

- Serum levels of BAFF for assessing the disease activity of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):14-7.
6. Migita K, Torigoshi T, Motokawa S, Ito M, Miyashita T, Izumi Y, Yasunami M. Protracted synovitis without systemic manifestations in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(Suppl 60):S99.
  7. Yasunaga Y, Miyashita T, Makiyama J, Koga T, Izumi Y, Kitazato A, Kobayashi S, Fujioka H, Matsumoto A, Ito M, Migita K. A case of gastric cancer presenting as polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):111-2.
  8. Imadachi H, Imadachi S, Koga T, Miyashita T, Izumi Y, Takayama H, Nakamichi C, Hamawaki M, Yamaguchi H, Matsukuma S, Ito M, Maeda K, Motokawa S, Sasaki O, Migita K. Successful treatment of refractory cardiac tamponade due to rheumatoid arthritis using pericardial drainage. *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):1103-6.
  9. Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K. Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 May;30(7):987-9.
  10. Migita K, Umeno T, Miyagawa K, Izumi Y, Sasaki E, Kakugawa T, Ito M, Kinoshita A, Miyashita T. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient induced by isoniazid for tuberculosis chemoprophylaxis. *Rheumatol Int* (in press).
  11. Migita K, Agematsu K, Yamazaki K, Suzuki A, Yazaki M, Jiuchi Y, Miyashita T, Izumi Y, Koga T, Kawakami A, Eguchi K. Expression of CD64 on polymorphonuclear neutrophils in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol*. 2010 (in press).
  12. Koga T, Migita K, Kawakami A, Nakamura H, Eguchi K. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology* (in press).
  13. 桑野貴美子、和泉泰衛、河合俊輔、岡田拓巳、古賀智裕、大野直義、宮下賜一郎、江崎宏典、角川智之、木下明敏、右田清志。肺胞出血を契機に診断された抗セントロメア抗体陽性限局型強皮症の1例。九州リウマチ。2010, 30(2):111-117.
  14. 右田清志、古賀智裕、和泉泰衛、宮下賜一郎。関節滑膜における Toll-like receptor の発現。リウマチ科。2010, 43(1):105-108.
  15. 川尻真也、岩本直樹、中村英樹、折口智樹、川上 純、江口勝美、植木幸孝、右田清志、溝上明成、荒牧俊幸。TNF 阻害薬治療の既往がある関節リウマチ

に対するトシリズマブ治療の有効性.  
九州リウマチ. 2010,30(2):66-71.

16. 上松一永, 右田清志. 家族性地中海熱.  
医学のあゆみ 2010, 235  
(12,13):1159-1163.
17. 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋  
弘, 塚元和弘, 石橋大海, 中村 稔.  
日本人原発性胆汁性肝硬変患者 (PBC)  
のCTLA-4一塩基多型 (SNP) の解析.  
消化器と免疫, 46:105-107.
18. 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉  
佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正  
剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海.  
HLA-DRB1遺伝子多型が抗核抗体によ  
る原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及  
ぼす影響の検討. 消化器と免疫, 46:  
108-112.

## 2. 学会発表

<海外>

1. Kiyoshi Migita: Clinical course and  
outcome of type1 autoimmune hepatitis in  
Japan National hospital organization  
(NHO) multi-centric study. The 96th  
Annual Meeting of the Japanese Society  
of Gastroenterology, Niigata April 22-24,  
2010.
2. B. Ilyassova, K. Migita. The signal  
molecules of autoimmunity in the  
pathogenesis of liver cirrhosis caused by  
chronic hepatitis B. 20th Conference of  
the APASL, Beijing. 25-28 March 2010.
3. Kiyoshi Migita, Atsumasa Komori,  
Takafumi Torigoshi, Yumi Maeda,

Yasumori Izumi, Yuka Jiuchi, Taiichiro  
Miyashita, Minoru Nakamura, Satoru  
Motokawa, Hiromi Ishibashi: The role of  
the JAK/ STAT signaling pathway in  
rheumatoid synovitis. 14th International  
Congress Immunology. 23-27 August  
2010,

<国内>

1. 右田清志, 中村 正, 宮下賜一郎, 和  
泉泰衛, 江口勝美. 間質性肺炎合併RA  
患者における遺伝子多型の解析. 第54  
回日本リウマチ学会総会・学術集会/  
第19回国際リウマチシンポジウム. 神戸.  
2010.4.22-25.
2. 右田清志, 宮下賜一郎, 和泉泰衛, 鳥  
越雄史, 本川 哲, 井田弘明. 遷延す  
る関節水腫を主徴として発症した家族  
性地中海熱 (FMF) の1例. 第54回日本  
リウマチ学会総会・学術集会/第19回  
国際リウマチシンポジウム. 神戸.  
2010.4.22-25.
3. 松尾真喜子, 和泉泰衛, 宮下賜一郎,  
右田清志, 江口勝美. LCAPが著効した  
薬剤抵抗性成人発症Still病の一例. 第54  
回日本リウマチ学会総会・学術集会/  
第19回国際リウマチシンポジウム. 神戸.  
2010.4.22-25.
4. 右田清志, 中村 正, 宮下賜一郎, 和  
泉泰衛, 古賀智裕, 江口勝美. アミロ  
イドーシス合併RA患者におけるSAA1  
遺伝子多型とSAAの蛋白分解. 第54回  
日本リウマチ学会総会・学術集会/第  
19回国際リウマチシンポジウム. 神戸.  
2010.4.22-25.

5. 中村 正, 東 修一, 友田邦彦, 東野通志, 馬場 聡, 庄野昌博, 安東由喜雄, 右田清志. アミロイドーシス、特に関節リウマチ合併アミロイドAアミロイドーシスについて. 教育研修講演8 EL8-2. Modern Rheumatology 2010; 20(Supple):S34. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会／第19回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2010.4.22-25.
6. 梅田雅孝, 古賀智裕, 川尻真也, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 右田清志, 川上 純, 江口勝美. FDG/PET-CTにて骨髄への集積とMEFVエクソン1 E84K変異を認め、コルヒチンが著効した家族性地中海熱の一例. 第40回九州リウマチ学会 鹿児島. 2010.9.4-5.
7. 右田清志, 佐々木泰治, 石塚直樹, 清川哲志, 新井徹, 末松栄一, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 石橋大海, 尾藤誠司. EBM推進のための大規模臨床研究「ステロイド療法の安全性の確立に関する研究 (J-NHOSAC)」第64回国立病院総合医学会 福岡. 2010.11.26-27.
8. 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 右田清志. 「LCAPが著効した薬剤抵抗性成人発症Still病の1例」. 第31回日本アフェレシス学会学術大会. 浦安. 2010.11.4-6.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1

