

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 19 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293355

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国際的研究

研究課題名(英文) International study to elucidate the pathogenesis and genetic predisposition of SJS / TEN with severe ocular complications

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：眼障害を合併したSJS/TEN患者を対象に東アジア人向けAxiomを用いた全ゲノム関連解析を行い、IKZF1遺伝子が有意にその発症に関連することを明らかとした。また韓国民族、インド民族でも同じIKZF1遺伝子多型と有意な関連を認めた。日本人と韓国人では、HLA-A*02:06と有意に関連し、また、インド人と欧米系ブラジル人ではHLA-B*44:03が有意に関連した。さらに、日本人では、PTGER3遺伝子多型と強い関連を示し、また、HLA-A*02:06との間に遺伝子間相互作用を示した。重篤な眼合併症型SJS/TEN発症には、複数の遺伝子間相互作用が大きく関与している。

研究成果の概要(英文)：We performed a genome-wide association study of SJS / TEN with severe ocular complications using Axiom Chip for East Asian ethnics and found the significant association with IKZF1 gene SNPs, and that the significant association with IKZF1 gene SNPs was also observed in Korean people and Indian people. We also found the significant association with HLA-A*02:06 in Japanese and Korean, and the significant association with HLA-B*44:03 in Indian and Brazilian Caucasian. Furthermore, we found the significant association with PTGER3 SNPs and the interaction between PTGER3 SNP and HLA-A*02:06 in Japanese.

研究分野：眼科学

キーワード：Stevens-Johnsons症候群 遺伝子多型 HLA

1. 研究開始当初の背景

SJS/TEN について：Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、その重症型である中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、突然の高熱に続いて全身の皮膚・粘膜にびらんと水疱を生ずる急性の全身性皮膚粘膜疾患で、何らかの薬剤投与を契機に発症し、重篤な薬剤副作用でもある。誘因となる薬剤は多岐にわたり、約7割で眼障害を合併、しばしば高度の視力障害をきたして社会復帰が極めて困難となる。予後不良な疾患であるにも関わらず、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。先行知見：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を示した (Ophthalmol, 2007, 2009)。一方、申請者らは国内発症 SJS/TEN の疫学調査を行い、2005 - 2010年発症 SJS/TEN 計249例の臨床解析を実施、重篤な眼障害を伴う患者 (眼合併型 SJS/TEN) は発症年齢が若く ($P=0.0024$)、被疑薬として非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) の占める割合が高い ($P=0.0205$) ことを明らかにした。

また急性期 SJS/TEN 患者の涙液を解析し本疾患急性期には眼表面に、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た (BJO, 2011)。

自験例を対象に候補遺伝子アプローチによる遺伝子多型解析を行い、直接あるいは間接に自然免疫に関連する遺伝子 (TLR3, IκB ζ , IL4R, IL13, FasL) での遺伝子多型 (SNP) が患者と健常人で有意に異なること、HLA-A*0206 が本疾患発症に強く相関することを示した。Affymetrix の GeneChip Human Mapping 500K Array Set を用いて全ゲノム解析を実施、prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) が発症と強く相関し、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。さらに遺伝子間相互作用を検討し、HLA-A*0206-TLR3 SNPs の組合せでオッズ比が47に上昇 (PLOS ONE 2012)、TLR3 - PTGER3 SNPs の組合せでオッズ比が25に上昇すること (JACI, 2012) を示した。

一方で申請者らは、厚生労働省 重症薬疹研究班の一員として、SJS と TEN の診断基準の作成に関与、眼科的な治療指針を示した。SJS/TEN の視力障害に対して独自の治療法を開発、実施してきた。具体的には、再生医療である培養粘膜上皮移植を100例以上で施行、SJS 用特殊ハードコンタクトレンズの開発を通して、患者の視力向上と quality of life 改善に大きく貢献してきた。

