

- syndrome. *Nat Genet* 2010 Sep;42(9): 790-793.
5. Matsuzawa N, Kondo S, Shimozato K, Nagao T, Nakano M, Tsuda M, Hirano A, Niikawa N, Yoshiura K. Two missense mutations of the IRF6 gene in two Japanese families with popliteal pterygium syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9): 2262-2267.
 6. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. The possibility of microarray-based analysis using cell-free placental mRNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* 2010 Sep; 30:849-861.
 7. Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K. Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP array. *Eur J Med Genet*. 2010 Sep-Oct;53(5): 244-249.
 8. Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to Confirm CNVs as of Aetiological Significance in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia. *Twin Res Hum Genet*. 2010 Oct;13(5): 455-460.
 9. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Higashijima A, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Pregnancy-Associated MicroRNAs in Maternal Plasma. *Clin Chem*. 2010 Nov; 56(11): 1767-1771.
 10. Ota I, Sakurai A, Toyoda Y, Morita S, Sasaki T, Chishima T, Yamakado M, Kawai Y, Ishidao T, Lezhava A, Yoshiura K-i, Togo S, Hayashizaki Y, Ishikawa T, Ishikawa T, Endo I and Shimada H. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. *Anticancer Research* 30 (12), 5189-5194 (2010). 2010 Dec.
- 2) 学会発表
- 国内学会
- 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日(火)～10日(金), 神戸ポートアイランド, 神戸.**
- 3P-0812: 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 ABCC11のΔ27アレルの新たな見解. 松田律史, 山田愛子, 小野佑輔, 堀 佑輔, スタレンキディミトロ, ソソンキナナデア, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫
- 3P-0813: Key-value storeを用いた大規模ゲノムデータ処理の高速化. Hiroyuki Mishima, 吉浦孝一郎
- 4P-1117: Clinical feature and genome/epigenome analyses of Japanese patients with Beckwith-Wiedemann syndrome . Hokuto Yoshinaga, Ken Higashimoto, Hitomi Yatsukim Toshiyuki Maeda, Yasushi Ohtsuka, Kosuke Jozaki, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Koh-ichiro Yoshiura, Hidenobu Soejima
- 4P-1141: ホールエクソンキャプチャーによ

る歌舞伎メーカーシップ症候群の解析. 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, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama Prefectural Cultural Hall (和歌山県民文化会館)

P02-05: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). Kanazawa Nobuo, Takehiko Sugihara, Hiroyuki Mishima, Fukumi Furukawa, Hiroaki Ida, and Koh-ichiro Yoshiura.

C01-02: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). Kanazawa Nobuo, Kazuhiro Arima, Hiroyuki Mishima, Fukumi Furukawa, Hiroaki Ida, and Koh-ichiro Yoshiura.

第55回日本人類遺伝学会2010年10月27日 (水) ~30日 (土), 大宮ソニックシティー, 大宮

AL-2: Discovery of a gene for Kabuki syndrome by exome sequencing and

genotype-phenotype relationship in 110 cases. M.J. Bamshad, M.C. Hannibal, K.J. Buckingham, A.E. Beck, S.B. Ng, M. McMillin, H. Gildersleeve, A.W. Bigham, H.K. Tabor, K. Yoshiura, T. Matsumot, N. Matsumoto, H. Tonoki, K. Naritomi, T. Kaname, T. Nagai, H. Ohashi, K. Kurosawa, J. Hou, T. Ohta, C.A. Morris, J.E. Ming, T.H. Shikh, S. Banka, G. Black, J. Clayton-Smith, E.H. Zackai, D. Donnai, N. Niikawa, D.A. Nickerson, J. Shendure

OP11-051: 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 ABCC11の $\Delta 27$ アレル頻度. 山田愛子, 堀佑輔, 小野佑輔, 松田律史, ストランキーディマ, ソソンキナナディア, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 太田 亨

OP11-056: 歌舞伎メーカーシップ症候群のエクソーム解析. 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, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二

OP14-074: HELLP症候群と関連した胎盤特異的microRNAの網羅的解析. 三浦清徳, 東嶋 愛, 三浦生子, 山崎健太郎, 阿部修平, 城 大空, 長谷川ゆり, 中山大介, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

OP15-075: 唇裂口蓋裂の Genome-wide association study. 引田正宣, 津田雅由, 佐々木健作, 三嶋博之, 吉田和加, 夏目長門, 内山健志, 平野明喜, 木下 晃, 吉浦孝一郎

OP15-075: SFTPC遺伝子変異を認めた家族

性肺線維症の一家系. 小野慎治, 田中健之, 木下 晃, 石田正之, 森本浩之輔, 吉浦孝一郎,

OP18-100: 本邦Beckwith-Wiedemann症候群の臨床像とゲノム・エピゲノム解析. 副島英伸, 吉永北斗, 東元 健, 八木ひとみ, 前田寿幸, 大塚泰史, 中林一彦, 泰健一郎, 吉浦孝一郎

OP31-165: 長崎におけるHPV-DNA型の頻度と細胞診判定に関する報告. 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 小寺宏平, 藤下 晃, 鮫島哲郎, 村上 誠, 池本理恵, 吉浦孝一郎, 増崎英明

P-020: ウィルス感染防御遺伝子のコピー数多型とHPV持続感染に関する検討. 阿部修平, 三浦清徳, 木下 晃, 山崎健太郎, 三浦生子, 嶋田貴子, 吉浦孝一郎, 増崎英明

