

<2> 目的

以下の解明を目的とする。

6. PH 共通のあるいは群別の遺伝因子の同定
7. CTEPH/膠原病性の肺動脈性肺高血圧 (PAH) の末梢血白血球の転写物 (トランスクリプトーム) および末梢血中代謝物 (メタボローム) の網羅的測定によるそれらのプロファイルの解析と、健常者対照群との比較による、疾患特異的転写物、代謝物の同定
8. CTEPH と膠原病性 PAH のトランスクリプトーム、メタボローム比較による疾患特異的転写物、代謝物の同定
9. CTEPH における BPA による介入の前後でのトランスクリプトーム、メタボロームの変化を指標とした、CTEPH の予後予測バイオマーカーの同定

<3> プロトコル

本解析はゲノム解析とそれに中間形質であるトランスクリプトーム、メタボロームを合わせた網羅的統合オミックス解析から構成される。

1. ゲノム解析

- A) 対象：ダナポイント分類に基づき診断された PH 症例
- B) 目標検体数：総数 500 例を目標にする。

根拠：希少難治性疾患の発症と予後には、有病率の高い複合遺伝性疾患とは異なり、頻度は低い但相対的貢献度の高い遺伝子多型が深く関わっている可能性が指摘されている。したがって頻度の低い遺伝的変異を取りこぼさず解析することで、比較的少数の検体を用いて疾患関連遺伝子/遺伝子変異の同定が可能であると思われる。

実現可能性：現在すでに 50 例以上の膠原病性 PAH の患者 DNA 検体を採取済みであり、また、検体収集施設は我が国における PH の治療をリードする医療機関であり、多数の患者を診療・治療しているため、目標数に十分到達可能であると期待される。

- C) 検体収集施設：京都大学医学部附属病院、国立病院機構岡山医療センター、国立循環器病センター、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」の班員が所属する医療機関
- D) 集積臨床情報：性別、年齢 (発症時、DNA 採取時)、ダナポイント分類による分類、最大の肺動脈平均圧

E) 生体試料・臨床情報の収集と管理：

- 10) 各検体収集施設では倫理委員会の承認を受け、説明文書・同意書を準備する。
 - 11) 各施設の医師が患者来院時に説明文書にもとづいて説明したのち患者の同意を取り、同意書の原本は患者に渡し、その複写は各施設で厳重に保管する。
 - 12) 生体試料、臨床情報、検体に付随する患者の匿名化 ID は、すべて京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター研究事務局（研究事務局）で一元管理する。（図 1 参照）。
 - 13) 研究事務局は、各検体収集施設と症例の組み合わせに対応する施設症例番号（一次匿名化 ID）を発行し、各施設に施設症例番号と対応するバーコードが印刷または貼付された DNA 抽出用採血管と DNA 抽出依頼伝票（4 枚綴で、上の 2 枚は患者の氏名、カルテ ID を記入可能、下の 2 枚はそれらが複写されない）を送付する。
 - 14) 医師は、患者に施設症例番号の付いた採血管（株式会社 SRL の EDTA 入り 7ml 採血管）を渡す。DNA 抽出依頼伝票の上 2 枚は個人識別情報と一時匿名化 ID の対応表として各施設で厳重なセキュリティのもとで管理し、下の 2 枚は株式会社 SRL による採血管の回収まで保管する。
 - 15) 患者は採血管を診察後あるいは次回受診時の採血の際に検査技師あるいは看護師、医師に渡し、DNA 採血を行う。
 - 16) 株式会社 SRL は、採血ずみの採血管と DNA 抽出依頼伝票の下 2 枚を回収の上、SRL にて DNA 抽出と血漿の回収を行い、施設症例番号の付いたチューブをゲノム医学センターの研究事務局に納入する。
 - 17) 研究事務局の匿名化管理者は、施設症例番号／二次匿名化 ID の対応表を作成し、DNA、血漿の入ったチューブに新たに二次匿名化 ID を付与し、検体管理室に保管する。
 - 18) 各施設からの臨床情報は、セキュリティの担保された電子媒体あるいは WEB ページを通して、施設症例番号を ID として研究事務局に送付され、二次匿名化 ID 付与の後に、ゲノム医学センターのデータサーバーに格納する。各施設への臨床情報などの問い合わせは、上の手順で匿名化管理者を通して各施設へ問い合わせる。
- F) ゲノム解析：網羅的ゲノム解析の手法をとる。具体的には、Illumina 社が販売する SNP アレイ（Infinium 5M+Exome あるいは類似のマイクロアレイ）を用いたゲノムスキャンおよび高速塩基配列決定装置を用いたゲノム中の遺伝子エクソン部分のみ（Exome）の網羅的塩基配列決定をおこなう。得られた結果の再検証は、Taqman アッセイ、限定領域の塩基配列決定などにより実施する。
- G) 統計遺伝学的解析：以下のすべての解析において、検体の集積状況に応じ、検体を疾患背景が過度に偏らないよう二群に分け、スクリーニング群と追認解析群とする。

- 5) PH 群全体と健常人対照群の比較をおこなう。具体的手法として、アレイ上のマーカーおよび Exome 解析で同定された変異に対して、網羅的な関連解析および追認解析を実施する。対照群検体には、ゲノム医学センターですでにゲノムスキャンを終えた約 4,000 例と Exome 解析済みの 300 例を用いる。
- 6) サブグループ解析として、ダナポイント分類に基づいた PH の亜群と健常人対照群との比較を、1) と同様の方法で実施する。
- 7) ダナポイント分類による亜群、性別、年齢で補正したうえで、1) と同様の解析および最大肺高血圧を従属変数とした回帰分析を実施する。

2. 統合オミックス解析

- A) 対象:CTEPH でBPA 予定の患者 膠原病性 PAH で心臓カテーテル検査予定の患者。
ただし、膠原病性 PAH の症例の集積が難しければ、ダナポイント分類の他の亜群に変更することがあり得る

- B) 目標検体数：総数 50 例を目標にする。

根拠：中間形質は effect size が大きい変化が期待できること、BPA は大きな介入であり、さらなる変化の増幅が期待できることから、時系列に沿った情報が 50 例あれば解析に耐えうると考える。

実現可能性：国立病院機構岡山医療センターは CTEPH の日本トップの経験を持つ医療施設であり、国立循環器病センターは PAH が集まる施設であるため、実現可能であると考える。

- C) 検体収集施設：京都大学医学部附属病院、国立病院機構岡山医療センター、国立循環器病センター
- D) 集積臨床情報：性別、年齢(発症時、検体採取時)、ダナポイント分類による分類、6 分間歩行試験、NYHA 分類、心臓カテーテル検査データ（右房圧、心拍出量、肺血管抵抗、肺動脈圧）、術後肺水腫の有無、採血検査項目（BNP、PT、APTT、d-dimer）

表 1 測定の時系列ポイント

	BPA（または心臓カテーテル）前	BPA（または心臓カテーテル）後		
		Day 3	Day 7	Day 180*
オミックス採血	○	○	○	○
性別・年齢・体重	○	体重	体重	体重
6分間歩行試験	○	-	-	○
NYHA 分類	○	-	-	○
右心系のカテーテルデータ、右房圧、心拍出量、肺血管抵抗	○（カテーテル施行時）	-	-	○
術後肺水腫の有無	-	○	○	-
投薬内容	○	○	○	○
BNP、PT、APTT、d-dimer	○	○	○	○

*前後 30 日のずれは許容する

E) 検体・臨床情報収集方法：

- 10) 各検体収集施設で倫理委員会の承認を受け、説明文書・同意書を準備する。
- 11) 各施設の医師が患者来院時に説明文書にもとづいて説明したのち患者の同意を取り、同意書の原本は患者に渡し、その複写は各施設で厳重に保管する。
- 12) 生体試料、臨床情報、検体に付随する患者の匿名化 ID は、すべて京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター（ゲノム医学センター）で一元管理する。（図 1 参照）。
- 13) ゲノム医学センターの研究事務局は、各検体収集施設と症例の組み合わせに対応する施設症例番号（一次匿名化 ID）を発行し、各施設に施設症例番号と対応するバーコードが印刷または貼付された RNA 抽出用、血漿採取用採血管と RNA 抽出・血漿採取用依頼伝票（4 枚綴で、上の 2 枚は患者の氏名、カルテ ID を記入可能、下の 2 枚はそれらが複写されない）を送付する。
- 14) 医師は、患者に施設症例番号の付いた採血管（RNA は、BD 社製の PAXgene 2.5ml 採血管、血漿は株式会社 SRL の EDTA 入り 7ml 採血管）を渡す。RNA 抽出、血漿採取依頼伝票の上 2 枚は個人識別情報と一時匿名化 ID の対応表として各施設で厳重なセキュリティのもとで管理する。
- 15) PAXgene 採血には専用ホルダーと翼状針が必要であるため、翼状針による垂直採血を行う。血漿採取も同じホルダーを利用できるため、複数回の穿刺は不要である。
- 16) 表 1 で示された時系列に沿って複数回の採血を行う。血漿を採取した採血管は-20℃（可能であれば-80℃）に保存、PAXgene 採血管はマニュアルに従い内容物をよく混和した後室温で最低 2 時間放置し、その後-20℃で一時保存し、-20℃を保って京都大学ゲノム医学センター研究事務局へ搬送する。

- 17) 研究事務局の匿名化管理者は、施設症例番号（一時匿名化 ID）／二次匿名化 ID の対応表に則り、採血管に新たに二次匿名化 ID を付与し、検体管理室に保管する。
- 18) 各施設からの臨床情報は、セキュリティの担保された電子媒体あるいは WEB ページを通して、施設症例番号を ID として研究事務局に送付され、二次匿名化 ID 付与の後に、ゲノム医学センターのデータサーバーに格納する。各施設への臨床情報などの問い合わせは、上の手順で匿名化管理者を通して各施設へ問い合わせる。ゲノムセンターで匿名化担当者が二次匿名化 ID を付与し、検体を保管・管理する。一次匿名化 ID と二次匿名化 ID の対照表はゲノムセンター匿名化担当者が管理し、ゲノムセンターのシステムに入力する。
- F) 測定：末梢血白血球の遺伝子発現解析は、Agilent 社が販売する遺伝子発現アレイを用い、代謝物の網羅的解析には、株式会社島津製作所製のガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー（GC-MS）を用いて測定する。また解析に必要な対照群検体のデータは、すでに上述のアレイ及び分析機器を用いて測定済みの健常者 300 例を利用する。転写物解析は、将来的には高速シーケンサーを利用した転写物の塩基配列決定法による網羅的解析を試みる。
- G) 統計遺伝学的解析：発現解析アレイで測定された（将来的には、高速塩基配列決定装置を用いた転写物の網羅的塩基配列解析）転写物に対しての網羅的な解析を実施する。転写物の発現プロファイルとゲノム上の遺伝的変異の量的関連解析（QTL 解析）を実施し、特定の遺伝子の発現に影響する遺伝子変異の同定を試みる。GC-MS で測定された代謝物に関しても、同様の QTL 解析を実施し、末梢血中の代謝物の量に影響を及ぼす遺伝的変異の同定を試みる。
- 1) CTEPH 群と健常人対照群との比較
 - 2) 膠原病性 PAH あるいは他のダナポイント分類に基づいた PH 群の亜群と健常人対照群との比較
 - 3) CTEPH 群と膠原病性 PAH あるいは他のダナポイント分類に基づいた PH 群の亜群との比較
 - 4) ダナポイント分類による亜群、性別、年齢で補正したうえで、肺血圧を従属変数とした回帰分析

以下の解析においても、上と同様に発現解析アレイまたは高速塩基配列決定装置を用いた転写物の解析情報と、GC-MS による代謝物の測定情報を用いて実施する。

- 5) CTEPH 群における、転写物、代謝物の時系列の比較
 - BPA 前後（Day 0 と Day 3、Day 0 と Day 7）の比較で、BPA による転写物、代謝物の影響を調査する。心臓カテーテルによる侵襲の影響は、他の膠原病における介入

のデータにおける同タイムポイントの比較で補正する。

- Day 7 と Day 180 : 再発の有無で検体をグループ分けし、予後を予測する転写物、代謝物を探索する。
 - Day 0 と Day 180 : 介入前と再発時のオミックスプロファイルの比較および BPA による侵襲の影響を評価する。
- 6) 他の膠原病群における、時系列の比較
- 心臓カテーテル前後 (Day 0 と Day 3、Day 0 と Day 7) の比較により、心臓カテーテルによる侵襲の影響を評価する。
 - Day 7 と Day 180、Day 0 と Day 180: 肺動脈圧の変動に関連のある因子を探索する。
- 7) 薬剤による末梢血白血球の転写および血中の代謝物への量的影響
- Day 0、Day 7、Day 180 における転写物及び代謝物は、心臓カテーテルによる介入前後の安定化した状態であると考え、肺高血圧症に対する薬剤の影響を解析する。
- 8) CTEPH の予後予測因子の探索
- 採血項目、ゲノム変異、転写物、代謝物の網羅的解析情報を合わせた統合オミックス解析により、CTEPH の予後・再発予測モデルの構築を試みる。

図1 研究における生体試料と臨床情報の流れ

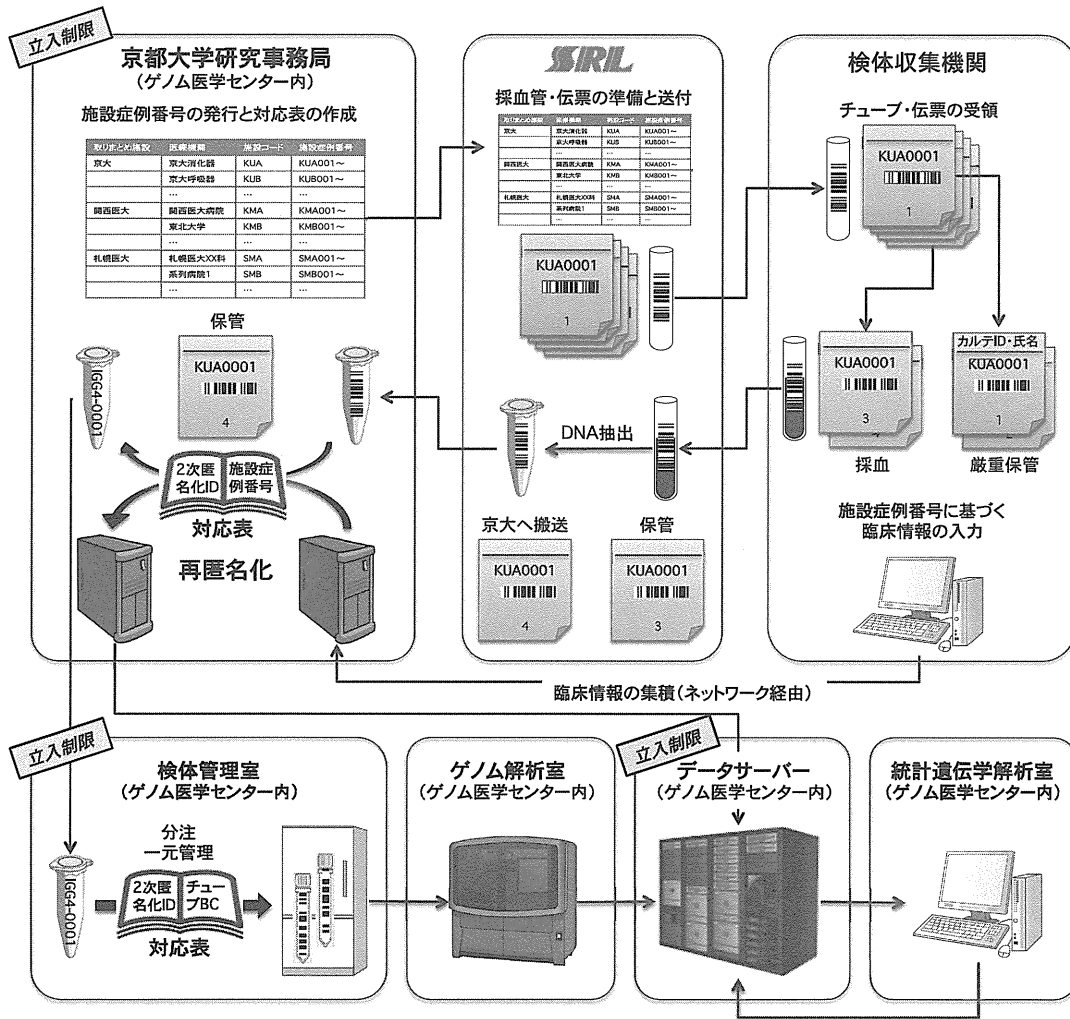


表 1 肺高血圧症 (PH) の臨床分類 (Dana Point 分類 2008 年)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH)
 - 1.1. 特発性 (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension : IPAH)
 - 1.2. 遺伝性 (Heritable)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (with or without hereditary hemorrhage telangiectasia)
 - 1.2.3. 不明 (Unknown)
 - 1.3. 薬物／毒物誘発性
 - 1.4. 各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 (Associated with PAH : APAH)
 - 1.4.1. 膠原病
 - 1.4.2. HIV 感染
 - 1.4.3. 門脈圧亢進症
 - 1.4.4. 先天性シャント性心疾患
 - 1.4.5. 住血吸虫症
 - 1.4.6. 慢性溶血性貧血
 - 1.5. 新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn)
- 1'. 肺静脈閉塞性疾患／肺毛細血管腫症 (Pulmonary veno-occlusive disease : PVOD／Pulmonary capillary hemangiomatosis : PCH)
2. 左心疾患による肺高血圧症 (PH owing to left heart disease)
3. 呼吸器疾患および／または低酸素血症による肺高血圧症 (PH owing to lung disease and/or hypoxemia)
4. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH)
5. 原因不明および／または複合的要因による肺高血圧症 (PH with unclear multifactorial mechanisms)
 - 5.1. 血液疾患 (Hematologic disorders) : myeloproliferative disorders, splenectomy
 - 5.2. 全身性疾患 (Systemic disorders) : sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. 代謝疾患 (Metabolic disorders) : glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
 - 5.4. その他 (Others) : tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者：松田 文彦

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者97人中95番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	<i>Nature</i>	506	376-381	2014
Tanaka, K. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Significant association between <i>CYP3A5</i> polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases.	<i>J. Hum. Genet.</i>	59	107-109	2014
Yamakawa, N. <i>et al.</i> (共著者21人中19番目)	A clinical, pathological and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders.	<i>J. Rheumatol.</i>	41	293-299	2014
Yamamoto, H. <i>et al.</i> (共著者15人中14番目)	Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas.	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	106	djt338	2014
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者13名中12番目)	Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus.	<i>Ann. Hum. Genet.</i>	77	465-471	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中32番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population.	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
Plenge, R. M. <i>et al.</i> (共著者19名中17番目)	Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the Rheumatoid Arthritis Responder Challenge.	<i>Nat. Genet.</i>	45	468-469	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：山田 亮

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi, Y. <i>et al.</i> (共著者15名中12番目)	Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome.	<i>PLoS One</i>	8	e60442	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中28番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population.	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：川口 喬久

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者97名中40番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	<i>Nature</i>	506	376-381	2014

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：寺尾 知可史

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者97名中5番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	<i>Nature</i>	506	376-381	2014
<u>Terao, C.</u> <i>et al.</i>	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population.	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
<u>Terao, C.</u> <i>et al.</i>	Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein.	<i>Rheumatol.</i>	52	1769-1774	2013

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：国立病院機構岡山医療センター・臨床研究部長 松原 広己

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池宮城 修一、 <u>松原 広己</u>	4・肺高血圧症の最新治療	堀 正二、永井 良三	循環器疾患最新の治療2014-2015	南江堂	東京	2014	15-18
芹沢 直紀、 <u>松原 広己</u>	Ⅲ・5・忘れてはならない肺高血圧症	伊藤 浩	変貌する心不全診療	南江堂	東京	2013	30-35

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Ogawa, A., Ejiri, K. and <u>Matsubara, H.</u>	Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan.	<i>Life Sciences</i>	<i>in press</i>		
Adachi, S., Hirashiki, A., Kondo, T., Nakaguro, M., Ogawa, A., Miyaji, K., <u>Matsubara, H.</u> , Yokoi, T. and Murohara, T.	Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis.	<i>Intern. Med.</i>	53	603-607	2013
Fukumoto, Y. <i>et al.</i> (共著者19名中3番目)	Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. -A pilot efficacy trial -	<i>Circ. J.</i>	77	2619-2625	2013
Ogawa, A., Yamadori, I., Matsubara, O. and <u>Matsubara, H.</u>	Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib.	<i>Intern. Med.</i>	52	1927-1930	2013
永吉 信哉、 <u>松原 広己</u>	慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈形成術	<i>Mebio</i>	31	89-96	2014
芹沢 直紀、 <u>松原 広己</u>	特発性肺動脈性肺高血圧症はこう治療すると予後が画期的に改善する	<i>Heart View</i>	17	68-74	2013
下川原裕人、 <u>松原 広己</u>	慢性血栓塞栓性肺高血圧症は治る病気になりました	<i>Heart View</i>	17	75-79	2013
小川 愛子、 <u>松原 広己</u>	慢性血栓塞栓性肺高血圧症のカテーテル治療～外科手術不適例も根治可能となったか～	月刊循環器 <i>CIRCULATION</i>	3	96-105	2013
小川 愛子、 <u>松原 広己</u>	CASE STUDY 症例から学ぶ肺高血圧症	<i>Cardio Vascular Contemporary</i>	2	54-62	2013
小川 愛子、 <u>松原 広己</u>	Pulmonary veno-occlusive disease /pulmonary capillary hemangiomatosisの治療	<i>Ther. Res.</i>	34	1191-1192	2013
小川 愛子、 <u>松原 広己</u>	Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療	日本胸部臨床	73	256-263	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

