

注目されている(Savarese E, *et al*, *Blood*, 2006, Ehlers M, *et al*, *Trend Immunol*, 2006)。われわれがRNA-IPPで検出したCSF-抗U1RNP抗体(およびその免疫複合体)が髄腔内でいかなる細胞に作用し、IFN- $\alpha$ やケモカインを誘導するかは今後の課題である。しかし最近、NPSLE患者のCSFから精製されたIgGと、ヒト細胞核成分を混合して作成した免疫複合体により、ヒトPBMCからIFN- $\alpha$ 、IL-8、IP-10、MCP-1の分泌が刺激されることが示されている(Santer DM, *et al*, *J Immunol*, 2009)。この報告ではCSF中の抗核抗体の測定はされていないが、培養上清にRNaseを加えることでIFN- $\alpha$ の産生刺激が阻害されているため、抗U1RNP抗体や抗SS-A抗体などRNA-binding proteinに対する自己抗体が液性因子の産生に関与している可能性がある。

われわれの検討ではCSF-抗SS-A抗体とNPSLEとの関連は明らかでなかった。しかし抗SS-A抗体も同じ抗RNA-binding protein抗体であり、ケモカインとの相関が抗SS-A抗体とは認められないのかどうかは定かではない。今後、CSF-抗U1RNP抗体の病因的意義をより明確にするため、CSF中の他の抗核抗体とケモカインとの相関をしらべる必要がある。

## E. 結論

CSF-抗U1RNP抗体はCSF中のMCP-1やfractalkineなどのケモカインと相関する。しかしNPSLEの病態は多彩で、また臨床的にステロイド精神病(やその他の要因)との鑑別がきわめて難しい(あるいは混在する)症例が少なからず存在する。今後さらに検討症例数を増やし、均一の病態に対するCSF-抗U1RNP抗体の臨床的意義を明確にしたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

Masayoshi Nakano, Takao Fujii, Motomu Hashimoto, Naoichiro Yukawa, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Akihiko Nakaizumi, Tsuneyo Mimori. Type I interferon induces CXCL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary vascular endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 170:94-100, 2012.

### 2.学会発表

Association between autoantibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluids from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

Takao Fujii, Tomoko Yokoyama, Seiko Kondo-Ishikawa, Noriyuki Yamakawa, Masayoshi Nakano, Naoichiro Yukawa, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Tsuneyo Mimori. Annual European Congress of Rheumatology, June 6-9, 2012, Berlin, Germany.

## H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

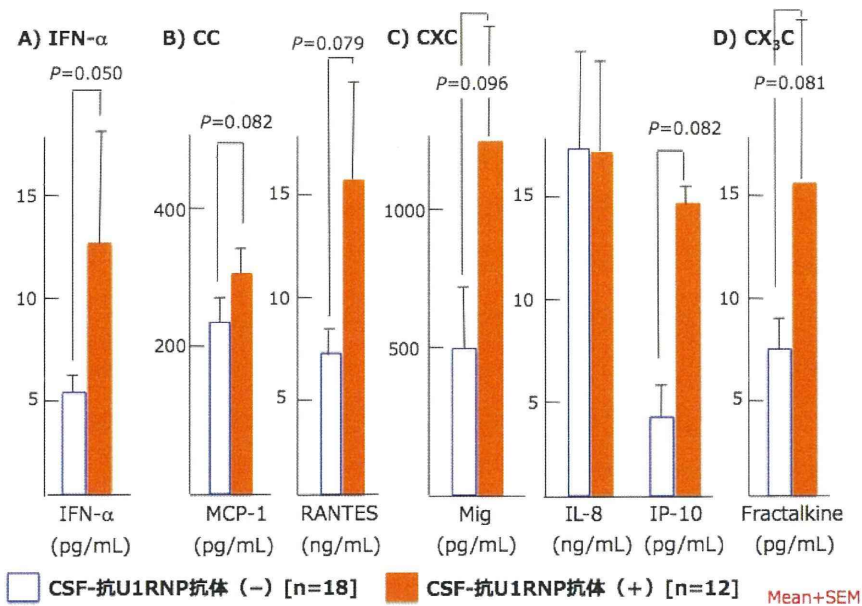


図 1. CSF-抗 U1RNP 抗体と CSF 中の液性因子

いずれも有意差は認めなかったが、RNA-免疫沈降法で検出した CSF-抗 U1RNP 抗体陽性患者で CSF 中 IFN-α や多くのケモカインが高い傾向を示した。しかし IL-8 は差が認められなかった。

