

いる。この研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日：文科省・厚生省・経済産業省告示第 1 号）にのっとった倫理委員会により承認されている。

## C. 研究結果

### 1) SLE 多発家系の解析：

患者 3 人を含む 9 人の家系構成員に対して、全ゲノムに均等に存在する 400 個のマイクロサテライトマーカーを用いて homozygous mapping を行い、これまでに SLE 感受性遺伝子座領域として報告された領域と一致する 2 つの遺伝子座 (4p16 と 16q13) を同定した。

### 2) SLE 孤発例に対する候補遺伝子座の絞り込み：

SLE の精神神経症状と連鎖し、複数の報告で LOD 値が 3 を超えている 4p16-p15 候補領域 20Mb に対して 498 マーカーを設定し、PCR チェック、polymorphism チェック後、313 マーカー（平均間隔約 65kb）を抽出し 1st SET 検体（患者 184 人、対照 250 人）の患者—対照相関解析を行った。1st SET 解析の結果から、更に、有意差が認められ、擬陽性が無いと思われる有用な 25 マーカーを選定した。この 25 マーカーで 2nd SET（患者 177 人、対照 192 人）の解析を行い、1st SET の解析結果と合わせて合計患者 361 人、対照 442 人で患者—対照相関解析を行ったところ、2 つのマーカーが有意な相関を示した。MS<sup>#</sup>129 はそのアレル 08 において、対照 10.67% が患者では 6.25% と減少し、p 値は 0.0017 であった。また、このマーカーは遺伝子 A の第 3 イントロンに位置していた。MS<sup>#</sup>336 は遺伝子 B の第 8 イントロンに位置しており、そのアレル 07 において対照 60.72% から患者では 66.99% と増加しており、p 値は 0.0095 を示した。この 2 つのマーカーは約 8Mb 離れており、それぞれに感受性遺伝子の存在が示唆された。

### 3) SLE 孤発例に対する候補遺伝子座に存在する候補遺伝子の解析：

SLE は全身性の自己免疫疾患であることから 4p16-p15 の 20Mb 内にある免疫関連遺伝子を候補遺伝子と考え、候補遺伝子内およびその近傍に存在する SNP の患者—対照相関解析を行い疾患感受性遺伝子の同定を試みた。合計

で 11 免疫関連遺伝子に 58 個の SNP を用いて 1st SET（患者 187 人、対照 255 人）検体の解析を行った。この結果、58SNPs の内、5SNPs は Hardy-Weinberg 平衡からはずれ、2SNPs は single-allele であり、1SNP はタイピングできなかった。解析可能であった 50SNPs のなかで、6SNPs が p 値 0.05 未満で有意であった。この有意差を認めた 6SNPs で 2nd SET（患者 180 人、対照 368 人）検体を解析し、1st SET とあわせて合計患者 367 人、対照 623 人で解析したところ、3 個の SNP で有意差が認められた。SNP C-5 (G/A) は C 遺伝子のイントロン 1 にあり、G アレル頻度が対照の 75.6% から患者では 81.74% と増加し p 値は 0.00147 であった。G アレルの優性モデルでは p 値 0.0374 と有意で odds 比(OR)は 2.04 (95%CI: 1.03-4.06) であり、また、劣勢モデルでも p 値 0.00367、OR 1.49 (95%CI: 1.14-1.95) であった。SNP C-11 (T/C) は C 遺伝子イントロン 4 にあり、T アレルが患者では対照の 73% から 78.88% へ増加し p 値は 0.00341 と有意差を認めた。T アレルの優性モデルでは p 値 0.00107、OR 4.29 (95%CI: 1.66-11.04) で、劣勢モデルでも p 値 0.02146、OR 1.36 (1.05-1.76) と共に有意差を認めた。SNP C-12 (A/T) は D 遺伝子のイントロン 1 にあり、A アレル頻度が患者では対照の 30.41% から 35.42% へ増加し、p 値は 0.02111 で有意差を認める。A アレルの劣勢モデルでは p 値 0.00278、OR 1.87 (95%CI: 1.23-2.82) で有意であった。C 遺伝子と D 遺伝子は 13.4Mb 離れており、いずれの遺伝子も SLE 感受性遺伝子の候補と考えられた。

### MS<sup>#</sup>336 周囲に存在する遺伝子の SNP 解析

MS<sup>#</sup>336 は B 遺伝子のイントロン 8 に位置していることから、B 遺伝子、およびその周囲に存在する 3 遺伝子の SNP 解析を行った結果、B 遺伝子のイントロン 1 にある JSNP JST00 (A/G) の A アレルが患者で対照の 53.15% から 57.79% へ増加しており、p 値 0.04537 で有意差を認めた。

### MS<sup>#</sup>129 周囲に存在する遺伝子の SNP 解析

MS<sup>#</sup>129 は遺伝子 A のイントロン 3 に位置している。MS<sup>#</sup>129 の周囲 200kb の範囲には他の遺伝子はデータベース上登録されていないが、遺伝子 A の相補鎖側に未知の遺伝子の存在は否定できない。遺伝子 A には既に 47SNPs が登録されているので、今後、これら SNP を用いて患者—対照相関解析を行って