国内・国外の研究動向及び位置づけ：これほど多くの疾患関連遺伝子と遺伝子多型を同定しているのは、国際的にみても申請者らのみである。海外の研究は皮膚科主導であり、眼合併型を対象とした研究は例がない。しかし申請者らによる疫学調査と遺伝子解析結果から、眼合併型 SJS/TEN は、眼障害を伴わない SJS/TEN と区分すべき疾患カテゴリーである可能性が高く、その発症には多くの遺伝子ならびにその遺伝子間相互作用が関与すると考えられるが詳細は未だ不明である。ただし上述の全ゲノム解析にて、既に候補遺伝子多型

解析で検出した遺伝子多型が検出されず、その要因として、用いた Human Mapping 500K Array Set が白人の遺伝子多型データを元に作成されており、関連遺伝子多型の幾つかが Chip に搭載されていないことが考えられた。これまでの研究は日本人患者を解析したのみであり、民族が異なる場合の相違と普遍性は不明である。

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、眼障害を合併した SJS/TEN 患者を対象に東アジア人向け Axiom を用いた全ゲノム関連解析および次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析を他民族も含めて実施し、発症に関与する遺伝子を明らかにする。解明した疾患関連遺伝子の遺伝子間相互作用を解析し、発症予測カスタムチップを開発する。詳細な臨床経過、組織・血液・涙液中のタンパク発現と遺伝子多型の関連を検討し、発症機序を明らかにする。日本の診断基準と治療ガイドライン、新規開発した眼科的治療法を国際的に検証し、診断と治療法を確立する。

3. 研究の方法

アジア人向け Axiom Genome-Wide Array Plates を用いて全ゲノム関連解析を実施した。手術時に患者より得られた眼表面組織を用いて免疫染色を実施した。

感冒薬に関連して発症した患者に着目して、HLA 解析を行った。

感冒薬に関連して発症し重篤な眼合併症を伴う SJS 患者を対象に、PTGER3 遺伝子多型の解析を行った。

PTGER3 遺伝子多型と HLA 型との遺伝子間相互作用解析を行った。

TLR3 遺伝子多型と HLA 型との遺伝子間相互作用解析を行った。

4. 研究成果

発症に関与する遺伝的素因の全ゲノム解析を主に行った。重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN 患者を対象に東アジア人向け Axiom Genome-Wide Array Plates を用いて全ゲノム関連解析を実施した。その結果、 $P < 10^{-4}$ を示し SNPs が約 300 検出された。そのうち SJS との強い関連を示す HLA-A*02:06 を含む HLA 領域に位置する SNP は約 200 が検出された。HLA 領域以外の SNP について、タイピングによる確認を行ったところ、HLA 領域以外の約 50 SNP において $P < 10^{-4}$ を示した。これらの SNP について、韓国集団 (ケース群: 36 検体、コントロール群: 90 検体) を用いて検証し、メタ解析を行ったところ、遺伝子 X において $p < 10^{-8}$ を示す有意な関連が示された。

手術時に患者より得られた組織の免疫染色では、自然免疫と関連する TLR5 の発現が SJS/TEN 患者の眼表面組織で上昇していることが明らかとなった。

重篤な眼合併症を伴う SJS/TEN、特に、その約 80% を占める感冒薬に関連して発症した患者に着目して、HLA 解析を行った。その結果、日本人では、HLA-A*02:06 と強い関連が認められること、また、HLA-B*44:03 とも有意な関連があることが確認された。また、韓国人、インド人、ブラジル人などの国際サ

ンプルを用いてこれらの結果を検証したところ、HLA-A*02:06 は、韓国人 SJS/TEN でも有意な関連が確認された。また、HLA-B*44:03 については、インド人、ブラジル人で有意な関連が確認された。特に、ブラジル人においては、白人系ブラジル人で HLA-B*44:03 と強い関連を認めること、また、強い関連を認めたインド人が人種的に白人に属することより、HLA-B*44:03 は、白人における SJS/TEN 発症と強く関連している可能性が考えられた。

