

ベーチェット病の重症度基準

| Stage | 内容 |
|-------|---|
| I | 眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの |
| II | Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの |
| III | 網脈絡膜炎がみられるもの |
| IV | 失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を有す特殊病型(腸管ベーチェット病, 血管ベーチェット病, 神経ベーチェット病)である |
| V | 生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病である |
| VI | 死亡(a.ベーチェット病の症状に基づく原因 b.合併症によるものなど、原因を記載すること) |

- 註：・Stage I・IIについては活動期(下記参照)病変が1年間みられなければ、固定期と判定するが、判定基準に合わなくなった場合には固定期からはずす。
- ・失明とは、両眼の視力の和が 0.12 以下もしくは両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう。
 - ・活動期：ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑、外陰部潰瘍(女性の性周期に連動したものは除く)、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中樞神経病変、進行性の血管障害、副睾丸炎のいずれかがみられ、理学所見(眼科的診察所見を含む)あるいは検査所見(血清 CRP、血清フィブリノーゲン、血清補体価、髄液所見、腸管内視鏡所見など)から炎症徴候が明らかなもの。

ベーチェット病臨床調査個人票 (新規)

| | | | | | | | | |
|------------|---|-----------------|-------|-------------------|-------------------|-----------|-----|-------|
| ふりがな 氏名 | | | 性別 | 1 男 | 生 年 月 日 | | | |
| | | | | 2 女 | | | | |
| 住所 | 〒 | | | 出 生 都 道 府 県 | 発 病 時 の 職 業 | | | |
| | TEL () | | | | | | | |
| 発病年月 | 1.昭和 | 初 診 年 月 日 | 年 月 日 | | 保 險 種 別 | 1.政 | 2.組 | 3.共 |
| | 2.平成 | | | | | 4.国 | 5.介 | 6.その他 |
| 家族歴 | 1.あり 2.なし 3.不明 | | 受診状況 | 通院(年 月間) | | 入院(年 月間) | | |
| 疾患の分類 | 1.完全型 2.不全型 3.特殊型 | | | | | | | |
| 症状および所見 | <p>1 臨床症状</p> <p>(1) 主症状</p> <p>①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>②皮膚症状</p> <p>(a) 結節性紅斑様皮疹 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(b) 皮下の血栓性静脈炎 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(c) 毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>参考所見：皮膚の被刺激性亢進</p> <p>③眼症状</p> <p>(a) 虹彩毛様体炎 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎） 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(c) 以下の所見があれば(a)(b)に準じる 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(a) (b) を経過したと思われる 虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、 視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆</p> <p>④外陰部潰瘍 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(2) 副症状</p> <p>① 変形や硬直を伴わない関節炎 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>②副睾丸炎 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>③消化器病変 腹痛 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>潜血または下血 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>④血管病変 大血管 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>中血管 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>小血管 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>⑤中枢神経病変 頭痛 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>麻痺 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>精神症状 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>2 臨床検査所見</p> <p>(1) HLA-B51 (B5)の陽性 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>(2) その他の HLA タイプ ()</p> <p>参考となる検査所見</p> <p>① 皮膚の針反応 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>② レンサ球菌ワクチン-ブリックテストの陽性・陰性 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>③ 炎症反応 1. あり 2. なし 3. 不明</p> <p>赤沈値の亢進、血清 CRP の陽性化、 末梢血白血球数の増加、補体価の上昇</p> <p>④ 結節性紅斑の生検組織像 リンパ球性 血管炎と脂肪織炎 壊死性血管炎の有無</p> <p>3 視力(矯正) 右 () 左 ()</p> | | | | | | | |
| 重症度分類 | <p>活動期(score 平均 2 以上)、非活動期(score 平均 1 以下)</p> <p>特殊型 1.腸管型 2.血管型 3.神経型</p> <p>重症度 1.症状なし 2.軽症 (Ⅰ、Ⅱ) 3.中等度 (Ⅲ、Ⅳ) 4.重症 (Ⅴ)</p> | | | | | | | |