VII. 学会発表に関する一覧表

研究代表者：松田 文彦

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Fumihiko Matsuda	Genomic analysis of immune-related diseases using GWAS and WES.	The Second Kyoto Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Applications in Human Genetics	Kyoto, Japan	March 14, 2014
Fumihiko Matsuda	Genome-wide association studies in IgG4-RD.	Second International Symposium on IgG4 and Related Diseases	Honolulu, USA	February 18, 2014
松田 文彦	地域に根ざした新時代の予防医学の試み	2013年度ソニー／医科歯科クリニックサミット	東京医科大学 鈴木記念講堂 (東京)	2013年8月20日
松田 文彦	ヒト生命情報統合研究とゲノムコホート	第20回日本遺伝子診療学会大会教育講演	アクトシティ浜松 コングレスセンター (浜松)	2013年7月20日

研究分担者：山田 亮

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Narahara, M., Matsuda, F., Higasa, K., Tabara, Y., Kawaguchi, T. and <u>Yamada, R.</u>	Establishing an eQTL map of the Japanese population.	American Society of Human Genetic Annual Meeting	Boston, USA	October 25, 2013
奈良原 舞子、松田 文 彦、日笠 幸一郎、田原 康玄、川口 喬久、山田 亮	日本人における eQTL マップ の構築	第58回日本人類 遺伝学会	江陽グラ ンドホテ ル (仙台)	2013年11月 22日

研究分担者：寺尾 知可史

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Yoshifuji, H., <u>Terao, C.</u> , Murakami, K., Kawabata, D., Ohmura, K., Fujii, T., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H. and Mimori, T.	Association between HLA-B's amino acid variation and disease-susceptibility to Takayasu arteritis.	American College of Rheumatology 2013	San Diego, USA	October 27, 2013
寺尾 知可史、吉藤 元、 木村 彰方、松村 貴由、 大村 浩一郎、成瀬 妙 子、佐藤 愛子、前島 康 浩、和田 庸子、成田 一衛、川口 鎮司、山中 寿、前川 平、小川 誠司、 小室 一成、永井 良三、 田原 康玄、磯部 光章、 三森 経世、松田 文彦	IL12B は高安動脈炎の新規疾 患感受性遺伝子であり HLA-B*52:01 と相互作用を示 す	第41回日本臨床 免疫学会	海峡メッ セ下関 (下関)	2013年11月 28日
寺尾 知可史、吉藤 元、 村上 孝作、川端 大介、 大村 浩一郎、秋月 正 史、川口 鎮司、山中 寿、三森 経世	高安動脈炎感受性と相関する3 つの新規 HLA-B アミノ酸多型	第57回日本リウ マチ学会総会・ 学術集会	国立京都 国際会館 (京都)	2013年4月 20日

研究分担者：国立病院機構岡山医療センター・臨床研究部長 松原 広己

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Matsubara, H.	Innovative approaches: balloon pulmonary angioplasty.	6th Annual Central European PH Meeting	Wien, Austria	November 23, 2013
Ogawa, A., Miyaji, K. and <u>Matsubara, H.</u>	Clinical prediction rule for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis.	European Society of Cardiology Congress 2013	Amsterdam, Netherlands	August 31, 2013.
Ogawa, A., Miyaji, K. and <u>Matsubara, H.</u>	Long-term survival in Japanese patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension.	The Thirteenth International Conference on Endothelin	Tokyo, Japan	September 10, 2013
Mizoguchi, H. and <u>Matsubara, H.</u>	Re-refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	第78回日本循環器学会学術総会	東京国際フォーラム (東京)	2014年3月23日
Nagayoshi, S., Minatsuki, S., Mizoguchi, H., Ogawa, A., Munemasa, M. and <u>Matsubara, H.</u>	IVUS guided balloon pulmonary angioplasty diminished reperfusion pulmonary injury by suppressing pressure overload to distal pulmonary arteries.	第78回日本循環器学会学術総会	東京国際フォーラム (東京)	2014年3月23日
Tabuchi, I., Ejiri, K., Nagayoshi, S., Mizoguchi, H., Ogawa, A., Munemasa, M. and <u>Matsubara, H.</u>	Balloon pulmonary angioplasty would be a cure for chronic thromboembolic pulmonary hypertension—hemodynamic and angiographical assessments after long-term follow up—.	第78回日本循環器学会学術総会	東京国際フォーラム (東京)	2014年3月23日
Ejiri, K., Minatsuki, S., Nagayoshi, S., Mizoguchi, H., Ogawa, A., Sahara, S., Miyaji, K., Miyaji, K., Munemasa, M. and <u>Matsubara, H.</u>	Trans-catheter treatment of reperfusion pulmonary injury during balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	第78回日本循環器学会学術総会	東京国際フォーラム (東京)	2014年3月23日
松原広己	慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺動脈バルーン拡張術	第17回日本心不全学会学術集会教育講演	大宮ソニックシティ (埼玉)	2013年11月29日
小川 愛子, 佐藤 徹, 田村 雄一, <u>松原 広己</u>	特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症の長期予後と関連する因子の検討	第61回日本心臓病学会学術集会	ホテル日航熊本 (熊本)	2013年9月21日

