

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

**MEFV遺伝子異常と表現型の関連**

分担研究者 中村昭則、矢崎正英

共同研究者 岸田大、鈴木彩子、池田修一

信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）、

**研究要旨** 家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)は遺伝性周期熱に属する疾患であり、その診断にはMEFV遺伝子変異の確認が重要であるが、本邦における個々の変異ごとの特徴は未だ不明な点が多い。今回我々は2003年9月から2010年10月までに、当科で遺伝子検査を行ったFMFまたは疑診例108名の中で遺伝子変異を有する77名を対象とし、それぞれの遺伝子変異と表現型の関連を検討した。その結果M694Iを含む複合ヘテロあるいは単独ヘテロ接合体、E148Qホモ接合体、L110P/E148Qヘテロ接合体はFMFの典型像に近く、これらの変異を有する場合はFMF診断の有力な根拠となると考えられた。一方E148Q単独ヘテロ接合体はFMFとしては症状が軽微であり、またP369S、R408Qを含むヘテロ接合体ではコルヒチンの効果が限定的など非典型的な例が多かった。変異の種類によって臨床像は大きく異なると考えられ、FMFの診断に際しては遺伝子変異と表現型を組み合わせる必要があると考えられた。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)は、地中海沿岸地方に多く見られる常染色体劣性遺伝性疾患で、発熱や胸腹膜炎・関節炎など漿膜炎症状の発作を周期的に繰り返す。本邦では従来稀と考えられていたが、近年遺伝子異常が可能となりFMFと診断された症例の報告が相次いでいる。以前に我々はFMFの全国調査を行い、本邦におけるFMFの全体像を明らかにした。その結果、本邦で頻度の高い遺伝子変異は地中海地方と異なることが明らかになったが、それぞれの遺伝子型と臨床的特徴の関連については未だ不明な点が多い。そこで今回我々は、FMF遺伝子変異を有する患者の遺伝子型と表現型の関連について検討を行った。

**B. 研究方法**

1. 対象

2003年9月から2010年10月までの間に、臨床的にFMFが疑われた自検例、あるいは他施設からFMFを疑われ遺伝子検査を依頼された患者の計108名に対し、原因遺伝子であるMEFV遺伝子検査を行い、遺伝子異常が確認された77名を対象とした。

2. 方法

MEFV遺伝子異常を有する77名について、それぞれの遺伝子型と表現型の関連について検討した。具体的には各患者の発症年齢、発熱や漿膜炎(腹痛、胸痛、関節痛)の有無、発作の頻度、1回の発作の持続期間、コルヒチン投与の有無と効果、その他の関連因子について、それぞれの遺伝子型ごとに検討を行った。

FMFの臨床診断は、Tel-Hashomer criteria

に基づき行なった。今回検討した77名はこの診断基準を満たす症例がほとんどであるが、一部病歴が不明確である例や、FMFと診断された患者の家族に行った遺伝子検査の例もあり、必ずしも診断基準を満たさない症例も一部含まれている。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

### C. 研究結果

各遺伝子型の種類、患者数を表1に示す。M694Iと他の変異の複合ヘテロ接合体が19名、M694I単独ヘテロ接合体が6名で、計25名(32.5%)の患者がM694I変異を有していた。他の変異としては、E148Q、L110P、R202Q、P369S、R408Qをヘテロ、あるいはホモ接合体で有していた。M694I複合ヘテロ接合体/ホモ接合体の表現型を表2に、M694I単独ヘテロ接合体の表現型を表3に示す。いずれも比較的高率に38℃以上の発熱、腹痛を示し、M694I複合ヘテロ接合体では胸痛の割合も高かった。発作頻度は概ね12回/年、発作の持続期間は1~4日前後が多かった。治療としてコルヒチンを投与されている症例が多く、かつ全例で良好な反応性を示した。次にE148Qホモ接合体、E148Q/L110Pヘテロ接合体の表現型を表4、表5に示す。漿膜炎の頻度はやや低下するが38℃以上の発熱は高率に出現し、8回/年ほどの頻度で発作が出現していた。発作の持続期間は4日前後が多かったが、2~3週間の長期にわたる症例もみられた。コルヒチン投与を確認できた症例は少数であったものの有効であった。またベーチェット病(BD)と過去に診断されたことのある症例もみられた。次にP369S/R408Qを含むヘテロ接合体の表現型を表6に示した。微熱のみの例が2名存在し、発作持続期間はやや長く、発作頻度にばらつきを認めた。コルヒチンは3名で投与されてい

るが、疼痛の程度や頻度がやや改善するなど一定の効果が認められるものの発作自体は消失せず、いずれも効果は限定的であった。E148Q単独ヘテロ接合体、L110P単独ヘテロ接合体、R202Qを含むホモ、ヘテロ接合体の表現型を表7~9に示したが、FMFの典型像に比べると軽症例が多く、コルヒチン無効例や発作の反復を確認できない例も多くみられた。

まとめの結果を表10に示した。また症状に関連した因子として月経やストレス、疲労などが発作を誘引し、妊娠により発作が減少する傾向がみられた。

### D. 考察

FMFの診断にはTel-Hashomer criteriaなどの診断基準が使用されているが、必ずしもこれに当てはまらない症例もある一方、他疾患の除外も必要である。疾患特異的な生化学、血清上のマーカーがないことから確定診断には遺伝子診断が必要であるが、変異を診断の上でどのように位置づけるかが重要と思われる。

M694I 複合ヘテロ接合体/ホモ接合体の症例は約90%で38℃以上の発熱、約80%で腹痛、胸痛を認め、頻繁に発作を繰り返し、持続期間も数日、コルヒチンが著効であるなどFMFの典型像に合致していた。M694I単独ヘテロ接合体も胸痛や関節痛の割合は低いもののその他の発作様式はやはり典型的であった。FMFは常染色体劣性遺伝性疾患であるが、M694Iは偽性常染色体優性遺伝として単独ヘテロ接合体でも発症することが知られており、M694Iを保持していることはFMF診断のかなり有力な根拠になるといえる。

E148Qホモ接合体、E148Q/L110Pヘテロ接合体の症例も、M694Iに次いで典型的なFMFの発作を呈している例が多かった。これらの変異の存在も診断の有力根拠になると考

えられる。ただ、健常者でも E148Q は約 15-25%、L110P も約 4%の頻度で保持しており、臨床症状と照らし合わせて検討する必要があると思われる。

P369S/R408Q を含むヘテロ接合体の症例は FMF としては非典型的である。38°C以上になる例は比較的少なく、腹痛のみを頻繁に繰り返す例もみられ、表現型は多彩であった。コルヒチンに対しては一定の改善を示すものの、効果は部分的である例が多かった。この変異に関しては今後症例を蓄積し、更なる検討を加える必要があると考えられる。

その他、E148Q 単独ヘテロ接合体は概ね症状が軽く発作頻度も少ない例が多かったが、頻繁に発作を繰り返しコルヒチンが著効する例もみられた。E148Q 変異は一般集団においても一定の割合で保有していることから正常多型あるいは低浸透率の変異とする考え方もあるが、Behcet 病や AA アミロイドーシス患者の変異保有率が有意に高いことや、ホモ接合体になると多くの場合症候性となることから、病因となる変異であるとの考え方もある。また R202Q は単独ヘテロ接合体では発作の反復を確認できない例が多く、他の変異との複合ヘテロとなった際に症状が出現する可能性が考えられた。

発作に関連した因子では、発作を誘発しうる因子として月経やストレス、疲労、環境の変化、過食、寒冷といったものが挙げられた。一方、発作を抑制しうる因子として妊娠が挙げられた。これらの因子は、遺伝子型の種類とは関係なく見られた。このことは同じ変異を有していても、ホルモンバランスやストレスなどの外的要因により発作の起こりやすさに差が出ることを示唆している。また、発作の発現にはある域値が存在し、変異を保有しているところに外的要因が加わり域値を超えることで発作が

出現するという仮説も考えられる。

遺伝子変異の種類により臨床像は異なり、それぞれの遺伝子型ごとに一定の傾向がみられた。しかし、同じ変異を有する群の中でも表現型は個々の症例によって異なり、逆に典型的な FMF 症状を呈しても変異が認められない例も存在することから、実際の FMF の診断においては表現型と遺伝子型の両者を加味して行うことが現時点では重要と考えられた。今後は、病態を修飾する遺伝子や分子、診断マーカーの検索も重要な課題である。

## E. 結論

*MEFV* 遺伝子変異の種類により臨床像は大きく異なっていた。FMF の典型像を高い確率で示す遺伝子型が存在する一方、症状が軽微であったり、非典型的な経過を示したりする遺伝子型も存在した。FMF の診断においては、表現型と遺伝子型を組み合わせる必要があると考えられた。

## 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

表1. 77症例の遺伝子型

MEFV mutation	patients
M694I複合ヘテロ接合体/ホモ接合体	19 (24.7%)
M694I単独ヘテロ接合体	6 (7.8%)
E148Qホモ接合体	5 (6.5%)
L110P/E148Qヘテロ接合体	14 (18.2%)
R369S/R408Qを含むヘテロ接合体	5 (6.5%)
E148Q単独ヘテロ接合体	13 (16.9%)
L110P単独ヘテロ接合体	8 (10.1%)
R202Qヘテロ接合体/ホモ接合体	7 (9.1%)

表2. M694I複合ヘテロ接合体/ホモ接合体

No.	年,性	発症年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度(回/年)	持続(日)	コルヒチンの効果	関連因子	変異
1	27,M	24	+	+	+	-	-	3.5	2~5	++		
2	26,F	9	+	+	+	+	-	12	2~3	++	月経、疲労↑	
3	51,M	30	-	-	+	-	-	(1/週)	1~2	N		
4	30,F	9	+	+	-	-	-	9	2	N		+E148Q
5	39,M	16	+	+	+	+	+	9	1~2	N	環境変化↑	
6	33,F	31	+	+	-	+	-	5	4~6	N	ストレス↑	
7	31,F	17	+	+	+	+	-	12	3~14	++	TRAPS変異(+)	
8	33,F	20	+	+	+	+	+	18	3	++	月経↑、妊娠↓	
9	20,M	12	+	+	+	+	+	36	2~3	++		+L110P
10	40,M	18	+	+	-	+	-	30	1~2	++		M694I homo
11	23,M	15	+	+	+	+	-	18	7	++	BD(+)	
12	44,F	14	+	+	+	-	-	12	3~4	++	月経↑、妊娠↓	
13	51,F	46	+	+	+	-	+	9	3	++		
14	29,M	23	+	+	-	+	-	2	2	N		
15	28,M	20	+	-	+	+	-	12	3~4	?		+E148Q, L110P
16	31,F	13	+	+	+	+	+	12	5	N	月経↑	
17	26,M	14	+	+	+	+	-	12	2~3	++	過食↑	
18	46,F	32	+	-	+	+	+	4	7	++	寒冷↑	
19	51,F	19	+	+	+	+	+	9	1~3	++		
	20.1	94.7%	89.5%	78.9%	78.9%	36.8%	12	1~14	12/12			

