

201128161A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 自己免疫疾患に関する調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 自己免疫疾患に関する調査研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 住田 孝之

平成24(2012)年3月

# 目 次

I	構成員名簿	1
II	平成 23 年度総括研究報告	3
	研究代表者 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	
	住田 孝之	
III	分担研究報告	11
	1. SLE/AOSD 分科会	
	SLE/ASOD の遺伝因子解析に関する研究	11
	京都大学大学院医学研究科 山田 亮	
	B 細胞免疫寛容破綻における Fc $\gamma$ RIIB 発現欠損と <i>Slam</i> 遺伝子多型との相補作用	13
	順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学 広瀬 幸子	
	Fc $\gamma$ レセプターIIB 欠損マウスにおける Yaa 遺伝子変異の与える影響	16
	順天堂大学膠原病内科 天野 浩文	
	アンジオテンシン変換酵素 2 を阻害する自己抗体の病原性に関する研究	18
	国立国際医療研究センター 三森 明夫	
	全身性エリテマトーデスにおける MAIT 細胞の解析に関する研究	23
	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 三宅 幸子	
	全身性エリテマトーデス患者血清における可溶性 LAG3 濃度に関する研究	25
	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 山本 一彦	

リウマチ性疾患に伴う腎障害におけるポドサイト障害に関する研究 ……………27  
埼玉医科大学病院 リウマチ膠原病科 三村 俊英

全身性エリテマトーデス難治性病態の治療標的分子探索に関する研究 ……29  
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 竹内 勤

抗リン脂質抗体症候群における血栓傾向のメカニズムに関する研究 ……………32  
北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 渥美 達也

B 細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究 ……………35  
産業医科大学医学部第一内科学講座 田中 良哉

## 2. PM/DM 分科会

多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査(1)  
—臨床調査個人票の解析による基本的疫学特性の把握— ……………38  
埼玉医科大学医学部公衆衛生学 太田 晶子

多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査(2)  
—臨床調査個人票の解析から臨床疫学特性についての研究— ……………46  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 富満 弘之

炎症性筋疾患における疾患感受性遺伝子の検索 ……………50  
東京女子医科大学リウマチ科 川口 鎮司

皮膚筋炎における microRNA 解析……………53  
熊本大学医学部皮膚科 神人 正寿

自己免疫性筋炎における再生筋線維の役割に関する研究 ……………61  
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 上阪 等

筋炎特異自己抗体の抗 155/140 抗体に関する研究 ……………64  
金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科 藤本 学

筋炎に合併する難治性間質性肺炎の診断と治療に関する研究……………67

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 三森 経世

筋無症候性皮膚筋炎および抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に関する臨床疫学研究……………70

名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚結合組織病態学 室 慶直

皮膚筋炎の病態解明に向けてのヒト筋肉由来微小血管内皮細胞株樹立の試み ……………72

山口大学大学院医学系研究科神経内科 神田 隆

多発筋炎/皮膚筋炎の病態と治療法解明のための統合的検討……………76

東京大学医部神経内科 清水 潤

### 3. SS 分科会

M3R を分子標的とした自己免疫性唾液腺炎に関する研究 ……………78

筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 住田 孝之

シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞における Toll-like receptor3 による細胞死調節シグナルと Akt の発現に関する研究 ……………81

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座 川上 純

唾液腺の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカインの解析に関する研究……………85

九州大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 中村 誠司

シェーグレン症候群における口腔内病変と唾液中 EGF の関係に関する研究 ……………87

兵庫医科大学医学部医学科 リウマチ・膠原病科 佐野 統

シェーグレン症候群におけるダイオキシンを介した EBV 再活性化の関与 ……………90

鶴見大学歯学部病理学講座 斎藤 一郎

シェーグレン症候群診断基準におけるドライアイに関する研究 ……………92

東京女子医科大学医学部医学科眼科 高村 悦子

	シェーグレン症候群における 唾液分泌量試験の妥当性に関する研究……………	94
	金沢医科大学医学部血液免疫内科 梅原 久範	
	シェーグレン症候群の国際統一基準の比較検討に関する研究	
	慶應義塾大学病院での検討 ……………	97
	慶應義塾大学医学部眼科 坪田 一男	
	シェーグレン症候群の診断基準の検証……………	100
	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 坪井 洋人	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	103
V	平成 23 年度班会議プログラム ……………	113
VI	研究成果刊行物・別刷 ……………	117

I 平成 23 年度構成員名簿

自己免疫疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
研究分担者	山本 一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学	教授
	上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	准教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座	教授
	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科	教授
	天野 浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科	准教授
	広瀬 幸子	順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学	准教授
	三森 明夫	国立国際医療研究センター 膠原病科	副院長
	三村 俊英	埼玉医科大学リウマチ膠原病科・リウマチ学	教授
	三宅 幸子	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部	室長
	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター統計遺伝学分野	教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学教室	教授
	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系、皮膚科学	准教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	准教授
	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学分野、皮膚科学	准教授
	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科	講師
	富満 弘之	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学	助教
	太田 晶子	埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室	講師
	神人 正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野	講師
	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫内科学	教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	教授
	佐野 統	兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科	主任教授
坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授	
斎藤 一郎	鶴見大学歯学部口腔病理学講座	教授	
中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院	教授	
高村 悦子	東京女子医科大学 眼科	准教授	
坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師	
事務局	辻 奈津子	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3221 FAX 029-853-3222 e-mail riumachi@md.tsukuba.ac.jp	
経理事務担当者	大島 政江	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 TEL 029-853-3026 FAX 029-853-6309 e-mail oshima.masae.gm@un.tsukuba.ac.jp	



## II 総括研究報告

## 自己免疫疾患に関する調査研究

研究代表者 住田孝之  
筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授

### 研究要旨

自己免疫疾患の発症機序はいまだに明らかにされていないために、副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬による治療が中心である。その結果、感染症、腫瘍などの副作用により、患者の生命予後やQOLの低下、医療費の高騰化が社会問題となっている。

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)/成人ステイル病(AOSD)、皮膚筋炎・多発性筋炎(PM/DM)、シェーグレン症候群(SS)に焦点を当て、疫学調査、病因・病態解明、診断基準作成・改訂、診療ガイドライン作成、新規治療法の開発・検定を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高い医療が普及することとなり、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

本研究プロジェクトでは、疾患ごとに三つ分科会にわけて研究を進めている。具体的には、1)SLE/AOSD分科会：山本研究分担者をリーダーとしてSLEを中心に(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)ゲノムワイド関連解析、(4)分子免疫学的解析、(5)新規治療法の検討、などを推進した。AOSDは、同様の手法で上記(1)～(5)を推進した。2)PM/DM分科会：上阪研究分担者をリーダーとして、(1)疫学調査、(2)診療ガイドラインの作成、(3)発症の分子機構解析、(4)国際診断基準の検定、などをめざした。3)SS分科会では住田が中心となり、(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)分子レベルでの病因・病態解析、(4)国際診断基準の検定と旧厚生省診断基準の改訂、(5)免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法の検定、などを推進した。

本研究の特色は、自己免疫疾患を疾患別に三つの研究ユニットに分けて、それぞれの専門家による体制を構築し、有効で建設的な組織構成を目指した点である。さらに、研究内容は疫学から病因・病態、診断、治療と多岐にわたり疾患特異的な総合的研究を推進することができる点である。

### 研究分担者

山本一彦	東京大学大学院医学系研究科 教授	三宅幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
上阪 等	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授	山田 亮	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター 教授
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授	三森経世	京都大学大学院医学研究科 教授
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科 教授
渥美達也	北海道大学大学院医学研究科 教授	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授
天野浩文	順天堂大学膠原病・リウマチ内科 准教授	川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 准教授
広瀬幸子	順天堂大学大学院医学研究科 准教授	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
三森明夫	国立国際医療研究センター 副院長	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科 講師
三村俊英	埼玉医科大学 教授	富満弘之	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 助教

太田晶子 埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室  
講師

神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部  
講師

梅原久範 金沢医科大学血液免疫内科学  
教授

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
教授

佐野 統 兵庫医科大学内科学講座リウマチ膠原病科  
主任教授

坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科学教室  
教授

斎藤一郎 鶴見大学歯学部口腔病理学講座  
教授

中村誠司 九州大学大学院歯学研究院  
教授

高村悦子 東京女子医科大学 眼科  
准教授

坪井洋人 筑波大学医学医療系  
講師

#### A. 研究目的

自己免疫疾患に関して、1)実態把握のために必須な疫学調査、2)病因・病態解明のためにゲノム、ポストゲノム、免疫学的解析に関する国内・国際共同研究、3)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の改訂、4)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成、5)発症機序に基づく新規治療薬の開発、などを目的とする。自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。

本研究の特色は、発症機序、臨床病態の異なる自己免疫疾患を対象としているため、三つの分科会から構成されている点である。1)SLE、AOSD、2)PM/DM、3)SSを対象とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営する。

具体的には、1)SLE/AOSD分科会は山本研究分担者をリーダーとして専門医・研究者から構成され、(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)ゲノムワイド関連解析、(4)分子免疫学的解析、(5)新規治療法の検討、などを推進した。2)PM/DM分科会では上阪研究分担者を軸に膠原病内科、神経内科、皮膚科の専門医から構成され、(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)発症の分子機構解析、(4)国際診断基準の検定、などをめざした。3)SS分科会では住田が中心に内科医、眼科医、歯科口腔外科医から構成され、(1)疫学調査、(2)診療ガイドライン作成、(3)分子レベルでの病因・病態解明、(4)国際診断基準の検定と旧厚

生省診断基準の改訂、(5)免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法の検定、などを推進した。

山本らによるゲノムワイド関連解析は、すでに関節リウマチなどで多くの成果を発表し世界的拠点の一つとなっている。国際共同研究も視野にいったSLEの病因解明が期待できる。上阪らは自己免疫性筋炎解析の第一人者であり発症機序に基づいた治療戦略の開発が期待される。さらに国際診断基準策定(IMACS)の委員でもあり診断基準制定に適任である。住田らは、SS発症の分子機構についてT細胞と対応抗原を中心に解析を進め世界的に高く評価されている。梅原らはSSの国際診断基準作成委員であり、国際診断基準の検定および国内診断基準の改訂を目指した。このように三つの分科会の構成員は世界の第一人者であり、ユニークかつ独創的な研究成果が期待できる研究プロジェクトチームである。

#### B. 研究方法

1. SLE/AOSD 分科会:山本チームリーダーのもと以下の研究を遂行した。

(1)疫学調査: SLE の発症予測因子、予後予測因子等を明らかにするために、GWAS 解析の遂行および過去10年間の臨床調査個人票を対象として、体系的集計のための予備調査を施行した。さらに、同票の疫学研究への利用に関する可能性を評価、問題点の検討を行った(山田)。

AOSD の全国疫学調査に関しては、全国内科診療科 2,586 施設、アレルギー・膠原病内科 936 施設における AOSD の症例数を調査した(三村、坪井、住田)。

(2)診療ガイドライン作成: H22 に本班で作製した「SLE 治療の手引き」を発展させ、さらに日常診療に役立つ「診療ガイドライン」を作成することを企画した。方法としては、過去10年間のSLEの臨床調査個人票の統計学的解析から作成することとした(三森明+山田)。