Genotypes of *MEFV* gene in patients with unexplained fever

<i>MEFV</i> genotypes	n	%	FMF criteria		Allele frequency	n (%)
			Typical	Incomplete		
M694I/M694I	3	2.1	3		M694I	19(6.7)
M694I/normal	2	1.4	2			
M694I/E148Q	9	6.3	9			
M694I/E148Q/L110P	2	1.4	2			
P369S/normal	1	0.7			P369S	15(5.3)
P369S/R408Q	4	2.8		1	R408Q	14(4.9)
G304R/P369S/R408Q	1	0.7				
E148Q/P369S/R408Q	5	3.5		1		
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	2	1.4				
E148Q/R202Q/P369S/R408Q	1	0.7		1		
E148Q/G304R/P369S/R408Q	1	0.7		1		
E148Q/normal	22	15.5	1	1	E148Q	72(25.4)
R202Q/normal	4	2.8		1	L110P	22(7.7)
G304R/normal	2	1.4			R202Q	7(2.5)
E148Q/E148Q	1	0.7			G304R	4(1.4)
E148Q/L110P	13	9.2	1	3		
E148Q/R202Q	1	0.7	1			
E148Q/E148Q/L110P	4	2.8	1	1		
E148Q/L110P/R202Q	1	0.7		1		
E84K/normal	9	6.3	4	2	E84K	12(4.2)
E84K/E148Q	1	0.7				
E84K/E148Q/L110P	2	1.4				
			(F:10, M:14)	(F:9, M:4)		
normal	51	35.9				
<b>Total</b>	<b>142</b>		<b>24(16.9%)</b>	<b>13(9.2%)</b>		

不明熱症例 (n=142) の64.1%に何らかの*MEFV*遺伝子変異を認め  
37名 (26.1%) においてFMFの診断がなされた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

家族性地中海熱の全国疫学調査（患者推計）

研究分担者 中村好一、上原里程（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門）

**研究要旨** 人口集団内における難病（家族性地中海熱）の患者数を推計することを目的とした。国立病院機構を除く全国の病院の中から内科（膠原病科）、小児科、リウマチ・アレルギー科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し（抽出率は全体で20%）調査医療機関を決定した。次に、該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無について、郵送により一次調査を行った。一次調査結果から推計した患者数は292人（95%信頼区間：187人-398人）だった。

**A. 研究目的**

人口集団内における難病（家族性地中海熱）の患者数を推計することを目的とした。なお、この研究は「特定疾患の疫学に関する研究（研究代表者：永井正規）」班との共同研究である。

の有無、性別人数について郵送により第1次調査を行った。なお、1次調査は患者数の調査のみで個人情報収集はなかった。

患者推計は「全国疫学調査マニュアル第2版 2006年8月」に基づいて実施した。

**B. 研究方法**

(1) 調査対象診療科の決定

対象診療科を内科（膠原病科）、小児科、リウマチ・アレルギー科の3診療科とした。

(2) 調査対象医療機関の層化無作為抽出

国立病院機構を除く全病院の中から該当診療科をもつ医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出し調査医療機関を決定した。抽出率は全体で20%とし、各層の抽出率は以下の通りである（大学附属病院：100%、500床以上：100%、特に患者が集中すると考えられる特別な病院：100%、400-499床：80%、300-399床：40%、200-299床：20%、100-199床：10%、99床以下：5%）。

(3) 郵送による第1次調査

該当調査機関に対し、対象疾患の患者

(4) 郵送による第2次調査

第1次調査で該当患者ありと報告のあった診療科には、各患者の詳しい情報について、郵送により第2次調査を行った。

（倫理面への配慮）

自治医科大学の倫理審査委員会に申請し、承認を得た（疫09-20、2009年9月7日承認）。

本研究の目的は、患者数を把握することであり、研究参加について同意を得られた患者のみを対象としたのでは、目的を達成することはできず、無作為抽出された診療科の対象疾患患者全員を対象とする必要があるため、個別にインフォームド・コンセントを得ることは計画しなかった。対象者のインフォームド・コンセントを得ずに本研究を実施可能とする根拠は、収集するすべての情報は過去の診療録にもとづいてお

り、本研究のために新たに患者から資料や情報を収集することはなく、疫学研究に関する倫理指針(2007年8月16日全部改正)の「第3 インフォームド・コンセント等 1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等」の「(2) 観察研究を行う場合 [2]人体から採取された資料を用いない場合 イ既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当することによる。また、対象機関から入手する情報には性、生年月日は含まれるが、匿名化されており、個人が特定されるような情報は含まれておらず、同指針の「第4 個人情報の保護等 3 他の機関等の資料の利用」の規定により、匿名化された情報なので、対象機関においても対象者のインフォームド・コンセントは必要とはしない。

### C. 研究結果

一次調査：2251施設を無作為抽出（抽出率24%）し、そのうち1380施設から回答（回答率61%）があった。

回答総患者数：80施設170人（男73人、女97人）、推計患者数：292人（95%信頼区間187人～398人）（表1、2）。

二次調査：疫学班で収集した170人中98人の患者情報を臨床班へ提供した。

### E. 結論

特定疾患の疫学に関する研究班との共同研究として家族性地中海熱の全国疫学調査を実施した。家族性地中海熱の推計患者数は292人（95%信頼区間：187人-398人）だった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

表1 家族性地中海熱の全国疫学調査における患者数推計用データ形式

		機関数				患者あり医療機関数		報告患者数
		対象	調査(n)	(%)	回収(n)	(%)		
内科	大学病院	154	154	100.0	83	53.9	9	28
	500床以上	210	210	100.0	118	56.2	10	14
	400-499床	166	133	80.1	74	55.6	1	1
	300-399床	327	131	40.1	74	56.5	3	5
	200-299床	426	85	20.0	48	56.5	0	0
	100-199床	1112	111	10.0	67	60.4	0	0
	99床以下	3199	160	5.0	82	51.3	0	0
	特別病院	26	26	100.0	18	69.2	10	19
	小計	5620	1010	18.0	564	55.8	33	67
小児科	大学病院	108	108	100.0	82	75.9	17	62
	500床以上	195	195	100.0	154	79.0	6	6
	400-499床	155	123	79.4	93	75.6	4	5
	300-399床	298	120	40.3	87	72.5	2	6
	200-299床	329	66	20.1	38	57.6	0	0
	100-199床	604	60	9.9	37	61.7	0	0
	99床以下	1062	53	5.0	35	66.0	0	0
	特別病院	17	17	100.0	10	58.8	4	6
	小計	2768	742	26.8	536	72.2	33	85
リウマチ・アレルギー科	大学病院	96	96	100.0	51	53.1	9	9
	500床以上	46	46	100.0	27	58.7	0	0
	400-499床	34	34	100.0	23	67.6	1	4
	300-399床	59	59	100.0	32	54.2	1	1
	200-299床	80	80	100.0	45	56.3	1	2
	100-199床	213	85	39.9	43	50.6	1	0
	99床以下	422	85	20.1	49	57.6	1	2
	特別病院	14	14	100.0	10	71.4	0	0
	小計	964	499	51.8	230	56.1	14	18
計	9352	2251	24.1	1380	61.3	80	170	