N: non-administration

表3. M694I単独ヘテロ接合体

No.	年,性	発症年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度(回/年)	持続(日)	コルヒチンの効果	関連因子
1	15,M	13	+	+	-	+	-	12	2~3	++	
2	30,F	28	+	+	+	-	-	?	3	N	
3	57,M	?	+	+	-	-	-	?	3	N	
4	51,F	42	+	+	+	-	+	9	1	++	
5	9,M	7	-	-	+	-	-	(1/週)	(1-2時間)	N	緊張↑
6	62,M	40	+	+	+	-	-	12	2~3	N	
	26	83.3%	83.3%	66.7%	16.7%	16.7%	11	1~3	2/2		

N: non-administration

表4. E148Qホモ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果	関連因子
1	24,M	18	+	+	+	+	+	6	?	?	
2	37,F	37	+	+	-	-	-	12	3~14	++	BD(+)
3	32,M	31	+	+	-	-	+	?	3	N	BD(+)
4	27,F	22	+	-	-	+	-	12	3~4	N	
5	25,M	20	+	+	+	-	+	6	3	N	
			25.6	100%	80%	40%	40%	60%	9	3~14	1/1

N:non-administration

表5. E148Q/L110Pヘテロ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果	関連因子
1	26,F	25	+	+	-	-	-	?	4~5	N	s/o BD
2	16,F	15	+	+	+	-	-	6	2~3	N	
3	30,F	11	+	+	-	-	-	6	?	N	s/o BD
4	51,M	48	+	+	-	-	+	3	14~21	N	
5	35,M	35	+	-	-	-	-	?	14	N	BD(+)
6	30,F	3	+	+	+	-	-	9	3~4	N	
7	25,F	18	+	+	-	-	-	12	4~5	N	月経↑
8	20,F	18	+	+	+	-	-	5	14	N	UC(+)
9	5,M	5	+	-	+	-	-	?	1	N	
10	16,F	15	+	+	+	-	-	9	3~5	++	
11	30,F	28	+	+	-	-	+	5	3~5	N	疲労↑
12	81,F	80	+	+	-	-	-	?	?	N	
13	?M	-	-	-	-	-	-	?	?	N	
14	?F	-	-	-	-	-	-	?	14	N	
			25.1	85.7%	78.6%	35.7%	0%	14.3%	7	1~21	1/1

N:non-administration

表6. P369S/R408Qを含むヘテロ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果	関連因子	変異
1	19,M	19	+	+	-	-	-	12	>7	N		+E148Q, L110P
2	29,F	29	+	+	-	+	+	6	<7	N		+L110P
3	23,F	23	-	-	+	-	-	(1/週)	3	+	ストレス↑	+E148Q, R202Q
4	36,F	33	+	-	+	-	+	9	3~7	+		+E148Q homo
5	39,F	39	+	-	+	-	+	(1/週)	2~7	+	疲労↑	
			28.6	80%	40%	60%	20%	60%	varied	2~>7	3/3	

N:non-administration

表7. E148Q単独ヘテロ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38°C	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続(日)	コルヒチン の効果	関連因子
1	40,M	34	+	+	+	-	-	4	7~10	++	
2	49,F	12	+	-	+	-	+	2~3	7	++	妊娠↓
3	18,M	17	+	+	+	-	-	1~2	2~3	N	
4	35,M	34	+	+	+	+	+	16	1~2	N	
5	29,M	28	-	-	+	-	-	12	1	N	
6	61,F	20	+	-	+	-	-	1	2~3	N	
7	40,F	-	-	-	-	-	-	?		N	
8	33,F	25	+	-	-	-	-	?		++	BD(+)
9	49,M	39	+	+	-	-	+	?	?	-	BD(+)
10	55,M	-	-	-	-	-	-	?		N	AAアミロイドーシス
11	41,F	38	+	-	+	-	-	?	7	-	
12	21,M	20	+	+	-	-	-	2	2~3ヶ月	-	
13	?M	-	-	-	-	-	-			N	
			26.7	69.2%	38.5%	53.8%	7.7%	23.1%	5.6	1~90	3/6

N:non-administration

表8. L110P単独ヘテロ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38℃	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果	関連因子	
1	28,F	18	+	+	+	-	-	?	?	?		
2	34,M	30	+	+	+	-	-	?	?	?	s/o UC	
3	?,M	?	-	-	-	-	-	?	?	?		
4	26,F	26	+	+	-	-	-	12	7~14	N		
5	26,F	11	+	+	-	-	-	4	?	?		
6	39,F	38	+	+	+	+	-	12	?	?		
7	43,M	40	+	+	-	-	-	?	?	N	BD(+)	
8	35,M	35	+	+	-	-	+	12	2~3	N	s/o SLE	
			28.3	87.5%	87.5%	37.5%	12.5%	12.5%	10	2~14	0/0	

