

16. 井田弘明. 自己炎症症候群の遺伝子異常
内科 2011; 107: 645-652.

17. 井田弘明, 医学用語解説 プロテアソー
ム 炎症と免疫 2011; 19: 297-299.

18. 井田弘明. 自己炎症症候群と自然免疫リ
ウマチ科 2011; 46: 149-154.

19. 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝
一郎, 古川福実. 中條-西村症候群 日本臨
床免疫学会誌 2011; 34: 388-400.

2. 学会発表

国内学会

第 41 回九州・沖縄支部学術集会 (九州リウ
マチ学会) 2011.3.19-20 宮崎市

本多靖洋, 勝目茉紗子, 井田弘明, 海江田
信二郎, 吉田つかさ, 矢野真弓, 竹尾正影,
松岡昌信, 日高由紀子, 弓削健太郎, 福田
孝昭 猛暑の真夏に発症したリベドを伴う
有通性皮膚潰瘍

本多靖洋, 海江田信二郎, 井田弘明, 矢野
真弓, 竹尾正影, 松岡昌信, 日高由紀子,
福田孝昭, 弓削健太郎 挙児希望関節リウ
マチ患者へエタネルセプトの継続投与を行
い、妊娠・出産・授乳した3症例

第 32 回日本炎症・再生医学会 2011.06.02-03

京都市

井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美
プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候

群)の病態解析

金澤伸雄, 井田弘明 中條-西村症候群 (家
族性日本熱) と脂肪萎縮を伴う自己炎症疾
患

第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2011.7.17-7.20 神戸市

シンポジウム 井田弘明 成人の自己炎症
性疾患の炎症病態

野中文陽, 江口勝美, 右田清志, 井田弘明,
川上純 MEFV R202Q 変異を認めた IMAM
(inflammatory Myopathy with Abundant
Macrophages) の1例

吉田つかさ, 本多靖洋, 海江田信二郎, 丸
岡浩誌, 福田孝昭, 井田弘明 SLE に合併
した蛋白漏出胃腸症の1例

荒牧俊幸, 中島宗敏, 古賀智裕, 川尻真也,
山崎聡士, 中村英樹, 本多靖洋, 井田弘明,
折口智樹, 福田孝昭, 江口勝美, 川上純
タクロリムスのループス腎炎に対する有用
性の検討 ―前向き試験―

藤秀人, 井田弘明, 曾根本恵美, 佐々木均,
植木幸孝, 江口勝美 関節リウマチ治療に
おけるメトトレキサートの時間薬物療法

上田尚靖, 塚本浩, 石ヶ坪良明, 楠原浩一,
武井修治, 蓑田清次, 鷺尾昌一, 井田弘明,
高橋裕樹, 藤井隆夫, 田平知子, 大田俊一

郎, 田中淳, 藤健太郎, 古川牧緒, 井上靖,
有信洋二郎, 新納宏昭, 赤司浩一, 堀内孝
彦 TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)
の全国実態調査

金澤伸雄, 古川福実, 井田弘明 中條一西
村症候群: 新規幼児例の報告と類似疾患の
外国報告例との比較

有馬和彦, 井田弘明, 折口智樹, 金澤伸雄,
江口勝美 全身性炎症を呈する遺伝性プロ
テアソーム機能不全症の発見

田尻守祐, 井田弘明, 海江田信二郎, 本多
靖洋, 福田孝昭 膠原病関連間質性肺炎と
特発性間質性肺炎との差異; 気管支肺胞洗
浄分析から

国際学会

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London

Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A,
Ida H, Yoshiura K, Eguchi K Decrease of
proteasome activity is associated with a novel
mutation of the proteasome catalytic subunit in
an autoinflammatory disorder, Nakajo-
Nishimura syndrome.

10th World Congress on Inflammation 2011.06.25-29 Paris

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H,
Kanazawa N, Furukawa F, Murata S, Yoshiura
K-I, Eguchi K A novel mutation of proteasome

subunit causes decrease of proteasome activity
in Nakajo-Nishimura syndrome (familial
Japanese fever)

Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa
F, Yoshiura KI, Ida H Nakajo-Nishimura
syndrome (familial Japanese fever) and related
autoinflammatory disorders accompanied with
lipodystrophy

75th annual meeting of the American College of Rheumatology (ACR 2011) 2011.11.5-9 Chicago

Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI
Proteasome disability syndrome: an analysis of
the pathogenesis of a new autoinflammatory
syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝
子及びその利用」発明者(長崎大学: 吉浦孝
一郎、久留米大学: 井田弘明、和歌山県立
医科大学: 金澤伸雄) 出願番号: 特願
2011-177269

