

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

# SLEを中心とした自己免疫疾患 感受性遺伝子の解明

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17（2005）年3月

主任研究者

笹月健彦

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

# SLEを中心とした自己免疫疾患 感受性遺伝子の解明

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17（2005）年3月

主任研究者

笹 月 健 彦

## 目 次

研究班名簿 .....	1
主任研究者	
笹月 健彦（国立国際医療センター・総長） .....	3
分担研究者	
小池 隆夫（北海道大学大学院医学研究科・教授） .....	23
白澤 尊二（国立国際医療センター研究所・部長） .....	27
三森 明夫（国立国際医療センター・膠原病科・医長） .....	117
土屋 尚之（東京大学大学院医学系研究科・助教授） .....	119
中村 道子（東邦大学医学部・精神神経科・助教授） .....	135
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	137

## I. 研究班名簿

平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業  
「SLE を中心とした自己免疫疾患感受性遺伝子の解明」

< 研究班名簿 >

主任研究者	
笹月 健彦	国立国際医療センター・総長 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Phone.03-3202-7181 内線 2006 Fax.03-5273-0113 E-mail. sasazuki@nciryu.hosp.go.jp
分担研究者	
小池 隆夫	北海道大学大学院医学研究科 分子病態制御学講座・第二内科・教授 〒060-8638 札幌市北区北 1 5 条西 7 丁目 Phone. 011-706-5915 Fax. 011-706-7710 E-mail. tkoike@med.hokudai.ac.jp
白澤 専二	国立国際医療センター研究所・臨床病理研究部・部長 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Phone.03-3202-7181 内 2833 Fax.03-3202-7364 E-mail. sshirasawa@ri.imcj.go.jp
三森明夫	国立国際医療センター・膠原病内科・医長 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Phone. 03-3202-7181, PHS:5252 Fax.03-3207-1038 E-mail. amimori@imcj.hosp.go.jp
土屋尚之	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室・助教授 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 Phone.03-5841-3693 Fax.03-5802-8619 E-mail. tsuchiya-ky@umin.ac.jp
中村道子	東邦大学医学部附属大橋病院・精神神経科 〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6 Phone. 03-3468-1251 内 3346 Fax.03-3468-3756 E-mail. mitinaka@med.toho-u.ac.jp, michi@qf6.so-net.ne.jp

## II. 総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

SLE を中心とした自己免疫疾患感受性遺伝子の解明に関する研究

笹月 健彦（国立国際医療センター・総長）

研究要旨

この研究は、SLE を中心とした自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子とその遺伝子変異を同定し病因を解明することを目的とする。各研究施設においてヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理方針（平成 13 年 3 月 29 日：文科省・厚労省・経産省）に基づいて、各倫理審査委員会での承認を得、H14～H16 年度の 3 年間の研究で以下の結果を得た。

1) SLE 検体の収集：

孤発例に関しては合計 467 例が収集された。SLE 罹患同胞対に関しては、20 組の SLE 同胞対サンプルが収集された。

2) SLE 多発家系の解析：

同胞 4 人中 3 人が精神神経症状を伴う SLE を中心とした自己免疫疾患を発症した血族婚のい存在する家系に対して、400 個のマイクロサテライトマーカーを用いた homozygous mapping を行い、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。

3) 4p16 候補領域の SLE 感受性遺伝子の同定：

4p16 候補領域に対して密にマイクロサテライトマーカーと SNP を設定し、SLE 467 例、対照群 889 例に対して相関解析を行った結果、WHSC2 遺伝子、BST1 遺伝子および STK32B 遺伝子を SLE 感受性遺伝子の候補として同定した。

4) 1q21-q23 候補領域の新規感受性遺伝子 FcRH3 の同定：

FcRH3 (Fc receptor homolog 3) の SNP:-169C/T を SLE に対して解析を行い、C/C 遺伝子型は C/T, T/T の遺伝子型より有意に SLE に感受性を示す (OR = 1.49 (95%CI:1.16-1.92), P = 0.0017) ことを明らかにした。さらに、SLE 患者の抗 DNA 抗体価は C/C 遺伝子型において C/T+T/T 遺伝子型より有意に高い (P < 0.026) ことを明らかにした。

【分担研究者】

小池隆夫

北海道大学大学院医学研究科・教授

白澤専二

国立国際医療センター研究所・部長

三森明夫

国立国際医療センター・医長

土屋尚之

東京大学大学院医学系研究科・助教授

中村道子

東邦大学医学部・助教授

A. 研究目的

免疫システムにおける“自己寛容”の破綻した状態としてとらえられる自己免疫病の病因

はいまだに明らかにされていない。自己免疫疾患を広義にとらえるとその有病率は約 4%にもおよび、ときには致死経過をとる病態であること、難治性であり慢性の経過をたどること、QOL の著しい低下を伴うことを考慮すると、その病因の解明とそれに立脚した治療法の確立は現代医療に課せられた急務である。本研究では、全身性自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデス(SLE)を中心とした自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子とその遺伝子変異の同定を行い病因を解明し、それに立脚した病態の解明と先駆的診断・治療法の開発に資することを目的とする。この成果は、リウマチ、Graves 病、橋本病なども含めた自己免疫疾患に共通の病因の解明にもつながり、国民の保険・福祉・医療の向上に貢献できると考えられる。

## B. 研究方法

### 1) SLE の検体収集：

小池（北大）は、厚労省「自己免疫疾患に関する調査研究」班（代表：小池隆夫）の組織を活用することにより、“All Japan”の協力体制のもとに検体の収集に関わるシステムを構築し、検体収集を行い、DNAの抽出・保存を行った。三森（国際医療センター）は、国立国際医療センターにおいて、SLEの孤発例の検体の収集のシステムを樹立し、サンプルの収集を行った。中村（東邦大）は、SLEの大家系の検体の収集を行った。

### 2) SLE 多発家系の解析：

笹月・白澤（国際医療センター）は同胞4人中3人がSLEを中心とした自己免疫疾患を発症し、患者の父方祖母と母親がはとこである近親婚の大家系のうち、3世代にわたる9人からゲノムDNAを抽出し、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を行った。