く予定である。

#### D. 考察

SLE 多発家系の 3 世代にわたる 9 人のゲノム解析から、候補遺伝子領域として 4p16 と 16q13 が同定されたことも評価に値すると考えられる。実際に、その情報をもとに、弧発例に対して 4p16 領域の解析を進行させた。この領域に対して、弧発例に対して、マイクロサテライトマーカーによる候補遺伝子座の絞り込みを行い、2つの遺伝子(gene A と gene B)を同定し、更に免疫関連遺伝子に対する SNP 解析により、別個に gene C と gene D を候補遺伝子として同定した。今後は、さらなる検体収集を待って、これらの 4つの遺伝子に対して密な相関解析を行うことにより、感受性遺伝子と病因に関与する SNP の同定を行う予定である。

#### E. 結論

1)患者 3 人を含む 9 人の家系構成員に対して、全ゲノムに均等に存在する 400 個のマイクロサテライトマーカーを用いて homozygous mapping を行い、これまでに SLE 感受性遺伝子座領域として報告された領域と一致する 2つの遺伝子座 (4p16 と 16q13) を感受性遺伝子座として同定した。

2) 4p16 候補領域に対して、マイクロサテライトマーカー、SNPs を用いた患者一対照群による相関解析で感受性遺伝子座の狭小化を試みた結果、2候補領域を同定したが、その領域にはそれぞれ gene A と gene B が存在した。

3) 免疫システムに関与すると推定される 4p16 領域の候補遺伝子に対して、SNP による相関解析を行った結果、gene C と gene D を候補遺伝子として同定した。

4) C 遺伝子の 2つの SNP、MS<sup>#</sup>129、MS<sup>#</sup>336、D 遺伝子の SNP の合計 5つのマーカーと SLE との相関を認めたが、これらのマーカー間はそれぞれ約 3.3Mb、8.0Mb、2.1Mb 離れていることからこれらマーカー近傍の新たな SNP を用いた密な相関解析を行うことにより真の疾患感受性遺伝子と疾患感受性 SNP の同定を今

後遂行する。

#### F.健康危険情報

特になし

#### G.研究発表

##### 1. 論文発表

1. Furugaki K, Shirasawa S, Isikawa N, Ito K, Ito K, Kubota S, Kuma K, Tamai H, Akamizu T, Hiratani H, Tanaka M, Sasazuki T. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with Graves' disease and autoimmune thyroid disease in the Japanese. *J.Hum.Genet.*, 2004. in press
2. Inokuchi J, Komiya M, Baba I, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S. Deregulated expression of *KRAP*, a novel gene encoding actin-interacting protein, in human colon cancer cells. *J.Hum.Genet.*, 49 (1): 46-52, 2004
3. Yamamoto K, Sonoda M, Inokuchi J, Shirasawa S, Sasazuki T. Polycomb group, Suppressor of Zeste 12, links heterochromatin protein 1alpha and enhancer of Zeste 2. *J Biol Chem.*, 2279 (1): 401-406, 2004
4. Parisi MA, Baldessari AE, Iida MH, Clarke CM, Doggett B, Shirasawa S, Kapur RP. Genetic background modifies intestinal pseudo-obstruction and the expression of a reporter gene in *Hox11L1<sup>-/-</sup>-micc*. *Gastroenterology*, 125(5):1428-40, 2003
5. Klampfer L, Huang J, Corner G, Mariadasin J, Arango D, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic k-ras inhibits the expression of IFN-responsive genes through inhibition of STAT1 and STAT2 expression. *J Biol Chem.*, 278(47):46278-87, 2003
6. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Inhibition of IFN-gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol. Cancer Res.*, 1(11):855-62, 2003
7. Long IS, Han K, Li M, Shirasawa S, Sasazuki T, Johnston M, Tsao MS. Met Receptor Overexpression and Oncogenic Ki-ras Mutation Cooperate to Enhance Tumorigenicity of Colon Cancer Cells in Vivo. *Mol. Cancer Res.* 1(5):393-401, 2003

<総説・図書—和文>

1. 白澤専二, 笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患の遺伝要因 「よくわかる甲状腺疾患のすべて」: pp316-319 編集: 伴 良雄, 永井書店, 2003
2. 白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の解明 「最新医学」第 58 巻: 1649-1656, 2003
3. 白澤専二, 笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の解明 AITS-1 遺伝子の同定 「実験医学」Vol.21 No.1(1 月号): 25-29, 2003

2. 学会発表

1. 白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の解明, 日本人類遺伝学会第 48 回大会, 長崎, 10 月, 2003.
2. 松尾恵, 原田晴仁, 安田和基, 加藤規弘, 笹月健彦, 白澤専二. 染色体 20 番に存在する 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子の検索, 日本人類遺伝学会第 48 回大会, 長崎, 10 月, 2003.
3. 古垣浩一, 白澤専二, 原田晴仁, 伊藤国彦, 伊藤公一, 石川直文, 隈寛二, 窪田純久, 赤水尚史, 酒井健司, 山本健, 笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子の同定 5q31-q33 を中心として, 日本人類遺伝学会第 48 回大会, 長崎, 10 月, 2003
4. 猪口淳一, 馬場賀, 内藤誠二, 笹月健彦, 白澤専二. 新規脂質キナーゼ LK-X の同定とその機能解析, 第 62 回日本癌学会, 名古屋, 9 月, 2003
5. 小宮美砂子, 猪口淳一, 馬場賀, 濱崎裕子, 笹月健彦, 白澤専二. 新規分子 SEPT の発現解析及び会合分子の同定, 第 62 回日本癌学会, 名古屋, 9 月, 2003
6. 馬淵麗子, 角田俊之, 猪口淳一, 濱崎裕子, 笹月健彦, 白澤専二. アダプター分子 Mig-6 の限定分解機構の解析, 第 62 回日本癌学会, 名古屋, 9 月, 2003
7. 原田晴仁, 土屋朋子, 古垣浩一, 馬場賀, 石川直文, 伊藤公一, 伊藤國彦, 窪田純久, 隈寛二, 赤水尚史, 酒井健司, 山本健, 笹月健彦, 白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) 感受性遺伝子の同定, 第 40 回日本臨床分子医学会学術総会, 7 月, 2003

1. 特許取得

- なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

SLE の孤発例を対象とした検体収集システムの確立

三森 明夫（国立国際医療センター・膠原病科・医長）

研究要旨

SLE の病態解析を行った。

**A. 研究目的**

ゲノムデータと比較する資料として SLE 症例の臨床形質を分類する。

**B. 研究方法**

匿名化した症例の臨床形質を記録した。

<倫理面への配慮>

ヒトゲノム研究倫理指針に従った。

**C. 研究成果**

自己免疫疾患の家族歴は 5/94 例にみられた、ループス腎炎は 55/94 例（56%）にみられ、うち 96%が DNA 抗体陽性だった。抗リン脂質抗体は陽性 23/54 例（43%）、抗 Sm 抗体は陽性 12/30（40%）でそのすべてが抗 RNP 抗体陽性、また経過中の陽性化がみられた。

**D. 考察**

ループス腎炎を含む合併症の頻度、各種自己抗体の陽性率は、従来の SLE 集計とよく一致した。したがって今回の血液サンプルは SLE という疾患を偏りなく集めたと考えられるので、ゲノム解析結果と臨床形質を比較する意義があると思われる。抗 Sm 抗体は抗 RNP 抗体陽性者の中から生じるという推定も再確認された。

**E. 結論**

今回血液を収集した症例集団は、SLE の統計解析に適していると考えられた。

**F. 健康危険情報**

特になし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

Takeishi M, Mimori A, et al: Reduction of factor XII in antiphospholipid antibody positive patients with thrombotic events in rheumatology clinic. *Clin Rheumatol* 22:40-44, 2003

2. 学会発表

竹石美智雄, 三森明夫ほか: 血栓症を有する第 12 因子低下者の免疫学的検討. *リウマチ* 43:300, 2003

**H. 知的財産の出願・登録状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

候補遺伝子アプローチによる SLE 疾患感受性遺伝子の探索

土屋 尚之（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野・助教授）

研究要旨

われわれは、昨年度までに、B細胞の抑制型受容体である FcγRIIB の膜貫通領域にアミノ酸置換を伴う多型 Ile232Thr(I232T)を見出し、232T アリルが日本人およびタイ人集団において全身性エリテマトーデス(SLE)と関連することを報告した。本年度は、中国人集団における解析にて同様の傾向を認め、さらに、アジア3集団の結果のメタアナリシスにより、これらの集団における SLE と 232T アリルとの関連は高度に有意であることを確認した。一方、ヨーロッパ系アメリカ人集団では、232T アリル頻度は少なく、SLE との有意な関連も検出されなかった。機能解析により、232T アリル産物は、232I と比較して、膜脂質ラフトへの局在が減少し、抑制性シグナルが減弱することを見出した。また、同様に B 細胞抑制型受容体である CD72 多型と SLE における腎症の有無との有意な関連が存在することと、この多型がスプライシング・アイソフォームの量比に関連することを見いだした。このことから、CD72 多型がスプライシングに対する影響を介して、SLE 腎症の発症に関連する可能性が示唆された。

A.研究目的

多因子疾患の疾患感受性遺伝子の検出には、位置的アプローチと候補遺伝子アプローチの併用が理想的であり、特に、免疫学的研究および動物モデルからの情報が豊富に得られる全身性エリテマトーデス(SLE)では、候補遺伝子アプローチは有用性が高いと考えられる。

われわれは、昨年度までに、B細胞の抑制型受容体である FcγRIIB の膜貫通領域にアミノ酸置換を伴う多型 Ile232Thr(I232T)を見出し、232T アリルが日本人およびタイ人集団において全身性エリテマトーデスと関連することを報告した。FcγRIIB 遺伝子(*FCGR2B*)は、きわめて相同性が高く、かつそれぞれが機能的な多型を持つ *FCGR2A*, *3A*, *3B* 遺伝子と 1q23 にクラスターを形成して存在することから、*FCGR2B* の関連が一義的なものか、連鎖不平衡による二次的なものかの検討を含め、本領域の詳細な検討のためには、他集団の解析と集団間の比較が必要である。本年度は、中国人集団およびヨーロッパ系アメリカ人集団の検討を加えた。

また、*FCGR2B*-232T の SLE 発症における分子機構を明らかにするため、*FCGR2B* 欠損細胞に各アリルを遺伝子導入し、シグナル伝達を検討した（東大病院アレルギーリウマチ内科本田、河野らとの共同研究。）

さらに、新たな候補遺伝子として、同様に B細胞抑制型受容体である CD72 の多型解析と関連研究を施行した。

B.研究方法

中国雲南省の中国人 SLE 患者 167 例、対照健常者 117 例の *FCGR2A*, *2B*, *3A*, *3B* 遺伝子型を決定し、患者対照法により SLE との関連を検討し、さらに、われわれ自身の過去の日本人、タイ人集団の結果と合わせてメタアナリシスを施行した。また、米国 Los Angeles にて研究に参加した SLE 患者およびその両親からなる 94 家系につき、*FCGR2A*, *2B*, *3A* 遺伝子型を決定し、transmission/disequilibrium test (TDT)および pedigree disequilibrium test (PDT)を用いて SLE との関連を検討した。*FCGR3B* 欠失ハプロタイプ、重複ハプロタイプの存在のため、*FCGR3B* については TDT, PDT を用いた解析は困難であった。

機能解析は、ヒト FcγRIIB 欠損 B細胞株にそれぞれのアリルを遺伝子導入し、B細胞受容体(BCR)架橋および BCR と FcγRIIB 共架橋時のシグナル伝達について検討した。

*CD72* 遺伝子につき、多型スクリーニングを行い、見出された多型につき、日本人 SLE 167 例、対照健常者 344 例の遺伝子タイ

ピングを行い、患者対照法により、関連を検討した。また、末梢血単核球より得た RNA を RT-PCR にて検討し、CD72 のスプライシング・アイソフォームを存在と、その通常型との相対的な量比を解析した。

#### (倫理面への配慮)

これらの研究は、東京大学大学院医学系研究科および共同研究施設の研究倫理審査委員会の承認を得た研究計画に従い、匿名化した検体を用いて行われた。

### C. 研究結果

1) 中国人集団においても、SLE における *FCGR2B-232T*, *3A-176F* アリル頻度の増加が検出された (それぞれ odds ratio [OR] 1.)。日本、タイ、中国集団の結果をメタアナリシスを用いて解析すると、*FCGR2B-232T* アリルの SLE における関連は高度な有意差に達した (表 2)。二座位解析の結果、*FCGR2B*, *FCGR3A*, *FCGR3B* のいずれもが SLE 発症に寄与する可能性が示唆された。

一方、ヨーロッパ系アメリカ人集団では、*FCGR2B-232T* アリル頻度は少なく、*2B*, *3A* ともに有意な関連は検出できなかったのに対し、*FCGR2A-131R* アリルの有意な関連が検出された (表 3)。

2) 遺伝子導入 B 細胞を用いた機能解析により、*FcgRIIB-232T* アリル導入細胞においては、*FcgRIIB* 分子の膜脂質ラフトへの局在が減少し、かつ、BCR 架橋時の B 細胞活性化シグナルがより増強することが見出された。

3) *CD72* 多型スクリーニングにより、10 個所の変異・多型が検出された。SLE 発症との関連は検出し得なかったものの、SLE における腎症の有無との有意な関連が検出された。また、*CD72* に exon 8 を欠く新たな選択的スプライシング産物が見出され、さらに、上記のゲノム DNA 多型とスプライシング・アイソフォームの量比の間に有意な関連を見いだした。このことから、*CD72* 多型がスプライシングに対する影響を介して、SLE 腎症の発症に関連する可能性が示唆された。

### D. 考察

*FCGR2B-232T* アリルと SLE の関連は、日本、タイ、中国集団を通じて検出され、メタアナ

リシスの結果、高度に有意であったことから、東～東南アジア集団に共通の SLE 感受性遺伝子であることが示唆された。これに対し、ヨーロッパ系アメリカ人集団では、このアリルの頻度は少なく、SLE との関連は検出されず、逆に、アジア集団では頻度が少なく、関連が検出されない *FCGR2A-131R* アリルの関連が検出された。このように、*FCGR* 遺伝子群の SLE 遺伝素因における関与は複雑で、集団の遺伝的背景により異なる *FCGR* 遺伝子が発症に関連する可能性が示され、アジア集団、日本人集団における独自の研究の重要性が再確認された。

*FCGR2B-1232T* 多型に伴う機能的変化は、B 細胞の過剰な活性化を介して SLE 発症の分子機構を説明しうるのみならず、多型によるラフトへの局在の違いが疾患発症に関連するという新たな概念を示した初めての例と考えられる。

また、*CD72* 多型がスプライシング・アイソフォームの量比に影響し、SLE の臨床病型に関連することが示唆された。今後、このアイソフォームの機能的検討を行うとともに、*CD72* と *FCGR2B* 多型の遺伝子間相互作用についても検討を加える予定である。

### E. 結論

*FCGR2B-232T* は東～東南アジア集団共通の SLE 感受性遺伝子であり、B 細胞の抑制シグナルの減弱により、SLE 発症に関連すると考えられることが明らかになった。また、*CD72* 多型は、スプライシング効率への影響を介して、SLE の臨床病型に関連することが示唆された。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hikami K, Tsuchiya N, Yabe T, Tokunaga K: Variations of human killer cell lectin-like receptors : common occurrence of *NKG2-C* deletion in the general population. *Genes Immun* 4: 160-167, 2003.
2. Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P,

- Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 61: 374-383, 2003.
3. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H: Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: Association of *HLA-DRB1\*0901* with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 30:1534-1540, 2003.
  4. Karassa FB, Bijl M, Davies KA, Kallenberg CGM, Khamashta MA, Manger K, Michel M, Piette J-C, Salmon JE, Song YW, Tsuchiya N, Yoo D-H, Ioannidis JPA\*: The role of the FcγRIIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome. An international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 48:1930-1938, 2003.
  5. Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor IIB polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations. *Tissue Antigens* 63:21-27, 2004.
  6. Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K: Molecular genetic analyses of human *NKG2C (KLRC2)* gene deletion. *Int Immunol* 16:163-168, 2004.
  7. Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A family-based association study in Caucasians. *Arthritis Rheum* 50:671-673, 2004.
  8. Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T: BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex. *Blood* (in press)
2. 学会発表
    1. 徳永勝士、橋本博史、土屋尚之: 膠原病感受性遺伝子の探索。第 26 回日本医学会総会。2003 年 4 月、福岡。(要旨 p179)
    2. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tokunaga K. Induction of proliferation of activation of endothelial cells by overexpression of *ID3* gene. *リウマチ* 43:252, 2003.
    3. Kuroki K, Tsuchiya N, Matsuta K, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor 1 (LIR1, ILT2, LILRB1) polymorphism with susceptibility to RA and SLE in Japanese. *リウマチ* 43:254, 2003.
    4. 京極千恵子、河野肇、土屋尚之、鈴木毅、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎: SLE に関連する FcγRIIB 多型の B 細胞受容体シグナル抑制機能の検討。 *リウマチ* 43:304, 2003.
    5. 川崎綾、土屋尚之、松多邦雄、深沢徹、橋本博史、徳永勝士: BAFF-R、TACI 遺伝子の多型解析と SLE および RA との関連の検討。 *リウマチ* 43:307, 2003.
    6. 宮下リサ、土屋尚之、氷上光輝、黒木喜美子、徳永勝士: ヒト NKG2C 遺伝子欠失の分子遺伝学的解析。 *リウマチ* 43:319, 2003.
    7. 櫻井大祐、土屋尚之、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士: 血管内皮細胞活性化および血管新生誘導における Id 遺伝子の役割。第 62 回日本癌学会総会、2003 年 9 月、名古屋。
    8. 櫻井大祐、土屋尚之、山口晃弘、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、徳永勝士: Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells. 日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p118, 2003 年 10 月、長崎。
    9. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao, 橋本博史、徳永勝士: ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139, 2003 年 10 月、長崎。
    10. 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、徳永勝士: ヒト follistatin-related protein (FRP) 遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139, 2003 年 10 月、長崎。
    11. 宮下リサ、土屋尚之、屋部登志雄、徳永勝士: 関節リウマチにおける KIR 遺伝子プロファイルの解析。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p139, 2003 年 10 月、長崎。
    12. 黒木喜美子、土屋尚之、前仲勝実、Linda Rasubala, 白石充典、山下由美、松多邦雄、

- 深沢徹、神田大輔、小池隆夫、十字猛夫、橋本博史、徳永勝士：Leukocyte immunoglobulin-like receptor (LIR)遺伝子群多型と日本人 RA、SLE との関連。日本人類遺伝学会第 48 回大会抄録集 p140、2003 年 10 月、長崎。
13. Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Okamoto K, Ikuta T, Tamiya G, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H. Genome-wide association study of systemic lupus erythematosus on chromosome 1. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S226, 2003.
  14. Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (*LIR*)1 and *LIR6* polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S197, 2003.
  15. Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K. Association of Fc gamma receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations ? *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S380, 2003.
  16. Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K. Association of Fcg receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Caucasians: a family-based association study. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S380, 2003.
  17. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Tsuno NH, Okaji Y, Tokunaga K, Takahashi K. Crucial role for Id in the induction of activation and angiogenic property of endothelial cells. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S340, 2003.
  18. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuta K, Hase H, Kobata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Association of *TACI* polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S383, 2003.
  19. Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K. Molecular genetic analyses of human *NKG2C* gene deletion. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S473, 2003.
  20. Kyogoku C, Kono H, Tsuchiya N, Suzuki T, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z-I. SLE-associated polymorphism of FcgRIIB Ile232Thr affects localization at lipid rafts and attenuation of BCR signaling. *Arthritis Rheum* 48 (Suppl); S647, 2003.
  21. 人見祐基、土屋尚之、川崎綾、深沢徹、松多邦雄、Betty Tsao、橋本博史、徳永勝士：ヒト CD72 遺伝子の多型解析と、全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチとの関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:196, 2003.
  22. 川崎綾、土屋尚之、深沢徹、松多邦雄、長谷英徳、小端哲二、橋本博史、徳永勝士：TACI, APRIL 遺伝子多型と RA および SLE 疾患感受性の関連。日本免疫学会総会学術集会記録 33:196, 2003.
  23. 河野肇、京極千恵子、鈴木毅、土屋尚之、山本一彦、徳永勝士、本田善一郎：SLE に関連するヒト FcgRIIB 多型の脂質ラフト会合および B 細胞受容体信号伝達抑制への影響。日本免疫学会総会学術集会記録 33:197, 2003.
  24. 宮下リサ、土屋尚之、松多邦雄、屋部登志雄、徳永勝士：日本人関節リウマチと KIR 遺伝子多型との関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:213, 2003.
  25. Kuroki K, Tsuchiya N, Maenaka K, Rasubala L, Shiroishi M, Yamashita Y, Matsuta K, Fukazawa T, Kohda D, Koike T, Juji T, Hashimoto H, Tokunaga K. Distinct associations of the leukocyte immunoglobulin-like receptor (*LIR*)1 and *LIR6* polymorphisms with susceptibility to RA and SLE. 日本免疫学会総会学術集会記録 33:214, 2003.
  26. 江原幸和、土屋尚之、櫻井大祐、山口晃弘、松多邦雄、徳永勝士：ヒト follistatin-related protein (FRP) 遺伝子多型の関節リウマチとの関連の検討。日本免疫学会総会学術集会記録 33:214, 2003.
  27. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Takahashi K, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of endothelial cells by overexpression of ID gene. 日本免疫学会総会学術集会記録 33:224, 2003.
  28. 申栄吉、土屋尚之、櫻井大祐、川崎綾、長



谷英徳、大槻祐頼、津野寛和、高橋孝喜、  
小端哲二、徳永勝士：ヒト臍帯静脈由来血  
管内皮細胞(HUVEC)における BLyS の発  
現：日本免疫学会総会学術集会記録 33:319.  
2003.