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23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：Psm8 変異導入による中條-西村症候群モデルマウスの作成

研究分担者：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・講師）

三嶋 博之（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・研究員）

研究要旨

本研究の目的は、中條-西村症候群の病態生理および分子病態にもとづいた治療法開発のためのモデルマウス作成である。中條-西村症候群で見られる G201V 変異をマウスの相同遺伝子に導入し、マウス個体の表現型の観察、血清のサイトカインプロファイリング、皮膚線維芽細胞における IFN- γ による Psm8 発現誘導とプロテアソーム機能不全の検討を行った。

A. 研究目的

和歌山県立医科大学皮膚科学教室を中心とする研究グループの一員として、自己炎症性疾患・中條-西村症候群の責任遺伝子の同定に取り組み、*proteasome subunit beta type 8 (PSMB8)* 遺伝子の G201V 変異（201番目のグリシンがバリンに変化）が原因であることを明らかにした。

ユビキチン化蛋白質を分解するプロテアソームは、恒常的に発現される「構成型プロテアソーム」と IFN- γ で誘導される「免疫型プロテアソーム」に分類される。*PSMB8* は免疫型プロテアソームを構成する $\beta 5i$ サブユニットをコードしており、G201V 変異により免疫プロテアソームの量的・質的活性低下が起きることが示された。また、患者由来の血清や線維芽細胞の上清では、インターロイキン6 (IL-6) の濃度が、健常

者と比べて有意に高かった。これらのサイトカイン上昇はリン酸化 p38 の過剰な核内での局在が原因の1つと考えられた。

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すためには、現在収集しているヒト試料だけで実験を進めることには限界がある。本研究では、より詳細な病態解明を行い治療法開発の基礎実験を行うための中條-西村症候群のモデルマウスの作製を目指す。

B. 研究方法

1. モデルマウスの作製

G201V 変異を含むジーンターゲティングベクターを、C57BL/6 由来 ES 細胞に導入し、ネオマイシン存在下で相同組換え ES 細胞を選択した。相同組換え ES 細胞から、キメラマウスそしてヘテロマウス (+/G201V

Neo+) を作製した。このヘテロマウスと CAG-Cre トランスジェニックマウスとを交配させ、ネオマイシン耐性カセットを除去したアレル (G201V Neo-, 以下 G201V と呼ぶ) をもつヘテロマウス (+/G201V) を誕生させた。+/G201V マウス同士を更に交配し、中條-西村症候群のモデルとなるモデルマウス (G201V/G201V) を完成させた。

2. モデルマウスの表現型解析

① 表現型／組織の観察

中條-西村症候群患者様の病態を示すかを、系時的に観察を行った。また採集した組織・臓器を固定後、切片を作製し、顕微鏡下で観察した。

② サイトカインの定量

マウス血清を採取し、Bio-Plex サスペンションアレイシステムを用いてサイトカイン濃度を網羅的に定量した。

3. マウスプロテアソームの解析

+/+, +/G201V, G201V/G201V マウス胎児由来の皮膚線維芽細胞を、以下の実験に用いた。

① IFN- γ による *Psm8* の発現誘導

対照培地または IFN- γ (100 U/ml) を含む培地で 24 時間刺激後に、RNA と蛋白質を回収した。*Psm8* の発現を qRT-PCR およびウェスタンブロッティングで定量した。

② プロテアソーム機能不全の定量化

IFN- γ (100 U/ml) を含む培地で 48 時間刺激した皮膚線維芽細胞から蛋白質を回収し、グリセロール濃度勾配超遠心法により分画した。各分画の β 5i 活性 (キモトリプシン様活性) を定量し、+/+ と G201V/G201V のプロテアソーム活性を比較した。アセトン沈

殿後、ウェスタンブロッティングで分画中の β 5i を検出した。

(倫理面への配慮)

モデルマウスの作製・解析実験にあたり、組換え DNA 実験計画書と動物実験計画書を提出し、長崎大学の各委員会から了承を得ている。

C. 研究結果

1. モデルマウスの作製

ジーンターゲティングベクターは defective prophage λ -Red recombineering system を用いて作製した。このベクターを、C57BL/6 マウス由来 ES 細胞にエレクトポレーション法で導入した。PCR 法により 12 個 (188 クローン中) の陽性クローンを同定後、サザンハイブリダイゼーション法で更に 3 クローンに絞り込み、キメラマウス作製に供した。キメラマウスから誕生した F1 ヘテロマウス (+/G201V Neo+) と、CAG-Cre トランスジェニックマウスとを交配させ、ネオマイシン耐性遺伝子を除いたヘテロマウス (+/G201V Neo-, 以下 +/G201V) を作出した。+/G201V ヘテロマウス同士を交配させ誕生した G201V/G201V マウスを、本研究のモデルマウスとした (図 1)。