### 3) 4p16 候補領域のSLE感受性遺伝子の同定：

笹月・白澤（国立国際医療センター）は“high throughput”なゲノム解析システムを利用し、マイクロサテライトマーカーとSNPsを駆使して、4p16領域の感受性遺伝子座の絞り込みと感受性遺伝子の同定を行った。

### 4) FcRH3 遺伝子の解析：

笹月・白澤はSLE感受性遺伝子座である1番染色体長腕1q21-q23領域に存在するFcRH3(Fc receptor homolog 3)に対する解析を行った。

### 5) 候補遺伝子からの解析：

土屋（東大）は機能的候補遺伝子を対象として解析を行った。タイおよび中国のSLE患者、対照健常者の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、日本人集団の結果と合わせてメタアナリシスを施行した。CD72の関連解析は、日本人SLE患者160例、対照健常者277例、タイSLE患者87例、対照健常者187例につき、患者対照法で施行した。BAFF-R, APRILおよびTWEAKについては、日本人SLE、対照健常者を用いた患者対照研究を施行した。

## <倫理面への配慮>

これらの研究では、研究対象者に対する人

権擁護に関しては最大の配慮を行い、また、研究による不利益・危険性の可能性とそれらを可能な限り排除する方法等についても、十分の説明を行い、理解して頂いたのちにインフォームド・コンセントの書式で各説明事項にチェックと署名をしてもらう。全ての研究機関において、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・厚労省・経済産業省告示第1号）にのっとり、研究は承認されている。

## C. 研究結果

### 1) SLE 検体の収集：

小池、三森が中心となりSLE検体収集に関するシステムを構築し、合計467例の孤発例が収集された。SLE罹患同胞対に関しては、20組のSLE同胞対サンプルが収集された。中村は同胞4人中3人がSLEを中心とした自己免疫疾患を発症し、患者の父方祖母と母親がはとこである近親婚の大家系のうち、3世代にわたる9人からサンプルを収集した。

### 2) 多発家系の解析：

笹月・白澤は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多発家系に対してhomozygous mappingを行った結果、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。

### 3) 4p16 候補領域の感受性遺伝子の同定：

笹月・白澤は4p16候補領域に対してマイクロサテライトマーカーを用いた相関解析によるスクリーニングで感受性遺伝子座として2領域を、また、免疫システムに関与すると推定される4p16領域の10個の候補遺伝子に対するSNPを用いた相関解析より2つの遺伝子を候補遺伝子として同定した。さらに、この4つの絞り込まれた遺伝子座に対して、SLE467例、対照群889例に対して解析した結果、WHSC2、BST1、STK32B遺伝子がSLE感受性と相関した。

### 4) 新規感受性遺伝子 FcRH3 の同定：

1番染色体長腕1q21-q23領域はSLE、関節リ



ウマチ(RA)を含む複数の自己免疫疾患に共通の感受性遺伝子が存在すると考えられている。笹月・白澤はRIKEN・東大との共同研究により、感受性遺伝子としてFcRH3 (Fc receptor homolog 3)を同定した。相関を示したSNPの内、FcRH3の転写開始点より153bp上流に存在するSNP:-169C/Tは強く相関し、感受性アリルである-169Cは非感受性アリルである-169Tと比較し、より強固に免疫応答の重要な転写因子であるNF-kappaBが結合することが明らかとなった。このSNP:-169C/TをSLEに対して解析した結果、C/C遺伝子型はC/T, T/Tの遺伝子型より有意にSLEに感受性を示す(OR = 1.49 (95%CI:1.16-1.92), P = 0.0017)ことが明らかとなった。さらに、系時的に臨床データのある120例のSLE患者の抗DNA抗体価はC/C遺伝子型で294.1 (IU/ml), C/T+T/T遺伝子型で145.1 (IU/ml)と有意に高い(P<0.026)事を明らかにした。さらに、-169Cは自己免疫性甲状腺疾患(AITD)とも相関することを明らかにした。これらの結果からFcRH3はSLEのみならず、RA, AITDの複数の自己免疫疾患感受性遺伝子であること、および、自己抗体産生に関与することが示唆された。

#### 5) 候補遺伝子の解析:

土屋は独自に収集したSLEサンプルを利用し、機能的候補遺伝子の解析を行った。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-232ThrアリルのSLEにおける関連は高度な有意差に到達した。CD72に関しては、SLE全体との関連は検出されなかったが、SLE群を腎症の有無により層別化すると、腎症を有する群において、\*2アリルおよび\*2/\*2ハプロタイプの有意的減少が認められた。また、腎症抵抗性の\*2ハプロタイプに、遺伝子量依存的に第8エクソンを欠失した新規スプライシング・アイソフォーム(AS)型mRNAが増加することが見出された。CD72の\*2アリル陽性例では、FCGR2B-232Thr多型による発症リスクが有意に減弱することが見出された。APRILの67Arg/Arg遺伝子型の有意的減少が観察された。抗Sm抗体陽性SLE群において、3'非翻訳領域に位置するc.\*263Tの有意的増加が観察された。

#### D. 考察

多因子疾患の感受性遺伝子を同定するには、検体収集システムの樹立と効率的なゲノム解析システムの構築が必要である。検体収集に関しては、“All Japan”の協力体制の下でのシステムが構築され、合計で467例の孤発例が収集されたことは評価される。SLEに関してこれだけ多数の検体を用いての解析は日本には存在せず、国際的にみてもtop-levelの検体数である。しかしながら、相関解析の結果を確立するには、罹患同胞対も含めた更なる検体の収集が必要であると考えられる。今回収集されたサンプルは、SLEのみならずその他の自己免疫疾患感受性遺伝子の探索に利用・提供できるものであり、SLE・自己免疫疾患の病因・病態解明を介した診断・治療に貢献しうると考えられる。

感受性遺伝子座の候補領域である1番染色体長腕1q21-q23領域からSLE, RA, AITDの複数の自己免疫疾患に共通の感受性遺伝子としてFcRH3が同定されたことは高く評価されると思われる。また、その感受性SNPが自己抗体産生と相関することも興味深い。

4p16領域のマイクロサテライトマーカ、SNPを用いたdense mappingによりWHSC2、BST1、STK32B遺伝子を感受性遺伝子の候補として同定した。今後は、原因となるSNPを同定し、遺伝子機能や発現にどのような影響を与えるのかを解析していく必要がある。候補遺伝子解析では、CD72イントロン多型が、スプライシング効率に影響することにより、腎症抵抗性と関連し、かつ、遺伝子間相互作用により、FCGR2B多型のSLE発症リスクを修飾することを明らかにしたことは興味深い。