P-024: ABCC11 expression and 538G/A polymorphism in human breast cancer. Sosonkina Nadiya, Starenki Dmytro, 太田亨, 吉浦孝一郎, 新川詔夫

P-025: 乳癌 FFPE 標本を用いた Agilent SurePrint G3 microarray によるアレイCGHの最適化. 及川将弘, 蔵重智美, 三浦史郎, 中島正洋, 永安 武, 吉浦孝一郎

P-028: Genetic polymorphism of human ABCC11 as a determinant of earwax type, axillary osmidrosis, and the risk of breast cancer. 豊田 優, 櫻井亜季, 太田郁子, 坂井靖夫, 五味常明, 中川 大, アレキサンダーレジャバ, 中島正洋, 吉浦孝一

郎, 林崎良英, 新川詔夫, 石川智久

P-123: 母体血中における胎盤特異的microRNA群の網羅的スクリーニング. 東島 愛, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 阿部修平, 城 大空, 長谷川ゆり, 中山大介, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

第6回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2010年6月5日(土), 長崎大学医学部ボードインホール, 長崎

2-1: アレイCGHを用いたヒバクシャン乳癌のゲノム不安定性の検討. 及川将弘, 吉浦孝一郎, 蔵重智美, 三浦史郎, 中島正洋

第48回日本婦人科腫瘍学会(つくば国際会議場、茨城) 2010年7月8-10日

妊娠中の子宮頸部細胞診における日母分類、ベセスダシステムおよびHPVスクリーニングの比較. 三浦清徳, 山崎健太郎, 池本理恵, 三浦生子, 嶋田貴子, 濱口大輔, 小寺宏平, 藤下晃, 鮫島哲郎, 村上誠, 中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明

第34回日本口蓋裂学会総会・学術集会 2010年5月27日(木)~28日(金), 北とぴあ, 東京

シンポジウムI テーマ: 口唇裂・口蓋裂の子遺伝学研究 -これまでの研究成果とこれからの原因追求 -S I -基調講演: 比較的

ありふれた病気 (sub-common disease) と
しての口唇列・口蓋裂. 吉浦孝一郎

**第106回 日本精神神経学会学術総会 2010
年5月20日 (木) ~22日 (土) 広島国
際会議場, 広島**

2-F-18: 統合失調症および自閉症一卵性双
生児不一致例におけるゲノム構造変化の
検証. 小野慎治, 今村 明, 橋田あおい,
黒滝直弘, 田崎真也, 小澤 寛樹, 吉浦
孝一郎

**第110回日本外科学会総会 2010年4月8
日 (木) ~10日 (土), 名古屋国際会
議場, 名古屋**

PD-9-1: 乳腺乳頭状腫瘍の臨床病理学的特
徴と細胞遺伝学的プロファイル. 及川将
弘, 吉浦孝一郎, 矢野 洋, 安倍邦子, 林徳
真吉, 永安 武

国際学会

2010/10/10-14 20th ISUOG World Congress:
(Prague, Czech Republic)

A case of mesenchymal diaplusia. Miura
K, Yamasaki K, Miura S, Nakayama D,
Yoshiura K, Nakayama M, Masuzaki
H

The American Society of Human Genetics,
59th Annual Meeting

Washington D.C., Baltimore, November 2-6,

2010

1147/T: Frequency of 27-bp deletion mutation,
another earwax determinant, in ABCC11
among the Japanese population.(1447)
(5:00PM-6:00PM on Thu)
Author(s): A. Yamada, Y. Hori, Y. Ono, N.
Matsuda, D. Starenki, N. Sosonkina, K.
Yoshiura, T. Ohta, N. Niikawa

2219/F: Re-sequencing analysis of candidate
region for a neurodegenerative disorder by
massively parallel sequencing. T. Kaname, A.
Tsuji, K. Yanagi, K. Hayashi, M.
Tsukahara, K. Fujimori, I. Kikuzato, M.
Teruya, Y. Imada, M. Nezu, S. Yano, Y.
Sato, Y. Miwa, T. Niikawa, K. Yoshiura, K.
Naritomi

**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）

平成22年度分担研究報告書

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発

研究項目：中條-西村症候群の分子・細胞機能異常の検索

分担研究者：有馬 和彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教）

研究協力者：三嶋 博之（長崎大学 COE 研究員）

研究協力者：村田 茂穂（東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学）

研究協力者：田中 啓二（東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所）

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と拘縮を伴う長く節くれ立った指趾を特徴とする遺伝性炎症・消耗性疾患である。当研究班によりプロテアソームの遺伝子変異が同定された。

本分担研究において、長崎大学分子設計学グループは、この遺伝子変異が与える影響を分子機能的解析で明らかとし、病態解明への手がかりを得ることを目的とした。

分子機能的解析により変異蛋白は細胞内蛋白質の品質管理を行なうプロテアソームの機能低下を引き起こしていることが明らかとなった。

このことは、ヒトにおける初めての遺伝性プロテアソーム機能不全症の発見であり、本難病疾患の病態解明の手がかりが得られた。更に本研究はそこで繰り上げられるプロテアソーム機能不全と炎症病態の相互関係を解明する。失われて初めてわかるプロテアソームの正常機能を解明することは、他の炎症性疾患の病態理解を深めるとともに、炎症制御戦略の新展開に繋がると期待される。

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に、遺伝性炎症・消耗性疾患である中條-西村症候群の病態解明・疾患特異的治療法の開発を目指している。