福永 桂子、松原 広己、 小川 愛子、琢磨 律儀、 栗田 益希、出石 恭久	肺高血圧症の右心不全に対す るトルバプタン投与の効果	第61回日本心臓 病学会学術集会	ホテル日 航熊本 (熊本)	2013年9月 21日
江尻 健太郎、溝口 博 喜、小川 愛子、宮地 克 維、宗政 充、松原 広己	門脈肺高血圧症の特徴と治療 効果について	第61回日本心臓 病学会学術集会	ホテル日 航熊本 (熊本)	2013年9月 21日
小川 愛子、宗政 充、 宮地 克維、松原 広己	PVOD/PCH 臨床診断スコア	第53回日本呼吸 器学会学術講演 会	東京国際 フォーラ ム (東京)	2013年4月 20日
松原 広己	肺高血圧症治療の進歩	日本呼吸器学会 第34回生涯教育 講演会	京王プラ ザホテル (東京)	2013年4月 18日

VIII. 研究成果の刊行物・別刷

論文リスト

1. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J. C., Carroll, R. J., Eyler, A. E., Greenberg, J. D., Kremer, J. M., Pappas, D. A., Jiang, L., Yin, J., Ye, L., Su, D. F., Yang, J., Xie, G., Keystone, E., Westra, H. J., Esko, T., Metspalu, A., Zhou, X., Gupta, N., Mirel, D., Stahl, E. A., Diogo, D., Cui, J., Liao, K., Guo, M. H., Myouzen, K., Kawaguchi, T., Coenen, M. J. H., van Riel, P. L. C. M., van de Laar, M. A. F. J., Guchelaar, H. J., Huizinga, T. W. J., Dieude, P., Mariette, X., Bridges Jr, S. L., Zhernakova, A., Toes, R. E. M., Tak, P. P., Miceli-Richard, C., Bang, S. Y., Lee, H. S., Martin, J., Gonzalez-Gay, M. A., Rodriguez-RodriguezL., Rantapaa-Dahlqvist, S., Arlestig, L., Choi, H. K., Kamatani, Y., Galan, P., Lathrop, M., the RACI consortium, the GARNET consortium, Eyre, S., Bowes, J., Barton, A., de Vries, N., Moreland, L. W., Criswell, L. A., Karlson, E. W., Taniguchi, A., Yamada, R., Kubo, M., Liu, J. S., Bae, S. C., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Raychaudhuri, S., Stranger, B. E., De Jager, P. L., Franke, L., Visscher, P. M., Brown, M. A., Yamanaka, H., Mimori, T., Takahashi, A., Xu, H., Behrens, T. W., Siminovitch, K. A., Momohara, S., Matsuda, F., Yamamoto, K. and Plenge, R. M. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506, 376-381.
2. Tanaka, K., Terao, C., Ohmura, K., Takahashi, M., Nakashima, R., Imura, Y., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Usui, T., Fujii, T., Mimori, T. and Matsuda, F. (2014) Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J. Hum. Genet.* 59, 107-109.
3. Yamakawa, N., Fujimoto, M., Kawabata, D., Terao, C., Nishikori, M., Nakashima, R., Imura, Y., Yukawa, N., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Fujii, T., Kitano, T., Kondo, T., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, S., Takaori-Kondo, A., Matsuda, F., Haga, H. and Mimori, T. (2014) A clinical, pathological and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *J. Rheumatol.* 41, 293-299.
4. Yamamoto, H., Higasa, K., Sakaguchi, M., Shien, K., Soh, J., Ichimura, K., Furukawa, M., Hashida, S., Tsukuda, K., Takigawa, N., Matsuo, K., Kiura, K., Miyoshi, S., Matsuda, F. and Toyooka, S. (2014) Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 106, djt338.
5. Terao, C., Bayoumi, N., McKenzie, C. A., Zelenika, D., Muro, S., Mishima, M.; The Nagahama Cohort Research Group, Connell, J. M., Vickers, M. A., Lathrop, G. M., Farrall, M., Matsuda, F. and Keavney, B. D. (2013) Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus. *Ann. Hum. Genet.* 77, 465-471.
6. Terao, C., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Murakami, K., Kawabata, D., Yurugi, K., Tazaki, J., Kinoshita, H., Kimura, A., Akizuki, M., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, H., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatol.* 52, 1769-1774.
7. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M., Shimizu, M., Kawaguchi, T., Chen, Z., Naruse, T. K., Sato-Otsubo, A., Ebana, Y., Maejima, Y., Kinoshita, H., Murakami, K., Kawabata, D., Wada, Y., Narita, I., Tazaki, J., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Ogawa, S., Komuro, K., Nagai, R., Yamada, R., Tabara, Y., Isobe, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297.
8. Plenge, R. M., Greenberg, J. D., Mangravite, L. M., Derry, J. M., Stahl, E. A., Coenen, M. J., Barton, A., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Mariette, X., Moreland, L. W., Bridges, S. L. Jr, de Vries, N., Huizinga, T. W., Guchelaar, H. J., International Rheumatoid Arthritis Consortium (INTERACT), Friend, S. H. and Stolovitzky, G. (2013) Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the Rheumatoid Arthritis Responder Challenge. *Nat. Genet.* 45, 468-469.
9. Hamaguchi, Y., Fujimoto, M., Matsushita, T., Kaji, K., Komura, K., Hasegawa, M., Kodera, M., Muroi, E., Fujikawa, K., Seishima, M., Yamada, H., Yamada, R., Sato, S., Takehara, K. and Kuwana, M. (2013) Common and distinct clinical features in adult patients with Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: Heterogeneity within the syndrome. *PLoS One.* 8, e60442.

10. Fukumoto, Y., Yamada, N., Matsubara, H., Mizoguchi, M., Uchino, K., Yao, A., Kihara, Y., Kawano, M., Watanabe, H., Takeda, Y., Adachi, T., Osanai, S., Tanabe, N., Inoue, T., Kubo, A., Ota, Y., Fukuda, K., Nakano, T. and Shimokawa, H. (2013) Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.* 77, 2619-2625.
11. Ogawa, A., Ejiri, K. and Matsubara, H. Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sciences.* *in press.*
12. Adachi, S., Hirashiki, A., Kondo, T., Nakaguro, M., Ogawa, A., Miyaji, K., Matsubara, H., Yokoi, T. and Murohara, T. (2013) Imatinib is partially effective for the treatment of pulmonary capillary hemangiomatosis. *Intern. Med.* 53, 603-607.
13. Ogawa, A., Yamadori, I., Matsubara, O. and Matsubara, H. (2013) Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. *Intern. Med.* 52, 1927-1930.
14. 永吉 信哉、松原 広己 (2014) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈形成術、*Mebio* 31, 89-96.
15. 池宮城 修一、松原 広己 (2014) 4・肺高血圧症の最新治療、*循環器疾患最新の治療 2014-2015*、15-18.
16. 芹澤直紀、松原広己 (2013) III・5・忘れてはならない肺高血圧症、*変貌する心不全診療* 8, 30-35.
17. 芹沢 直紀、松原 広己 (2013) 特発性肺動脈性肺高血圧症はこう治療すると予後が画期的に改善する *Heart View* 17, 68-74.
18. 下川原裕人、松原 広己 (2013) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は治る病気になりました *Heart View* 17, 75-79.
19. 小川 愛子、松原 広己 (2013) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のカテーテル治療～外科手術不適例も根治可能となったか～ 月刊循環器 *CIRCULATION* 3, 96-105.
20. 小川 愛子、松原 広己 (2013) CASE STUDY 症例から学ぶ肺高血圧症 *Cardio Vascular Contemporary* 2, 54-62.
21. 小川 愛子、松原 広己 (2013) Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosisの治療 *Ther. Res.* 34, 1191-1192.
22. 小川 愛子、松原 広己 (2013) Pulmonary veno-occlusive disease : 診断と治療 *日本胸部臨床* 73, 256-263.