

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23406031

研究課題名(和文)HLA-Aアリルの東アジアにおけるベーチェット病遺伝要因としての意義に関する研究

研究課題名(英文)Genetic contribution of HLA-A alleles for the pathogenesis of Behcet disease in East Asia

研究代表者

竹内 二士夫(TAKEUCHI, FUJIO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70154979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：ベーチェット病(BD)の遺伝要因(HLA、IL23R(rs1495966))を検討した。日本と同様、韓国BDでも眼症状とHLA-A\*2601が相関し( $p<0.05$ )、更に皮膚症状とA\*0207の相関を認めた( $p<0.05$ )。本邦でもA\*2601、B\*5101陰性群でA\*0207が増加していた( $OR=2.82$ )。タイの両陰性群でも増加しており( $p<0.05$ )、A\*0207は第3の感受性遺伝子の可能性がある。Rs1495966はHLAと独立して相関していた( $p<0.05$ )。HLAとMICA-TMペプチドとの結合の自由エネルギー計算では、相関するHLAは7-11Kcal/mol強く結合していた。

研究成果の概要(英文)：The contribution of HLA and the IL23R-IL12RB area (rs1495966) as the genetic factors for the pathogenesis of Behcet's disease (BD) was examined. In Korean BD the association of HLA-A\*2601 allele with the ocular involvement was observed ( $p<0.05$ ), as the same as in Japanese BD. Moreover, the A\*0207 allele was associated with the skin involvement in Korean BD ( $p<0.05$ ). In Japanese, the increase of A\*0207 was observed in the patients without both A\*2601 and B\*5101 ( $OR=2.82$ ). The A\*0207 was also increased in Thai patients without the both alleles. These findings suggest the possibility that the A\*0207 allele is the third susceptibility allele of BD. On the other hand, the rs1495866 was associated with BD independently from HLA ( $p<0.05$ ). The calculation of the free energy charge for the binding between HLA and MICA-TM peptide (AAAAAIFVI) indicated that the HLA alleles (A\*2601 & B\*5101) associated with BD bind strongly by 7-11 Kcal/mol comparing to the alleles without association.

研究分野：内科学、リウマチ学、臨床遺伝学

キーワード：ベーチェット病 東アジア 疾患感受性遺伝子 HLA IL23R 民族差 三次元構造 MICA

## 1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病(BD)は、中東から日本、韓国にわたる地域に比較的高頻度にみられる原因不明の疾患である。シルクロード病とも称されているように、頻度に地域差が見られる疾患でもあるが、その発症には遺伝因子の関与があると考えられている。特にHLA-B\*5101とは、日本だけでなく海外でも強い相関が認められており、50-60%の患者がHLA-B\*5101をもつ事が汎く知られている(Ohno et al: JAMA 240, 2978; Mizuki et al: Am J Ophthalmol 116, 1993; Gonzalez-Escribano et al: Tiss Antig 52, 1998)。

我々は眼病変のあるBD患者でHLA-B\*5101に加えてHLA-A\*2601が、B\*5101とは独立して、有意に増加しており、A\*2601はまた視力予後に関与する事を、平成17-20年度の科研費基盤研究で報告した。またこの2種のHLAを持たない群ではB\*39が有意に増加している事も報告した(73回アメリカリウマチ学会(Arth Rheum 58 (Abstract), 2009; Clinical Experimental Rheumatology 28 (Supple. 60): S32-37, 2010)。HLA-26との弱い相関は古くから観察されていたが(Matsuki et al: Tiss Ant 29, 1987; Chung et al: J Formos Med Assoc 89, 1990)有意差のつかないものであった。我々の報告したHLA-A\*2601とBDの相関はMeguro等も相関を報告している(Ann Rheum Dis 69, 2010)。他方A\*2602との相関も報告されており(Ito et al: Tissue Ant 67, 2006)。遺伝因子としての重要性や病態との関連性は必ずしも明らかになっているとはいえず、さらなるデータの蓄積が求められている。

一方、BDは東南アジアでは比較的頻度が低いと考えられているが、東南アジア民族の有病率に関する報告や詳細なHLAに関する報告はほとんどない。地域差がある要因の一つとし、HLA-A\*2601、B\*5101、(B\*39)の分布の違いが考えられる。東南アジアのBD患者においてもA\*2601が有意に増加しているとすれば、本症発症の遺伝要因としてのA\*2601の役割がほぼ確定すると考えられる。我々はこれまでも韓国ソウル大、台湾大、タイチェンマイ大、マヒドン大等と科研費研究などでリウマチ疾患の病因について共同研究を行ってきた。その基盤を基にベーチェット研究についても共同研究が可能な状況であった。

近年遺伝子全般を用いた大規模研究(GWAS)で、HLA領域は非常に強い相関を示したが、それに加えてHLA領域以外に疾患感受性遺伝子が存在する可能性が示唆されている(Mizuki et al & Remmer et al: Nat Gen 42, 2010)。HLA以外の遺伝子としてIL23R-IL12RB領域(本報告書では単にIL23Rと表記する)との相関や、IL23Rと我々が報告したA\*2601などのHLAアリルとの

関連についても明らかにしていく必要があると考えられる。

また、BDに相関した2種類のHLA:A\*2601とB\*5101、の機能に共通点があるかを調べる事も、本症の病態を解明する上で重要な事と考える。例えばA\*2601とは異なりB\*5101は一般には視力予後には関連しないと報告されている(Takeuchi et al: Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 243, 2005)。遺伝因子としてのこれらのHLAの立体構造を解明し、機能を推測することは、本症の原因となる抗原(蛋白)の推定に発展する可能性があると考えられる。

これらの事はまた、我々が本研究を開始するに至った所以でもある。

## 2. 研究の目的

ベーチェット病(BD)の遺伝要因として、HLA-B\*5101に加えてHLA-A\*2601が独立して強い相関を示し、更に視力予後に関係する事を、これまでに科研費基盤研究の成果として報告した。本研究では、東アジアにおいてA\*2601の疾患感受性遺伝子としての意義を確立し、HLAの分布の差と疾患の民族差の関連を明らかにする事、また眼症状を中心にした本症の病態形成におけるHLAの役割を明らかにする事を目的とし、更に近年GWAS研究から推測されたIL23受容体遺伝子との関連を明らかにする事も目的とする。加えて、この2種のHLAの立体構造の推定から抗原の共通性についての検討も目的とする。尚、研究の開始後にA\*0207の関与が推測される結果が得られたので、A\*2601に加えてA\*0207の遺伝因子としての意義を検討する事も重要な研究目的の一つとした。

本研究遂行にあたっての具体的な目的は以下の如くである。1)サンプルを各国で収集し、共通クリニカルデータベースを作成する事。2)BD患者や一般集団についてHLA-A、HLA-Bを検討するとともに、3)IL23R遺伝子多型を検討し、相関及びHLAとの関連を検討する事。4)HLA-A\*2601やB\*5101(研究開始後は特にA\*0207についても)やIL23Rの病因、病態形成因子としての意義を検討し、5)それを各民族で比較する。6)更に既報のHLA-A,B立体構造から、A\*2601、B\*5101の3次元構造をコンピューターで推定し、その抗原提示能の相同性や差異を推定する事である。コンピューターを用いた計算化学的手法で、HLAと抗原候補蛋白との結合能から、HLAの疾患発症における役割を検討し、このような手法のモデル研究になる事も目的とする。

これらを通じてBDの遺伝的背景や、HLAの役割、民族差の機序を明らかにし、将来の治療、検査、予後予測や診断法の開発に役立てる事を大きな目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) サンプリングと臨床データベース

海外共同研究のための体制整備は本研究の目的の一つである。サンプルは、各国で収集し、臨床所見を各国でまとめ、各国でデータベースを保管する事とした。眼科的臨床所見は分担研究者の蕪城を中心に各国と検討してデータベース項目を選択した。

## (2) HLA-分析：

タイピングは、INNO-LiPA™ HLA-A 又は B Update (INNOGENETICS) を用いて行った。HLA-A\*02,\*26, B\*39,51 に関しては、詳細な検討を Micro SSP™ Allele Specific HLA class I DNA Typing Tray (ONE LAMDA) を用いて行なった。

## (3) IL23R-IL12RB2 領域の検討：

ベーチェット病に関連する遺伝子として IL23R-IL12RB2 領域にある SNP rs1495966 (1p31.3) の変異(A/G)を日本 BD 及び日本とタイの健常者で検討した。フォワード、リバースプライマーとして、各々 CCAAAGCCTCAAATTGCTCTTATAA、TGATTAATTTTTATAGTTGTCACCTT を用い、94 30 秒、55 30 秒、72 90 秒の条件で増幅反応を 35 回繰り返して 272bp の DNA 断片を得た。増幅断片を、制限酵素 Dra (認識配列 TTTAAA) を用いて切断し、アガロースゲル電気泳動で SNP を検出した。