2. モデルマウスの表現型解析

① 表現型／組織の観察

G201V/G201V マウスの表現型を、野生型 (+/+), ヘテロ接合体 (+/G201V) の同胞と共に系時的に観察した。G201V/G201V マウスは生後数ヶ月にわたり、+/+ および +/G201V マウスとの表現型の違いは見られなかった。前述の通り、外見上の異常は生後数ヶ月後

までは観察されない。しかし+/G201V およ
び G201V/G201V マウスでは、生後 12 週で
も充実性の胸腺が観察され退縮していな
った。HE 染色による観察から、++マウス

の胸腺が脂肪に置き換わり退縮していった
のに対し、+/G201V および G201V/G201V マ
ウスでは胸腺の皮質・髓質が完全に残って
いることが明らかになった (図 2)。

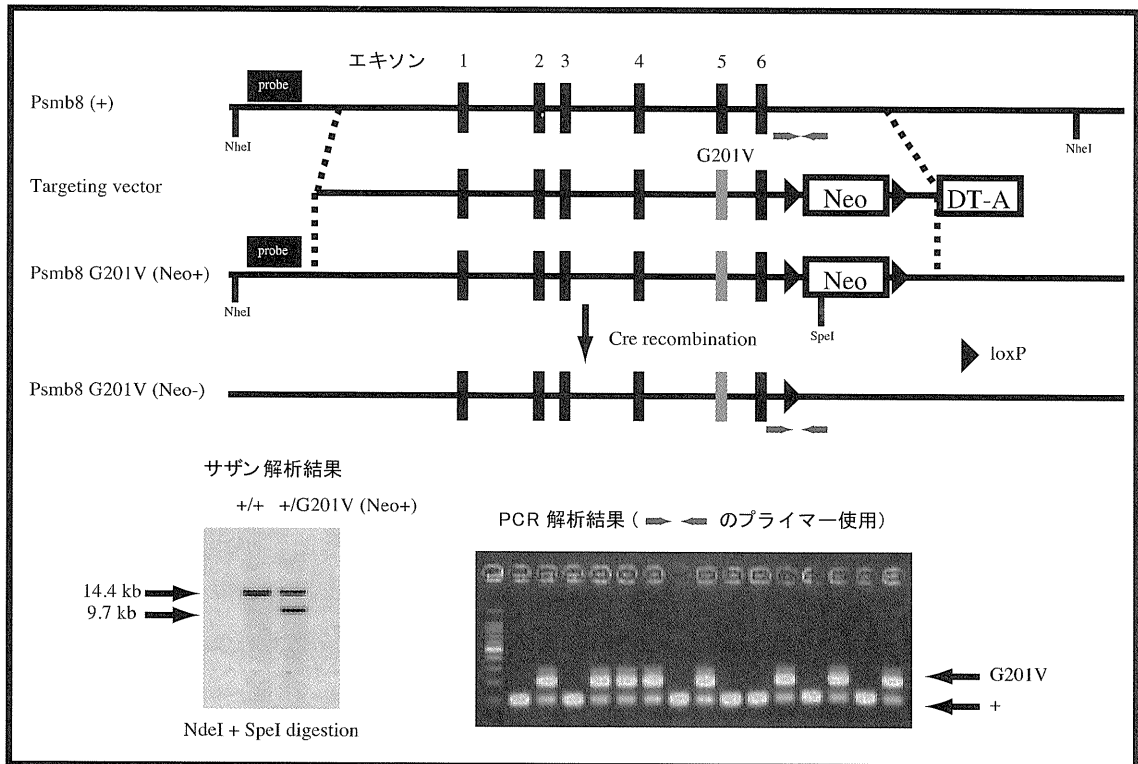


図 1. ジーンターゲティングの模式図

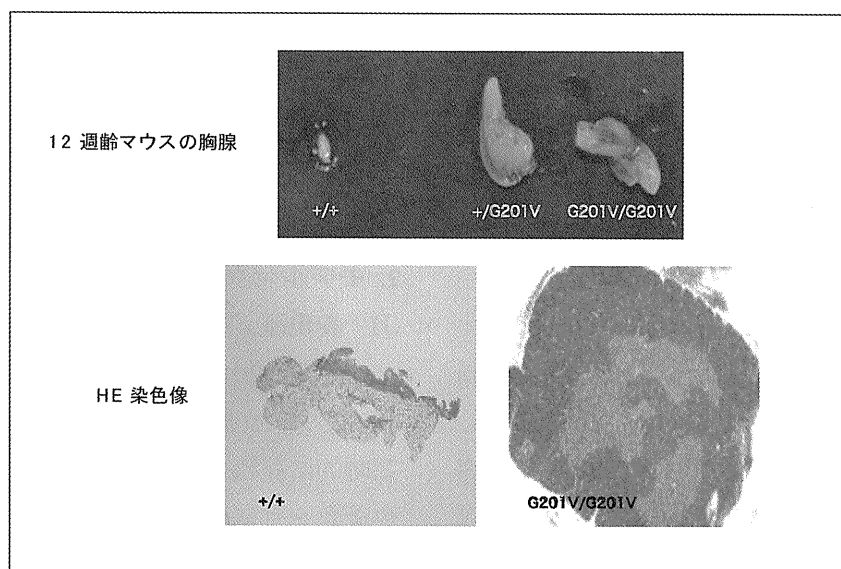


図 2. マウス胸腺と組織像

② サイトカインの定量

中條-西村症候群患者の血清中では、健康人に比べて IL-6 の濃度が有意に高い。Bio-Plex サスペンションアレイシステムを用いて、マウス血清中のサイトカイン濃度を測定したところ、G201V/G201V マウスでは、+/+と+/G201V マウスと比較して、IL-6 および keratinocyte chemoattractant (KC) の濃度の著明な上昇が観察された。一方、IL-17 の濃度は低下していた(図3)。また、患者で濃度が上昇していた IP-10 の定量も行ったが、マウスでは検出限界以下で、サンプル間での差は確認できなかった。

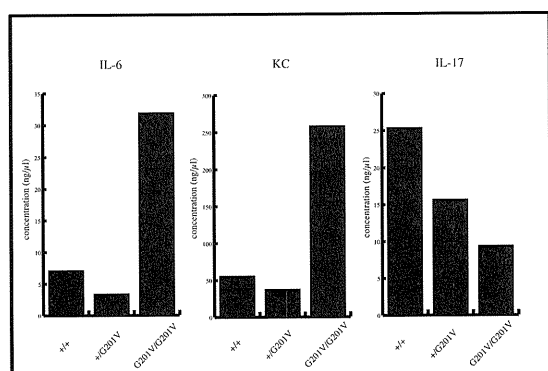