(3)ゲノムワイド解析:日本人SLEのゲノムワイド解析を施行した(山本、山田)。

(4)分子免疫学的解析:

1) B細胞の抑制分子であるFcγIIB解析(広瀬): B細胞活性化抑制分子であるFcγRIIBの発現欠損、ならびにT細胞-B細胞の相互作用に関与するSLAM分子をコードする遺伝子の多型に着目し、B細胞免疫寛容破綻における役割を解析した。

2)FcγレセプターIIB欠損Yaa遺伝子変異におけるSLE病態解析(天野): B6.FcγRIIB<sup>-/-</sup>Yaaマウスを作製し解析し、血清中のRF、抗ds-DNA抗体をELISAで測定、腎臓の免疫組織学的検査、

さらに脾臓細胞についてフローサイトメトリーで解析した。

3) 抗 ACE2 抗体の機能解析 (三森明) : SLE 患者等における抗 ACE2 抗体価および ACE2 活性増強因子 XNT による影響も in vitro で検討した。

4) 第二の NKT 細胞である MAIT 細胞による SLE 制御機構 (三宅) : SLE 抹消血における MAIT 細胞数を抗 TCRV  $\alpha$  7.2 抗体にてフローサイトメトリーで解析した。さらに、MAIT 細胞が産生するサイトカインおよび発現するケモカイン受容体をフローサイトメトリーにより解析した。

5) 血清中 sLAG3 解析 (山本) : pDC から産生される可溶性 LAG3 (sLAG3) に関して、SLE 患者血清中の濃度を ELISA 法で解析した。さらに、末梢血単核球の定量 PCR により、ISG15, Mx-1 などの type I IFN signature gene の発現量を評価した。

6) ループス腎炎発症機構に関わるポドサイト解析 (三村) : 免疫学的ストレスによるポドサイト (pod) 障害の機序を解析することを目的として、SLE 患者の尿中へ脱落した pod 数 (U-pod)、pod マーカーであるポドカリキシン (U-PCX/U-Cr) を測定し、臨床像、長期腎機能予後との関連を解析した。

7) 難治性病態における治療標的分子探索 (竹内) : 未治療活動性 SLE の末梢血の亜分画における遺伝子発現を網羅的に定量し、最新のバイオインフォマティクスの手法を用いて統合解析を行うことにより、新たな治療標的の探索を試みた。

8) SLE に合併する抗リン脂質抗体症候群における血栓傾向機序解析 (渥美) : 抗リン脂質抗体症候群 (APS) において、プロテオミクスの手法を用いて血清  $\beta$  2GPI 関連タンパクの同定を行い、APS の血栓病態を明らかにすることを目的とした。精製 FLAG- $\beta$  2GPI をヒト血清中に混和し抗 FLAG 抗体でアフィニティー精製し、SDS-PAGE で分離、online-nano LC-MS/MS 法で解析した。

(5) 新規治療法の検討 (田中) : B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼである Syk に焦点を当て、その B 細胞の活性化における役割、SLE 病態への関与を明らかにすることを目的とした。具体的には、SLE 患者の末梢血単核球を分離し、ナイーブ B 細胞 (CD19+CD27-) とメモリー B 細胞 (CD19+CD27+) における増殖、共刺激分子や Syk の発現、サイトカインや抗体産生能に対する影響を確認すると共に、特異性の高い Syk 阻害剤により、その効果および作用機序を検討した。

2. PM/DM 分科会 : 上阪チームリーダーのもと以下の研究を遂行した。

(1) 疫学調査 : H21 年度の全国臨床調査個人票に基づく統計学的解析を施行し PM/DM の患者数を明らかにすることを目的とした。(太田、富満)

(2) 診療ガイドラインの作成 : PM/DM の診断基準の検定および治療ガイドラインの制定を目的とする。診断および治療の検定に関しては、過去の全国臨床調査個人票を有効活用する方法の検討を始めた。

(3) 分子機構解析 :

1) ゲノム・SNP 解析 (川口) : PM/DM における STAT4 の遺伝子多型の関与を明らかにするために、日本人 PM/DM を対象として、STAT4 の遺伝子多型 (rs7574865, rs11889341) について TaqMan assay にて解析した。

2) microRNA 解析 (神人) : PM/DM における microRNA の機能を明らかにすることを目的として、DM 患者および CADM 患者の手指背の皮疹 (ゴットロン徴候) より採取した皮膚組織のパラフィン切片を対象として PCR array 法にて microRNA について検討した。

3) 筋炎における再生筋線維の病理学的機能の解析 (上阪) : TLR 刺激による局所の自然免疫の活性化が C 蛋白免疫筋炎マウス (CIM) 発症に必要であることから、自然免疫の活性化に寄与する因子を同定することを目的とした。CIM モデルを用いて、筋炎の組織学的解析、ケモカイン、ケモカイン受容体発現について検討した。

4) 筋炎特異的抗 155/140 抗体に関する研究 (藤本) : 抗 155/140 抗体および抗 p155 抗体は、DM 患者血清に特異的に検出される自己抗体であり、小児 DM と悪性腫瘍合併成人 DM に高率に陽性になることが明らかになっている。抗 155/140 抗体の対応抗原を明らかにすること、抗 155/140 抗体の臨床的意義を明らかにすることを目的とした。DM および PM 患者由来の血清中 IgG を用いて、TIF1- $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$  を抗原としてウエスタンブロット解析を施行した。

5) ADM における間質性肺炎発症予測抗体 (抗 MDA5 抗体) の臨床的意義 (三森経、室) : 抗 MDA5 抗体陽性 DM と陰性 DM 患者を対象として、血清中サイトカインを測定した。さらに、治療による生存率についても検討した。抗 MDA5 抗体陽性患者の地域性についても検討した。

