

表 1. ターゲットシークエンスに基づく遺伝子診断

臨床診断	症例数	診断数	内訳
Fanconi貧血	18	15	FANCA(11) FANCF(1) FANCG(3)
Diamond-Blackfan貧血	14	4	RPL5(2) RPS19(2)
その他貧血	13	3	ALAS2(1) SLC25A3(1) KLF1(1)
先天性角化不全症	12	6	TINF2(2) DKC1(2) TERT(1) SBD5(1)
血小板減少症	9	2	RUNX1(2)
重症先天性好中球減少症	7	2	ELANE(1) HAX1(1)
Shwachman-Diamond症候群	6	4	SBD5(4)
骨髄増殖性疾患	6	2	PTPN11(1) NFI(1)
好中球減少症	5	2	VWF(1) HBB(1)
原発性免疫不全症	4	2	ATM(1) WAS(1)
血球貪食性リンパ増殖球症	3	1	XIAP(1)
その他	2	0	
計	99	43	43%

D. 考察

形態診断、機能解析、全エクソーム解析に加えて、ターゲットシークエンスを導入することで、効率的に稀少小児血液疾患の検体収集、原因遺伝子の同定、新規原因遺伝子の発見が可能であった。しかし、原因遺伝子を確定できない検体を研究班として 250 検体以上保有しており、今後はとりわけ、両親・罹患者のトリオ検体を用いた全ゲノム解析による新たな研究の必要性も明らかとなった。原因遺伝子の特定が進むことによって、ターゲットシークエンスの臨床的有用性も継続的に向上していくことが予想される。

E. 結論

ターゲットシークエンスを含めた遺伝子解析システムを用いることで、効率よく遺伝子診断を行い、臨床への還元と検体の収集を進めることが可能であった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hasegawa, S., Imai, K., Yoshida, K., Okuno, Y., Muramatsu, H., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Kojima, S., Ogawa, S., Morio, T., Mizutani, S. and Takagi, M. (2014) Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *J. Neurol Sci.* 15, 340, 86-90.

- Kawashima, N., Narita, A., Wang, X., Xu, Y., Sakaguchi, H., Doisaki, S., Muramatsu, H., Hama, A., Nakanishi, K., Takahashi, Y. and Kojima, S. (2014) Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.* in press.
- Sakaguchi, H., Nishio, N., Hama, A., Kawashima, N., Wang, X., Narita, A., Doisaki, S., Xu, Y., Muramatsu, H., Yoshida, N., Takahashi, Y., Kudo, K., Moritake, H., Nakamura, K., Kobayashi, R., Ito, E., Yabe, H., Ohga, S., Ohara, A., Kojima, S., Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. (2014) Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica.* 99, 1312-1316.
- Wang, R., Yoshida, K., Toki, T., Sawada, T., Uechi, T., Okuno, Y., Sato-Otsubo, A., Kudo, K., Kamimaki, I., Kanazaki, R., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Terui, K., Sato, T., Iribe, Y., Ohga, S., Kuramitsu, M., Hamaguchi, I., Ohara, A., Hara, J., Goi, K., Matsubara, K., Koike, K., Ishiguro, A., Okamoto, Y., Watanabe, K., Kanno, H., Kojima, S., Miyano, S., Kenmochi, N., Ogawa, S. and Ito, E. (2014) Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br. J. Haematol.* in press.
- Yoshida, N., Kobayashi, R., Yabe, H., Kosaka, Y., Yagasaki, H., Watanabe, K. I., Kudo, K., Morimoto, A., Ohga, S., Muramatsu, H., Takahashi, Y., Kato, K., Suzuki, R., Ohara, A. and Kojima, S. (2014) First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor vs. immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014 in press.

2. 学会発表

- Yamaguchi, H., Sakaguchi, H., Yoshida, K., Yabe, M., Yabe, H., Okuno, Y., Muramatsu, H., Yui, S., Inokuchi, K., Ito, E., Ogawa, S. and Kojima, S. The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic

- Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan. 56th ASH Annual Meeting. San Francisco, USA. December 6, 2014.
2. Okuno, Y., Narita, A., Muramatsu, H., Yoshida, K., Hama, A., Wang, X., Xu, Y., Kawashima, N., Sakaguchi, H., Doisaki, S., Takahashi, Y., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Ogawa, S. and Kojima, S. Whole-Exome Sequencing Reveals a Paucity of Somatic Gene Mutations in Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood. 56th ASH Annual Meeting. San Francisco, USA. December 8 2014.
 3. Narita, A., Sekiya, Y., Sakaguchi, H., Nishio, N., Muramatsu, H., Okuno, Y., Yoshida, N., Wang, X., Xu, Y., Kawashima, N., Doisaki, S., MD1*, Kamei, M., Irie, M., Hama, A., Takahashi, Y. and Kojima, S. Predicting Response to Immunosuppressive Therapy By the Combination of Minor Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones and Lymphocyte Telomere Length in Children with Aplastic Anemia. 56th ASH Annual Meeting. San Francisco, USA. December 8 2014.
 4. Muramatsu, H., Okuno, Y., Yoshida, K., Doisaki, S., Hama, A., Wang, X., Narita, A., Kawashima, N., Xu, Y., Sakaguchi, H., Takahashi, Y., Sanada, M., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Ogawa, S. and Kojima, S. Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250 Patients with Congenital Bone Marrow Failure. 56th ASH Annual Meeting. San Francisco, USA. December 8 2014.
 5. 川島 希・関屋由子・成田 敦・王 希楠・土居崎小夜子・奥野友介・村松秀城・入江正寛・濱 麻人・高橋義行・小島勢二、
「Diagnosis of Fanconi anemia by FANCD2 monoubiquitination analysis」、第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場（大阪）、2014 年 10 月 31 日
 6. 奥野友介・村松秀樹・吉田健一・土居崎小夜子・白石友一・濱 麻人・千葉健一・田中洋子・真田 昌・高橋義行・宮野 悟・小川誠司・小島勢二、「Diagnostic efficacy of whole-exome sequencing in 250 patients with congenital bone marrow failure」、第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場（大阪）、2014 年 11 月 1 日
 7. 小島勢二、「小児再生不良性貧血の治療」、第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場（大阪）、2014 年 11 月 2 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

小児科遺伝性血液疾患に関する研究

担当責任者：小川 誠 司 京都大学大学院医学研究科・教授・

研究要旨

小児遺伝性血液疾患では、遺伝子変異の情報が臨床診断や治療方法の選択に有用であるが、我が国では遺伝子診断の体制が整っておらず、遺伝子変異情報を有効に活用できていない。そこで、本研究では小児血液疾患患者の検体を集積し、ゲノム解析により疾患や診療体系の関連が明らかな遺伝子変異を同定し、遺伝子変異に応じた臨床的解釈を付与して医療現場に提供することで、実地医療に即応可能な遺伝子診断ネットワークを確立することを目的とする。

