

名(OK, NKIF)の末梢血由来 mRNA を抽出した。それぞれの mRNA を Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array を使用して網羅的に解析し、患者と家族の mRNA 発現の差異を検出した。

条件は、(1)患者/コントロールともに Flag が Present (significant である)、(2)Normalized Ratioが2以上または0.5以下、(3)以上が2家系に共通である、とした。

2. 患者病変部皮膚組織の免疫染色

患者皮膚生検組織(凍瘡様皮疹部)を免疫組織学的に検討した。使用した抗体は、CD3, CD4, CD8, CD68, ユビキチンである。なお本研究は、和歌山県立医科大学および

長崎大学の遺伝子解析・臨床研究倫理委員会の承認を得て開始され、全ての試料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

1. ジーンチップアレイによる網羅的 mRNA 発現解析

1) 患者・家族間のサブトラクション

下表にデータを示す。増加した主な遺伝子としては、PTEN (ratio 2.1 - 3.0), IRF7 (ratio 3.2 - 4.3), STAT1 (ratio 2.3 - 3.9)、減少した主な遺伝子としては、CD9 (ratio 0.40 - 0.23), CXCL5 (ratio 0.22 - 0.17)であった。

表 ジーンチップアレイによる患者・家族間のサブトラクションの結果

Gene	Ratio	Log2 Ratio	Log2 Fold Change	Log2 Ratio	Log2 Fold Change
PTEN	2.1 - 3.0	0.75 - 1.58	0.27 - 0.58	0.75 - 1.58	0.27 - 0.58
IRF7	3.2 - 4.3	1.67 - 2.15	0.56 - 0.76	1.67 - 2.15	0.56 - 0.76
STAT1	2.3 - 3.9	1.22 - 1.96	0.38 - 0.69	1.22 - 1.96	0.38 - 0.69
CD9	0.40 - 0.23	-0.92 - -1.46	-0.31 - -0.51	-0.92 - -1.46	-0.31 - -0.51
CXCL5	0.22 - 0.17	-1.52 - -1.85	-0.49 - -0.62	-1.52 - -1.85	-0.49 - -0.62

2) カテゴリー解析

さらに、長崎大学人類遺伝学の Partek Genomics Suite を使用し、The Gene Ontology (GO; <http://www.geneontology.org/>) の Gene Set 情報に基づいてアレイ結果を解析した。結果は「molecular function」「biological process」「cellular component」の3つのカテゴリーに分かれ、「molecular function」の上位2つはエイコサノイド/アラキドン酸受容体関連 eicosanoid receptor activity とプロスタノイド受容体関連 prostanoid receptor activity であった。

3) バイオインフォマティクス解析

Reactome の Skypaint 機能を使用した。下図の色がついている部分が、発現が変化した分子(遺伝子がコードする分子)である。

p<0.05 の場合



p<0.005 の場合



種々のカテゴリーのうち、発現が大きく変化した分子を多く含むものを以下に示す。

Metabolism of lipids and lipoproteins



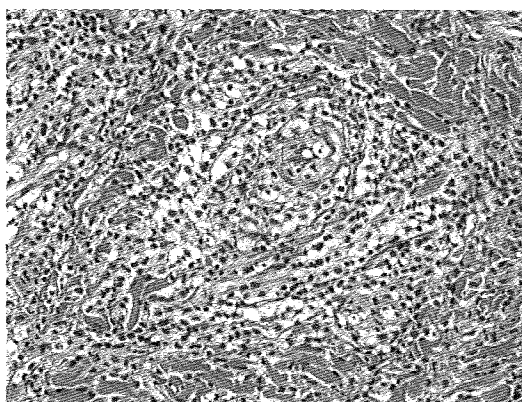
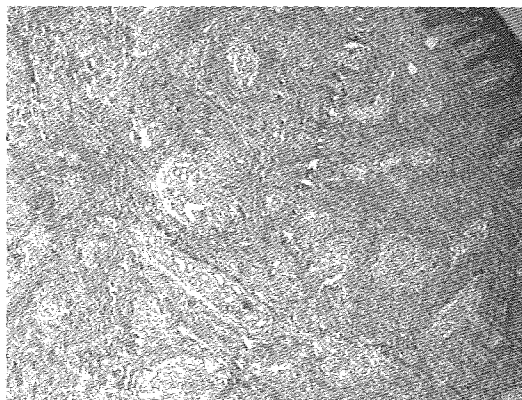
Signaling in immune system



2. 患者病変部皮膚組織の免疫染色

患者皮膚生検組織(凍瘡様皮疹部)には、

下図のように細胞浸潤がみられた。



浸潤細胞は CD68 陽性細胞が多く、ユビキチンの蓄積がみられた。

D. 考察

ジェンチップアレイによる網羅的 mRNA 発現解析を行い、患者・家族間のサブトラクションによる遺伝子発現の増減、カテゴリー解析、バイオインフォマティクス解析について検討した。患者・家族間のサブトラクションでは、解析を行った患者 2 家系に共通に患者で PTEN、IRF7、STAT1 遺伝子の発現が増加していた。これらの遺伝子は、自然免疫による持続炎症に関係しており、本症候群の病態に合致するものであった。カテゴリー解析において、molecular

function の上位 2 つは、エイコサノイド／アラキドン酸受容体関連 eicosanoid receptor activity とプロスタノイド受容体関連 prostanoid receptor activity であり、持続炎症にやはり関係していた。バイオインフォマティクス解析においては、病態に関係がある Metabolism of lipids and lipoproteins、Signaling in immune system において、発現が大きく変化する分子が多く同定された。以上のように、今回の mRNA の検討では、疾患遺伝子を類推するまでには至らなかったが、間違いなく炎症に関係している蛋白の異常であることがわかった。