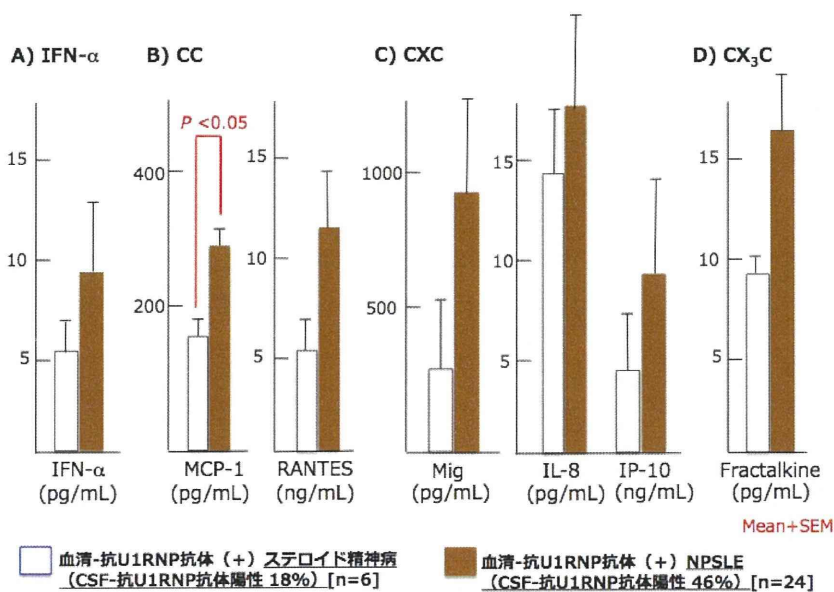


図 2. 血清-抗 U1RNP 抗体陽性 NPSLE 例における CSF 中の液性因子

臨床的にステロイド精神病と診断された患者に比し、NPSLE 患者では CSF 中 MCP-1 が有意に高濃度であった。

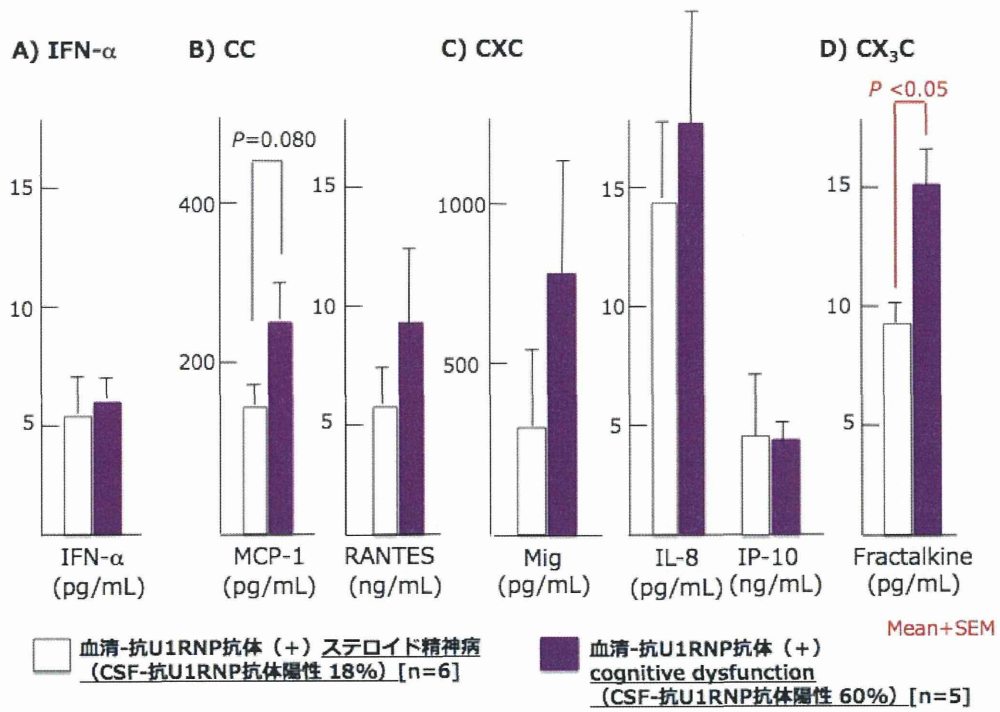


図 3. 血清-抗 U1RNP 抗体陽性 cognitive dysfunction 症例における CSF 中の液性因子 NPSLE のうち、比較的高頻度であった cognitive dysfunction を抽出してステロイド精神病と CSF 中のケモカインを比較した。cognitive dysfunction 患者において、CSF 中の MCP-1 は高値の傾向を認め、また fractalkine は有意に高値であった。

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24年度分担研究報告書

研究項目：全国不明熱患者の遺伝子解析結果と情報収集のための全国規模組織の確立

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）

**研究要旨**

本研究では、不明熱として相談を受けた施設の症例の解析を行った。症例は各施設から不明熱として紹介された342例の不明熱患者のうち、同意が取れた症例に *TNFRSF1A* 遺伝子検索を行った。

318例の *TNFRSF1A* 遺伝子検索では、エクソン2,3,4の突然変異は15例(4.7%)(T61I;9例、C88Y;1例、V125M;5例)にみられた。

全国規模で自己炎症疾患研究会を設立し、不明熱症例を相談する受け皿作りを行ってきた。平成24年度には、第5回、第6回自己炎症疾患研究会をそれぞれ平成24年7月6日(福岡)と平成25年2月2日(東京)に開催した。

**A. 研究目的**

自己炎症症候群は、本邦でも報告が増え、今や不明熱症例の鑑別診断としてかかせない疾患である。本研究では、全国の施設から不明熱として相談を受けた症例の解析を行い、*TNFRSF1A* 遺伝子変異の存在を検討することによって、TRAPSの診断をつけることを目的とした。さらに、全国規模で自己炎症疾患研究会をひらくことで、不明熱症例を相談する受け皿作りと家族性地中海熱などの自己炎症症候群の啓蒙活動を行うことを目的とした。

**B. 研究方法**

**1. 不明熱症例の遺伝子解析**

得られた血液から genomic DNA を分離、*TNFRSF1A* (exon 2, 3, 4) を PCR で増幅後、シーケンスを行った。

**2. 自己炎症疾患研究会の開催**

今年度は、平成24年7月6日に福岡朝日ビルで第5回自己炎症疾患研究会、平成25年2月2日にベルサール八重洲で第6回自己炎症疾患研究会開催した。

**C. 研究結果**

**1. 不明熱症例の遺伝子解析**

全国の施設から相談を受けた342症例を解析した。*TNFRSF1A* 遺伝子のエクソン2,3,4の突然変異は318症例中15例(T61I;9例、C88Y;1例、V125M;5例)4.7%にみられた。T61I変異がみられた9例について、家族性地中海熱の責任遺伝子 *MEFV* を解析したところ、9例中3例は、家族性地中海熱と診断できた(非典型例も含め)。

## T61I変異9症例のMEFV解析

M694I/E148Q	1
M694I/normal	1
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	1
E148Q/E148Q	1
E148Q/normal	2
Normal	3
<b>Total</b>	<b>9</b>

## 2. 自己炎症疾患研究会の開催

平成24年度の自己炎症疾患研究会のプログラムを以下に記載する。

### 第5回自己炎症疾患研究会のお知らせ

平成24年7月6日(金)午後2時から5時  
福岡朝日ビル(博多駅博多口徒歩2分：地下1階・13+14号室)入場無料

自己炎症疾患研究会を例年通り、日本炎症再生医学会(7月5,6日)の最終日の午後で開催いたします。今年で本研究会も5回目を迎えました。今年も基礎・臨床において、本邦の自己炎症疾患研究者にホットな話題を提供いただきます。また、今年のプログラムの最後に、今後の会のあり方についても話し合いを行う予定です。奮ってご参加ください。

発起人 井田弘明(久留米大学 膠原病内科)、西小森隆太(京都大学 小児科)

### 研究会プログラム

I. 発起人挨拶 (14:00-14:05)

II. 自己炎症疾患の基礎研究 (14:05-14:45)

1. インフラマソームと自然炎症

増本純也 愛媛大学  
大学院医学系研究科ゲノム病理学分野  
プロテオ医学研究センター自己炎症・自己免疫疾患病理解析部門

2. iPS細胞から単球・樹状細胞の分化誘導

と疾患 iPS細胞研究への応用

柳町昌克<sup>1)</sup>、丹羽明<sup>1)</sup>、田中孝之<sup>1)</sup>、村田祐樹<sup>2)</sup>、八角高裕<sup>2)</sup>、金澤伸雄<sup>3)</sup>、平家俊男<sup>2)</sup>、中畑龍俊<sup>1)</sup>、斎藤潤<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学 iPS細胞研究所 臨床応用部門、

<sup>2)</sup>京都大学 小児科 <sup>3)</sup>和歌山県立医大 皮膚科

III 自己炎症疾患の臨床研究 (14:45-15:25)

3. 当科における不明熱症例の解析と診断困難例の検討

藤枝雄一郎、渥美達也 北海道大学  
大学院医学研究科 免疫・代謝内科

4. Blau/EOSにおける関節病態の臨床解析

武井修治<sup>1)2)</sup>、山遠 剛<sup>2)</sup>、久保田知洋<sup>2)</sup>、山崎雄一<sup>2)</sup>、池田 啓<sup>3)</sup>、神戸直智<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>鹿児島大学医学部保健学科、<sup>2)</sup>鹿児島大学附属病院小児診療センター

<sup>3)</sup>千葉大学アレルギー・膠原病内科、<sup>4)</sup>千葉大学大学院医学研究院 皮膚科学

休憩 (15:25-15:35)

IV. 自己炎症疾患の治療 (15:35-16:35)

5. 治療からみるベーチェット病の免疫異常  
岳野光洋

横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科

6. CAPSに対するカナキヌマブ治療について

今川智之 横浜市立大学小児科

7. 高IgD症候群に対するアナキナラ治療について

西小森隆太 京都大学小児科

V. 今後の会のあり方について (16:35-16:55)

VI. 閉会の挨拶 (16:55-17:00)

第6回自己炎症疾患研究会のお知らせ

平成 25 年 2 月 2 日 13 時-16 時 15 分  
場所：ベルサール八重洲（東京駅近く）  
入場無料

自己炎症疾患は、1999 年に Kastner らにより提唱された疾患概念です。まだ 10 年強の歴史の領域ですが、2008 年より各自己炎症疾患が厚労省研究班に採択されたことにより、本邦の自己炎症疾患の実態が明らかになってきました。しかしながら、診断に苦慮する症例が存在し、一部の疾患では有効な治療薬、標準的な治療が存在せず、まだまだ患者のニーズに十分応えていない現状が存在します。以上の問題を解決すべく厚労省研究班“自己炎症疾患およびその類縁疾患に対する診療基盤の確立”が本年度採択されました。本研究会としても同研究班との連携を深めていきたいと考えており、第 6 回自己炎症疾患研究会は、例年と異なり、新春早々 2 月開催と致しました。