## (4) HLA の 3 次元構造及び抗原結合能の検討：

本研究では、HLA アリルの 3 次元構造を、既報の HLA 構造を基にコンピューターを用いて推定し、BD に相関するアリル (A\*2601, B\*5101) と相関しないアリル (A\*1101, B\*3501) の、ペプチド結合能を分析プログラム AMBER10 を用いた計算化学的手法で検討した。ペプチドとして B51 をもつ BD 患者で自己反応性 CD8+Tc 細胞を誘導する事がすでに報告されている MICA-TM (AAAAAIFV1) を用いた。

## (5) HLA 領域の詳細検討の合意作成：

HLA 領域の詳細検討をミシガン大学との共同研究で行うため、その合意作成を行った。そのための研究倫理委員会再承認手続き、ミシガン大学との研究概要合意文書の交換を行う。

## 4. 研究成果

### (1) サンプルと臨床データベース：

眼症状のある BD サンプルを中心に既存のもの合わせて総計 170 検体を収集し、臨床データベースを作成した。コントロールは、既存のもの合わせて総計 213 検体を集めた。有病率は難病情報センターの情報から 10 万人あたり 15.0 であった。韓国からの情報では 33.8 (ソウル大 Song 先生)、アメリカからの情報では 5.2 人 (ミシガン大 Sawalha 先生) であった。東南アジア各国での頻度推定は難しく、タイ チェンマイ大学での BD 患者数

は RA 患者の凡そ 3%、SLE、SSC 患者の各 3、10% であり (Worawit 先生)、当科での各 15、45、129% と比べて、検討したすべてのリウマチ性疾患に対して少ない傾向があった。ベトナム、台湾では国内事情の問題でサンプル輸送が困難だった。

## (2) HLA-分析：

### HLA-B\*5101 に関する検討：

日本人の HLA に関しては眼症状が認められており、かつ後述の IL23R-IL12RB2 領域の SNP についても検討してある BD136 例、Control (C 群) 213 例について分析した結果を示す。日本人 BD ではアリル頻度 (AF) が 25.7% (C 群 8.2%) と有意に増加し ( $P=5.36E-10$ ,  $OR=3.87$ )、表現型頻度 (PF) も 44.1% (C 群 15.5%) と有意に増加していた ( $P=6.43E-10$ ,  $OR=4.31$ )。韓国 BD ( $n=223$ ) でも B\*51 は有意に増加 (PF=38.3% Vs 20.2% (C 群)) していた。タイ BD ( $n=26$ ) でも有意な増加を認め (AF=17.3% Vs 4% (C),  $p=0.002$ ,  $OR=4.97$ ) 主たる感受性遺伝子と考えられる。C 群の検討では、日本、韓国に比べてタイ ( $n=99$ )、台湾 (4.0%) でその頻度はかなり少なかった。これが発症頻度に関係している可能性が示唆された。臨床症状との解析では、HLA-B\*5101 陽性例は陰性例と比べ完全型ベーチェット病が多い結果であった ( $P=0.0467$ )。

### HLA-A\*2601 に関する検討：

日本人 BD では AF が 17.8% (C 群 8.0%) と有意に増加し ( $P=1.62E-4$ ,  $OR=2.47$ )、PF も 35.3% (C 群 15.5%) と有意に増加していた ( $P=2.78E-5$ ,  $OR=2.98$ )。韓国 BD では PF=11.7% (C 群 6.7%) と有意差はなかったが、眼症状のある BD (0-BD,  $n=85$ ) では 17.7% と  $p<0.05$  で有意差を認めた。韓国の結果は、日本人 0-BD での相関を支持する結果であり、A\*2601 は 0-BD の感受性遺伝子である事が確認された。タイ BD でもわずかな増加傾向を認めたが有意ではなく (AF=3.8% Vs 1.5% (C))、症例数の関連で眼症状との関係は不詳である。B\*5101 陰性群の検討でも有意差は得られていない。台湾でもタイと同様の結果であったが、その理由の一つとして C 群での AF が、日本、韓国に比べてタイ、台湾 (1.2%) では低い事が考えられる。また AF の差が発症頻度に関係している可能性も示唆される。

眼症状との関連では、前回報告時に比べて視力予後不良との有意な相関はなくなっていた。これは近年の活動性の高いベーチェット病ぶどう膜炎症例は早期に抗 TNF 抗体製剤の治療が開始されるため、そのコントロールが良くなり、視力予後が改善しているため有意差が出来にくくなったものと考えられる。しかし、HLA-A\*2601 陽性群では陰性群と比べ前部ぶどう膜炎症例が少なく、汎ぶどう膜炎が多い傾向がみられた ( $P=0.0591$ )。別に韓国のグループからも、後部ブドウ膜炎の関連が報告されている。

### HLA-A\*0207 に関する検討：

韓国 BD では皮膚病変のある BD(S-BD, n=180)において PF=13.9%(C 群 6.4%)と P=0.05 で有意に増加していた。本研究開始後、この A\*0207 の関与を示唆する結果が得られたので、A\*0207 を研究の主たるターゲットとして検討した。日本人 BD では、全検体を用いた解析では差は認めなかったが(PF=11.0% Vs 6.1%(C 群))、A\*2601 かつ B\*5101 陰性群において、OR=2.82(95%CI=1.01-7.85)弱い有意な増加を認めた(PF=17.9% Vs 7.2%(C 群))。皮膚所見との関連は不詳である。相関が弱い理由として今回解析した日本人検体は主に O-BD である事、C 群での頻度が低い事が考えられる。A\*0207 に関しては今後日本でも更に検体数を増やして分析することが重要と考えられる。一方、タイ BD では全体の群では有意差は得られなかったが、A\*2601 かつ B\*5101 陰性群(n=17)において、PF=52.9%( Vs 27.3%(C 群 n=88) )と有意な増加を認めた(P=0.048, OR=3.00, 95%CI=1.036-8.673)。タイでは少ない症例数で有意差が得られた理由として、タイ C 群では A\*0207 頻度が極めて高いという事が考えられる。A\*0207 の寄与を検討するにはタイ BD での今後の検討が重要と考える。台湾でも日本と比べて C 群での PF が高く(16.7%)、BD では PF=36.4%と高かったが、現段階では有意差を得るには至らなかった。

### その他の HLA アリルに関する検討：

日本人 BD では、A\*2601 かつ B\*5101 陰性群で B\*3901 が PF=10.3%(C 群 2.6%、OR=4.26(95%CI=1.01-17.86))、B\*3902 が PF=7.7%(C 群 0.7%、OR=12.67(1.28-125.35))と、ともに有意に増加していた。これは前回の比較的少ない症例数の時と同様な結果であった。B\*39 は疾患感受性アリルの可能性が残されており、また、B\*3901, B\*3902 のどちらのアリル、(または両方のアリル)が重要なのか、更に検討を加える必要があると考えられる。

B\*5201 は PF=10.3%(C 群 25.4%)と有意に減少しており(P=4.86E-4)、BD に対する抵抗性アリルと考えられる。B\*5101 と A\*02, \*26 アリル間に有意な相関は認められなかった。前述の A\*0207 は B\*4601 とリンクしていると考えられる。また、A\*2601 又は B\*5101 を持つ BD は日本 71.3%(C 群 28.2%)、タイ 52.9%(C 群 27.3%)で各々 P=1.85E-15、P=0.048 で有意に増加していた。

### (3) IL23R-IL12RB2 領域の検討：

#### rs1495966 の遺伝子多型：

Rs1495966 の遺伝子型である GG, GA, AA の分布は日本人 BD 患者(n=138)で 28, 69, 41、日本人健常者(n=216)で各々 67, 105, 44 であった。日本人 BD 病患者では A アリルが多く現れ、2 検定で比較したところ有意な差が認められた ( $\chi^2 = 5.7465$ ,  $f=2$ )。この結果、

この SNP 部位 (rs1495966) はベーチェット病の発病と何らかの関連があることが示唆された。タイ人健常者(n=99)では遺伝子型分布は 22, 49, 28 であった。日本人健常者と比較したところ、2つの集団には有意な差が認められた ( $\chi^2 = 3.7294$ ,  $f=2$ )。この結果から、この変異部位についてのアリル頻度分布には民族差もあることが示された。

### rs1495966 と HLA 臨床所見との関連：

HLA との関連の検討(BD136, C213 例)では、BD では A アリルの遺伝子頻度が優位に増加していた (53.7 Vs 44.8%, P=0.024) が、A と前述の BD に相関する各アリルとの間に相関は認められなかった。また、IL-23R の SNP と臨床像には眼症状との関連を含めて有意な関連は認められなかった。

### (4) HLA の 3 次元構造及び抗原結合能の検討：

HLA と MICA-TM の結合にはファンデルワールス力が優位に作用し、BD に相関するアリルでは N 末の P2/P3 残基、C 末の P9 残基がアンカーとして強く HLA の結合グロブで結合に関与していたとすると、結合の自由エネルギー計算から、相関するアリルでは 7~11Kcal/mol 程度強く結合しているという結果を得た。今回検討したいいくつかのアリルに加えて、A\*0207 や B\*39、更には負の相関が認められている B\*5202 などについても、また他の候補抗原に関しても検討していく事が BD の遺伝的病因の解明のために重要であると考えられる。今回の研究で試みた、HLA と抗原候補の結合能のコンピューター分析による発症機序研究の手法は、これまであまり報告されていない。今回の研究では候補抗原の仮定の下に有意な結果が得られたが、この結果はこの分析手法が、今後病態解明や治療法開発の研究手法に発展しうる可能性がある事を示唆していると考えられる。今回の解析は、一つのモデル解析であり、今後更に、計算化学手法を用いた研究手法が、結合に影響するような化合物を推定する事に発展すれば、HLA, 抗原をターゲットとした新しい薬剤開発の可能性もあると考えられる。

### (5) HLA 領域の詳細検討の合意作成：

倫理委員会の修正再承認を得、またミシガン大学 Sawalha 先生と研究概要で合意した。サンプルを送付し、次年度以降に互いに研究費を得たうえで共同研究を開始する事とした。

本研究結果は順次論文にて発表予定である。また本研究は、研究組織欄の先生方に加えて、東京大学辻省次、郭伸、清水潤、神田浩子、道下和也、木下恵理、大野木由加、西愛、帝京大学竹内真純、獨協大学籙持淳、の諸先生や研究補助員の方の御助言、御協力をいただいで遂行した研究である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 95 件)

1. Louthrenoo W, Kasitanon N, Wangkaew S, Kuwata S, Takeuchi F (他 2 名、4,5 番目): Distribution of HLA-DR alleles among Thai patients with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 76: 113-117, 2015. [DOI: 10.1016/j.humimm.2015.01.018]. 査読有
  2. Kaburaki T, Namba K, (他 8 名、1 番目): Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol* 58:120-130, 2014. [DOI: 10.1007/s10384-013-0294-0]. 査読有
  3. Takeuchi M, Kezuka T, Kaburaki T, (他 16 名、6 番目): Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet's Disease: A Multicenter Study. *Ophthalmology* 121: 1877-1884, 2014. [DOI:10.1016/j.ophtha.2014.04.042]. 査読有
  4. Ishikawa N, Noguchi H, Watanabe K (他 4 名、4 番目); Non-Heme dioxygenase catalyzes atypical oxidations of 6,7-bicyclic systems to form the 6,6-quinolone core of viridicatin-type fungal alkaloids, *Angew. Chem Int Ed* 53: 12880-12884. 2014. [DOI: 10.1002/anie.201407920]. 査読有
  5. Louthrenoo W, Kuwata S, Takeuchi F, (他 6 名、各 8,9 番目): Association of HLA-DRB1\*15:02 and DRB5\*01:02 allele with the susceptibility to systemic sclerosis in Thai patients. *Rheumatol Int* 33 (8): 2069-2077, 2013. [DOI: 10.1007/s00296-013-2686-3]. 査読有
  6. Louthrenoo W, Kuwata S, Takeuchi F, (他 6 名、各 8,9 番目): The genetic contribution of HLA-DRB5\*01:01 to systemic lupus erythematosus in Thailand. *Int J Immunogenet* 40 (2): 126-130, 2013. [DOI:10.1111/j.1744-313X.2012.01145.x]. 査読有
  7. Tsunematsu Y, Ishikawa N, Noguchi H, (他 5 名、5 番目): Distinct mechanisms for spiro-carbon formation reveal biosynthetic pathway crosstalk. *Nature Chemical Biology* 9: 818-825, 2013. [DOI: 10.1038/nchembio.1366]. 査読有
  8. Nakazawa T, Ishiuchi K, Noguchi H, (他 6 名、7 番目): Targeted disruption of transcriptional regulators in *Chaetomium globosum* activates biosynthetic pathways and reveals transcriptional regulator-like behavior of aureonitol. *J. Am. Chem. Soc.* 135: 13446-13455, 2013. [DOI: 10.1021/ja405128k]. 査読有
  9. Okada AA, Kaburaki T, (他 16 名、16 番目): Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 130: 592-598, 2012. [DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.2698]. 査読有
  10. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Park M(他 6 名、3 番目): Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 13: R49 (on line), 2011. [DOI: 10.1186/ar3292]. 査読有
  11. De-Eknankul W, Umehara K, Noguchi H, (他 6 名、8 番目): QSAR study of natural estrogen-like isoflavonoids and diphenolics from Thai medicinal plants. *J. Mol. Graph. Model.* 29: 784-794, 2011. [DOI:10.1016/j.jmgm.2011.01.001]. 査読有
- [学会発表](計 137 件)
1. Kongkaew S, Kaburaki T, Noguchi N, Takeuchi F, Hannongbua S (他 5 名): MICA-TM peptide selectively bind to HLAs associated with Behçet's disease. XII International Conference on Bioinformatics, Computational Biology and Biomedical Engineering, Kyoto. 京都ブライトンホテル (京都府・京都市), Nov 13-14, 2014.
  2. Kaburaki T, (他 9 名): The Ocular Behçet Disease Research Group of Japan. Evaluation of Ocular Disease Activities using Behçet's Disease Ocular Attack Score 24 Before and After Infliximab. 12th International Ocular Inflammation Society (IOIS) Congress, Valencia (Spain), Feb 12, 2014.
  3. Kaburaki T, (他 4 名): Ocular Behçet disease Research Group of Japan. Reasons of the Application of Infliximab Therapy to the Patients with Ocular Behçet's Disease. World Ophthalmology Congress (WOC) 2014 in TOKYO, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区), April 15, 2014.
  4. Ishikawa N, Noguchi H, (他 2 名): Biosynthetic study of aspoquinolone, 247th ACS National Meeting & Exposition, Dallas convention center, Dallas (USA), March 16-20, 2014.
  5. Kuwata S, Kaburaki T, Harihara S, Takeuchi F (他 6 名): HLA-A\*26:01 and B\*39 with Ocular Behçet's disease in Japan. The 16th International HLA and Immunogenetics Conference, Liverpool (England), May 29 - June 3, 2012.
  6. Noguchi H: Establishing a new methodology for genome mining and biosynthesis of natural products through

fungal molecular genomics.  
International Congress on Natural  
Products Research 2012, New York (USA),  
July 28-Aug 1. 2012

〔図書〕(計 4 件)

1. 針原伸二: 学んでみると遺伝学はおもしろい. ベレ出版. 全 224 ページ、2014
2. 針原伸二: 遺伝学と古病理学. in 古病理学事典, 藤田尚編, 同成社: pp 136-144. 全 278 ページ、2012
3. 萩野昇: 膠原病を疑うとき, in 不明熱を減らすための外来発熱診療ガイド 症候別の診かた・考えかた, 大滝 純司 (監修), 中村 造、赤石 雄 (編集). 丸善出版: pp 156-166, 全 239 ページ、2012

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等なし。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹内 二士夫 (TAKEUCHI, Fujio)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70154979

### (2) 研究分担者

蕪城 俊克 (KABURAKI, Toshikatsu)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70343126

針原 伸二 (HARIHARA, Shinji)  
東京大学・大学院理学系研究科・助教  
研究者番号: 40198932

野口 博司 (NOGUCHI, Hiroshi)  
静岡県立大学・薬学部・教授  
研究者番号: 60126141

桑田 昇治 (KUWATA, Shoji)  
帝京大学・ちば総合医療センター・教授  
研究者番号: 00241993

萩野 昇 (HAGINO, Noboru)  
帝京大学・ちば総合医療センター・講師  
研究者番号: 40466769

### (3) 海外研究協力者

Park Myoung Hee (韓国 ソウル大学・医学部・教授)

Song Yeong Wook (韓国 ソウル大学・医学部・教授)

Yu Chia-Li (台湾 台湾大学・医学部・教

授)

Worawit Louthrenoo (タイ チェンマイ大学・医学部・教授)

Supot Hannongbua (タイ チュラロンコン大学・理学部・教授)

Sa-nga Pattanakitkul (タイ マヒドン大学・医学部・准教授)

Phan Thi Hoan (ベトナム ハノイ医科大学・医学部・准教授)

Amr H Sawalha (アメリカ ミシガン大学・医学部・准教授)