図3.サイトカインの定量

3. マウスプロテアソームの解析

① IFN- γ による *Psmb8* の発現誘導

マウス胎児皮膚線維芽細胞を用いて、IFN- γ (100 U/ml) 24 時間刺激による *Psmb8* の発現誘導能を、RNA および蛋白質レベルで定量した。*Gapdh* を内部コントロールに qRT-PCR を行った結果、IFN- γ 刺激の無い状態では、G201V/G201V マウスは+/+, +/G201V マウスに比べて *Psmb8* mRNA の発現量が半分以下であった。これはヒト線維芽細胞を用いた結果と一致する。一方、IFN- γ 刺激により、全てのマウスで *Psmb8*

mRNA の発現量は上昇し、発現量の差は無くなった。これは、ヒト線維芽細胞では誘導がかからない事実とは一致しない。また蛋白質レベルでも、*Psmb8* は IFN- γ 刺激で強い誘導がかかる事が明らかになった(図4)。

② プロテアソーム機能不全の定量化

マウス線維芽細胞を IFN- γ (100U/ml) で 48 時間刺激後、蛋白質を回収し、グリセロール濃度勾配超遠心法によって 32 フラクシオンに分画した。これらの分画はプロテアソームの成熟過程に従っている。各フラクションの $\beta 5i$ (キモトリプシン様) 活性を測定した結果、G201V/G201V マウスで活性低下が認められた(20S プロテアソーム分画)。しかし、ヒトサンプルと比較して、活性低下は軽微である。続いて分画 20 (20S プロテアソーム) と分画 28 (26S プロテアソーム) を自作 $\beta 5i$ 抗体でウェスタンを行った。変異 $\beta 5i$ は、N-端が全く切断されていないプロ蛋白質として、プロテアソームに取り込まれている事が確認された(図5)。