今回のプログラムでは、前回と同様中心的な疾患の新たな知見、治療等についてお話しいただくとともに、特別講演として東京大学医科学研究所の三宅健介先生に自己炎症疾患とも関連の深い概念である“自然免疫と自然炎症”についてお話し頂くことになっております。また診断に苦慮している症例、治療に難渋している症例、教訓的な症例など、供覧する時間を取りたいと考えております。奮ってご参加のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

発起人 井田弘明(久留米大学 第一内科)、西小森隆太(京都大学 小児科)

#### 研究会プログラム

13:00 開会の挨拶 井田・西小森

13:05-13:20 長崎医療センター 内科 右田清志先生 “本邦における FMF の臨床像”

13:20-13:35 金沢大学 小児科 谷内江昭

宏先生 “家族性地中海熱におけるサイトカイン・プロファイルと炎症病態”

13:35-13:50 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター内科 川口鎮司先生 “周期性発熱患者における 10 遺伝子に対しての網羅的多型解析”

13:50-14:05 富山大学 小児科 金兼弘和先生 “X 連鎖リンパ増殖症候群”

14:05-14:20 名古屋大学 皮膚科 杉浦一充先生 “Familial generalized pustular psoriasis”

14:20-14:50 特別講演 東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野 三宅健介先生 “自然免疫と自然炎症”

14:50-15:00 自己炎症疾患の研究班について 京都大学 小児科 平家俊男先生

15:00-15:10 休憩

15:10-16:10 症例検討会

症例 1 PAPA 症候群の 1 例 土浦共同病院 内科 高部和彦先生

症例 2 治療に難渋している PAPA 症候群の 1 例 東京医科歯科大学 小池竜司先生

症例 3 PAPA が疑われた成人の 1 症例 国立国際医療研究センター感染症内科 忽那賢志先生

症例 4 MEFV variant 変異を有した CRMO の 1 例 岸和田市民病院小児科 村田佑樹先生

症例 5 エンブレル不応性の TRAPS の 1 例 日本医科大学小児科 五十嵐徹先生

16:10-16:15 閉会の挨拶 井田・西小森

今年度も活発な議論が展開された。

## D. 考察

全国施設から 342 例の不明熱症例の相談があり、318 例の遺伝子解析を行った。

変異がみられた 15 例中 9 例は、浸透度の低い T61I であった。T61I は、浸透度が低い突然変異であり、健常者にも約数パーセントみられるため、遺伝子多型の可能性もある。欧米で多い R92Q は、T61I と同様に健常者に多く存在する突然変異(陽性率 1~3%)で、TRAPS 症状が軽く、他の疾患の合併の報告が多い。今後、浸透度が低いこのような突然変異分子が、実際にどのような振る舞いをしているのか、どのような分子と会合してシグナルを伝達し、炎症を増悪させているのか、検討する必要がある。今回、T61I 変異がみられた 9 例について、家族性地中海熱の責任遺伝子 *MEFV* を解析した。9 例中 3 例は、家族性地中海熱と診断できた(非典型例も含め)ことから、この 3 例は T61I による不明熱でない可能性がある。

TRAPS などの自己炎症症候群は、疾患概念が提唱されて 10 年余りしかたっておらず、一般臨床家の認識まだまだ低い。さらに啓蒙していく必要がある。そのためには、自己炎症疾患研究会の活動を通じて、これらの疾患がまれではないことを浸透させていく必要がある。

## E. 結論

不明熱症例 318 例の遺伝子検索で、15 例に *TNFRSF1A* 遺伝子変異があった。

第 5 回、第 6 回自己炎症疾患研究会をそれぞれ平成 24 年 7 月 6 日(福岡)と平成 25 年 2 月 2 日(東京)に開催した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu

K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(337-343)

Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical relevance of *MEFV* gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol.* 2012;39(875-877)

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.* 2012;22(346-352)

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.* 2012;22(195-201)

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)

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)

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.* 2012;22(654-658)

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常 リウマチ科 47(6):654-660, 2012

井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群の定義と分類 九州リウマチ 32(2):75-78, 2012

井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群 日本臨床 70(suppl 8):561-568, 2012

井田弘明 自己炎症症候群 日本医事新報 4615:78-83, 2012

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 プロテアソーム病 炎症と免疫 20(6):609-614, 2012

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## 2. 学会発表

### 国内学会

第 56 回日本リウマチ学会学術集会 H24 年 4 月 26 日～28 日 東京都

井田弘明、海江田信二郎、本多靖洋、有馬和彦、金崎克也、福田孝昭

自己炎症症候群であるプロテアソーム機能不全症の解析結果を利用した関節リウマチの病態解明の試み

第 33 回日本炎症再生医学会 H24 年 7 月 5 日～6 日 福岡

井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎

プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態

### 国際学会

IEHS 2012 Homeostatic Inflammation Symposium 2012.10.23-26 Tokyo

Hiroaki Ida, Shinjiro Kaieda, Seiyo Honda, Kazuhiko Arima, Koh-ichiro Yoshiura, Nobuo Kanazawa, Takaaki Fukuda Proteasome disability syndrome: a novel autoinflammatory syndrome

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許得取得

「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



TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）および関連疾患の遺伝子解析  
研究分担者 田平知子 九州大学生体防御医学研究所 講師

研究要旨

TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）はTNF 受容体1型遺伝子（TNFRSF1A）の変異を原因とする自己炎症性疾患である。その日本人における有病率および病態を調べるため、本研究班では平成23年度より大規模全国調査を行っており、これまで167検体を収集した。患者DNAについてTNFRSF1AおよびTRAPSと類似した臨床症状を呈する家族性地中海熱、高IgD症候群の疾患遺伝子（それぞれMEFVおよびMVK）の全エクソンをシークエンスし、変異を探索した。TNFRSF1Aにおいて既に報告のあるアミノ酸置換T61Iをおこす変異が8人に検出された。これは対照群にも検出される多型であるが、患者群での頻度が高い傾向があった。このほかに新たな変異としてV136M, S321Iが各1人に検出された。MEFVでは多数の変異が検出され、この中にはすでに疾患との関与が疑われているものも含まれており、今回収集した検体の中に家族性地中海熱の症例も含まれていることが判明した。さらに本年度は炎症反応に重要な役割を持つNLRP3遺伝子についても変異を探索し、患者群で新たな変異を見出した。これらの変異の疾患との関連を明らかにするためには、さらに臨床症状や治療への応答と遺伝子型の関連を検討することが必要である。欧米で報告されている典型的はTNF 受容体1型遺伝子の変異は今回の調査では見いだされずその頻度は非常に低いと考えられるが、それ以外の多数のまれな変異が周期的発熱を示す症候群と関連していると推測された。

A. 研究方法

周期性発熱には診断が困難なものが多く含まれており、そのなかに遺伝的要因の関与するものが多数あることが明らかになってきた。しかし、遺伝子変異が周期熱という特殊な病態にどのように関わっているのか、その発症機序への関与についてはほとんどわかっていない。本研究班では自己炎症症候群の典型的疾患であるTNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）の遺伝子解析による疾患関連変異の同定、疾患発症メカニズムの解明を目指している。遺伝子解析技術の進展とともに、主に欧米での研究で自己炎症症候群の患者の疾患関連遺伝子に非常に多様な変異が同定されてきている（Infervers: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>）。しかし、そのなかには日本人集団で一般人においても頻度が高い多型や、これまで全く検出されていない変異が含まれており、また、その生物学的意味が不明なものが多い。遺伝的要因と疾患との関連を解明するためには、統計学的手法・情報学的手法を用いて

疾患要因変異を絞り込み、その機能解析を行うことが必要となる。本研究では、本邦の症例での遺伝子型データを集積し臨床情報との関連を調べていくことにより、エビデンスに基づく診断基準の作成に役立てることをめざす。

B. 研究方法

遺伝子解析は、TRAPS ならびにそれと鑑別が必要な家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症の原因遺伝子を対象とした。これら遺伝子（TNFRSF1A, MEFV, MVK）のすべてのエクソンをサングァー法によりダイレクトシークエンスし、Polyphredで解析することにより一塩基多型・変異（両者を含めてsingle nucleotide variation: SNVと略称）を探索した。検出された変異の周辺配列をヒトゲノム参照配列と整列し、変異部位を確認した。更に、それが、dbSNPや、疾患遺伝子データベースに登録されているかどうかを検討した。またアミノ酸置換については、*in silico* 機能予測

ツールであるPROVEANおよびSIFTを用いてタンパク質機能への影響を検討した。同様の解析を炎症反応に重要な機能を持つNLRP3遺伝子についても行った。またTNFRSF1A遺伝子、MVK遺伝子についてはロングPCRにより複数のエクソンを含む領域を増幅し、欠失変異の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

TRAPS 疑い患者の遺伝子解析は、九州大学倫理委員会の承認を得ている。一般人試料は、文部省がん特定研究「コホート研究による発がん要因の評価に関する研究班」によって1996年までに収集された検体の一部（連結不可能匿名化されたもの）の分与を受け、遺伝子解析に関する九州大学倫理委員会の承認を得たものである。

### C. 研究結果

TRAPS 疑い患者176名について、TNFRSF1A、MEFV、MVK、NLRP3の4つの遺伝子のエクソン領域のシーケンス解析を行い、多数の変異・多型を見出した。このうち9名は発端者の近親者あるいは自己炎症性疾患以外であったので除外し、最終的に167名の結果を集計した。また同領域について、一般人192人（TNFRSF1Aのエクソン 2-5、MEFVのエクソン 2に関して368人）を対照として同様に解析した。各遺伝子で検出されたSNVについて表1にまとめた。

#### 1) TNF 受容体1 型遺伝子 (TNFRSF1A) 異常

p. Thr90Ile (T61I)をTRAPS 疑い患者のうち8名(4.8%)にヘテロで検出した。これは、健常人363名における頻度(1.9%)よりやや高い。このIleアレルは全身性エリテマトーデス(SLE)患者でも報告されているため、exon 2-3領域をSLE患者631人についてシーケンスした。SLE患者では13人(2.1%)がこのT61Iのヘテロであり、SLEと健常人ではこのアレルの頻度に差がないという従来の報告と一致した。今回TRAPS疑いとして収集した不明熱患者でのヘテロの割合は健常人およびSLEを合算した集団でのヘテロの割合より有意に高かった(カイ2乗検定で  $P=0.035$ )。不明熱患者のサンプル数が限られており、また家族性地中海熱など他疾患の

患者も少数含まれているため統計的な有意差については更なる検討が必要であるが、T61IはTRAPS症状と関連している傾向がある。このほか1例で典型的TRAPS変異であるC70Sを検出したが、これはすでに楠原らが報告した家系の患者であることが判明した(167人の中には含めていない)。このほかの非同義置換SNVとして、昨年検出したS321Iに加えてV136Mのヘテロ1例を新たに見出した。これらは対照群では検出されておらず、疾患と関連する可能性がある。患者群で見つかった同義置換SNV、c. 36 A>G (前駆体の12番目のプロリン) およびS27SはすでにInfeversに登録されていた。SLE患者の解析で見出されたR104Q (堀内らが2004年に報告)およびY106HはTRAPS疑い患者には検出されなかった。

この遺伝子にエクソンをまたぐような欠失がないかどうかを検討するため、85検体について全エクソンをロングPCRにより増幅した。13.9 kb (chr12: 6437346-645120)の増幅産物、およびその制限酵素(PvuII)切断断片にサイズの変化はなく、大きな欠失はないと結論した。

#### 2) 家族性地中海熱(FMF)の原因遺伝子(MEFV)がコードするタンパク質Pyrinの異常

一般人で検出されていない非同義置換SNVとして、昨年度にI591T, H478Y, Y688C, M694Iを検出したがこれらは本年度新たに収集した検体には(それらの患者の近親者以外には)含まれていなかった。このほかに非同義置換SNVとして、E84K, L110P, P115R, E148Q, R202Q, G304R, P369S, R408Qが患者検体で同定されたが、いずれも一般人試料でも検出された。このうちP369SとR408Qは強く連鎖していた。一方、一般人試料でのみ検出されたSNVとしてV67E, E225K, P257L, A457V, K539N, I591Mがあり、いずれも1人がヘテロであった(表1には記載していない)。このように、多数の検体を解析することでMEFVのまれな変異がsingletonとして検出されたが、これらが常染色体劣性遺伝疾患であるFMFに関与するかどうかは今後の課題である。

### 3) メバロン酸キナーゼ欠損症・高IgD症候群の原因遺伝子(MVK) の異常

昨年度検出したV109LのほかD386Nを検出した。これは1000ゲノム計画で解析された日本人(JPT)に検出されているので、これが疾患と関連しているかどうかはまだ検討する必要がある。同義置換SNVはこの領域に4個検出された(表1)。

この遺伝子ではcDNA解析によりexonの欠失が報告されているので、85検体についてexon1-exon5を含む領域をロングPCRにより増幅した。9.7 kb (chr12: 110011183-110020899)の増幅産物、およびその制限酵素(PvuII)切断断片にサイズの変化はなく、大きな欠失はないと推測した。

### 3) クリオピリン関連周期性発熱症候群の原因遺伝子(NLRP3) の異常

NLRP3は、プロテアーゼcaspase-1などと共にNLRP3インフラマソームを形成し、サイトカインIL-1 $\beta$ / IL-18の産生を誘導することにより炎症を誘発する。この遺伝子の多型(Q705K, Inferversの表記ではQ703K)が炎症性疾患に関連するという報告もあるので、遺伝子変異が集中しているエクソン3の塩基配列解析を行った。その結果、非同義置換としてR137C, S198N, L447F, Q705Kがそれぞれ1人で見つかった(表1)。このうち、特にL445Fは新規に見出された変異であり、2種類のin silico機能予測で有害変異と判定されたことより自己炎症性疾患と関連している可能性が考えられる。この遺伝子に関してはまだ一般人での変異の出現率を検討しておらず、今後解析あるいは情報収集を行う予定である。

## D. 考察

周期性発熱を症状とする遺伝性疾患の原因遺伝子であるTNFRSF1A, MEFV, MVK, NLRP3の遺伝子解析のシステムを構築し、TRAPS疑いの患者検体として全国各施設より送付された試料の塩基配列解析を行った。現在までに収集された検体においてTRAPSの重篤な症例で報告されているTNF1型受容体細胞外ドメインのシステイン残基のアミノ酸置

換を1例で検出したが、これはすでに報告された家系の患者であることが判明した。従って、このような典型的TRAPS変異を持つ患者の頻度は非常に低いものと考えられる。より影響の小さいアミノ酸置換であるT61IについてはTRAPSのリスクとなる遺伝子異常である可能性が報告されており、本研究でも患者群でアレル頻度が高かった。従って、このTNF1型受容体の61番目のアミノ酸置換が疾患に関わっている多型であるかどうかを生物学的活性との関係で検討することは重要である。

今回鑑別診断のために行った家族性地中海熱の原因遺伝子(MEFV)解析では非常に多数のSNVが見つかった。この中には、すでにMEFVに伴う変異として確立しているエクソン10の変異も含まれており、今回の大規模調査で周期性発熱症例を広く集めることにより家族性地中海熱の症例も見つかったと考えられる。一方エクソン2のSNV(E148Qなど)は一般人にも低-中頻度で見出されるのでこれだけでリスクを説明することは難しい。また一般人からもこれまで報告のない変異が検出されたが、いずれも数百人を調べて1アレルのみというまれなものであった。MEFVは常染色体劣性の遺伝様式を示すことから、リスクアレルが非発症者に見つかる可能性もあり、判定はより困難である。このような変異の臨床的意義については今後国内で広く情報交換することにより解明していく必要がある。NLRP3遺伝子の解析でも複数の変異が検出されたが、これも今後の機能解析が必要である。

非同義置換SNVについては、それがタンパク質の構造・機能に及ぼす影響をPROVEANおよびSIFTというソフトウェアで検討した。これらはアミノ酸配列の保存やタンパク質の構造情報に基づき変異の有害性を判定するものであるが、その予測は確定的なものではなく、例えば表1のようにソフトウェアにより判定が食い違う場合もある。しかし、今後はさらに予測精度が向上していくと期待され、多数の非同義置換のなかから生物活性を精査する対象となるSNVを絞り込むために有用であると考えられる。同義置換SNVも、mRNAの構造、翻訳効率や安定性に影響を与える可能性がある。

現段階で患者群と対照群でアレル頻度に差があるSNVも検出されており、このようなデータは今後のより大規模なメタアナリシスなどによる解析に有用であると考えられる。

## E. 結論

全国調査によりTRAPS患者である疑いが持たれた167人のサンプルについて、TRAPSならびに鑑別すべき2疾患（家族性地中海熱、高IgD症候群）および重篤な自己炎症性疾患（クリオピリン関連周期性発熱症候群）の原因遺伝子解析を行い、TNFI受容体、pyrinタンパク質、メバロン酸キナーゼ、cryopyrinタンパク質のアミノ酸配列変化をもたらす複数の変異を見出した。特に家族性地中海熱に関連したMEFV遺伝子変異が多数検出され、臨床症状との関連が注目される。欧米の解析で見出されているTRAPS変異はいまのところ検出されておらず、変異のスペクトラムが本邦では異なっている可能性が示された。今後、遺伝子解析をさらに進めてより多数の患者検体および対照検体の遺伝子型情報を得るとともに、同定した変異の生物学的意義を実験的・情報学的に検討し、臨床情報との関連を調べていくことが重要と考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Loss of activating EGFRmutant gene contributes to acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer cells. Tabara K, Kanda R, Sonoda K, Kubo T, Murakami Y, Kawahara A, Azuma K, Abe H, Kage M, Yoshinaga A, Tahira T, Hayashi K, Arao T, Nishio K, Rosell R, Kuwano M, Ono M. PLoS ONE 7(7) e41017, 2012

2. Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity. Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, Tahira T. Mol Vis. 19, 476- 485, 2013

### 2. 学会発表

1. 堀内孝彦, 上田尚靖, 石ヶ坪良明, 井田弘明, 楠原浩一, 高橋裕樹, 武井修治, 田平知子, 藤井隆夫, 蓑田清次, 宮原寿明, 鷲尾昌一, 井上靖, 有信洋二郎, 新納宏昭, 塚本浩, 赤司浩一. TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 疑い患者の遺伝子解析. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2012年4月, 東京.

2. 田平知子, 久木田洋児, 矢原耕史, 山本健, 加藤聖子, 和気徳夫, 林健志. 日本人集団の確定的ハプロタイプ決定とゲノム薬理学への応用. 日本薬学会第133年会, 2013年3月, 横浜.