N:non-administration

表9. R202Qヘテロ接合体/ホモ接合体

No.	年,性	発症 年齢	発熱	>38℃	腹痛	胸痛	関節痛	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果	関連因子	変異
1	29,M	28	+	+	-	-	-	12	7	N	s/o BD	R202Q/E148Q
2	56,F	45	-	-	+	-	-	(1/週)	1~2	N	s/o MCTD	R202Q homo
3	13,M	55	+	+	-	-	+	(1/数日)	<1	N		
4	72,M	12	+	+	+	-	+	?	?	N		
5	32,M	?	+	+	+	-	-	?	30	N		R202Q hetero
6	37,M	20	-	-	-	-	+	?	持続	++		
7	45,F	37	+	-	+	-	-	(初回)	14	N		
			32.8	71.4%	57.1%	57.1%	0%	42.9%	varied	varied	1/1	

N:non-administration

表10. 遺伝子型と表現型の関連のまとめ

遺伝子型	n	発症 年齢	発熱 (%)	>38℃ (%)	腹痛 (%)	胸痛 (%)	関節痛 (%)	頻度 (回/年)	持続 (日)	コルヒチン の効果
M694I複合ヘテロ、ホモ	19	20.1	94.7	89.5	78.9	78.9	36.8	12	1~14	12/12
M694I単独ヘテロ	6	26.0	83.3	83.3	66.7	16.7	16.7	11	1~3	2/2
E148Qホモ	5	25.6	100	80.0	40.0	40.0	60.0	9	3~14	1/1
E148Q/L110Pヘテロ	14	25.1	85.7	78.6	35.7	0.0	14.3	7	1~21	1/1
R369S/P408Qを含むヘテロ	5	28.6	80.0	40.0	60.0	20.0	60.0	varied	2~>7	3/3
E148Q単独ヘテロ	13	26.7	69.2	38.5	53.8	7.7	23.1	5.6	1~90	3/6
L110P単独ヘテロ	8	28.3	87.5	87.5	37.5	12.5	12.5	10	2~14	0/0
R202Qヘテロ、ホモ	7	32.8	71.4	57.1	57.1	0.0	42.9	varied	varied	1/1

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

iR-netを応用した家族性地中海熱の二次調査

研究分担者

古川 宏 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部流動研究員  
研究協力者

當間重人 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部長

松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科医長

**研究要旨** 遺伝性自己炎症性疾患である家族性地中海熱（FMF）の本邦における診療実態調査を目的として、国立病院機構免疫異常ネットワーク支援システムリウマチ部門(iR-net)加盟施設を対象にして、FMF該当症例数に関する二次調査を行った。昨年度の一次調査ではiR-net加盟19施設中17施設から回答を受け、FMF確実例3例と疑い例4例の症例数情報を4施設から得ていたが、今年度の二次調査では、一次調査でFMF症例を有する4施設を対象に、患者の情報に関する疫学調査を行った。

**A. 研究目的**

遺伝性自己炎症性疾患である家族性地中海熱（FMF）の本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

**B. 研究方法**

対象施設および診療科

本研究では全国の大学病院と内科、小児科を標榜する200床以上の病院を対象としている。一方、研究協力者 當間・松井らにより相模原病院で構築された国立病院機構免疫異常ネットワーク支援システムリウマチ部門(iR-net)には全国33施設が加盟し、7000例以上ものRA症例がデータベース（NinJa）に登録されてきた。昨年度は、パイロット研究として、iR-net加盟施設を対象として、FMF該当症例数に関するアンケート調査を行った結果、FMF確実例3例と疑い例4例の症例数情報を得ていたが、今年度はこれらの症例について二次調査を行った。

具体的には、調査票（書式1）に基づき、患者の年齢、性、発症年齢、家族歴、主症状、病型、遺伝子解析の有無（有の場合は変異型）、治療内容、治療反応性、予後などの情報を収集する。

倫理面への配慮

本研究では、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報保護に配慮しながら研究を遂行した。本研究はFMF該当症例数に関する疫学研究であり、対象となる患者の過去の診療記録（既存資料等）より、調査票に基づき情報を収集する（既存資料等を抽出加工）こととなり、この過程において、患者個々人の情報は匿名化され、個人の識別は不可能となる。

**C. 研究結果**

iR-netに加盟している施設中、一次調査でFMF症例を有する4施設を対象に、患者の情



報に関する疫学調査を行い、4施設から臨床情報の回答を得た。

#### D. 考察

iR-net加盟4施設から回答され、FMF確実例3例と疑い例4例の臨床情報の報告を受けたが、iR-net非加盟国立病院機構を対象とした二次調査では、4施設から回答を得ている。今後は、二次調査で得られた臨床症状(病型や治療反応性や発症から診断までに要した期間など)と遺伝情報(変異型MEFVの種類や変異型MEFVがヘテロ・ホモ・複合ヘテロ接合体かのどれになっているか等)との関連を解析するとともに、臨床情報や遺伝情報に基づいた治療指針の作成を行う。

#### E. 結論

iR-net加盟4施設から二次調査の回答を受け、FMF確実例3例と疑い例4例の臨床情報を得た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham RR, Matsuta K, Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Res Ther*. 2010 Sep 17;12(5):R174.

2. Katsuragawa Y, Saitoh K, Tanaka N, Wake M, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Sawabe M, Ishiyama M, Yagishita S, Suzuki

R, Mitomi H, Fukui N. Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Sep;18(9):1133-43.

##### 2. 学会発表

1. RA患者に生じた *Streptococcus dysgalactiae* subs. *Equisimilis*による壊死性筋膜炎 岩田香奈子, 中山久徳, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 島田浩太, 小宮明子, 古川宏, 松井利浩, 當間重人第54回日本リウマチ学会2010年4月22-25日

2. 好中球上CD64分子発現量により病原体の同定することは可能か? 松井利浩, 小宮明子, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 島田浩太, 古川宏, 中山久徳, 當間重人第54回日本リウマチ学会2010年4月22-25日

3. 当科における尿路感染症入院20症例の解析 高岡宏和, 島田浩太, 岩田香奈子, 二見秀一, 池中達央, 橋本篤, 小宮明子, 中山久徳, 古川宏, 松井利浩, 當間重人第54回日本リウマチ学会2010年4月22-25日

4. 感染症マーカーとしての好中球CD64分子とプロカルシトニンの有用性の比較(第2報) 小宮明子, 松井利浩, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 島田浩太, 古川宏, 中山久徳, 當間重人第54回日本リウマチ学会2010年4月22-25日

5. 敗血症における好中球CD64分子定量値の検討 小宮明子, 松井利浩, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 島田浩太, 古川宏, 中山久徳, 當間重人第54回日本リウマチ学会2010年4月22-25日

6. リウマチ科における間質性肺炎症例38入院の解析による死亡予測の試み 島田浩太, 古川宏, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 小宮明子, 中山久徳, 島

田浩太, 當間重人第54回日本リウマチ学会  
2010年4月22-25日

7. アダリムマブ不応患者の解析(患者背景  
とアダリムマブ中止後の治療について) 松  
井利浩, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,  
池中達央, 小宮明子, 古川宏, 橋本篤, 島田  
浩太, 中山久徳, 當間重人第54回日本リウ  
マチ学会2010年4月22-25日

#### **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

## 家族性地中海熱 二次調査票

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

本邦における家族性地中海熱の実態調査班

特定疾患の疫学に関する研究班

この調査票は実態把握のためのみに使用し、個人情報 は目的以外には利用致しません。

以下の問いについて、当てはまる方に✓をお付け下さい。また、下線部に数値等をご記入下さい。

貴施設名： _____ 記載者氏名： _____	
記載年月日：平成 22 年 _____ 月 _____ 日 E-mail： _____	
住所：〒 _____ 電話： _____ FAX： _____	
調査対象者番号（調査のために用いる ID 番号があればご記入下さい。カルテ番号は記入しないで下さい）： _____	
生年月日：明・大・昭・平 _____ 年 _____ 月 _____ 日 性別：□男 □女 年齢： _____ 歳	
診断の確実度 □確定診断例 □疑い例	
発症年齢（推定） _____ （ _____ ）歳 診断時年齢 _____ 歳	
家族歴内発症	□あり（続柄：□父 □母 □兄 □弟 □姉 □妹 □その他） □なし □不明 血族結婚の有無：□あり □なし □不明
臨床症状	周期性発熱 □あり→1回の発作持続期間（ _____ ）最高体温（ _____ ℃） □なし □不明
	腹痛発作 □あり（□全般性 □限局性） □なし □不明
	胸痛発作 □あり（□全般性 □限局性） □なし □不明
	関節炎発作 □あり（部位： _____ ） □なし □不明
	心膜炎発作 □あり □なし □不明
	皮疹（丹毒様紅斑） □あり □なし □不明
	筋痛 □あり □なし □不明 頭痛 □あり □なし □不明
発作（発熱、漿膜炎、 関節炎の状況）	出現時期： _____ 歳頃
	発作の頻度： _____ 【例：2・3ヶ月に1回 など】
	月経との関連：□あり（月経中に□軽減 □増悪） □なし □不明
	検査値（発作時）：WBC _____ CRP _____ SAA _____ ESR _____ IgD _____
併存症・既往歴の有無	検査値（非発作時）：WBC _____ CRP _____ SAA _____ ESR _____ IgD _____
	合併疾患 □あり（病名 _____ ） □なし □不明 自己免疫疾患（ベーチェット病含む） □あり（病名 _____ ） □なし □不明



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

家族性地中海熱発病の遺伝学的機序の解明

研究分担者 安波 道郎 長崎大学・熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野教授

**研究要旨** 家族性地中海熱患者のかなりの部分で、その発病に単純なメンデル遺伝では説明できない遺伝学的機序の存在が想定され、疾患の責任遺伝子とされている*MEFV*遺伝子の遺伝子型をタイピングするだけでは分子診断法としては不十分であることから、診断精度の向上のために、発病の遺伝学的機序解明を目指した。

### A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は常染色体劣性のメンデル性遺伝様式をとる疾患とされており、その責任遺伝子*MEFV*が同定された時点で、FMF発病は*MEFV*内のホットスポットにおけるミスセンス変異で説明された。しかしその後、本邦の症例を含む多くの症例でミスセンス変異についてのヘテロ接合での発症が認められるなど、遺伝子型と表現型の対応が単純なメンデル劣性でないことが判ってきた。本課題では*MEFV*遺伝子型と表現型の対応を説明する機序として、①*MEFV*蛋白コード領域以外の変異による発現異常アレルの関与、②修飾遺伝子の多様性の寄与、③エピジェネティックな現象による*MEFV*遺伝子発現異常の関与などの可能性を検討し、病態解明の一助とすることを目的とした。

### B. 研究方法

1. 蛋白コード領域以外の変異あるいはエピジェネティックな現象による、父性・母性アレル間の著しい発現量不均衡があれば、ミスセンス変異が見かけ上優性の形質発現をする可能性があるため、シーケンシング反応の信号強度比の測定から父性・母性アレルの発現量比を推計した。具体的に

は*MEFV*遺伝子の転写されるゲノム領域内SNPのヘテロ接合個体について、ゲノムのPCRシーケンシング反応のアレルの信号強度比と、末梢血RNAのRT-PCRシーケンシング反応のアレルの信号強度比を比較してRNA分子の存在比を算出した。

2. FMF発病の表現型を左右する修飾遺伝子の候補として、いくつかの遺伝子が想定される。その中で末梢血単球の表面に発現し細胞外ATP応答炎症反応を媒介するプリン作動性受容体*P2X7*遺伝子に着目して、*P2X7*遺伝子の全13個のエキソンの塩基配列を分析する12のアンプリコンを設計し、数名の患者と保因者に適用して変異の有無・多型のタイピングを実施した。

（倫理面への配慮）

FMF患者および保因者の研究試料については一次施設で匿名化された検体を使用することで個人情報保護を図った。

### C. 研究結果

1. *MEFV*遺伝子転写領域内のSNP座位についてヘテロ接合のFMF患者および健康者のDNAと末梢血RNAを調製して、父性・母性アレルの発現量比を推計した。父性・母性アレルの区別は不明であるが、

E474EおよびQ476Qの2座位についてヘテロ接合の信号強度比較からいずれにおいてもGAハプロタイプのアリルがAGハプロタイプのアリルの1.2から1.5倍のRNAを発現していると推定された(図1)。

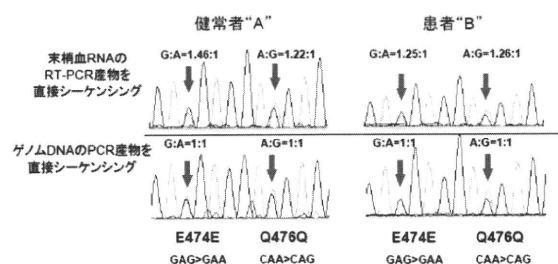


図1. シーケンシング反応のアリルの信号強度比比較

2. FMF患者10例、保因者2例について、修飾遺伝子の候補として*P2X7*遺伝子を探索した。12名の探索から3ヶ所の新規ミスセンス変異を含む11ヶ所の非同義塩基置換：V76A (rs17525809)、R148Q (新規)、Y155H (rs208294)、R270H (rs7958311)、A348T (rs1718119)、T357S (rs2230911)、D423N (rs74357548)、E496A (rs3751143)、L534L (rs3751142)、A535V (新規)、P582S (新規)の存在が明らかになった。このうち、T357SやE496Aについては、ATP受容体としての機能的に異常があることが報告されていることから、*P2X7*遺伝子が修飾遺伝子としてFMFの病態に関与していると考えられた。

#### D. 考察

FMFの父性・母性アリル間の発現量不均衡を測定する方法を考案でき、実際にFMF患者および健常者末梢血由来の試料でRNA転写産物の存在比として1.2・1.5倍程度の相違を観察した。これが遺伝子多型の影響であるか、エピジェネティックな制御の影響であるかは今後、家系や一般集団の検体採取によって明らかにできると考えられる。さらにミスセンス変異についてヘテロ接合の患者と保因者での発現量不均衡を

測定することでヘテロ接合での発症が蛋白コード領域以外の変異による発現異常にもとづくものであるかを明らかにできる。

一方、FMFの発症やアミロイドーシスの合併を左右する修飾遺伝子としてこれまでにいくつかの報告があるが、新たに*P2X7*遺伝子が有力な候補と考えられる予備的な結果が得られた。今後症例数を増してその可能性を検証することを必要とした。

#### E. 結論

検索症例数が少なくまだ確定的な結果には至らないが、FMFの発症機序理解のためのアリル間発現量不均衡の検出方法を確立でき、またFMF発症の修飾因子として*P2X7*遺伝子多型が有力な候補であることを示すことができた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(該当なし)

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発表年等も記入)

(該当なし)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 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)

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

全国不明熱患者の遺伝子解析結果と情報収集のための全国規模組織の確立

研究分担者 井田 弘明 久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・准教授

**研究要旨**

本研究では、不明熱として相談を受けた施設の症例の解析を行った。症例は各施設から不明熱として紹介された 195 例(男性 96 例、女性 99 例)のうち、同意が取れた症例に、*MEFV*、*TNFRSF1A* 遺伝子検索を行った。180 例の遺伝子検索で、*MEFV* 変異はのべ 127 例にみられ、11 例は家族性地中海熱の確診例であった。*TNFRSF1A* 遺伝子のエキソン 2,3,4 の突然変異は 10 例(T61I ; 7 例、C88Y ; 1 例、その他 2 例)にみられた。

全国規模で自己炎症疾患研究会を設立し、不明熱症例を相談する受け皿作りを行ってきた。平成22年度も第3回自己炎症疾患研究会を8月6日に東京で開催した。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱は、本邦でも報告が増え、今や不明熱症例の鑑別診断としてかかせない疾患である。本研究では、全国の施設から不明熱として相談を受けた症例の解析を行い、*MEFV* 遺伝子変異の存在を検討することによって、家族性地中海熱の診断をつけることを目的とした。さらに、全国規模で自己炎症疾患研究会をひらくことで、不明熱症例を相談する受け皿作りと家族性地中海熱などの自己炎症症候群の啓蒙活動を行うことを目的とした。

**B. 研究方法**

**1. 不明熱症例の遺伝子解析**

得られた血液から genomic DNA を分離、*MEFV* (exon 2, 10)、*TNFRSF1A* (exon 2, 3, 4) を PCR で増幅後、シークエンスを行った (M694I, E148Q, P369S, R408Q, L110P, E84K の変異を検索した)。

*MEFV* 遺伝子解析は、長崎医療センター 右

田清志先生にお願いした。

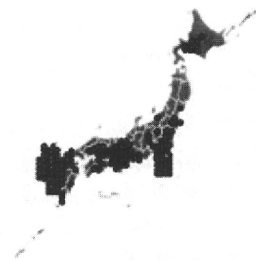
**2. 自己炎症疾患研究会の開催**

平成20年7月10日に第29回日本炎症・再生医学会(都市センターホテル)で自己炎症疾患研究会を設立した。今年度は、学会と独立して平成22年8月6日に新宿NSビルで開催した。

**C. 研究結果**

**1. 不明熱症例の遺伝子解析**

全国の施設から相談を受けた 195 症例を解析した。下図は、全国の施設をプロットしたものである。



解析結果を以下に示す。

1) *MEFV*

**MEFV analysis(n=180)**

<b>E84K</b>	<b>10 (5.6%)</b>
<b>L110P</b>	<b>21 (11.7%)</b>
<b>E148Q(E/Q)</b>	<b>66 (36.7%)</b>
<b>E148Q(Q/Q)</b>	<b>5 (2.8%)</b>
<b>P369S</b>	<b>2 (1.1%)</b>
<b>P369S -R408Q</b>	<b>12 (6.7%)</b>
<b>M694I(M/I)</b>	<b>10 (5.6%)</b>
<b>M694I(I/I)</b>	<b>1 (0.6%)</b>

遺伝子多型もあるが、180 症例中のべ 127 例に遺伝子変異がみられた。

変異のうち、FMF 確実例(M694I;I/I,M/I)は 11 例(6.1%)であった。

FMF が疑われる変異(E148Q compound heterozygote, E84K, P369S+R408Q)は 25 例(13.9%)であった。

2) *TNFRSF1A*

*TNFRSF1A* 遺伝子のエクソン 2,3,4 の突然変異は 10 例(T61I ; 7 例、C88Y ; 1 例、その他 2 例)5.6%にみられた。

**2. 自己炎症疾患研究会の開催**

自己炎症疾患研究会は、平成 20 年 7 月 10 日に設立され、年 1 回会合を開いている。その目的を以下に記述する。「本研究会は、内科・小児科・皮膚科などの臨床家と基礎医学の研究者を中心に、本邦における自己炎症疾患の疫学、臨床像、定義、病因、治療法などを検討することを目的とする。自己炎症疾患を疑った場合、どのようなプロセスで診断、鑑別、治療するのか、ガイドラインを作成するとともに、本邦の自己

炎症疾患の現状を把握し、迅速な診断と的確な治療が行えるように、研究会で議論する。そして、最終的には、それらの情報が自己炎症疾患患者へ還元できることを最大の目的とする。」

平成 22 年度の自己炎症疾患研究会のお知らせを以下に記載する。

『第 3 回自己炎症疾患研究会のお知らせ

平成 22 年 8 月 6 日午後 3 時から 6 時  
新宿 NS ビル (西ブロック 304 号室; Tel 03-3342-4920 ; 次ページの地図参照)

入場無料

自己炎症疾患研究会を例年通り、日本炎症再生医学会 (8 月 5-6 日) の最終日に開催いたします。日本炎症再生学会でも自己炎症疾患関連のシンポジウムがあり、自己炎症疾患について知見を深める良い機会となればと考えております。今年プログラムでは、昨年と同様中心的な疾患の新たな知見、治療等についてお話しただけでなく、広義の自己炎症疾患と言われる PFAPA、ベーチェット病についてもご専門の先生にお話しいただくこととしました。また診断に苦慮している症例について供覧する時間を取りたいと考えております。奮ってご参加ください。

症例呈示を希望される方は 7/31 までに E-mail にて西小森まで御連絡いただけたらと思います。

E-mail: [rmishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:rmishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

発起人 井田弘明 (久留米大学 第一内科)、  
西小森隆太 (京都大学 小児科)



## 研究会プログラム

### I. 発起人挨拶

### II. 演題 自己炎症疾患の最新の話題

#### 1. 細胞障害と自己炎症

増本純也 (信州大学 病理組織学)

#### 2. NLRP3 out of exon 3 遺伝子異常の発症機序について

神戸直智 (千葉大学 皮膚科)

#### 3. 中條・西村症候群の遺伝子異常について

井田弘明 (久留米大学 第一内科)

#### 4. 自己炎症性疾患の治療について

今川智之 (横浜市立大学 小児科)

#### 5. PFAPA の診断と治療

楠原浩一 (産業医科大学 小児科)

#### 6. ベーチェット病について

岳野光洋 (横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科)

#### 7. 自己炎症疾患のこの1年での進歩について

西小森隆太 (京都大学 小児科)

### III. 症例検討会

### IV. 今後の会のあり方について

### V. 閉会の挨拶 』

今年度も活発な議論が展開された。

## D. 考察

全国施設から195例の不明熱症例の相談があり、180例の遺伝子解析を行った。*MEFV*遺伝子変異は多型が多く、診断に苦慮するが、11例を確定診断とした。*MEFV* variantのような非典型例が報告されているため、exon 10以外の変異も検討した。exon 10以外の変異(E148Q compound heterozygote, E84K, P369S+R408Q)は25例(13.9%)存在し、今後診断基準の中で、これらをどのように取り扱うか、検討が必要である。

家族性地中海熱などの自己炎症症候群は、

疾患概念が提唱されて10年余りしかたっておらず、一般臨床家の認識まだまだ低い。さらに啓蒙していく必要がある。そのためには、自己炎症疾患研究会の活動を通じて、これらの疾患がまれではないことを浸透させていく必要がある。現在開設準備中である、ホームページの設立、苦慮する症例の相談窓口の設定などを行っていきたい。

## E. 結論

不明熱症例180例の遺伝子検索で、11例は家族性地中海熱であった。

平成22年8月6日に第3回自己炎症疾患研究会を東京で開催した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 20(1):86-89, 2010

2) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol*. 20(1):40-45, 2010

3) Iwamoto N, Kawakami A, Arima K,

- Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjogren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)* 49(8):1472-1478, 2010
- 4) Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol.* 20(5):496-499, 2010
- 5) Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 77(5 ):418-420, 2010
- 6) Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K Association of human T lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis.* 69(11):2056-2057, 2010
- 7) Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 49(5):487-490, 2010
- 8) Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in HTLV-I-associated myelopathy post living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 42(7): 2797-2799, 2010
- 9) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Ida H, Takagi Y, Hayashi T, Aoyagi K, Nakamura T, Eguchi K A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjogren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. *Rheumatology* 49(7):1290-1293, 2010
- 10) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int* 30(12): 1643-1645, 2010
- 11) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int* 30 (10): 1381-1383, 2010
- 12) Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, Yamasaki S,

Ida H, Eguchi K Anti-centromere antibody-seropositive Sjogren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. BMC musculoskeletal disorders 11(1):140, 2010

13) Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Tsukada T, Ueki Y, Eguchi K. Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. Intern Med 49(20):2211-2218, 2010

14) Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine. Mod Rheumatol 20(6):606-610, 2010

15) 井田弘明 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌 73(11-12):312-318, 2010

16) 井田弘明、金澤伸雄 中條-西村症候群 医学のあゆみ 235(12-13):1191-1195, 2010

17) 井田弘明 TRAPS の病態から炎症を考える 細胞 42(9):368-371, 2010

18) 井田弘明 自己炎症症候群 カレントセラピー 28(10):970-971, 2010

19) 井田弘明 抗IL-1製剤とcryopyrin関連周期性発熱症候群 リウマチ科 44(3):343-347, 2010

20) 山崎聡士, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹 関節リウマチの生物学的製剤投与中に発症した結核感染 3 症例 九州リウマチ 30(1):43-48, 2010

21) 塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 長郷国彦, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に胸膜炎を発症した2RA 症例 九州リウマチ 30(2):94-99, 2010

22) 折口智樹, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 河部庸次郎, 峰雅宣, 福田孝昭, 江口勝美 インフリキシマブの関節リウマチ患者の炎症所見、活動性とADLに対する効果 日本RAのリハビリ研究会誌 24:62-64, 2010

23) 塚田敏昭, 藤川敬太, 長郷国彦, 大田俊行, 中村英樹, 井田弘明, 川上純, 江口勝美 骨盤腔内の後腹膜線維症を合併したSLEの一例 九州リウマチ30(1): 38-42, 2010

## 2. 学会発表

### 国内学会

第57回日本臨床検査医学会学術集会  
2010.9.9-9.12

井田弘明 自己炎症疾患の診断と病態解析

第54回日本リウマチ学会総会・学術集会  
2010.4.22-4.25

井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美 自己炎症症候群から学ぶポストゲノム時代の蛋白機能解析

喜多潤子, 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池 誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美 手指関節 MRI を用いた早期関節炎の治療評価

井上大輔, 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 ITP の経過中に発症し、トロンボモジュリン製剤が有効であった敗血症性 DIC の 1 例

古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 有馬和彦, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 抗体アレイ法を用いた関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果の検討

中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美 当科における抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群の臨床・病理学的検討

玉井慎美, 川上 純, 上谷雅彦, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美 自己抗体と手指関節非造影 MRI を用いる Nagasaki score の評価

玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美 診断未確定関節炎コホートをを用いた ACR 2009 新基準の評価

折口智樹, 川尻真也, 山崎聡士, 岩本直樹, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 植木幸孝, 江口勝美 トシリズマ

ブの関節リウマチ患者のサブスタンス P に対する効果

蒲池 誠, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 ポリクローナルな抗原刺激下の Treg 誘導をミゾリピンは促進し、プログラフは抑制する

岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 骨髓浮腫の細胞生物学的検討

川上 純, 喜多潤子, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美 早期関節炎の前向き治療臨床研究 : Nagasaki-Early Trial

中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美 HTLV-I 関連シェーグレン症候群唾液腺における異所性胚中心の頻度と CXCL13 の関与

岩本直樹, 川上 純, 中村英樹, 玉井慎美, 山崎聡士, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 江口勝美 関節症状を呈するシェーグレン症候群における手関節 MRI および抗 CCP 抗体の検討

塚田敏昭, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 関節リウマチに伴う胸膜炎と結核性胸膜炎の胸水の免疫学的及び生化学的比較検討

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