“high-throughput”なゲノム解析システムが国立国際医療センターに構築されたことは、自己免疫疾患のみならずその他の難病を含む多因子疾患にこのゲノム解析システムを利用し複数の疾患感受性遺伝子を同定することにつながると考えられる。

本研究では、全身性自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデス(SLE)を中心とした自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子とその遺伝子変異の同定を行うことにより病因を解明し、それに立脚した病態の解明と先駆的診断・治療法の開発に資することを目的としてきたが、この成果は、リウマチ、Graves病、橋本病なども含めた自己免疫疾患に共通の病

因の解明にもつながり、国民の保険・福祉・医療の向上に貢献できると考えられる。

## E. 結論

各研究においてヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて、各倫理審査委員会での承認を得、以下のことを行った。

### 1) SLE 検体の収集:

小池 (北大)、三森 (国際医療センター) が中心となり SLE 検体収集に関するシステムを構築し、467 例の孤発例が収集された。SLE 罹患同胞対に関しては、20 組の SLE 同胞対サンプルが収集された。中村 (東邦大) は血族結婚を有する SLE 多発家系 (3 世代、9 名) のサンプルを収集した。

### 2) 多発家系の解析:

笹月・白澤 (国際医療センター) は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多発家系に対して homozygous mapping を行った結果、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。

### 3) 4p16 候補領域の SLE 感受性遺伝子の同定:

多発家系の解析より得られた 4p16 候補領域に対して、笹月・白澤はマイクロサテライトマーカー、SNP を用い SLE467 例、対照群 889 例に対して相関解析を行った結果、WHSC2、BST1、STK32B 遺伝子を SLE 感受性遺伝子の候補として同定した。

### 4) 新規感受性遺伝子 FcRH3 の同定:

FcRH3 (Fc receptor homolog 3) に存在し関節リウマチと相関を示す SNP:-169C/T の C/C 遺伝子型は C/T, T/T の遺伝子型より有意に SLE に感受性を示す (OR = 1.49) ことを明らかにした。さらに、抗 DNA 抗体価は C/C 遺伝子型において C/T+T/T 遺伝子型より有意に高いことを明らかにした。

### 5) 候補遺伝子 FCGR2B, CD72, APRIL の解析:

FCGR2B-232Thr は東～東南アジア集団共通の

SLE 感受性遺伝子であること、CD72 イントロン多型が、腎症抵抗性と関連することを明らかにし、さらに APRIL と SLE との相関を確認した。

## F. 健康危険情報 特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(主任研究者)

1. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhira S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K. A functional variant in *FcRH3*, encoding Fc Receptor Homolog 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet.*, in press, 2005
2. Klampfer L, Swaby L-A, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic Ras increases sensitivity of colon cancer cells to 5-FU-induced apoptosis. *Oncogene*, in press, 2005
3. Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, Yamamoto K, Horiuchi H, Ohga S, Furuno K, Morimoto A, Imayoshi M, Ogata Y, Zaitzu M, Sako M, Koike K, Sakata A, Takada H, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood*, in press, 2005
4. Pollock CB, Shirasawa S, Sasazuki T, Kolch W, Dhillon AS. Oncogenic K-RAS is required to maintain changes in cytoskeletal organization, adhesion, and motility in colon cancer cells. *Cancer Res.*, 65(4):1244-50, 2005
5. Caron RW, Yacoub A, Li M, Zhu X, Mitchell C, Hong Y, Hawkins W, Sasazuki T, Shirasawa S, Kozikowski AP, Dennis PA, Hagan MP, Grant S, Dent P. Activated forms of H-RAS and K-RAS differentially regulate membrane association of PI3K, PDK-1, and AKT and the effect of therapeutic kinase inhibitors on cell

