

厚生労働科学研究費補助金
平成23年度分担研究報告書

研究課題：難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究

分担研究項目：炎症疾患診断と試料収集、炎症疾患遺伝子解析
(関節リウマチの骨破壊病態に関する研究)

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： 海江田 信二郎 (同上・助教)
本多 靖洋 (同上・講師)
三嶋 博之 (長崎大学 COE 研究員)
福田 孝昭 (久留米大学医療センター・教授)

研究要旨

難病である関節リウマチの炎症コントロールは、生物学的製剤の開発によって改善されてきた。しかし、機能障害を来す骨破壊の進展を阻止することは、未だに困難である。本研究では、常染色体劣性遺伝形式をとる関節破壊が進行する関節リウマチ患者を選定し、病態解析、遺伝子解析を行ってきた。今年度は、1家系において homozygosity mapping を行い、姉弟において 2049 遺伝子が骨破壊に関係する候補遺伝子として同定された。現在、その候補遺伝子の中から臨床データに関係がある遺伝子を抽出するとともに、次世代シーケンサーでの解析を行っている。

A. 研究目的

難病である関節リウマチ (RA) における骨破壊の機序を解明する基礎研究は重要である。私たちはこれまで、両親が血族結婚で関節破壊が進行する疾患を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析を行ってきた。本年度は、遺伝子解析を進めた。

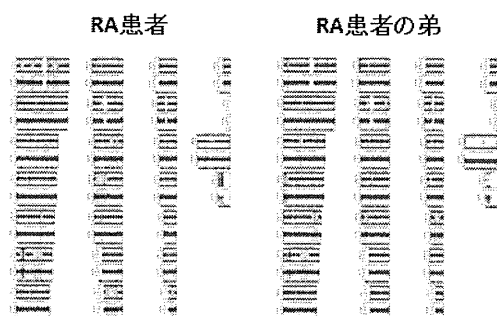
B. 研究方法

イルミナ社の HumanOmni1-Quad を使用して homozygosity mapping を行った。

C. 研究結果

1家系の姉弟における subtraction では、2049 遺伝子が候補遺伝子として同定された。

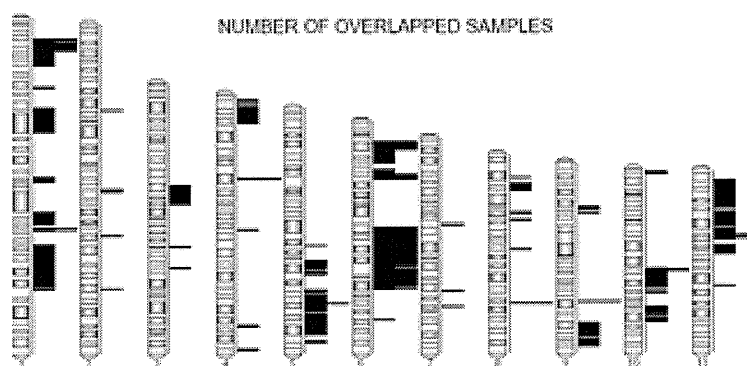
イルミナ社: Infiniumアッセイ (HumanOmni1-Quad)



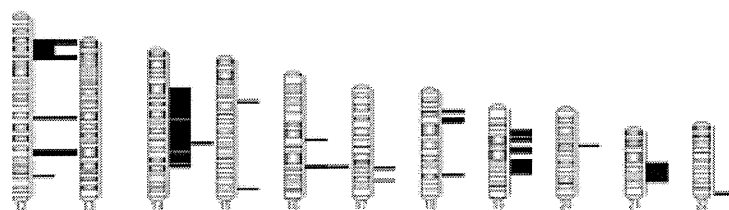
そのうち、以下に示すように、Ossification
 に関する遺伝子が 23、Inflammatory
 response に関する遺伝子が 35 あった。

の中から臨床データに関係がある遺伝子を
 抽出するとともに、次世代シーケンサー
 での解析を行っている。

E. 結論



RA患者—RA患者の弟; 2049遺伝子



Ossification: 23遺伝子

APC, BMP1, BMP4, C1orf9, CALCA, CTSK, ECM1,
 EXT2, FBXL15, GABBR1, KAZALD1, LRP4, NELL1,
 PLA2G4A, PTGS2, PTH, PTK2B, SMOC1, STC1,
 SUFU, TGFB3, TRAF6, TUFT1