ベーチェット病臨床調査個人票 (更新)

| | | | | | | | |
|----------------|--|-----------------|-------|---------------------|------------|-------------------|------------------|
| ふりがな 氏名 | | | 性別 | 1 男 | 生 年 | | |
| | | | | 2 女 | 月 日 | | |
| 住所 | 〒 | | | 出生 都道 府県 | | | 発 病 時 の 職業 |
| | TEL () | | | | | | |
| 発病年月 | 1.昭和 | 初 診 年 月 日 | | | 保 險 種 別 | 1.政 2.組 3.共 | |
| | 2.平成 | | 年 月 日 | | | 4.国 5.介 6.その他 | |
| 家族歴 | 1.あり 2.なし 3.不明 | | 受診状況 | 通院(年 月間) 入院(年 月間) | | 新規個人票提出日 平成 年 月 日 | |
| 疾患の分類 | 1.完全型 2.不全型 3.特殊型 | | | | | | |
| 症状および所見 | <p>1 経過</p> <p>活動期 1. ある 2.ない 3.不明</p> <p>非活動期 1. ある 2.ない 3.不明</p> <p>2 重症度</p> <p>I 眼症状以外の主症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)のみられるもの</p> <p>II Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの</p> <p>Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの</p> <p>III 網脈絡膜炎がみられるもの</p> <p>IV 失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症がある</p> <p>活動性、ないし重度の後遺症を有す特殊病型(腸管ベーチェット病, 血管ベーチェット病, 神経ベーチェット病)</p> <p>V 生命予後に危険のある特殊病型</p> <p>中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病</p> <p>VI 死亡(直接の死亡原因記載)</p> <p>3 これまでの治療と経過</p> <p>1) 主な治療法</p> <p>2) 薬剤投与による臨床症状</p> <p>1.治癒</p> <p>2.軽快</p> <p>3.進行</p> <p>4.無反応</p> <p>5.副作用出現</p> <p>3) その他(特徴的なことがあれば記載すること)</p> <p>1.本症例の特徴</p> <p>2.合併症</p> <p>4 その他</p> | | | | | | |
| 所属施設名 _____ | | | | TEL () _____ | | | |
| 所在地 _____ | | | | | | | |
| 主治医氏名 _____ | | | | 印 | | | |
| 記載年月日:平成 年 月 日 | | | | | | | |

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病のゲノムワイドなマッピングに関する研究
分担研究者 猪子 英俊¹⁾、竹本裕子²⁾、大野重昭²⁾

1) 東海大学分子生命科学 2

2) 北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野

研究要旨

マイクロサテライトは繰り返し数の違い、すなわち鎖長の違いで多型性が検出できるため、タイピングしやすいほか、多型数が SNP について多く、高いヘテロ接合率を示す。また、SNP マーカーは 5～10kb 程度の連鎖不平衡を示すのみであるのに対し、マイクロサテライトマーカーは 100～200kb の連鎖不平衡を示す。このため、ヒトゲノムの全染色体 30 億塩基対に対し 100kb に 1 個、計 3 万個のマイクロサテライトマーカーを設定することでゲノムワイドに連鎖不平衡マッピングを行うことが可能となると考えられる。そこで、今回われわれはトルコ人のベーチェット病患者及び健常人試料を用いてマイクロサテライトを行い、相関解析法にてベーチェット病の遺伝的要因を見い出すことを目的とした。また、ベーチェット病はシルクロード周辺国に多く見られることが知られているため、シルクロード周辺国におけるベーチェット病患者と日本人ベーチェット病患者の HLA class I 遺伝子の塩基配列を direct sequence 法を用いてイントロン部分も含めて解析する。その結果得られた多型をもとに系統樹を作成し、ベーチェット病が日本にどのようなルートでもたらされたのかを明らかにする。

A. 研究目的

トルコ人のベーチェット病患者についてゲノムワイドなマイクロサテライトによる相関解析法にてその遺伝的要因を見い出すことを目的とする。また、ベーチェット病の原因遺伝子が HLA-B51 自身であることは、こ

れまでの我々の研究で強く示唆されているため、日本人ベーチェット病患者と外国人ベーチェット病患者の遺伝的背景を HLA 領域で比較検討し、ベーチェット病がどのようなルートで日本にもたらされたかを明らかにする。

B. 研究方法

トルコ人ベーチェット病患者約 300 例とトルコ人健常人約 300 例の血液から DNA を抽出し、30,000 個のマイクロサテライトを用いて pooled DNA 法による多型解析を行う。その結果を相関解析し、相関を示した多型マーカー周辺に位置する遺伝子の SNP (一塩基多型) を検索し、相関の高い SNP を確定することにより、感受性遺伝子の同定を試みる。

また、日本、ギリシャ、イラン、トルコ、中国、ヨルダンのベーチェット病患者から採取した血液から DNA を抽出し、HLA 遺伝子及び HLA 領域に存在する種々の機能遺伝子および非機能遺伝子、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNPs)、マイクロサテライトの多型解析を行い、遺伝子型の違いや、ハプロタイプの分布を比較検討する。また、HLA 遺伝子をエクソンのみならず、イントロンも含めて direct sequence 法を用いて解析する。

(倫理面への配慮)

試料提供者には全て遺伝子研究に対する同意を得た上で、採血を行った。

C. 研究結果

現在、トルコイスタンブール大学及

び東海大学にて倫理委員会の審査中である。倫理委員会の承認が得られ次第、研究をすすめる予定である。

D. 研究発表

1 著書

国外欧文

Kulski JK, Inoko H: MHC Genes. In the Encyclopedia of the Human Genome. Nature Publishing Group. Macmillan Publishers Ltd. Brunel Rd., Houndmills, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XS, England.