感冒薬に関連して発症し重篤な眼合併症を伴う SJS 患者 133 人、健常コントロール 221 人を対象に、以前に SJS との関連が明らかとなった PTGER3 遺伝子 20 SNPs のうち、機能する TaqMan probe が入手できた 18 SNPs について TaqMan 法にて解析した。その結果、解析した PTGER3 遺伝子 18 SNPs のうち、有意な ($p < 0.05$) 関連を認めた遺伝子多型は、12 SNPs であった。また、最も強い関連を示したのは、rs1327464 であり、アレル頻度において $p < 10^{-9}$ 、オッズ比 0.2 の強い関連を示した。つまり、PTGER3 遺伝子多型と SJS との関連は、原因薬を感冒薬に絞ることで強くなった。このことは、PTGER3 遺伝子のタンパクである EP3 受容体が PGE₂ の受容体の一つであることから、感冒薬に PGE₂ 抑制作用があることと関係している可能性が強く示唆される。

感冒薬に関連して発症し重篤な眼合併症を伴う日本人 SJS 患者 132 人、日本人健常コントロール 221 人を対象に、感冒薬関連 SJS と有意な関連が認められた EP3 遺伝子 7SNPs と HLA-A*02:06 を組み合わせた場合のオッズ比ならびに p 値を解析した。さらに、韓国人サンプル (case n=30, control n=120) を用いて日本人サンプルで確認された相互作用の検証を行った。その結果、EP3 遺伝子 7SNPs と HLA-A*02:06 の組み合わせのうち、EP3 遺伝子の 1SNP と HLA-A*02:06 の組み合わせが、強い関連を示した (OR = 10.8, $p = 2.56 \times 10^{-7}$)。これは、EP3SNP 単独 (OR=4.5, $p=1.90 \times 10^{-8}$) や HLA-A*02:06 単独 (OR=5.5, $p=1.39 \times 10^{-11}$) よりも大きなオッズ比を示した。また、韓国サンプルを用いた検証においても大きなオッズ比 (OR = 14.2, $p = 5.58 \times 10^{-6}$) を示した。感冒薬関連 SJS 発症には、複数の遺伝子多型が関連し、それらの組み合わせの一部は相互作用を示すことがわかった。また今回見つかった EP3 遺伝子多型と HLA-A*02:06 の組み合わせは、オッズ比が 10 以上と高いことから発症予測に役立つ可能性があると考えられた。

重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連 SJS 患者 133 名と健常コントロール 220 名の HLA-A ならびに眼合併症を伴う SJS 発症と関連を認める TLR3 遺伝子多型 6 種 (rs3775296, rs5743312, rs6822014, rs3775290, rs7668666, rs11732384) を解析し、HLA-A*02:06 と TLR3 遺伝子多型間の相互作用について検討した。その結果、遺伝子間相互作用を解析した TLR3 遺伝子多型 6 種のうち、HLA-A*02:06 と相加効果以上の強い相互作用を示したのは、s3775296, rs5743312, rs3775290 の 3 SNPs であった (s3775296TT+ HLA-A*02:06; $p=3.69 \times 10^{-5}$, オッズ比 37.6, rs5743312TT+ HLA-A*02:06; $p=3.84 \times 10^{-5}$, オッズ比 37.5, s3775290AA+ HLA-A*02:06; $p=1.68 \times 10^{-5}$, オッズ比 9.89)。

rs3775296 と rs5743312 には、連鎖不平衡が認められた。重篤な感冒薬関連 SJS 発症には、複数の遺伝子間相互作用が大きく関与している可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

1. 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. 2016 Feb 12. pii: S1542-0124(16)00011-2. doi: 10.1016/j.jtos.2016.02.001. [Epub ahead of print](査読有)
2. 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. 2016 Feb;35(2):199-204. doi: 10.1097/ICO.0000000000000708. (査読有)
3. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannibiran C, Rathi VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens Johnsons Syndrome: The Role of an Ophthalmologist. Surv Ophthalmol. 2016 Jan 29. pii: S0039-6257(16)00003-5. doi:10.1016/j.survophthal.2016.01.004. (査読有)
4. 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. 2016 Jan;14(1):2-19. doi:10.1016/j.jtos.2015.10.002. Epub 2015 Nov 5. Review. (査読有)
5. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Morita E, Niihara H, Asada H, Kabashima K, Azukizawa H, Hashizume H, Nagao K, Takahashi H, Abe R, Sotozono C, Kurosawa M, Aoyama Y, Chu CY, Chung WH, Shiohara T. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). J Dermatol.42(3) : 276-282, 2015. doi: 10.1111/1346-8138.12770. (査読有)
6. Mayumi Ueta, Katsushi Tokunaga, Chie Sotozono, Hiromi Sawai, Kyung-Chul Yoon, Mee Kum Kim, Kyoung Yul Seo, Choun-Ki Joo, Kei Tashiro & Shigeru Kinoshita.

- HLA-A*02:06 and PTGER3 polymorphism exert additive effects in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Human Genome Variation* 2, 15023. doi: 10.1038/hgv.2015.23. (査読有)
7. Maekawa K, Nakamura R, Kaniwa N, Mizusawa S, Kitamoto A, Kitamoto T, Ukaji M, Matsuzawa Y, Sugiyama E, Uchida Y, Kurose K, Ueta M, Sotozono C, Ikeda H, Yagami A, Matsukura S, Kinoshita S, Muramatsu M, Ikezawa Z, Sekine A, Furuya H, Takahashi Y, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31:01-tagging SNP in Japanese. *Pharmacogenomics*. 2015 Oct;16(15):1689-99. doi: 10.2217/pgs.15.115. (査読有)
 8. Kaniwa N, Ueta M, Nakamura R, Okamoto-Uchida Y, Sugiyama E, Maekawa K, Takahashi Y, Furuya H, Yagami A, Matsukura S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Sotozono C, Aihara M, Kinoshita S, Saito Y. Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2015 Oct;64(4):379-81. doi:10.1016/j.alit.2015.05.002. (査読有)
 9. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K. Predictive Factors associated with Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Aug;160(2):228-237.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.002. (査読有)
 10. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, Seo KY, Yoon KC, Joo CK, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Ozeki T, Mushiroda T, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Aihara M, Matsunaga K, Sekine A, Gomes JAP, Hamuro J, Saito Y, Kubo M, Kinoshita S, Tokunaga K. New Susceptibility Gene, IKZF1, for Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvements. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1538-1545.e17. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1916. (査読有)