表2 家族性地中海熱の推計患者数

	推計患者数	標準誤差	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)
内科(膠原病科)	129	45	40	218
小児科	118	27	65	172
リウマチ・アレルギー科	45	10	27	64
計	292	54	187	398

周期性あるいは遷延性発熱を示す症例における臨床症状と *MEFV* 遺伝子変異の関連

研究分担者 谷内江昭宏 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授

**研究要旨** 繰り返す発熱、あるいは遷延する発熱症状を示し、種々の検査から感染症や悪性腫瘍が否定された84症例について、*MEFV* 遺伝子の全ての exon について変異の有無を解析した。対象とした症例のうち、臨床症状あるいはコルヒチン投与効果から典型的なFMFと考えられた症例は37例であった。また、発熱のみが主体で非典型的なFMFと考えられた症例が13例、頸部リンパ節腫脹やPFAPA様症状を認めたものが13例、FMFやPFAPA以外の臨床診断名がついていた症例が13例あった。さらに特定できないその他の症状を示すものが8例あった。典型的なFMF症例の多くは exon 10 M694の片側接合体に変異（M694I/M694V）を示した。また、同側接合体の exon 2 ならびに exon 3 に複数の変異（L110P-E148Q-P369S、E148Q-P369S-R408Q）を有する症例でもFMF類似の症状を示し、かつコルヒチン投与の有効例が多く見られた。さらに、PFAPAや壊死性リンパ節炎など、頸部リンパ節腫脹を伴う症例においても exon 2 や exon 3 の変異を認める例があり、これらの変異が炎症病態を修飾する可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱（FMF）はわが国ではまれな疾患と考えられている。しかし、疾患自体が広く認識されていないこと、特徴的な検査方法がなく、典型的な症状を認めない場合には診断が困難であることなどから、見逃されている症例も多い事が示唆される。特に小児期では、必ずしも周期的発熱や漿膜炎症状が明らかでないことも予想される。さらに、exon 10 以外の変異を示す症例では、FMFとは異なる、特異な臨床像を示す可能性も報告されており、*MEFV* 遺伝子の genotype phenotype 関連については不明の点が多い。本研究では、周期的発熱、あるいは遷延する発熱を主徴とする症例について、*MEFV* 遺伝子の網羅的変異解析を施行し、*MEFV* 遺伝子の異なる変異が炎症病

態と臨床症状に及ぼす影響について比較検討することを試みた。

**B. 研究方法**

対象：繰り返す発熱、あるいは遷延する発熱を主訴に当科受診、あるいは入院した小児、あるいは同様の理由で紹介医を受診した小児を対象とした。成人例については、発熱、漿膜炎、アミロイドーシスなどのため紹介医を受診している患者を対象とした。

方法：末梢静脈血より白血球を分離、DNAを抽出した。*MEFV* 遺伝子の全 exon の遺伝子解析を施行した。変異の有無、意義について *Infevers* に記載されている情報と照らし合わせて検討した。

倫理面への配慮：全ての遺伝子解析事例に



ついて、患者本人あるいは保護者にその内容を説明、納得して頂いた上で同意を得た。*MEFV* 遺伝子変異解析については、金沢大学医薬保健学域倫理委員会 (IRB) 規定に則って施行した。

### C. 研究結果

1 ; 対象とした症例の臨床症状 ;

以下のような症状に分類し、その分布を検討した (図1)。反復する、あるいは遷延する発熱 ; 16例。腹痛を伴う発熱 ; 13例。腹痛と胸痛を伴う発熱 ; 2例。胸痛を伴う発熱 ; 7例。胸痛と関節痛を伴う発熱 ; 1例。関節痛を伴う発熱 ; 2例。頭痛と発熱 ; 6例。骨髄炎 ; 2例。発熱とリンパ節腫脹 ; 4例。PFAPA ; 9例。JIA ; 4例。掌蹠膿疱症 ; 3例。Behçet病 ; 3例。アミロイドーシス ; 3例。くり返す腹痛のみ ; 2例。くり返す関節痛のみ ; 2例。筋肉痛 ; 1例。その他 ; 3例。これらの内、頭痛と発熱を認める症例までの47例は、FMFならびに類似疾患と考えられた。

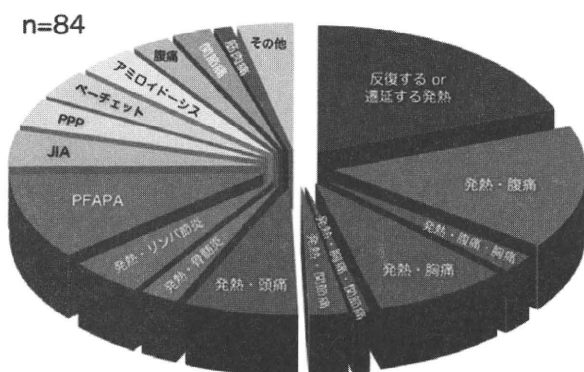


図1:臨床症状の分布

2 ; *MEFV* 遺伝子変異の分布

今回の検索で見出された *MEFV* 遺伝子変異を図2に示す。Exon 1 に1カ所、exon 2に4カ所、exon 3に2カ所、exon 5に1カ所、exon 10に1カ所、合計10カ所に

11種類の変異を認めた。最も高頻度に認められた変異は exon 2内の E148Q であり、合計28接合体に認められた。次いで exon 2内の L110P、exon 3内の P369S、R408Q がそれぞれ12接合体に認められた。Exon 10内のM694I は8接合体に、M694Vは1接合体に認められた。Exon 2内の R202Q は7接合体に、G304R は5接合体で認められた。Exon 1内の E84K と exon 5内の S503C はそれぞれ1接合体でのみ認められた。Exon 4および6-9にはアミノ酸置換を伴う変異は認められなかった。

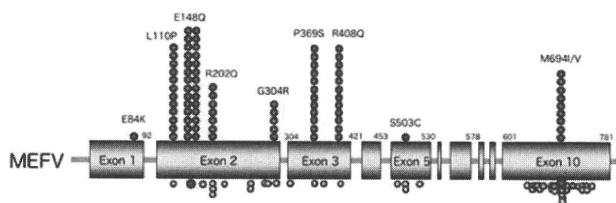


図2: *MEFV* 遺伝子変異の分布

3 ; 複数変異の組み合わせ

検索対象となった多くの症例では、単一の変異ではなく複数の exon に多数の変異を同時に認める症例が多く見られた。これらの複数変異が同一接合体上にあるのか、異なる接合体に存在する複合ヘテロ接合体であるのかについて、個々の症例での検証は行っていない。しかし、多くの症例で特定の変異の組み合わせが同時に認められており、これらが同一接合体上に cis で存在することが示唆された。例えば、対象症例84例中14例に L110P の変異を認めたが、これら全てで同時に E148Q 変異も確認された (図3A)。さらに、正常対照50例の内、L110P 変異が認められた5例全てで E148Q 変異を同時に認めた (図3B)。興味深いことに、正常対照の2例では L110P と E148Q のいずれもが両接合体に認め

られた。これらの事実は、L110P と E148Q 変異が同一接合体上に cis 変異として存在している可能性を強く示唆している。同様の事実は、R408Q 変異でも変異が認められた患者10名、正常対照3名の全てで、P369 変異が同時に観察された。さらに、exon10の変異、M694I が認められた症例でも全て E148Qが同時に認められた。M694V 変異を認めた症例では、他の変異は認められなかった。

L110P	E148Q	R202Q	G304R	P369S	R408Q	Others
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	
T/C	G/C	G/G	G/G	C/T	G/G	
T/T	C/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/C	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A	
T/C	C/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/G	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I
T/T	G/G	G/G	G/G	C/C	G/G	M694I

図3A;患者におけるexon2、3、10変異

L110P	E148Q	R202Q	G304R	P369S	R408Q
C/C	C/C	G/G	G/G	C/C	G/G
C/C	C/C	G/G	G/G	C/C	G/G
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G
T/C	G/C	G/G	G/G	C/C	G/G
T/C	G/C	G/A	G/G	G/G	G/G
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A
T/T	G/G	G/G	G/G	C/T	G/A

図3B;対照におけるexon2、3、10変異

#### 4 ;家系解析

次に、exon 2、3に見出された変異、あるいは exon 2、10における変異の接合体の異同を推定するために、可能な家系において家族の遺伝子解析を同時に施行した。図4Aには exon 2、3に変異を認めた家系を、図4Bには exon 2、10に変異を認めた家系を示す。限られた家系での解析結果ではあるが、これらの変異パターンからも L110P-E148Q、P369S-R408Q が同一接合体上にある cis 変異であることが示唆される。一方、E148Q と M694I を同時に認める場合は、これらの変異が別々の接合体に存在する複合ヘテロであることが示唆された。

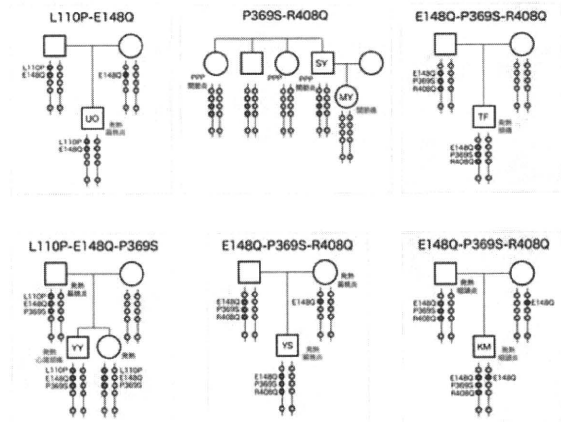


図4A;exon2,3 変異の家系解析

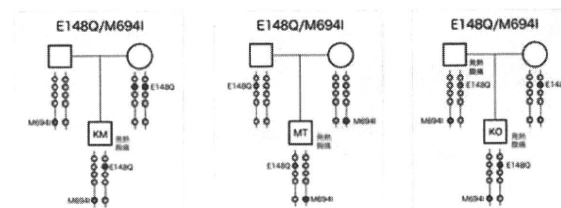


図4B;exon2,10 変異の家系解析

#### 5 ;MEFV 遺伝子変異と臨床像の特徴

Exon10に変異を認めた全ての症例（9例）は典型的なFMF の症状を示した。またこの内2例は、長期罹患の後、全身アミ

ロイドーシスを合併していることが確認されている。Exon2、exon3 に同時に変異を認める症例では、PFAPA と診断されている例や、壊死性リンパ節炎、関節炎の臨床像を示すものが多かった。さらに E148Q-P369S-R408Q の3変異を cis に有するいくつかの症例は非特異的な臨床像を示しながらも、コルヒチンに良好に反応するなどFMFの亜型とすべき症例であった(図5)。

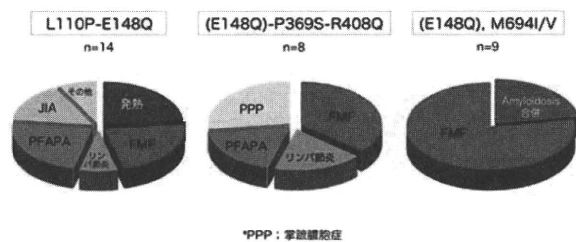


図5;MEFV 遺伝子変異パターンと臨床像

#### D. 考察

FMFは典型的な症状を示し、診断基準を満たす症例であれば、この疾患の存在を知ってさえいれば簡単に診断することのできる疾患である。しかし、FMFを知らない臨床医は数多く存在し、FMFのような発熱疾患が全く病態の異なる疾患として診断・治療されていることはしばしば経験する。これまでに経験された症例の中には、数十年にわたり典型的な発作をくり返しながらも、その病態が理解されることなく経過し、多臓器アミロイドーシス、腎不全を合併したのものもある。また、激しい腹痛発作のために、不要な回復手術が施行されることはしばしば経験する。さらに、漿膜炎に伴う頭痛や腹痛、関節痛などの症状が発作性であり、間欠期には客観的な所見を欠き、検査データも正常化することから、少なからぬ症例は最終的に身体表現性障害として、心

療内科あるいは精神科での治療を受けている。このような症例は、早期に適切な診断を受けることができれば、無駄な抗菌剤投与、回復手術を回避することができ、治療介入により速やかにくり返す苦痛から解放される。

また、今回の検討でも明らかにされたように、*MEFV*遺伝子異常のある種のもの、非典型的なFMFの原因となったり、一見異なる診断名により括られる疾患の炎症病態を修飾したりする可能性を示唆される。特に、遷延性発熱や PFAPA、壊死性リンパ節炎、若年性特発性関節炎など、FMFとは異なる診断名がすでにつけられている症例であっても、一部ではコルヒチンが有効であることは、*pyrin*蛋白の機能、特にFMFに限定されない多様な炎症病態に関わる機能を示唆している。このような症例に関して、コルヒチンの有用性を確認すること、炎症病態の増悪における *pyrin*蛋白異常の役割を明らかにしていくことも、不明熱に苦しむ患者のQOLを改善する上で極めて重要であることがあらためて確認された。

#### E. 結論

典型的な FMF 症例は exon10内に変異を認めるものが多かった。一方、exon 2、3 内に複数の変異を示す症例は FMF 亜型あるいは、特定の臨床像を示し、一部の症例ではコルヒチン反応性も良好であった。またすでに別の炎症性疾患と診断されている症例においても *MEFV* 遺伝子に何らかの変異を認める頻度が高く、これらの変異が病態修飾に関わっている可能性が示唆された。今後さらに症例を集積して、*MEFV* 遺伝子変異の意義について明らかにする必要があると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimizu M, Tone Y, Toga A, Yokoyama T, Wada T, Toma T, Yachie A. Colchicine-responsive chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MEFV mutations: a variant of familial Mediterranean fever? *Rheumatology* 2010; 49: 2221-2223.

2. 和田泰三、刀祢裕美、東馬智子、笠原善仁、谷内江昭宏。特異な変異 c.910G>Aを認める家族性地中海熱2例での MEFV遺伝子発現と発症病態の解析。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成21年度 総括・分担研究報告書 76-78頁。

3. Tone Y, Toma T, Toga A, Sakakibara Y, Wada T, Yabe M, Kusafuka H, Yachie A. Enhanced Exon 2 skipping caused by c.910G>A mutation and alternative splicing of *MEFV* genes in two independent cases of familial Mediterranean fever. submitted for publication.

### 2. 学会発表

1. 東馬智子、榎暁子、榊原康久、和田泰三、金兼千春、谷内江昭宏。家族性地中海熱ならびに疑い症例における MEFV 遺伝子変異解析。第22回日本アレルギー学会春季臨床大会。2010年5月8日～9日（京都）。

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦における家族性地中海熱（FMF）の診断基準の検証と治療指針の作成に向けて

研究分担者 上松一永 信州大学医学研究科感染防御学 准教授

研究要旨

家族性地中海熱（FMF）は、Tel-Hashomer criteria を基準に臨床診断されるが、本診断基準は、典型例と不完全例が混在するため、わかりにくいという問題点がある。そこで、本研究班では、典型例における診断基準を作成したが、これによって典型例の診断が容易となった。さらに、典型的な FMF 以外の、incomplete type（不完全型、非典型例）の全体像が明らかになった。不完全型は、診断・治療に難渋することが多く、今後不完全型の診断基準が必要と考えられた。治療は、コルヒチンは有効であり、小児では、0.01～0.03 mg/kg/day を分2 から分1 内服し、副作用が生じた場合は減量または分1 は分2 とした。無効な場合は増量した。成人においては、1錠（0.5mg）/day を分2 から分1 で開始し、無効な場合は増量した。コルヒチンの投与によってほぼ全例で改善が得られた。不完全型の一部では、投与量を増やす必要があった。

A. 研究目的

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever: FMF）の典型例では、月に1回ほどの発熱を繰り返し、発熱期間は3日以内で、発熱に伴って激しい腹痛か胸痛を訴える。FMFの診断基準であるTel-Hashomer criteriaでは、典型例以外に、incomplete（不完全あるいは非典型例）として、38℃以下の発熱、発作期間が6時間から1週間、腹部症状がある期間に腹膜炎がないか限局性の症状、関節炎が非典型的な部位に発症、などの臨床症状をあげている。Tel-Hashomer criteriaは、このように典型例と不完全例が混在するため、わかりにくく、本研究班では、典型例における診断基準を作成し、全国調査の診断指針とした。

不完全型FMF患者は、FMFの責任遺伝子MEFVのexon3の同一アレルにP369S-R408Q変異を有しており本変異は診断の目安であるが、なぜheterozygous変異で発症するかは不明である。本研究では、集積した典型例ならびに不完全型FMFについて、診断基準の評価と、治療の検

討を目的とした。

B. 研究方法

1. 当大学・教室でフォローアップならびに各施設から紹介された典型例および不完全型FMF患者の臨床像、検査所見について論文発表の症例を加え検討した。

2. 臨床症状は、発熱間隔、発熱持続期間、随伴症状を中心に比較検討した。

3. FMFの責任遺伝子、MEFVの遺伝子解析を行い変異部位の検討をした。

4. コルヒチンの治療効果について、投与量を基に検討した。

（倫理面への配慮）

家族性地中海熱の責任遺伝子MEFV遺伝子解析には、信州大学医学部の倫理委員会の承諾を得ており、検体の取り扱いなどについては委員会の指針に従っている。

C. 研究結果

1. 臨床像の検討

典型例 FMF の発熱期間は12時間から72時間であり、新たな診断基準に合致していた。

また、非限局性の腹膜炎による腹痛、胸膜炎による胸背部痛、関節炎（股関節、膝関節、足関節）、心膜炎などの随伴症状も合致していた。検査所見で導入した、発熱時にCRPや血清アミロイドA(SAA)など炎症検査所見の著明な上昇と発作間歇期にはこれらは消失、もほぼ前例で認められた。コルヒチンの有効性も診断に有用であった。

不完全型では発熱は、1週間前後が多く、3-5日、2週間、1か月、数時間なども認められた。発作間隔は、典型例と同様に1-2か月に1度だった。随伴症状は、関節炎、骨髄炎が多く、典型例が股関節、膝関節、足関節に多いのに対し、肘関節や手関節などにも認められた。TNF受容体関連周期性症候群にみられるような消化器症状、嘔吐、下痢、腹痛を伴う例もみられた。皮膚症状として、丹毒様皮疹以外に紅斑をみとめる例があった。周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・リンパ節炎症候群（periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis: PFAPA）に認められる咽頭炎/扁桃炎を合併する例もみられた。頭痛の訴えもあった。

## 2. MEFV遺伝子変異

典型例FMFにおいては、M694I変異を中心としたExon10の変異ならびにExon2のE148Qのヘテロ接合で発症しているが、臨床的に典型例FMFと判断した患者においては、P369S-R408Qは認めなかった。

P369S-R408Q/S503Cが4例/40例で認められ、10%はこのコンパウンドヘテロ接合で発症していることが判明した。P369S-R408Q/wtが34例/40例あり、もう一方のアレルの変異を同定できなかった。約半数例において、E148Q（一部はL110Pを含む）が同一アレルに認められた。

P369S-R408Q/P369S-R408Qは0例でP369S/wtが2例認められた。

正常人は、約5%がP369S-R408Q変異を保有

していた。P369S-R408Q/wtの34人の解析では、R501Rとintron8 1759+8C>Tが全例、P369S-R408Q変異側に認められた。

P369S-R408Q/P369S-R408Qのホモ接合は3人に認められた。3例ともR501Rとintron8 1759+8C>Tはホモ接合であった。P369S/wtは3人に認められた。

## 3. 治療の検討

典型例のほぼ前例でコルヒチンが有効であったが、一部に副作用の消化器症状がみられ、投与量の調節が必要であった。副作用は、分2が分1に比べ少ない印象を受けた。また、怠薬した場合は再発することが多かった。

不完全型の治療は、コルヒチンが有効であったが、0.03 mg/kg/day以上の増量が必要な例がみられた。また、副腎皮質ステロイド薬やボルタレンが効く例があった。

不完全型FMF 1症例の治療経過；

6歳、女兒。家族歴、既往歴は特記すべきことなし。現病歴は、平成18年5月（2歳）から、1-2か月に1度、1週間持続する発熱を伴う腹痛、嘔吐が出現。平成21年3月（5歳）、遺伝子解析から、家族性地中海熱 MEFV exon3 variants と診断、その後、コルヒチン0.4 mg/day分2の内服を開始。完全に発作が止まらないため、0.6 mg/day（体重18kg）分2に増量し改善した。2010年11月1日から希望により、同量を分1に変更したところ腹痛が出現した。CRPは、2回とも陰性で、コルヒチンの副作用が疑われた。

コルヒチン少量で効果のあった心膜炎を反復するFMF女兒例；

2歳3か月時に、発熱と心のう液貯留のため手術。その後、2か月に1回同様の発作を3回繰り返す。2歳11か月時から同様の発作が3~4週間に一度となった。発熱前に呼吸が浅くなり、ぐったりした。その後、発熱38.5度以上の発熱があり、3日ほど持続する。発作時には心のう液貯留をほぼ毎回認めていた。発作時にWBC 17,000 /ml（核左方移動なし）、CRP

17 mg/dl, 培養検査では起因菌は同定されず。Pyrin 遺伝子解析 (ヘテロE148Qのみ)。コルヒチンを0.02mg/kg/day分2で下痢、嘔吐出現。0.01mg/kg/day分2、その後は、0.0075mg/kg/day分2で1年間発作はない。

#### D. 考察

本邦におけるFMF患者は、典型例と不完全型があり、臨床像がかなり異なっていた。新たな典型例の診断基準によって、これらを明確に区分することもできた。

両タイプは、MEFV遺伝子変異部位の差異よる可能性が考えられた。不完全型もコルヒチンが著効しており、早期に診断することが重要と考えられた。早期診断のために遺伝子解析が有用であるが、多くはP369S-R408Q/wtのみしか検出できず、今後の検討課題と思われる。典型例においても、M694I/wtが16%認められ、接合する他の分子の異常も考えられたが、今のところ他分子の遺伝子変異は明らかになっていない。

コルヒチンが本邦患者においてもきわめて有効であることが判明したが、副作用および効果に個人差があることがわかり、今後は、コルヒチンの血中濃度を測定する必要があると思われた。

#### E. 結論

新たな診断基準は、典型例FMFの診断にきわめて有効であり、不完全型FMFも浮き彫りにすることができる。典型例FMFでは、コルヒチンはほとんどの症例で有効である。不完全型FMFも多くは、副腎皮質ステロイド薬は無効で、特効薬ともいえるコルヒチンがほぼ全例で著効する。やや増量する傾向があるものの、炎症発作を抑えて患者QOLを向上させるためには、早期診断と早期のコルヒチン治療が不可欠である。的確な診断、治療のために本研究の推進が今後も重要と思われる。また、コルヒチン血中濃度の測定によって、副作用の軽減が期待できる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 増本純也, 上松一永. 自己炎症疾患. Medical Practice 27; 712-715, 2010.
2. 上松一永, 山崎和子, 増本純也. 小児皮膚疾患 自己炎症性症候群(解説/特集). 小児科 53; 630-633, 2010.
3. 大谷寛, 中西里永子, 山田秀樹, 向山新, 布村眞季, 山崎和子, 上松一永. 周期性の発熱を呈し臨床的に TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) と診断した成人女性の1例. 日本内科学会雑誌 99; 1058-1060, 2010.
4. 上松一永, 山崎和子, 増本純也. 子どもの皮膚疾患の診かた, 小児皮膚疾患 自己炎症性症候群(解説/特集) 小児科 51; 630-633, 2010.
5. Koichi Oshima, Kazuko Yamazaki, Yoichi Nakajima, Akari Kobayashi, Tomochika Kato, Osamu Ohara, Kazunaga Agematsu. A case of Familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan. Modern Rheumatology 20:193-5, 2010.
6. Yamazaki K, Yamazaki T, Taki S, Miyake K, Hayashi T, Ochs HD, Agematsu K. Potentiation of TLR9 responses for human naïve B-cell growth through RP105 signaling. Clin Immunol. 135:125-36, 2010.
7. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent eosinophilia but less eosinophil

activation in a patient with Omenn syndrome.

Pediatr Int. 52; 196-9, 2010.

## 2. 学会発表

1. 上松 一永:第 113 回日本小児科学会学術集会. 教育講演. 自己炎症疾患の最近の話題. 盛岡 2010 年 4 月
2. 上松 一永:日本小児科学会北陸地方会特別講演 家族性地中海熱などの自己炎症疾患の診断と治療. 金沢 2010 年 3 月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

家族性地中海熱のバイオマーカーの探索

研究分担者 増本 純也 信州大学医学部病理組織学講師

**研究要旨** 家族性地中海熱のバイオマーカーを見つけることを目的とする。家族性地中海熱は、発熱、皮疹、腹痛、胸痛、関節痛など他の炎症疾患と同じような臨床症状を呈するために、鑑別しにくいという特徴がある。すでに多くの研究で明らかのように家族性地中海熱の責任遺伝子産物Pyrinはインフラマソームという炎症性サイトカインを産生する細胞内の装置を負に制御していると考えられていることから、これをたよりにして家族性地中海熱を診断するバイオマーカーについて探索を行った。その結果、末梢血からの炎症性サイトカインの産生パターンや皮膚組織の免疫染色などによって、家族性地中海熱を鑑別できる可能性があることがわかった。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱を、感染症、自己免疫疾患や他の自己炎症疾患と鑑別するためのバイオマーカーを見つけることを目的とする。

**B. 研究方法**

家族性地中海熱と診断された患者さんの御協力を得て、末梢血から単核球を分離し、各種の菌体構成成分で刺激後、培養上清中に産生されるサイトカインを定量する。病理組織でのPyrinやインフラマソーム構成分子であるASC、Cryopyrin, Pyrinの発現を免疫組織化学染色によって可視化し、病理組織診断の有効性を検討する。本邦で報告のあるM694I, E148Q, L110P, E84Kあるいはそれらの組み合わせ変異pyrinを培養細胞に発現させ、安定性を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究課題では、ヒト検体を用いることになるため、プライバシーその他の患者さんの不利益にならぬよう、ヘルシンキ宣言

に基づいた対応を行った。実験計画については、あらかじめ信州大学医学部倫理委員会に答申し、ヒアリングを受け許可を得た。具体的には、説明用の文書と同意書を作成し、研究分担者の信州大学小児科学上松一永医師、同膠原病内科学矢崎正英医師より信州大学医学部附属病院診療科において、本人に説明し同意を得た。未成年者については、保護者など代諾者の同意を得た。秘密を厳守し、その情報が、患者さんの不利益とならない様実験をすすめた

**C. 研究結果**

M694Iホモ変異Pyrinを持つ家族性地中海熱と診断され、信州大学医学部附属病院に治療のため来院した患者さんで、コルヒチンによる治療を開始する前と治療開始後にそれぞれ分離した単核球を、8時間各種濃度のグラム陰性細菌の莢膜のリポ多糖(LPS)や細胞壁の構成成分であるムラミルジペプチド(MDP)などの細菌構成成分を加えて培養し、上清中のIL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6,

IL-8濃度を経時的に測定した。コントロールの比較対象として健康なボランティアの3人から分離した末梢血単核球も同様に処理した。

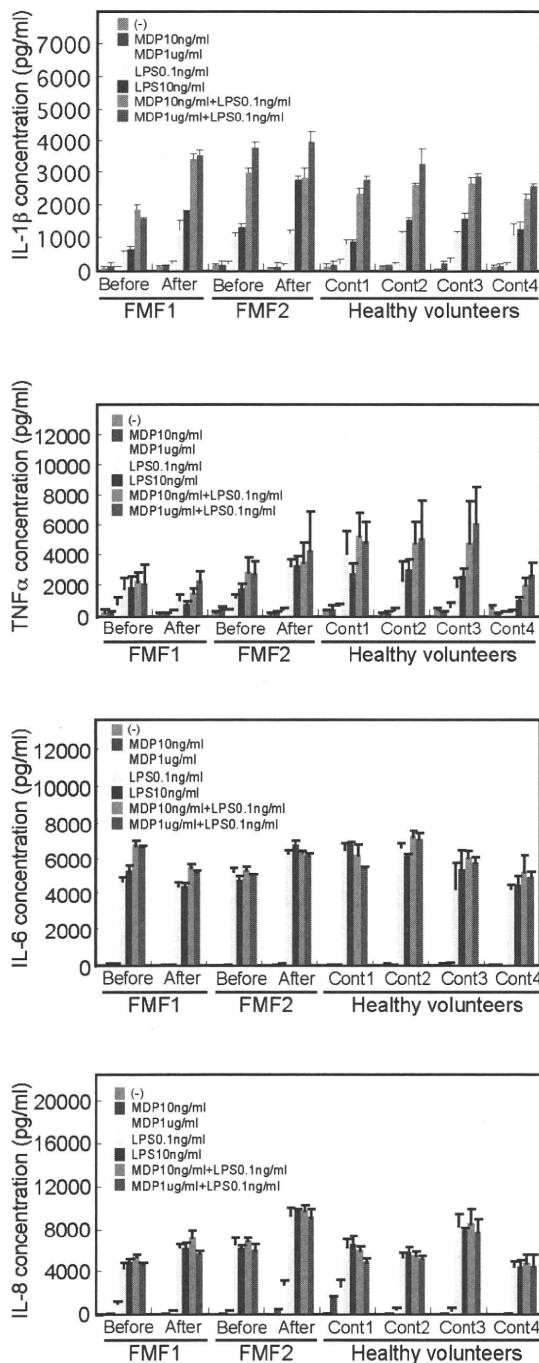


図 1. 家族性地中海熱の末梢血単核球の LPS, MDP 刺激に対するサイトカイン応答

その結果、末梢血単核球からの IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 産生パターンについて、

コルヒチンによる治療の前後で明確な変化は認められず、健康なボランティアのパターンと比較しても明確な違いは認められなかった(図1)。一方で、インフラマソームを構成する Cryopyrin に変異(R260W)を持ち、インフラマソームの活性が高いマックルウェルズ症候群(MWS)の患者さんで、IL-1 $\beta$ の産生が無刺激で高く、LPSやMDPの刺激でさらに高い反応を示した。また、TNF $\alpha$ の産生は低いままであった(図2)。

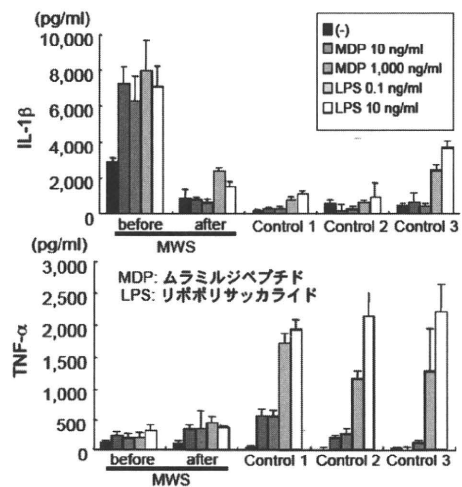


図 2. MWS の末梢血単核球における LPS, MDP 刺激に対するサイトカイン応答

インフラマソームと並立する細胞内の病原体認識受容体である Nod 2 に持続活性化型の変異を持つ(R334W)Blau症候群(BS)の患者さんでは、IL-1 $\beta$ の産生が抑制されていた。一方で、TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8の産生は健康な健康ボランティアと同様であった(図3)。

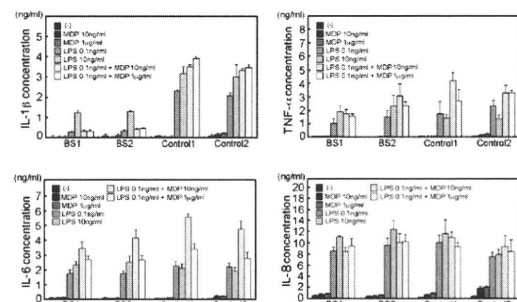


図 3. BS の末梢血単核球の LPS, MDP 刺激に対するサイトカイン応答

家族性地中海熱では、炎症発作の際組織への好中球浸潤が組織学的特徴として見られることから、好中球をリクルートする上皮系細胞や間葉系細胞で、インフラマソームが活性化している可能性がある。そこで、インフラマソームを構成するCryopyrin、ASC、Pyrinの免疫組織化学的解析を行った。Pyrinの特異的な染色パターンは得られなかったが、ASCとCryopyrinは皮膚の表皮に発現が高いことがわかった(図4)。

M694I, E148Q, L110P, E84K, E148Q+M694I, E84K+E148Q の変異Pyrinの発現プラスミドを作成し、発現の確認を行った。

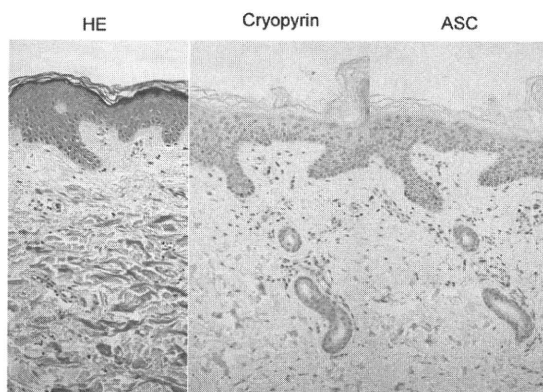


図4 皮膚における Cryopyrin, ASC の発現

#### D. 考察

家族性地中海熱の患者さんの末梢血単核球からのIL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8産生パターンは、似たような自己炎症疾患であるMWSやBSの患者さんの末梢血単核球からのIL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8産生パターンと明確な違いを示した。このことは、これらのサイトカインの産生パターンをマーカーにすることにより、家族性地中海熱が他の自己炎症疾患と鑑別可能であることを示している。また表皮にインフラマソーム構成分子であるCryopyrinやASCの強い発現が見られたことから、皮膚のスクラッチ生

検により家族性地中海熱を鑑別できるかもしれない。発現実験で変異Pyrinはいずれも培養細胞中で発現し、不安定なものがなかったことから、蛋白質の発現のしにくさや分解されやすさなどによる病態への関与はないようである。このような変異Pyrinに対する特異抗体により家族性地中海熱が診断できる可能性がある。今後診断抗体を作成することが必要だろう。

#### E. 結論

家族性地中海熱の末梢血単核球からのサイトカイン産生パターンを比較することで他の似たような自己炎症疾患と鑑別が可能であることがわかった。皮膚の生検によって家族性地中海熱が診断できる可能性も示された。M694I, E148Q, L110P, E84K, E148Q+M694I, E84K+E148Q の変異Pyrinは培養細胞中で安定に存在し、特異抗体によって診断できる可能性が示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 著者：増本純也, 上松一永  
題名：今月の話題：自己炎症疾患  
雑誌名：Medical Practice  
巻号年頁：27巻4号2010年712-715頁査読無

##### 2. 著者：増本純也

題名：ASCが関わる炎症  
雑誌名：細胞  
巻号年頁：42巻9号2010年360-363頁査読無

##### 3. 著者：増本純也

題名：自己炎症疾患とインフラマソーム  
雑誌名：Clinical Rheumatology  
巻号年頁：22巻3号2010年358-360頁査読有

##### 4. 著者：杉山梨乃, 竹中裕史, 増本純也

題名：家族性地中海熱の分子病態  
雑誌名：リウマチ科  
巻号年頁：45巻1号2011年印刷中査読無

5. 著者：Aoyagi D, Nakazawa K, Kaneyama T, Masumoto J, Otani M, Shigematsu H.  
題名：Granulomatous transformation of capillary lesions in pulmonary-renal syndrome autologously induced anti-glomerular basement membrane disease in Wistar-Kyoto rats.  
雑誌名：Clin Exp Nephrol  
巻号年頁：14巻2号2010年123-131頁査読有

6. 著者：Kobayashi H, Masumoto J  
題名：Endotoxin contamination of Agaricus blazei Murrill extract enhances murine immunologic responses and inhibits the growth of sarcoma 180 implants in vivo.  
雑誌名：J Environ Pathol Toxicol Oncol  
巻号年頁：29巻2号2010年159-168頁査読有

7. 著者：Hoshino H, Tsuchida A, Kametani K, Mori M, Nishizawa T, Suzuki T, Nakamura H, Lee H, Ito Y, Kobayashi M, Masumoto J, Fujita M, Fukuda M, Nakayama J  
題名：Membrane-associated Activation of Cholesterol  $\alpha$ -Glucosyltransferase, an Enzyme Responsible for Biosynthesis of Cholesteryl- $\alpha$ -D-glucopyranoside in Helicobacter pylori Critical for Its Survival.  
雑誌名：J Histochem Cytochem.  
巻号年頁：59巻1号2011年98-105頁査読有

8. 著者：Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Izawa A, Takahashi Y, Masumoto J,

Koyama J, Hongo M, Noda T, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Ikeda U  
題名：Inflammasome Activation of Cardiac Fibroblasts is Essential for Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury  
雑誌名：Circulation.  
巻号年頁：123巻6号2011年594-604頁査読有

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発表年等も記入)

1. 北原弘恵, 増本純也, 久保直樹, 清水明 秋田倫幸, 三輪史郎, 中山淳, 宮川眞: バイオパンニング法による胆管癌特異的ペプチドの同定, 第110回日本外科学会定期学術集会, (名古屋)名古屋国際会議場, 4/8-10/2010

2. 増本純也: 家族性地中海熱の分子病態, シンポジウム1自己炎症症候群の新しい展開, 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/第19回国際リウマチシンポジウム, (神戸)神戸国際会議場, 4/22/2010

3. 北原弘恵, 増本純也, 清水明, 中山淳, 宮川眞: バイオパンニング法による胆管癌特異的ペプチドの同定, 第69回日本癌学会学術総会, (大阪)大阪国際会議場, 9/22-24/2010

4. 増本純也: インフラマソームの細胞生物学的意義, 第25回日本臨床細胞学会長野県支部講演会, (松本)信州大学旭会館, 12/5/2010

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし