only interacted with HLA-A\*02:06 and PTGER3 gene polymorphisms and markedly increased the risk of disease development, but also functionally interacted with other disease-associated genes IKZF1 and PTGER3. Thus, the multiple disease-associated genes and their gene-gene interactions found in the whole genome association analysis are also significantly involved in the pathogenesis of patients with cold sores SJS.

研究分野：眼科

キーワード：Stevens-Johnson症候群 感冒薬 遺伝子間相互作用

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、感冒薬 SJS の遺伝素因解析を行い、多数の疾患関連遺伝子を見出している。例えば、HLA 解析では *HLA-A\*02:06* が強く関連することを報告している。また、候補遺伝子解析では、*TLR3* SNPs (1)、全ゲノム関連解析では、*PTGER3* SNPs (2)、*IKZF1* SNPs (3)、*TSHZ2* SNPs (4)、*REC114* SNPs (5) 等の重要な疾患関連遺伝子多型を多数見出している。さらに、HLA 型と遺伝子多型のある組合せでは、遺伝子多型間相互作用を示しオッズ比が著明に上昇することも明らかとしている。例えば、*HLA-A\*02:06* (オッズ比 6) と *TLR3* rs3775296 TT (オッズ比 6) の両方を保持している人はオッズ比が 38 倍まで上昇し (4)、*HLA-A\*02:06* と *REC114* rs16957893CCorCG (オッズ比 6) との両方を保持している人はオッズ比が 110 倍まで上昇する (5) ことを明らかとしている。

上記のように、HLA 遺伝子配列と遺伝子多型の個人差は極めて高い疾患リスクを有し、疾患病態の解明や個別化医療への応用が期待される。また、遺伝子発現情報、プロテオミクスといったオミクス情報に代表される中間形質と HLA 遺伝子型・遺伝子多型が関わるメカニズムの解明が疾患発症メカニズムの理解に不可欠という指摘もなされており、バイオインフォマティクスを用いた疾患病態アルゴリズムの有用性も報告され始めている。

一方、申請者らは、動物モデルを用いた疾患関連遺伝子の機能解析による発症メカニズムの検証も行ってきた。例えば、SJS 発症関連遺伝子である *TLR3* は皮膚粘膜炎症を促進していること (6, 7)、同様に SJS 発症関連遺伝子である *PTGER3* は皮膚粘膜炎症を抑制していること (8, 9)、さらに新しく見出した SJS 発症関連遺伝子である *IKZF1* を強制発現したマウスでは皮膚粘膜炎症を自然発症することも明らかとしている (10)。

さらに、ヒト臨床サンプルを用いた解析において、SJS 患者の眼表面では、*PTGER3* 遺伝子のタンパクである EP3 の発現が著明に減少していること (11)、そのほかの疾患関連遺伝子である *TLR3* (1) や *IKZF1* (10) の蛋白が免疫細胞だけではなく、眼表面上皮にしっかり発現していることも明らかとしてきた。このように申請者らは、本研究においてバイオインフォマティクスにより見出された疾患病態アルゴリズムの正当性を、患者臨床サンプル・臨床データ、ならびに、マウス動物モデル等を用いて検証できる能力を有する。

〈文献〉

1)Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2012, 2)Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2010, 3)Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2015, 4)Ueta M. Taiwan J Ophthalmol. 2016, 5)Ueta M, Kinoshita S et al. Human Genetics. 2017, 6)Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2009, 7)Nakamura N, Ueta M, Kinoshita S et al. J Invest Dermatol. 2015, 8)Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2009, 9)Honda T, Ueta M, Kinoshita S et al. J Allergy Clin Immunol. 2009, 10)Ueta M, Kinoshita S et al. Allergy. 2017, 11)Ueta M, Kinoshita S et al. PLoS One. 2011

### 2. 研究の目的

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) とその重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) は、医薬品の副作用で生じる薬疹の中で最も重篤で、いずれも突然発症して全身の皮膚と粘膜にびらんと水疱を生じ、SJS は約 3%、TEN は約 20% の死亡率を有する。また、救命できても重篤な視力障害が後遺症となることが多い。SJS/TEN の原因薬剤は多岐にわたるが、日本では、市販の感冒薬並びに感冒時に病院で処方される非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) が原因薬剤として多く報告されている。申請者らは、長年、重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連 SJS/TEN (感冒薬 SJS) の遺伝素因解析を行い多数の疾患関連遺伝子ならびに、オッズ比が著明に上昇する遺伝子多型間相互作用を見出している。

ヒト染色体 6 番上のヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子は、免疫応答を介して多彩な疾患の発症に関与する。HLA 遺伝子配列の個人差が有するオッズ比は 2.0~100 以上と、SNP 等の通常の遺伝子変異と比較してリスクが高く、リスクアレルの検討を通じた疾患病態の解明だけでなく、個人のゲノム情報に基づく医療応用 (個別化医療) への実用が期待されている。また、HLA 遺伝子型は複数の HLA 遺伝子間や他の疾患感受性遺伝子との相互作用を介して疾患病態に寄与することも知られている。申請者らは、日本人感冒薬関連 SJS では、*HLA-A\*02:06* と強い関連を示すことを明らかとしている。さらに、日本人感冒薬関連 SJS では、

HLA-A\*02:06(オッズ比 6)と *REC114 rs16957893 CG or CC*(オッズ比 6)を組み合わせるとオッズ比が 110 にも上昇することを明らかにしている。

一方、遺伝子多型間相互作用と多彩な臨床情報を反映した HLA 遺伝子型のリスクの網羅的な解析は十分には進んではいない。また、HLA 遺伝子型リスク情報から疾患病態の解明とつなげるためには、遺伝子発現、プロテオミクス、といったオミクス情報に代表される中間形質と遺伝子型が関わるメカニズムを明らかにする必要があるが、その試みもまだ十分にはなされていない。

本研究は、感冒薬関連 SJS について、多層的なゲノム・オミクス・臨床情報を統合するデータ解析を行い、疾患発症メカニズムの解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

上記目的を達成するために、下記を実施する。

#### 1) 計算解析による HLA 遺伝子型-遺伝子多型間相互作用の同定

HLA 遺伝子型と非 MHC 領域の疾患感受性遺伝子多型との間に存在する遺伝子間相互作用をデータ解析により同定する。全ゲノム遺伝子多型で相関傾向にあった疾患関連遺伝子と HLA 遺伝子型情報との総当たり探索では、多重検定の十分な検出力の確保が困難となることが指摘されている。本研究計画では、機械学習手法 (**L**east **A**bsolute **S**hrinkage and **S**election **O**perator; **LASSO**) の適用により、ゲノム全体から抽出された疾患リスク候補遺伝子多型に限定した解析を実施し、効率的な HLA 遺伝子型相互作用の同定を実施する。

#### 2) オミクス情報の統合による疾患病態解明

##### a) 涙液のプロテオミクス解析

感冒薬 SJS 患者から取得された涙液のプロテオミクス解析(サイトカインビーズアッセイ)を行い、健常人サンプルだけではなく、重症例と軽症例で比較することで、薬疹病態の重症化に関与する因子を同定する。

##### b) 患者組織ならびに細胞を用いた遺伝子・タンパク発現の解析

患者由来の組織および細胞を用いた遺伝子・タンパク質発現解析を実施することで、実際の疾患発症部位における恒常性の破綻と疾患発症メカニズムの解明を行う。重症薬疹を対象に、眼表面再建術を実施する際に切除される眼表面の組織および細胞を対象とする。対照群としては斜視手術あるいは結膜弛緩症で切除される余剰結膜組織ならびに細胞を用いる。組織における遺伝子発現をマイクロアレイにより網羅的に解析する。

#### 3) 疾患病態の正当性の検証

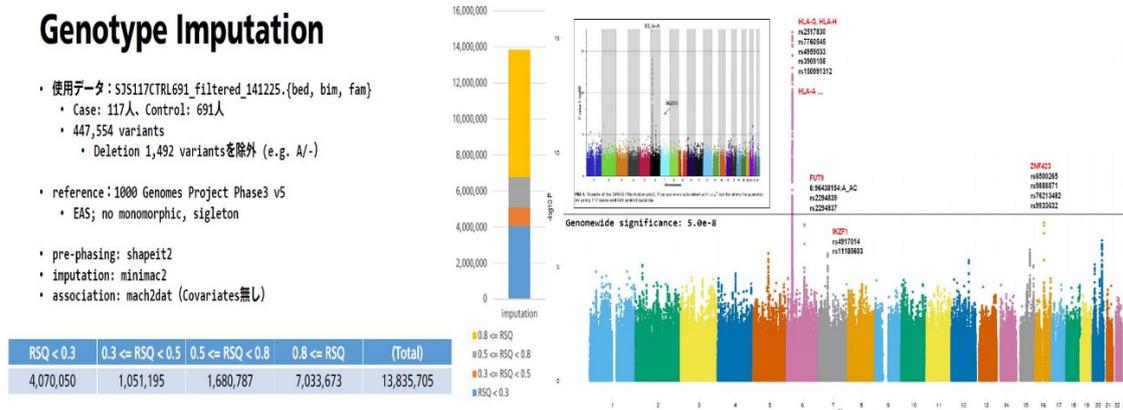
上記で構築された疾患病態の正当性を、患者臨床サンプルならびに臨床データ、マウス動物モデル等を用いて検証する。

### 4. 研究成果

#### 1) 計算解析による HLA 遺伝子型-遺伝子多型間相互作用の同定

まず、GWAS データを用いて genotype imputation を行い網羅的に遺伝子間相互作用解析を行ってみた。

サンプルの詳細や解析方法と結果については下記に示す。



ALL (P < 5.0x10<sup>-15</sup>)

TRAIT	MARKER	RSID	GENE	ALLELES	FREQ1	RSQR	EFFECT1	OR	STDEER	WALDCHISQ	PVALUE	LRCHISQ	LRPVAL
SJS	6.29829566	rs2517830	HLA-G(dist=30667),HLA-H(dist=25971)	T,G	0.8991	0.9998	-1.626	0.197	0.201	65.9959	5.54E-16	65.6505	5.66E-16
SJS	6.29833472	rs7760545	HLA-G(dist=34573),HLA-H(dist=22065)	C,A	0.8995	0.9921	-1.634	0.195	0.202	65.5697	5.61E-16	65.6336	5.71E-16
SJS	6.29809304	rs4959033	HLA-G(dist=10405),HLA-H(dist=46233)	T,G	0.9004	0.9883	-1.626	0.197	0.202	64.7466	6.82E-16	64.3516	1.04E-15
SJS	6.29808061	rs3909108	HLA-G(dist=9162),HLA-H(dist=47476)	A,G	0.9024	0.9748	-1.646	0.193	0.205	64.6495	8.95E-16	64.2583	1.09E-15
SJS	6.29802160	rs150991312	HLA-G(dist=3261),HLA-H(dist=53377)	A,G	0.9014	0.9805	-1.629	0.196	0.203	64.1795	1.14E-15	63.7389	1.42E-15
SJS	6.29791177	rs28721581	LOC554223(dist=25533),HLA-G(dist=3639)	G,A	0.9018	0.9913	-1.614	0.199	0.202	63.8922	1.31E-15	63.3277	1.75E-15
SJS	6.29745865	rs4711198	IFITM4P(dist=26340),HC4G4(dist=12943)	C,G	0.9036	0.9816	-1.614	0.199	0.203	63.1133	1.95E-15	62.4442	2.74E-15
SJS	6.29779163	rs17178996	LOC554223(dist=13579),HLA-G(dist=15593)	T,A	0.9023	0.998	-1.597	0.203	0.202	62.779	2.31E-15	62.1479	3.19E-15

HLA領域外 (HLA領域: chr6:25,000,000-35,000,000; P < 10<sup>-6</sup>)

TRAIT	MARKER	RSID	GENE	ALLELES	FREQ1	RSQR	EFFECT1	OR	STDEER	WALDCHISQ	PVALUE	LRCHISQ	LRPVAL
SJS	16.49946670	rs6500265	ZNF423(dist=54840),CNEP1R1(dist=112447)	C,T	0.8464	0.9597	-0.914	0.401	0.172	28.0897	1.16E-07	26.7596	2.30E-07
SJS	6.96438154_A_AC	-	MANEA(dist=380826),FUT9(dist=25691)	R,I	0.7933	0.9964	-0.867	0.42	0.165	27.6851	1.43E-07	27.1744	1.86E-07
SJS	6.96440034	rs2294839	MANEA(dist=382706),FUT9(dist=23811)	A,G	0.7933	0.9998	-0.865	0.421	0.164	27.6577	1.45E-07	27.1445	1.89E-07
SJS	6.96440032	rs2294837	MANEA(dist=383064),FUT9(dist=23453)	C,T	0.7932	0.9966	-0.863	0.422	0.165	27.4874	1.58E-07	26.9708	2.07E-07
SJS	16.49950641	rs9888871	ZNF423(dist=58811),CNEP1R1(dist=108476)	G,C	0.8955	0.9223	-1.074	0.342	0.205	27.4606	1.60E-07	25.6866	4.02E-07
SJS	16.49951988	rs76213482	ZNF423(dist=60158),CNEP1R1(dist=107129)	G,C	0.8955	0.9212	-1.074	0.341	0.205	27.4588	1.61E-07	25.6846	4.02E-07
SJS	16.49940758	rs9339632	ZNF423(dist=48928),CNEP1R1(dist=118359)	T,C	0.8439	0.9891	-0.864	0.422	0.169	25.9756	3.46E-07	24.7135	6.65E-07
SJS	20.50935474	rs6123155	ZFP64(dist=126950),LOC101927700(dist=301903)	G,T	0.6471	0.9968	0.863	2.37	0.174	24.6087	7.02E-07	28.1827	1.10E-07
SJS	6.96191373	rs4075115	MANEA(dist=134045),FUT9(dist=272472)	C,T	0.8688	0.9664	-0.894	0.409	0.183	23.9428	9.92E-07	22.5399	2.06E-06
SJS	7.50305863	rs4917014	C7orf72(dist=107011),IKZF1(dist=37816)	T,G	0.5406	1	0.725	2.065	0.155	22.0108	2.71E-06	23.6443	1.16E-06
SJS	7.50306810	rs11186603	C7orf72(dist=107958),IKZF1(dist=36869)	C,G	0.5406	1	0.725	2.065	0.155	22.0083	2.72E-06	23.6416	1.16E-06

続いて、Gene-based Association (SKAT)解析を行ってみた。サンプルの詳細や解析方法と結果を下記に示す。

### Gene-based Association (SKAT)

・ 使用データ: SJS117CTRL691\_filtered\_141225\_(bed, bim, fam)

・ Case: 117人, Control: 691人

・ 447,554 variants

・ 全variants, Common Variants (MAF >= 0.05), Rare Variants (MAF < 0.05) に対しそれぞれ実施

・ gene annotation: ANNOVAR / refGene

・ association: R "SKAT" package (Covariates無し)

	ALL	Common (MAF >= 0.05)	Rare (MAF < 0.05)
# gene	18,746	18,578	9,272
# SNP	447,554	419,492	28,062

Common (MAF >= 0.05; P < 10 <sup>-5</sup> )	Rare (MAF < 0.05; P < 10 <sup>-5</sup> )
<b>SKAT1</b> 3.01E-05	<b>SKAT1</b> 3.01E-05
<b>SKAT2</b> 3.01E-05	<b>SKAT2</b> 3.01E-05
<b>SKAT3</b> 3.01E-05	<b>SKAT3</b> 3.01E-05
<b>SKAT4</b> 3.01E-05	<b>SKAT4</b> 3.01E-05
<b>SKAT5</b> 3.01E-05	<b>SKAT5</b> 3.01E-05
<b>SKAT6</b> 3.01E-05	<b>SKAT6</b> 3.01E-05
<b>SKAT7</b> 3.01E-05	<b>SKAT7</b> 3.01E-05
<b>SKAT8</b> 3.01E-05	<b>SKAT8</b> 3.01E-05
<b>SKAT9</b> 3.01E-05	<b>SKAT9</b> 3.01E-05
<b>SKAT10</b> 3.01E-05	<b>SKAT10</b> 3.01E-05
<b>SKAT11</b> 3.01E-05	<b>SKAT11</b> 3.01E-05
<b>SKAT12</b> 3.01E-05	<b>SKAT12</b> 3.01E-05
<b>SKAT13</b> 3.01E-05	<b>SKAT13</b> 3.01E-05
<b>SKAT14</b> 3.01E-05	<b>SKAT14</b> 3.01E-05
<b>SKAT15</b> 3.01E-05	<b>SKAT15</b> 3.01E-05
<b>SKAT16</b> 3.01E-05	<b>SKAT16</b> 3.01E-05
<b>SKAT17</b> 3.01E-05	<b>SKAT17</b> 3.01E-05
<b>SKAT18</b> 3.01E-05	<b>SKAT18</b> 3.01E-05
<b>SKAT19</b> 3.01E-05	<b>SKAT19</b> 3.01E-05
<b>SKAT20</b> 3.01E-05	<b>SKAT20</b> 3.01E-05
<b>SKAT21</b> 3.01E-05	<b>SKAT21</b> 3.01E-05
<b>SKAT22</b> 3.01E-05	<b>SKAT22</b> 3.01E-05
<b>SKAT23</b> 3.01E-05	<b>SKAT23</b> 3.01E-05
<b>SKAT24</b> 3.01E-05	<b>SKAT24</b> 3.01E-05
<b>SKAT25</b> 3.01E-05	<b>SKAT25</b> 3.01E-05
<b>SKAT26</b> 3.01E-05	<b>SKAT26</b> 3.01E-05
<b>SKAT27</b> 3.01E-05	<b>SKAT27</b> 3.01E-05
<b>SKAT28</b> 3.01E-05	<b>SKAT28</b> 3.01E-05
<b>SKAT29</b> 3.01E-05	<b>SKAT29</b> 3.01E-05
<b>SKAT30</b> 3.01E-05	<b>SKAT30</b> 3.01E-05
<b>SKAT31</b> 3.01E-05	<b>SKAT31</b> 3.01E-05
<b>SKAT32</b> 3.01E-05	<b>SKAT32</b> 3.01E-05
<b>SKAT33</b> 3.01E-05	<b>SKAT33</b> 3.01E-05
<b>SKAT34</b> 3.01E-05	<b>SKAT34</b> 3.01E-05
<b>SKAT35</b> 3.01E-05	<b>SKAT35</b> 3.01E-05
<b>SKAT36</b> 3.01E-05	<b>SKAT36</b> 3.01E-05
<b>SKAT37</b> 3.01E-05	<b>SKAT37</b> 3.01E-05
<b>SKAT38</b> 3.01E-05	<b>SKAT38</b> 3.01E-05
<b>SKAT39</b> 3.01E-05	<b>SKAT39</b> 3.01E-05
<b>SKAT40</b> 3.01E-05	<b>SKAT40</b> 3.01E-05
<b>SKAT41</b> 3.01E-05	<b>SKAT41</b> 3.01E-05
<b>SKAT42</b> 3.01E-05	<b>SKAT42</b> 3.01E-05
<b>SKAT43</b> 3.01E-05	<b>SKAT43</b> 3.01E-05
<b>SKAT44</b> 3.01E-05	<b>SKAT44</b> 3.01E-05
<b>SKAT45</b> 3.01E-05	<b>SKAT45</b> 3.01E-05
<b>SKAT46</b> 3.01E-05	<b>SKAT46</b> 3.01E-05
<b>SKAT47</b> 3.01E-05	<b>SKAT47</b> 3.01E-05
<b>SKAT48</b> 3.01E-05	<b>SKAT48</b> 3.01E-05
<b>SKAT49</b> 3.01E-05	<b>SKAT49</b> 3.01E-05
<b>SKAT50</b> 3.01E-05	<b>SKAT50</b> 3.01E-05
<b>SKAT51</b> 3.01E-05	<b>SKAT51</b> 3.01E-05
<b>SKAT52</b> 3.01E-05	<b>SKAT52</b> 3.01E-05
<b>SKAT53</b> 3.01E-05	<b>SKAT53</b> 3.01E-05
<b>SKAT54</b> 3.01E-05	<b>SKAT54</b> 3.01E-05
<b>SKAT55</b> 3.01E-05	<b>SKAT55</b> 3.01E-05
<b>SKAT56</b> 3.01E-05	<b>SKAT56</b> 3.01E-05
<b>SKAT57</b> 3.01E-05	<b>SKAT57</b> 3.01E-05
<b>SKAT58</b> 3.01E-05	<b>SKAT58</b> 3.01E-05
<b>SKAT59</b> 3.01E-05	<b>SKAT59</b> 3.01E-05
<b>SKAT60</b> 3.01E-05	<b>SKAT60</b> 3.01E-05
<b>SKAT61</b> 3.01E-05	<b>SKAT61</b> 3.01E-05
<b>SKAT62</b> 3.01E-05	<b>SKAT62</b> 3.01E-05
<b>SKAT63</b> 3.01E-05	<b>SKAT63</b> 3.01E-05
<b>SKAT64</b> 3.01E-05	<b>SKAT64</b> 3.01E-05
<b>SKAT65</b> 3.01E-05	<b>SKAT65</b> 3.01E-05
<b>SKAT66</b> 3.01E-05	<b>SKAT66</b> 3.01E-05
<b>SKAT67</b> 3.01E-05	<b>SKAT67</b> 3.01E-05
<b>SKAT68</b> 3.01E-05	<b>SKAT68</b> 3.01E-05
<b>SKAT69</b> 3.01E-05	<b>SKAT69</b> 3.01E-05
<b>SKAT70</b> 3.01E-05	<b>SKAT70</b> 3.01E-05
<b>SKAT71</b> 3.01E-05	<b>SKAT71</b> 3.01E-05
<b>SKAT72</b> 3.01E-05	<b>SKAT72</b> 3.01E-05
<b>SKAT73</b> 3.01E-05	<b>SKAT73</b> 3.01E-05
<b>SKAT74</b> 3.01E-05	<b>SKAT74</b> 3.01E-05
<b>SKAT75</b> 3.01E-05	<b>SKAT75</b> 3.01E-05
<b>SKAT76</b> 3.01E-05	<b>SKAT76</b> 3.01E-05
<b>SKAT77</b> 3.01E-05	<b>SKAT77</b> 3.01E-05
<b>SKAT78</b> 3.01E-05	<b>SKAT78</b> 3.01E-05
<b>SKAT79</b> 3.01E-05	<b>SKAT79</b> 3.01E-05
<b>SKAT80</b> 3.01E-05	<b>SKAT80</b> 3.01E-05
<b>SKAT81</b> 3.01E-05	<b>SKAT81</b> 3.01E-05
<b>SKAT82</b> 3.01E-05	<b>SKAT82</b> 3.01E-05
<b>SKAT83</b> 3.01E-05	<b>SKAT83</b> 3.01E-05
<b>SKAT84</b> 3.01E-05	<b>SKAT84</b> 3.01E-05
<b>SKAT85</b> 3.01E-05	<b>SKAT85</b> 3.01E-05
<b>SKAT86</b> 3.01E-05	<b>SKAT86</b> 3.01E-05
<b>SKAT87</b> 3.01E-05	<b>SKAT87</b> 3.01E-05
<b>SKAT88</b> 3.01E-05	<b>SKAT88</b> 3.01E-05
<b>SKAT89</b> 3.01E-05	<b>SKAT89</b> 3.01E-05
<b>SKAT90</b> 3.01E-05	<b>SKAT90</b> 3.01E-05
<b>SKAT91</b> 3.01E-05	<b>SKAT91</b> 3.01E-05
<b>SKAT92</b> 3.01E-05	<b>SKAT92</b> 3.01E-05
<b>SKAT93</b> 3.01E-05	<b>SKAT93</b> 3.01E-05
<b>SKAT94</b> 3.01E-05	<b>SKAT94</b> 3.01E-05
<b>SKAT95</b> 3.01E-05	<b>SKAT95</b> 3.01E-05
<b>SKAT96</b> 3.01E-05	<b>SKAT96</b> 3.01E-05
<b>SKAT97</b> 3.01E-05	<b>SKAT97</b> 3.01E-05
<b>SKAT98</b> 3.01E-05	<b>SKAT98</b> 3.01E-05
<b>SKAT99</b> 3.01E-05	<b>SKAT99</b> 3.01E-05
<b>SKAT100</b> 3.01E-05	<b>SKAT100</b> 3.01E-05

また、imputationによる新規疾患関連遺伝子の探索も行ってみた。結果を下記に示す。

Top 20 Corrected Gene P-values in MAGENTA analysis

(raw GWAS)		(after imputation)	
Gene	Corrected P-value	Gene	Corrected P-value
SULT1B1	3.02E-07	TMEM188	2.50E-08
C2orf56	3.13E-07	ZNF423	1.02E-06
CEBP2	3.35E-07	C15orf60	1.73E-06
C7orf72	3.93E-07	NPTN	3.05E-06
ZFPBP	4.97E-07	HCN4	3.02E-06
IKZF1	<b>9.42E-07</b>	CD276	3.80E-06
QPCT	1.28E-06	ZFP64	1.41E-05
PRKD3	1.30E-06	FUT9	1.50E-05
FUT9	5.32E-06	<b>IKZF1</b>	<b>1.63E-05</b>
MANEA	5.46E-06	EIF2AK2	2.17E-05
LOC148708	7.63E-06	C7orf72	<b>2.98E-05</b>
RNASEH2A	1.12E-05	ZPBP	3.30E-05
HOK2	1.13E-05	SULT1B1	4.30E-05
KLF1	1.14E-05	CEBP2	4.53E-05
DNASE2	1.15E-05	C2orf56	4.82E-05
RAD23A	1.15E-05	C0X411	4.91E-05
PRDX2	1.28E-05	KIAA0182	5.00E-05
CALR	1.33E-05	TMEM167A	5.70E-05
GCDH	1.35E-05	SCARNA18	6.23E-05
MAST1	1.38E-05	QPCT	6.33E-05

Top 10 Gene Sets in MAGENTA analysis

Used Database: GO, PANTHER, INGENUITY, KEGG, REACTOM, BIO

Database	Gene set	Original # genes in GS	# analyzed	95% cutoff (top 5%)	90% cutoff (top 10%)
GOTERM	Gene Sets	17	17	7.00E-04	3.61E-01
GOTERM	retina development in camera-type eye	11	11	1.60E-03	7.20E-01
GOTERM	positive regulation of endothelial cell migration	199	173	1.80E-03	1.20E+00
GOTERM	ZNF2F1	152	12	2.00E-03	3.87E-01
GOTERM	chromatin modification	30	30	3.10E-03	7.60E-01
GOTERM	response to nicotine	13	13	3.10E-03	4.00E-01
GOTERM	gene silencing by RNA	30	30	3.10E-03	7.60E-01
GOTERM	response to cocaine	13	13	3.10E-03	4.00E-01
Ingenuity	Tight Junction Signaling	39	34	4.70E-03	3.31E-01
PANTHER_BIOLOGICAL_PROCESS	Protein_targeting	113	93	5.00E-03	5.18E-01
GOTERM	memory	25	25	7.80E-03	1.00E+00
GOTERM	threonine-type endopeptidase activity	20	18	9.60E-03	9.81E-01
Database	Gene set	Original # genes in GS	# analyzed	95% cutoff (top 5%)	90% cutoff (top 10%)
GOTERM	ipatanosin transport	154	137	8.00E-04	8.00E-01
PANTHER_MOLECULAR_FUNCTION	voltage-gated potassium channel	1	91	6.70E-03	6.21E-01
GOTERM	organic anion transport	13	12	2.90E-03	9.52E-01
PANTHER_BIOLOGICAL_PROCESS	Extracellular transport and import	1	89	6.2	2.90E-03
GOTERM	dorsal/ventral pattern formation	1	29	2.90E-03	8.14E-01
REACTOME	RNA_POLYMERASE_I_PROMOTOR_CLEARANCE	1	82	3.30E-03	9.81E-01
GOTERM	voltage-gated ion channel activity	149	127	3.80E-03	7.18E-01
REACTOME	CYCLOLIN_ASSOCIATED_EVENTS_DURING_G1_S_TRANSITION	1	58	5.5	4.80E-03
GOTERM	ITON	1	85	7.7	5.10E-03
GOTERM	voltage-gated potassium channel complex	1	85	7.7	5.10E-03
GOTERM	embryonic skeletal system morphogenesis	1	37	24	5.30E-03

Gene Sets containing IKZF1

Database	Gene set	Original # genes in GS
----------	----------	------------------------

次に、LASSO を用いて、ゲノム全体から抽出された疾患リスク候補遺伝子多型に限定した解析を実施してみた。結果を右に示す。選択した上記の HLA 型と遺伝子多型において二多型の複数の組み合わせにより、患者で 94.9% をカバーすることが明らかとなった。この時のコントロールにおける偽陽性は、8.1% であった。

使用HLA
A*02:01
A*02:06
B*13:01
C*4:4:03
B*35:01
B*46:01

使用SNPs
ANXA2rs2100432
CD276/C15orf59rs36012474
HJGD1AP8/HNF4Gr86986203
KCNIP4/LOC100505912rs77885120
KRTAP55/FAM99Ar81708440
LDLRAD3rs11732390
LG12rs13151271
LOC105373261/LOC105373262rs871141
LOC105377567rs59783747
LOC105377707/MCPH2rs2120482
LLPL7/3667472
PRKD3rs75019707
RORAr812594972
ZNF423/RPL34P29rs9844315
CDC3rs2254322
CHSY3rs76701269
CLPTM1Lrs1901075
CYMP/LOC105378900rs1338697
DPP4rs78929670
FAM155Ar81539131
GNAI1rs12672431
GTIF3C2rs76217877
LOC105374191rs34684758
LOC105374237/ZMAT3rs13319930
LOC105374755rs17019101
LOC105376642/LOC100533710rs745339361
PDE4B rs614350
TMCC3rs4761641

## 2) オミクス情報の統合による疾患病態解明

感冒薬 SJS 患者の眼表面組織、特に、結膜上皮の網羅的遺伝子発現解析をおこなったところ (SJS n=3, control n=3)、ANOVA p-value が 0.05 以下の有意差を示した遺伝子のうち、SJS で 3 倍以上発現が上昇していた遺伝子は 219 遺伝子であった。そのうち 66 遺伝子は、SJS で 10 倍以上発現が上昇しており、66 遺伝子のうち、14 遺伝子 (SERPINB4, KRT1, KRTDAP, S100A7, SBSN, KLK6, SERPINB12, PNLIPRP3, CASP14, OD2, CA2, CRCT1, CWH43, FLG) は、SJS で 50 倍以上発現が上昇していることが示された。

そこで、これらの 14 遺伝子について、サンプル数を増やして (SJS n=11, control n=20)、定量 PCR をおこなったところ、OD2 の発現が有意に上昇していた。

カバー率

Case  
94.9%

Control  
8.1%

10倍以上の発現上昇を示した66遺伝子

Gene	Accession	Symbol	Description
SERPINB4	NM_002974	SERPINB4	serpin peptidase inhibitor, clade B, member 4
KRT1	NM_006121	KRT1	keratin 1
KRTDAP	NM_207392	KRTDAP	keratinocyte differentiation-associated protein
S100A7	NM_002963	S100A7	S100 calcium binding protein A7
SBSN	NM_001166034	SBSN	suprabasin
KLK6	NM_002774	KLK6	kalikrein-related peptidase 6
SERPINB12	NM_080474	SERPINB12	serpin peptidase inhibitor, clade B, member 12
PNLIPRP3	NM_001011709	PNLIPRP3	pancreatic lipase-related protein 3
CASP14	NM_012114	CASP14	caspase 14, apoptosis-related cysteine peptidase
OD2	AK302302	OD2	odz, odd Oz/ten-m homolog 2
CA2	NM_000667	CA2	carbonic anhydrase II
CRCT1	NM_019060	CRCT1	cysteine-rich C-terminal 1
CWH43	NM_025087	CWH43	cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog
FLG	NM_002016	FLG	filaggrin

ANOVA p-valueが0.05以下を選択

219遺伝子がSJSで3倍以上発現上昇

66遺伝子がSJSで10倍以上発現上昇

50倍以上の発現上昇を示した14遺伝子

Fold Change	ANOVA p-value	Gene Accession	Gene Symbol	Gene Description
193.83	0.0023	NM_002974	SERPINB4	serpin peptidase inhibitor, clade B, member 4
173.26	0.0001	NM_006121	KRT1	keratin 1
150.7	0.0007	NM_207392	KRTDAP	keratinocyte differentiation-associated protein
123.93	0.0007	NM_002963	S100A7	S100 calcium binding protein A7
121.69	0.0019	NM_001166034	SBSN	suprabasin
96.09	0.0046	NM_002774	KLK6	kalikrein-related peptidase 6
91.02	0.0025	NM_080474	SERPINB12	serpin peptidase inhibitor, clade B, member 12
89.35	0.0009	NM_001011709	PNLIPRP3	pancreatic lipase-related protein 3
85.8	0.0008	NM_012114	CASP14	caspase 14, apoptosis-related cysteine peptidase
68.67	0.0077	AK302302	OD2	odz, odd Oz/ten-m homolog 2
53.44	0.0146	NM_000667	CA2	carbonic anhydrase II
53.04	0.0188	NM_019060	CRCT1	cysteine-rich C-terminal 1
52.76	0.0004	NM_025087	CWH43	cell wall biogenesis 43 C-terminal homolog
51.27	0.0043	NM_002016	FLG	filaggrin

また、プロテオミクスにて、感冒薬 SJS 患者の涙液と健常者の涙液のサイトカインを比較解析したところ、IL-6, IL-8, IL-1a, Eotaxin, GranzymeB, MIP-1b が感冒薬 SJS 患者の涙液で有意に上昇していた。さらに、IL-8, GranzymeB については、眼後遺症が重症の症例において、軽症に症例と比較して有意に上昇していることが明らかとなった。

## 3) 疾患病態の正当性の検証

感冒薬 SJS 患者の涙液で有意に上昇しているサイトカインと眼後遺症の表現型との関連を解析したところ、IL-8 は、角膜への結膜侵入、角膜内の新生血管、角膜混濁と有意に関連していること、また、GranzymeB は、眼表面の角化と有意に関連していることが明らかとなった。このことは、これらのサイトカインが感冒薬 SJS における眼障害発症の機序に大きくかわることを示している。