## G. 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.

表1 TRAPS疑い患者に検出された変異・多型

アミノ酸置換*	配列変化 (Allele 1>2)	dbSNP_ID (Build 137)	不明熱 患者群				対照群				<i>in silico</i> 機能予測***	
			11	12	22	MAF**	11	12	22	MAF**	PROVEAN	SIFT
<b>非同義置換</b>												
<b>TNFRSF1A (ENSP00000162749)</b>												
p.Thr90Ile (T61I)	c.269C>T	rs34751757	159	8	0	0.024	356	7	0	0.010	D	D
p.Val165Met (V136M)	c.493G>A	NA	166	1	0	0.003	192	0	0	0	N	D
p.Ser350Ile (S321I)	c.1049G>T	NA	166	1	0	0.003	192	0	0	0	N	T
<b>MEFV (ENSP00000219596)</b>												
p.Glu84Lys (E84K)	c.250G>A	rs150819742	164	3	0	0.009	188	4	0	0.010	N	D
p.Leu110Pro (L110P)	c.329T>C	rs11466018	141	24	2	0.084	321	40	2	0.061	N	T
p.Pro115Arg (P115R)	c.344C>G	NA	165	2	0	0.006	365	1	0	0.001	N	D
p.Glu148Gln (E148Q)	c.442G>C	rs3743930	97	61	9	0.237	244	101	21	0.195	N	D
p.Arg202Gln (R202Q)	c.605G>A	rs224222	152	13	2	0.051	347	19	0	0.026	N	T
p.Thr249Ala (T249A)	c.745A>G	NA	166	1	0	0.003	366	0	0	0	N	T
p.Gly304Arg (G304R)	c.910G>A	rs75977701	161	6	0	0.018	348	16	0	0.022	N	D
p.Pro369Ser (P369S)	c.1105C>T	rs11466023	152	15	0	0.045	177	15	0	0.039	D	D
p.Arg408Gln (R408Q)	c.1223G>A	rs11466024	153	14	0	0.042	179	13	0	0.034	N	T
p.His478Tyr (H478Y)	c.1432C>T	rs104895105	166	1	0	0.003	192	0	0	0	N	T
p.Ser503Cys (S503C)	c.1508C>G	rs190705322	160	7	0	0.021	175	17	0	0.044	D	D
p.Ile591Thr (I591T)	c.1772T>C	rs11466045	166	1	0	0.003	189	0	0	0	N	T
p.Tyr688Cys (Y688C)	c.2063A>G	rs104895122	166	1	0	0.003	192	0	0	0	D	D
p.Met694Ile (M694I)	c.2082G>A	rs28940578	166	1	0	0.009	192	0	0	0	N	T
<b>MVK (ENSP00000228510)</b>												
p.Val109Leu (V109L)	c.325G>C	NA	166	1	0	0.003	191	1	0	0.003	N	T
p.Asp386Asn (D386N)	c.1156G>A	rs104895380	166	1	0	0.003				NA	N	T
<b>NLRP3 (ENSP00000337383): exon 3のみ解析</b>												
p.Arg137Cys (R137C)	c.409C>T	NA	156	1	0	0.003				NA	N	T
p.Ser198Asn (S198N)	c.593G>A	rs180177459	156	1	0	0.003				NA	N	T
p.Leu447Phe (L447F)	c.1339C>T	NA	156	1	0	0.003				NA	D	D
p.Gln705Lys (Q705K)	c.2113C>A	rs35829419	156	1	0	0.003				NA	N	T
<b>同義置換</b>												
<b>TNFRSF1A (ENSP00000162749)</b>												
p.Pro12= (P12P)	c.36A>G	rs767455	114	47	6	0.177	140	50	1	0.136		
p.Ser56= (S56S)	c.168G>A	rs104895280	166	1	0	0.003	363	0	0	0		
<b>MEFV (ENSP00000219596)</b>												
p.Asp102= (D102D)	c.306T>C	rs224225	115	47	5	0.171	273	84	6	0.132		
p.Gly138= (G138G)	c.414A>G	rs224224	115	47	5	0.171	276	84	6	0.131		
p.Ala165= (A165A)	c.495C>A	rs224223	111	50	6	0.186	275	84	7	0.134		
p.Ala311= (A311A)	c.933G>A	NA	166	1	0	0.003	191	1	0	0.003		
p.Arg314= (R314R)	c.942C>T	rs224213	13	70	84	0.287	24	92	76	0.365		
p.Glu474= (E474E)	c.1422G>A	rs224208	19	76	72	0.341	30	99	63	0.414		
p.Gln476= (Q476Q)	c.1428A>G	rs224207	19	73	75	0.332	29	96	67	0.401		
p.Arg501= (R501R)	c.1503C>T	rs76464258	148	19	0	0.057	172	20	0	0.052		
p.Asp510= (D510D)	c.1530T>C	rs224206	19	73	75	0.332	29	96	67	0.401		
p.Pro588= (P588P)	c.1764G>A	rs1231122	71	77	19	0.344	63	96	30	0.413		
p.Gly779= (G779G)	c.2337G>C	rs104895153	166	1	0	0.003	190	2	0	0.005		
<b>MVK (ENSP00000228510)</b>												
p.Glu86= (E86E)	c.258G>A	rs139299227	166	1	0	0.003				NA		
p.Ser128= (S128S)	c.384C>T	NA	166	1	0	0.003				NA		
p.Asp170= (D170D)	c.510C>T	rs2287218	115	45	7	0.177				NA		
p.Arg277= (R277)	c.831C>T	rs104895353	163	4	0	0.012				NA		
<b>NLRP3 (ENSP00000337383): exon 3のみ解析</b>												
p.Thr221= (T221T)	c.663C>T	rs7525979	117	34	6	0.146				NA		
p.Ala244= (A244A)	c.732G>A	rs3806268	33	68	56	0.427				NA		
p.Asp312= (D312D)	c.936C>T	rs143840033	156	1	0	0.003				NA		
p.Ser436= (S436S)	c.1308C>T	rs34298354	123	30	4	0.121				NA		
p.Phe642= (F642F)	c.1926C>T	rs34698071	153	4	0	0.013				NA		

\*アミノ酸番号はEnsemblのアノテーション(ENSPより始まる番号)によった。各アミノ酸置換の表記の慣用名を(T61I)のように示した。これは、TNFRSF1Aに関してはシグナルペプチド切断後の番号である。またNLRP3に関してはInfeversデータベースでのアノテーション(3個目のアミノ酸を開始コドンとしている)より数字が2つ大きい。本文中ではこれらの表記を使用した。

\*\*マイナーアレル頻度

\*\*\*PROVEAN サイト (<http://provean.jcvi.org/>) を利用し、既定の条件で解析した。D は有害変異 (PROVEAN 予測ではDeleterious, SIFT 予測では Damaging), N (Neutral) およびT (Tolerated)は中立的な変異との予測である。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
Tabara K, Kanda R, Sonoda K, Kubo T, Murakami Y, Kawahara A, Azuma K, Abe H, Kage M, Yoshinaga A, <u>Tahira T</u> , Hayashi K, Arao T, Nishio K, Rosell R, Kuwano M, Ono M	Loss of activating EGFR mutant gene contributes to acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer cells.	PLoS ONE	7(7)	e41017	2012
Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, <u>Tahira T</u>	Genetic variants of FZD4 and LRP5 genes in patients with advanced retinopathy of prematurity.	Mol Vis.	19	476-485	2013

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

遺伝性稀少免疫疾患の遺伝子解析システムの構築とその応用

分担研究者：宮原 寿明（国立病院機構九州医療センター リウマチ・膠原病センター）

研究要旨

近年の遺伝子解析法の進歩により、これまで放置されていた稀少疾患の診断と治療についても関連遺伝子の解明が注目されている。遺伝性の稀少免疫疾患には実に様々な疾患がふくまれ、厚労省難治疾患研究班が多数組織されている。その診断に遺伝子解析は強力な手法であるが、各エクソンを増幅して塩基配列を決定する方法だけでは十分でなく多くの塩基配列情報からシーケンスだけで確実にその1個の異常を検出することは困難である。前回、この欠点を補完しうる有効な解析方法を検証したが、それだけでは十分でないことも判明した。今回は、1個または数個のエクソンを含めた大きな領域での欠損、挿入がないかをしらべるべく遺伝子研究では新たなステージとされる MLPA 法を用い、もれなく変異箇所を特定することとした。

A. 研究目的

PCR/SSCP 法（Polymerase Chain Reaction / Single Strand Conformation Polymorphism）による点突然変異などの小さな変異の解析として、C1 inhibitor 遺伝子のすべてのエクソンの PCR を行い、Polyacrylamide gel 電気泳動、direct sequencing して変異部位を特定してきた。また、Long PCR によるエクソン欠失などの大きな変異の解析として、すべてのエクソン（Exon1 から Exon8）を増幅するプライマーをそれぞれ設計し、Long PCR にて増幅。PCR にて得られた産物を 0.8% agarose gel で電気泳動し、得られたバンドに健常人と差がないかを確認しどのエクソンが欠損しているかを特定した。だがこの方法では、数個のエクソンの欠失挿入の特定をする効率が悪く拾えていない変異もあると考え、新たに幅広い領域を効率良く解析できる MLPA 法（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification）を試みた。その対象領域

幅においては、従来法のどれも及ばない性能を発揮すると思われる。

対象疾患は、補体欠損症 HAE をモデルに解析した。

B. 研究方法

対象は全国の遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema : HAE）と診断された患者のうち、PCR/SSCP 法および Long PCR 法で見つからなかった患者 10 例を用いて行った。HAE は、補体成分 C1 インヒビター（C1INH）の欠損により発症するものである。

MLPA 法は、プローブのハイブリダイゼーションと PCR 法による増幅反応といった、シンプルな操作だけを必要とする遺伝子解析法である。プローブは特定の遺伝子領域に反応するように設計されており、目的の遺伝子領域の有無を検出することができる。

1. プローブの設計

まず、それぞれターゲットとする遺伝子

(領域) に対して特異的に結合する隣接した 2 つのプローブを用いる。また、各プローブにはユニバーサルプライマーによる PCR 増幅を可能にする共通配列を結合させ、さらに、スタッフアーシーケンス (サイズ調節塩基配列) を融合させることで、それぞれ異なる増幅断片長になるように設計されている。

#### 2. プローブのハイブリダイゼーションとライゲースによる一本化

標的遺伝子配列にハイブリダイズした隣接する 2 つのプローブは、ライゲースにより連結され一本化される。プローブは、遺伝子ごと、exon ごとでターゲットを設定することが可能である。