**H.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）**

**1. 特許取得**

出願番号 2001-258594 全身性エ  
リテマトーデスの感受性遺伝子およびその使  
用（平成13年8月28日）

**2. 実用新案登録**

該当なし。

**3. その他**

該当なし

表1 中国人集団における SLE および健常対照群の FCGR 遺伝子型

		SLE		controls		$\chi^2$	<i>P</i>	OR (95%CI)
<i>FCGR2A</i>	R	112	(34.4)	94	(36.4)	0.27	0.6	0.91 (0.64-1.30)
	H	214	(65.6)	164	(63.6)			
<i>FCGR2B</i>	T	70	(32.4)	38	(22.4)	4.77	<b>0.03</b>	<b>1.67(1.05-2.65)</b>
	I	148	(67.6)	132	(77.6)			
<i>FCGR3A</i>	F	226	(69.3)	159	(61.6)	3.80	0.05	1.41(1.00-1.99)
	V	100	(30.6)	99	(38.4)			
<i>FCGR3B</i>	NA2	148	(44.8)	102	(39.5)	1.67	0.2	1.24(0.90-1.72)
	NA1	182	(55.2)	156	(60.5)			

表2 日本、タイ、中国集団 SLE における FCGR 遺伝子群の関連 (メタアナリシス)

比較	SLE vs controls		腎症合併 SLE vs 非合併 SLE	
	odds ratio (95%CI)	<i>P</i>	odds ratio (95%CI)	<i>P</i>
<i>FCGR2A</i>				
R vs H	1.12 (0.92-1.36)	0.28	1.01 (0.70-1.44)	0.97
RR vs HH	1.10 (0.68-1.78)	0.69	0.93 (0.40-2.14)	0.86
RH vs HH	1.18 (0.91-1.54)	0.22	1.19 (0.44-3.20)	0.73
<i>FCGR2B</i>				
T vs I	<b>1.47 (1.19-1.81)</b>	<b>0.0004</b>	1.39 (0.65-2.97)	0.39
TT vs II	<b>2.45 (1.49-4.02)</b>	<b>0.0004</b>	2.26 (0.54-9.44)	0.26
TI vs II	1.26 (0.95-1.68)	0.11	1.10 (0.41-2.96)	0.85
<i>FCGR3A</i>				
F vs V	<b>1.43 (1.18-1.73)</b>	<b>0.0003</b>	0.87 (0.47-1.61)	0.67
FF vs VV	<b>2.20 (1.36-3.55)</b>	<b>0.001</b>	0.85 (0.30-2.38)	0.76
FV vs VV	1.49 (0.92-2.40)	0.10	1.14 (0.48-2.64)	0.77
<i>FCGR3B</i>				
NA2 vs NA1	<b>1.30 (1.09-1.55)</b>	<b>0.004</b>	<b>1.48 (1.11-1.96)</b>	<b>0.007</b>
NA2/2 vs NA1/1	<b>1.79 (1.22-2.63)</b>	<b>0.002</b>	<b>2.73 (1.41-5.24)</b>	<b>0.003</b>
NA1/2 vs NA1/1	1.23 (0.93-1.62)	0.14	1.09 (0.70-1.69)	0.70

表3 ヨーロッパ系アメリカ人集団における *FCGR2A*, *2B*, *3A* 遺伝子と SLE との関連解析

	TDT				PDT	
	T	NT	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
<i>FCGR2A</i>						
131R	49	33	3.12	0.08	8.04	<b>0.005</b>
131H	33	49				
<i>FCGR2B</i>						
232T	18	16	0.12	0.73	2.47	0.12
232I	16	18				
<i>FCGR3A</i>						
176F	29	35	0.56	0.45	1.26	0.26
176V	35	29				

TDT: transmission/disequilibrium test

PDT: pedigree disequilibrium test

T: transmitted, NT: non transmitted

多発家系を用いた自己免疫疾患感受性遺伝子の解明

分担研究者 中村 道子（東邦大学医学部・精神神経科・助教授）

研究要旨

同胞 4 人中 3 人が SLE または SLE 近縁の自己免疫疾患を発症し、患者の母親と父方祖母がハトコ同士である近親婚の家系がある。その発症同胞について、臨床経過及び検査結果について精神医学的に詳細に検討した。またこの家系について国立国際医療センターにおいて、遺伝子解析プログラム HOMOZ を用いて、homozygous mapping を行ない解析した。

A. 研究目的

同 s 胞 4 人中 3 人が SLE または SLE 近縁の自己免疫疾患を発症し、患者の両親が近親婚である大家系が存在する。平成 15 年度はその発症同胞患者について精神医学的に詳細に検討を行なうことと、国立国際医療センターにおいて当家系の遺伝子解析を行うことを目的にした。

B. 研究方法

患者についてはそれぞれに面接を行い、臨床経過及び検査結果について詳細に精神医学的に検討を行い、報告した。

またこの家系について、国立国際医療センターにおいて、LMS-MD10 (ABI) を用いて、genotyping が行われた。遺伝子解析プログラム HOMOZ により、homozygous mapping が行なわれ、解析された。

C. 研究結果

患者 3 名については臨床症状と検査結果の経過に基づき、詳細に精神医学的に検討し、長男は抗リン脂質抗体症候群及び SLE に基づく症状精神病、長女は橋本病及びシェーグレン症候群に基づく症状精神病、次女は深在性ループス（SLE の可能性）を基礎疾患とする産褥期うつ病が最も可能性があると考えられた。ただし長男、長女については精神医学的臨床経過のみの判断では統合失調症にも罹患している可能性は否定できなかった。

この家系の 9 名について 400 個のマイクロサテライトマーカー(LMS-MD10(ABI))を用いた全ゲノムスキャンが行われた。そして HOMOZ を用いた Homozygous Mapping の結果、LOD スコアが 0 以上で、長男、長女、次女の 3 人で Homo のマイクロサテライトマーカーが 12 存在した。その中で、過去の SLE 連鎖解析 3 報以上で疾患と相関があるとされた領域は 4p15, 11p15, 16q13, 19q13 であった。さらに、本家系で、ホモアレルを共有している人数が 6 人以下の領域としては 4p15, 11p15, 16q13 であり、このうち、11p15 は African-American に特有の領域らしいので除外し、この家系での SLE の疾患感受性遺伝子座としては 4p15(D4S403)と 16q13(D16S503)が考えられた。

D. 考察

この自己免疫疾患発症同胞 3 人は 3 人ともに精神症状を呈しており、その精神症状について詳しく分析を行った結果、特に長男と長女については統合失調症の罹患も否定できなかった。

しかし、国立国際医療センターにおける genotyping の結果、この家系の連鎖候補領域と考えられた 12 の領域は統合失調症の連鎖候補領域とは異なり、SLE と相関があるとされた領域と主として、重なっていた。そして結果に述べたように、4p15(D4S403)と 16q13(D16S503)がこの家系における SLE の疾患感受性遺伝子座と考えられた。

## E. 結論

近親婚の家系で、同胞発症例である患者・家族9名について400個のマイクロサテライトマーカーを用いて、homozygous-mappingを行なった。その結果、この家系でのSLEの疾患感受性遺伝子座としては4p15(D4S403)と16q13(D16S503)が考えられた。この家系における連鎖候補領域は統合失調症の候補領域とは異なり、この同胞の精神症状は症状精神病の可能性がより濃厚であると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

中村道子、片桐直之、黒木良幸、菅原道哉：  
自己免疫疾患同胞発症例の精神症状と経過について。臨床精神医学 32(11)、1465-1474、  
2003

### 2. 学会発表

中村道子、菅原道哉：自己免疫疾患同胞発症例の精神症状と遺伝子解析について。城南クリニカルニューロサイエンス研究会  
2004.2.13. 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

### 1. 特許取得

該当なし。

### 2. 実用新案登録

該当なし。

### 3. その他

該当なし

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

< 雑誌 >

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K.	Association of Fcγ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations.	Tissue Antigens	63	21-27	2004
Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K.	Molecular genetic analyses of human <i>NKG2C (KLRC2)</i> gene deletion.	Int Immunol	16	163-168	2004
Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K.	Association of Fcγ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A family-based association study in Caucasians.	Arthritis Rheum	50	671-673	2004
Inokuchi J, Komiya M, Baba I, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S.	Deregulated expression of <i>KRAP</i> , a novel gene encoding actin-interacting protein, in human colon cancer cells.	J.Hum.Genet.	49	46-52	2004
Yamamoto K, Sonoda M, Inokuchi J, Shirasawa S, Sasazuki T.	Polycomb group, Suppressor of Zeste 12, links heterochromatin protein 1alpha and enhancer of Zeste 2.	J Biol Chem	2279	401-406	2004
Li N, Nakamura K, Jiang Y, Tsurui H, Matsuoka S, Abe M, Ohtsuji M, Nishimura H, Kato K, Kawai T, Atsumi T, Koike T, Shirai T, Ueno H, Hirose S.	Gain-of-function polymorphism in mouse and human <i>Ltk</i> : implications for the pathogenesis of lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	13:2	171-179	2004
Endo T, Nakao S, Koizumi K, Nishio M, Fujimoto K, Sakai T, Kuwano K, Obara M, Koike T.	Successful treatment with rituximab for autoimmune hemolytic anemia concomitant with proliferation of Epstein-Barr virus and monoclonalgammopathy in a post-transplant patient.	Ann Hematol	83	114-116	2004
Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Iwata E, Stein JV, Sasazuki T, Fukui Y.	DOCK2 regulates Rac activation and cytoskeletal reorganization through the interaction with ELMO1.	Blood	102	2948-50	2003
Klampfer L, Huang J, Corner G, Mariadassin J, Arango D, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L.	Oncogenic k-ras inhibits the expression of IFN-responsive genes through inhibition of STAT1 and STAT2 expression.	J Biol Chem	278	46278-87	2003
Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L.	Inhibition of IFN-gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate.	Mol. Cancer Res.	1	855-862	2003
Long IS, Han K, Li M, Shirasawa S, Sasazuki T, Johnston M, Tsao MS.	Met Receptor Overexpression and Oncogenic Ki-ras Mutation Cooperate to Enhance Tumorigenicity of Colon Cancer Cells in Vivo.	Mol. Cancer Res.	1	393-401	2003
Parisi MA, Baldessari AE, Iida MH, Clarke CM, Doggett B, Shirasawa S, Kapur RP.	Genetic background modifies intestinal pseudo-obstruction and the expression of a reporter gene in <i>Hox11L1</i> <sup>-/-</sup> mice.	Gastroenterology	125	1428-40	2003
Nagasaka K, Harigai M, Tateishi M, Hara M, Yoshizawa Y, Koike T, Miyasaka N.	Efficacy of combination treatment with cyclosporin A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis.	Mod Rheumatol	13	231-238	2003
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies.	Arthritis Rheum	48	886-895	2003
Hashimoto S, Shiroshita K, Sakurai T, Takeda A, Kawata T, Koike T, Sato H, Ueda T.	Unilateral renal cortical necrosis with contralateral hydronephrosis after surgery for uterus carcinoma.	Clin Exp Nephrol	7	72-76	2003
Higuchi M, Ishizu A, Ikeda H, Hayase H, Fugo K, Tsuji M, Abe A, Sugaya T, Suzuki A, Takahashi T, Koike T, Yoshiki T.	Functional alteration of peripheral CD25(+)CD4(+) immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases.	J Autoimmun	20	43-49	2003

Kawakubo K, Endo T, Koizumi K, Nishio M, Fujimoto K, Sakai T, Sawada K, Koike T.	Granular lymphocyte proliferative disorder after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma.	Eur J Haematol	71	124-127	2003
Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta MA, Hughes GR, Koike T, Voelker DR, Matsuura E	Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen.	J Lipid Res	44:4	16-726	2003
Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T.	Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.	Rheumatology	42:6	73-777	2003
Sakai Y, Atsumi T, Itoh T, Koike T	Uveitis, pancarditis, haemophagocytosis, and abdominal masses.	Lancet	361	834	2003
Shoenfeld Y, Krause I, Kvapil F, Sulkes J, Lev S, Landenberg P, Font J, Zaech J, Cervera R, Piette J, Boffa M, Khamashta M, Bertolaccini M, Hughes G, Youinou P, Meroni P, Pengo V, Alves J, Tincani A, Szegedi G, Lakos G, Sturfelt G, Jonsen A, Koike T, Sanmarco M, Ruffatti A, Ulcova-gallova Z, Praprotnic S, Rozman B, Lorber M, Vriezman V.	Prevalence and Clinical Correlations of Antibodies Against Six $\beta$ 2-Glycoprotein-I-Related Peptides in the Antiphospholipid Syndrome.	J Clin Immunol	23:5	375	2003
Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B, Koike T, Peter JB.	Anti-idiotypes to oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations--possible immunomodulation of atherosclerosis.	Autoimmunity	36:2	91-97	2003
Kyogoku C, Tsuchiya N, Shibue T, Tokunaga K, Matsuta K.	<i>TNFR2</i> position 196 polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Dieudé et al [letter].	Arthritis Rheum	48	273-274	2003
Sekiya T, Tsunemi Y, Miyamasu M, Ohta K, Morita A, Saeki H, Matsushima K, Yoshie O, Tsuchiya N, Yamaguchi M, Yamamoto K, Tamaki K, Hirai K.	Variations in the human Th2-specific chemokine <i>TARC</i> gene.	Immunogenetics	54	742-745	2003
Hikami K, Tsuchiya N, Yabe T, Tokunaga K.	Variations of human killer cell lectin-like receptors: common occurrence of <i>NKG2-C</i> deletion in the general population.	Genes Immun	4	160-167	2003
Siriboonrit U, Tsuchiya N, Sirikong M, Kyogoku C, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Fujiwara K, Chandanayingyong D, Tokunaga K.	Association of <i>Fcγ</i> receptor IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais.	Tissue Antigens	61	374-383	2003
Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H.	Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: Association of <i>HLA-DRB1*0901</i> with microscopic polyangiitis.	J Rheumatol	30	1534-1540	2003
Karassa FB, Bijl M, Davies KA, Kallenberg CGM, Khamashta MA, Manger K, Michel M, Piette J-C, Salmon JE, Song YW, Tsuchiya N, Yoo D-H, Ioannidis JPA.	The role of the <i>Fcγ</i> RIIA polymorphism in the antiphospholipid syndrome. An international meta-analysis.	Arthritis Rheum	48	1930-1938	2003
土屋尚之	リウマチ性疾患の遺伝疫学	現代医療	35	111-119	2003
土屋尚之	ANCA 関連血管炎の疾患感受性遺伝子	リウマチ科	29	237-242	2003
土屋尚之	リウマチ・膠原病におけるゲノム解析	Medical Practice	20	650-651	2003



土屋尚之	BlyS	Surgery Frontier	10	59-62	2003
土屋尚之	特集・BlyS などのB細胞刺激因子と自己免疫疾患・序	炎症と免疫	11	383-384	2003
土屋尚之	SLE の疾患感受性遺伝子解析	臨床リウマチ	15	87-101	2003
土屋尚之	ゲノム解析によるリウマチ性疾患の病因・病態解明へのアプローチ	日本臨床免疫学会誌	26	103-114	2003
中村道子、片桐直之、黒木良幸、菅原道哉	自己免疫疾患同胞発症例の精神症状と経過について	臨床精神医学	32	1465-1474	2003

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症	伊賀立二、森田寛、永倉俊和、廣畑俊成	喘息・アレルギー・リウマチ治療薬ハンドブック	メディカルレビュー社	東京	2003	106-113
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症	黒川 清、松澤佑次	内科学（第2版）	文光堂	東京	2003	2197-2198

厚生労働科学研究費補助金による研究班報告書  
平成 15 年度

発行者： 笹月 健彦（主任研究者）  
国立国際医療センター研究所  
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1  
印刷所： 瑞穂印刷株式会社