A. 研究目的

小児遺伝性血液疾患では、遺伝子変異の情報が臨床診断や治療方法の選択に有用であるが、我が国では遺伝子診断の体制が整っておらず、遺伝子変異情報を有効に活用できていない。そこで、小児血液疾患患者のゲノム解析により疾患や診療体系の関連が明らかな遺伝子変異を同定し、遺伝子変異に応じた臨床的解釈を付与して医療現場に提供することで、実地医療に即応可能な遺伝子診断ネットワークを確立することを目的とする。

B. 研究方法

小児遺伝性血液疾患の検体集積および原因遺伝子が不明な臨床検体については次世代シーケンサーによる全エクソン解析あるいは全ゲノム解析により新規原因遺伝子を同定する。研究対象は、Fanconi 貧血 (FA)、先天性赤芽球ろう (DBA)、先天性角化不全症 (DKC)、遺伝性鉄芽球性貧血 (CSA)、先天性好中球減少症 (SCN)、先天性顆粒放出異常症、毛細血管拡張性小脳失調症 (AT)、一過性骨髄異常増殖症 (TAM)、Congenital dyserythropoietic anemia (CDA)、

Shwachman-Diamond syndrome (SBDS)、先天性血小板減少症、先天性溶血性貧血、先天性免疫不全症を含む分類不能の先天性骨髄不全が含まれる。全エクソンシーケンスでは、DNA を用いて、ヒト全エクソン領域をターゲットとするビオチン化された cRNA (Agilent 社 SureSelect) を用いて濃縮したのち、次世代シーケンサー (illumina 社 HiSeq 2000) で解析を行う。家族内発症が認められ、遺伝性であることが予想される症例や、散发性でも生殖細胞の変異による発症が疑われる疾患の解析の際には、同意が得られた場合には合わせて親族の解析も行う。さらに、臨床情報と遺伝子解析結果から、診断結果とそれに応じた臨床的解釈を付与するためのアルゴリズムを開発する。

(倫理面への配慮)

本研究で行った臨床検体を用いた実験は、京都大学の倫理審査委員会で審査され、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守することを条件に承認された。検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って本研究を実施した。

C. 研究結果

研究対象となる各疾患について症例の集積を行っているが、これまでに Sanger シークエンスなどの従来の遺伝子診断法で検出されていなかった多数の遺伝子変異を全エクソンシーケンスにより同定し、確定診断にいたった。また、DBA における RPL27、RPS27 など新規の原因遺伝子を同定している。

D. 考察

次世代シーケンサーを用いた全エクソンシーケンスは、腫瘍性疾患および遺伝性疾患における遺伝子診断および新規の遺伝子変異の検索に極めて有効であると考えられた。

E. 結論

今後も症例の集積を進めて、次世代シーケンサーを用いた解析を進めていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato, Y., Maekawa, S., Ishii, R., Sanada, M., Morikawa, T., Shiraishi, Y., Yoshida, K., Nagata, Y., Sato-Otsubo, A., Yoshizato, T., Suzuki, H., Shiozawa, Y., Kataoka, K., Kon, A., Aoki, K., Chiba, K., Tanaka, H., Kume, H., Miyano, S., Fukayama, M., Nureki, O., Homma, Y., Ogawa, S. (2014) Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science*. 344, 917-920.
2. Lin, D. C., Meng, X., Hazawa, M., Nagata, Y., Varela, A. M., Xu, L., Sato, Y., Liu, L. Z., Ding, L. W., Sharma, A., Goh, B. C., Lee, S. C., Petersson, B. F., Yu, F. G., Macary, P., Oo, M. Z., Ha, C. S., Yang, H., Ogawa, S., Loh, K. S., Koeffler, H. P. (2014) The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat. Genet.* 46, 866-871.
3. Lin, D. C., Hao, J. J., Nagata, Y., Xu, L., Shang, L., Meng, X., Sato, Y., Okuno, Y., Varela, A. M., Ding, L. W., Garg, M., Liu, L. Z., Yang, H., Yin, D., Shi, Z. Z., Jiang, Y. Y., Gu, W. Y., Gong, T., Zhang, Y., Xu, X., Kalid, O., Shacham, S., Ogawa, S., Wang, M. R. and Koeffler, H. P. (2014) Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat. Genet.* 46, 467-473.
4. Damm, F., Mylonas, E., Cosson, A., Yoshida, K., Della Valle, V., Mouly, E., Diop, M., Scourzic, L., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Kikushige, Y., Davi, F., Lambert, J., Gautheret, D., Merle-Beral, H., Sutton, L., Dessen, P., Solary, E., Akashi, K., Vainchenker, W., Mercher, T., Droin, N., Ogawa, S., Nguyen-Khac, F. and Bernard, O. A. (2014) Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* 1088-1101.
5. Shen, W., Clemente, M. J., Hosono, N., Yoshida, K., Przychodzen, B., Yoshizato, T., Shiraishi, Y., Miyano, S., Ogawa, S., Maciejewski, J. P. and Makishima, H. (2014) Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Clin. Invest.* 124, 4529-4538.
6. Kurtovic-Kozaric, A., Przychodzen, B., Singh, J., Konarska, M. M., Clemente, M. J., Otrrock, Z. K., Nakashima, M., His, E. D., Yoshida, K., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Ogawa, S., Boultonwood, J., Makishima, H., Maciejewski, J. P. and Padgett, R. A. (2015) PRPF8 defects cause missplicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 29, 126-136.
7. Wang, L., Sato-Otsubo, A., Sugita, S., Takase, H., Mochizuki, M., Usui, Y., Goto, H., Koyama, T., Akiyama, H., Miura, O., Ogawa, S. and Arai, A. (2014) High-resolution genomic copy number profiling of primary intraocular lymphoma by single nucleotide polymorphism microarrays. *Cancer Sci* 105, 592-599.
8. Seki, M., Yoshida, K., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Sato, Y., Nishimura, R., Okuno, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Kato, K., Kato, M., Hanada, R., Nomura, Y., Park, M. J., Ishida, T., Oka, A., Igarashi, T., Miyano, S., Hayashi, Y., Ogawa, S. and Takita, J. (2014) Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*. 74, 2742-2749.
9. Matsunawa, M., Yamamoto, R., Sanada, M.,