6) 筋内血管障害機序解析 (神田) : 血管内皮をターゲットとした皮膚筋炎の新規治療法を開発するためには、筋内小血管由来内皮細胞やペリサイトの細胞生物学的知見、分子生物学的知

見の理解が重要である。そこで、ヒト筋内小血管を構成する筋内小血管由来内皮細胞とペリサイトの単離を試みた。

7) 臨床病理学的統合的解析 (清水) : 筋炎症例を臨床病理学的に統合的に解析することにより筋炎の病態を明らかにすることを目的とした。過去 12 年間に病理診断で確定した 139 症例を対象として、臨床像、病理所見、自己抗体のプロファイルに関して後ろ向きに検討した。

(4) 国際診断基準の検定 : 日本における 1992 年の旧厚生省基準および国際診断基準策定 (IMACS) を検定し、新しい診断分類基準の作成を試みる (上阪、太田)。

3. SS 分科会 : 住田のもと以下の研究を遂行した。

(1) 疫学調査 : 全国の 4,728 施設 (内科、眼科、耳鼻咽喉科、アレルギー・膠原病内科、口腔外科) を対象として SS 患者症例数について調査を実施した。(坪井、住田)

(2) 診療ガイドライン作成 : 一次調査において二次調査に協力可能と返答した 1,019 施設を対象としてアンケート調査を施行し、SS の予防因子、予後因子、治療方針を決定することとした。診断基準に関しては、後述の 3 診断基準の検定結果を反映することとした。(坪井、住田)

(3) 病因・病態解析 :

1) M3R を分子標的とした自己免疫性唾液腺炎の解析 (住田) : M3R<sup>-/-</sup>マウスに M3R を免疫しその脾細胞を Rag-1<sup>-/-</sup>マウスに細胞移入することにより自己免疫性唾液腺炎が発症した。その発症機序に関して移入細胞を分画する研究や IFN- $\gamma$ <sup>-/-</sup>マウス、ROR $\gamma$ t マウスを使用することで検討した。

2) TLR3 シグナル解析 (川上) : 唾液腺上皮細胞のアポトーシス誘導機序を解析することを目的として、唾液腺上皮細胞を対象として TLR3 とリン酸化 Akt 発現について IF およびウエスタンブロット法を用いて解析した。

3) 唾液腺組織におけるサイトカイン・ケモカイン解析 (中村) : SS の発症機序を解明するために、LMD 法を用いて T 細胞からの産生サイトカイン、ケモカイン発現に関して real-time PCR 法で解析した。

4) 唾液中 EGF 解析 (佐野) : 唾液中に含まれ消化管粘膜の保護作用や組織修復に促進的な役割を果たしている Epidermal growth factor (EGF) と SS 発症との関連性を明らかにすることを目的として、SS 患者唾液腺中の EGF を測定した。

5) ダイオキシン受容体 (AhR) を介した EB ウイルスの再活性化機構解析 (斎藤) : ダイオキシン類による EB ウイルス再活性化の可能性を検討することを目的とし、SS 患者唾液を用いてダイオキシンによる BZLF1 のプロモーター活性および mRNA 発現を検討した。

6) SS 診断基準におけるドライアイ検査法の検定 (高村) : 東京女子医大眼科を初診した 64 名の SS 患者を対象として、シルマーテスト、角結膜染色検査、蛍光色素試験についてそれぞれの検査の陽性率および三つの診断基準について検討した。

7) 唾液分泌量試験の妥当性解析 (梅原) : Saxon テストが診断基準野一つとして妥当性があるか否かを明らかにすることを目的とした。SS 疑いの患者を対象として Saxon テストと他の諸検査を同時に施行し比較検討した。

(4) 診断基準の検定 (坪井、住田、坪田、高村) : 1999 年の旧厚生省診断基準 (現行)、アメリカヨーロッパ基準 (2002 年)、SICCA 基準 (2012 年) について、本班 SS 分科会を中心とした 10 施設の 517 症例を対象として特異度、感度等に関して比較検討した。対象症例は、旧厚生省基準の 4 項目をすべて実施した症例とした。

慶応義塾大学に受診中の 66 例、東京女子医科大学に受診中の 60 症例を対象とした診断基準比較解析も施行した。

(5) 新規治療法の検討 : T 細胞を標的とした生物学的製剤 (CTLA-4-Ig) による治療効果を検討するためにパイロット研究を開始した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を用いる研究に関しては、各施設における倫理委員会での承諾を得た上で、患者および健常者に十分なインフォームド・コンセントを行い、理解と同意を得る。動物実験においては、過度の苦痛や恐怖を与えないように配慮する。遺伝子改変マウスを用いた実験では、当該施設の組換え DNA 実験および動物実験の学内規定を遵守して行う。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究、免疫研究、並びに臨床研究に関する倫理指針等は徹底して厳守した。

C. 研究結果

1. SLE/AOLS 分科会 :

(1) 疫学調査 : 現行の臨床調査個人票を電子データ集積した結果、多大な集計作業コストがかかること、質問形式が統一されていないことから集計結果への影響があること、などが判明した。診断基準を用いた遺伝疫学解析手法の検討に関

する予備研究を進めている（山田）。

AOSDの全国疫学調査の結果、AOSDの全国症例数は4,760名であることが判明した（三村、坪井、住田）。

(2) 診療ガイドライン作成：日常診療に役立つ「診療ガイドライン」を作成するために、過去10年間の臨床調査個人票をデータベース化および問題点の検討などを行った（山田）。

(3) ゲノムワイド解析：日本人SLEにおけるGWAS解析の結果、AFF1遺伝子がSLEの感受性遺伝子の一つであることを明らかにした。今後、AOSD、PM/DM、SSのゲノムワイド解析を推進する（山本、山田）。

