

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390325

研究課題名（和文） SJS/TENの発症機序解明および発症予測に向けた先駆的研究

研究課題名（英文） Pioneering Research to Elucidate the Pathogenic Mechanism and Genetic Susceptibility of Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis

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）・講師

研究者番号：30216585

研究成果の概要（和文）：

眼後遺症を合併した SJS/TEN の病態を詳細に解析するために、全ゲノム遺伝子多型解析を行った。その結果、EP3 遺伝子に有意に相関を認める遺伝子多型が 6 つ見つかった。また、EP3 蛋白は患者結膜組織でその発現が有意に減少していることより、病態において重要な役割を担っていることが明らかとなった。さらに単一の遺伝子だけではなく、複数の遺伝子間の相互作用（EP3-TLR3 遺伝子間相互作用、HLA-A*0206-TLR3 遺伝子間相互作用）が、疾患発症に重要であることも明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this present study was to perform a Genome-Wide Association Study (GWAS) in order to elucidate in greater detail the pathophysiology of Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN) with severe ocular surface complications. Our GWAS findings revealed 6 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs17131450, rs5702, rs1325949, rs7543182, rs7555874, and rs4147114) in prostaglandin E receptor 3 (EP3) that are significantly associated with SJS/TEN. When we looked for the expression of EP3 in the conjunctival epithelium of SJS/TEN patients with severe ocular surface complications, we did not find EP3 protein. On the other hand, the EP3 protein was present in the conjunctival epithelium of the control patients with conjunctivochalasis or pterygium. Moreover, we found a variable with SJS genetic susceptibility effects involved in the locus-pairs of genes *PTGER3-TLR3* and *HLA-A*0206-TLR3*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
23年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
24年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：

Stevens-Johnson 症候群、眼合併症、遺伝子多型、遺伝子間相互作用、自然免疫異常

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

皮膚多形紅斑と口腔、眼、外陰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50-70%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重篤な

視力障害が後遺症となる。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、有効な治療法が未だ確立されていない。SJS/TENの発症率は人口あたり2-6人/年/100万人と低く、これまで詳細な病態解析が困難であった。申請者らは厚生労働省の診断基準作成に加わり、新しい概念の診断基準（厚生労働省2005年発行）に基づいて約100例の全身および眼所見の詳細、急性期の治療内容を調査し、眼合併症を伴うSJS/TENの特徴を明らかとした。これらの自験例を対象に日本における眼科SJS/TEN患者ではHLA-A*0206が有意に高頻度であること、自然免疫関連遺伝子、アレルギー関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子の遺伝子多型が患者と健常人で有意に異なることを示した。

一方で申請者らはこれまでに本疾患のさまざまな特徴を検討し、以下を明らかにしてきた。(1) 自然免疫破綻マウス (IkB ζ ノックアウトマウス) は SJS/TEN に極めて類似する眼表面の特異な炎症を発症し、易感染性を示す [モデルマウスの確立]。(2) 患者末梢血から分離した単球は、遺伝子発現解析において健常人 (非発症者) と異なる自然免疫応答を示す [患者末梢血における免疫応答異常]。(3) SJS/TEN 患者は MRSA 保菌および感染の発症率が高い [眼表面の易感染性]。上述した遺伝子解析の結果はこれらの事実と合うものであり、本症の発症に遺伝的素因が関与することは明らかである。しかし現在までの研究は、候補遺伝子アプローチにより病態を断片的に明らかにしたのみであり、臨床所見・経過との関連付けも不十分である。

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、全ゲノム SNP 解析により遺伝的素因の全容を明らかにし、病態解明および発症予防に繋げる。

3. 研究の方法

(1) ①100名のSJS/TEN患者からDNAを抽出し、アフィメトリクス社500KGenechipにて全ゲノムアプローチによる遺伝子多型解析(GWAS)を施行した。②GWASによって相関が認められた遺伝子領域について、イルミナ社iSelectカスタムチップにて、さらに詳細な遺伝子多型解析を行い、ダイレクトシーケンスにて確認を行った。③検出された疾患関連遺伝子については、そのタンパク発現について、SJS患者ならびにコントロール結膜組織の免疫染色を施行した。

(2) 全ゲノム解析による遺伝子多型解析でSJS/TEN発症との相関が明らかとなったEP3遺伝子 (prostaglandin E receptor 3 gene) について、その機能ならびに病態への関与を検討した。

(3) 複数の遺伝子素因について遺伝子間相互作用解析を行い、SJS発症についての病態

解析を進めた。特にSJS発症と強い相関を認めかつウイルス認識に関与するTLR3とHLA-A0206に着目して、眼合併症を伴うSJS患者110名と健常コントロール206名のHLA-AならびにSJS発症と相関を認めるTLR3遺伝子多型7種を解析し、TLR3遺伝子多型間、ならびにHLA-A0206とTLR3遺伝子多型間の相互作用について検討した。さらに、その他の疾患関連遺伝子間の相互作用を解析する目的で、バイオインフォマティクスによる解析を行った。

4. 研究成果

(1) GWASにてrs17131450(Chr1), rs1325975(Chr6), rs11238074(Chr11)の3SNPsが検定に耐える質であり、かつFDRで有意な相関を示した。また、rs17131450は、EP3遺伝子領域に存在したが、rs1325975とrs11238074については、近傍に既知遺伝子を認めなかった。よって、EP3遺伝子を候補領域としiSelectカスタムチップとダイレクトシーケンスにて解析した結果、EP3遺伝子領域の6SNPsとの相関が確認された。さらに、EP3蛋白は、結膜弛緩症や翼状片患者の結膜上皮に発現していたが、慢性期SJS患者の結膜では消失していた。本研究より、SJS発症にはEP3遺伝子多型が関与しており、結膜上皮に発現しているEP3が眼表面炎症制御に関与している可能性が明らかとなった。

(2) EP3遺伝子欠損マウスを用いた機能解析の結果、EP3遺伝子を欠損することにより眼表面炎症が増悪した。EP3のタンパクはマウス眼表面上皮に優位に発現しており、EP3が眼表面炎症を抑制していると考えられた。一方で、手術時に摘出されるSJS/TEN患者の眼表面組織を解析したところ、正常結膜と比較してEP3の発現が著明に減少していた。この結果は、ヒトにおいても、眼表面上皮に発現しているEP3が眼表面炎症抑制に働いており、その発現の減少がSJS/TEN患者の眼表面炎症に大きく関与していることを示唆するものである。

(3) HLA-A*0206とTLR3rs3775296T/T(rs5743312T/T)との間で相加効果以上の強い相互作用が確認された($p=6.5 \times 10^{-6}$, OR=47.7)。このように、HLA-A*0206とTLR3遺伝子多型間に強い相互作用が存在する事が明らかとなった。バイオインフォマティクスの結果、TLR3遺伝子多型とEP3遺伝子多型の間にも強い相互作用が存在する事が明らかとなった。具体的には、TLR3rs3775296(TT)とEP3rs4147114(GC)は、それぞれ単独では、相対危険度が、5と2であるにもかかわらず、TLR3rs3775296(TT)とEP3rs4147114(GC)の両方を持つ人は、相対危険度が、25に上昇する。このように、SJS疾患発症関連遺伝子多型単独と比較して複数の疾患関連遺伝子多型を組み合わせるにより、疾患発症リスクの予測

が著明に上昇することが明らかとなった。今後さらに複数の遺伝子多型間の相互作用を解析することにより、SJS発症の予測が可能となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 33 件)

1. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*, Peer-Reviewed papers, 13(1) 2013, 60-69 査読有
DOI : 10.1038/tpj.2011.41
2. Sotozono C, Fukuda M, Ohishi M, Yano K, Origasa H, Saiki Y, Shimomura Y, Kinoshita S. Vancomycin Ophthalmic Ointment 1% for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infections: a case series. *BMJ Open*, Peer-Reviewed papers, 3(1) 2013, e001206 査読有
DOI : 10.1136/bmjopen-2012-001206
3. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, Peer-Reviewed papers, 120(1) 2013 193-200 査読有
DOI : 10.1016/j.ophtha.2012.07.053
4. "Ishida H, Yagi T, Tanaka M, Tokuda Y, Kamoi K, Hongo F, Kawachi A, Nakano M, Miki T, Tashiro K. Identification of a novel gene by whole human genome tiling array. *Gene*, Peer-Reviewed papers, 516(1) 2013, 33-38 査読有
DOI : 10.1016/j.gene.2012.11.076"
5. 中路進之助、上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂、眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA class I 解析、*日本眼科学会雑誌*、査読有、116(6)、2012、581-587
6. 日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範子、森和彦、横井則彦、木下茂、羊膜移植の適応と効果、*日本眼科学会雑誌*、査読有、116(4)、2012、374-378
7. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S. HLA-A*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. *PLoS One*, Peer-Reviewed papers, 7(8) 2012, e43650 査読有
DOI : 10.1371/journal.pone.0043650
8. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open*, Peer-Reviewed papers 2(5) 2012, e001330 査読有
DOI : 10.1136/bmjopen-2012-001330
9. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S. Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*. Peer-Reviewed papers, 31(11) 2012, 1294-1298 査読有
DOI : 10.1097/ICO.0b013e318242fd7c
10. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S. Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol* Peer-Reviewed papers, 129(5) 2012, 1413-1416 査読有
DOI : 10.1016/j.jaci.2012.01.069
11. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*, Peer-Reviewed papers, 130(2) 2012 249-251 査読有
DOI : 10.1001/archophthalmol.2011.1472
12. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他 5 名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. Peer-Reviewed papers, 154(3) 2012, 499-511 査読有
DOI : 10.1016/j.ajo.2012.03.044
13. Ishigami N, Tokuda T, Ikegawa M, Tashiro K, Nakagawa M, 他 6 名. Cerebrospinal fluid proteomic patterns discriminate Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. Peer-Reviewed papers, 27(7) 2012, 851-857 査読有
DOI : 10.1002/mds.24994
14. Nakano M, Ikeda Y, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K, 他 7 名. Common variants in CDKN2B-AS1 associated with optic-nerve vulnerability of glaucoma identified by genome-wide association studies in Japanese. *PLoS One* Peer-Reviewed papers, 7(3) 2012, e33389 査読有
DOI : 10.1371/journal.pone.0033389

15. Tokuda Y, Kinoshita S, Tashiro K, 他 12 名. An approach to predict the risk of glaucoma development by integrating different attribute data. SpringerPlus, Peer-Reviewed papers, 1 2012, 41 査読有
DOI : 10.1186/2193-1801-1-41
16. Komori M, Tashiro K, 他 12 名. Proteomic pattern analysis discriminates among multiple sclerosis-related disorders. Ann. Neurol, Peer-Reviewed papers, 71 2012, 614-623 査読有
DOI : 10.1002/ana.22633.
17. Ueta M. Epistatic interactions associated with stevens-johnson syndrome. Cornea, Peer-Reviewed papers, 31, 2012 57-62 査読有
DOI : 10.1097/ICO.0b013e31826a7f41.
18. Ueta M, Kinoshita S. Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. Prog Retin Eye Res. Peer-Reviewed papers, 31(6) 2012 551-575 査読有
DOI : 10.1016/j.preteyeres.2012.05.003
19. 中路進之助、上田真由美、外園千恵、稲富勉、木下茂 : 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析. 日本眼科学会雑誌 116(6):581-587, 2012. 査読有
20. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, Sotozono C, Kinoshita S. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 95(7): 942-6, 2011. 査読有
DOI : 10.1136/bjo.2010.195859
21. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S: Expression of interleukin-4 receptor α in human corneal epithelial cells. Jpn J Ophthalmol. 55(4): 405-410, 2011. 査読有
DOI : 10.1007/s10384-011-0030-6
22. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Prostaglandin E Receptor Subtype EP3 Expression in Human Conjunctival Epithelium and Its Changes in Various Ocular Surface Disorders. PLoS One. 6(9): e25209, 2011. 査読有
DOI : 10.1371/journal.pone.0025209
23. Yagi T, Sotozono C, Tanaka M, Fuwa M, Sekiyama E, Ueta M, Tashiro K, Kinoshita S. Cytokine storm arising on the ocular surface in a patient with Stevens-Johnson syndrome. Br J Ophthalmol. 95(7): 1030-1031, 2011. 査読有
DOI : 10.1136/bjo.2010.196295
24. Fukumoto A, Sotozono C, Hieda O, Kinoshita S. Infectious keratitis caused by fluoroquinolone-resistant *Corynebacterium*. Jpn J Ophthalmol. Sep;55(5):579-80, 2011. 査読有
DOI : 10.1007/s10384-011-0052-0
25. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, Ono N, Miyano H, Okano A, Hamuro J, Kinoshita S. Amino Acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. Am J Ophthalmol. May;151(5):799-808.e1., 2011. 査読有
DOI : 10.1016/j.ajo.2010.11.003
26. Takeda K, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Watanabe A, Kinoshita S. Ocular Surface Reconstruction Using the Combination of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Eyelid Surgery for Severe Ocular Surface Disease. Am J Ophthalmol. 152(2):195-201, 2011. 査読有
DOI : 10.1016/j.ajo.2011.01.046
27. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses PolyI:C-Stimulated Cytokine Production via EP2 and EP3 in immortalized human corneal epithelial cells. 95(6):859-63, 2011. 査読有
DOI : 10.1016/j.ajo.2011.01.046
28. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 13(1):60-69, 2011. 査読有
DOI : 10.1038/tpj.2011.41
29. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). Eur J Dermatol. 21(6):889-894, 2011. 査読有
DOI : 10.1684/ejd.2011.1510.
30. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S. Systemic and Local Management at the Onset of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Complications. Am J Ophthalmol 149(2):354, 2010. 査読有
DOI : 10.1016/j.ajo.2009.09.017.
31. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; for the JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced

- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 51(12): 2461-2465,2010. 査読有 DOI : 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x
32. Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome identified by means of a genome-wide association study. *J Allergy Clin Immunol*. 126(6):1218-1225, 2010. 査読有 DOI : 10.1016/j.jaci.2010.08.007.
 33. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Prostaglandin E receptor 4 expression in human conjunctival epithelium and its downregulation in devastating ocular surface inflammatory disorders. *Arch Ophthalmol*. 128(10):1369-1371,2010. 査読有 DOI : 10.1001/archophthalmol.2010.232. [学会発表] (計 30 件)
 1. 徳田雄市, 田中雅深, 石田博, 八木知人, 三木恒治, 田代啓. HECTドメインを有する新規遺伝子の研究. 第85回日本生化学会大会, 福岡, 2012.12.15
 2. Ueta M, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S. EP3 negatively regulates TLR3-dependent cytokine expression in conjunctival epithelium. 第41回日本免疫学会学術集会, 神戸. 2012.12.6.
 3. Sotozono C, Ueta M, Kinoshita S, Kitami A, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Kano Y, Shiohara T, Shirakata Y, Sakabayashi S, Matsubara Y, Hashimoto K. Etiologic Features of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) with Ocular Involvement. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Chicago, USA, 2012.11.11.
 4. 外園千恵, 上田真由美, 木下茂, 北見周, 飯島正文, 相原道子, 池澤善郎, 狩野葉子, 塩原哲夫, 白方裕司, 橋本公二, 重症薬疹研究班: 眼障害を伴う Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症の疫学調査. 第66回日本臨床眼科学会, 京都, 2012.10.25.
 5. 吉井健吾, 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 丸山悠子, 吉川晴菜, 中野正和, 大見奈津江, 徳田雄市, 田代啓, 木下茂. 原発開放隅角緑内障患者における血液生化学データの解析. 第23回日本緑内障学会, 金沢, 2012.9.28-30
 6. 上田真由美, 徳永勝士, 外園千恵, 澤井裕美, 田宮元, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における HLA-A*0206-TLR3 遺伝子多型間の相互作用. 第21回日本組織適合性学会, 東京, 2012.9.15.
 7. 上田真由美, 田宮元, 徳永勝士, 外園千恵, 植木優夫, 澤井裕美, 稲富勉, 木下茂: 眼発症を伴う Stevens-Johnson 症候群発症における TLR3-EP3 遺伝子間相互作用の関与. 第46回日本眼炎症学会, 横浜, 2012.7.15.
 8. 上田真由美, 成宮周, 審良静男, 木下茂: PGE₂受容体サブタイプ EP3 と TLR3 の遺伝子間相互作用. 第33回日本炎症・再生医学会, 福岡, 2012.7.5.
 9. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: EP3 Negatively Regulates TLR3 dependent eosinophilic infiltration of allergic conjunctivitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012, Geneva, Switzerland, 2012.6.17.
 10. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 and TLR3 SNPs are jointly predisposed with more than an additive effect to stevens-johnson syndrome with severe ocular complications. 16th International HLA and Immunogenetics Workshop, Liverpool, U.K. 2012.6.1.
 11. 足立博子, 丸山悠子, 米田一仁, 丸山和一, 木下茂, 中野正和, 田代啓. 網膜における血管新生に関連する遺伝子の網羅的発現解析. 第59回日本生化学会近畿支部例会, 京都, 2012.5.19
 12. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Toll-like receptor subtype Tlr5 expression in human conjunctival epithelium in various cicatricial corneal conjunctival disorders. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.8.
 13. Ueta M: Genetic Predisposition of Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Complications. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.16.
 14. Ueta M: Earlier is Better for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrom. APAO/SOE Busan 2012, Busan, Korea, 2012.4.13.
 15. Ueta M, Matsuoka T, Narumiya S, Akira S, Kinoshita S: Epistatic interaction between TLR3 and ptger3 genes in experimental allergic conjunctivitis. 2012 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2012.5.8.
 16. 上田真由美, 松岡俊行, 成宮周, 審良静

- 男、木下茂: アレルギー性結膜炎における TLR3 と PGE₂ 受容体サブタイプ EP3 の遺伝子間相互作用. 第 116 回日本眼科学会総会、東京、2012.4.6.
17. 山田桂子、上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、木下茂. 癬痕性角結膜疾患における TLR5 の発現. 第 36 回日本角膜学会総会、第 28 回日本角膜移植学会、東京、2012.2.24.
 18. 渡辺彰英、外園千恵、上田真由美、木村直子、木下茂. Stevens-Johnson 症候群に対する眼瞼手術の検討. 第 35 回日本眼科学術学会総会、愛知、2012.1.28.
 19. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Yokoi N, Miyakoda K, Kinoshita S. Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation for Ocular Surface Reconstruction in Stevens-Johnson Syndrome. Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Florida, USA, 2011.10.25.
 20. 外園千恵、稲富勉、中村隆宏、小泉範子、横井則彦、都田桂子、松山琴音、木下茂. 難治性角結膜疾患に対する自家培養口腔粘膜上皮シート移植のレトロスペクティブ調査. 第 65 回日本臨床眼科学会、東京、2011.10.08.
 21. 稲富勉、外園千恵、中村隆宏、小泉範子、都田桂子、松山琴音、木下茂. 自家培養口腔粘膜上皮シート移植による結膜嚢再建効果の検討. 第 65 回日本臨床眼科学会、東京、2011.10.08.
 22. 中路進之介、上田真由美、外園千恵、稲富勉、松下正毅、木下茂. 重篤な眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群と HLA class I. 第 115 回日本眼科学会総会、東京、2011.5.12.
 23. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Koizumi N, Kinoshita S. Prostaglandin E Receptor Subtype Ep4 Expression In Human Conjunctival Epithelium And Its Changes In Various Ocular Surface Disorders. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Florida, USA, 2011.5.4.
 24. Sotozono C. Therapeutic Modalities of Conjunctival Intraepithelial Neoplasia. The 2nd Asia Cornea Society Biannual Scientific Meeting, Kyoto, JAPAN. Dec 2, 2010.
 25. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、中路進之介、木下茂. 眼発症を伴う Steven-Johnson 症候群発症に関わる遺伝子素因についての検討. 第 64 回日本臨床眼科学会 (眼科 DNA チップ研究会)、神戸、2010.11.12.
 26. 木下茂、上田真由美、外園千恵、稲富勉、横井則彦、中野正和、谷口孝純、八木知人、徳田雄市、不破正博、田代啓. Stevens-Johnson 症候群に対する全遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析. 第 31 回日本炎症・再生医学会. 東京 2010. 8.5
 27. Ueta M, Sotozono C, Nakano M, Taniguchi T, Yagi T, Tokuda Y, Fuwa M, Inatomi T, Yokoi N, Tashiro K, Kinoshita S. Association between prostaglandin E receptor 3 polymorphisms and Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement identified by genome-wide association study in a Japanese population. Keystone Symposia. Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases, Kyoto, JAPAN. June 9, 2010.
 28. Sotozono C, Ueta M, Inatomi T, Kinoshita S. Chronic Ocular Complications in Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. 4th International Drug Hypersensitivity Meeting, Roma, Italy, 2010.4.22.
 29. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kinoshita S. Genetic Factors of Stevens-Johnson Syndrome with ocular complications in Japanese. 4th International Drug Hypersensitivity Meeting. Roma, Italy, 2010.4.22.
 30. 田中寛、外園千恵、上田真由美、稲富勉、中村隆宏、木下茂. 眼表面疾患患者の MRSA 保菌に関する検討. 第 34 回角膜カンファレンス、第 26 回日本角膜移植学会、仙台、2010.2.11-12.
- 〔図書〕 (計 1 件)
1. 上田真由美、外園千恵: 薬疹 3 重症薬疹では眼病変に注意. WHAT'NEW in 皮膚科学 2010-2011. 86-87, メディカルレビュー社、東京、2010.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
外園 千恵 (CHIE SOTOZONO)
京都府立医科大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・講師
研究者番号: 30216585
 - (2) 研究分担者
田代 啓 (KEI TASHIRO)
京都府立医科大学・医学 (系) 研究科 (研究院)・教授
研究者番号: 10263097
木下 茂 (SHIGERU KINOSHITA)
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
上田 真由美 (MAYUMI UETA)
同志社大学・生命医科学部・准教授
研究者番号: 60398386