昨年度の成果として井田弘明分担研究者らによりユビキチン-プロテアソーム

系と本難病疾患の関係が示唆され、今年度には吉浦孝一郎分担研究者らによりプロテアソームサブユニットの新規遺伝子変異が見いだされた。長崎大学分子設計学グループは、この遺伝子変異が与える影響をプロテアソームの分子機能的解析で明らかとし、病態解明への手がかりを

得ることを目的とした。

細胞内蛋白質はダイナミックで繊細な生成と分解の調節を受けている。千差万別の蛋白質の寿命を、短いものは数分に、長いものは数ヶ月と一万倍以上の個別性を持っている。それらを適正に調節する事は生体維持に必須である。ユビキチン-プロテアソーム蛋白質分解系はその最も重要な調節機構である。

26Sプロテアソームは細胞にとって危険な短半減期蛋白質や劣悪な立体構造を持った蛋白質を積極的に分解する ATP 依存性プロテアーゼである。この酵素は 60 以上ものサブユニットから構成され、触媒ユニットである 20S プロテアソームの両端に調節ユニット 19S が二つ会合した分子量 2.5MDa の巨大な分子集合体である。

新規変異が同定された PSMB8 遺伝子はプロテアソーム触媒サブユニットをコードしていたが、単独蛋白では蛋白分解活性を発揮出来ないために、患者とその家族及び健常者由来不死化リンパ球株からのプロテアソームの分離精製を行ない、プロテアソーム機能の測定を行なった。

また未成熟プロテアソームの検出を行ない、変異蛋白がプロテアソームの成熟過程に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1. 不死化リンパ球株を用いた総プロテアソーム活性の測定

中條-西村症候群患者は、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

患者 3 名とその家族 5 名の不死化リンパ球株をプロテアソーム機能解析に用いた。

真核生物のプロテアソームが有する代表的な蛋白分解活性(キモトリプシン様、トリプシン様、カスパーゼ様活性)を、それぞれの特異的配列を含有する蛍光標識ペプチド基質 (Suc-LLVY-MCA, Boc-LRR-MCA, Z-LLE-MCA) を用いて測定した。経時的に分解による蛍光強度の増強をマルチプレートリーダーArvo x3にて測定した。

2. 超遠心分画法を用いたプロテアソームの分離

詳細な検討のために 26S プロテアソームと触媒活性を有する 20S プロテアソームと未成熟プロテアソームを分離した。

これらの分子集合体は容易に解離し、その蛋白分解活性を失い易いため、東京大学大学院薬学系研究科蛋白質代謝学教室村田茂穂先生、東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所田中啓二先生の協力のもと、グリセオール濃度勾配を用いた超遠心分画法にて 3 2 の分画に分離した。各分画を上記蛍光標識したペプチド基質を用いて測定し比較した。

3. プロテアソーム成熟過程の解析

26S プロテアソームと触媒活性を有する 20S プロテアソームと未成熟プロテアソームの分画に含まれる、 α サブユニット蛋白、 β サブユニット蛋白、遺伝子変異を持つ PSMB8 のコードする蛋白の比較を Western blotting にて行なった。

(倫理面への配慮)

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試料である。本研究の研究対象試料は、和歌山県立医科大学および長崎大学の臨床研究倫理委員会に承認を得て開始された。

C. 研究結果

1. 不死化リンパ球株を用いた総プロテアソーム活性の測定

中條-西村症候群患者由来不死化リンパ球株の総プロテアソーム活性は健常者由来リンパ球株と比較して低下していた。プロテアソームの代表的蛋白分解活性であるキモトリプシン様、トリプシン様、カスパーゼ様活性は全て低下していた。三種類の切断活性のうち、図1に示すように、キモトリプシン様活性が著明に減少を認めた。

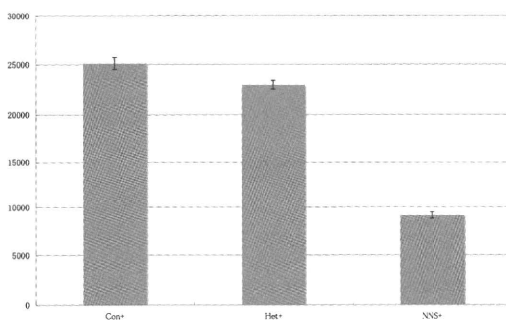


図 1. 総プロテアソーム活性

2. 超速心分画法を用いたプロテアソームの分離

全ての行程を低温室で行ない、プロテアソーム分子会合に適した組成に調整したグ

リセオール濃度勾配を用いた超速心法により 20S プロテアソームと 26S プロテアソーム分画の活性ピークが良好に描出され、その活性を失うことなく良好な分離に成功した。

図2に示すように、20S プロテアソームコアユニットと、二つの 19S 制御ユニットが結合して成熟した 26S プロテアソームの両分画において、キモトリプシン様、トリプシン様、カスパーゼ様活性は全て、中條-西村症候群患者由来の不死化リンパ球株において低下していた。