(4) 分子免疫学的解析：

1) B細胞の抑制分子であるFc $\gamma$ RIIB解析（広瀬）：Fc $\gamma$ RIIB発現欠損の単独効果のみでは、B細胞免疫寛容破綻は起こらないが、Fc $\gamma$ RIIB発現欠損とSLAM遺伝子多型との相互作用で、外来抗原に対するhigh dose toleranceの破綻および自己抗体の産生が誘導されることが明らかとなった。

2) Fc $\gamma$ レセプターIIB欠損Yaa遺伝子変異におけるSLE病態解析（天野）：B6.Fc $\gamma$ RIIB<sup>-/-</sup>Yaaマウスにおいて有意に抗ds-DNA抗体の上昇を認めた。6ヶ月齢で半数が蛋白尿を認め、50%生存率は約7カ月、腎組織ではSLE様の糸球体腎炎を呈した。脾臓ではCD69陽性B細胞の増加とICOS<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>T細胞の増加を認めた。

3) 抗ACE2抗体の機能解析（三森明）：血清中抗ACE2抗体は、SLEを含む膠原病の収縮性血管病態（末端壊死、肺動脈性肺高血圧症）で疾患横断的に高率に検出された。さらに、小分子XNTによるACE2活性上昇は、阻害抗体によるACE活性抑制を超えることが示唆された。

4) MAIT細胞によるSLE制御機構（三宅）：SLEにおいてMAIT細胞は著明に減少していた。MAIT細胞は主にCD8陽性もしくはdouble negative細胞であり、ケモカイン受容体は、CCR5、CCR6を発現し、IL-12、IL-18存在下でIFN- $\gamma$ を産生した。

5) 血清中sLAG3解析（山本）：SLE患者血清中のsLAG3は著明に増加しSLEDAIと相関していた。さらに、SLE患者の血清sLAG3濃度はPBMCのType I IFN signatureのMx-1発現と有意な相関を認めた。

6) ループス腎炎発症機構に関わるポドサイト解析（三村）：ループス腎炎では、組織学的活動性が高い症例で、U-pod、U-PCX/U-Crともに高値であることが判明した。1年後の腎機能予後との関連は無く、治療後U-podは早期改善、

U-PCX/U-Crの改善は遷延する事が明らかになった。

7) 難治性病態における治療標的分子探索（竹内）：SLE患者群の遺伝子発現は、IFN signatureを含め多数の差異が認められた。SLE患者群のCD14+およびCD19+の亜分画では、プロテアソーム関連遺伝子群、HLAクラスI遺伝子群、熱ショック蛋白ファミリー群の統計学的に有意な発現上昇が認められた。

8) SLEに合併する抗リン脂質抗体症候群における血栓傾向機序解析（渥美）：同定された血清蛋白はApoB100 (APOB)であり、酸化low density lipoprotein (LDL)中に含まれる $\beta$ 2GPIのLigand (=Ox-Lig1)を介して、 $\beta$ 2GPIと酸化LDLが血清中で結合している可能性が示唆された。

(5) 新規治療法の検討：B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子、及びTLRを介するシグナルの共存により最大限に誘導された。その際、BCR-Sykを介する刺激がTLR、TRAF-6を誘導してB細胞の増殖、サイトカイン産生、抗体産生を抑制した。さらに、SLE患者B細胞では、疾患活動性に応じてSykリン酸化とTRAF6発現が無刺激下で亢進していた。

2. PM/DM分科会：

(1) 疫学調査：H21年度の臨床調査個人票を解析した結果、入力患者数は13,710名、入力率は80%。女男比は2.75:1で女性に多く、60歳代がピークであった。一方、1992年旧厚生省自己免疫疾患調査研究班で作成した診断基準を満たした割合は、DMが39.1%、PMが45.4%であり、針筋電図や筋生検の施行率は50%以下にすぎなかった。合併症として、約半数が間質性肺炎を、約10%に悪性腫瘍の合併が認められた。治療に関しては、ステロイド治療が90%で有効であり、免疫抑制薬も約40%で使用されていた。しかし、約半数の症例で筋力低下が持続している点も判明した。（太田、富満）

(2) 診療ガイドラインの作成：H21年度の臨床調査個人票の評価を行った結果、診断基準および治療方針の方向性を提唱していく必要性が明らかとなった。

(3) 分子機構解析：

1) ゲノム・SNP解析（川口）：STAT4の2種類の遺伝子多型 (rs7574865, rs11889341) において、PMおよびDM患者では、健常人と比較して有意な差が認められた。

2) microRNA解析（神人）：DMおよびCADM皮膚においてmiR-223が低下し、それは表皮細胞に

において PKC- $\delta$  の増加を介して増殖を促し皮膚の形成に関与している可能性が示唆された。さらに、血清中 miR-223 が CADM 患者において減少していた。

3) 再生筋線維の病理学機能解析 (上阪) : 再生筋線維には CCL8 と CXCL10 が高発現、病変浸潤細胞には CXCR3、CCR2、CCR5 を高発現していた。

4) 筋炎特異的抗 155/140 抗体に関する研究 (藤本) : 155 kD 蛋白は transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$  (TIF1- $\gamma$ ) と確認され、140 kD 蛋白は TIF1- $\alpha$  であることが明らかになった。さらに一部の例では TIF1- $\beta$  に対する自己抗体も存在することが判明した。TIF1 ファミリーに対する自己抗体は、皮膚筋炎全体の 17% に陽性であり、成人例では悪性腫瘍合併皮膚筋炎がきわめて高頻度であった。