- survival. *Mol Cancer Ther.*, 4(2):257-70, 2005
6. Caron RW, Yacoub A, Zhu X, Mitchell C, Han SI, Sasazuki T, Shirasawa S, Hagan MP, Grant S, Dent P. H-RAS V12-induced radioresistance in HCT116 colon carcinoma cells is heregulin dependent. *Mol Cancer Ther.*, 4(2):243-55, 2005
  7. Mabuchi R, Sasazuki T, Shirasawa S. Mapping of the critical region of mitogene-inducible gene-6 for NF-kappaB activation. *Oncol Rep.*, 13(3):473-6, 2005
  8. Caron RW, Yacoub A, Mitchell C, Zhu X, Hong Y, Sasazuki T, Shirasawa S, Hagan MP, Grant S, Dent P. Radiation-Stimulated ERK1/2 and JNK1/2 Signaling Can Promote Cell Cycle Progression in Human Colon Cancer Cells. *Cell Cycle*, 4(3), 2005
  9. Aoki M, Yamamoto K, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, Uesaka K, Kitajima M, Shimada S, Matsuno S, Yano M, Hiratsuka M, Sugimura H, Itoh F, Minamoto T, Maehara Y, Takenoshita S, Aikou T, Katai H, Yoshimura K, Takahashi T, Akagi K, Sairenji M, Yamamura Y, Sasazuki T. A full genome scan for gastric cancer. *J Med Genet.*, 42(1):83-7, 2005
  10. Shichijo S, Keicho N, Long HT, Quy T, Phi NC, Ha LD, Ban VV, Itoyama S, Hu CJ, Komatsu N, Kirikae T, Kirikae F, Shirasawa S, Kaji M, Fukuda T, Sata M, Kuratsuji T, Itoh K, Sasazuki T. Assessment of synthetic peptides of severe acute respiratory syndrome coronavirus recognized by long-lasting immunity. *Tissue Antigens*, 64(5):600-7, 2004
  11. Nawata H, Shirasawa S, Nakashima N, Araki E, Hashiguchi J, Miyake S, Yamauchi T, Hamaguchi K, Yoshimatsu H, Takeda H, Fukushima H, Sasahara T, Yamaguchi K, Sonoda N, Sonoda T, Matsumoto M, Tanaka Y, Sugimoto H, Tsubouchi H, Inoguchi T, Yanase T, Wake N, Narazaki K, Eto T, Umeda F, Nakazaki M, Ono J, Asano T, Ito Y, Akazawa S, Hazegawa I, Takasu N, Shinohara M, Nishikawa T, Nagafuchi S, Okeda T, Eguchi K, Iwase M, Ishikawa M, Aoki M, Keicho N, Kato N, Yasuda K, Yamamoto K, Sasazuki T. Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13-p12 in Japanese. *J Hum Genet.*, 49(11):629-34, 2004
  12. Yamamoto K, Ishii E, Sako M, Ohga S, Furuno K, Suzuki N, Ueda I, Imayoshi M, Yamamoto S, Morimoto A, Takada H, Hara T, Imashuku S, Sasazuki T, Yasukawa M. Identification of novel MUNC13-4 mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis and functional analysis of MUNC13-4-deficient cytotoxic T lymphocytes. *J Med Genet.*, 41(10):763-7, 2004
  13. Itoyama S, Keicho N, Quy T, Phi NC, Long HT, Ha le D, Ban VV, Ohashi J, Hijikata M, Matsushita I, Kawana A, Yanai H, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T. ACE1 polymorphism and progression of SARS. *Biochem Biophys Res Commun.*, 323(3):1124-9, 2004
  14. Shirasawa S, Sugiyama S, Baba I, Inokuchi J, Sekine S, Ogino K, Kawamura Y, Dohi T, Fujimoto M, Sasazuki T. Dermatitis due to epiregulin deficiency and a critical role of epiregulin in immune-related responses of keratinocyte and macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 101(38):13921-6, 2004
  15. Kaburagi Y, Yamashita R, Ito Y, Okochi H, Yamamoto-Honda R, Yasuda K, Sekihara H, Sasazuki T, Kadowaki T, Yazaki Y. Insulin-induced cell cycle progression is impaired in chinese hamster ovary cells overexpressing insulin receptor substrate-3. *Endocrinology*, 145(12):5862-74, 2004
  16. Shirasawa S, Harada H, Furugaki K, Akamizu T, Ishikawa N, Ito K, Ito K, Tamai H, Kuma K, Kubota S, Hiratani H, Tsuchiya T, Baba I, Ishikawa M, Tanaka M, Sakai K, Aoki M, Yamamoto K, Sasazuki T. SNPs in the promoter of a B cell-specific antisense transcript, SAS-ZFAT, determine susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet.*, 13(19):2221-31, 2004
  17. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic Ras promotes butyrate-induced apoptosis through inhibition

- of gelsolin expression. *J Biol Chem.*, 279(35):36680-8, 2004
18. Qi X, Tang J, Pramanik R, Schultz RM, Shirasawa S, Sasazuki T, Han J, Chen G p38 MAPK activation selectively induces cell death in K-ras-mutated human colon cancer cells through regulation of vitamin D receptor. *J Biol Chem.*, 279(21):22138-44, 2004
  19. Furugaki K, Shirasawa S, Ishikawa 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.*, 49(3):166-8, 2004
  20. Kunisaki Y, Masuko S, Noda M, Inayoshi A, Sanui T, Harada M, Sasazuki T, Fukui Y. Defective fetal liver erythropoiesis and T lymphopoiesis in mice lacking the phosphatidylserine receptor. *Blood*, 103(9):3362-4, 2004
  21. 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.
  22. 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.*, 279(1):401-6, 2004
  23. 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.* 279: 401-6, 2004.
  24. Kato N, Nabika T, Liang YQ, Mashimo T, Inomata H, Watanabe T, Yanai K, Yamori Y, Yazaki Y, Sasazuki T. Isolation of a chromosome 1 region affecting blood pressure and vascular disease traits in the stroke-prone rat model. *Hypertension*, 42: 1191-7, 2003
  25. Klampfer L, Huang J, Corner G, Mariadason J, Arango D, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic Ki-ras inhibits the expression of interferon-responsive genes through inhibition of STAT1 and STAT2 expression. *J Biol Chem.*, 278: 46278-87, 2003
  26. Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Iwata E, Stein JV, Sasazuki T, Fukui Y. Related DOCK2 regulates Rac activation and cytoskeletal reorganization through interaction with ELMO1. *Blood*, 102: 2948-50, 2003.
  27. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol. Cancer Res.*, 1: 855-62, 2003
  28. Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Iwata E, Oike M, Sasazuki T, Fukui Y. DOCK2 is essential for antigen-induced translocation of TCR and lipid rafts, but not PKC-theta and LFA-1, in T cells. *Immunity*. 19: 119-29, 2003
  29. 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
  30. Kaburagi Y, Satoh S, Yamamoto-Honda R, Ito Y, Akanuma Y, Sekihara H, Yasuda K, Sasazuki T, Kadowaki T, Yazaki Y. Protection of insulin receptor substrate-3 from staurosporine-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 300: 371-7, 2003
  31. Tsunoda T, Inokuchi J, Baba I, Okumura K, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S. A novel mechanism of nuclear factor  $\kappa$ B activation through the binding between inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B and the processed NH<sub>2</sub>-terminal region of Mig-6. *Cancer Research*, 62(20):5668-71, 2002
  32. 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, for the Japan Marrow Donor Program. The clinical significance of HLA allele compatibility in patients transplanted with marrow from a serologically HLA-A, B and DR matched unrelated donor. *Blood*, 99: 4200-4206, 2002
  33. 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 Transplantation*. 29(7):569-75, 2002

(分担研究者)

1. 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 Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus. *Hum. Mol. Genet.*, 13: (2) 171-179, 2004
2. Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Matsuura E, Kobayashi K, Inagaki J, Kato H, Tanaka H, Yamakado M, Akino M, Saitou H, Amasaki Y, Jodo S, Amengual O, Koike T. Nicked  $\beta$ 2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood*, 103(10): 3766- 3772, 2004
3. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiprothombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin. Immunol.*, 112: 144-149, 2004
4. Bohgaki M, Atsumi T, Yamashita Y, Yasuda S, Sakai Y, Furusaki A, Bohgaki T, Amengual O, Amasaki Y, Koike T. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti- $\beta$ 2Glycoprotein I antibodies. *Int. Immunol.*, 16: 1633- 1641, 2004
5. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine<sup>247</sup> polymorphism of  $\beta$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine<sup>247</sup> $\beta$ 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum.*, 52: 212-218, 2004.
6. 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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> immunoregulatory T cells in a transgenic rat model of autoimmune diseases. *J. autoimmunity* 20. 43-49.2003.
7. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Specificities properties and clinical significance of antiprothronbin antibodies. *Arthrit Rheum.*, 48:4.886-895, 2003.
8. Sakai Y, Atsumi T, Itoh T, Koike T. Uveitis, pancardotos, haemophagocytosis, and abdominal masses. *Lancet*, 361:834, 2003.
9. 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. *Rheumatol.* 42:773-777, 2003.
10. Kobayashi K, Kishi M, Atumi T, Bertolaccini LM, Makino H, Sakairi N, Yamamoto I, Yasuda T, Khamashta AM, Hughes RVG, Koike T, Voelkr RD, Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with  $\beta$ 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J. Liposome Res.*, 44:716-726, 2003
11. Ieko M, Nakabayashi T, Takeda T, Naitoh S, Atsumi T, Koike T. The inhibition of protein C anticoagulant activity by anti- $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI) antibodies isolated from patients with antiphospholipid syndrome by chromatography methods. *Mod. Rheumatol.*, 12:44-49, 2002.
12. Matsuura E, Kobayashi K, Kasahara J, Yasuda T, Makino H, Koike T, Shoenfeld Y. anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies and atherosclerosis. *Int. Rev. Immunol.*, 21:51-66, 2002.
13. Yasuda S, Tsustumi A, Astumi T, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Khamashta MA, Huges RV, Koike T. Gene polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogenactivator inhibitor-1patients with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.*, 29:1192-1197, 2002.
14. Amborozic A, Avicin T, Ichikawa K, Kveder T, Mastuur E, Hojnik M, Astumi T, Rozman B, Koike T. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int. Immunol.*, 14:823-830, 2002.
15. Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta2 glycoprotein I antibodies: possible

- mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Brit. J. Hematol.*, 119:781-788, 2002
16. Klampfer L, Swaby L-A, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic Ras increases sensitivity of colon cancer cells to 5-FU-induced apoptosis. *Oncogene*, in press, 2005
  17. Hiratani H, Bowden DW, Ikegami S, Shirasawa S, Shimizu A, Iwatani Y, Akamizu T. Multiple SNPs in intron 7 of thyrotropin receptor are associated with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, in press, 2005
  18. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhiro S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K. A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet.*, in press, 2005
  19. Caron RW, Yacoub A, Mitchell C, Zhu X, Hong Y, Sasazuki T, Shirasawa S, Hagan MP, Grant S, Dent P. Radiation-stimulated ERK1/2 and JNK1/2 signaling can promote cell cycle progression in human colon cancer cells. *Cell Cycle*. 28:4(3), 2005
  20. Caron RW, Yacoub A, Li M, Zhu X, Mitchell C, Hong Y, Hawkins W, Sasazuki T, Shirasawa S, Kozikowski AP, Dennis PA, Hagan MP, Grant S, Dent P. Activated forms of H-RAS and K-RAS differentially regulate membrane association of PI3K, PDK-1 and AKT and the impact of therapeutic kinase inhibitors on cell survival. *Mol. Cancer Ther.*, 4(2):257-70, 2005
  21. Caron RW, Yacoub A, Zhu X, Mitchell C, Han SI, Sasazuki T, Shirasawa S, Hagan MP, Grant S, Dent P. H-RAS V12-induced radioresistance in HCT116 colon carcinoma cells is heregulin dependent. *Mol. Cancer Ther.*, 4(2):243-55, 2005
  22. Mabuchi R, Sasazuki T, Shirasawa S. Mapping of the critical region of mitogene-inducible gene-6 for NK- $\kappa$ B activation. *Oncol. Rep.*, 13(3):473-6, 2005
  23. Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JI, Coomber BL, Mackman N, Rak JW. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: Implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*, 105(4):1734-41, 2005
  24. Onimaru H, Arata A, Arata S, Shirasawa S, Cleary ML. In vitro visualization of respiratory neuron activity in the newborn mouse ventral medulla. *Brain Res Dev Brain Res.*, 153(2): 275-279, 2004
  25. Nawata H, Shirasawa S, Nakashima N, Araki E, Hashiguchi J, Miyake S, Yamauchi T, Hamaguchi K, Yoshimatsu H, Takeda H, Fukushima H, Sasahara T, Yamaguchi K, Sonoda N, Sonoda T, Matsumoto M, Tanaka Y, Sugimoto H, Tsubouchi H, Inoguchi T, Yanase T, Wake N, Narazaki K, Eto T, Umeda F, Nakazaki M, Ono J, Asano T, Ito Y, Akazawa S, Hazegawa I, Takasu N, Shinohara M, Nishikawa T, Nagafuchi S, Okeda T, Eguchi K, Iwase M, Ishikawa M, Aoki M, Keicho N, Kato N, Yasuda K, Yamamoto K, Sasazuki T. Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the Susceptibility locus on 11p13-p12 in Japanese. *J. Hum. Genet.*, 49:629-634, 2004
  26. Shichijo S, Keicho N, Long HT, Quy T, Phi NC, Ha LD, Ban VV, Itoyama S, Hu CJ, Komatsu N, Kirikae T, Kirikae F, Shirasawa S, Kaji M, Fukuda T, Sata M, Kuratsuji T, Itoh K, Sasazuki T. Assessment of synthetic peptides of severe acute respiratory syndrome coronavirus recognized by long-lasting immunity. *Tissue antigens*, 64(5):6007-607, 2004
  27. Shirasawa S, Sugiyama S, Baba I, Inokuchi J, Sekine S, Ogino K, Kawamura Y, Dohi T, Fujimoto M, Sasazuki T. Dermatitis due to epiregulin deficiency and a critical role of epiregulin in immune-related responses of keratinocyte and macrophage. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 101(38):13921-13926, 2004
  28. Shirasawa S, Harada H, Furugaki K, Akamizu T, Ishikawa N, Ito K, Ito K, Tamai H, Kuma K, Kubota S, Hiratani H, Tsuchiya T, Baba I, Ishikawa M, Tanaka M, Sakai K, Aoki M, Yamamoto K, Sasazuki T. SNPs in the promoter of a B cell-specific antisense transcript, SAS-ZFAT, determine susceptibility to autoimmune thyroid disease.

- Hum. Mol. Genet., 13(19):2221-2231, 2004
29. Cheng L, Arata A, Mizuguchi R, Qian Y, Karunaratne A, Gray PA, Arata S, Shirasawa S, Bouchard M, Luo P, Chen CL, Busslinger M, Goulding M, Onimaru H, Ma Q. TLx3 and TLx1 are post-mitotic selector genes determining glutamatergic over GABAergic cell fates. *Nature Neurosci.*, 7(5):510-517, 2004
  30. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Oncogenic Ras Promotes butyrate-induced apoptosis through inhibition of gelsolin expression. *J. Biol. Chem.*, 279(35):36680-36688, 2004
  31. Asano N, Fujimoto M, Yazawa N, Shirasawa S, Hasegawa M, Okochi H, Tamaki K, Tedder TF, Sato S. B Lymphocyte Signaling Established by the CD19/CD22 Loop Regulates Autoimmunity in the Tight-Skin Mouse. *Am. J. Pathol.*, 165:641-650, 2004.
  32. Qi X, Tang J, Pramanik R, Schultz RM, Shirasawa S, Sasazuki T, Han J, Chen G. p38 MAPK activation selectively induces cell death in K-ras mutated human colon cancer cells through regulation of vitamin D receptor. *J. Biol. Chem.*, 279(21):22138-22144, 2004
  33. 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.*, 49 (3):166-168, 2004
  34. 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
  35. Yamamoto K, Sonoda M, Inokuchi J, Shirasawa S, Sasazuki T. Polycomb group, Suppressor of Zeste 12, links heterochromatin protein 1 alpha and enhancer of Zeste 2. *J. Biol. Chem.*, 279 (1): 401-406, 2004
  36. 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
  37. 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> mice. *Gastroenterology*, 125(5):1428-40, 2003
  38. 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
  39. 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
  40. 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
  41. Shirasawa S, Sasazuki T: The impact of oncogenes on tumor maintenance. *Oncogene-Directed Therapies (Rak JW. Ed., Human Press Inc., Totowa):229-243, 2002*
  42. Tsunoda T, Inokuchi J, Baba I, Okumura K, Naito S, Sasazuki T, Shirasawa S. A novel mechanism of nuclear factor  $\kappa$ B activation through the binding between inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B $\alpha$  and the processed NH<sub>2</sub>-terminal region of Mig-6. *Cancer Res.* 62(20):5668-5671, 2002
  43. Kanai M, Numakura C, Sasaki A, Shirahata, E, Akaba, K, Hashimoto M, Hasegawa, H, Shirasawa S, Hayasaka K. Congenital central hypoventilation syndrome: a novel mutation of the RET gene in an isolated case. *Tohoku J. Exp. Med.*, 196:241-246, 2002
  44. Qian Y, Shirasawa S, Chen C, Cheng L, Ma Q. Proper development of relay somatic sensory neurons and D2/D4 interneurons requires homeobox genes Rnx/Tlx-3 and Tlx-1. *Genes Dev.*, 16: 1220-1233, 2002

45. Kimura H, Komatsuda A, Sawada K, Mimori A, Baba S, Minota S: Rapidly progressed secondary amyloidosis in a patient with mixed connective tissue disease. *Int Med* 43:878-882, 2004
46. Takeishi M, Mimori A, Nakajima K, Mimura T, Suzuki T. Reduction of factor XII in antiphospholipid antibody positive patients with thrombotic events in rheumatology clinic. *Clin Rheumatol* 22:40-44, 2003
47. 竹石美智雄, 三森明夫, 阿達大介, 鈴木輝彦: 劇症 A 群連鎖球菌感染症を伴った結節性多発動脈炎の 1 成人例. *リウマチ* 42:682-686, 2002
48. Tsuchiya N, Kyogoku C: Role of Fcγ Receptor IIb polymorphism in the genetic background of systemic lupus erythematosus: Insights from Asia. *Autoimmunity* (in press)
49. Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression. *J Immunological Methods* 295:183-193, 2004.
50. Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K: Follistatin-related protein gene (*FRP*) is expressed in the synovial tissues of rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility. *Clin Exp Rheumatol* 22: 707-712, 2004.
51. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S. Association of functional *CD19* polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 50: 4002-4007, 2004.
52. Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. *CD72* polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with *FCGR2B*. *Hum Mol Genet* 13: 2907-2917, 2004.
53. Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K: Crucial role of inhibitor of DNA binding/differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation and angiogenic processes of human endothelial cells. *J Immunol* 173:5801-5809, 2004.
54. 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.
55. 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.
56. 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* 103:2257-2265, 2004.
57. 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.
58. Kyogoku C, Tsuchiya N, Shibue T, Tokunaga K, Matsuta K. TNFR2 position 196 polymorphism in Japanese patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Dieudé et al [letter]. *Arthritis Rheum* 48: 273-274, 2003.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
  62. 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.
  63. Sirikong M, Tsuchiya N, Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Suthipinittharm P, Luangtrakool K, Srinak D, Thongpradit R, Siriboonrit U, Tokunaga K: Association of *HLA-DRB1\*1501-DQB1\*0602* haplotype with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Thais. *Tissue Antigens* 59: 113-117, 2002.
  64. Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van de Winkel JGJ, Kallenberg CGM, Tokunaga K: Association of Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: Contribution of *FCGR2B* to the genetic susceptibility to SLE. *Arthritis Rheum* 46: 1242-1254, 2002.
  65. Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukazawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K: Polymorphisms of human CD19 gene: Possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 3 Suppl 1:S21-30, 2002.
  66. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K: Analysis on the association of human *BLYS* (*BAFF*, *TNFSF13B*) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 3: 424-429, 2002.
  67. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K: Studies on the association of Fcγ receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in Japanese: Evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun* 3: 488-493, 2002.
  68. Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T: Association of *HLA-A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302* haplotype, but not of *TNFA* promoter and *NKp30* polymorphism, with postherpetic neuralgia (PHN) in the Japanese population. *Genes Immun* 3: 477-481, 2002.
  69. Tsuchiya N, Ohashi J, Tokunaga K. Variations in immune response genes and their associations with multifactorial immune disorders. *Immunol Rev* 190: 169-181, 2002
  70. 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  
(主任研究者)
    1. 杉山滋、馬場賀、猪口淳一、関根さやか、荻野景子、河村由紀、土肥多恵子、藤本学、笹月健彦、白澤専二。Epiregulinのケラチノサイトとマクロファージにおける免疫関連機能の解明。日本分子生物学会、神戸、2004年12月8日-11日
    2. 柳内和幸、竹内史比古、松尾恵、長野忍、猪又兵衛、渡邊岳博、森居俊行、柳内圭子、安田和基、白澤専二、笹月健彦、加藤規弘。染色体20番長腕での2型糖尿病感受性遺伝子の網羅的探索。日本人類遺伝学会第49回大会、東京、2004年10月12-15日
    3. 原田晴仁、石川繭子、天崎吉晴、小池隆夫、中村道子、三森明夫、笹月健彦、白澤専二。4番染色体短腕上のSLE疾患感受性遺伝子の解明。日本人類遺伝学会第49回大会、東京、2004年10月12-15日
    4. 石川繭子、小牧元、摂食障害遺伝子研究協

- 力者会議、猪子英俊、田宮元、笹月健彦、白澤専二。ABI3730DNA アナライザを用いた全ゲノムスクリーニング法における摂食障害感受性遺伝子の探索。日本人類遺伝学会第49回大会、東京、2004年10月12日-15日
5. 馬淵颯子、角田俊之、笹月健彦、白澤専二。Mig-6のNF $\kappa$ B活性化誘導に関わる領域の同定。第63回日本癌学会学術総会、福岡、2004年9月
  6. 柳内和幸、竹内史比古、森居俊行、柳内圭子、猪又兵衛、渡辺岳博、安田和基、笹月健彦、加藤規弘。6つの主要な候補遺伝子座における2型糖尿病の網羅的関連研究。第40回日本臨床分子医学会学術総会(東京、学術総合センター)2004年7月
  7. 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
  8. 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
  9. 馬淵颯子、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
  10. 竹内史比古、森居俊行、柳内和幸、柳内圭子、長野忍、安田和基、笹月健彦、加藤規弘。動脈硬化候補遺伝子に関する大規模SNP探索とハプロタイプ構築。第48回日本人類遺伝学会大会、長崎、平成15年10月
  11. 柳内和幸、竹内史比古、森居俊行、柳内圭子、猪又兵衛、渡辺岳博、安田和基、笹月健彦、加藤規弘。6つの主要な候補遺伝子座における2型糖尿病の網羅的関連研究。第48回日本人類遺伝学会大会(長崎、長崎ブリックホール)平成15年10月
  12. 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。
  13. 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
  14. 森居俊行、竹内史比古、柳内和幸、長野忍、柳内圭子、矢崎義雄、笹月健彦、加藤規弘。高血圧における大規模候補遺伝子アプローチ。第26回日本高血圧学会総会、宮崎、2002年10月
  15. 古垣浩一、白澤専二、原田晴仁、土屋朋子、馬場賀、石川直文、伊藤公一、伊藤国彦、窪田純久、隈寛二、赤水尚史、酒井健司、山本健、笹月健彦「橋本病の疾患感受性遺伝子の同定-8q23-q24を中心として」第47回日本人類遺伝学会、2002年11月13-15日、ヒルトン名古屋  
古垣浩一、白澤専二、原田晴仁、土屋朋子、馬場賀、石川直文、伊藤公一、伊藤国彦、窪田純久、隈寛二、赤水尚史、酒井健司、山本健、笹月健彦「橋本病の疾患感受性遺伝子の同定-8q23-q24を中心として」第9回日本遺伝子診療学会、2002年10月18-19日、京都国際会館
- (分担研究者)
1. Koike T. "Antiphospholipid Syndrome." 7<sup>th</sup> International Congress SLE and Related conditions. New York, U.S.A. May 9-13, 2004
  2. Koike T. "Antiphospholipid Syndrome, mechanism of thrombus and complication of reproductive system." 11<sup>th</sup> European Congress on Reproductive Immunology. Pilzen, Czech. June 30-July 3, 2004
  3. Koike T. "Antiphospholipid Syndrome." 11<sup>th</sup> Asia Pacific League Associations for Rheumatology Congress. Jeju, Korea. September 11-15, 2004
  4. Atsumi T, Koike T. "Antiprothrombin-is it worth assaying?" 11<sup>th</sup> International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Sydney, Australia. November 12-19, 2004
  5. Koike T. "Pathogenesis of antiprothrombin antibody." 4<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity. Budapest, Hungary. November 3-7, 2004
  6. Atsumi T, Ieko M, Jodo S, Amasaki Y, Koike

- T. "Sensitivity of semiquantitative lupus anticoagulant test for the diagnosis of antiphospholipid syndrome." 19th Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis. Birmingham, UK. July 12-18, 2003
7. Bohgaki T, Amasaki Y, Bohgaki M, Furusaki A, Sakai Y, Furukawa S, Fukae J, Matsumura K, Atsumi T, Koike T. "Hematopoietic stem cell transplantation for three patients with systemic sclerosis." The 5th Korea-Japan combined meeting of rheumatology (KJCMR). Seoul, Korea. May 22, 2003
  8. Koike T. "Anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I antibodies: application in the clinic." 3<sup>rd</sup> International Congress on Autoimmunity. Geneva, Switzerland. February 20-24, 2002.
  9. Koike T. "Antiphospholipid antibodies; in arterial thrombosis." The 1<sup>st</sup> Tuzing Antiphospholipid Conference. Tuzing, Germany, April 22-25, 2002.
  10. Koike T. "Antiphospholipid antibodies; recent progress and future prospect." SLE Respons Criteria Meeting. Dusseldorf, Germany, May 9-11, 2002.
  11. Koike T. "Anti-prothronbin antibodies; pathogenesis and specificity." 6<sup>th</sup> Dresden symposium on Autoantibodies. Dresden, Germany. September 4-7, 2002
  12. Shirasawa S. "Genetic analysis on autoimmune thyroid disease." "Genome analysis and Medicine"-The 13<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, December 6-8, 2004
  13. 杉山滋, 馬場賀, 猪口淳一, 関根さやか, 荻野景子, 河村由紀, 土肥多恵子, 藤本学, 笹月健彦, 白澤専二. Epregrulin のケラチノサイトとマクロファージにおける免疫関連機能の解明. 日本分子生物学会, 神戸, 12月8日-11日, 2004
  14. 白澤専二. 自己免疫疾患および拒食症のゲノム解析—罹患同胞対解析および pooled DNA 法を用いた全ゲノムスクリーニング—. 第33回遺伝医学研究会(東京女子医大), 東京, 11月26日, 2004
  15. 柳内和幸, 竹内史比古, 松尾恵, 長野忍, 猪又兵衛, 渡邊岳博, 森居俊行, 柳内圭子, 安田和基, 白澤専二. 笹月健彦, 加藤規弘. 染色体 20 番長腕での 2 型糖尿病感受性遺伝子の網羅的探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会, 東京, 10 月 12-15 日, 2004
  16. 原田晴仁, 石川繭子, 天崎吉晴, 小池隆夫, 中村道子, 三森明夫, 笹月健彦, 白澤専二. 4 番染色体短腕上の SLE 疾患感受性遺伝子の解明. 日本人類遺伝学会第 49 回大会, 東京, 10 月 12-15 日, 2004
  17. 石川繭子, 小牧元, 摂食障害遺伝子研究協力者会議, 猪子英俊, 田宮元, 笹月健彦, 白澤専二. ABI3730DNA アナライザを用いた全ゲノムスクリーニング法における摂食障害感受性遺伝子の探索. 日本人類遺伝学会第 49 回大会, 東京, 10 月 12 日-15 日, 2004
  18. 白澤専二. Pooled DNA 法を用いた全ゲノムスクリーニングによる摂食障害感受性遺伝子の解明. JBIC2004 プロジェクト成果報告会, 東京, 10 月, 2004
  19. 馬淵麗子, 角田俊之, 笹月健彦, 白澤専二. Mig-6 の NFκB 活性化誘導に関わる領域の同定. 第 6 3 回日本癌学会学術総会, 福岡, 9 月, 2004
  20. 白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患のゲノム解析. 第 1 1 回日本遺伝子診療学会大会, 東京, 9 月, 2004(シンポジウム)
  21. 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, 2003 年 10 月
  22. 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, 2003 年 10 月
  23. 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, 2003 年 10 月,
  24. 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, 2003 年 9 月
  25. 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, 2003 年 9 月
26. 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, 2003 年 9 月
  27. 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, 2003 年 7 月
  28. 白澤専二, 笹月健彦: ポジショナルクローニング法による自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の解明. 第 11 回国際医療協力シポジウム, 国立国際医療センター, 2002 年 11 月 7 日
  29. 原田晴仁, 土屋朋子, 馬場 賀, 古垣浩一, 笹月健彦, 白澤専二: 8q23-q24 領域に存在する自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会第 47 回大会, 名古屋, 2002 年 11 月 13~15 日
  30. 古垣浩一, 白澤専二, 原田晴仁, 土屋朋子, 馬場 賀, 石川直文, 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: 橋本病の疾患感受性遺伝子の同定-8q23-q24 を中心として. 日本人類遺伝学会第 47 回大会, 名古屋, 2002 年 11 月 13~15 日
  31. 角田俊之, 猪口淳一, 馬場賀, 奥村幸司, 内藤誠二, 笹月健彦, 白澤専二: Mig-6 による NF- $\kappa$ B 活性化の分子機構の解析. 第 61 回日本癌学会総会, 東京国際フォーラム, 2002 年 10 月 3 日
  32. 猪口淳一, 角田俊之, 馬場賀, 馬淵麗子, 小宮美砂子, 内藤誠二, 笹月健彦, 白澤専二: RING finger ドメインを有する MigBP3 の機能解析. 第 61 回日本癌学会総会, 東京国際フォーラム, 2002 年 10 月 3 日
  33. 土屋尚之, 京極千恵子, 黒木喜美子, 氷上光輝, 川崎綾, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士: 全身性エリテマトーデス疾患感受性遺伝子の検討. リウマチ 42: 237, 2002.
  34. 山口晃弘, 櫻井大祐, 土屋尚之, 徳永勝士, 山本一彦: 慢性関節リウマチ滑膜における特異的発現遺伝子の検討. リウマチ 42: 285, 2002.
  35. 京極千恵子, 土屋尚之, 松多邦雄, 徳永勝士: 日本人慢性関節リウマチ患者における Fc $\gamma$ 受容体遺伝子群多型の解析. リウマチ 42: 363, 2002.
  36. 川崎綾, 土屋尚之, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士: BLYS(TNFSF13B)の変異解析と SLE および RA との関連の検討. リウマチ 42: 367, 2002.
  37. 黒木喜美子, 土屋尚之, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士: ヒト CD19 遺伝子 3' 非翻訳領域内反復配列多型と日本人 SLE 感受性との関連. リウマチ 42: 367, 2002.
  38. 櫻井大祐, 山口晃弘, 土屋尚之, 山本一彦, 徳永勝士: 慢性関節リウマチ患者滑膜における FOSB 遺伝子の発現. リウマチ 42: 424, 2002.
  39. Sato M, Ohashi J, Tsuchiya N, Kashiwase K, Ishikawa Y, Arita H, Hanaoka K, Tokunaga K, Yabe T: HLA haplotype, A\*3303-B\*4403-DRB1\*1302 associates with postherpetic neuralgia (PHN). Tissue Antigens 59 (Suppl): 67, 2002.
  40. Wakui M, Yamaguchi A, Sakurai D, Ogasawara K, Yokochi T, Hatta-Ohashi Y, Karaki S, Kurata K, Nishida N, Suyama A, Ikeda Y, Tsuchiya N, Tokunaga K: Differential display method-based gene expression analysis and development of a novel oligonucleotide array assay in GvHR. Tissue Antigens 59 (Suppl): 141, 2002.
  41. Sakurai D, Yamaguchi A, Tsuchiya N, Tsuno N, Okaji Y, Tokunaga K: Induction of proliferation and activation of human endothelial cells by overexpression of ID gene. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S43, 2002.
  42. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Shibue T, Tokunaga K: Analyses on the association of Fc $\gamma$  receptor family and TNFR2 (TNFRSF1B) polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese. Arthritis Rheum 46 (Suppl): S98, 2002.
  43. 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