Kulski JK, Shiina T, Anzai T, Kohara S, H. Inoko: Comparative genomic analysis of the MHC: the evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity. Immunology Reviews

Ikewaki N, Inoko H : International Human Leukocyte differentiation Workshop Report (CAM-section),

Mizuki N, Inoko H, Ohno S : Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease.

Mizuki N, Inoko H : Behcet's disease: Immunogenetics. Vasculitis"

Diagnosis, Course and Treatment of Vasculitis Syndromes

邦文.

松坂恭成、猪子英俊：DNA 解析と機能的ゲノム学が生む技術、医療機器センター15周年記念誌、財団法人医療機器センター、東京、2001；p32-35.

岡本浩一、田宮本元、猪子英俊：ポストゲノム時代の遺伝統計学（鎌谷直之編、ゲノムワイド相関解析による乾癬感受性遺伝子の検索、羊土社、東京、2001；p47-68.

猪子英俊、高田肇：HLAの多型性と免疫応答、高畑班、

2.原著

国外欧文

Ikewaki I, Tamauti H, Yamada A, Aoki M, Yamamoto R, Sawada A, Inoko H : A microfilament formation inhibitor, cytochalasin strongly enhances the low-affinity Fc receptor II (CD23) expression on the human monocyte-like cell line, U937. *J Clinical Immunology* 20 : 424-433, 2001.

Deguchi R, Takagi A, Kawata H, Inoko H, Miwa T: Association between CabA+ Helicobacter pylori infection and p53, BAX and TGFb-RII gene mutations in gastric cancer patients. *International J Cancer* 91 : 481-485,

2001.

Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Mizuki N, Seki S, Honma T, Inoko H, Asakura H: A close relationship of triplet polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 57 : 9-14, 2001.

Ota M, Katsuyama Y, Kimura A, Tsuchiya K, Kondo M, Naruse T, Mizuki N, Sasazuki T, Inoko H : A second susceptibility gene for developing rheumatoid arthritis in the human MHC is localized within a 70 kb interval telomeric of the TNF genes in the HLA class III region. *Genomics* 71 : 263-270, 2001.

Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Verity D, Katsuyama Y, Ando H, Onari K, Goto K, Imagawa Y, Mandnat W, Fayyad F, Stanford M, Ohno S, Inoko H : Microsatellite mapping of a susceptible locus within the HLA region for Behcet's disease using Jordanian patients. *Hum Immunol* 62 : 186-190, 2001.

- Shiina T, Ando A, Suto Y, Kasai , Shigenari A, Takishima N, Kikkawa E, Iwata K, Kuwano Y, Kitamura Y, Matsuzawa Y, Sano K, Nogami M, Kawata H , Li S, Fukuzumi Y, Yamazaki M, Tashiro H, Tamiya G , Kohda A, Okumura K, Ikemura T, Soeda E, Mizuki N, Kimura M, Bahram S, Inoko H : Genomic anatomy of a premier Major Histocompatibility Complex paralogous region on chromosome 1q21-22. *Genome Research* 11 : 789-802, 2001.
- Matsuzaka K, Makino S, Nakajima K, Tomizawa M, Oka A, Bahram S, Kulski JK, Tamiya G, Inoko H : New microsatellite markers in the human MHC class III region. *Tissue Antigens* 57 : 397-404, 2001.
- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Yoshida M, Katsuhiko O, Nikbin B, Davatchi F, Chams H, Ghaderi AA, Ohno S, Inoko H : HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 57 : 457-462, 2001.
- Gasper JA, Shiina T, Inoko H, Edwards SV : Songbirds genomics: Analysis of 45 kb upstream of a polymorphic Mhc class II gene in red-winged blackbirds (*Agelaius phoeniceus*). *Genomics* 75: 26-34, 2001.
- Ando A, Kawata H, Murakami T, Shigenari A, Shiina T, Sada M, Tsuji T, Toriu A, Nakanishi Y, Mitsunashi T, Sekikawa K, Inoko H : cDNA cloning and genetic polymorphism of the swine major histocompatibility complex (SLA) class II DMA gene. *Anim Genet.* 32 :73-77, 2001.
- Holland LZ, Rached LA, Tamme R, Holland ND, Inoko H, Shiina T, Burgtorf C, Lardelli M : Characterization and developmental expression of the amphioxus homolog of Notch (AmphiNotch): evolutionary conservation of multiple expression domains in amphioxus and vertebrates. *Dev Biol.* 232 :493-507, 2001.
- Obuchi N, Takahashi M, Nouchi T, Satoh M, Arimura T, Ueda K, Akai J, Ota M, Naruse T, Inoko H, Numano F, Kimura A : Identification of MICA alleles with a long Leu-repeat in the transmembrane region and no cytoplasmic tail due to a frameshift-