Inflammatory response: 35遺伝子

CALCA, CD44, CDO1, CHST1, CHUK, F2, FOS,
 HIF1A, HIST1H2BA, IL10RB, IL23R, KLKB1,
 MAPK13, MRGPRX1, MS4A2, NR1H3, PLA2G4A,
 PSMA1, PSMA6, PSMB4, PTAFR, PTGS2, SAA1,
 SAA2, SAA3P, SAA4, SAAL1, SCGB1A1, SELE,
 SELP, SERPINC1, SERPING1, TICAM2, TNFSF4,
 XCL1

患者は骨破壊が著明に進行する関節リウマチであり、兄弟には関節リウマチの発症はない。今回、この家系の 2 名で homozygosity mapping を行ったところ、2049 遺伝子が骨破壊に関係する候補遺伝子として同定された。現在、その候補遺伝子

1 家系の姉弟における homozygosity mapping では、2049 遺伝子が骨破壊関連遺伝子として同定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome

- assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(14914-14919)
- 2) 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, Ida H, 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*. 2011;29(811-815)
 - 3) Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(R52)
 - 4) To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, 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*. 2011;28(267-274)
 - 5) 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, Ida H, 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*. 2011;38(1258-1264)
 - 6) 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*. 2011;21(244-250)
 - 7) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, 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)*. 2011;50(962-965)
 - 8) Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(110-115)
 - 9) 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*. 2012;32(483-487)
 - 10) Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(2517-2521)
 - 11) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, 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*. 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
 - 12) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, 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*. 2011

- Sep 6. [Epub ahead of print]
- 13) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, 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*. 2011 Dec 28. [Epub ahead of print]
- 14) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, 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*. 2011; 29(1062-1063)
- 15) 井田弘明、吉浦孝一郎、金澤伸雄 特集Ⅱ 自己炎症症候群 中條—西村症候群の臨床と病態 炎症と免疫 2011:19(153-157)
- 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 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一例

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，鷲尾昌一，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—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

田尻守拡，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

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り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 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

国際学会

**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 K-I, Ida H Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy.

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.

**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
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野))
平成23年度分担研究報告書

研究課題：地域集積・収集した稀少疾患の系統的原因究明

分担研究項目：臨床症候群診断、試料収集

分担研究者：渡邊順子（久留米大学医学部小児科学講座・講師）

研究要旨

本研究に関し、分担者としての研究目的は(1) 確実な臨床診断を行い遺伝子特定のための試料を均一化すること(2) 稀な遺伝子疾患と思われる症例を実際に、gene hunting を行う研究班(吉浦グループ、要グループ)に提供することである。本年度は、原因不明の代謝疾患を提供した。

A. 研究目的

地域蓄積する疾患とそれらの患者の試料収集を目的とした。

B. 研究方法

久留米大学医学部附属病院で先天異常の児が出生した場合には、連絡を受け診療するシステムを構築している。また、遺伝カウンセリング室を通じて、稀少(原因不明)症例収集に努めた。

原因遺伝子が既知の疾患であっても、報告されている原因遺伝子に変異がない場合には、exome 解析対象となるので、今回我気管・気管支軟化症、肺気腫を合併するPNH(periventricular nodular heterotopia)

および OPD (OPD (oto-palato-digital) spectrum disorders 症例において *FLNA* 遺伝子解析を行った。Filamin A 遺伝子(*FLNA*)は、X 染色体長腕 q28 にマップされ、47 のエクソンからなり 280 kDa の蛋白をコードする細胞骨格構築に関係する遺伝子である。全てのエクソンとエクソン-イントロン境界部分を含めて PCR 法によって増幅し、ダイレクトシーケンス法により反応を行い、キャピラリーシーケンサーによって塩基配列を決定した。