また、ヒト眼表面上皮において疾患関連遺伝子 TLR3 により著明に誘導される CXCL10 が、SJS/TEN 患者の涙液で有意に減少しており、その減少は、眼後遺症が重症であるほど、より減少していることも明らかとなった。これは、疾患関連遺伝子 TLR3 が SJS/TEN 患者の病態に強く関与していることを示している。

“TLR3 と IKZF1 の遺伝子間相互作用”に着目してマウスモデルを用いた解析を行った。IKZF1 トランスジェニックマウスの表皮の遺伝子発現解析を行い、TLR3KOIKZF1 トランスジェニックマウスの表皮の遺伝子発現を比較解析した結果、TLR3KOIKZF1 トランスジェニックマウスの表皮において、IKZF1 過剰発現により誘導される遺伝子のうち、Agh7 が有意に発現上昇し、TLR3 により誘導される Ifi202b や GPR37 が有意に減少していた。このことは、SJS/TEN 疾患関連遺伝子である IKZF1 遺伝子と TLR3 の間に機能的な相互作用があることを示している。このように、我々は、全ゲノム関連解析で見つかった複数の疾患関連遺伝子とその遺伝子間相互作用が、その病態にも大きく関与していることを、示すことができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Wakamatsu Tais Hitomi, Ueta Mayumi, Inoue Chikara, Costa Karita Antunes, Sakano La?s Yumi, Sallum Juliana Maria F., Pereira Gomes Jos? ?Ivaro, Kinoshita Shigeru	4. 巻 20
2. 論文標題 Human leukocyte antigen class I and II genes associated with dipyrone-related Stevens-Johnson syndrome and severe ocular complications in a Brazilian population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Ocular Surface	6. 最初と最後の頁 173 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtos.2021.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kawai Yosuke, Hitomi Yuki, Ueta Mayumi, Khor Seik-Soon, Nakatani Ken, Sotozono Chie, Kinoshita Shigeru, Nagasaki Masao, Tokunaga Katsushi	4. 巻 6
2. 論文標題 Mapping of susceptible variants for cold medicine-related Stevens?Johnson syndrome by whole-genome resequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 9-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41525-021-00171-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Butt Gibran F., Hassan Ali, Wallace Graham R., Kinoshita Shigeru, Ahmad Sajjad, Ueta Mayumi, Raaz Saaeha	4. 巻 11
2. 論文標題 Human leukocyte antigen B*0702 is protective against ocular Stevens?Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the UK population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2928-2932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82400-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ma Kevin Sheng-Kai, Chung Wen Hung, Hsueh Yi-Jen, Chen Shin-Yi, Tokunaga Katsushi, Kinoshita Shigeru, Ma David H K, Ueta Mayumi	4. 巻 bjophthalmol ~2020
2. 論文標題 Human leukocyte antigen association of patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Han Chinese	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 317105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2020-317105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamagawa-Mineoka Risa, Ueta Mayumi, Arakawa Yukiyasu, Yasuike Risa, Nishigaki Hiromi, Okuno Yasushi, Hijikuro Ichiro, Kinoshita Shigeru, Katoh Norito	4. 巻 101
2. 論文標題 Topical application of toll-like receptor 3 inhibitors ameliorates chronic allergic skin inflammation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 141 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jongkhajornpong Passara, Ueta Mayumi, Lekhanont Kaevalin, Puangricharern Vilavun, Prabhasawat Pinnita, Chantaren Patchima, Pisuchpen Phattrawan, Kinoshita Shigeru	4. 巻 bjophthalmol ~ 2020
2. 論文標題 Association of HLA polymorphisms and acetaminophen-related Steven-Johnson syndrome with severe ocular complications in Thai population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 317315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2020-317315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshikawa Yamato, Ueta Mayumi, Nishigaki Hiromi, Kinoshita Shigeru, Ikeda Tsunehiko, Sotozono Chie	4. 巻 10
2. 論文標題 Predictive biomarkers for the progression of ocular complications in chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic Eeidermal necrolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18922-18932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76064-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueta Mayumi, Nishigaki Hiromi, Sotozono Chie, Yokoi Norihiko, Mizushima Katsura, Naito Yuji, Kinoshita Shigeru	4. 巻 10
2. 論文標題 Regulation of gene expression by miRNA-455-3p, upregulated in the conjunctival epithelium of patients with Stevens?Johnson syndrome in the chronic stage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17239-17245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74211-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sunaga Yuma, Ueta Mayumi, Sotozono Chie, et al	4. 巻 100
2. 論文標題 The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 175 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.09.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tangamornsuksan Wimonchat, Chanprasert Sirikan, Nadee Phenpetchaya, Rungruang Saowalak, Meesilsat Natnaree, Ueta Mayumi, Lohitnavy Manupat	4. 巻 10
2. 論文標題 HLA genotypes and cold medicine-induced Stevens?Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10589-10599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67610-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Itoi Motohiro, Ueta Mayumi, Ogino Ken, Sumi Eriko, Imai Kojiro, Teramukai Satoshi, Kinoshita Shigeru, Sotozono Chie	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical trial to evaluate the therapeutic benefits of limbal-supported contact lens wear for ocular sequelae due to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Contact Lens and Anterior Eye	6. 最初と最後の頁 535 ~ 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clae.2020.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueta Mayumi	4. 巻 16
2. 論文標題 Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Review of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 285 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1744666X.2020.1729128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Yoshiko, Seko Yurie, Sotozono Chie, Ueta Mayumi, Sato Satoshi, Shimamoto Takayuki, Iwasaku Masahiro, Yamada Tadaaki, Uchino Junji, Hizawa Nobuyuki, Takayama Koichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 465 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikawa Yamato, Ueta Mayumi, Fukuoka Hideki, Inatomi Tsutomu, Yokota Isao, Teramukai Satoshi, Yokoi Norihiko, Kinoshita Shigeru, Tajiri Kensuke, Ikeda Tsunehiko, Sotozono Chie	4. 巻 39
2. 論文標題 Long-term Progression of Ocular Surface Disease in Stevens?Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cornea	6. 最初と最後の頁 745 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICO.0000000000002263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chantaren Patchima, Jongkhajornpong Passara, Ueta Mayumi, Puangsricharern Vilavun, Lekhanont Kaevalin, Pisuchpen Phattrawan, Prabhasawat Pinnita, Suphapeetiporn Kanya, Kinoshita Shigeru	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of IKZF1 SNPs in cold medicine-related Stevens?Johnson syndrome in Thailand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Allergy	6. 最初と最後の頁 61-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13601-019-0300-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakatani Ken, Ueta Mayumi, Khor Seik-Soon, Hitomi Yuki, Okudaira Yuko, Masuya Anri, Wada Yuki, Sotozono Chie, Kinoshita Shigeru, Inoko Hidetoshi, Tokunaga Katsushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of HLA-A*02:06:01 as the primary disease susceptibility HLA allele in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications by high-resolution NGS-based HLA typing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16240-16250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52619-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueta Mayumi, Nakamura Ryosuke, Saito Yoshiro, Tokunaga Katsushi, Sotozono Chie, Yabe Toshio, Aihara Michiko, Matsunaga Kayoko, Kinoshita Shigeru	4. 巻 6
2. 論文標題 Association of HLA class I and II gene polymorphisms with acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 50-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0082-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueta Mayumi, Sotozono Chie, Nishigaki Hiromi, Ohsako Suzuko, Yokoi Norihiko, Mizushima Katsura, Naito Yuji, Kinoshita Shigeru	4. 巻 4
2. 論文標題 Gene expression analysis of conjunctival epithelium of patients with Stevens-Johnson syndrome in the chronic stage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 e000254 ~ e000254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjophth-2018-000254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shrestha Tina, Moon Hyun Sik, Choi Won, Yoon Hyeon Jeong, Ji Yong Sok, Ueta Mayumi, Yoon Kyung Chul	4. 巻 98
2. 論文標題 Characteristics of meibomian gland dysfunction in patients with Stevens-Johnson syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e16155 ~ e16155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000016155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Naomi, Tamagawa-Mineoka Risa, Ueta Mayumi, Konishi Eiichi, Yasuike Risa, Masuda Koji, Matsunaka Hiroshi, Murakami Yumi, Yokosawa Emiko, Katoh Norito	4. 巻 94
2. 論文標題 Stratum corneum Toll-like receptor 3 expressions correlate with the severity of atopic dermatitis lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 354 ~ 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mieno Hiroki, Ueta Mayumi, Yamada Keiko, Yamanaka Yukito, Nakayama Tomomichi, Watanabe Akihide, Kinoshita Shigeru, Sotozono Chie	4. 巻 104
2. 論文標題 Expression of prostaglandin E2 receptor 3 in the eyelid epidermis of patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1022 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-313587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jun Ikhyun, Rim John Hoon, Kim Mee Kum, Yoon Kyung-Chul, Joo Choun-Ki, Kinoshita Shigeru, Seo Kyoung Yul, Ueta Mayumi	4. 巻 103
2. 論文標題 Association of human antigen class I genes with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in a Korean population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 573 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2018-313263	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chang Wan-Chun, Mayumi Ueta, Chung Wen-Hung, Phillips Elizabeth J., Carleton Bruce C. et al	4. 巻 98
2. 論文標題 SJS/TEN 2019: From science to translation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 2 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueta Mayumi, Hamuro Junji, Ohsako Suzuko, Kinoshita Shigeru	4. 巻 206
2. 論文標題 Distinctly regulated functions and mobilization of CD11c-positive cells elicited by TLR3- and IPS-1 signaling in the cornea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunology Letters	6. 最初と最後の頁 49 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2018.12.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueta Mayumi	4. 巻 59
2. 論文標題 Results of Detailed Investigations Into Stevens-Johnson Syndrome With Severe Ocular Complications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 DES183 ~ DES183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-23537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sotozono Chie, Ueta Mayumi, Yokoi Norihiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Severe Dry Eye With Combined Mechanisms is Involved in the Ocular Sequelae of SJS/TEN at the Chronic Stage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 DES80 ~ DES80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-24019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Su Shih Chi, Mayumi Ueta, Hung Shuen Iu, Chung Wen Hung et al	4. 巻 105
2. 論文標題 HLA Alleles and CYP 2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 476 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jongkhajornpong Passara, Lekhanont Kaevalin, Pisuchpen Phattrawan, Chantaren Patchima, Puangricharern Vilavun, Prabhasawat Pinnita, Suphapeetiporn Kanya, Kinoshita Shigeru, Ueta Mayumi	4. 巻 102
2. 論文標題 Association between HLA-B*44:03-HLA-C*07:01 haplotype and cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Thailand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1303 ~ 1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2017-311823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tamagawa-Mineoka Risa, Yasuoka Naoko, Ueta Mayumi, Katoh Norito	4. 巻 67
2. 論文標題 Influence of topical steroids on intraocular pressure in patients with atopic dermatitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 388 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mayumi Ueta, Passara Jongkhajornpong, Tais H. Wakamatsu, Chitra Kannabiran, Kaevalin Lekhanont, Jos&eacute; &Aacute;lvaro P. Gomes, Virender Sangwan, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita.
2. 発表標題 Cold medicine related Stevens-Johnson syndrome Associated with HLA-B*44:03 in various ethnic populations
3. 学会等名 2018 American Academy of Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上田 真由美  (UETA MAYUMI)  (60398386)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任准教授   (24303)	
研究分担者	岡田 随象  (OKADA YUKONORI)  (70727411)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------