deletion in exon 4. *Tissue Antigens* 57 : 520-535, 2001.

Arai T, Yoshida K, Kaburaki J, Inoko H, Ikeda Y, Kawakami Y, Kuwana M : Autoreactive CD4(+) T-cell clones to beta(2)-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood*. 98 :1889-1896., 2001.

Kulski JK, Martinez P, Longman-Jacobsen N, Wang W, Williamson J, Dawkins RL, Shiina T, Naruse T, Inoko H : The association between HLA-A alleles and an Alu dimorphism near HLA-G. *J Mol Evol.* 53 :114-123, 2001.

Tsuda TT, Tsuda M, Naruse T, kaata H, Ando A, Shiina T, Fukuda M, Kurita M, KeMaho I, Kuliski JK, Inoko H: Phylogenetic analysis of penguin (*Spheniscidae*) species based on seence variation in MHC class II gene. *Immunogenetics* 53 : 712-716, 2001.

Taniguchi Y, Sato M, Tanaka O, Sekiguchi M, InokoH, Kimura M : HOXD3 regulates expression of JAGGED1, a ligand for Notch

receptors. *Nuclei Acds Reserach Supplement No.1* : 43-44, 2001.

Taniuchi Y, Suzuki H, Ohtsuka M, Kikuchi N, Kimura M, Inoko H : Isolation and characteriation of three gemnes paralogus to mouse Ring3. *Nuclei Acds Reserach Supplement No.1* : 247-248, 2001.

Seki SS, Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Suzuki K, Yomeyama Y, Mizuki N, Honma T, Inoko H, Asakura H: A stratification analysis of MICA triplet repeat polymorphisms and HLA-antigens associated with ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 58 : 71-76, 2001.

Sano K, Yabuki Y, Imagawa Y, Shiina T, Mizuku N, Ohno S, KulskinJK, Inoko H : The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behcet's disease. *Tissue Antigens* 58 : 77-82, 2001.

Romphruk, AV, Naruse TK, Romphruk A, Kawata T, Pauapairoj, Kulski JK, Leelayuwat, Inoko H : Diversity of MICA (PERB11.1) and HLA haplotypes in Northeastern Thais.

Tissue Antigens 58 : 83-89.

Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, Onari K, Ohno S, Inoko H. HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behcet's disease. Tissue Antigens 58 :181-184, 2001.

Kulski JK, Dunn DS, Gaudieri S, Shiina T, Inoko H : Genomic and phylogenetic analysis of the human CD1 and HLA class I multicopy genes. J Mol Evol. 53 :642-650, 2001.

Ishikawa Y, Kashiwase K, Okai M, Ogawa A, Akaza T, Morishima Y, Inoko H, Sasazuki T, Kodera Y, Juji T. Polymorphisms in the coding region of mtDNA and effects on clinical outcome of unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 28 :603-607, 2001.

Niizeki H, Naruse T, Hecker KH, Taylor JR, Kurimoto I, Shimizu T, Yamasaki Y, Inoko H, Streilein JW : Polymorphisms in the tumor necrosis factor (TNF) genes are associated with susceptibility to effects of ultraviolet-B radiation on induction of

contact hypersensitivity. Tissue Antigens 58 : 369-378, 2001.

Suemizi H, Radosavljevic M, Kimura M, Sadahiro S, Yoshimura S, Bahrama S, Inoko H : A basolateral sorting motif in the MICA cytoplasmic tail. Proc Natl Acad Sci USA 99 : 2971-2976, 2002.

Kulski JK, Dunn DS, Hui J, Martinez P, Romphruk AV, Leelayuwat C, Tay GK, Oka A, Inoko H. Alu polymorphism within the MICB gene and association with HLA-B alleles. Immunogenetics 53 :975-979, 2002.

