

- target for control of obesity. *Clin Lipidol* 2013; 8 (1): 51-4.
2. Andoh Y, Ogura H, Satoh M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N, Eshima K, Tamauchi H, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Ono ç K, Iwabuchi K. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiol* 218(4): 561-9.
 3. Homma T, Kinugawa S, Takahashi M, Sobirin MA, Saito A, Fukushima A, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Masaki Y, Furihata T, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H. Activation of invariant natural killer T cells by α -galactosylceramide ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol* 62: 179-188, 2013.
 4. Albiero M, Rattazzi M, Menegazzo L, Boscaro E, Cappellari R, Pagnin E, Bertacco E, Poncina N, Dyar K, Ciciliot S, Iwabuchi K, Million R, Arrighoni G, Kraenkel N, Landmesser U, Agostini C, Avogaro A, Fadini GP. Myeloid calcifying cells promote atherosclerotic calcification via paracrine activity and allograft inflammatory factor-1 overexpression. *Basic Res Cardiol* 108: 368, 2013.
 5. Eshima K, Okabe M, Kajiura S, Noma H, Shinohara N, Iwabuchi K. Significant involvement of NF- κ B-inducing kinase in proper differentiation of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells. *Immunology* doi: 10.1111/imm.12186, 2013.
 6. Ito S, Iwaki S, Kondo R, Satoh M, Iwabuchi K, Fujii S. TNF- α production in NKT cell hybridoma is regulated by sphingosine-1-phosphate: implications for atherosclerosis. *Coron Artery Dis* (in press)
- 学会発表
1. Satoh M, Namba K-I, Kitaichi N, Taniguchi M, Van Kaer L, Sonoda K-H, Iwabuchi K. The preventive effect of a novel ligand for natural killer T cells in the development of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. 6th Intl Workshop Kyoto T Cell Conf (Kyoto). 2013. 6. 5.
 2. Iwabuchi K, Sato M, Eshima K, Gilfillan S, Miyake S, Yamamura T, Onoe K, Ogura H. Development of atherosclerotic lesion is aggravated in MR1^{-/-} mice - an ameliorating role of MR1-restricted NKT cells in atherosclerosis- The 7th Intl Symposium on CD1/NKT cells. (Tours, France). 2013. 9. 14.
 3. Satoh M, Eshima K, Takeuchi E, Iwabuchi K. Characterization of non-invariant NKT cells in visceral adipose tissue. The 7th Intl. Symposium on CD1/NKT cells. (Tours, France). 2013. 9. 14.
- 鈴木 登:
1. 論文発表

Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N. Skewed helper T cell responses to IL-12 family cytokines produced by antigen presenting cells and the genetic background in Behcet's Disease. *Genetics Res Int* 2013 In press.

2. 学会発表

清水 潤、鈴木 登 ベーチェット病リンパ球における Th 17 細胞関連サイトカインと IL-23 受容体の動態 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会

桑名正隆：

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y: Clinical features of Japanese patients with vasculo-Behçet's disease: a multicenter study by Behçet's disease reseach committee, MHLW. The European League Against Rheumatism 2013 (Madrid). 2013. 6.
2. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y: Colchicine reduces relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. The European League Against Rheumatism 2013 (Madrid). 2013. 6.
3. 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明: 血管ベー

チェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第 57 回日本リウマチ学会総会 (京都). 2013. 4. (ワークショップ 14: ベーチェット病)

中村晃一郎：

1. 論文発表

Kaneko F, Togashi A, Nomura E, Nakamura K, Isogai E, Yokota K, Oguma K. Role of heat shock protein derived from streptococcus sanguinis in Behcet's disease. *J Medical Microbiology & Diagnosis*. ISSN: 2161-0703, 2012

2. 学会発表

金子史男、富樫亜吏、野村絵里香、中村晃一郎。ベーチェット病の補助診断としての自家唾液によるプリック反応。第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会。2013, 11 月

南場研一：

1. 論文発表

1. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, Ohno S, Kitaichi N, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Takeda A, Ishibashi T, Yawata K, Iwahashi C, Mochizuki M, Sugita S, Goto H, Takamoto M, Nakahara H, Kondo Y, Shibuya E, Kimura I. Behçet's disease ocular attack score 24: Evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. in press
2. Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R,

- Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet's disease in Russia. *Clin Rheumatol.* in press
3. Lennikov A, Kitaichi N, Noda K, Mizuuchi K, Ando R, Dong Z, Fukuhara J, Kinoshita S, Namba K, Ohno S, Ishida S. Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol Vis.* in press
 4. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, Tzellos T, Zouboulis CC, Akhlagi M, Al-Dalaan A, Alekberova ZS, Ali AA, Altenburg A, Arromdee E, Baltaci M, Bastos M, Benamour S, Ben Ghorbel I, Boyvat A, Carvalho L, Chen W, Ben-Chetrit E, Chams-Davatchi C, Correia JA, Crespo J, Dias C, Dong Y, Paixão-Duarte F, Elmuntaser K, Elonakov AV, Graña Gil J, Haghdoost AA, Hayani RM, Houman H, Isayeva AR, Jamshidi AR, Kaklamanis P, Kumar A, Kyrgidis A, Madanat W, Nadji A, Namba K, Ohno S, Olivieri I, Vaz Patto J, Pipitone N, de Queiroz MV, Ramos F, Resende C, Rosa CM, Salvarani C, Serra MJ, Shahram F, Shams H, Sharquie KE, Sliti-Khanfir M, Tribolet de Abreu T, Vasconcelos C, Vedes J, Wechsler B, Cheng YK, Zhang Z, Ziaei N. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Epub ahead of print
 5. Jin XH, Namba K, Saito W, Iwata D, Ishida S. Bacterial endophthalmitis caused by an intraocular cilium in a patient under treatment with infliximab. *J Ophthalmic Inflamm and Infect.* 2013; 3:50
 6. Kase S, Namba K, Kitaichi N, Iwata D, Ohno S, Ishida S. Clinical features of human T lymphotropic virus type-1 associated uveitis in Hokkaido, Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57: 379-384
 7. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1510-1516
 8. Mizuuchi K, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Ishida S, Ohno S. Trabecular meshwork depigmentation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57: 245-251
 9. Takemoto Y, Namba K, Mizuuchi K, Ohno S, Ishida S. Two cases of subfoveal choroidal neovascularization with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Eur J*

2. 学会発表

1. Namba K. Novel scoring system of ocular lesions in Behcet's disease. 14 th Annual Meeting of Korean Society for Behcet's Disease: Seoul, Korea; 2013/11/22
2. Kitaichi N. Ethnic and clinical features of Behcet's disease in Russia. 5 th Japan and Korea Joint Meeting on Behcet's Disease: Yokohama, Japan; 2013/12/20
3. Namba K. Behcet's disease. The 9 th International Symposium of Ophthalmology (ISO): Guangzhou, China; 2013/11/10
4. Ohno S. Disease mechanisms and treatment of Behcet's disease. 14 th Behcet's Disease: Seoul, Korea; 2013/11/22
5. Ohno S, Namba K, Nguen QD: mTOR inhibitor for uveitis: Intravitreal silorimus. Symposium on Evolving Treatments in Management of Non-infectious Uveitis. 28 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Hyderabad, India; 2013/1/18
6. Ohno S, Namba K, Kitaichi N. Nematode endophthalmitis: its prevalence, diagnosis and treatment. granulomatous infectious uveitis. 28 th Afro-Asian Congress of Ophthalmology: Hyderabad, India; 2013/1/17
7. 南場研一. ぶどう膜炎の診断に必要な眼底の診かたと検査. 第 91 回網膜病変談話会 (2013 年 11 月 7 日、東京)
8. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井慶、水木信久、大黒伸行. ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第 67 回臨床眼科学会(2013 年 10/31-11/3、横浜、2013)
9. 水内一臣、南場研一、齋藤 航、堀江幸弘、田川義晃、宇野友絵、竹本裕子、福原崇子、北市伸義、石田 晋. ぶどう膜炎に続発した血管増殖性網膜腫瘍の 2 症例. 第 67 回臨床眼科学会(2013 年 10/31-11/3、横浜、2013)
10. 南場研一. 内因性ぶどう膜炎：最近の治療指針. シンポジウム「ぶどう膜炎の薬理学」. 第 33 回日本眼薬理学会 (2013 年 9 月 21 日、東京)
11. 南場研一. ぶどう膜炎の治療. ぶどう膜炎診療最前線. 眼科臨床実践講座 2013 (2013 年 8 月 3 日、大阪)
12. 南場研一、北市伸義、安藤 亮、竹本裕子、水内一臣、堀江幸弘、大野重昭、天野麻穂、西村紳一郎、石田 晋. ぶどう膜炎における網羅的糖差解析. 第 117 回日本眼科学会 (2013 年 4/4-4/7、東京)

蕪城俊克：

1. 論文発表

1. Kaburaki T, Zhang Q, Jin X, Uchiyama M, Fujino Y, Nakahara H, Takamoto M, Otomo K, Niimi M. Effects of Japanese herbal medicine Sairei-to on murine experimental autoimmune uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 251(12):2733-9, 2013.
2. Matsuda J, Kaburaki T, Kobayashi S, Numaga J. Treatment of recurrent

- anterior uveitis with infliximab in patient with ankylosing spondylitis. *Jpn J Ophthalmol.* 57(1):104-7, 2013.
3. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N, The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol.* 2013 in press
 4. 蕪城 俊克、川島 秀俊. ぶどう膜炎の研究最前線 2013 Behçet 病. あたらしい眼科 30(3):329-335, 2013.
 5. 蕪城 俊克. 他分野の最新情報. ぶどう膜炎. IOL & RS 27(3):380-384, 2013
 6. 高本光子、蕪城俊克. ベーチェット病のインフリキシマブ反応不良例. P 103-106 in 「Q&A 眼科診療のピットフォール」、下村嘉一、松本長太 編集、金芳堂、東京、2013
2. 学会発表
 1. 蕪城俊克. サブスペシャリティーサンデー ぶどう膜炎の診断の進歩. 第 117 回日本眼科学会総会. 2013.4、東京
 2. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Kezuka T, Keino H, Ito T and ocular Behçet disease research group of Japan. Novel Scoring System of Ocular Disease Activity in Behçet's Disease. 3rd International ocular Behçet's Disease Study Group, 2013. 4, Kaohsiung, Taiwan
 3. Kaburaki T, Jing XY, Uchiyama M, Takamoto M, Nakahara H, Kawashima H, Amano S, a Niimi M. Intratracheal Administration of Interphotoreceptor Retinoid-Binding Protein Peptide Suppress Murine Experimental Autoimmune Uveitis. 2013 meeting of Association of research in Vision and Ophthalmology, 2013.5、Seattle, USA
 4. 蕪城 俊克. 「炎症性眼疾患における免疫抑制療法」非感染性ぶどう膜炎における治療戦略. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
 5. 小野久子、蕪城俊克、高本光子、大友一義、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. 感染性内眼炎における網膜血管炎の頻度. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
 6. 蕪城 俊克. ランチョンセミナー「ぶどう膜炎の活動性定量化に向けた新たなる指標」BOS 24 を用いたインフリキシマブ前後のベーチェット病ぶどう膜炎の評価. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
 7. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶. 新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコアの評価の再現性の検討. 第 47 回日本眼炎症学会、2013.7、大阪
 8. 蕪城 俊克. ぶどう膜炎の画像診断. 瀬戸内眼科コロシウム、2013.10、広島
 9. 蕪城俊克、南場研一、園田康平、毛塚剛司、慶野 博、福原崇子、鴨居功樹、中井 慶、水木信久、大黒伸行、ベーチェット眼症研究グループ. ベーチェット病眼発作スコア 24 によるインフリキシマブ治療前後の疾患活動性の評価. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜
 10. 松田 彩、蕪城俊克、田中理恵、大友一義、高本光子、小前恵子、松田順子、沖永貴美子、沼賀二郎、藤野雄次郎. ベー

チェック病に対するインフリキシマブ治療における抗インフリキシマブ抗体の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会、2013.11、横浜

後藤 浩：
論文発表

1. Okunuki Y, Usui Y, Nakagawa H, Tajima K, Matsuda R, Ueda S, Hattori T, Kezuka T, Goto H: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist pioglitazone suppresses experimental autoimmune uveitis. *Exp Eye Res.* 116: 291-297, 2013.

学会発表

1. 馬詰朗比古, 毛塚剛司, 鈴木 潤, 松永芳徑, 臼井嘉彦, 後藤 浩: ベーチェック病に対するインフリキシマブ治療不応例と副反応の検討. 第 67 回日本臨床眼科学会 (2013 年.11 月 2 日)
2. 後藤 浩: 第 116 回日本眼科学会総会ランチョンセミナー 16. ベーチェック病ぶどう膜炎治療の過去・現在・未来(2012 年 4 月 6 日)

齋藤和義：
論文発表
なし

学会発表

1. 宮川一平、齋藤和義、岩田 慈、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、名和田雅夫、水野泰志、園本格士朗、田中良哉
治療抵抗性腸管ベーチェック病(BD)20 例に対する Infliximab(IFX)両方の継続率、有効性、安全性の検討
第 57 回 日本リウマチ学会

2013 年 4 月 (京都)

2. 宮川一平、齋藤和義、山岡邦宏、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、福與俊介、園本格士朗、久保智史、田中良哉
治療抵抗性腸管ベーチェック病(BD)20 例に対する Infliximab(IFX)療法の継続率、有効性、安全性の検討
第 46 回 九州リウマチ学会
2013 年 9 月 (佐賀)

廣畑俊成：
論文発表

1. Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S: Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 2013, published on line.
2. 廣畑俊成：血管炎症候群-新しい分類と名称- Variable vessel asculitis: Behçet's Disease. *最新医学* 68: 210-215, 2013
3. 廣畑俊成：血管炎-基礎と臨床のクロストーク- VI.その他の血管炎の診断と治療 ベーチェック病 ベーチェック病の診断と治療. *日本臨床* 71: 437-441, 2013
4. 廣畑俊成：ベーチェック病 *最新医学* 92: 1284-1295, 2013
5. 廣畑俊成：膠原病診療の最新情報--診断と治療のトピックス--Behçet 病. *Mebio* 30: 82-89, 2013
6. 廣畑俊成：Close Encounters-臨床神経学と臨床免疫学の曹禺と未来 神経ベーチェック病の現況 *BRAIN and NERVE* 65:1245-1253, 2013

学会発表

1. 廣畑 俊成：教育研修講演 25 Behçet 病の診断と治療. 第 57 回日本リウマチ学会

- 総会・学術集会、第22回国際リウマチシンポジウム（京都） p 245.2013.4.20.
2. 廣畑 俊成：ミニレクチャー2 ベーチェット病. 第41回 日本臨床免疫学会総会（下関）日本免疫学会会誌 36（5） p 328. 2013.11.28.
 3. H 高山 真希、菊地 弘敏、木村 佳貴、浅子 来美、河野 肇、廣畑 俊成：慢性進行型神経ベーチェット病の診断における脳幹部萎縮の定量解析の有用性. 第57回 日本リウマチ学会総会・学術集会、第22回国際リウマチシンポジウム（京都） p 302.2013.4.18.
 4. 山口 裕子、有沼 良幸、莊 信博、天野 雄一郎、安部 学朗、小川 英佑、和田 達彦、永井 立夫、田中 住明、廣畑 俊成：回結腸動脈の動脈瘤破裂により大量下血をきたしたベーチェット病の一例. 第57回 日本リウマチ学会総会・学術集会、第22回国際リウマチシンポジウム（京都） p 537.2013.4.18
 5. 菊地弘敏、高山真希、浅子来美、河野肇、斧康雄、広畑俊成：慢性進行型神経ベーチェット病早期診断のためのMRIによる脳幹部定量解析. 第54回日本神経学会総会（東京）. P.113, 2013.5.30
 6. 菊地 弘敏、高山 真希、廣畑 俊成：慢性進行型神経ベーチェット病における脳脊髄液中インターロイキン6が脳幹部萎縮に及ぼす影響. 第41回 日本臨床免疫学会総会（下関）日本免疫学会会誌 36（5） p 405. 2013.11.27.
- Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(3):456-65.
2. Aoki A, Suda A, Nagaoka S, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ashizawa T, Ohde S, Takahashi O, Ohbu S. Preferences of Japanese rheumatoid arthritis patients in treatment decision-making. *Mod Rheumatol*. 2013;23(5):891-6.
 3. Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor $\alpha 2$ antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett*. 2013 8;534: 217-22
 4. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45(2):202-7.
 5. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ,
- 岳野光洋：
論文発表
1. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S,

- Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR 4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 14; 110(20):8134-9.
6. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2013 Aug 10.
 7. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2013
 8. Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics*. 2013; S 0033-3182(13)00136-9.
 9. Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013
 10. Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol*. 2013
 11. 岳野光洋. 【早期関節リウマチ治療を考える】生物学的製剤の副作用対策. *Progress in Medicine* 33(9):1941-1945, 2013
2. 学会発表
 1. Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G, Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
 2. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
 3. Takeno M Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo- Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease

- Research Committee, MHLW. 14th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
4. Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behcet's disease patients with uveitis. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
 5. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
 6. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
 7. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
 8. 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武晃、吉見竜介、上田敦久、澁谷悦子、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
 9. 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、齋藤和義、石ヶ坪良明. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
 10. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会,京都,2013年4月.
- G. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

Ⅲ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）
分担研究報告書

ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析による
ベーチェット病感受性遺伝子の同定

研究分担者	水木 信久	横浜市立大学医学部眼科学教室
研究協力者	竹内 正樹	横浜市立大学医学部眼科学教室
	目黒 明	横浜市立大学医学部眼科学教室
	河越 龍方	横浜市立大学医学部眼科学教室
	桐野 洋平	横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学教室
	石ヶ坪良明	横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学教室
	Ahmet Gül	Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Istanbul School of Medicine
	Elaine Remmers	National Institutes of Health
	Daniel L Kastner	National Institutes of Health

研究要旨

近年のゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）の普及により様々な疾患で疾患感受性遺伝子の同定が行われてきた。ImmunoChip は、免疫関連疾患をより詳細に解析するために開発されたカスタムメイドの DNA チップであり、12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する約 19 万個のマーカーがデザインされている。ImmunoChip を用いることで、免疫関連遺伝子領域に分布する SNP（single nucleotide polymorphism：一塩基多型）を高密度に解析することができ、GWAS では同定できなかった遺伝子多型を検出することが可能である。今回我々は、トルコ人集団を対象に ImmunoChip を用いた遺伝子解析（患者・健常者間の関連解析）を実行し、ベーチェット病の新規の疾患感受性遺伝子を複数見出した。

A. 研究目的

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す原因不明の難治性疾患である。本病は内的遺伝因子の関与のもとに何らかの外的環境因子が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を越えて HLA の特定のタイプ、HLA-B*51 アリルと顕著に相関しており、HLA-B*51 が本病の遺伝因子であることは間違いない。一方、本病の発症には他の遺伝因子も関与している可

能性が示唆されており、以前より本病を対象とした遺伝子研究が盛んに実施されている。近年実施されたゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）は、本病の新規疾患感受性遺伝子として、UBAC 2、HLA-A*26、IL 10、IL 23 R-IL 12 RB 2、ERAP 1、STAT 4、CCR 1、KLRC 4 を報告している。

ImmunoChip（イルミナ社）は、主要な自己免疫疾患や炎症性疾患をより詳細に解析

するために開発されたカスタムメイドの DNA チップであり、慢性関節リウマチやクローン病など 12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する 196,524 個の多型（195,806 個の SNPs (single nucleotide polymorphisms: 一塩基多型) を含む) がデザインされている。ImmunoChip を用いることで、免疫関連遺伝子領域に分布する SNP を高密度に解析することができ、GWAS では同定できなかった遺伝子多型を探索することが可能である。

本研究では、ImmunoChip を用いて、免疫関連遺伝子領域を詳細に解析することにより、ベーチェット病の新規感受性遺伝子の同定を試みた。

B. 研究方法

① トルコ人ベーチェット病患者 2,014 例および健常者 1,826 例を対象にイルミナ社の ImmunoChip を用いて遺伝子解析を実行した。ImmunoChip のジェノタイピング方法はイルミナ社のプロトコルを準拠して行った。本研究では、性染色体上に位置する SNP は解析から除外した。SNP の Quality Control (QC) として、コール率 >0.95 、マイナーアリル頻度 >0.01 、Hardy-Weinberg 平衡 >0.00001 を設定した。サンプルの QC については、コール率 >0.95 を設定するとともに、Identity by descent テストおよび主成分分析により、未報告の血縁者対および異なる祖先集団由来のサンプルを除外した。

② QC 基準を満たすサンプルおよび SNP を用いて患者・健常者間の関連解析を実行した。

③ 関連解析で $P<5\times 10^{-6}$ を示す新規の遺伝子領域を対象に imputation を実行し、本病と最も有意に相関する SNP を同定した。ImmunoChip データの imputation は、1000 genomes CEU data を reference panel と

して、Impute2 ソフトウェアを用いて実行した。basic allele test analysis および three model genotypic analysis において、それぞれ $P<5\times 10^{-8}$ および $P<1.67\times 10^{-8}$ を genome-wide significance (統計学的有意) とした。

(倫理面への配慮)

全ての血液提供者に対して研究の目的、研究の期間と方法、予測される効果及び危険性、協力しない場合であっても不利益を受けないこと、研究への参加に同意した場合であっても、随時これを撤回できること等を十分説明し、インフォームドコンセントを得た上で研究に参加して戴いた。得られた個人情報には連結匿名化の上、本研究に関わらない個人情報管理者により厳重に管理されている。

C. 研究結果

トルコ人患者 2,014 例、健常者 1,826 例を対象に ImmunoChip のジェノタイピングを行った。SNP の QC により、65,877 個の SNP が解析から除外された。また、サンプルの QC により、患者 114 例および健常者 27 例が除外された。

QC 基準を満たす 130,647 個の SNPs について、患者 1,900 例および健常者 1,799 例を対象に関連解析を行った結果、非 HLA 領域において $P<5\times 10^{-6}$ を示す 26 個の遺伝子領域 (26 個のうち、21 個が新規) が認められた (図 1)。basic allele test analysis において、以前に報告されている IL 10、CCR 1、および新たに 4 つの遺伝子領域 (IL 1 A-IL 1 B、SCHIP 1-IL 12 A、IRF 8、PTPN 1) において genome-wide significance を越える有意性が認められた。また、FUT 2 領域が劣性モデル (recessive model) で genome-wide significance を示した (表 1)。

同定した新規の 21 個の遺伝子領域を対象

に imputation を行った結果、EGR 2 領域が新たに genome-wide significance を示した (表 1)。

D. E. 考察と結論

ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度なジェノタイピングにより、新規のベータレット病感受性遺伝子を複数同定した。今後、日本人を含む他の人種・民族を用いて本研究で得られた有意な相関の再現性の検討 (replication study) を行うとともに、同定した遺伝子の機能解析を行うことで、ベータレット病の発症に真に相関する新規の疾患感受性遺伝子の特定が期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	1 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

学会発表

1. 水木信久. ベータレット病およびサルコイドーシスのゲノムワイド相関解析および機能解析. 眼科 DNA チップ研究会 (第 67 回日本臨床眼科学会) (横浜) 2013 年 11 月.

2) 海外

口頭発表	3 件
原著論文による発表	12 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

論文発表

1. Yoshida M, Meguro A, Okada E, Nomura N, Mizuki N. Association study of fibroblast growth factor 10

(FGF 10) polymorphisms with susceptibility to extreme myopia in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:2321-2329.

2. Yoshida M, Meguro A, Yoshino A, Nomura N, Okada E, Mizuki N. Association study of IGF 1 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2057-2062.
3. Cheng CY, Schache M, Ikram MK, Young TL, Guggenheim JA, Vitart V, MacGregor S, Verhoeven VJ, Barathi VA, Liao J, Hysi PG, Bailey-Wilson JE, St Pourcain B, Kemp JP, McMahon G, Timpson NJ, Evans DM, Montgomery GW, Mishra A, Wang YX, Wang JJ, Roachchina E, Polasek O, Wright AF, Amin N, van Leeuwen EM, Wilson JF, Pennell CE, van Duijn CM, de Jong PT, Vingerling JR, Zhou X, Chen P, Li R, Tay WT, Zheng Y, Chew M; Consortium for Refractive Error and Myopia, Burdon KP, Craig JE, Iyengar SK, Igo RP Jr, Lass JH Jr; Fuchs' Genetics Multi-Center Study Group, Chew EY, Haller T, Mihailov E, Metspalu A, Wedenoja J, Simpson CL, Wojciechowski R, Hohn R, Mirshahi A, Zeller T, Pfeiffer N, Lackner KJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Bettecken T, Meitinger T, Oexle K, Pirastu M, Portas L, Nag A, Williams KM, Yonova-Doing E, Klein R, Klein BE, Hosseini SM, Paterson AD; Diabetes

- Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, and Complications Research Group, Makela KM, Lehtimaki T, Kahonen M, Raitakari O, Yoshimura N, Matsuda F, Chen LJ, Pang CP, Yip SP, Yap MK, Meguro A, Mizuki N, Inoko H, Foster PJ, Zhao JH, Vithana E, Tai ES, Fan Q, Xu L, Campbell H, Fleck B, Rudan I, Aung T, Hofman A, Uitterlinden AG, Bencic G, Khor CC, Forward H, Pärssinen O, Mitchell P, Rivadeneira F, Hewitt AW, Williams C, Oostra BA, Teo YY, Hammond CJ, Stambolian D, Mackey DA, Klaver CC, Wong TY, Saw SM, Baird PN. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet* 2013;93(2):264-277.
4. Kanemaki N, Tchedre KT, Imayasu M, Kawarai S, Sakaguchi M, Yoshino A, Itoh N, Meguro A, Mizuki N. Dogs and Humans Share a Common Susceptibility Gene *SRBD1* for Glaucoma Risk. *PLoS One* 2013;8(9):e74372.
 5. Kato T, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nomura N, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Chin S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association study of genetic variants on chromosome 7q31 with susceptibility to normal tension glaucoma in a Japanese population. *Eye (Lond)* 2013;27(8):979-983.
 6. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gul A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene *MEFV* and the toll-like receptor 4 gene *TLR4* in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(20):8134-8139.
 7. Yotsumoto S, Meguro A, Ishihara M, Uemoto R, Ota M, Morimoto SI, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Investigation of the Association Between Toll-like Receptor 9 Gene Polymorphisms and Sarcoidosis in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(3):234-236.
 8. Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, Nomura E, Asukata Y, Ishioka M, Iwasaki M, Fukagawa K, Konomi K, Shimazaki J, Nishida T, Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:845-851.

9. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013;45(2):202-207.
10. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1510-1516
11. Nakasato-Sonn H, Uemoto R, Meguro A, Mizuki N. Modification of Swan-Jacobs lens for iridocorneal angle surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2247-2248.
12. Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Meguro A, Ito N, Yazama F, Mizuki N. Staining internal limiting membrane with a mixture of BBG and sodium hyaluronate. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):690-693.
- Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gul A, Kastner DL, Remmers E. High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego, USA), Oct 2013.
2. Takeuchi M, Kawagoe T, Meguro A, Ishigatsubo Y, Remmers E, Kastner DL, Mizuki N. Behçet's disease: genotype-phenotype correlations. 7th
3. Meguro A, Kawagoe T, Nakahara M, Fukasaku H, Ohno S, Mizuki N. Association study of IL23R-IL12RB2 and IL10 gene polymorphisms with susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada disease in a Japanese population. ARVO 2013 Annual Meeting (Seattle, USA), May 2013.

H. 知的財産の出願、登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記事項なし。

学会発表

1. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-tutkun I,

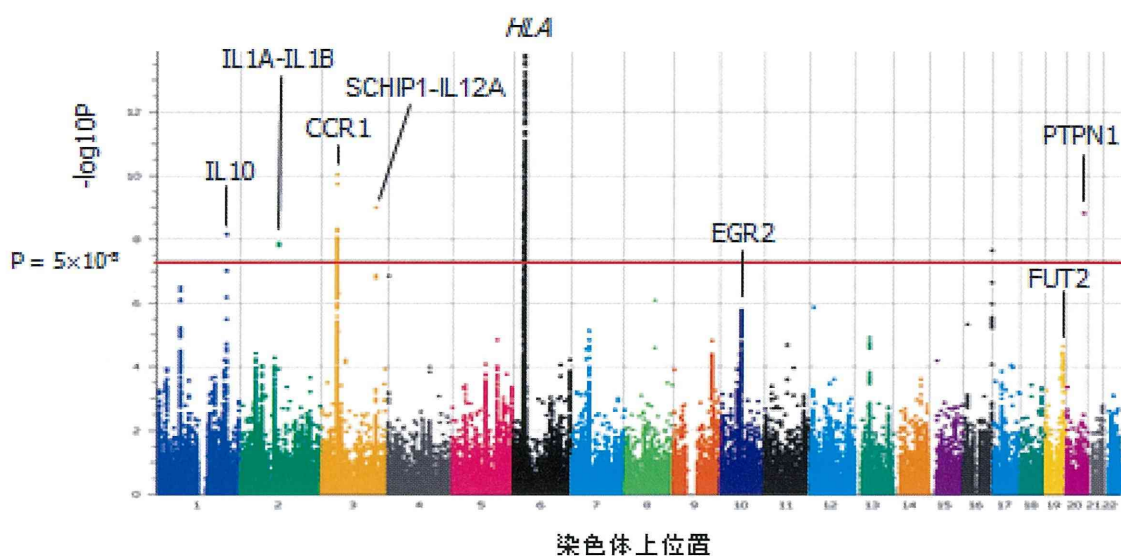


図1. トルコ人集団の ImmunoChip 解析で得られたマンハッタンプロット
横軸は各 SNP が存在する染色体上の位置、縦軸はベーチェット病との関連の強さを示す。

表1. 本研究で同定された genome-wide significance を示す遺伝子領域

染色体	遺伝子領域	リスクアレル頻度		P値	オッズ比 (95%信頼区間)
		患者	健常者		
Additive model					
3	CCR1	0.730	0.660	9.21E-11	1.40 (1.26-1.54)
3	SCHIP1-IL12A	0.073	0.040	9.88E-10	1.90 (1.54-2.34)
20	PTPN1	0.474	0.404	1.45E-09	1.33 (1.21-1.46)
1	IL10	0.368	0.302	6.66E-09	1.34 (1.22-1.48)
2	IL1A-IL1B	0.360	0.298	1.29E-08	1.33 (1.20-1.46)
16	IRF8	0.926	0.887	2.19E-08	1.58 (1.35-1.85)
Recessive model					
19	FUT2	0.346	0.259	9.90E-09	1.51 (1.31-1.74)
Imputation analysis					
10	EGR2	0.737	0.665	1.67E-09	1.41 (1.26-1.57)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）
分担研究報告書

ベーチェット病候補ゲノム領域の多型解析

研究分担者 椎名 隆 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
研究協力者 鈴木 進悟 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
光永 滋樹 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
猪子 英俊 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
水木 信久 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

研究要旨

次世代シーケンサーなどの新規解析技術の進歩により、塩基配列レベルにおける全エクソン（エクソーム）やHLA 遺伝子全領域における多型解析が可能となった。そこで本年度では、関節リウマチ（RA）を例としたエクソーム解析の方法論の開発、日本人集団に高頻度な上位5種類のHLA ハプロタイプにおける多型解析法の実施し、家族例などのDNA検体を入手することができれば、直ちに開始できる準備を整えた。これら技術により、GWASでは検出されていないベーチェット病関連多型・変異の検出が可能となり、本病の遺伝要因の更なる解明につながる事が期待される。

A. 研究目的

ベーチェット病は環境要因と遺伝要因が互いに作用し合う多因子疾患であり、様々な側面からの基礎研究が病態解明には必須である。我々はこれまでにHLA 遺伝子領域の関連解析により特定した *TRIM 39* とその近傍に位置する *Rpp 21* の遺伝子過剰発現系 HEK 293 T細胞のマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、それら遺伝子のキメラタンパク質である *TRIM 39 R* がウイルスや細菌感染および1型IFN 応答に関与することを見出した。一方、全ゲノム関連解析（GWAS）ならびにそれに続く21個の感受性候補遺伝子におけるターゲットリシーケンシングにより4個の遺伝子（*IL 23 R*, *TLR 4*, *NOD 2*, *MEFV*）が本疾患と関連することを報告している。

最近、次世代シーケンサーなどの新規解

析技術の進歩により、塩基配列レベルにおける全エクソン（エクソーム）やHLA 全領域における多型解析が可能となった。そこで本年度では、関節リウマチ（RA）を例としたエクソーム解析の方法論の開発、日本人集団に高頻度な上位5種類のHLA ハプロタイプにおける多型解析法の実施し、患者のみに検出される非同義置換や挿入・欠失をカタログ化することにより、今後の大規模なゲノム関連解析のための研究基盤を整備することを目的にした。

B. 研究方法

(1) エクソーム解析法

ヒトの全エクソンを網羅する SureSelect Human All Exon 50 Mb（アジレント社）を用いてエクソン領域のみのDNA断片を回収し、その塩基配列を決定した。その後、ヒ

トゲノムの reference 配列へのマッピングにより variant を検出した。その後、患者とコントロール間にて統計学的有意差のみられる variant を選別し、それらをサンガー法にて検証した (図 1)。

(2) HLA 遺伝子全領域における多型解析法

HLA 遺伝子全領域 3.8 Mb を網羅する計 390 本の PCR プライマーを用いた PCR 増幅ならびにシーケンシングキャプチャアレイを用いて HLA 遺伝子領域を網羅する DNA 断片の回収し、その塩基配列を決定した。その後、ヒトゲノムの reference 配列へのマッピングにより variant を検出し、検出された variant におけるハプロタイプ間の比較解析を行った。これら解析には、HLA 日本人集団に高頻度な上位 5 種類の HLA ハプロタイプ (A 24-B 52-DR 15、A 33-B 44-DR 13、A 24-B 7-DR 1、A 24-B 54-DR 4 および A 2-B 46-DR 8) のホモ接合体ゲノム DNA を用いた。

(倫理面への配慮)

本課題ではヒト DNA サンプルを使用する遺伝子研究を実施するため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省合同の策定による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、東海大学医学部が設置する医の倫理委員会に申請し、承認された検体を用いた。

C. 研究結果

(1) エクソーム解析法の開発

本年度では、関節リウマチ (RA) を例として次世代シーケンサーによるエクソーム解析法の開発を行った。これまでに 19 人の患者を解析した結果、エクソーム解析では計 18,660 個の variant が特定され、その後のコントロールとの比較ならびにサンガー法による検証 (症例、対照、各 432 例) により、少なくとも 3 個の遺伝子、*BTNL2* ($p = 4.55$

$E-09$), *NOTCH4* ($p = 4.02 E-09$), *MYPN* ($p = 4.66 E-3$) が RA と有意な関連を示した (図 1)。

(2) HLA 遺伝子全領域における多型解析法

HLA 日本人集団に高頻度な上位 5 種類の HLA ハプロタイプの塩基配列を決定した結果、ゲノムカバー率は 91.1%~99.2%、ゲノム重複度は 63.5~1135.4 であったことから、質の高い HLA 領域のゲノム塩基配列を決定する技術開発に成功した。また、それら配列間におけるゲノム多様性解析から、同一の HLA アレルの HLA 遺伝子の起源は同一であり、遺伝子内には多型や変異はみられないこと、同一の HLA ハプロタイプの起源は同一であり、その多型や変異は異なる HLA ハプロタイプ間に比べて少ないこと、異なる HLA ハプロタイプ間では、HLA 遺伝子近傍に hitch-hiking 効果の結果と思われる多くの variation (塩基配列の違い) が、HLA 遺伝子の他に遺伝子間配列にも集積していることを明らかにした (図 2)。

D. 考察

関節リウマチ (RA) の場合、GWAS で検出された数十の RA 感受性遺伝子でも説明できる遺伝要因はわずか数%のみである。これは、通常の GWAS では検出できない rare variant の関与が要因の一つであると考えられている (common-disease multiple rare-variant 仮説)。また、全エクソンはヒトゲノムの 1% 程度の占有率にも拘らず、疾患原因の 85%はエクソンに同定されていることが報告されている (Choi et al. PNAS 106: 19096-19101, 2009)。したがって、エクソーム解析は全ゲノム配列決定と比較するとコストと時間が大幅に削減される GWAS では検出できない変異の検出が期待される。

一方、HLA 遺伝子全領域における多型解

析法を開発したことから、本法を HLA-B*51 ハプロタイプに応用することにより疾患感受性を示す variant の検出が期待される。

E. 結論

次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析ならびに HLA 遺伝子領域における多型解析法の一連の操作過程を習得し、本研究に使用する家族例などの DNA 検体を入手することが出来れば、直ちに開始できる準備を整えた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	5 件
原著論文による発表	1 件
それ以外（レビュー等）の発表	1 件

論文発表

- 尾崎 有紀、鈴木 進悟、重成 敦子、吉川 枝里、岡 晃、光永 滋樹、椎名 隆、猪子 英俊. HLA 遺伝子における超高解像度 DNA タイピング法 (SS-SBT) の開発. *DNA Polymorphism* 21: 160-163, 2013.

学会発表

- 奥平裕子、光永滋樹、細道一善、中岡博文、井ノ上逸朗、柏瀬貢一、椎名隆、猪子英俊. BTNL 2 は HLA-DRB 1 からは独立して関節リウマチ発症リスクを付与する. 第 22 回日本組織適合性学会大会, 2013.
- 尾崎有紀、鈴木進悟、重成敦子、榎屋安里、吉川枝里、岡 晃、太田正穂、光永

滋樹、猪子英俊、椎名隆. SS-SBT 法の開発 (1): *HLA-DRB 3/4/5* プライマーの開発と HLA 11 遺伝子座における PCR 条件の統一化. 第 22 回日本組織適合性学会大会, 2013.

- 鈴木進悟、尾崎有紀、Swati Ranade、Jeff Quinn、Jason Chin、重成敦子、榎屋安里、光永滋樹、高橋直生、大崎研、太田正穂、猪子英俊、椎名隆. SS-SBT 法の開発 (2): 次世代シーケンサーを用いた HLA アリル全長配列収集法の開発. 第 22 回日本組織適合性学会大会, 2013.
- 椎名 隆、尾崎 有紀、鈴木 進悟、重成 敦子、榎屋 安里、吉川 枝里、岡 晃、太田 正穂、光永 滋樹、猪子 英俊. SS-SBT 法の開発 (3): 実用化を目指した簡略化や迅速化に関する研究. 第 22 回日本組織適合性学会大会, 2013.
- 尾崎有紀、鈴木進悟、重成敦子、榎屋安里、吉川枝里、岡 晃、太田正穂、光永滋樹、猪子英俊、椎名 隆. 新しい HLA アリル判定法、SS?SBT 法の実用化に関する研究. 第 36 回日本分子生物学会年会, 2013.

それ以外（レビュー等）の発表

- 椎名 隆、鈴木 進悟、尾崎 有紀、猪子 英俊. HLA ゲノム構造と多型性. *血液フロンティア* 23: 21-29, 2013.

2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	8 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

論文発表

- Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira

- Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2. *J Hum Genet.* 58: 210-215, 2013.
2. Miyazono T, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T. A novel HLA-B allele, HLA-B*39:01:16, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese individual. *Tissue Antigens* 82: 205-206, 2013.
 3. Jinam TA, Nakaoka H, Hosomichi K, Mitsunaga S, Okada H, Tanaka A, Tanaka K, Inoue I. HLA-DPB1*04:01 allele is associated with non-obstructive azoospermia in Japanese patients. *Hum Genet* 132: 1405-11, 2013.
 4. Hosomichi K, Jinam TA, Mitsunaga S, Nakaoka H, Inoue I. Phase-defined complete sequencing of the HLA genes by next-generation sequencing. *BMC Genomics* 14: 355, 2013.
 5. Nakaoka H, Mitsunaga S, Hosomichi K, Shyh-Yuh L, Sawamoto T, Fujiwara T, Tsutsui N, Suematsu K, Shinagawa A, Inoko H, Inoue I. Detection of ancestry informative HLA alleles confirms the admixed origins of Japanese population. *PLoS ONE* 8: e60793, 2013.
 6. Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A, Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity. *Immunogenetics* 65: 405-15, 2013.
 7. Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikkawa E, Oka A, Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, Shiina T. HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high throughput sequencing. *Tissue Antigens*, In press.
 8. Wada A, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T. A novel HLA-B allele, HLA-B*44:184, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese. *Tissue Antigens*, In press.
- 学会発表
1. T. Shiina, Y. Ozaki, S. Suzuki, E. Kikkawa, A. Shigenari, A. Oka, S. Mitsunaga, M. Ota, H. Inoko. Development of super high resolution single molecule sequence based typing (SS-SBT) method at the field 4 level without ambiguity. The 27th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, 2013.
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得
 - (1) 名称：HLA 遺伝子のマルチプレックス DNA タイピング方法及びキット、特許番号：特願 2013-099547、発明者：椎名隆、鈴木進悟、尾崎有紀、光永滋樹、猪子英俊、特許権所有者：ジェノダイブ