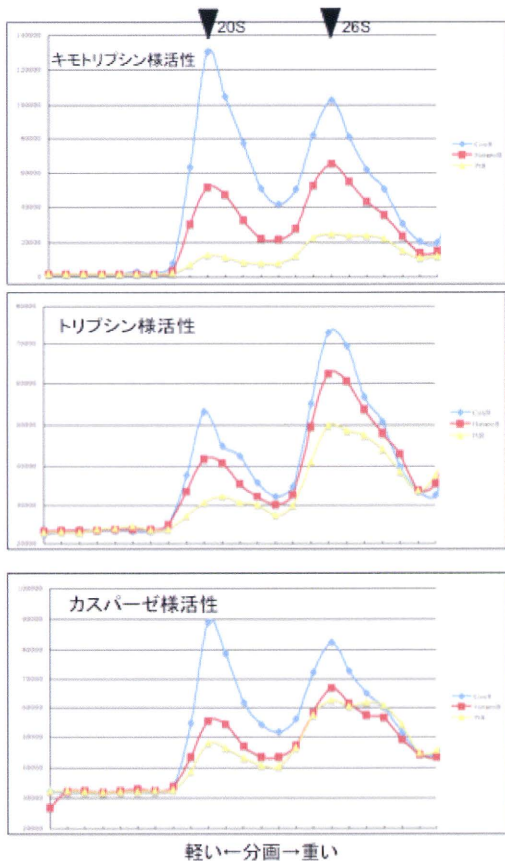


図 2. 分画分離したプロテアソーム活性の比較

3. プロテアソーム成熟過程の解析

プロテアソーム成熟過程の障害を疑い、26S プロテアソームと 20S プロテアソームと未成熟プロテアソームに含まれるサブユニットの量を比較した。

成熟したプロテアソームの分画 (26S プロテアソーム分画と 20S プロテアソーム分画) では α サブユニット蛋白も β サブユニット蛋白も、遺伝子変異を持つ PSMB8 のコードする蛋白全てが減少していた。

未成熟プロテアソーム分画において、健

常者由来細胞では認められない α サブユニット蛋白の蓄積、 β サブユニット蛋白の成熟前のプロペプチドの蓄積の増加を認めた。

更に遺伝子変異を持つ PSMB8 のコードする蛋白においては、移動度が異なる未知のバンドの存在を認めた。

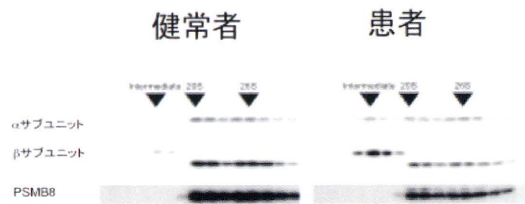


図 3. プロテアソームの成熟過程の障害

D. 考察

本研究班の発見した中條-西村症候群原因遺伝子変異が患者由来細胞において以下の影響を及ぼしていることが明らかとなった。1. プロテアソーム活性低下。2. 成熟したプロテアソームの減少。3. 未成熟プロテアソームの蓄積。

プロテアソームはノックアウトマウス致死であるように、生命維持に必須の機構である。新規遺伝子変異が誘導型サブユニットをコードする遺伝子であることより、プロテアソームの機能が完全に消失せずに残存していると考えられる。

三種類の誘導型サブユニットを組み込んだプロテアソームはイムノプロテアソームと呼ばれ、主に血球系細胞や免疫担当細胞に多く見られる。今回の血球系細胞を用いた解析においては誘導すること無くイムノプロテアソームが発現していた。非血球系細胞を用いた誘導刺激によるプロテアソーム機能の変化を検討する必要がある。

E. 結論

本研究班により同定された変異蛋白は細胞内蛋白質の品質管理を行なうプロテアソームの機能低下を引き起こしていることが明らかとなった。

このことは、ヒトにおける初めての遺伝性プロテアソーム機能不全症の発見であり、本難病疾患の病態解明の手がかりと考えられた。プロテアソームの異常による炎症性病態は新しい概念であり、その細胞機能的病態解明は本難病の治療法開発の糸口であ

ると考えられた。

変異型プロテアソームの解析は、まだ知られていない重要なプロテアソーム機能の発見に繋がる。更に、失われて初めてわかるプロテアソームの正常機能を解明することは、他の炎症性疾患の病態理解を深めるとともに、炎症制御戦略の新展開に貢献できると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Kita J, Okada A, Koga T, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K. Comparative study of the detection of joint injury in early-stage rheumatoid arthritis by MRI of wrist and finger joints and physical examination. Arthritis Care Res (Hoboken). In press
2. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Contribution of an adenine to guanine single nucleotide polymorphism of the matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) -77 promoter region to the production of anticyclic citrullinated peptide antibodies in

- patients with HLA-DRB1*shared epitope-negative rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. In press
3. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int*. in press
 4. Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol*. in press
 5. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Tsukada T, Ueki Y, Eguchi K. Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2010;49(20):2211-8.
 6. Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine. *Mod Rheumatol*. 2010 Dec;20(6):606-10.
 7. Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Arima K, Aoyagi K, Eguchi K. Contribution of anti-CCP antibodies, proximal interphalangeal joint involvement, HLA-DRB1 shared epitope, and PADI4 as risk factors for the development of rheumatoid arthritis in palindromic rheumatism. *Scand J Rheumatol*. 2010 Aug;39(4):287-91.
 8. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1472-8.
 9. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):86-9.
 10. Kawashiri SY, 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*. 2010 Feb;20(1):40-5.

11. 有馬和彦. 血清中 VEGF 濃度. 炎症と免疫. 2011 Vol. 19, no. 1, p101-103.

2) 学会発表

国内学会

第 5 4 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 1 9 回国際リウマチシンポジウム, 2010年4月22日(木)～25日(日), 神戸ポートピアホテル, 神戸.