5) : ADM における間質性肺炎発症予測抗体 (抗 MDA5 抗体) の臨床的意義 (三森経、室) : 抗体陽性症例においては、血清 IL-6、IL-18、M-CSF が高値を示した。抗体陽性例では、高齢、発症から IP の進行の速さ、呼吸不全が死亡リスクであった。治療は早期の 3 剤併用免疫抑制療法 (ステロイド大量、シクロスポリン、シクロホスファミド) が奏功した。特に、シクロホスファミドは IP の病勢指標である血清フェリチン値の上昇を抑制することができた。抗 MDA5 抗体陽性者に地域偏在性が見られた。

6) 筋内血管障害機序解析 (神田) : ヒト筋内小血管を構成する筋内小血管由来内皮細胞とペリサイトの単離に成功した。単離した筋内小血管内皮細胞は、内皮細胞のマーカーである von Willebrand 因子を、ペリサイトは  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) を発現していることを確認した。

7) 臨床病理学的統合的解析 (清水) : 臨床診断は、PM61%、DM36%。合併疾患は膠原病 31%、悪性腫瘍 14%、間質性肺炎 37% で、筋炎特異抗体は 17% に認めた。筋組織では所見軽度例が半数以上であり、筋炎特異所見を認める例は 28% にすぎなかった。典型的皮疹例および悪性腫瘍合併例は、筋束周辺部萎縮 (PFA)、筋内鞘血管への補体 C5b9 沈着 (MAC 沈着) と関係し、組織 PM (非壊死筋遠位への CD8 侵入) 例、壊死性筋炎例は皮疹を認めず他の合併症はなかった。また、受診科ごとに経験する筋炎の臨床病理像は異なっていた。

(4) 国際診断基準の検定 : H21 年度の臨床調査個人票を対象に 1992 年の旧厚労省基準に合致している症例は、PM、DM ともに 50% 以下であった (上阪、太田)。

### 3. SS 分科会 :

(1) 疫学調査 : 全国患者数調査によって、66,317 名であることが判明した。H5 に本班により施行された際には 17,000 名であったことから約 3.9 倍に増加していることが明らかとなった (坪井、住田)。

(2) 診療ガイドライン作成 : 現在、臨床像に関する疫学二次調査を実施中 (坪井、住田)。

#### (3) 病因・病態解析 :

1) M3R を分子標的とした自己免疫性唾液腺炎の解析 (住田) : M3R 反応性 T 細胞が自己免疫性唾液腺炎発症に必須であること、IFN- $\gamma$  および IL-17 ともに 唾液腺炎の発症に関与していることを明らかにした。

2) TLR3 シグナル解析 (川上) : poly(I:C) 刺激により TLR3 および Akt 発現の増加、アポトーシス細胞の出現を同定した。

3) 唾液腺組織におけるサイトカイン・ケモカイン解析 (中村) : 導線周囲には Th1 と Th17 細胞が、GC 形成および病態進展には Th2 と Tfh 細胞が関与していることを明らかにした。

4) 唾液中 EGF 解析 (佐野) : 進行に伴い唾液分泌量のみではなく、唾液中 EGF 分泌能も低下していた。

5) ダイオキシン受容体 (AhR) を介した EB ウイルスの再活性化機構解析 (斎藤) : TPA 刺激下において TCDD により Zp 活性増強ならびに BZLF1 の mRNA 発現、EB ウイルス DNA の複製増加が認められた。

6) SS 診断基準におけるドライアイ検査法の検定 (高村) : ドライアイ検査の実施率は 100% であり、陽性率はシルマーテスト 84.8%、角結膜染色 85.9%、蛍光色素試験 75% であった。3 つの診断基準においてすべてを満たすものが 35 例、いずれも満たさないものが 8 例、旧厚生省診断基準のみで診断されたものが 1 例であった。旧厚生省診断基準を標準とした場合の感度、特異度はアメリカヨーロッパ基準が 67.9%、90.9%、SICCA 基準が 96.2%、81.8% であった。

7) 唾液分泌量試験の妥当性解析 (梅原) : Saxon テストは口唇小唾液腺生検のフォーカススコアとの間に負の相関関係を認め、自然流出量を測定した吐唾法よりも強い相関を示した。

(4) 診断基準の検定 (坪井、住田、坪田) : 旧厚生省基準の感度は 86.2%、特異度は 91.5%、アメリカヨーロッパ基準の感度は 85.7%、特異度は 95.1%、SICCA 基準の感度は 85.3%、特異度は 96.3% であった。

慶応義塾大学症例の検討において、旧厚生省の基準を標準とした際には、SICCA 診断基準の感度は 82%、特異度は 90%、アメリカ・ヨーロッパ基準の感度は 75%、特異度は 100%であった。

東京女子医大症例の検討では、旧厚生省診断基準を標準とした場合、アメリカ・ヨーロッパ改定分類基準は感度 83%、特異度 100%、SICCA 診断基準は感度 88.7%、特異度 100%であった。

(5) 新規治療法の検討：RA を合併した SS 症例に対する CTLA-4-Ig による治療効果を数例で検討開始した。1 年後に治療効果に関して評価をする。

## D. 考察

### 1. SLE/AOSD 分科会

(1) 疫学調査：臨床調査個人票は SLE の臨床像を把握する上で貴重な資料であることが確認される一方で、個人票を疫学情報源として活用するための課題も明らかとなった。AOSD の症例数が H5 年に本班が解析した症例数 (1,700 名) の約 2.8 倍となっていることが判明した (山田、三村、坪井、住田)。

(2) 診療ガイドライン作成：過去 10 年間の全国臨床調査個人票に基づくデータは貴重であるが、電子化したデータを統計解析するためには、現行の臨床調査個人票の改訂作業が必要であることが指摘された (山田)。

(3) ゲノムワイド解析：日本人 SLE 患者を対象とした GWAS 解析により疾患感受性遺伝子候補が明らかとなった。同様の手法、戦略により、AOSD、PM/DM および SS を対象とした GWAS 解析を推進する (山本、山田)。

(4) 分子免疫学的解析：

1) 広瀬：SLE 動物モデルにおいて、Fc $\gamma$ RIIB 発現欠損と SLAM 遺伝子多型との相互作用により、外来抗原に対する寛容破綻と自己寛容破綻には共通の免疫機序が関わっていることを明らかにした。

2) 天野：SLE と RA において、共通の遺伝子背景が存在していること、TLR の刺激などのエピジェネティックな作用により疾患特性を決定している可能性が示唆された。

3) 三森明：ACE2 活性を阻害する抗 ACE2 抗体を同定するために、抗体のレパトアおよび対応 B 細胞エピトープ解析する意義を示した。

4) 三宅：MAIT 細胞は SLE 病態に関与している可能性が示唆された。

5) 山本：SLE 患者における血清 sLAG3 濃度は、Type I IFN signature を反映する SLE の新たな疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。

6) 三村：ループス腎炎における腎障害、ポドサイト障害、腎機能予後を診断予測因子として、ポドサイト関連マーカーの有用性が期待された。

7) 竹内：未治療活動性 SLE の検体を用いて、亜分画ごとの遺伝子発現を統合解析することにより本症の特徴を明らかにすることが可能となった。

8) 渥美：プロテオミクス解析から  $\beta$ 2GPI のヒト血清中における主要な結合タンパクは酸化 LDL と考えられ、酸化 LDL が APL における血栓形成病態に関与する可能性が示唆された。

(5) 新規治療法の検討 (田中)

SLE の病態形成において B 細胞の Syk が中心的に関与すると共に、Syk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

### 2. PM/DM 分科会：

(1) 疫学調査：臨床調査個人票は PM/DM の疫学的特性を全国規模で経年的に把握でき、問題点を解決することができれば有効な情報源となり得ると考えられた。PM/DM の診断根拠に不明点が多く、治療効果も十二分に検定されていないため、今後、診断基準の検定、治療ガイドラインの制定が望まれる (太田、富満)。

(2) 診療ガイドラインの作成：

診断基準、治療の基本方針を盛り込んだ診療ガイドラインの制定が急がれる。

(3) 分子機構解析：

1) 川口：STAT4 は、IL-12、IL-23、IL-17 によって誘導され、Th1 あるいは Th17 に関連する免疫反応を誘導し、インターフェロン産生にも関与した。従って、STAT4 遺伝子は、インターフェロン産生を介して、PM、DM の病態産生に寄与している可能性が示唆された。

2) 神人：CADM における血清 miR-223 の減少は臨床的に有用なマーカーとなる可能性があると考えられた。

3) 上阪：筋壊死・再生が、自然免疫活性化を誘導し再生筋線維がケモカインを分泌することにより炎症性筋炎を発症する可能性が示された。

4) 藤本：TIF1 サブファミリーに対する自己抗体は、成人例では悪性腫瘍合併 DM の血清学的マーカーとなることが期待された。

5) 三森経、室：抗 MDA5 抗体はマクロファージ活性化を介して病態形成を誘導している可能性が示唆された。シクロフスファミド治療の有用性が示された。



6) 神田：筋内小血管を構成する2つの細胞である血管内皮細胞とペリサイトを組み合わせることで筋内小血管の体外モデルを構築する事が可能となり、DMの血管内皮障害を分子レベルで解明することが可能となる。

7) 清水：筋炎は heterogeneous な疾患であり病態把握には臨床病理像の統合的把握が不可欠であることが判明した。

(4) 国際診断基準の検定：国内の診断基準の汎用性および国際診断基準の有用性に関して今後検討する必要がある（上阪、太田）。

### 3. SS分科会：

(1) 疫学調査：SSの総患者数は66,713名であることが判明した（坪井、住田）。

(2) 診療ガイドライン作成：診断基準の検定を行うことによりベストの診断基準を選定する。疫学二次調査によりSSの治療ガイドラインも作成する（坪井、住田）。

(3) 病因・病態解析：

1) 住田：自己免疫性唾液腺炎発症に INF- $\gamma$  および IL-17 産生の T 細胞が必須であることを明らかにした。

2) 川上：SS 唾液腺破壊機序の一つとして TLR3 を介する系が考えられた。

3) 中村：SS の唾液腺では Th サブセットの局在が認められた。

4) 佐野：唾液の質および機能の低下が口腔内病変の形成に関与していることが示唆された。

5) 齊藤：ダイオキシンにより EBV の活性化が促進され唾液腺上皮のアポトーシスが誘導されている可能性が示唆された。

6) 高村：ドライアイ診断基準に即した SS 診断基準の改訂が必要であると考えられた。

7) 梅原：SS を診断する際、Saxon テストは、十分に診断の一助となり得る検査と思われた。

(4) 国際診断基準の検定：3つの診断基準のうち、感度は旧厚生省基準が最も優れており、特異度は SICCA 基準が最も優れていた。今後、多くの非 SS 症例数を集積し検定を進める（坪井、住田、坪田）。