D. 考察

本研究では、中條-西村症候群患者の病態を再現するモデルマウスの作製と解析を行った。本研究で作製した G201V/G201V マウスは、誕生から成獣に至るまで外見上の異常は観察されない。しかし、+/G201V, G201V/G201V マウスでは、生後数週齢から始まる胸腺の退縮が認められず、皮質・髄質の形態が保たれていた。

マウスサイトカインを定量した結果、G201V/G201V マウスでも、血清中の IL-6 の濃度が上昇していた。IL-6 の濃度上昇は、ヒト/マウスで共通した現象であり、中條-西村症候群の重要な発症機序であると考え

られる。

これまでの研究から、ヒト線維芽細胞では、IFN- γ 刺激では *PSMB8* の発現は誘導されず、刺激の有無に関わらず、患者の *PSMB8* の発現レベルは健常人の半分程度であることが判明していた。これに対し、無刺激時

の G201V/G201V マウスの *Psmb8* 発現量は、+/+と+/G201V マウスの半分以下である。しかし IFN- γ 刺激により誘導がかかり、全ての遺伝子型で発現量の違いは無くなる。この誘導能の違いが、表現型の差異を生み出す原因の1つと考えられる。

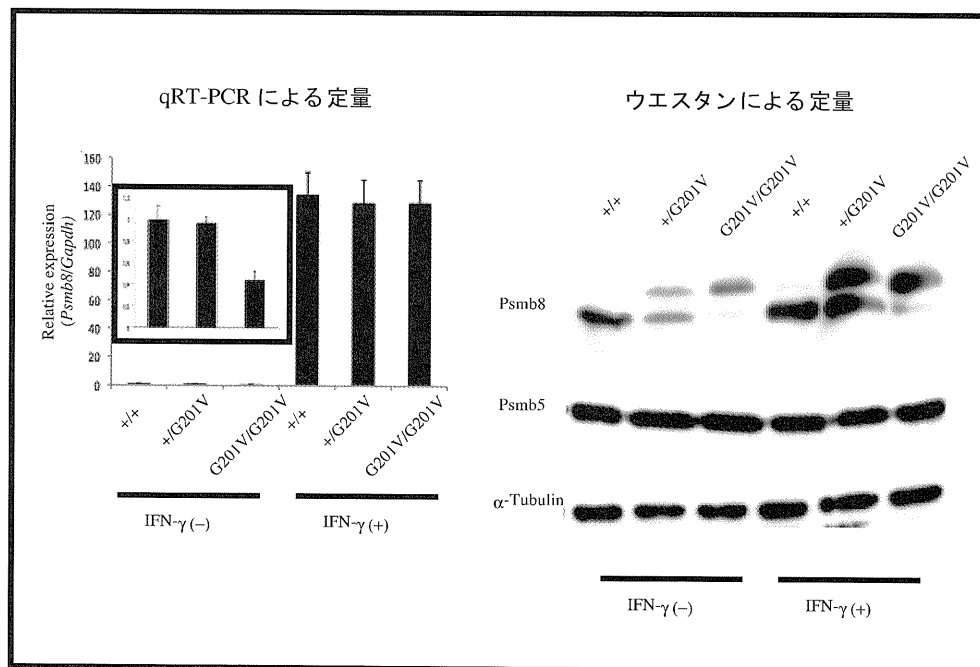


図4. IFN- γ による *Psmb8* の発現誘導

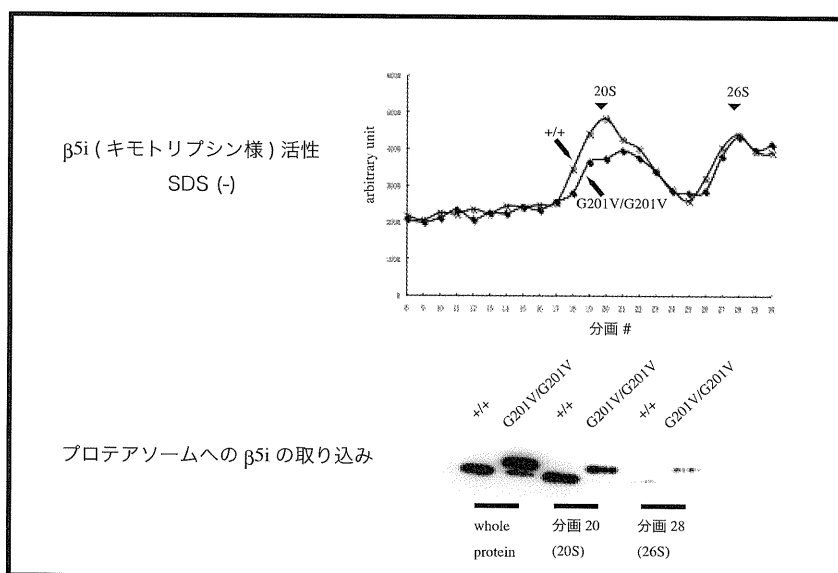


図5. プロテアソームの活性と β 5i の取り込み

また、グリセオール濃度勾配超遠心法により得られた分画のプロテアソームの活性を解析した結果、G201V/G201Vでは、 $\beta 5i$ (キモトリブシン様) 活性は野生型に比べてやや低下していることを明らかにした (20Sプロテアソーム分画)。ヒトでは観察されない変異 $\beta 5i$ プロ蛋白質のプロテアソームへの取り込みが原因と考えている。

E. 結論

中條-西村症候群の発症機序の更なる解明と治療への応用を目指して、本研究ではモデルマウスの作製と解析を行った。期待に反して、モデルマウスは患者様の病態を生後からは示さない。この表現型の差は、中條-西村症候群患者では、プロテアソーム活性の量的・質的減少が起きているのに対し、マウスでは変異による量的減少が起きないことが原因と考えられる。今後は質的・量的活性低下を起し、より患者に類似した病態を示すモデルマウスの開発を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada I, Hamanoue H., Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Noriko Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H.

SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet.* 88(1): 1-12, 2011.

2. Amani D, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura KI, Karimzadeh M, Dehaghani AS, Ghaderi A. Coding region polymorphisms in the indoleamine 2,3-dioxygenase (INDO) gene and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol.* 88(1): 42-47, 2011.

3. Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and Copy Number Analysis in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Families. *Movement Disorders.* 26(4): 762-764, 2011.

4. Miura K, Higashijima A, Shimada T, Miura S, Yamasaki K, Abe S, Jo O, Kinoshita A, Yoshida A, Yoshimura S, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. *J Hum Genet.* 56(4): 296-299, 2011.

5. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet.* 56(4): 313-315, 2011.

6. Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga

- K, Yoshiura K, Hiroki Ozawa H. Identification of Novel Schizophrenia Loci by Homozygosity Mapping Using DNA Microarray Analysis. *PLoS One*. 6(5): e20589, 2011.
7. Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe K, Kinoshita A, Yoshiura KI. 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 microarrays. *Breast J*. 17(4): 427-430, 2011.
 8. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 155A(7):1511-1516, 2011.
 9. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Shigeo Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. An assembly defect due to a *PSMB8* mutation reduces proteasome activity and causes autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(36):14914-14919, 2011.
 10. Mishima H, Sasaki K, Tanaka M, Tatebe O, Yoshiura KI. Agile parallel bioinformatics workflow management using Pwrake. *BMC Res Notes*. 4(1):331, 2011.
 11. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Ikemoto R, Miura S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. *J Obstet Gynaecol Res*. in press
 12. Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, Kubo Y, Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J*. in press
 13. Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura KI. No evidence of association between

8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population. *Cleft Palate Craniofac J.* in press

2. 学会発表

国内学会

第7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- 2011年6月4日, 広島

2-4: microarray CGH 解析によるヒパクシヤ乳癌におけるゲノム不安定性の同定. 及川将弘, 吉浦孝一郎, 近藤久義, 三浦史郎, 永安武, 中島正洋

第18回出生前診断研究会 2011年10月1日, 佐賀

O-6: Lenz小眼球症候群を呈する一家系の原因遺伝子解析. 要匡, 柳久美子, 當間隆也, 村松友佳子, 森田この美, 池松真也, 板垣裕輔, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 成富研二

第56回日本人類遺伝学会 2011年11月9日~12日, 千葉

O-010: 免疫プロテアソームの形成異常と活性低下により自己炎症疾患中條-西村症候群が発症する. 木下晃, 三嶋博之, 有馬和彦, 金澤伸雄, 村田茂穂, 井田弘明, 吉浦孝一郎