- Sato-Otsubo, A., Shiozawa, Y., Otsu, M., Isono, K., Koseki, H., Nakauchi, H. and Ogawa, S. (2014) Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia*. **28**, 1844-1850.
10. Kihara, R., Nagata, Y., Kiyoi, H., Kato, T., Yamamoto, E., Suzuki, K., Chen, F., Asou, N., Ohtake, S., Miyawaki, S., Miyazaki, Y., Sakura, T., Ozawa, Y., Usui, N., Kanamori, H., Kiguchi, T., Imai, K., Uike, N., Kimura, F., Kitamura, K., Nakaseko, C., Onizuka, M., Takeshita, A., Ishida, F., Suzushima, H., Kato, Y., Miwa, H., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Ogawa, S. and Naoe, T. (2014) Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. **28**, 1586-1595.
 11. Hosono, N., Makishima, H., Jerez, A., Yoshida, K., Przychodzen, B., McMahon, S., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Sanada, M., Gomez-Segui, I., Verma, A. K., McDevitt, M. A., Sekeres, M. A., Ogawa, S. and Maciejewski, J. P. (2014) Recurrent genetic defects on chromosome 7q in myeloid neoplasms. *Leukemia*. **28**, 1348-1351.
 12. Hasegawa, S., Imai, K., Yoshida, K., Okuno, Y., Muramatsu, H., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., Kojima, S., Ogawa, S., Morio, T., Mizutani, S. and Takagi, M. (2014) Whole-exome sequence analysis of ataxia telangiectasia-like phenotype. *J. Neurol. Sci.* **340**, 86-90.
 13. Wang, R., Yoshida, K., Toki, T., Sawada, T., Uechi, T., Okuno, Y., Sato-Otsubo, A., Kudo, K., Kamimaki, I., Kanezaki, R., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Terui, K., Sato, T., Iribe, Y., Ohga, S., Kuramitsu, M., Hamaguchi, I., Ohara, A., Hara, J., Goi, K., Matsubara, K., Koike, K., Ishiguro, A., Okamoto, Y., Watanabe, K., Kanno, H., Kojima, S., Miyano, S., Kenmochi, N., Ogawa, S. and Ito, E. (2015) Loss of function mutations in RPL27 and RPS27 identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anaemia. *Br. J. Haematol.* in press.
 14. Nakamoto-Matsubara, R., Sakata-Yanagimoto, M., Enami, T., Yoshida, K., Yanagimoto, S., Shiozawa, Y., Nanmoku, T., Satomi, K., Muto, H., Obara, N., Kato, T., Kurita, N., Yokoyama, Y., Izutsu, K., Ota, Y., Sanada, M., Shimizu, S., Komeno, T., Sato, Y., Ito, T., Kitabayashi, I., Takeuchi, K., Nakamura, N., Ogawa, S. and Chiba, S. (2014) Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One*. **9**, e109714.
2. 学会発表
1. Yoshida, K. and Ogawa, S. Overview: Genetic analysis of hereditary hematologic disorders. 第76回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場（大阪）、2014年11月1日
 2. Ogawa, S. Molecular profiling diagnostics of myeloid neoplasms. IFCC WorldLab. Istanbul, Turkey. June 26, 2014.
 3. Ogawa, S. Novel Somatic Mutations in AML and MDS. XXXV World Congress International Society of Hematology (ISH2014). Beijing, China. September 4, 2014.
 4. Ogawa, S. Molecular profiling of MDS for precision therapy. An AACR Special Conference on Hematologic Malignancies. Philadelphia, USA, September 23, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

オミックス解析・代謝物解析法に関する研究

担当責任者：佐藤孝明 筑波大学グローバル教育院・教授

研究要旨

難病の集約的統合オミックス解析プロジェクトにおいて、本分担研究では質量分析技術を利用した網羅的代謝物解析を担当する。ガスクロマトグラフィー-質量分析計を用いた低分子親水性代謝物の測定や液体クロマトグラフィー-質量分析計を用いた脂質類の測定・解析法に関して、難病検体の測定体制を整備すると同時に、検出可能な化合物数を増やすための測定条件の検討等を進めた。また、網羅的タンパク質の解析に向けて分離条件や検出条件の検討を行った。

A. 研究目的

難病克服に向けて、統合オミックス解析を行い、診断・薬剤選択・予後予測等のためのバイオマーカーの同定や、疾患発症機序の解明を目指す。上記目的のため、本分担研究では、質量分析技術を利用した血漿中の網羅的代謝物・脂質・タンパク質解析の標準手法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

低分子親水性代謝物の解析については、既に構築済みのトリメチルシリル誘導体化とガスクロマトグラフィー-質量分析計（GC-MS）による分離検出を組み合わせた方法によって行う。脂質類の解析については、親水性相互作用液体クロマトグラフィーとトリプル四重極型質量分析計による **Multiple reaction monitoring** を組み合わせた方法をベースに、前処理法や検出条件等の改良を行う。タンパク質の網羅的分析法については nanoLC-orbitrap 質量分析計を用いる。

（倫理面への配慮）

血液検体は、国の倫理指針他にに基づき書面

による同意が得られた場合にのみ研究に用いている。また、検体は二度の匿名化を行った後に研究に使用しており、プライバシー保護には十分に留意している。

C. 研究結果

血漿中の脂質成分の LC-MS による網羅的解析に向けて、前処理条件並びに測定条件の改良を実施した。新たに 100 成分ほどのピークの特定が可能となった。また、血漿中の網羅的タンパク質解析法の構築を検討した。アルブミンなどの多量に含まれるタンパク質成分を除いたのち、ロングモノリスカラムを用いた 4 時間の分離系と組み合わせることにより、1 回の分析で約 1000 成分のタンパク質を同定・検出する分析系を確立した。

D. 考察

今後は、改良・構築した解析法を用いて、順次到着する難病検体への応用を実施する。

E. 結論

血漿中の脂質分子検出法の改良およびタンパク質解析法の構築を行った。今後は、更

なる感度向上や検出分子数を増やすと同時に、IgG4 関連疾患、肺高血圧症などの内科系疾患群を中心に難病検体の測定をすすめていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

転写物解析に関する研究

担当責任者：松原 謙一 株式会社 DNA チップ研究所・顧問

研究要旨

難病克服に向けた総合的戦略として、本課題ではゲノム、代謝物、転写物の網羅的解析を組み合わせた極めて独創性の高い統合オミックス解析を実行する。これにより疾患の予知、診断、予後予測、治療法の開発や創薬に不可欠な新たな疾患関連バイオマーカーを同定する。特に、今回は時系列を考慮した白血球の転写物の網羅的解析を実施する。これにより疾患関連遺伝子や新たなバイオマーカーの発見が可能となるので疾患発症の分子機序の解明や、患者群内での亜集団解析による重症度・予後予測因子の同定を進める方策が確定できる。

A. 研究目的

難病の克服にゲノム解析を利用した戦略は強力だが限界があり、予知、診断、予後予測に加え、治療法の開発や創薬を更に進めるためには、更に新たな疾患関連バイオマーカーの同定が重要である。例えば、血中の代謝物の解析は、患者の病状把握に不可欠な情報を提供し、また末梢血中の白血球の遺伝子発現パターンは患者の患部に起きている病態を直接反映する。この際、いかに多くの良質の対照群検体を持つかが成功の鍵となる。本研究では、末梢血を用い、時系列を考慮した網羅的転写物解析をおこない、健常者対照群のデータとの比較により、遺伝子発現から迫る疾患部位の同定とそこに働いている遺伝子や未知バイオマーカーの同定を目指す。また、患者群内での亜集団解析により、重症度や予後を予測する因子の探索をおこなう。

B. 研究方法

本年度は、IgG4 関連疾患の症例を対象に基礎データを取得した。具体的には、PAXgene 採血管を用いて、IgG4 関連疾患 44

名の被検者から血液を採取し、そこから RNA を抽出し、バイオアナライザーによるクオリティチェックを行った。クオリティチェックの結果、3 例の RNA についてアレイ実験の基準を満たさなかった。基準を満たした 41 検体について、ラベル化反応を行ない、ターゲット RNA を作製した。ターゲット RNA の色素取り込みについて分光光度計を用いて評価したところ、ラベル化全 41 検体について、基準を満たしていた。ラベル化を完了した 41 検体について、アジレント社製網羅的マイクロアレイ（42,545 プローブ搭載）を用いて発現データを取得した（内 5 検体は再発症例であるので発現データのみ取得、残り 36 検体は解析対象とした）。続いて、2013 年度に取得した IgG4 関連疾患 36 例をアレイデータに加え、健常対象として 2011 年度取得健常者 302 例データを含めた計 374 マイクロアレイデータについて、正規化処理を行なった（群別内訳：健常者 302 例、IgG4 関連疾患症例群治療前 39 例、治療開始後 33 例）。実験時期が数回に及んだため、正規化手法の中でも実験誤差に対してより

Robust な手法である Quantile 法を実施した。この正規化データを用いて、健常者群、IgG4 関連疾患症例群治療前、治療開始後の 3 群間で発現差が認められる遺伝子群を統計検定により抽出した。また抽出遺伝子群に高頻度に濃縮する生物学的機能について、Gene ontology 解析により評価した。

(倫理面への配慮)

京都大学生命研究倫理委員会の承認済

C. 研究結果

IgG4 関連疾患と関連する遺伝子群の抽出

IgG4 関連疾患病態に関連する遺伝子群を同定するため、[健常者]302 データと[IgG4 関連疾患症例群治療前]39 データ、[治療開始後]33 データの 3 つのアレイデータ群間において統計解析を行なった。統計検定には、ANOVA を用いた。

多重検定補正後 (FDR : False discovery rate) $P < 0.01$ の統計的閾値において 16,448 プローブが抽出された。さらにこれら遺伝子群から、Post-hoc 検定により各 2 群間で有意差が認められるプローブの抽出を試みた。[健常者]と[IgG4 関連疾患症例群治療前]群間では 11,768 プローブ、[IgG4 関連疾患症例群治療前]と[治療開始後]群間では 4,944 プローブ、[健常者]と[IgG4 関連疾患症例群治療開始後]群間では 13,218 プローブが抽出された。これら遺伝子群からより病態への寄与が大きい遺伝子を抽出すべく、2 群の平均値の間の変動倍率が 2 以上となる遺伝子プローブの抽出を試みた。結果、[健常者]と[IgG4 関連疾患症例群治療前]群間では 809 プローブ (IgG4 関連疾患治療前群で発現亢進:624 プローブ・発現低下:185 プローブ)、[IgG4 関連疾患症例群治療前]と[治療開始後]群間では 141 プローブ (治療開始後で発現亢進 : 88 プローブ・発現低下 53 プローブ)、[健常者]と[IgG4 関連疾患症例群治療開

始後]群間では 1,162 プローブ (IgG4 関連疾患治療開始後で発現亢進 : 819 プローブ・発現低下 : 343 プローブ) が抽出された。これらプローブに対応する遺伝子群を病態関連候補遺伝子群とした。

Gene ontology (GO) 解析による抽出遺伝子群の機能解析

抽出された病態関連候補遺伝子群 (計 6 種類 : 3 比較×2 制御方向 (UP or DOWN)) について、その生物学的な機能を GO 解析により推定した。GO 解析の統計的閾値は Corrected p-value < 0.1 とした。

[健常者]と比較して[IgG4 関連疾患症例群治療前]で発現亢進する遺伝子群にはリボソーム関連、ウイルス関連、細胞周期関連の GO Term が有意な生物学的機能として抽出された。[IgG4 関連疾患症例群治療前]と比較して[治療開始後]に発現亢進する遺伝子群には、免疫関連、および細胞殺傷作用に関する GO term が有意となった。また、[健常者]と比較して[IgG4 関連疾患症例群治療開始後]で発現亢進する遺伝子群においても、リボソーム関連、ウイルス関連発現の遺伝子群の GO term が有意となった。

なお、いずれの比較も、発現低下する遺伝子群については、有意な GO term は抽出されなかった。

D. 考察

本年度血液採取された難病サンプル計 44 検体のうち、3 検体については RNA 品質の問題により欠損となったが、残り 41 検体については良質な網羅的遺伝子発現データを得ることができた。また、2011 年度に取得した大規模健常者データと比較することにより、難病である IgG4 関連疾患で特徴的に発現変動する遺伝子群の同定に成功した。① [健常群]と[IgG4 関連疾患症例群(治療前)]、② [IgG4 関連疾患症例群(治療前)]と [IgG4

関連疾患症例群(治療開始後)、③[健常群]と [IgG4 関連疾患症例群(治療開始後)]の3つの比較を行なうことにより、既存の治療介入前後で変動する遺伝子群はごく一部であることが明らかとなった。既存の治療法では、IgG4 関連疾患の分子病態の改善が不十分である可能性が示唆された。治療介入後も改善しない遺伝子群の機能としてリボソーム、ウイルス感染関連が抽出され、今後これら事象と病態との詳細な解析が必要と考えられた。今後、症例数を蓄積し、時系列のデータ取得を進めていくことで、病態に関わる分子をさらに絞り込むことができると考えられる。

2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

E. 結論

今年度は、IgG4 関連疾患治療前並びに IgG4 関連疾患治療介入後の症例を対象に基礎データを取得した。また、過去取得大規模健常者検体群と比較することにより、IgG4 関連疾患の病態関連因子候補を同定した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
 1. 畑隼平・中村誠二・松原謙一・的場亮、
「加齢を反映する遺伝子発現バイオマーカーの探索」、第 37 回分子生物学会
パシフィコ横浜 (横浜)、2014 年 11 月
27 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

遺伝カウンセリング・生命倫理に関する研究

担当責任者：小杉真司 京都大学大学院医学研究科・教授・

研究要旨

遺伝子拠点研究において求められる遺伝カウンセリング体制の整備、遺伝情報の適切な取り扱いのための体制を構築、充実のための検討を実施した。研究班で対象としている疾患を中心に、遺伝子解析研究の実施の際、及び遺伝子診断として実施の際や結果開示の際に実践的に関与し、問題点を整理した。また、効率的かつ倫理的に、多施設共同研究を進めるための方策を提案し、次年度より実施できるよう準備を行った。

A. 研究目的

遺伝子拠点研究において求められる遺伝カウンセリング体制の整備、遺伝情報の適切な取り扱いのための体制を構築、充実させる。

B. 研究方法

本研究班で対象としている疾患を中心に、まだ原因が十分に明らかとなっていない難病における遺伝子解析研究の実施の際、及び遺伝子診断として実施の際や結果開示の際に実践的に関与し、問題点を整理し、今後の対応策を検討する。また、多施設共同研究の際の適切な研究倫理審査のあり方や遺伝情報の取り扱いに関する問題点を整理し、今後の対応策を検討する。

（倫理面への配慮）

本分担研究の課題自体が、難病遺伝子研究の倫理的問題を解決するために実施されるものである。

C. 研究結果

分担研究課題である網膜色素変性症での遺伝子解析において、結果開示に伴う遺伝カウンセリングを、事前の十分な準備打合せに

基づいて、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、眼科専門医師とともに共同で実施した。研究に協力いただいた被検者に疾患の原因遺伝子が同定された場合に、どのように結果を開示し、その際の遺伝カウンセリングにどのような課題があるのかを明らかとした。

また、やはり分担研究課題である肺高血圧症について臨床医と討議した。原因遺伝子を探索中である肺高血圧症家系に対する遺伝子解析研究において、家系構成員をどのようにリクルートするのが課題である。常染色体優性遺伝不完全浸透で浸透率は30%程度以下と考えられるため、臨床症状のみで罹患・非罹患を区別できない。実際には無症状でも心エコー上の異常所見が確認される例もあることから、研究協力いただく家族には、診療としてではなく、研究の一部として心エコーも実施し、その結果をフィードバックすることが考えられた。これによって研究参加のインセンティブがより高まると思われる。

D. 考察

遺伝性と考えられる難病研究は全国の施設から検体を集約して解析を行うことになるが、わずか1例の検体を収集するだけの機

関でも個別の倫理審査が行われている研究機関が多い。まれにしか遭遇しない症例に対して一から倫理審査を行うことになり、研究計画書を作成提出する医師や審査を担当する倫理審査委員会の委員および事務担当者の負担が大きく、大変非効率であるだけでなく、遺伝子診断を受けたいという患者にも時間的な負担を与える。さらに、医師が上記の負担のために検体採取をためらうことが現実に頻発しており、実際に診断をうけること自体ができない事態となっていて、倫理的にも問題が大きい。ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針では、機関が小規模で倫理委員会を設置できない場合のみでなく、従たる研究機関である場合に共同研究機関（実際には遺伝子解析をまとめて行う主たる研究機関）の倫理審査委員会に審査を依頼することが認められており、従たる研究を行う研究機関の長が積極的に主たる研究を行う研究機関の倫理審査委員会に審査を依頼することをしやすくするように、チェックリスト式の雛形書類を作成し、本研究班では原則としてその方式で行うことができるようにすることが重要と考える。

E. 結論

次年度のできるだけ早い段階で、上記に記載したチェックリスト式の雛形書類案を作成し、研究班で使っていくこととしたい。これは、27年2月24日に行った班会議で合意した事項でもある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hibi, Y., Ohye, T., Ogawa, K., Shimizu, Y., Shibata, M., Kagawa, C., Mizuno, Y., Uchino, S., Kosugi, S., Kurahashi, H. and Iwase, K. (2014) Pheochromocytoma as the first

manifestation of MEN2A with RET mutation S891A: report of a case. *Surg. Today* 44, 2195-2200.

2. Takada, A., Takahashi, Y., Nishimura, S. and Kosugi, S. (2014) Development and validation of a short scale to measure how social relationships support the continuous and conscious endeavour to lose weight. *J. Biosoc. Sci.* 46, 561-579.
3. Asai, K., Yamori, M., Yamazaki, T., Yamaguchi, A., Takahashi, K., Sekine, A., Kosugi, S., Matsuda, F., Nakayama, T., Bessho, K., the Nagahama Study Group. (2015) Tooth Loss and Atherosclerosis : The Nagahama Study. *J. Dent. Res.* 94, 52S-58S.
4. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kawaguchi, T., Takahashi, M., Setoh, K., Nakayama, T., Kosugi, S., Sekine, A., Tabara, Y., Taniguchi, A., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Matsuda, F., Mimori, T. on behalf of the Nagahama Study Group. (2014) Effects of smoking and shared epitope on the production of ACPA and RF in a Japanese adult population: The Nagahama Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 66, 1818-1827.
5. Tabara, Y., Takahashi, Y., Kawaguchi, T., Setoh, K., Terao, C., Yamada, R., Kosugi, S., Sekine, A., Nakayama, T., Matsuda, F., on behalf of the Nagahama Study Group. (2014) Association of Serum-Free Fatty Acid Level With Reduced Reflection Pressure Wave Magnitude and Central Blood Pressure. The Nagahama Study. *Hypertension*. 64,1212-1218.
6. Terao, C., Ohmura, K., Yamada, R., Kawaguchi, T., Shimizu, M., Tabara, Y., Takahashi, M., Setoh, K., Nakayama, T., Kosugi, S., Sekine, A., Matsuda, F., Mimori, T., on behalf of the Nagahama Study Group. (2014) An association between anti-nuclear antibodies and HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: The Nagahama Study. (2014) *Arthritis Rheumatol* 66, 3395-3403.
7. Yoshikawa, M., Yamashiro, K., Miyake, M., Oishi, M., Akagi-Kurashige, Y., Kumagai, K., Nakata, I., Nakanishi, H., Oishi, A., Gotoh, N., Yamada, R., Matsuda, F., Yoshimura, N., Nagahama Study Group. (2014)

Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 7343-7354.