 11. 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, 2015. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.003. (査読有)
 12. Kim DH, Yoon KC, Seo KY, Lee HS, Yoon SC, Sotozono C, Ueta M, Kim MK. The Role of Systemic Immunomodulatory Treatment and Prognostic Factors on Chronic Ocular Complications in Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):254-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.013. (査読有)
 13. Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Kim MK, Yoon KC, Seo KY, Joo CK, Sangwan V, Rathi V, Basu S, Shamaila A, Lee HS, Yoon S, Sotozono C, Gomes JAP, Tokunaga K, Kinoshita S. Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep*. 2014 ;4:5981. doi: 10.1038/srep05981. (査読有)
 14. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014 ;92(6):e447-53. doi: 10.1111/aos.12397. (査読有)
 15. Yamada K, Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Upregulation of Toll-like receptor 5 expression in the conjunctival epithelium of various human ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol*. 2014;. 98(8):1116-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304645. (査読有)
 16. Ueta M, Kaniwa N, Sotozono C, Tokunaga K, Saito Y, Sawai H, Miyadera H, Sugiyama E, Maekawa K, Nakamura R, Nagato M, Aihara M, Matsunaga K, Takahashi Y, Furuya H, Muramatsu M, Ikezawa Z, Kinoshita S. Independent strong association of HLA-A*02:06 and HLA-B*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. *Sci Rep*. 2014;4:4862. doi: 10.1038/srep04862. (査読有)
 17. Ueta M, Sotozono C, Koga A, Yokoi N, Kinoshita S. Usefulness of a New Therapy Using Rebamipide Eyedrops in Patients with VKC/AKC Refractory to Conventional Anti-Allergic Treatments. *Allergol Int*. 2014 63:75-81doi:10.2332/allergolint.13-OA-0605. (査読有)
 18. Watanabe A, Sotozono C, Ueta M, Katsuhiko Shinomiya, Kinoshita S, Kakizaki H, Selva D, FRANZCO F. Folliculitis in Clinically "Quiet" Chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014;30:80-2. doi:10.1097/01.iop.0000440709.90516.87(査読有)
 19. Isogai H, Miyadera H, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Tokunaga K, Hirayama N. In Silico Risk Assessment of HLA-A*02:06-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Cold Medicine Ingredients. *J Toxicol*.2013;2013:514068. doi:10.1155/2013/514068. (査読有)
 20. Kaniwa N, Sugiyama E, Saito Y, Kurose K, Maekawa K, Hasegawa R, Furuya H, Ikeda H, Takahashi Y, Muramatsu M, Tohkin M, Ozeki T, Mushiroda T, Kubo M, Kamatani N, Abe M, Yagami A, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Matsunaga K, Aihara M. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. *Pharmacogenomics*. 2013. 14:1821-31 doi: 10.2217/pgs.13.180. (査読有)
 21. 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. *Ophthalmology*. 2013; 120(1):193-200. doi:10.1016/j.ophtha.2012.07.053. (査読有)

[学会発表](計59件)

1. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. 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. April 30. 2016.
2. Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. Genetic Predisposition of Cold medicine related SJS/TEN with severe ocular complications. The 7th International Drug Hypersensitivity Meeting, Malaga, Spain 22 April 2016.
3. Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Junji Hamuro, Yuki Hitomi, Chie Sotozono, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. Regulation of Mucocutaneous Inflammation by Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome susceptibility gene, IKZF1. The 13th International Congress of Human Genetics. 京都府、京都市、京都国際会館、5 April 2016.
4. Mayumi Ueta, Hiromi Nishigaki, Shigeru Kinoshita. IKZF1 Expression and Upregulation by polyI:C in Human Epidermal Keratinocytes. Keystone Symposium Immunity in Skin Development, Homeostasis and Disease. Tahoe City, California, USA. 1 March 2016
5. Sotozono C. The Role of Ophthalmologist in the Management of Acute SJS/TEN. The 56th annual meeting of the Ophthalmological Society, Taipei, Taiwan, 2015.11.29.
6. Sotozono C. Strategies for Visual Improvement in Chronic SJS/TEN. The 56th annual meeting of the Ophthalmological Society, Taipei, Taiwan, 2015.11.29.
7. Mayumi Ueta. Genetic predisposition of Cold medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome with Ocular Surface Complications. the 56th Annual meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan. Taipei, Taiwan, 2015.11.29. Symposium.
8. Mayumi Ueta, Katsushi Tokunaga, Chie Sotozono, Hiromi Sawai, Shigeru Kinoshita. Contribution of combination of multiple gene polymorphisms to the onset of cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. 2015 American Academy of Ophthalmology, Las Vegas, USA. 2015. 11. 15.
9. Chie Sotozono, Mayumi Ueta, Eiji Nakatani, Hideaki Kaneda, Masanori Fukushima, Yoko Kano, Tetsuo Shiohara, and Shigeru Kinoshita. Predictive Factors Associated with Long-Term Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. 2015 American Academy of Ophthalmology, Las Vegas, USA. 2015. 11. 14.
10. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Yoon KC, Kim MK, Seo KY, Joo CK, Kinoshita S HLA-A*02:06 and PTGER3 polymorphism exerts additive effects in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications in Japanese and Korean populations. European Association for Vision and Eye Research (EVER) 2015, Nice, France, 2015. 10. 7.
11. Ueta M. Genetic predisposition of Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Complications. Chulalongkorn Eye Center-Kyoto Prefectural University of Medicine Joint meeting. Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 2015. 8. 18.
12. Ueta M. Genetic predisposition and Immunopathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) with severe ocular complications - How much do we understand the disease? OSKON2015, Chennai, India, 2015. 7. 10.
13. Ueta M, Tokunaga T, Sotozono C, Sawai H, Kinoshita S HLA-A*02:06 and PTGER3 polymorphism exerts additive effects in cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Barcelona, Spain, 2015.6.9.
14. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Hiromi Sawai, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. PTGER3 SNPs associated with Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Ocular complications. 2015 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Denver, CO, USA. May 5. 2015.
15. Ueta M. Clinical finding of Stevens-Johnson Syndrome with severe ocular complications. 38 SIMASP, Sao Paulo, Brazil, 2015.3.5
16. Mayumi Ueta, Hiromi Sawai, Chie Sotozono, Yuki Hitomi, Nahoko Kaniwa, Mee Kum Kim, Kyoung Yul Seo, Kyung-Chul Yoon, Choun-Ki Joo, Chitra Kannabiran, Tais Hitomi Wakamatsu, Virender Sangwan, Varsha Rathi, Sayan Basu, Takeshi Ozeki, Taisei Mushiroda, Emiko Sugiyama, Keiko Maekawa, Ryosuke Nakamura, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Akihiro Sekine, José Álvaro Pereira Gomes, Junji Hamuro, Yoshiro Saito, Michiaki Kubo, Shigeru Kinoshita, Katsushi Tokunaga. New Susceptibility Gene IKZF1 for Cold Medicine-Related Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with Severe Mucosal Involvement. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2014, San Diego, CA, USA. Oct 21, 2014.
17. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Kinoshita S. HLA-A*0206 with TLR3 Polymorphism Exerts more than Additive Effects in Cold medicine related Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Complications. 2014 ISER (The International Society for Eye Research) XXI Biennial Meeting, San Francisco, CA, USA, July 21, 2014
18. Mayumi Ueta, Jun Shoji, Chie Sotozono, Norihiko Yokoi, Shigeru Kinoshita. Suppressive effects of IL-8, ECP and total IgE in the tear of atopic keratoconjunctivitis by rebamipide eye drops. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014(EAACI 2014), Copenhagen, Denmark, June 10, 2014.
19. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Shigeru Kinoshita. HLA markers of cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvements in the Japanese. 2014 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Orlando, FL, USA, 2014.5.7.
20. Mayumi Ueta, Ayaka Koga, Masaru Ishii,

- Shigeru Kinoshita. Analysis of the Cellular Dynamics of LysM-Positive Cells in a Corneal Suture Mouse Model using Intravital Imaging. Imaging Conference 2014 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Orland, FL, USA, 2014.5.3.
21. Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Hiromi Sawai, Katsushi Tokunaga, Shigeru Kinoshita. Strong association between HLA-A*02:06 and Acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvements in the Japanese. The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting, Bern, Switzerland 10 April 2014.
 22. Ueta M: Ocular Surface Inflammation and Ocular Surface Epithelial Cells. Biology & Pathobiology of the Cornea, Gordon Conference, Ventura, CA, USA, February 19, 2014
 23. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Kinoshita S: HLA MARKERS OF COLD MEDICINE RELATED STEVENS-JOHNSON SYNDROME. 8th International Cutaneous ADR Congress (ISCAR 2013), 桃園、台湾、2013. 11.17.
 24. Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S: HLA analysis of cold medicine related Stevens-Johnson syndrome with ocular complication in Japan. 2013 Annual Meeting of the Asian Association for Research in Vision and Ophthalmology (Asian ARVO), New Delhi, India, 2013.10.29.
 25. Ueta M, Sotozono C, Koga A, Yokoi N, Kinoshita S: Anti-inflammatory effects of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis. 2013 TFOS (7th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface) Taormina, Sicily, Italy 2013.9.20
 26. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S. The effect of rebamipide eye drops on allergic conjunctivitis with giant papilla. The EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)-WAO (World Allergy Organization) Congress 2013, Milano, Italy 2013.6.25
- [図書] (計16件)
1. 上田真由美. 重篤な眼合併症と伴う Stevens-Johnson 症候群の発症予測. 特集・眼の先制医療. 2016 あたらしい眼科. 2016.4.30, Vol.33:No.4, p501-510, メディカル葵出版社
 2. 上田真由美. ドライアイリサーチアワード、ドライアイベストリサーチアワード受賞論文、感冒薬に関連した発症した眼合併型 Stevens-Johnson 症候群の発症関連遺伝子 IKZF1. Frontiers in Dry Eye, 2016, Vol.11 No.1: p32-35, メディカルレビュー社
 3. 上田真由美. Stevens-Johnson 症候群. 眼科疾患 最新の治療 2016-2018 第1版、2016. P111. 南江堂
 4. 上田真由美. Stevens-Johnson 症候群. 一目でわかる眼疾患の見分け方. 角結膜疾患、緑内障. 第1版、2016. P98-99. メジカルビュー社
 5. 外園千恵, 稲富勉, 中村隆宏, 小泉範子, 羽室淳爾, 木下茂. 難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験. 日本臨床: 73(5) 447-451, 2015.
 6. 外園千恵. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する新医療機器の臨床試験. Biophilia: 4(2) 62-69, 2015.
 7. 外園千恵. 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100 の臨床試験. 日本評価 43(別冊): 203-205, 2015.
 8. 上田真由美, 外園千恵. Stevens-Johnson 症候群の眼障害、皮膚科・眼科連携マニュアル、目のまわりの病気とその治療、第1版、2015. P182-186. 秀潤社
 9. 上田真由美, 外園千恵. 全身疾患と関連する角膜異常. 第10章前眼部疾患, 小児眼科学 第1版、2015. P211-213. 三輪書店
 10. 上田真由美, 外園千恵. Stevens-Johnson 症候群の眼症状には点眼液? 眼軟膏?、ヴィジュアルでみるステロイド外用薬の使い方ガイド、第1版、2015. P153-155. 学研メディカル秀潤社
 11. 上田真由美. 眼科における Stevens-Johnson 症候群の病型ならびに遺伝素因. あたらしい眼科. 2015.1.30, Vol.32: No.1, p59-67, メディカル葵出版社
 12. 上田真由美. 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群と関連のある遺伝子について教えてください. 専門医のための眼科診療クオリファイ. 25 角膜混濁のすべて. 2014. p45-52. 中山書店
 13. 上田真由美, 外園千恵. 眼表面の MRSA 感染症について教えてください. 眼科診療のエッセンス Q&A. あたらしい眼科臨時増刊号. 2014, Vol.31: p28-29, メディカル葵出版社
 14. 上田真由美, 外園千恵. 重症薬疹と眼障害. アレルギー・免疫 2014, Vol.21, No.8: p88-96. 医薬ジャーナル社
 15. 上田真由美, 外園千恵. 重篤な眼合併症を伴う Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症. 図で早わかり実戦! 眼科薬理、臨床眼科 2013 年増刊号 Vol.67, No.11: p132-139. 医学書院
 16. 上田真由美, 外園千恵. Stevens-Johnson 症候群の眼障害. 目でみる皮膚科学 Visual Dermatology. 2013, Vol.12 No.2: p172-174, 秀潤社.
- [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://eye.sjs-ten.jp/doctor>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 外園 千恵 (SOTOZONO Chie)
 京都府立医科大学・医学研究科・教授
 研究者番号: 3 0 2 1 6 5 8 5
 - (2) 研究分担者
 木下 茂 (KINOSHITA Shigeru)
 京都府立医科大学・医学研究科・教授
 研究者番号: 3 0 1 1 6 0 2 4
 上田 真由美 (UETA Mayumi)
 京都府立医科大学・医学研究科・准教授
 研究者番号: 6 0 3 9 8 3 8 6