C. 研究結果

(1) 原因不明の代謝疾患の発見
症例は、脾腫を伴わない肝腫大を認める

男児である。両親が half sibling であり、常染色体劣性遺伝性疾患が疑われる。高乳酸血症、高ケトン血症、高カルシウム血症に全身性筋トナーズ低下、精神遅滞を合併しており、何らかの先天代謝異常症が疑われる。肝生検の結果、脂肪滴を認めたが、グリコーゲンの蓄積は認められなかった。何らかの蓄積病を疑い、糖原病、果糖不耐症の酵素測定を行ったが異常はない。乳幼児の脂肪肝を来す疾患として鑑別にあがるシトリン欠損症は遺伝子検査で否定的で、脂肪酸代謝異常症も血中アシルカルニチン分析により否定的であった。

(2) PNH および OPD 症例の遺伝子解析

現在のところ PNH の 1 症例で遺伝子変異 (Gly132Valine) を同定した。

D. 考察

稀少疾患の症例収集は、なかなか困難である。新規症例の収集がすんなりと進められる状況では無い。世界的にも exome 解析は、原因不明遺伝子疾患解析の主流となっており、今後も研究者間の奪い合いとなる可能性が指摘される。今後は、原因遺伝子が既知であっても、丁寧に遺伝子診断を行っていくことによって、変異陰性の症例の再解析を行い新規遺伝子の同定に結びつけることが重要である。

PNH (periventricular nodular heterotopia) および OPD (oto-palato-digital) spectrum disorders 症例において *FLNA* 遺伝子解析を行った。変

異解析が完全に終了している訳ではないが、変異陰性の症例が存在している可能性が示唆される。今後、遺伝子解析を完了させ変異陰性症例は、是非 exome 解析に付したいと考えている。

E. 結論

新しい奇形症候群や地域蓄積する疾患の発見は、かなり困難である。今後も根気強く臨床からの試料提供に努めたい。

同時にこれまでの、比較的多く見られる歌舞伎症候群や末端骨異形成症などは、長崎・沖縄で多く解析されているが、変異陰性の症例が報告されている。今後はそれらの疾患も含め、遺伝子診断から既知の原因遺伝子変異陰性の症例を収集し、次世代シーケンサーによる原因遺伝子同定に貢献していきたい。

——達成度について——

今後はもっと症例収集に努め、研究全体に貢献できるようにしたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism

spectrum disorder. *Brain Dev.* 2011; 33: 576-579.

2. Segawa Y, Matsufuji M, Itokazu N, Utsunomiya H, Watanabe Y, Yoshino M, Takashima S. A long-term survival case of arginase deficiency with severe multicystic white matter and compound mutations. *Brain Dev.* 2011; 33: 45-48.

2) 学会発表

国内学会等

第 464 回日本小児科学会福岡地方会例会 2011 年 4 月 9 日 (土), 福大メディカルホール, 福岡.

- 11: $p57^{KIP2}$ (KIP2) の遺伝子変異を認めた Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) の一例. 岡田純一郎、芳野 信、渡邊順子
- 18: 亜鉛欠乏による難治性濃痂疹の一例. 坂西信平、伊藤沙織、今城透、倉田毅、竹廣敏史、石堂雄毅、河野 剛、秋田幸大、大部敬三、渡邊順子

第 34 回日本小児遺伝学会学術集会 2011 年 8 月 11 日 (木), パシフィコ横浜会議センター, 横浜

$p57^{KIP2}$ (KIP2) の遺伝子変異を認めた Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) の一例. 岡田純一郎、東元 健、八木ひとみ、芳野 信、副島英伸、渡邊順子

第 114 回日本小児科学会学術集会 2011 年 8 月 12 日 (金) ~14 日 (日), グランドプリンスホテル新高輪, 東京

芳野 信、大平智子、渡邊順子、岡田純一郎、大矢崇志、松石豊次郎: メチルマロン酸血症患者における neuroprotection

第 56 回日本人類遺伝学会第 56 回大会 2011 年 11 月 9 日 (水) -12 日 (土), 幕張メッセ, 千葉

重篤な呼吸障害を合併した異所性灰白質症 (PNH) 乳児例における FLNA 遺伝子変異解析. 渡邊順子、岡田純一郎、大矢 崇、岡松由記、木村光一、芳野 信、松石豊次郎

Fabry 病の遺伝カウンセリング 11 家系の経験. 原田なをみ、沼田早苗、渡邊順子、芳野 信、斉藤仲道

SNP を用いたハプロタイプ分析による変異 OTC アレルの同定. 芳野 信、原田なをみ、沼田早苗、渡邊順子、神田芳郎、澤田 智、長谷 豊、岡野善行

第 53 回日本先天代謝異常学会 2011 年 11 月 24 日 (木) ~26 日 (土), ホテルニューオオタニ幕張、千葉

SNP に基づくハプロタイプ解析による変異 OTC アレルの特定. 芳野 信、原田なをみ、沼田早苗、渡邊順子、神田芳郎、澤田 智、長谷 豊、岡野善行

骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後. 渡邊順子、矢部普正、加藤俊一、大友孝信、酒井規夫、賀佐伸省、祐川 (早川) 和子、芳野 信

高分解能融点分析による OTC 遺伝子の変

異部分の検出. 原田なをみ、沼田早苗、
渡邊順子、芳野 信

シトリン欠損症患者の倦怠感と QOL の実
態と関連に関する研究. 小林京子、岡
野義行、井原健二、伊藤哲也、芳野 信、
渡邊順子、梶 俊策、大浦敏博、長尾雅
悦、野口篤子、虫明聡太郎、法橋尚宏

国際学会

Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2011.8.30-9.2 (Geneva)

Long-term survival and restoration of
GLCNAC-1-phosphotransferase activity in
peripheral lymphocytes of a patient with
I-cell disease who received allogenic bone
marrow transplantation. Yoshino M,
Watanabe Y, Yabe H, Kato S, Otomo T,
Sakai N, Gasa S, Hayasaka-Sukegawa K:

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

1036/F: Ehlers-Danlos syndrome and bilateral
periventricular heterotopia due to the novel
mutation of p.Gly132Val in the CHD1 in
FLNA: An infantile case presented with
congenital tracheobronchopulmonary
disease. Watanabe Y, Okada J, Kimura K,
Okamatsu Y, Oya T, Yoshino M, Yagi H,
Sato M

H. 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（難病研究分野）
平成23年度分担研究報告書

研究課題：地域蓄積・収集した希少疾患の系統的原因究明

分担研究項目：臨床診断、遺伝カウンセリング

分担研究者

園田 徹（九州保健福祉大学保健科学部作業療法学科・教授）

研究要旨

本研究の目的は地域蓄積・収集した希少疾患の系統的原因究明であり、そのための各症例の臨床診断、遺伝カウンセリングを担当した。地域蓄積する疾患とそれらの患者の試料収集を目指した。

A. 研究目的

地域蓄積する疾患とそれらの患者の試料収集を目的とした。

B. 研究方法

宮崎県内の主な新生児施設（宮崎大学医学部付属病院、県立宮崎病院、県立延岡病院、宮崎県医師会病院など）で先天異常の児が出生した場合、連絡が入り、診察にかけた。宮崎大学医学部付属病院の遺伝カウンセリング部運営委員会委員として、遺伝相談についての助言をしたり、月1回の

症例検討会に出席した。

C. 研究結果

新しい奇形症候群の発見や地域蓄積する疾患の発見はなかったが、琉球大学の要請により、オリジナルの Ohdo 症候群の姉妹例と連絡をとることができた。

D. 考察

なかなか、症例の集積が難しい。

E. 結論

新しい奇形症候群や地域蓄積する疾患の発見に努めたが、その目的を十分果たすことができなかった。

——達成度について——

今後はもっと研究全体に貢献できるようにしたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Ikewaki N, Sonoda T, Sato K, Inoko H.

Identification of CD93 expression on hematopoietic stem cells in human neonatal umbilical cord blood cells. *J. of Kyushu Univ. of Health and Welfare* 2012 Mar;13: 101-110.

H. 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, and Saitsu H.	SMOC1 Is Essential for Ocular and Limb Development in Humans and Mice.	<i>American Journal of Human Genetics</i>	88(1)	1-12	2011
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.	<i>Journal of Reproductive Immunology</i>	88(1)	42-47	2011
Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A.	Mutation and Copy Number Analysis in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Families.	<i>Movement Disorders</i>	26(4)	762-764	2011

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.	<i>Journal of Human Genetics</i>	56(4)	296-299	2011
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.	<i>Journal of Human Genetics</i>	56(4)	313-315	2011
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.	<i>PLoS One</i>	6(5)	e20589	2011
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.	<i>Breast Journal</i>	17(4)	427-430	2011
Mishima H, Sasaki K, Tanaka M, Tatebe O, Yoshiura KI.	Agile parallel bioinformatics workflow management using Pwrake.	<i>BMC Res Notes</i>	4(1)	331	2011

<p>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.</p>	<p>Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.</p>	<p><i>American Journal of Medical Genetics, Part A</i></p>	<p>155A(7)</p>	<p>1511-1516</p>	<p>2011</p>
<p>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.</p>	<p>An assembly defect due to a <i>PSMB8</i> mutation reduces proteasome activity and causes autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.</p>	<p><i>Proceedings National Academy of Science, USA</i></p>	<p>108(36)</p>	<p>14914-14919</p>	<p>2011</p>

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.	<i>Jouna; of Obstetrics and Gynaecologic al Research</i>	37(11)	1666-1670.	2011
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.	<i>European Respiratory Journal</i>	38(4)	861-869	2011
Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura K-i, Harada N.	Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a <i>CUL7</i> gene mutation causing 3M syndrome.	<i>Clinical Genetics</i>	80(5)	478-483	2011
Oikawa M, Yoshiura KI, Kondo H, Miura S, Nagayasu T, Nakashima M.	Significance of Genomic Instability in Breast Cancer in Atomic Bomb Survivors: Analysis of Microarray-Comparative Genomic Hybridization.	<i>Radiation Oncology</i>	6(1)	168	2011
Sosonkina N, Nakashima M, Ohta T, Niikawa N, Starenki D.	Down-regulation of ABCC11 protein (MRP8) in human breast cancer.	<i>Expimental Oncology</i>	33(1)	42-46	2011

Kaname T. A commentary on Implication of gene copy number variation in health and diseases.	A commentary on Implication of gene copy number variation in health and diseases.	<i>Journal of Human Genetics</i>	57(2)	79-80	2012
Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Kurotaki N, Tomita H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N.	Missense mutations in the DNA-binding/dimeriz ation domain of NFIX cause Sotos-like features.	<i>J Hum Genet,</i>	57(3)	207-211	2012
Hatin WI, Nur-Shafawati AR, Zahri MK, Xu S, Jin L, Tan SG, Rizman-Idid M, Zilfalil BA; HUGO Pan-Asian SNP Consortium.	Population genetic structure of peninsular Malaysia Malay sub-ethnic groups.	<i>PLoS One,</i>	6	e18312	2011
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, Ida H, 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.	<i>Clinical and Experimental Rheumatolog y</i>	29(5)	811-815	2011
Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H.	Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis.	<i>Arthritis Research and Therapy</i>	13(2)	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.	<i>Chronobiol International</i>	28(3)	267-274	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.	<i>Journal of Rheumatology</i>	38	1258-1264	2011
Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, 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.	<i>Modern Rheumatology</i>	21(3)	244-250	2011

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.	<i>Rheumatology (Oxford)</i>	50(4)	962-965	2011
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.	Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome.	<i>Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes</i>	120(2)	110-115	2012
Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, 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.	<i>Rheumatology International</i>	32(2)	483-487	2012
Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u> , Eguchi K.	CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	<i>Journal of Rheumatology</i>	38(12)	2517-2521	2011

Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, 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.	<i>Clinical and Experimental Rheumatology</i>	29(6)	1062-1063	2011
井田弘明、吉浦孝一郎、金澤伸雄	特集Ⅱ 自己炎症症候群 中條—西村症候群の臨床と病態	炎症と免疫 (先端医学社)	19(2)	153-157	2011
井田弘明	自己炎症症候群の遺伝子異常	内科 (南江堂)	107(4)	645-652	2011
井田弘明	医学用語解説 プロテアソーム	炎症と免疫 (先端医学社)	19(3)	297-299	2011
井田弘明	自己炎症症候群と自然免疫	リウマチ科 (科学評論社)	46(2)	149-154	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	日本臨床免疫学会誌	34(5)	388-400	2011