Horiki T, Ichikawa Y, Moriuchi J, Hoshina Y, Yamada C, Wakabayashi T, Jackson K, Inoko H : HLA class II haplotypes associated with pulmonary interstitial lesions of polymyositis/dermatomyositis in Japanese patients. Tissue Antigens 59 : 25-30, 2002.

Abi-Rached L, Gilles A, Shiina T, Pontarotti P, Inoko H: Evidence of en bloc duplication in vertebrate genomes. Nature Genetics 31 : 100-105, 2002.

Ishikawa Y, Kashiwase K, Akaza T, Morishima Y, Inoko H, Sasazuki T,

Kodera Y, Juji T : Polymorphisms in TNFA and TNFR2 affect outcome of unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 29 : 569-557, 2002.

Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Palimeris GD, Kaklamani E, Ito D, Ohno S, Inoko H : Sequencing-based typing of HLA-B*51 alleles and the significant association of HLA-B*5101 and -B*5108 with Behcet's disease in Greek patients. Tissue Antigens 59 : 118-121, 2002.

Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Odawara M, Murase T, Hashimoto M, Watanabe G, Matsushita H, Inoko H, Takeuchi K : Corticosteroid-Responsive Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Pancreatitis: Pathological Examinations of the Endocrine and Exocrine Pancreas. Ann N Y Acad Sci. 958 : 152-159, 2002.

Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, Ishikawa Y, Kato S, Sao H, Sakamaki H, Kawa K, Hamajima N, Asano S, Kodera Y : The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele

compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. Blood. 11 : 4200-4206, 2002.

Moribe T, Hirai H, Kimura M, Inagawa A, Nakatani S, Kaneshige T, Inoko H : Rapid and simultaneous HLA class I (-A, -B and -C loci) DNA typing using the microtitre plate-reverse hybridization assay (MRHA). European Journal of Immunogenetics 29: 191-204, 2002.

Dunn S, Naruse T, Inoko H, Kulski JK: The association between HLA-A alleles and young Alu dimorphisms near HLA-J, -H and -F genes in Workshop cell lines and Japanese and Australian populations. J Mol Evol 5: 1-9, 2002.

Jaini R, Naruse T, Kanga U, Kaur G, Inoko H, Mehar NK: Molecular diversity of the HLA-A*19 group of alleles in North Indians: Possible oriental influence. Tissue Antigens 49: 487-491, 2002.

Matsuzaka Y, Tounai K, Denda A, Tomizawa M, Makino S, Okamoto K, Keicho N, Oka A, Kulski JK, Tamiya G,

- Inoko H: Identification of novel candidate genes in the diffuse panbronchiolitis critical region of the class I human MHC. *Immunogenetics* 54: 301-309, 2002.
- Jaini R, Naruse T, Kanga U, Kikkawa E, Kaur G, Inoko H, Mehra NK: Molecular diversity of the HLA-A*19 group of alleles in North Indians: Possible oriental influence. *Tissue Antigens* 59: 487-491, 2002.
- Naruse TK, Kawata H, Inoko H, Isshiki K, Yamano K, Hino M, Tatsumi N: The HLA-DOB gene displays limited polymorphism with only one amino acid substitution. *Tissue Antigens* 59: 512-519, 2002.
- Matsuzaka Y, Okamoto K, Tsuji H, Mabuchi T, Ozawa A, Tamiya G, Inoko H: Identification of the hRDH-E2 gene, a novel member of the SDR family, and its increased expression in psoriatic lesion. *Biochem Biophys Res Commun* 297:1171-1174, 2002.
- Matsuzaka Y, Makino S, Okamoto K, Oka A, Tsujimura A, Matsumiya K, Takahara S, Okuyama A, Sada M, Gotoh R, Nakatani T, Ota M, Katsuyama Y, Tamiya G, Inoko H: Susceptibility locus for non-obstructive azoospermia is localized within the HLA-DR/DQ subregion: Primary role of DQB1*0604. *Tissue Antigens* 60: 53-63, 2002.
- Hui J, Oka A, Tamiya G, Tomizawa M, Kulski JK, Penhale WJ, Tay GK, Iizuka M, Ozawa A, Inoko H: Corneodesmosin DNA polymorphisms in MHC haplotypes and Japanese patients with psoriasis. *Tissue Antigens* 60:77-83, 2002.
- Niizeki H, Inoko H, Wayne Streilein J: Polymorphisms in the TNF region confer susceptibility to UVB-induced impairment of contact hypersensitivity induction in mice and humans. *Methods* 28: 4-50, 2002.
- Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Koyama R, Okubo M, Odawara M, Murase T, Hashimoto M, Watanabe G, Matsushita H, Inoko H, Takeuchi K: Corticosteroid-responsive Diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis: Pathological examination of the endocrine and exocrine pancreas. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 958: 152-159, 2002.