患者病変部皮膚組織の検討では、CD68 陽性浸潤細胞内にユビキチンが蓄積しており、蛋白浄化作用を持つユビキチン・プロテアソーム系と本症候群に関係がある可能性が示唆された。

E. 結論

中條—西村症候群は、自然免疫による慢性炎症が病態の中心であり、ユビキチン・プロテアソーム系との関連も示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K: Determination of

the subset of Sjogren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36: 113-115, 2009

2. Sakamoto J, Origuchi T, Okita M, Nakano J, Kato K, Yoshimura T, Izumi S, Komori T, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K: Immobilization-induced cartilage degeneration mediated through expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and chondromodulin-I. *Connect Tissue Res* 50: 37-45, 2009

3. Aramaki T, Ida H, Izumi Y, Fujikawa K, Huang M, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Kawakami A, Origuchi T, Matsuoka N, Eguchi K: A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19: 245-252, 2009

4. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36: 1126-1129, 2009

5. Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K: Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Mod Rheumatol* 19: 488-492, 2009
6. Nakamura H, Kamiya-Matsumoto K, Kawakami A, Ida H, Hayashi T, Sato S, Kamihira S, Eguchi K: A case of cold agglutinin disease in the course of treatment for polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol* 19: 427-430, 2009
7. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Nakamura T, Iwamoto N, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K: Low prevalence of ectopic germinal centre formation in patients with HTLV-I-associated Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 48: 854-855, 2009
8. Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, Nakamura H, Ida H, Aramaki T, Eguchi K: Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther* 14: 533-542, 2009
9. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K: Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 36: 2397-2402, 2009
10. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61: 772-778, 2009
11. Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, Eguchi K: Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. *Cytotechnology* 60:

161-164, 2009

12. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ishimoto H, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Takehara K, Sato S, Eguchi K: Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* 38: 263-267, 2009
13. Nakamura H, Kita J, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Sakamoto N, Furusu A, Eguchi K: Multiple bone fracture due to Fanconi's syndrome in primary Sjogren's syndrome complicated with organizing pneumonia. *Rheumatol Int* 30: 265-267, 2009
14. Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyama M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K: Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. *Mod Rheumatol* 19: 652-656, 2009
15. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K: Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol* 20: 40-45, 2010
16. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri S, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kawachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K: Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol* 20: 86-89, 2010
17. Kawashiri S, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K: Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Intern Med* 49: 487-490, 2010
18. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K: Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int* in press

19. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K: Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. Rheumatol Int in press

20. Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K: Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int in press

21. 井田弘明, 江口勝美:【膠原病 病態解明・新規治療の光明】 特論 新しい疾患概念 '自己炎症症候群'. 日本臨床 67: 626-636, 2009

22. 井田弘明, 右田清志, 江口勝美:【リウマチ性疾患診療における日本のエビデンス】わが国における TRAPS の診断と治療. リウマチ科 41: 62-70, 2009

23. 井田弘明, 江口勝美: Autoinflammation (自己炎症). 感染・炎症・免疫 39: 92-105, 2009

24. 井田弘明, 江口勝美:【自己炎症疾患】自己炎症疾患(遺伝性周期熱症候群)とは. Topics in Atopy 8: 4-7, 2009

2. 学会発表

国内学会

第 284 回日本内科学会九州地方会 2009.1.24, 福岡

一般口演: 中浦美江, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: シェーグレン症候群に合併した組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)の 1 例.

第 37 回九州リウマチ学会 2009.3.14-1, 長崎

一般口演: 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: TNF 阻害薬効果不十分症例から抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブへの切り替え.

ポスター: 武富梓, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 川尻真也, 藤川敬太, 蒲池誠, 玉井慎美, 中村英樹, 山崎聡士, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: ミゾリピン投与により SIADH をきたした関節リウマチの 1 例.

ポスター: 中島好一, 塚田敏昭, 蔵岡愛, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 皮膚潰瘍を主徴とした Wegener 肉芽腫症の 1 例.

ポスター: 岡田覚丈, 中村英樹, 山崎聡士, 井田弘明, 川上純, 本村政勝, 江口勝美: 全身性エリテマトーデス及び重症筋無力症の

経過中にイソニアジド投与を契機として発症した赤芽球癆の一例.

一般口演: 山崎聡士, 塚田敏昭, 今里孝宏, 植木幸孝, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 川尻真也, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上純, 江口勝美: 生物学的製剤投与経過中に発症した感染症症例の検討.

ポスター: 中浦美江, 荒牧俊幸, 木下直江, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上純, 大島孝一, 江口勝美: シェーグレン症候群に合併した組織球性壊死性リンパ節炎の一例

第 106 回 日本内科学会講演会 2009.4.10-12, 東京

ポスター: 井田弘明, 有馬和彦, 一瀬邦弘, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 江口勝美: ポストゲノム時代の蛋白機能解析における自己炎症疾患の役割の検討.

第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2009.4.23-26, 東京

シンポジウム: 川上純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美: 関節リウマチを早期に予測するには?

パネルディスカッション: 藤秀人, 井田弘明, 佐々木均, 江口勝美: 関節リウマチ患者に対するメトトレキサートの時間治療を導入した一

例.

ワークショップ: 藤川敬太, 川上純, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 蒲池誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 塚田敏昭, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美: 神経ベーチェット病に対する infliximab の治療効果

ワークショップ: 逸見朋子, 藤川敬太, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 蒲池誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 塚田敏昭, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 筋膜優位に炎症を認めた炎症性筋疾患 3 症例の検討.

ワークショップ: 井田弘明, 荒牧俊幸, 有馬和彦, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 蒲池誠, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上純, 右田清志, 江口勝美: TRAPS 全国免学調査と TRAPS が疑われた不明熱症例の検討 (第 3 報).

ワークショップ: 井田弘明, 有馬和彦, 一瀬邦弘, 江口勝美: ポストゲノム時代の蛋白機能解析における自己炎症疾患の役割検討.

ワークショップ: 川尻真也, 川上純, 植木幸孝, 右田清志, 宮下賜一郎, 溝上明成, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美: 関節リウマチにおけるトシリズマブの臨床データの検討(西九州自己免疫疾患研究会).

ワークショップ: 川上純, 玉井慎美, 岩本直樹,

川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 有馬和彦, 山崎聡士, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美: MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価.

ワークショップ: 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美: 診断未確定関節炎(UA)における非造影手関節 MRI の有用性の検討.

ワークショップ: 岩本直樹, 川上純, 中村英樹, 玉井慎美, 折口智樹, 井田弘明, 上谷雅孝, 江口勝美: 関節症状を呈するシェーグレン症候群における手関節 MRI 所見の検討.

ワークショップ: 有馬和彦, 岩本直樹, 玉井慎美, 折口智樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 早期関節リウマチ患者での MRI 骨髄浮腫と MMP-1 遺伝子多型.

ポスター: 塚田敏昭, 江口勝美, 川上純, 井田弘明: リウマチ・膠原病疾患における非定型抗酸菌症の臨床的検討.

ポスター: 中村英樹, 川上純, 岩本直樹, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美: シェーグレン症候群(SS)唾液腺上皮細胞における Fas および TRAIL 誘導性アポトーシスの差異に

ついて.

ポスター: 喜多潤子, 中村英樹, 川上純, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美: 器質化肺炎と多発病的骨折を伴う Fanconi 症候群を合併した原発性シェーグレン症候群の一例.

ポスター: 廣瀬めぐみ, 藤川敬太, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 蒲池誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 難治性ループス腸炎 3 症例の検討.

ポスター: 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美: 診断未確定関節炎の評価.

ポスター: 岩本直樹, 藤川敬太, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 上谷雅孝, 江口勝美: 関節リウマチにおける生物学的製剤投与前後の手関節 MRI の検討.

ポスター: 折口智樹, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 山崎聡士, 井田弘明, 川上純, 植木幸孝, 福田孝昭, 松岡直樹, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 峰雅宣, 江口勝美: エタネルセプトの関節リウマチ患者の神経ペプチドに対する影響.

ポスター: 野中文陽, 岩本直樹, 川尻真也, 藤

川敬太, 荒牧俊幸, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 成人発症ステイル病として治療されていたが, 経過中血管内リンパ腫の診断に至った1例.

ホスター: 中野みち子, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: 典型的 RS3PE 症候群の一例における診断および治療評価法の検討.

ホスター: 溝上明成, 川上純, 川尻真也, 井田弘明, 江口勝美: トシリズマブが奏功したアミロイドーシス合併関節リウマチの一例

第 38 回九州リウマチ学会 2009.9.5-6, 久留米

一般口演: 塚田敏昭, 藤川敬太, 川上純, 井田弘明, 中村英樹, 大田俊之, 江口勝美: 腹腔内の脂肪織の炎症が主徴と考えられた SLE の一例.

一般口演: 藤川敬太, 塚田敏昭, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: シクロスポリン静注が奏功した血球貪食症候群合併成人発症ステイル病の一例.

一般口演: 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 喜多潤子, 植木幸孝, 右田清志, 宮下賜一郎, 溝上明成, 中島宗敏, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口

智樹, 川上純, 江口勝美: 関節リウマチに対するトシリズマブ治療の市販後一年における臨床成績.

一般口演: 古賀智裕, 川上純, 山崎聡士, 岩本直樹, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 井田弘明, 中村英樹, 折口智樹, 松岡直樹, 坪井雅彦, 右田清志, 宮下賜一郎, 中島宗敏, 溝上明成, 塚田敏昭, 河部庸次郎, 植木幸孝, 峰雅宣, 福田孝昭, 江口勝美: 関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果と併用抗リウマチ薬についての検討.

一般口演: 田口正剛, 川尻真也, 宇野奈菜子, 岡田覚丈, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒巻俊幸, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上純, 田口尚, 江口勝美; PTU 誘発 ANCA 関連糸球体腎炎治療経過中に全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎を発症した一例.

一般口演: 小池玄文, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: 組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)発症後、発熱を繰り返し、SLE の診断に至った1例.

一般口演: 河久由紀子, 古賀智裕, 山崎聡士, 岩本直樹, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 蒲池誠, 有馬和彦, 折口

智樹, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 炎症性筋炎と間質性肺炎を合併し overlap 症候群との鑑別を要した Sjogren 症候群の一例.

**第 18 回日本シェーグレン症候群学会
2009.9.3-4, 福岡**

一般口演: 中村英樹, 川上純, 岩本直樹, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美: HTLV-1 関連シェーグレン症候群唾液腺における異所性胚中心の頻度と CXCL13 の関与.

**第 287 回日本内科学会九州地方会
2009.11.1, 福岡**

一般口演: 井上大輔, 岡田覚丈, 中村英樹, 山崎聡士, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 筋組織に血管炎を認めた rheumatoid vasculitis の 1 例.

**第 24 回日本臨床リウマチ学会
2009.11.20-21, 岩手**

一般口演: 折口智樹, 井上晶代, 山口智美, 風浦芳江, 松尾直美, 阿比留教生, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: リウマチ・膠原病内科における糖尿病予備群の検討.

ワークショップ: 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美: 早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と骨破壊予測.

**第 37 回日本臨床免疫学会総会
2009.11.13-15, 東京**

一般口演: 田口正剛, 川尻真也, 折口智樹, 岡田覚丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 岩本直樹, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美: 当科において経験した IgG4 関連疾患の 5 症例.

一般口演: 古賀智裕, 山崎聡士, 川尻真也, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 蒲池誠, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 田口尚, 江口勝美: 急性腎不全と汎血球減少で発症し, 腎生検にて抗リン脂質抗体症候群と診断された原発性シェーグレン症候群の一例.

一般口演: 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 上谷雅孝, 江口勝美: 関節リウマチにおける生物学的製剤投与前後の手関節 MRI の検討.

一般口演: 岡田覚丈, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 折口智樹, 江口勝美: 下顎の慢性硬化性骨髄炎に対してエルシトニンが有効であった一例.

**国際学会
The 9th World Congress on Inflammation,
2009.7.6-10, Tokyo, Japan**

ワークショップ : Ida H, Arima K, Kawakami A, Migita K, Eguchi K. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan.

イブニングセミナー : Ida H, Arima K, Eguchi K. Autoinflammatory syndrome from the aspect of internal medicine.

ACR/ARHP Scientific Meeting 2009, 2009.10.16-21, Philadelphia, USA

ホスター : Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis by MRI of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies: second report regarding to the utility of plain MRI.

ホスター : Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Serum amyloid A protein stimulates Th17-related cytokines production in rheumatoid synoviocytes

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009, 2009.6.10-13, Copenhagen, Denmark

ホスター : Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Tamai M, Kawashiri S, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Monocyte chemoattractic protein-1 (MCP-1) is important for mononuclear cell infiltration of salivary glands in patients with primary sjogren's syndrome (PSS).

ホスター : Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using mri of wrists and finger joints and serologic autoantibodies.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ

分担研究項目：中條-西村症候群の遺伝子変異の検索，原因遺伝子同定

分担研究者 吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
研究協力者 木下 晃 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
三嶋 博之 長崎大学 COE 研究員

研究要旨

中條-西村症候群は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患である

本研究において、分担研究者である長崎大学人類遺伝学研究グループは、疾患原因となっている遺伝子変異の探索を行い、原因遺伝子変異を明らかとし病態解明をはかることを第一目標に掲げた。原因となる遺伝子変異から臨床症状発現に至る道筋が明らかになれば、新たな分子標的薬の適応あるいは開発のターゲットとなりうる。本年度は、疾患患者から提供された血液試料を用いてホモ接合マッピングを終了させ、遺伝子座候補領域を確定後、患者病態から推測される候補領域内遺伝子の変異解析をおこなった。

A. 研究目的

本研究は、和歌山県立医科大学の皮膚科学教室を中心として、遺伝性炎症性疾患である中條-西村症候群の病態解明を目指し、本難病の治療への手がかりをつかむことを目的としている。長崎大学人類遺伝学グループでは、分子遺伝学的手法により原因遺伝子を同定することが第一目的である。

中條-西村症候群は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立っ

た指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく多くの症例が早死する。本邦特有とされ東北と泉南から和歌山地方に偏在するが、実際の発症頻度や発症地域特異性などは、全国調査が行われたことがなく明らかではない。しかし、家族内発症が見られ、血族婚により発症していることから、常染色体劣性遺伝形式であると推定できる。また、日本でのみ報告される希少疾患であることから、原因遺伝子を世界で最初に同定できる可能性が高い。

B. 研究方法

1. 対象患者とホモ接合マッピング

対象患者として、和歌山県立医科大学皮膚科において経過観察されている中條-西村症候群患者 3 名を選び、提供された血液試料を遺伝子解析に用いた。同症候群の発症には地域的な偏りがあり創始者効果が疑われるが、本年度のマッピングには両親が血族婚である例のみを解析対象とした。血族婚のみを用いたホモ接合マッピングは、候補領域が大きくなるが確実な原因遺伝子座のマッピングが可能であると判断した。

ホモ接合マッピングは Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500K Array Set を用いてジェノタイピング後に Partek Genomics Suite v6.4 (Partek 社) を使用し、共通にホモ遺伝子型領域が連続する部分を選定し、その場所を原因遺伝子が存在する候補領域とした。「ホモ遺伝子型領域が連続する」の基準は患者において 500kb 以上連続する領域とし、最後にそれらの領域を重ねあわせて、患者 3 名とも共通にホモ遺伝子型領域が連続する領域を中條-西村症候群の原因遺伝子座とした。500kb のカットオフ値の設定は、血族婚でない一般集団の GeneChip Human Mapping 500K Array Set のデータに基づき決定した。

Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500K Array Set の実験は、添付された Affymetrix 社のプロトコールに従って行った。簡単に述べると、患者ゲノム DNA 250ng を NspI または StyI で消化しリンカーを連結し、PCR 増幅後にそれぞれの DNA を混合

してガラス基板上的オリゴヌクレオチドにハイブリダイゼーションさせ洗浄する。ハイブリダイゼーションのシグナルを専用のスキャナーで読み込み、約 482,000 個の SNP (一塩基多型) について遺伝子型の決定を行った。これら一連のハイブリダイゼーション、洗浄、スキャナーでの読み込み作業には、Affymetrix 社の GeneChip マイクロアレイ解析システムを用いた。

2. SNP array タイピングによるホモ接合マッピング法の検証

Affymetrix 社の GeneChip Human Mapping 500K Array Set により描出され、患者に共通にホモ接合領域と判定された部分が、本当に連続したホモ接合領域であるか、すなわち、本実験手法がうまくはたらいっているかを検証した。候補として抽出されたゲノム領域にある SNP をデータベースから選び、患者 7 名、親 1 名、健常人 8 名のゲノム DNA について、PCR 後に直接シーケンスを行ってホモ接合領域であるかを確認した。

3. 候補遺伝子の変異解析

上記ホモ接合マッピング法によって、合計 111.8Mb 領域、1297 個が候補遺伝子として考えられた。それらの遺伝子のうち、炎症に関連する遺伝子 44 個について変異解析をおこなった。変異解析は、データベースの情報からエキソン-イントロン境界を含んで全エキソンを PCR にて増幅後、直接シーケンス法で塩基配列決定を行った。

なお本研究は、和歌山県立医科大学およ

び長崎大学の遺伝子解析・臨床研究倫理委員会の承認を得て開始され、全ての試料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

1. GeneChip Human Mapping 500K Array Set を使ったホモ接合マッピング

まず、連続したホモ接合領域 (ROH: runs of homozygosity) の長さをどの程度とすれば、従兄弟婚によるホモ接合領域が抽出可能か検討をおこなった。ある疾患の従兄弟婚患者の連続した ROH の plot と一般集団での連続した ROH の plot を示す (図 1)。図 1 に示すように従兄弟婚と一般集団は、ROH が長く約 500kb のカットオフ値を設定して、カットオフ値以上の ROH 領域を抽出すれば Odds 比 >1 で抽出できるので、500kb をカットオフ値とした。

患者 3 名について全ゲノム SNP タイピングを行い、一個人内で比較的大きなホモ接

合領域 (>500kb) を選定した (図 2) 後、3 名のデータを重ね合わせて共通にホモ接合となっている領域を選定 (図 3) し、遺伝子座候補領域とした。

2. SNP array タイピングによるホモ接合マッピング法の検証

ホモ接合マッピングによって選定された約 30kb のゲノム領域にある SNP をデータベースから選び患者 7 名、親 1 名、健常人 8 名の haplotype を決定した (表 1)。患者 7 名は、SNP 500K によってタイピングした 3 名の他 4 名も加えて解析をおこなった。すべての SNP で患者全員がホモ接合であり、患者親はヘテロ接合の部分も存在し、一般集団ではヘテロ接合が十分確認された。GeneChip Human Mapping 500K Array Set で抽出した患者間でホモ接合領域が重なっている領域は創始者由来であり、我々の手法によって創始者由来のゲノム領域がうまく描出されていることが分かる。

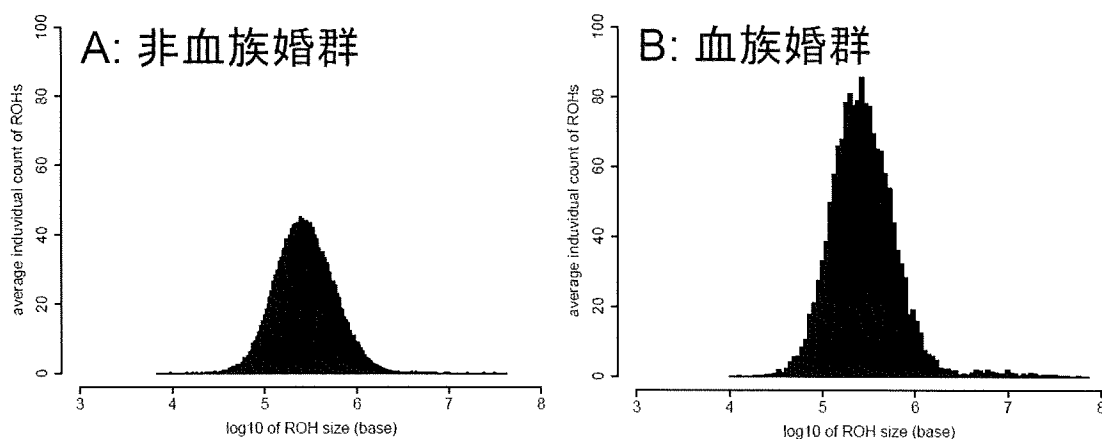


図 1 共通連続ホモ接合領域サイズの分布比較

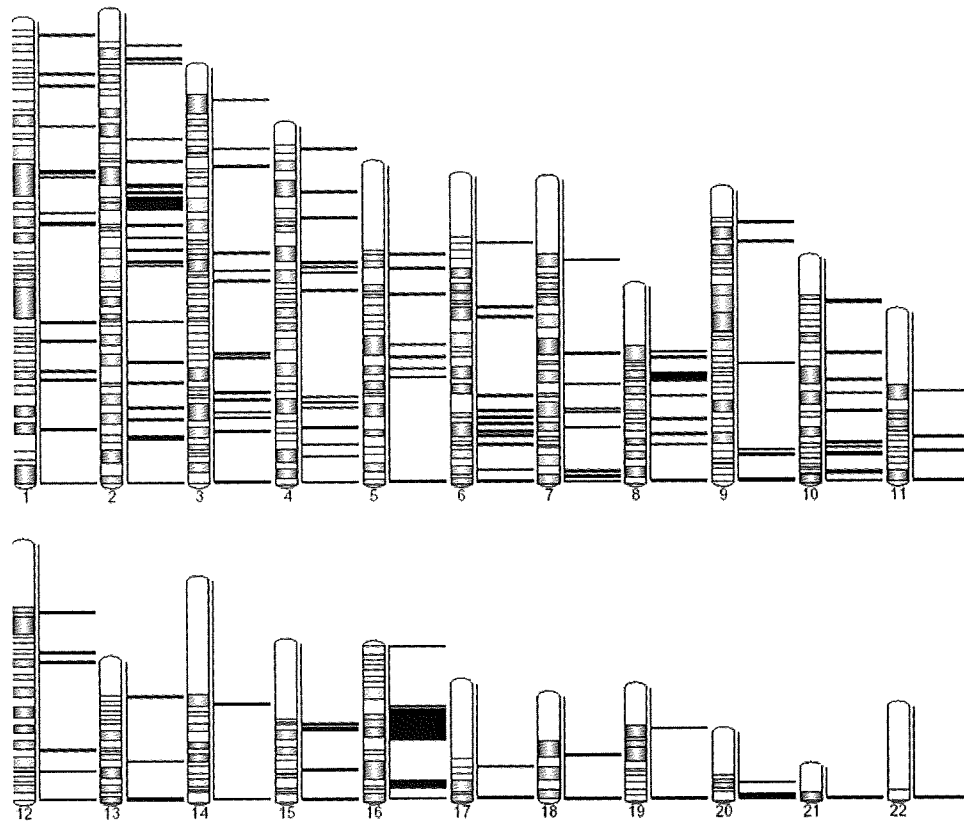


図 2 3人の血族婚家系患者における共通連続ホモ接合領域

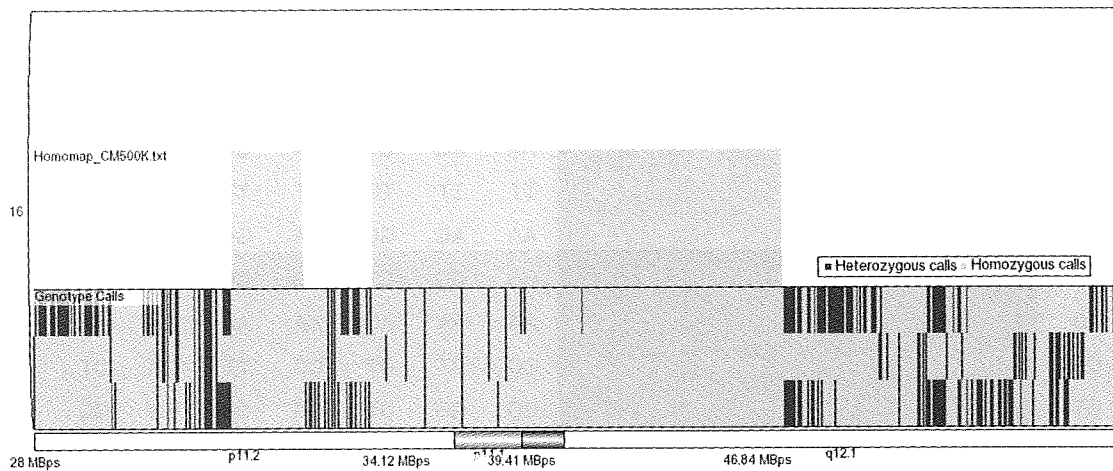


図 3 3人の血族婚家系患者における共通連続ホモ接合領域 (拡大図)

3. 候補遺伝子の変異解析

GeneChip Human Mapping 500K Array Setで描出した候補領域に存在する41個の遺伝子について、エクソン-イントロン境界部

を含んでPCRにて増幅後、直接シーケンス法によって変異解析を行った。一般集団272名には存在せず、患者にのみホモ接合で存在する変異が見つかった。

表 1 患者, 患者親, および対照の SNP, haplotype 解析

TJMT1 患者親	TJM T4	SY Pt	SBN Pt	NKO Pt	NKIP t	FM	ISZW Pt	MM6 -1	MM6 -2	MM6 -3	MM6 -4	MM6 -6	MM6 -7	MM6 -8	MM6 -9
TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GG	TT	GG	GT	GG	GG	GT	TT
GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AG	AG	GG	GG	GG	GG	GG
GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	GA	AA	GA	AA	AA	GG	GG
AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AC	AC	AC	AA
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AA	AC	AC	AC	AC	AA	AC	CC
GA	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	GA	GG	AA	GG	GA	GG	GA
TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GT	TT	GG	GT	GT	TT
GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GA	GG
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	TC	CC	TT	TC	TC	CC
TC	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	CC	TC	TC	CC	TT	TC	TT	TC
TC	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TC	CC	TT	CC	TC	TC	TT
AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	GG	GA	GA	GA	AA	GA	GA	GG
GT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GT	GT	TT	GG	GT	GT	TT
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	GG	CG	CG	GG	CC	CG	CG	GG
AT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	AA	TT	TT	TT
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	TT	TC	TC	TT	CC	TC	TC	TT
GT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG
AG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AG	GG	GG	GG	GG	GG	GG
AG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AG	GG	GG	AA	AG	AG	GG
AG	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AG	AG	AA	GG	AG	AG	AA
AC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA
AC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	AC	CC	CC	CC	CC	CC	CC
GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	AG	GG	AA	GG	AG	GG	AG
TC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	TT	TT	TC	TT	TT	TT	TT	TT
GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	AG	GG	AA	GG	AG	AG	AA
GT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GG	GG	GT	GG	GG	GG	GG	GG
AG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	AA	AG	AA	AA	AA	AA	AA
CT	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CT	CT	CC	TT	CT	CT	CC
GT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	GG	GG	GT	GG	GG	GG	GG	GG
TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	TT	CC	TC	TT	CC	TT	TC	TC	CC
TC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	TT	TT	TC	TT	TT	TT	TT	TT
GA	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	AA	GA	AA	AA	AA	AA	AA
GT	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	TT	TT	GT	TT	TT	TT		
CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	CC	TT	CC	CC	TC	CC	TC	TC	TC
GA	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	AA	AA	GA	AA	AA	AA	AA	AA
GT	GG	GG	GG	GG	GG	GG	GG	TT	TT	GG	TT	GG	GT	GT	TT

D. 考察

GeneChip Human Mapping 500K Array Set によって、従兄弟婚患者の全ゲノム SNP タイピングを行い 500kb のカットオフ値をつかって ROH を描出した。SNP 500K の解析後、任意に選定した創始者由来と思われるゲノム領域が、個別におこなった直接シーケンスによって、患者全員でホモ接合であったので、非常に効率よく創始者由来のゲノム領域を探ることが可能であったことがわかる。

現在、抽出された 111.8Mb の ROH 領域に存在する遺伝子について変異解析を進めている。創始者変異候補を 1 個探し当てたが、全ての遺伝子について変異解析を終了させることが必要なため、原因遺伝子特定までは時間が必要だと思われる。

E. 結論

従兄弟婚によって生まれた患者の全ゲノム SNP タイピングにより、創始者由来のゲノム領域をうまく描出することができた。今後は、本領域に含まれる全遺伝子・全エキソンについて変異解析を終了させる必要がある。また、現在認められている一つの変異の機能解析も同時進行で進め、中條-西村症候群の原因変異であるかどうかを検証していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang H, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang X, Xia J. A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. *Am J Med Genet A* 149A: 816-818, 2009
2. Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K, Shimokawa O, Harada N, Kondoh T, Egashira M, Moriuchi H, Yoshiura K, Niikawa N. Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D. *Am J Med Genet A* 149A: 785-787, 2009
3. Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami T, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, Yoshiura K, Niikawa N, Kishino T. Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse Snurf/Snrpn gene. *Gene* 432: 97-101, 2009
4. Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N. A locus for ophthalmic-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet A* 149A: 336-342, 2009
5. Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N,

- Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 54: 304-309, 2009
6. Toyoda Y, Sakurai A, Mitani Y, Nakashima M, Yoshiura K, Nakagawa H, Sakai Y, Ota I, Lezhava A, Hayashizaki Y, Niikawa N, Ishikawa T. Earwax, osmidrosis, and breast cancer: why does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter ABCC11 gene determine earwax type? *FASEB J* 23: 2001-2013, 2009
7. Nakano M, Miwa N, Hirano A, Yoshiura K, Niikawa N. A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. *BMC Genet* 10: 42, 2009
8. Machida J, Félix TM, Murray JC, Yoshiura K, Tanemura M, Kamamoto M, Shimozato K, Sonta S, Ono T. Searching for genes for cleft lip and/or palate based on breakpoint analysis of a balanced translocation t(9;17)(q32;q12). *Cleft Palate Craniofac J* 46: 532-540, 2009
9. Kimani JW, Yoshiura K, Shi M, Jugessur A, Moretti-Ferreira D, Christensen K, Murray JC. Search for Genomic Alterations in Monozygotic Twins Discordant for Cleft Lip and/or Palate. *Twin Res Hum Genet* 12: 462-468, 2009
10. Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Minakami H, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K. A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. *J Hum Genet* 55: 124-126, 2010
11. Takahata T, Yamada K, Yamada Y, Ono S, Kinoshita A, Matsuzaka T, Yoshiura K, Kitaoka T. Novel mutations in the SIL1 gene in a Japanese pedigree with the Marinesco-Sjögren syndrome. *J Hum Genet* 55: 142-146, 2010
- 2. 学会発表**
- 国内学会
- 第 16 回日本遺伝子診療学会
2009.7.30-8.1, 札幌
- W-14: 日本における HPV 感染の特徴と HPV 持続感染に関わる SNP 検索. 吉浦孝一郎, 三浦清徳, 中山大介, 増崎英明
- O-03: ヒト疾患モデルとしての interferon regulatory factor 6 遺伝子改変マウスの表現型解析. 木下晃, Brian Shutte, 吉浦孝一郎
- O-006: アレイ染色体検査のための健常人 CNV データベース構築の試み. 松井健, 霜川修, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 松本直通,

原田直樹

O-008: Brain AVM maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA using high-density SNP array. 及川将弘, 国場英雄, 近藤達郎, 永安武, 新川詔夫, 吉浦孝一郎

O-011: PCR-高解像度融解曲線分析法による遺伝子スキャンニングシステムの構築. 要 匡, 柳久美子, 福嶋義光, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

O-012: 次世代型シーケンサを用いた原因候補全領域リシーケンス解析へのアプローチ: 日本人ゲノム 16q122 領域の構造解析. 要匡, 塚原正俊, 柳久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野隆, 平野隆城, 高嶋博, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

O-023: 母体血中への胎盤特異的 miRNA の流入量に関する検討. 三浦清徳, 三浦生子, 東嶋愛, 阿部修平, 山崎健太郎, 嶋田貴子, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-025: 自己免疫疾患におけるマイクロキメリズムノ関与に関する検討. 東嶋愛, 三浦清徳, 山崎健太郎, 小川文秀, 川上純, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-026: 長崎県における HPV-DNA 型の分布

と DNA 型による癌化への影響に関する検討. 阿部修平, 山崎健太郎, 三浦清徳, 中山大介, 嶋田貴子, 三浦生子, 藤下晃, 鮫島哲郎, 村上誠, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-033: 軟口蓋裂および粘膜下口蓋裂のゲノムワイド連鎖解析. 津田雅由, 中島光子, 平野明喜, 三古谷 忠, 山田崇弘, 吉浦孝一郎

第 54 回日本人類遺伝学会 2009.9.23-26, 東京

OA 016: 6 番染色体部分片親性ダイソミーを認めた 3M 症候群の 1 例. 佐々木健作, 岡本伸彦, 小崎健次郎, 川良洋城, 吉浦孝一郎, 松本直通, 原田直樹

OA 019: アレイ染色体検査のための健常人 CNV データベース構築の試み. 松井健, 霜川修, 齋藤和正, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 松本直通, 原田直樹

OA 056: 発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ (PKC) の変異解析. 小野慎治, 菊池妙子, 木下晃, 小澤寛樹, 新川詔夫, 吉浦孝一郎

PA 031: 網羅的解析による母胎血中胎盤特異的 microRNA の同定とその局在に関する検討. 三浦清徳, 三浦生子, 東嶋愛, 阿部修平, 山崎健太郎, 嶋田貴子, 吉田敦, 中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明

PB 100: 羊水検査で検出した 2 番染色体長

腕逆位重複の1例. 松井健, 堀越嗣博, 川目裕, 霜川修, 佐々木由喜, 松本直通, 吉浦孝一郎, 原田直樹

PB 133: 日本人口唇裂患者における8q24の検証. 津田雅由, 引田正宣, 秋田定伯, 平野明喜, 内山健, 吉浦孝一郎

PB 147: 次世代シーケンサによる日本人ゲノム16q-ADCA原因候補領域の構造解析. 要匡, 塚原正俊, 柳久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪友希乃, 平野隆, 平野隆城, 高嶋博, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

PB 148: 嚢胞内乳ガンは嚢胞内乳頭腫に比べ顕著なゲノム変化を有する: 高密度 SNP マイクロアレイによるゲノムワイド copy number/LOH 解析. 及川将弘, 永安武, 矢野洋, 安倍邦子, 林徳真吉, 新川詔夫, 吉浦孝一郎

PB 150: 長崎県におけるHPV-DNA型の分布と子宮頸癌との関連に関する検討. 阿部修平, 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明

PB 151: 長崎におけるHPV-DNA型の頻度と持続感染に関する研究. 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 藤下晃, 鮫島哲郎, 村上誠, 吉浦孝一郎, 増崎英明

国際学会

The 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2009.10. 20-27, Honolulu, USA.

1106/W: The difference of HPV (human papillomavirus) DNA genotypes may influence the speed of carcinogenesis in cervical squamous intraepithelial lesions among Japanese patients. Yakamaski K, Miura K, Miura S, Shimada T, Fujishita A, Samashima T, Murakami M, Yoshiura K, Masuzaki H.

1292/W: Intracystic papillary carcinoma of breast harbors significant genomic alteration compared with intracystic papilloma: Genome-wide copy number and LOH analysis using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe N, Yoshiura K, Niikawa N.

1377/W: DNA array-based copy number analysis in chorionic villus samples (CVS) of spontaneous abortions with normal karyotypes. Yamada T, Ohra T, Hosoki K, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Yoshiura K, Minakami H, Niikawa N.

1619/T: Microarray-based analysis using cell-free mRNA in pregnant women has a potential to estimate a placental status. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Higashijima A, Abe S, Yoshiura K, Niikawa N, Masuzaki