#### 3. PCR による増幅

連結化プローブを標的遺伝子から遊離させ、さらに、ユニバーサル蛍光標識プライマーで PCR 増幅を行う。この PCR によって、異なる連結化プローブの長さに従った、さまざまな長さの増幅断片が得られる。

#### 4. フラグメント解析

PCR で得られたそれぞれの増幅断片は 1 領域ごとで長さが異なっているため、電気泳動解析によって検出されるシグナルは、各領域に対応している。また、ピーク面積は連結化プローブ (標的遺伝子領域) の存在量を反映している。その結果、遺伝子 (exon) の欠失・増幅を部位特異的にかつ定量的に捉えることが可能になる。

### C. 研究結果

解析した 10 例全てにおいていろいろなパターンの遺伝子異常を特定できた (表 1)。

エクソン 1 からエクソン 8 までのすべてが欠損している症例が 10 例中 3 例、エクソン 4 のみ

が欠損している症例が 3 例、エクソン 4 からエクソン 8 までが欠損している症例が 1 例、エクソン 5 からエクソン 6 までの欠損症例が 1 例、エクソン 5 からエクソン 8 までが欠損している症例は 2 例となった (表 2)。

棒グラフにあるように、縦軸の相対コピー数はプローブの存在量を反映しているため、欠損領域は棒グラフがおおよそ半量を示していることになり、欠失と判定する。

### D. 考察

昨年度より引き続き、確実にかつもれなく解析できるよう遺伝子解析方法を模索してきたが、今回の遺伝子解析システム MLPA 法によって HAE 遺伝子の異常を、解析した 10 例全例で見出すことができた。

我々のシステムを用いることによって遺伝性疾患の解析が正確に行えることがわかった。これで、点突然変異などの小さな変異の解析と遺伝子全体の欠失などの巨大な異常まで認識できるようになった。

このシステムを TRAPS ないし他の遺伝性疾患の変異部位同定に応用できることが明らかになった。

### E. 結論

今回の遺伝子変異の検索方法でより確実にかつ広範囲にわたっての変異を効率よく見つけることができた。今後、さらに有効な検索方法を見つければ、より漏れなくかつ新たな変異を見つけることができる可能性がある。

### F. 知的財産権の出願・登録状況

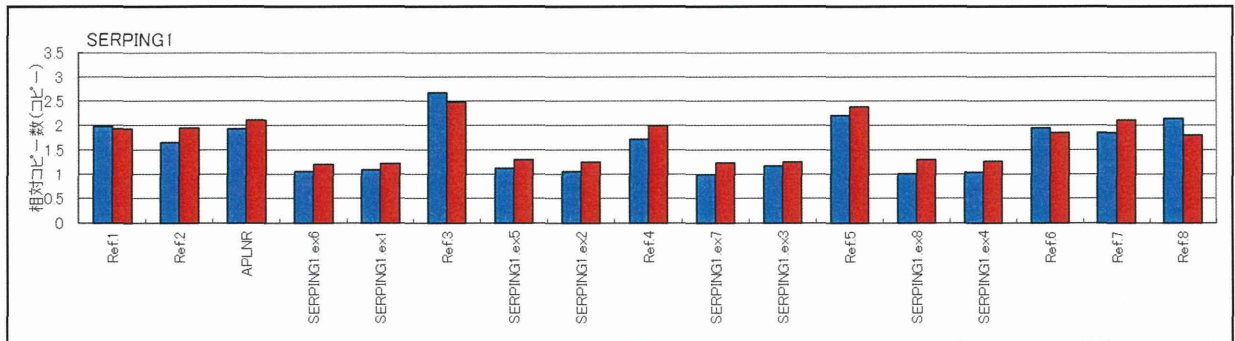
なし



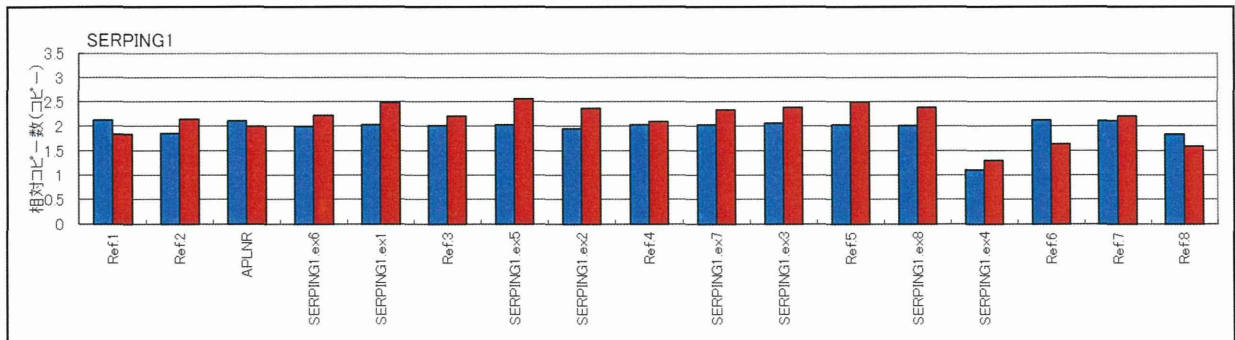
表 1

症例	年齢性別	MLPA 結果
1	26 歳女性	Ex1/Ex2/Ex3/Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
2	34 歳女性	Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
3	38 歳男性	Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
4	37 歳女性	Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
5	35 歳女性	Ex4 欠失
6	34 歳女性	Ex1/Ex2/Ex3/Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
7	24 歳女性	Ex1/Ex2/Ex3/Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失
8	39 歳女性	Ex5/Ex6 欠失
9	19 歳女性	Ex4 欠失
10	10 代	Ex4 欠失

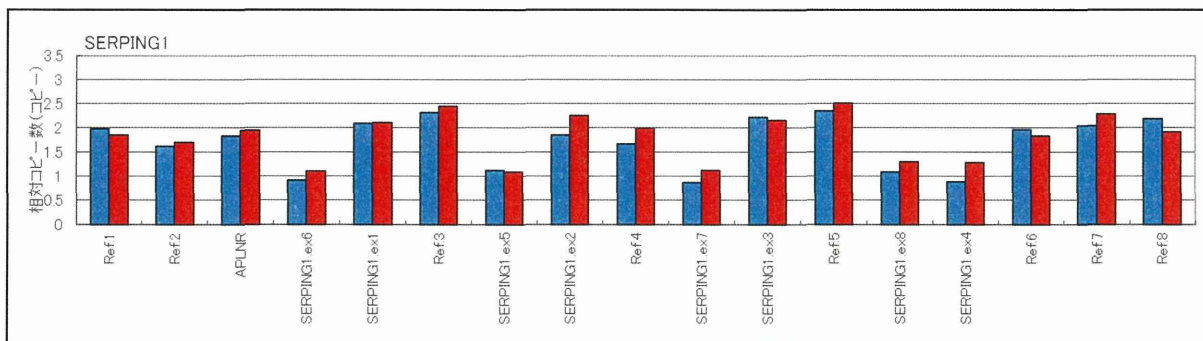
表 2



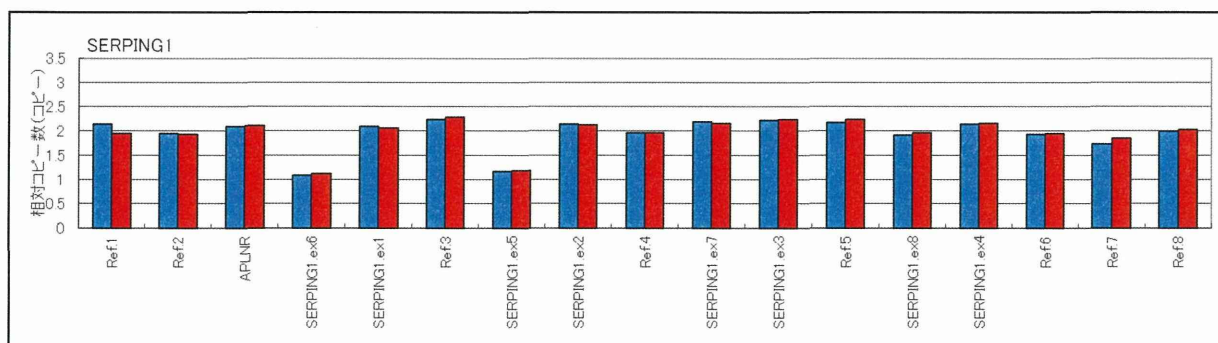
No.1, 6, 7 Ex1/Ex2/Ex3/Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失



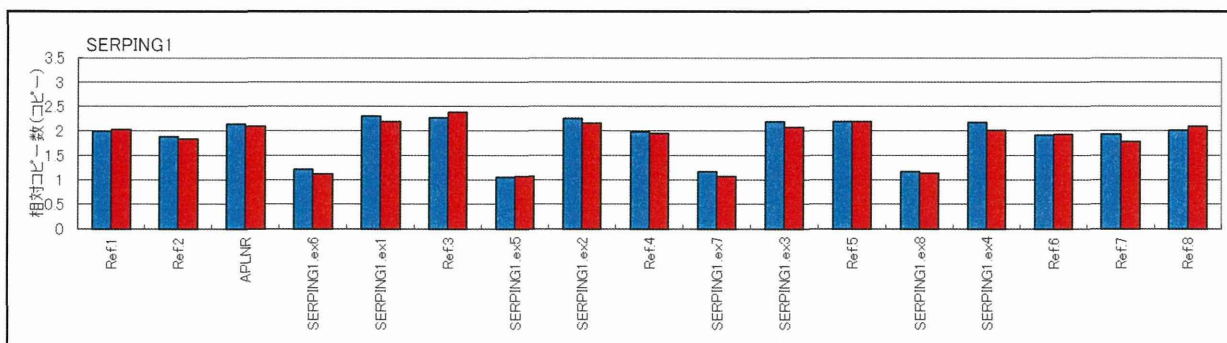
No.5, 9, 10 Ex4 欠失



No.4 Ex4/Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失



No.8 Ex5/Ex6 欠失



No.2, 3 Ex5/Ex6/Ex7/Ex8 欠失

## G. 研究発表

なし

### 1. 論文発表

千住 隆博、濱井 敏、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、上野山 紗織、岩本美帆

鎖骨病的骨折をきたした掌蹠膿疱症性骨関節炎の一例

九州リウマチ

32 (2) : 128-134、2012/9

岡田 悠子、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、大石 正信、由布 竜矢、安田 康生、前川 啓  
関節リウマチの人工膝関節ルーニングに高度滑膜炎と骨脆弱性の関与が考えられた1例

九州リウマチ

32 (2) : 135-140、2012/9

宮原 寿明、長澤 浩平、田中 良哉、近藤 正一

関節リウマチ最前線

P12、2012/5/31

西日本新聞朝刊

### 2. 学会発表

宮原 寿明、近藤 正一、生野 英祐、末松 栄一、和田 研、島内 卓、中島 康晴、前川 正幸

関節リウマチに対するアダリムマブの多施設使用成績の検討 (3年間の長期使用成績の検討)

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-Workshop

2012/4/26-28

東京

平田 剛、宮原 寿明、江崎 幸雄、濱井 敏、足達 永、千住 隆博

電子カルテ向けリウマチ診療補助システムの

開発

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-Workshop

2012/4/26-28

東京

泉 政寛、右田 清志、宮田 茂樹、中村 真潮、税所 幸一郎、宮原 寿明、古市 格、前田 和成、鳥越 雄史、本川 哲

関節リウマチ患者の人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の発症と出血リスク

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-Workshop

2012/4/26-28

東京

堀内 孝彦、上田 尚靖、石ヶ坪 良明、井田 弘明、楠原 浩一、高橋 裕樹、武井 修治、田平 知子、藤井 隆夫、藁田 清次、宮原 寿明、鷺尾 昌一、井上 靖、有信 洋二郎、新納 宏昭、塚本 浩、赤司 浩一

TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) 疑い患者の遺伝子解析

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-Workshop

2012/4/26-28

東京

大石 正信、宮原 寿明、近藤 正一、江崎 幸雄、宮崎 清、平田 剛、播広谷 勝三、岩本幸英

関節リウマチ患者の腰椎側彎の特徴

第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポスターセッション

2012/4/26-28

東京

濱井 敏、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、

足達 永、千住 隆博  
関節リウマチによる高度変形膝に対する人工  
膝関節置換術の臨床成績  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポス  
ターセッション  
2012/4/26-28  
東京

中島 康晴、近藤 正一、大石 正信、石西 貴、  
大塚 毅、黒田 康二、城島 宏、生野 英祐、  
末松 栄一、都留 智巳、中島 衡、長嶺 隆  
二、西坂 浩明、原田 洋、福田 孝昭、堀内  
孝彦、宮原 寿明、吉澤 誠司、和田 研、岩  
本 幸英  
RA に対するトシリズマブの多施設使用成績  
(第 4 報) -骨関節破壊抑制効果の検討-  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポ  
スターセッション  
2012/4/26-28  
東京

濱井 敏、宮原 寿明、糸川 高史、江崎 幸  
雄、平田 剛、足達 永、千住 隆博  
関節リウマチにおける人工膝関節置換術後大  
腿骨コンポーネント周囲骨折に対する逆行性  
髄内釘とロッキングプレートの治療成績  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポ  
スターセッション  
2012/4/26-28  
東京

江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、濱井 敏、  
千住 隆博、宮原 寿明  
血液透析中の RA 患者に対する人工関節置換術  
の治療成績  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポ  
スターセッション  
2012/4/26-28

東京

江崎 幸雄、濱井 敏、貝原 信孝、平田 剛、  
足達 永、千住 隆博、宮原 寿明  
高濃度抗菌剤注入療法による感染人工関節の  
治療経験  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポ  
スターセッション

2012/4/26-28  
東京

千住 隆博、宮原 寿明、濱井 敏、江崎 幸  
雄、平田 剛、足達 永  
鎖骨病的骨折をきたした掌蹠膿疱症性骨関節  
炎の一例  
第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポ  
スターセッション  
2012/4/26-28  
東京

江崎 幸雄、小原 伸夫、宮崎 清、平田 剛、  
嘉村 聡志、寺田 和正、宮原 寿明  
地域連携クリティカルパスを用いた大腿骨頸  
部骨折治療の医療連携  
第 14 回日本医療マネジメント学会学術総会  
2012/10/12-13  
佐世保

宮原 寿明、近藤 正一、江崎 幸雄、平田 剛、  
嘉村 聡志、大石 正信、濱井 敏  
生物学的製剤時代における RA 下肢多関節手術  
の方向性：12 年間の推移からみた検討  
第 40 回日本関節病学会-シンポジウム  
2012/11/8-9  
鹿児島

宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、嘉村 聡  
志、近藤 正一