Ikegaki N, Inoko H: A very late activating antigen- α 4 (CD49d) monoclonal antibody, BU49 induces phosphorylation of a cAMP response element-binding protein (CREB), resulting in induction of homotypic cell aggregation and enhancement of interleukin-8 (IL-8) production. *Micorbiol. Immunol.* 46: 685-695, 2002.

Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Koyama R, Okubo M, Murase T, Odawara M, Inoko H: Association of HLA-DQ genotype in autoantibody-negative and rapid-onset type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 25: 2302-2307, 2002.

Kulski JK, Shiina T, Anzai T, Kohara S, Inoko H: Comparative genomic analysis of the MHC: The evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity from shark to man. *Immunology Reviews* 190: 95-122, 2002.

Mizuki N, Yabuki K, Ota M, Katsuyama Y, Ando H, Nomura E, Funakoshi K, Davatchi F, Chams H, Nikbin B, Chaerri AA, Ohno S, Inoko H: Anaysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus

in Iranian patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 60 : 396-399, 2002.

国内欧文

Matsuzaka Y, Kagotani K, Okumura K, Kimura M, Inoko H, Taniguchi Y : Isolation and structural analysis of the mouse NAT (RING3) gene in the MHC class II region. *Kakusan Kagaku*

Akisaka M, Suzuki M, Inoko H : Genetic Influence of HLA-DR on longevity in Okinawan people. *Ryukyu Igaku Zasshi* in press

3.総説

国外欧文

Mizuki N, Inoko H, Ohno S : Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. Yabuki K, Inoko H, Ohno S : Immunogenetics and uveitis, *Ophthalmology*. in press.

邦文

田宮元、猪子英俊：ゲノム医学の新展開 遺伝的相関解析を中心として、*細胞工学*、20 : 61-64, 2001.

田宮元、猪子英俊：HLA 領域のゲノム配列とその意義、*最新医学*、56 :

26-32、2001.

岡本浩一、田宮元、猪子英俊：慢性関節リウマチ感受性遺伝子、リウマチ、40：917-926、2001.

堀木照美、猪子英俊：膠原病とHLA、血液フロンティア、11：67-76、2001.

中島舞子、成瀬妙子、猪子英俊：HLAクラス II 抗原提示における HLA-DO の役割、臨床免疫、35：661-666、2001.

田宮元、藤本慶、猪子英俊：ゲノムワイドなヒト疾患解析とバイオインフォマティクス、実験医学、19：147-152、2001.

津田とみ、猪子英俊：異種のMHCペングイン、MHC、8：56-81、2001.

猪子英俊、松坂恭成：ポストゲノム時代の疾患関連遺伝子解析、KAST Report, 13：1-7、2001.

椎名隆、猪子英俊：シーケンシングによるMHC領域の比較ゲノム解析、蛋白質 核酸 酵素、46：2246-2253、2001.

藤本慶、田宮元、猪子英俊：並列処

理コンピューターシステムによるゲノム解析研究、細胞工学、20：1653-1659、2001.

猪子英俊：HLAは何故多くの疾患発症に関わるのか？日本皮膚科学会雑誌、111：1704-1707、2001.

岡本浩一、猪子英俊：マイクロサテライトマーカー、医学のあゆみ、200：1254-1255、2002.

岡本浩一、田宮元、猪子英俊：マイクロサテライトの性質と遺伝的マーカーとしての有用性 -ゲノムワイド相関解析による疾患感受性遺伝子の同定を目指して-、ゲノム医学、2：1254-1255、2002.

杉田法久、猪子英俊：膠原病の遺伝的素因究明は進んだか、総合臨床、51：2112-2115、2002.

岡本浩一、猪子英俊：マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドな遺伝的相関解析、医学のあゆみ、202：769-773、2002.

岡本浩一、岡晃、猪子英俊：マイクロサテライト関節マーカーを用いた疾患解析の現状と展望 -モデル領域としてのHLAからゲノムワイドなレ

ベルへ、Molecular Medicine (臨時増刊号 癌ゲノム学) 39: 34-41, 2002.

池脇信直、猪子英俊 : Aureobasidium pullulans FERM-P4257 由来する新規微生物多糖の生体免疫反応に与える影響、臨床免疫 38: 313-319, 2002.

安西達也、椎名隆、猪子英俊 : チンパンジのゲノム・ヒトゲノム、生物の科学 遺伝 15: 137-146, 2002.

岡本浩一、猪子英俊 : マイクロサテライトを用いた関節リウマチ感受性遺伝子の同定、臨床免疫 38: 593-599, 2002.

Aureobasidium pullulans FERM-P4257 由来の新規微生物多糖の生体免疫反応に与える影響 臨床免疫 38: 313-319, 2002.

4. 学会などにおけるシンポジウム、特別講演、教育講演など

国外での国際学会

Inoko H : Genomewide scan of disease genes through microsatellites, Special Lecture, The 1st Indian Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2001.

Naruse TK, kawata H, Nakashima M,

Inoko H : Simple and rapid HLA-A and DRB1 SSP genotyping using the 2 color dyes fluorescemce detedtion sysem. The 1st Indian Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2001.

Inoko H : Strategy for genome wide disease mapping using microsatellites: EXTRA SEMINAR in Department of Immunohematology and Blood Transfusion Leiden University, 2001.

Inoko H: Strategy for genome wide disease mapping using microsatellites by assocaition study. Seminar in Max-Planc-Institute fro Molecula Genetic, 2001.

Inoko H : Genomewide scan of disease genes through microsatellites, Special Lecture, The 1st Indian Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2001.

Naruse TK, kawata H, Nakashima M, Inoko H : Simple and rapid HLA-A and DRB1 SSP genotyping using the 2 color dyes fluorescemce detedtion sysem. The 1st Indian Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 2001.

Inoko H : Strategy for genome wide disease mapping using microsatellites: EXTRA SEMINAR in Department of Immunohematology and Blood Transfusion Leiden University, 2001.

Inoko H: Strategy for genome wide disease mapping using microsatellites by association study. Seminar in Max-Planck-Institute for Molecular Genetic, 2001.

Inoko H: Comparative MHC Genomics, 5th Chromosome Workshop, 2001

Inoko H: Genome-wide scan of disease genes through microsatellites. The Korean Society for Immunology, 2001.

Inoko H: HLA to human genome diversities: Genomewide scan of disease genes by association analysis using microsatellites, Plenary session in the 16th European Histocompatibility Conference EFI Meeting, 2002

Tateno Y, Fukami-Kobayashi K, Shiina T, Anzai T, Yamazaki M, Inoko H : Molecular Evolution of a MHC Genome Region in Apes. The First

International Genomic Symposium, 2002.

Inoko H: PSORS1 and genome-wide mapping by microsatellite-based association analysis. The 6th International Psoriasis Genetics Committee Meeting, 2002.

Inoko H: From HLA to human genome diversities: Disease gene mapping by association analysis using microsatellites, Keynote addresses in the 13th International Congress of Histocompatibility and Immunogenetics, 2002.

Inoko H: Genomewide scan of disease genes using microsatellites, 13th ILake Shirakabako Conference International Symposium on Epigenetics in Reproduction. 2002.

Inoko H: Genomewide scan of disease genes using microsatellites, Scientific Counsel Conference in Ministry of Health, National Institute of Health of Mongolia Medical University. 2002.

Inoko H: Comparative genetics of MHC in several species, 7th International Workshop on MHC

Evolution, 2002.

Inoko H: From HLA to human genome diversities: genome wide scan of disease genes by association analysis using microsatellites, 2002 Annual meeting of the French Society of Immunology, Europe-Japan Symposia in Immunology, 2002.

Shiina T, Inoko H: Comparative genetics of MHC in several species, 7th International Workshop on MHC Evolution, 2002.

日本が主催する国際学会

Inoko H : Strategy for genome-wide mapping of common diseases using association analysis with microsatellites. Genome Science in the 1st Century ; Information of the Higher-Order Structure beyond the Primary Sequence, 2001.

H Inoko, T Anzai, Y Fukuzumi, M Yamazaki, H Tashiro, JK Kulski, T Shiina: Genome sequencing and comparative genome analysis on the chimpanzee MHC class I region. GEMINI Workshop on Ape Genomics, 2001.

H Inoko : Comparative genomics on

the MHCs by genome sequencing. Symposium on Evolution Genomics, 2001

Inoko H : Genome-wide scan of disease genes by association analysis using microsatellites. The 1st Hakone-yama Symposium, "Genetic analysis of Multifactorial Diseases" 2001

Inoko H : Genome-wide scanning of disease-susceptible loci by microsatellite markers. Genomics and Phenomics of Vasculitis and Atherosclerosis, 2001.

Inoko H: HLA and hepatitis C virus positive cardiomyopathy. International congress on cardiomyopathies and heart failure, 2002.

Inoko H: Strategy for genome-wide scan of disease genes by association analysis using microsatellites-HLA region as a model system, Aids Vaccine Symposium, 2002.

Inoko H: Genome-wide scan of disease genes by association analysis using microsatellites, 家畜ゲノム国際ワークショップ、2002.

Inoko H: Comparison of MHC

genomic sequences among primates (humans, chimpanzees and macaques), Symposium on "Molecular Basis of Evolution", 2002.

日本での学会研究会など

猪子英俊：マイクロサテライトを用いた疾患遺伝子のマッピングの戦略、ゲノムシンポジウム、2001.

猪子英俊：HLAは何故多くの疾患発症に関わるのか？、第100回日本皮膚科学会総会教育講演、2001.

猪子英俊：ゲノムワイドな疾患のマッピング戦略-マイクロサテラトを用いて、第197回DNA研究会、2001.

猪子英俊：マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな疾患遺伝子マッピングの戦略：HLAモデル領域として、第1回G1 (gastrointestinal) リサーチフォーラム、2001.

猪子英俊：疾患関連遺伝子同定のストラテジー -HLA領域をモデルとして-、第8回日本遺伝子診療学会大会シンポジウム「ゲノムの個性と疾患」、2001.

猪子英俊：疾患関連遺伝子同定のス

トラテジー -HLA領域をモデルとして-、山之内製薬セミナー

猪子英俊：疾患関連遺伝子同定のストラテジー -HLA領域をモデルとして-、湧永製薬セミナー

猪子英俊：HLAと相関する疾患の感受性遺伝子の探索、臨床HLA研究会セミナー

猪子英俊：MICとCD1遺伝子領域のゲノム構造、第10回日本組織適合性学会シンポジウム「Non-classical MHC」、2001.

猪子英俊：マイクロサテライト多型を用いたHLAと相関する疾患の遺伝子マッピングと同定、第10回日本組織適合性学会シンポジウム「多因子疾患の遺伝的要因としてのHLA」、2001.

猪子英俊：ポストゲノムシーケンシング解析のモデル領域としてのMHC -ゲノム多様性解析と比較ゲノム解析-、第10回日本組織適合性学会シンポジウム「MHC-総合ゲノム科学の視点から」、2001.

猪子英俊：箱根山シンポジウム”多因子疾患の遺伝子解析：遺伝子同定から臨床応用へ”、2001..

猪子英俊：複合疾患関連遺伝子のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドなマッピングの戦略、第9回難病治療研究会、2001

猪子英俊：マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析による疾患遺伝子のマッピング、第40回長崎大学大学院特別セミナー、2001

猪子英俊：ポストゲノム時代における未知疾患原因遺伝子の追求-マイクロサテライトを用いた相関解析-、第3回ライフサイエンス研究会、2002.

猪子英俊：HLA 遺伝子領域の進化と構築、第19回近畿 HLA 研究会 特別講演、2002.

猪子英俊：マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな疾患遺伝子マッピングの戦略 -HLA をモデル領域として- 沖縄腎フォーラム特別研究会 2002.

猪子英俊：マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな疾患遺伝子マッピングの戦略、九州大学生体防御医学研究所セミナー、2002.

猪子英俊：：マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな疾患遺伝子マ

ッピングの戦略、基礎生物学研究所大学院セミナー、2002.

猪子英俊：HLA と疾患との相関；特に感染症について、第71回日本寄生虫学会大会特別講演、2002.

猪子英俊：RA 関連遺伝子- HLA、第46回日本リウマチ学会シンポジウム、2002.

猪子英俊：HLA からゲノムワイドへ～マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな疾患関連遺伝子マッピングの戦略～ 北陸血液・免疫懇話会、2002.

猪子英俊：HLA 研究-現状と将来、ベリタス講演会（大阪）、2002.

猪子英俊：HLA 研究-現状と将来、ベリタス講演会（福岡）、2002.

猪子英俊：多因子性遺伝病のマッピングの話を中心に、第4回、日本進化学会シンポジウム「ゲノムが進化する：ゲノム生物学・ゲノム医科学からの展望」（東京）、2002.

猪子英俊：HLA 遺伝子領域の構造、平成14年度認定 HLA 検査技術講習会、2002.