O-070: SNP マイクロアレイを用いたホモザイゴシティーマッピング. 三嶋博之, 黒滝直弘, 木下晃, 金澤伸雄, 井田弘明, 吉浦孝一郎

O-103: 子宮体癌特異的 microRNA の同定とその有用性に関する検討. 城大空, 三浦清徳, 平木宏一, 東嶋愛, 阿部修平, 長谷川ゆり, 三浦生子, 嶋田貴子, 山崎健太郎, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-104: HPV-DNA 型別による持続感染と子宮頸部細胞診の変化. 山崎健太郎, 三浦清徳, 池本理恵, 三浦生子, 嶋田貴子, 小寺宏平, 藤下晃, 鮫島哲郎, 村上誠, 木下晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-113: SMOC は眼球・四肢発症に重要である. 浜之上はるか, 岡田一平, 寺田晃士, 當間隆也, Megarbane Andre, Cogulu Ozgur, 堀江恭二, 竹田潤二, 古市達哉, 池川志郎, 新川詔夫, 平原史樹, 要匡, 吉浦孝一郎, 鶴崎美徳, 土井宏, 三宅紀子, 古川貴久, 松本直通, 才津浩智

P-008: アレイ染色体検査で同定した Joubert 症候群の一例. 松井健, 齋藤和正, 近藤達郎, 木下晃, 吉浦孝一郎, 原田直樹

P-023: ホモ接合マッピングによる統合失調症の感受性遺伝子の同定. 黒滝直弘, 田崎真也, 三嶋博之, 小野慎治, 今村明, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹

P-070: OpitzC 様症候群 (Bohring-Opitz 症候群) における ASXL1 遺伝子変異. 要匡, 柳久美子, 福嶋義光, 水野誠司, 吉浦孝一郎

浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

第34回日本分子生物学会年会 2011年12月
13日~16日, 横浜.

2P-0182: The Ruby UCSC SPI: accessing the
UCSC Genome Database using Ruby.
Mishima H, Aerts J, Yoshiura KI.

国際学会

**12th International Congress of Human
Genetics and The American Society of
Human Genetics, 61st Annual Meeting,
Montreal, Canada, October 11-15, 2011**

556T: Identification of novel schizophrenia loci
by homozygosity mapping using DNA
microarray analysis. Kurotaki N, Mishima
H, Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kikuchi T,
Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K,
Ozawa H.

1095T: Detection of a mutation in Lents
microphthalmia family by exome sequencing.
Kaname T, Yanagi K, Muramatsu Y, Tohma
T, Hanafusa H, Morita K, Ikematsu S,
Itagaki Y, Mizuno S, Yoshiura K, Naritomi
K.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用」発明者(長崎大学: 吉浦孝一郎、久留米大学: 井田弘明、和歌山県立医科大学: 金澤伸雄) 出願番号: 特願2011-177269

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
<u>金澤伸雄</u>	高 IgD 症候群	井村裕夫	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2011	499
<u>金澤伸雄</u>	壊疽性膿皮症は自己炎症疾患か？	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013	メディカルレビュー社	東京	2012	34-5
<u>金澤伸雄</u>	中條-西村症候群	原寿郎	小児の発熱 A to Z	診断と治療社	東京	2012	印刷中
<u>金澤伸雄</u>	ピアス皮膚炎・肉芽腫とは？	宮地良樹	女性の皮膚トラブル FAQ	診断と治療社	東京	2012	印刷中
<u>Kanazawa N</u>	Hereditary autoinflammatory diseases with skin manifestations	Hee Chul Eun, etc	The 22 nd World Congress of Dermatology Special Book	MEDRANG Inc	Seoul	2011	270-4

雑誌

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
有馬和彦, 井田弘明, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎	プロテアソームの機能阻害型遺伝子変異が新規自己炎症疾患である中條—西村症候群を引き起こす	細胞工学	731: 68-9, 2012
木村文子, 国本佳代, 上出康二, 青柳憲幸, 古川福実, 金澤伸雄	凍瘡様紅斑を繰り返す幼児の1例	第11回浜名湖皮膚病理研究会記録集	pp5-6, pp14-5, 2011
金澤伸雄	自己炎症疾患とは	皮膚病診療	33: 8-14, 2011
金澤伸雄	名前をつけよう	臨床皮膚科	65: 85, 2011
金澤伸雄	IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症	炎症と免疫	19: 147-52, 2011
金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 古川福実	中條-西村症候群	日本臨床免疫学会雑誌	34: 388-400, 2011
金澤伸雄	皮膚—紅斑など皮膚症状から診断へ	小児内科	44: 85-9, 2012
古川福実, 金澤伸雄, 三木田直哉	アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン療法	皮膚病診療	34: 83-8, 2012
井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄	中條—西村症候群の臨床と病態	炎症と免疫	19: 153-7, 2011
井田弘明	自己炎症症候群の遺伝子異常	内科	107: 645-52, 2011
井田弘明	プロテアソーム	炎症と免疫	19: 297-9, 2011
井田弘明	自己炎症症候群と自然免疫	リウマチ科	46: 149-54, 2011

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Iwamoto N, Kawakami A, <u>Arima K</u> , Tamai M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, <u>Ida H</u> , 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	21: 240-3, 2011
Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, <u>Arima K</u> , Nakamura H, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , 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	21: 244-50, 2011
<u>Arima K</u> , Kinoshita A, Mishima H, <u>Kanazawa N</u> , Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, <u>Ida H</u> , <u>Yoshiura K</u>	Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.	Proc Natl Acad Sci U S A	108: 14914-9, 2011

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, <u>Arima K</u> , Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A	Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells.	Clin Exp Rheumatol	29: 906-12, 2011
Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, <u>Arima K</u> , Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, <u>Ida H</u> , Origuchi T, Uetani M, Eguchi K	Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular manifestations.	Clin Exp Rheumatol	29: 1062-3, 2011
Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, <u>Arima K</u> , Tamai M, Nakamura H, <u>Ida H</u> , Kawakami A, Eguchi K	Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases.	Rheumatol Int	32: 483-7, 2012
Kita J, Tamai M, <u>Arima K</u> , Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, <u>Ida H</u> , Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors.	Mod Rheumatol.	In press

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Kita J, Tamai M, <u>Arima K</u> , Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration.	Mod Rheumatol	In press
Origuchi T, <u>Arima K</u> , Kawashiri SY, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsukada T, Aramaki T, Furuyama M, Miyashita T, Kawabe Y, Iwanaga N, Terada K, Ueki Y, Fukuda T, Eguchi K, Kawakami A	High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome.	Mod Rheumatol	In press
Furukawa F, Kaminaka C, Ikeda T, <u>Kanazawa N</u> , Yamamoto Y, Ohta C, Nishide T, Tsujioka K, Hattori M, Uede K, Hata M	Preliminary Study of Etidronate for Prevention of Corticosteroid-induced Osteoporosis Due to Oral Glucocorticoid Therapy.	Clin Exp Dermatol	36: 165-8, 2011
Yoshimasu T, <u>Kanazawa N</u> , Kambe N, Nakamura M, Furukawa F	Identification of 736T>A mutation of lipase H in Japanese siblings with autosomal recessive woolly hair.	J Dermatol	38: 900-4, 2011
Kimura A, <u>Kanazawa N</u> , Li HJ, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F	Influence of trichloroacetic acid peeling on the skin stress response system.	J Dermatol	38: 740-7, 2011
<u>Kanazawa N</u>	Sarcoidosis and autoinflammation.	Inflamm Regen	31: 66-71, 2011

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Azukizawa H, Döhler A, <u>Kanazawa N</u> , Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Reizis B, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB	Steady state migratory RelB+ Langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of epidermal antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells.	Eur J Immunol	41: 1420-34, 2011
Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, <u>Kanazawa N</u> , Furukawa F	Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in the patients with systemic sclerosis.	J Dermatol	In press
Ikeda T, <u>Kanazawa N</u> , Furukawa F	The pilot study of hydroxy-chloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama.	J Dermatol	In press
Furukawa F, <u>Kanazawa N</u>	Autoimmunity versus Autoinflammation. From the 2 nd JSID-Asia-Oceania-Forum, Wakayama, Japan, 5th December, 2010.	J Dermatol Sci	63: 132-7, 2011
<u>Kanazawa N</u>	Rare hereditary auto-inflammatory disorders: Towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways..	J Dermatol Sci	In press
<u>Kanazawa N</u>	Nakajo-Nishimura syndrome: an auto-inflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy.	Allergol Int	In press

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, <u>Ida H</u> , Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A	Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Clin Exp Rheumatol	29: 811-5, 2011
Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, <u>Ida H</u> , Fukuda TA, Aizawa H	Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther	13: R52, 2011
To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, <u>Ida H</u> , Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K	Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis.	Chronobiol Int	28: 267-74, 2011
Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, <u>Ida H</u> , Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M	Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety.	J Rheumatol.	38: 1258-64, 2011

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻・頁・出版年
Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, <u>Ida H</u> , Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K	Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor.	Exp Clin Endocrinol Diabetes	120: 110-5, 2012
Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, <u>Ida H</u> , Origuchi T, Eguchi K	The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	50: 962-5, 2011
Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , Eguchi K	CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low} /- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheumatol	38: 2517-21, 2011
Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, <u>Ida H</u> , Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K	Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings.	Mod Rheumatol	In press