8. Kumagai, K., Tabara, Y., Yamashiro, K., Miyake, M., Akagi-Kurashige, Y., Oishi, M., Yoshikawa, M., Kimura, Y., Tsujikawa, A., Takahashi, Y., Setoh, K., Kawaguchi, T., Terao, C., Yamada, R., Kosugi, S., Sekine, A., Nakayama, T., Matsuda, F., Yoshimura, N., Nagahama Study group. (2015) Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J. Hypertens.* 33, 323-329.
9. Murase, K., Tabara, Y., Takahashi, Y., Muro, S., Yamada, R., Setoh, K., Kawaguchi, T., Kadotani, H., Kosugi, S., Sekine, A., Nakayama, T., Mishima, M., Chiba, T., Chin, K. and Matsuda, F. (2014) Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population: The Nagahama Study. *Sleep.* 37, 1809-1815.
10. Terao, C., Terada N., Matsuo, K., Kawaguchi, T., Yoshimura, K., Hayashi, N., Shimizu, M., Soga, N., Takahashi, M., Nagahama Cohort Study Group, Kotoura, Y., Yamada, R., Ogawa, O. and Matsuda, F. (2014) A genome-wide association study of serum levels of prostate specific antigen in the Japanese population. *J. Med. Genet.* 51, 530-536.

2. 学会発表

1. 河村理恵・松原洋一・野村文夫・斎藤加代子・高田史男・小杉眞司・玉置知子・櫻井晃洋・関島良樹・涌井敬子・加藤光広・小泉二郎・中村勝哉・香取久之・古庄知己・福嶋義光、「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門化集団とのネットワーク構築 (第3報)」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学 (東大阪)、2014年6月27日
2. 内野 眞也・櫻井晃洋・小杉眞司・MEN

コンソーシアム、「遺伝性甲状腺髄様癌の発症前診断と甲状腺全摘の時期」、日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会、船堀タワーホール (東京)、2014年11月22日

3. 小杉眞司、「NGSにおける Incidental Findings の取扱いについて」、日本遺伝子診療学会：遺伝子診断・検査技術推進フォーラム、コクヨホール (東京)、2014年12月12日
4. 小杉眞司、「科学的根拠—ガラパゴス化する日本の遺伝子検査ビジネス」、日本総合健診学会第43回大会、富山国際会議場 (富山)、2015年2月20日
5. 鳥嶋雅子・村上裕美・高折恭一・森実千種・谷内田真一・和田慶太・水本雅巳・鈴木雅美・細井寛子・小杉眞司、「わが国における家族性膵癌登録制度立ち上げに向けた Johns Hopkins 大学病院研修の報告」、第20回日本家族性腫瘍学会学術集会、コラッセ福島 (福島)、2014年6月14日
6. 秋山奈々・鳥嶋雅子・柴田有花・和田敬仁・高井響子・福江美咲・土屋実央・中國正祥・村上裕美・三宅秀彦・小杉眞司、「京都大学遺伝カウンセラーコースの遺伝教育への取り組み：京都大学アカデミックデイでの遺伝教室—実践報告—」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学 (東大阪)、2014年6月27日
7. 村上裕美・鳥嶋雅子・和田敬仁・三宅秀彦・秋山奈々・高井響子・福江美咲・土屋実央・柴田有花・中國正祥・中川奈保子・佐藤智佳・黄瀬恵美子・SORD・小杉眞司、「患者・研究支援チャリティーイベントにおける「あったかいでんブース」活動報告」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学 (東大

- 阪)、2014年6月27日
8. 福江美咲・三宅秀彦・山田重人・高井響子・秋山奈々・小杉眞司、「日本における無侵襲的出生前遺伝学的検査関連情報の報道～新聞記事内容分析による検討」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学(東大阪)、2014年6月28日
 9. 土屋実央・柴田有花・中國正祥・古庄知己・佐々木愛子・玉井真理子・中谷中・野村文夫・四元淳子・黒澤健司・鳥嶋雅子・村上裕美・三宅秀彦・和田敬仁・小杉眞司、「次世代シーケンサーにおけるIncidental Findingsの取り扱いにか関する検討～遺伝医療専門家を対象とした質問票調査より 倫理問題検討委員会報告」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会近畿大学(東大阪)、2014年6月29日
 10. 中國正祥・岡野高之・谷口美玲・柴田有花・土屋実央・北尻真一郎・小杉眞司、「難聴の遺伝学的検査を受検した患者の臨床的検討」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学(東大阪)、2014年6月29日
 11. 柴田有花・村上裕美・鳥嶋雅子・土屋実央・中國正祥・三宅秀彦・和田敬仁・小杉眞司、「遺伝子検査ビジネスにおける消費者用注意喚起書改定案の作成及び有効性の検討」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学(東大阪)、2014年6月29日
 12. 高井響子・三宅秀彦・和田敬仁・村上裕美・鳥嶋雅子・秋山奈々・福江美咲・小杉眞司、「日本国内の医学教育における家族歴聴取・家系図記載法の扱い」、第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、近畿大学(東大阪)、2014年6月27～29日
 13. Akiyama, N., Torishima, M., Wada, T., Kosugi, S. Kyoto Model of developing a genetics education program in Japan. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Diego, USA. October 18-22, 2014.
 14. 福江美咲・三宅秀彦・山田重人・秋山奈々・高井響子・小杉眞司、「日本国内における無侵襲的出生前遺伝学的検査関連情報の新聞報道～計量的テキスト分析での検討」、日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会、船堀タワーホール(東京)、2014年11月20日
 15. 秋山奈々・片山徹・鳥嶋雅子・和田敬仁・小杉眞司、「高校生を対象としたヒト遺伝に関する授業支援」、日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会、船堀タワーホール(東京)、2014年11月20日
 16. 高井響子・三宅秀彦・秋山奈々・福江美咲・村上裕美・鳥嶋雅子・和田敬仁・小杉眞司、「日本国内の医学教科書における家族歴聴取・家系図記載法の扱い」、日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会、船堀タワーホール(東京)、2014年11月22日
 17. 鳥嶋雅子・秋山奈々・平岡弓枝・西尾瞳・高井響子・本田明夏・和田敬仁・小杉眞司、「小学生に対するヒト遺伝教育の方法論探索」、日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会、船堀タワーホール(東京)、2014年11月22日
 18. 山中真由美・富田博子・矢野郁・高秀子・中正朱美・山本陽子・安藤直子・岩江荘介・大守伊織・小杉眞司、「研究計画書に記載すべき事項に関する質問紙調査」、第35回日本臨床薬理学会学術総会、ひめぎんホール(松山)、2014年12月4

～6日

19. 渡辺智子・小杉眞司・沼部博直・中山健夫、「新生児聴覚スクリーニングの有効性評価：分析的枠組み (Analytic Framework) に基づく文献的検討」、第16回日本子ども健康科学会、京都大学芝蘭会館（京都）、2014年12月13日
20. 富田博子・山中真由美・矢野郁・高秀子・中正朱美・山本陽子・安藤直子・岩江荘介・大守伊織・小杉眞司、「研究計画書に記載すべき事項」のうち何が書きにくいか—医師・コメディカルを対象とした調査」、日本臨床試験学会第6回学術集会総会、日本教育会館一ツ橋、2015年2月20～21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

V. 学会等発表実績

委託業務題目 集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築

機関名 国立大学法人京都大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
予防医療におけるゲノムコホート研究の役割（口頭）	<u>松田文彦</u>	第22回日本がん検診・診断学会総会	2014年7月27日	国内
ヒト複合遺伝病と感受性遺伝子の探索～網羅的オミックス解析のこころみ（口頭）	<u>松田文彦</u>	第5回小児がん学術セミナー	2014年9月7日	国内
The comprehensive human biology using a large-scale genome cohort.（口頭）	<u>Matsuda F</u> , for the Nagahama Cohort Research Group.	23rd KOGO Annual Conference 2014	September 19, 2014.	国外
The comprehensive human biology using a large-scale genome cohort.（口頭）	<u>Matsuda F</u> , for the Nagahama Cohort Research Group.	4th Global Cancer Genomics Consortium.	November 14-15, 2014.	国外
血球細胞における遺伝子発現の性差および年齢変化の解析（口頭）	奈良原舞子・ <u>田原康玄</u> ・川口喬久・ <u>松田文彦</u> ・ <u>山田 亮</u>	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会	2014年11月21日	国内
0/1 表現型と個別化医療における決断（口頭）	山田 亮	ゲノム医科学とバイオインフォマティクスの接点と集学研究集会	2015年2月20日	国内
Genome-wide association study of HTLV-1 associated myelopathy reveals association in the HLA locus in Japanese population（口頭）	Penova, M., Yasunaga, J., Saito, M., Sato, T., Nozuma, S., Matsuura, E., Kubota, R., Matsuzaki, T., Izumo, S., Takashima, H., Yamano, Y., Matsuoka, M., Matsuda, F. and <u>Tabara, Y.</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月22～24日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
ターゲットエクソームシーケンスによる網膜色素変性患者の網羅的遺伝子検査（口頭）	大石真秀・大石明生・後藤謙元・荻野顕・牧山由希子・諸岡諭・栗本雅史・吉村長久	第53回日本網膜硝子体学会総会	2014年 11月28日	国内
次世代シーケンサーを用いた遺伝性網膜変性疾患の網羅的遺伝子診断（口頭）	大石真秀・大石明生・後藤謙元・荻野顕・牧山由希子・諸岡諭・栗本雅史・吉村長久	第68回日本臨床眼科学会	2014年 11月13日	国内
多施設共同ゲノム疫学研究のための臨床情報管理基盤の構築（ポスター）	山口 泉	第34回医療情報学連合大会	2014年 11月6～8日	国内
Limited effects of smoking and HLA on ACPA and RF in general population.（ポスター）	<u>Terao, C.</u> , <u>Ohmura, K.</u> , <u>Ikari, K.</u> , <u>Kawaguchi, T.</u> , <u>Takahashi, M.</u> , <u>Setoh, K.</u> , <u>Nakayama, T.</u> , <u>Kosugi, S.</u> , <u>Sekine, A.</u> , <u>Tabara, Y.</u> , <u>Taniguchi, A.</u> , <u>Momohara, S.</u> , <u>Yamanaka, H.</u> , <u>Yamada, R.</u> , <u>Matsuda, F.</u> and <u>Mimori, T.</u>	16th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress	April 4, 2014.	国外
大規模健常人集団における抗 CCP 抗体と RF の分布と喫煙・遺伝因子との関連—ながはまコホートの解析から—（口頭）	寺尾知可史・大村浩一郎・猪狩勝則・谷口敦夫・桃原茂樹・山中 寿・山田 亮・松田文彦・三森経世	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	2014年 4月20日	国内
Takayasu Arteritis and Ulcerative Colitis—High Concurrence Ratio and Genetic Overlap.（ポスター）	<u>Terao, C.</u> , <u>Tabara, Y.</u> (30 th), <u>Mimori, T.</u> (33 rd) and <u>Matsuda, F.</u> (34 th) (total 34 collaborators)	Annual Congress of American College of Rheumatology	November 16, 2014	国外
潰瘍性大腸炎は高安動脈炎の主要な合併症であり、合併には HLA-B*52:01 が特に重要であって両疾患は遺伝因子を共有している（口頭）	寺尾知可史・松村貴由・吉藤元・桐野洋平・前嶋康浩・中岡良和・高橋めい子・網谷英介・田村夏子・中島俊樹・折口智樹・大村浩一郎・桑名正隆・小室一成・上田敦久・磯部光章・三森経世・松田文彦	日本人類遺伝学会第59回大会・日本遺伝子診療学会第21回大会合同学術集会	2014年 11月22日	国内
Angioplasty（口頭）	<u>Matsubara, H.</u>	International CTEPH Conference 2014	June 3, 2014.	国外
PVOD の臨床診断（口頭）	小川愛子	第2回日本肺高血圧学会・第3回日本肺循環学会合同学術集会	2014年 10月4日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL) (ポスター)	Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Fujii, R., Tatsuguchi, A., Saichi, N., Nakagawa, H., <u>Yamano, Y.</u> and Ueda, K.	AACR Annual Meeting 2014	April 5-9, 2014.	国外
難病研究資源バンクにおける収集試料の HLA タイピング実施による難病研究の推進 (ポスター)	刃田まや子・平田誠・佐々木光穂・樋野村亜希子・前畑みどり・高橋一朗・増井徹・ <u>山野嘉久</u> ・吉良潤一・米田悦啓・坂手龍一	第23回日本組織適合性学会大会	2014年 9月13～15日	国内
慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法後に・抗アタポリン4抗体及び抗HTLV-1抗体陽性の脊髄長大病変を呈した49歳女性例 (口頭)	余郷麻希子・大本周作・向井泰司・安部 宏・相澤良夫・高橋利幸・ <u>山野嘉久</u> ・鈴木正彦	第210回日本神経学会関東・甲信越地方会	2014年 9月6日	国内
HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与 (ポスター)	佐藤知雄・新谷奈津美・安藤仁・山内淳司・國友康夫・高橋克典・齋藤祐美・石川美穂・八木下尚子・ <u>山野嘉久</u>	第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会	2014年 9月4～6日	国内
HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討 (口頭)	山内淳司・新谷奈津美・安藤仁・Ariella Coler-Reilly・國友康夫・高橋克典・八木下尚子・佐藤知雄・宇都宮與・ <u>山野嘉久</u>	第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会	2014年 9月4～6日	国内
HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析 (口頭)	<u>山野嘉久</u> ・木村美也子・八木下尚子・鈴木弘子・石川美穂・小池美佳子・齋藤 祐美・新谷奈津美・佐藤知雄・高田礼子	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討 (口頭)	佐藤知雄・井上永介・新谷奈津美・高橋克典・國友康夫・Ariella Coler-Reilly・山内淳司・八木下尚子・ <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析 (口頭)	新谷奈津美・佐藤知雄・安藤仁・外丸詩野・Ariella Coler-Reilly・八木下尚子・山内淳司・長谷川温彦・神奈木真理・田中勇悦・宇都宮與・ <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAMねっと」の患者満足度調査 (ポスター)	八木下尚子・有福厚孝・菊池崇之・木村未祐奈・佐藤健太郎・石川美穂・鈴木弘子・小池美佳子・齋藤祐美・新谷奈津美・佐藤知雄・木村美也子・高田礼子・ <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討（口頭）	山内淳司・新谷奈津美・安藤仁・國友康夫・高橋克典・Ariella Coler-Reilly・八木下尚子・佐藤知雄・宇都宮與・ <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討（口頭）	遠藤寿子・中島孝・池田哲彦・大田健太郎・會田泉・米持洋介・ <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HTLV-1キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例（口頭）	寺田裕紀子，鴨居功樹，山野ちなみ， <u>山野嘉久</u>	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索（口頭）	石原誠人・新谷奈津美・佐藤知雄・藤井理沙・最知直美・宇都宮與・ <u>山野嘉久</u> ・菅野純夫・植田幸嗣	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年 8月22～24日	国内
HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性（口頭）	<u>山野嘉久</u>	第55回日本神経学会学術大会	2014年 5月21～24日	国内
患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査（ポスター）	菊池崇之・有福厚孝・木村未祐奈・佐藤健太郎・本橋隆子・木村美也子・網中雅仁・高田礼子・八木下尚子・ <u>山野嘉久</u>	第55回日本神経学会学術大会	2014年 5月21～24日	国内
自己免疫性膵炎患者のIgGの病原性（ポスター）	塩川雅広・上田樹・西川義浩・山内雄揮・栗山勝利・佐久間洋二朗・大田悠司・丸野貴久・澤井勇悟・辻喜久・宇座徳光・児玉裕三・ <u>千葉 勉</u>	第51回日本消化器免疫学会総会	2014年 7月10日	国内
自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係（ポスター）	塩川雅広・上田樹・西川義浩・山内雄揮・栗山勝利・佐久間洋二朗・大田悠司・丸野貴久・澤井勇悟・辻喜久・宇座徳光・児玉裕三・ <u>千葉 勉</u>	第51回日本消化器免疫学会総会	2014年 7月10日	国内
Neutrophil extracellular trapsによるPlasmacytoid dendritic cellの活性化とIgG4関連疾患（口頭）	新井康之・渡邊智裕・山下浩平・高折晃史・ <u>千葉 勉</u>	第51回日本消化器免疫学会総会	2014年 7月10日	国内

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内外の別
好酸球性胃腸炎と好酸球性食道炎の診療と研究の現状（口頭）	<u>木下芳一</u>	第100回日本消化器病学会総会	2014年 4月25日	国内
好酸球性食道炎の病態形成にIL-33は関与するのか？（口頭）	大嶋直樹・石原俊治・ <u>木下芳一</u>	第51回日本消化器免疫学会総会	2014年 7月11日	国内
マイクロアレイ解析による好酸球性食道炎の病態解明（口頭）	石村典久・石原俊治・ <u>木下芳一</u>	第22回日本消化器病関連学会週間	2014年 10月24日	国内
The Clinical and Genetic Features of Dyskeratosis Congenita, Cryptic Dyskeratosis Congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome in Japan（ポスター）	Yamaguchi, H., Sakaguchi, H., Yoshida, K., Yabe, M., Yabe, H., Okuno, Y., Muramatsu, H., Yui, S., Inokuchi, K., Ito, E., <u>Ogawa, S.</u> and <u>Kojima, S.</u>	56th ASH Annual Meeting	December 6, 2014.	国外
Whole-Exome Sequencing Reveals a Paucity of Somatic Gene Mutations in Aplastic Anemia and Refractory Cytopenia of Childhood（ポスター）	Okuno, Y., Narita, A., Muramatsu, H., Yoshida, K., Hama, A., Wang, X., Xu, Y., Kawashima, N., Sakaguchi, H., Doisaki, S., Takahashi, Y., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., <u>Ogawa, S.</u> and <u>Kojima, S.</u>	56th ASH Annual Meeting	December 8 2014.	国外
Predicting Response to Immunosuppressive Therapy By the Combination of Minor Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones and Lymphocyte Telomere Length（ポスター）	Narita, A., Sekiya, Y., Sakaguchi, H., Nishio, N., Muramatsu, H., Okuno, Y., Yoshida, N., Wang, X., Xu, Y., Kawashima, N., Doisaki, S., MD1*, Kamei, M., Irie, M., Hama, A., Takahashi, Y. and <u>Kojima, S.</u>	56th ASH Annual Meeting	December 8 2014.	国外
Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250 Patients with Congenital Bone Marrow Failure.（ポスター）	Muramatsu, H., Okuno, Y., Yoshida, K., Doisaki, S., Hama, A., Wang, X., Narita, A., Kawashima, N., Xu, Y., Sakaguchi, H., Takahashi, Y., Sanada, M., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Miyano, S., <u>Ogawa, S.</u> and <u>Kojima, S.</u>	56th ASH Annual Meeting	December 8 2014.	国外
Diagnosis of Fanconi anemia by FANCD2 monoubiquitination analysis（口頭）	川島 希・関屋由子・成田 敦・王 希楠・土居崎小夜子・奥野友介・村松秀城・入江正寛・濱 麻人・高橋義行・ <u>小島勢二</u>	第76回日本血液学会学術集会	2014年 10月31日	国内
Diagnostic efficacy of whole-exome sequencing in 250 patients with congenital bone marrow failure（口頭）	奥野友介・村松秀樹・吉田健一・土居崎小夜子・白石友一・濱 麻人・千葉健一・田中洋子・真田 昌・高橋義行・宮野 悟・ <u>小川誠司</u> ・ <u>小島勢二</u>	第76回日本血液学会学術集会	2014年 11月1日	国内