SY1-6: Functional human protein analysis in the post-genome era investigating autoinflammatory syndrome. Hiroaki Ida, Kazuhiko Arima, Nobuo Kanazawa, Katsumi Eguchi.

P2-086: 早期関節炎の前向き治療臨床研究 Nagasaki-Early Trial. 川上純, 喜多潤子, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳潔, 上谷雅孝, 江口勝美

P1-120: 抗体アレイ法を用いた関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果の検討. 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 有馬和彦, 折口智樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美

P1-110: トシリズマブの関節リウマチ患者のサブスタンスPに対する効果. 折口智樹, 川尻真也, 山崎聡士, 岩本直樹, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 植木幸孝, 江口勝美

W2-G-31: RA診断・新診断基準 診断未確定関節炎コホートをを用いたACR2009新基準の評価. 玉井慎美, 川上純, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳潔, 上谷雅孝, 江口勝美

W2-G-28: (抗CCP抗体・診断) 自己抗体と手指関節非造影MRIを用いるNagasaki scoreの評価. 玉井慎美, 川上純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美

W1-F-33: (画像) 手指関節MRIを用いた早期関節炎の治療評価. 喜多潤子, 川上純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳潔, 上谷雅孝, 江口勝美

W1-F-15: (画像) 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連. 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 有馬和彦, 川上純, 折口智樹, 江口勝美

第 1 0 7 回日本内科学会総会・講演会 2010年4月9日(金)～11日(日), 東京

国際フォーラム, 東京

Poster: 関節リウマチの早期診断 ACR2009 新基準、Nagasaki score、Leiden scoreの比較. 玉井慎美, 川上純, 喜多潤子, 岩本直樹, 川尻真也, 有馬和彦, 藤川敬太, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美

Poster: 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連. 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 有馬和彦, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上純, 江口勝美

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama Prefectural Cultural Hall (和歌山県民文化会館)

C01-02: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). Kanazawa Nobuo, Kazuhiko Arima, Hiroyuki Mishima, Fukumi Furukawa, Hiroaki Ida, and Koh-ichiro Yoshiura.

第39回九州リウマチ学会, 2010年3月6日 (土) ~7日 (日), 福岡国際会議場, 福岡.

O-4-3: 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーの関連. 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 喜多潤子, 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

第40回九州リウマチ学会, 2010年9月4日 (土) ~5日 (日), 鹿児島県民交流センター, 鹿児島.

O-1-1: 高IgG4血症を伴った強直性脊椎炎の1例. 渋谷亜矢子, 川尻真也, 中村英樹, 鈴木貴久, 中島好一, 岡田覚丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 折口智樹, 川上純, 江口勝美

O-1-2: FDG/PET-CTにて骨髄への集積とMEFVエクソン1のE84K変異を認め、コルヒチンが著効した家族性地中海熱の一例. 梅田雅孝, 古賀智裕, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 折口智樹, 右田清志, 川上純, 江口勝美

日本学術振興会 組織的な若手研究者等海外派遣プログラム「海外派遣による自立した若手生命医療科学研究者育成支援プロジェクト」ワークショップ 2010, 2010年11月3日 (水), 良順会館, 長崎.

OP7: Adiponectin in Inflammatory diseases. (Session title: Switzerland, Wednesday 03.11.2010 13:00 - 13:20) Speaker: Kazuhiko Arima, Hikaru Sakamoto

国際学会

The Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2010, Nuova Fiera di

Roma, Rome, Italy, June 16-19, 2010

OP0174: RS3PE syndrome is associated with VEGF derived from platelets, (Session Title: B08 Abstract Session: Hot topics Session Date and Time: Friday 18.06.2010 10:30 - 12:00 Session Room: Room 8 B),
Speaker/Authors: K. Arima, M. Tamai, A. Okada, N. Iwamoto, A. Kawakami, K. Eguchi, T. Origuchi

2010 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Georgia World Congress Center, Atlanta, GA., November 06-11, 2010

OP-1371: MRI-Proven Bone Edema of Wrist and Finger Joints at Entry Is the Strongest Predictor toward Further Radiographic Progression in Patients with Undifferentiated Arthritis: Results from the Prospective Cohort at Nagasaki University. (Tuesday Nov 9, 2010 - 3:15 PM, Session Info: CCA - ACR Concurrent Abstract Session: Imaging of Rheumatic Disease: X-ray and MRI, Type: Concurrent Abstract Session; 2:30 PM - 4:00 PM, Room: A412)
Speaker/Authors: Junko Kita, Atsushi Kawakami, Mami Tamai, Naoki Iwamoto, Shin-ya Kawashiri, Kazuhiko Arima,

Akitomo Okada, Tomohiro Koga, Satoshi Yamasaki, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Kiyoshi Aoyagi, Masataka Uetani, Katsumi Eguchi

14th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR), Hong Kong Convention and Exhibition Centre (HKCEC), Wanchai, Hong Kong, July 11 – 15, 2010,

PO.14-1.2-0258: The limited dysfunction of VEGF release is insufficient in patients with RS3PE syndrome **Speaker/Authors:** KA ARIMA, MA TAMAI, AK OKADA, NA IWAMOTO, AT KAWAKAMI, TA FUKUDA, KA EGUCHI, TO ORIGUCHI

Ⅴ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許得取得

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）

平成22年度分担研究報告書

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発

研究項目：中條-西村症候群患者から得られた細胞・組織を使った

病態解明へのアプローチ

分担研究者：井田 弘明

（久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・准教授）

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）

研究要旨

中條-西村症候群の研究において、私たちは、患者から得られた細胞・組織を検索することにより、病態解明をはかることを第一目標に掲げた。昨年度は、患者皮膚組織を使用して免疫染色を施行、ユビキチンの蓄積を検出、ユビキチン・プロテアソーム系と本症候群とが関係ある可能性を報告した。

今年度は、ポリユビキチンのうち、K48鎖とK63鎖に注目、本症候群における炎症とプロテアソームとの関係、および、炎症に関連するNF- κ B経路の検討も行った。

本症候群患者では、プロテアソームの機能低下によるポリユビキチンの蓄積がみられ、特に、K48鎖の蓄積が顕著であった。EMSA法でのTNF α 刺激前後の転写因子NF- κ B p65の変化が、患者細胞株でみられなかったことから、本症候群患者の慢性炎症には、NF- κ B経路以外の経路が関係している可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、遺伝性炎症性疾患である中條-西村症候群(Nakajo-Nishimura syndrome; NNS)の病態解明を目的としている。今年度は、ユビキチンのうち、K48ポリユビキチン鎖とK63ポリユビキチン鎖を染色することによって、本症候群における炎症とプロテアソームとの関係について検討するとともに、炎症に関連するNF- κ B経路の検討も行った。

B. 研究方法

1. 患者細胞株におけるユビキチンの同定

NNS患者末梢血から樹立されたEB transformed B cell lineからタンパク質を抽出、ウェスタンブロット法でポリユビキチ

ンを検出、正常者から樹立されたEB transformed B cell lineと比較した。

2. 患者皮膚組織の免疫染色

NNS患者皮膚生検組織(凍瘡様皮疹部)を免疫染色した。使用した抗体は、K48ポリユビキチン鎖、およびK63ポリユビキチン鎖に対するモノクローナル抗体。比較する組織として、関節リウマチ(Rheumatoid arthritis; RA)患者滑膜組織、大腸癌(Colon cancer)患者癌部位を使用した。

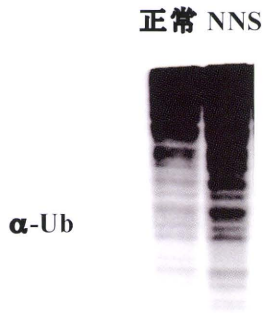
3. 患者細胞株を使用したNF- κ B経路の検索

患者細胞株にNF- κ B経路の活性化が生じているか検討するため、患者線維芽細胞株と健常者由来線維芽細胞株を使用、TNF α

刺激前後の NF- κ B の変化を EMSA (electrophoretic mobility shift assay) 法を用いて検討した。

C. 研究結果

1. 患者細胞株におけるユビキチンの同定

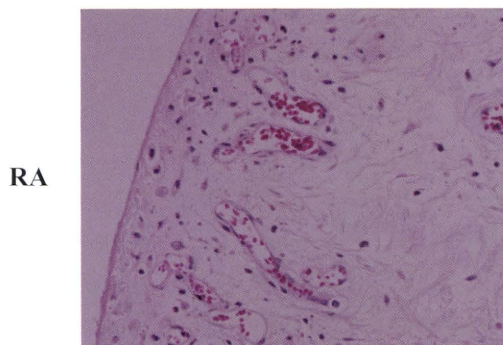
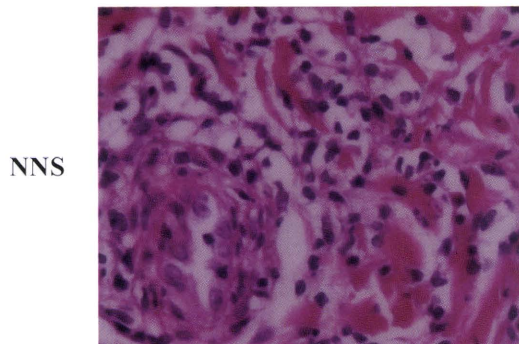


ウエスタンブロット法でポリユビキチンの蓄積が、NNS 患者で強くみられた。この結果は、線維芽細胞株の検討でも同様であった。

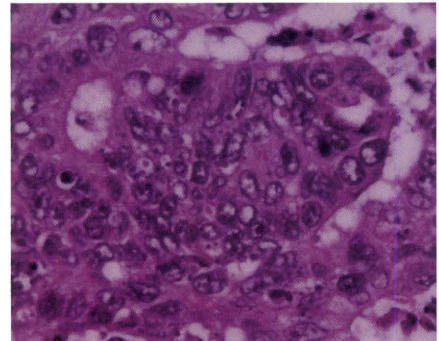
2. 患者皮膚組織の免疫染色

1) HE 染色

NNS 患者皮膚組織、RA 患者滑膜組織、大腸癌患者癌部位の HE 染色を以下に示す。



大腸癌

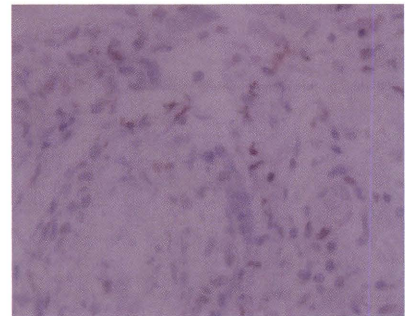


2) 免疫染色

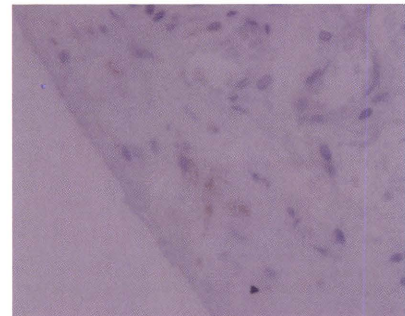
各組織において、K48 ポリユビキチン鎖、および K63 ポリユビキチン鎖を染色した。

K48 ポリユビキチン鎖

NNS



RA



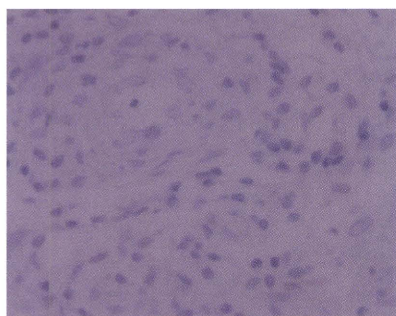
大腸癌



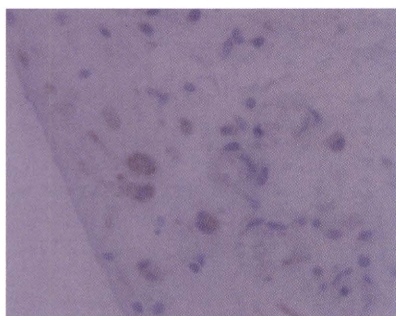
K48 ポリユビキチン鎖は、NNS 患者浸潤細胞に強く染色された。

K63 ポリユビキチン鎖

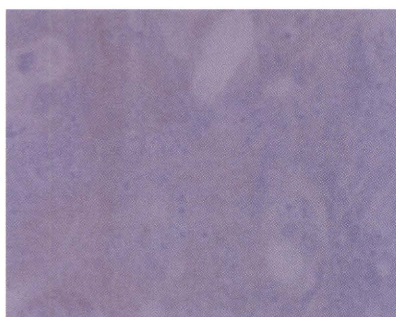
NNS



RA



大腸癌



K63 ポリユビキチン鎖は、NNS 患者浸潤細胞に弱く染色された。

3. 患者細胞株を使用した NF- κ B 経路の検索

EMSA 法での転写因子 NF- κ B p65 の挙動は、TNF α 刺激前後で、スーパーシフトを含め、患者線維芽細胞株と健常者由来線維芽細胞株で差がなかった。

D. 考察

患者細胞株の比較では、健常者由来の細

胞と比較して患者細胞に多くのユビキチンの蓄積がみられ、これは昨年報告した患者皮膚組織におけるユビキチン蓄積と合う結果であった。これらのユビキチン蓄積は、プロテアソームの機能の低下に由来するものと想像されるが、NNS の病態を考えるにあたり、慢性炎症持続とどのように結びつくか検討が必要と考えられた。

ところで、ポリユビキチン鎖には、K6 鎖、K11 鎖、K33 鎖、K48 鎖、K63 鎖などがある。その中で、プロテアソームの識別シグナルに関わるものは K48 鎖、シグナル伝達に関係するものは K63 鎖と考えられている。そこで、この二つのポリユビキチン鎖に注目して免疫染色を行った。K48 鎖は K63 鎖と比較して、NNS 患者浸潤細胞に強く染色された。

活性化した I κ B キナーゼ(IKK)が I κ B α など阻害タンパク質をリン酸化すると K48 鎖が付加され、プロテアソーム分解、その結果転写因子 NF- κ B p65/p50 が核内移行して転写活性を亢進させる。K48 鎖は、プロテアソーム機能低下により標的タンパク質と共に分解が進まず、浸潤細胞に強く染色されたと考えられる。その結果、転写因子 NF- κ B p65/p50 が核内移行できなかった可能性が示唆される。実際に、炎症に関わる NF- κ B 経路に注目して EMSA 法で検討したところ、TNF α 刺激前後で転写因子 NF- κ B p65 は、患者線維芽細胞株で変化がなく、NNS 患者の炎症持続のメカニズムにおいて、NF- κ B 以外の経路が働いている可能性が示唆された。多くの疾患の炎症のメカニズムに関わっている NF- κ B 経路ではなく、それ以外の経路が、NNS の慢性炎症に関係していることは興味深い。今後、どの経路が重要か、さらに検討したい。

E. 結論

NNS 患者では、プロテアソームの機能低下によるポリユビキチンの蓄積がみられ、特に、K48 鎖の蓄積が顕著であった。NNS 患者の慢性炎症には、NF- κ B 経路以外の経

路が関係している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi 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(1):86-89, 2010

2) Kawashiri SY, 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(1):40-45, 2010

3) Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)* 49(8):1472-1478, 2010

4) Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol.* 20(5):496-499, 2010

5) Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 77(5):418-420, 2010

6) Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K Association of human T lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 69(11):2056-2057, 2010

7) Kawashiri SY, 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. *Intern Med.* 49(5):487-490, 2010

8) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in HTLV-I-associated myelopathy post living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 42(7): 2797-2799, 2010

9) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Ida H, Takagi Y, Hayashi T, Aoyagi K, Nakamura T, Eguchi K

A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjogren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.

Rheumatology 49(7):1290-1293, 2010

10) 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 30(12): 1643-1645, 2010

11) 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 30 (10): 1381-1383, 2010

12) Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K Anti-centromere antibody-seropositive Sjogren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. BMC musculoskeletal disorders 11(1):140, 2010

13) Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Tsukada T, Ueki Y, Eguchi K. Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. Intern Med 49(20):2211-2218, 2010

14) Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine. Mod Rheumatol 20(6):606-610, 2010

15) 井田弘明 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌 73(11-12):312-318, 2010

16) 井田弘明、金澤伸雄 中條-西村症候群 医学のあゆみ 235(12-13):1191-1195, 2010

17) 井田弘明 TRAPS の病態から炎症を考える 細胞 42(9):368-371, 2010

18) 井田弘明 自己炎症症候群 カレントセラピー 28(10):970-971, 2010

19) 井田弘明 抗 IL-1 製剤と cryopyrin 関連周期性発熱症候群 リウマチ科 44(3):343-347, 2010

20) 山崎聡士, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹 関節リウマチの生物学的製剤投与中に発症した結核感染3症例 九州リウマチ 30(1):43-48, 2010

21) 塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 長郷国彦, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に胸膜炎を発症した2RA 症例 九州リウマチ 30(2):94-99, 2010

22) 折口智樹, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 河部庸次郎, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美 インフリキシマブの関節リウマチ患者の炎症所見、活動性と ADL に対する効果 日本 RA のリハビリ研究会誌 24:62-64, 2010

23) 塚田敏昭, 藤川敬太, 長郷国彦, 大田俊行, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美 骨盤腔内の後腹膜線維症を合併した SLE の一例 九州リウマチ 30(1): 38-42, 2010

2. 学会発表

国内学会

第 57 回日本臨床検査医学会学術集会

2010.9.9-9.12

井田弘明 自己炎症疾患の診断と病態解析

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2010.4.22-4.25

井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美
自己炎症症候群から学ぶポストゲノム時代の
の蛋白機能解析

喜多潤子, 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹,
川尻真也, 蒲池 誠, 有馬和彦, 岡田覚丈,
古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹,
井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美
手指関節 MRI を用いた早期関節炎の治療評価

井上大輔, 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也,
岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹,
井田弘明, 川上 純, 江口勝美 ITP の経過
中に発症し、トロンボモジュリン製剤が
有効であった敗血症性 DIC の 1 例

古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹,
山崎聡士, 中村英樹, 有馬和彦, 折口智樹,
井田弘明, 川上 純, 江口勝美 抗体アレ
イ法を用いた関節リウマチに対するアダリ
ムマブの治療効果の検討

中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 岡田覚丈,
玉井慎美, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美
当科における抗セントロメア抗体陽性シェ
ーグレン症候群の臨床・病理学的検討

玉井慎美, 川上 純, 上谷雅彦, 有馬和彦,
岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明,
折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美 自己抗体
と手指関節非造影 MRI を用いる Nagasaki
score の評価

玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太,
有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明,
青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美 診断未確
定関節炎コホートをを用いた ACR 2009 新基
準の評価

折口智樹, 川尻真也, 山崎聡士, 岩本直樹,
有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明,
川上 純, 植木幸孝, 江口勝美 トシリズ
マブの関節リウマチ患者のサブスタンス P
に対する効果

蒲池 誠, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美
ポリクローナルな抗原刺激下の Treg 誘導を
ミゾリピンは促進し、プログラフは抑制す
る

岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明,
折口智樹, 川上 純, 江口勝美 骨髄浮腫
の細胞生物学的検討

川上 純, 喜多潤子, 玉井慎美, 岩本直樹,
川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 岡田覚丈,
古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹,
井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美
早期関節炎の前向き治療臨床研究:
Nagasaki-Early Trial

中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 山崎聡士,
井田弘明, 江口勝美 HTLV-I 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

岩本直樹, 川上 純, 中村英樹, 玉井慎美,
山崎聡士, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅彦,
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 および抗 CCP
抗体の検討

塚田敏昭, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明,
川上 純, 江口勝美 関節リウマチに伴う胸
膜炎と結核性胸膜炎の胸水の免疫学的及び

生化学的比較検討

右田清志, 宮下賜一郎, 和泉泰衛, 鳥越雄史, 本川 哲, 井田弘明 遷延する関節水腫を主徴として発症した家族性地中海熱 (FMF) の 1 例

日本臨床リウマチ学会

2010.11.27-11.28

玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美 早期関節リウマチの経過における手指関節 MRI 骨髄浮腫と抗 CCP 抗体価変動の検討

九州リウマチ学会 2010.3.6-3.7

佐々木玲美, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 嶋田貴子, 折口智樹, 江口勝美 エンドキサンパルス療法に対し卵巣機能温存目的に GnRH アゴニストの投与を試みた SLE の 2 例

岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 重症成人発症スティル病に対するシクロスポリン静注療法の検討

川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 喜多潤子, 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 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連

藤川敬太, 塚田敏昭, 中島好一, 芦田美輪, 西村香織, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 TNF 阻害薬に関連した皮膚病変の検討

由良博一, 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, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 江口勝美 タクロリムスにて長期寛解を得られているループス腎炎 ISN/RPS 分類 IV-G(A) の 1 例

塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に発症した胸膜炎を伴う RA の 2 症例

国際学会

6th International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010) 2010.9.2-9.6 Amsterdam

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome)

Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010) 2010.6.16-6.19 Rome

Koga T, Yamasaki S, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ida H, Origuti T, Kawakami A, Eguchi K Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells

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