(5) 新規治療法の検討：T 細胞を標的とした新規治療法の検討を始めた。

2. PM/DM分科会：臨床調査個人票を応用した疫学調査および発症の分子機構解析を推進した。診療ガイドライン作成と国内外診断基準の検定の準備を進めた。

3. SS分科会：疫学一次調査および二次調査、分子レベルでの病因・病態解析、3つの診断基準の検定を推進した。診療ガイドライン作成および免疫細胞、免疫分子を標的とした新規治療法評価の準備を進めた。

### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

### G. 研究発表

分担研究報告書参照

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

分担研究報告書参照

### E. 結論

1. SLE/AOSD分科会：SLEおよびAOSDに関する疫学調査、ゲノムワイド関連解析、分子免疫学的解析を推進した。診療ガイドライン作成および新規治療法の準備を進めた。

### III 分担研究報告

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

SLE/ASOD の遺伝因子解析に関する研究

研究分担者 山田 亮 京都大学大学院医学研究科 教授

**研究要旨**

全身性エリテマトーデス(SLE)は自己免疫疾患の中でも、その遺伝因子の寄与が高い疾患であり、また、民族横断的にリスク多型の共有が強固に確認されている。本研究は昨年度までに実施された SLE 発病リスク遺伝因子探索のゲノムワイドアソシエーションスタディ (GWAS) を遂行するとともに、SLE の臨床病型の多彩さを遺伝疫学解析に取り込むことで、SLE の病態解明と臨床応用を可能にするための、遺伝統計学的な理論構築をすることを主眼とする。今年度は、前述の GWAS の成果の誌上発表の準備を実施するとともに、今後の解析の基礎となる統計手法の基礎研究を実施した。また、厚生労働省が有する過去 10 年間の臨床調査個人票の体系的集計のための予備調査を実施し、同票の疫学研究への利用の可能性を評価するとともに、疫学情報の収集のための問題点の検討を実施した。

**A. 研究目的**

SLE の遺伝因子解析は、ゲノムワイドアソシエーションスタディ等で疾患発病遺伝子の同定が進んでいる。SLE は非常に多彩なフェノタイプからなる疾患であり、さらなる遺伝因子の解明のためには、より精細なフェノタイプ情報に立脚した遺伝因子解析が欠かせないと考えられている。本研究は、自己免疫疾患のフェノタイプ情報を活用した遺伝因子解析手法の開発を目的とする。

**B. 研究方法**

今年度は、SLE のフェノタイプの実態を把握し、そのデータハンドリング基盤を整備するため、厚生労働省が行っている臨床調査個人票を過去 10 年間にさかのぼって集計することとした。厚生労働省では、SLE を含む複数疾患の臨床調査個人票が電子化されて保管されており、しかるべき手続きの後に同データを取得の上、診断基準 11 項目の記述統計を実施した。また、クラスタリングの手法を試験的に適用し、診断項目のクラスタリング、患者のクラスタリングを実施するとともに、診断項目クラスタリング木の構造を利用した、診断重分類関連遺伝因子解析手法の開発に関する予備調査を行った。

(倫理面への配慮)

非連結匿名化された臨床情報を厚生労働省の規定並びに、京都大学医学部 医の倫理委員会の定め に則って実施した。

**C. 研究結果**

(I) 臨床調査個人票を用いた検討

(1) データ集計における技術的な問題について

今回の集計において、電子データ変換後の処理に限定しても、多大な集計作業コストがかかることが判明した。作業コストの源は、主に、

調査項目の設定・電子データの書式・入力文字であった。

(2) 質問紙の形式の違いの影響について

調査期間 10 年間の途中で書式・質問文言の変更があった。その変更により、年度別、申請タイプ(新規・更新)別に違いが生じた。具体的には、質問項目が細分化されたこと、該当期間が細分化された。書式・質問文言の違いと診断基準項目の陽性率とに有意な関係が認められた。

(3) 診断基準項目陽性率

書式・質問文の違いがあることから、陽性率の代表値をどのように定めるかについては、さらなる検討が必要な段階であるが、予備集計の結果から、診断基準 11 項目のうち複数項目で有意な男女差が認められると予想された。

(II) 遺伝統計学的解析手法の理論研究

(4) 診断基準を用いた遺伝疫学解析手法の検討

診断基準 11 項目が形成しうる、 $2^{11}-1$  通りの組合せから、クラスタリング手法を用いて有用な組合せを選択し、その組合せについて検定する手法を考案し予備的に実装した。

実装にあたり、シミュレーションデータ作成のための基礎的なツールを作成するとともに、それを、研究者間で共有できる形式での大規模疫学解析ツールとの連結に関する課題検討を行った。

#### D. 考察

臨床調査個人票はSLEの臨床像を把握する上で貴重な資料であることが確認される一方で、個人票を疫学情報源として活用するための課題も明らかとなった。

#### E. 結論

本臨床調査個人票は、本来、疾患の疫学調査を目的としたものではないが、非常に有用な疫学情報が得られるものと考えられる。その視点から、調査の形式・調査項目の設定・質問の仕方・電子化の方法・集計のルーチン化のメリットが大きいと考えられた。また、本調査票の既収集分については、疫学調査として適切な集計方法を確定した上で集計することがSLE臨床に貢献するものと期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) A trans-ethnic genetic study of rheumatoid arthritis identified FCGR2A as a candidate common risk factor in Japanese and European populations. Meziani, R., Yamada, R., Takahashi, M., et al. Mod. Rheumat. e-pub (2011)

(2) Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese. Nakata, I., Yamashiro, K., Yamada, R., et al. PLoS One 6 e19108 (2011)

(3) The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. Terao C, Yamada R, Ohmura K, et al. Hum Mol Genet 20(13) 2680-2685 (2011)

##### 2. 学会発表

Evaluation of power for linkage disequilibrium mapping. Yamada, R., Terao C., Kawaguchi T., Narahara, M. International Genetic Epidemiology Society Meeting 2011, Heidelberg, Germany (2011)

大規模災害時のDNAプロファイリング 奈良原舞子, 玉木敬二, 山田亮 日本人類遺伝学会 千葉(2011)  
Application of Genetic Descent Graphs to Computation of Likelihoods for Complex Pedigrees. Narahara, M., Yamada, R., Tamaki, K. 日本DNA多型学会 第20回学術集会 横浜(2011)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし