

201128238A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立	1
右田 清志	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
II. 分担研究報告	
1. 本邦FMF症例の遺伝子変異型、臨床像の特徴	17
右田 清志、石橋大海	
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
2. 本邦家族性地中海熱症例における インフラマゾーム関連分子の遺伝子多型の解析	20
右田 清志 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
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	
3. 血清アミロイドA蛋白 (SAA) の好中球IL-1 β 産生に及ぼす影響	23
右田 清志 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター	
寺井 千尋 自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科	
4. 家族性地中海熱の疫学的な研究に関する今後の方向性について	26
上原里程、中村好一	
自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門	
5. 病態修飾因子としての <i>MEFV</i> 遺伝子変異	29
谷内江昭宏	
金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	
6. 最近経験した家族性地中海熱症例；今後の課題と不完全型について	34
上松一永	
信州大学医学研究科感染防御学	
7. 本邦における家族性地中海熱の原因遺伝子 <i>MEFV</i> 変異の IL-8産生への影響の解析	38
増本純也	
愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野	
8. 非定型FMFの診断・治療に対する考察	42
中村昭則、矢崎正英	
信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）	
9. FMFの遺伝型 - 表現型相関について	46
安波道郎	
長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学分野	
10. 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	48
井田 弘明	
久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
IV. 資料	65

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

研究代表者 右田 清志 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 病因解析研究部長

研究要旨 【本邦FMF症例の臨床像】 FMF確定例で、*MEFV*遺伝子検索がなされた126名を解析した所、*MEFV*遺伝子変異型と臨床像に相関があること（genotype/ phenotype correlation）が判った。*MEFV* exon10変異例は、有意に漿膜炎の頻度が高く、関節炎の頻度が低いことが判った。本邦FMF症例において、アミロイドーシス合併例率は少なく（3.7%）、アミロイド合併例の*MEFV*遺伝子変異型に共通した特徴はなく、治療要因（発症から治療までの期間が長い）との関連が示唆された。

【非定型FMFの存在】 FMF症例を集積して、診断基準と照らし合わせると半数以上が、非定型FMFに分類されることが判った。E84K、E148Q変異例においては、比較的典型例に近いものから、発熱期間が一定せず、関節炎、骨髄炎を認める典型例と異なる臨床像を呈する症例が存在することが明らかになった。

【リウマチ性疾患における*MEFV*遺伝子変異】 PFAPA確定例の16名中11名（68.8%）にL110P-E148Q、E148Q-P369S-R408Qといった*MEFV*遺伝子変異が認められ、*MEFV*遺伝子変異が、FMF以外のリウマチ性疾患の発症に、病態修飾因子として関与していることが示唆された。

【FMFの分子病態】 本邦FMF症例には、*MEFV*遺伝子変異を認めない症例、ヘテロ接合体症例が多くふくまれており、FMF発症に関わる他の遺伝的要因が考えられ、その一つとして、MIF-173G/C多型が考えられた。また遺伝子導入実験にて、変異型PyrinによりIL-8産生調整の機能が障害される可能性が示唆された。

<研究分担者>

中村 好一・自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門 教授
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 准教授
谷内江 昭宏・金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授
上松 一永・信州大学医学研究科感染防御学 准教授
増本 純也・愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野 教授
矢崎 正英・信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科） 准教授
中村 昭則・信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科） 准教授
古川 宏・相模原病院 臨床研究センター 分子生物学研究室長

石橋 大海・長崎医療センター 臨床研究センター センター長
安波 道郎・長崎大学 熱帯医学研究所 臨床感染症学分野 教授
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
寺井千尋・自治医科大学附属さいたま医療センターアレルギー・リウマチ科 教授

A. 研究目的

本研究班が施行した全国調査の結果より、本邦における FMF 症例の総数は約 300 名と推計され、本邦において FMF は稀な疾患ではないことが確認された。また本研究班の研究により、FMF の原因と考えられている *MEFV* 遺伝子変異 (多型) が、日本人健常人においても高頻度にみられることが判った。これらの点をふまえ、本邦 FMF 症例の遺伝子変異型と臨床像との関連を明らかにし、海外例と対比し、日本人 FMF の臨床像を明らかにすることを目的とした。また本邦 FMF 症例は、*MEFV* 遺伝子ヘテロ接合体での発症例が多く、基礎研究班では、FMF 発症に関わる *MEFV* 遺伝子以外の遺伝的要因、また診断の補助となるバイオマーカーの探索をすることを目的とした。

B. 研究方法

①-1 家族性地中海熱の全国疫学調査

- (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。
- (3) 郵送による第1次調査
該当調査機関に対し、対象疾患の患者の有無、性別人数について郵送により第1次調査を行う。なお、1次調査は患者数の調査のみ

で個人情報収集しない。

(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次調査を行う。

①-2 不明熱症例に FMF の占める比率

自己炎症研究会に遺伝子診断の依頼のあった不明熱例に対し、遺伝子解析 (FMF の責任遺伝子 *MEFV* 遺伝子解析) を行い、遺伝子解析結果と臨床像から、FMF 確実例、疑い例を抽出する。

(倫理面への配慮)

全国調査 (疫学研究) に関しては、自治医科大学、長崎医療センターの倫理審査を受け承認されている (自治医科大学 特定疾患: 家族性地中海熱の記述統計 第疫09-20号 長崎医療センター 本邦における家族性地中海熱の実態調査 承認番号 21015)。個人情報の保護のため、1次、2次調査票には個人が同定される情報は記載せず、連続可能匿名化された情報を収集する。遺伝子診断に関しては、長崎医療センターでの倫理審査を受け承認されている (家族性地中海熱の遺伝子診断 承認番号 21003)。遺伝子診断に際しては、遺伝子診断の目的、方法、遺伝子診断により期待される利益及び不利益、その他必要な事項について十分な説明を行ない、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受ける。全ての検体は採取後、速やかに患者

個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化した上で、解析を行い、患者個人識別情報は、厳重に保管した。

滑膜培養細胞に関しては、長崎医療センターでの倫理委員会の承認を得ている（関節リウマチ、変形性関節症における滑膜細胞の培養 承認番号17063）。

C. 研究結果

疫学班の上原、中村からの報告では、また、当研究班が行った全国調査を今後発展させるためには、FMF 診断基準を満たす定型例（typical FMF）と、非定型的な症状を呈する非定型例（incomplete FMF or FMF variant）を対象とする、症例対照研究を行うことで、それぞれの病型発症に関わる遺伝的要因、環境要因に関する新たな知見が得られる可能性があり、今後の研究の方向性が示された。

臨床班の谷内江は、繰り返すあるいは遷延する発熱・疼痛をきたした症例の中で、PFAPA の診断基準を満たす症例を対象に、臨床像、*MEFV* 遺伝子変異の解析を行った。その結果 PFAPA 症例 16 名中 11 名に、L110P-E148Q、E148Q-P369S-R408Q といった *MEFV* 遺伝子に特定の変異がみられ対象群に比べ有意に高頻度であることを見出した。

これらの知見は、*MEFV* 遺伝子変異が、FMF 以外のリウマチ性疾患の発症に病態修飾因子として関与していることを示唆しており、今後さらなる検討が必要である。

分担研究者の上松は、Tel-Hashomer criteria における不完全型 FMF 症例を対象に詳細な臨床像の解析を行った。これら症例は、E84K、E148Q ホモ変異、E148Q ヘテロ変異を有しており、比較的典型例に近いものから発熱期間が一定せず、関節炎、骨髄炎等

を認める症例もあり、典型例と異なる臨床像が明らかになった。今後、遺伝子解析を加えた、不完全型 FMF の新たな診断法が必要と考えられた。

分担研究者の中村、矢崎らは、多数の FMF 自験例を、本研究班で作成した暫定診断基準に照らし合わせた所、全症例の 39.4%しか、本診断基準の典型例に合致せず、残りの約 60%が非定型例であることを明らかにした。その原因として、本邦 FMF 症例における *MEFV* 変異型の特徴（M694I 以外の exon10 変異はほとんどない）、臨床症状の海外症例との差異が考えられた。今後、遺伝子変異診断と、臨床症状を組み合わせた総合的な診断が望まれた。

右田らは、全国調査で集積された本邦 FMF 症例の臨床像を解析した。

二次調査の結果より本邦 FMF 症例の遺伝子変異型と臨床症状の関連について解析した。本邦 FMF 症例 126 名を *MEFV* 遺伝子 exon10 に変異を認めた 67 名（53.2%）と exon10 に変異を認めなかった 59 名（46.8%）の 2 群に分け臨床症状の差異を検討した。その結果 exon10 に変異を認めた症例においては、有意に胸膜炎（59.7% vs 13.6%）、腹膜炎（74.6% vs 49.2%）の頻度が高く、逆に関節炎（22.4% vs 44.1%）頻度が優位に低いことが判った。以上の結果より遺伝子変異型と臨床症状の間に相関（genotype/ phenotype correlation）があることが判った。

次にアミロイドーシス合併症例について検討した。組織学的にアミロイドーシス（AA アミロイド）を認めた症例は、5 名（3.7%）であり、海外症例に比べ低いことが判った。これらアミロイドーシス合併症例の *MEFV* 遺伝子変異型において、症例が少ないこともあり一定の傾向は認めなかった。しかしアミロイドーシス合併例において症状発現から治療開始までの平均期間は、 18.8 ± 8.4 年と長く、

遺伝的要因より治療要因が、アミロイドーシスの合併に関連している可能性が示唆された。

<不明熱症例における FMF>

不明熱、周期熱を呈し、感染症、腫瘍性疾患が否定された症例で、*MEFV* 遺伝子検索がなされた症例を対象とし、これら症例の中に占める FMF 症例の比率を検討した。臨床症状、*MEFV* 遺伝子変異型を解析し、FMF の診断は、Tel-Hashomer の基準に基づき、FMF 確定例は、typical、incomplete に区分した。FMF の診断がつかなかった残りの症例は、リウマチ性疾患/あるいは類縁疾患に該当 (other connective tissue disease)、診断未確定 (undifferentated) に区分した。不明熱/周期熱 142 名の中で FMF と診断できた症例は、45 名 (typical 28 名 incomplete 17 名) であった。typical FMF 症例は *MEFV* exon10 変異例が半数以上であったのに対し incomplete FMF は、exon 1、2、3 の変異例が多く変異型も heterogenous であった。本邦の不明熱/周期熱症例の中に、FMF が一定数 (31.7%) ふくまれていることが判った。

分担研究者の井田は、不明熱症例 237 例で *MEFV* 遺伝子検索において、何らかの変異を認めた症例は 128 例で 15 例が FMF の確定例であったことを報告した。

基礎班の増本は、本邦 FMF 症例で見つかった *MEFV* 遺伝子変異を伴う Pyrin の変異体を培養細胞に導入しサイトカイン産生パターンを比較することで、FMF におけるインフラマゾーム制御異常を検討した。その結果、変異型 Pyrin を THP-I 細胞へ遺伝子導入した所、IL-8 産生において、変異型 Pyrin は IL-8 産生の抑制が、野生型 (wild type) Pyrin より弱い傾向があることが判明した。本研究結果により、Pyrin が IL-8 の産生を調整しておりその変異は、IL-8 産生誘導に寄与する可能性があり、FMF の周期性炎症の原因解明および診断の補助において重要な知見と考えら

れた。

分担研究者の安波は、MIF-173G/C 多型を解析した。FMF 患者 59 名と FMF を発症していない両親で調べた所、MIF-173C アレルが FMF 患者では、FMF の保因者と考えられる対象に比べ高い傾向にあった。今後、症例を集積して、遺伝子多型に加え遺伝子発現レベルでの解析を進める必要性が考えられた。

D. 考察

本年度の研究成果から明らかになった研究課題は以下の4点である。

(1) 本邦 FMF 症例は、遺伝子変異型、臨床症状が大きく異なる。

(2) その結果、海外の診断基準に準じた診断では、不完全型 (非定型例) に分類される症例が多い。

(3) 他のリウマチ性疾患、不明熱症例の中に非定型 FMF と考えられる症例がふくまれている。

(4) 本邦 FMF 症例 (典型例ふくめ) には、*MEFV* 遺伝子変異がみられない症例、ヘテロ接合体症例が多くふくまれている。

(1) (2) に関して、今後、FMF 典型例、FMF 非典型例 (FMF variant) を症例集積して、その遺伝子変異型、臨床所見を対比することで、これら病型を識別できるより精度の高い診断基準作成する必要がある。

(3) に関しては、これら病態が、FMF variant、広義のコルヒチン反応性自己炎症病態、*MEFV* 遺伝子変異による原疾患の修飾に相当するのかが、症例を集積し解析する必要がある。(4) に関しては、FMF 発症に関わる *MEFV* 遺伝子以外の遺伝的要因、FMF 発症の分子メカニズムを明らかにする必要がある。これら FMF 発症分子メカニズムをふまえた FMF 診断のためのバイオマーカーの検索が必要と考えられる。

E. 結論

本邦のFMF症例の臨床像、重症度、遺伝子変異型が海外症例と比べて大きく異なることを明らかにした。その原因の一つとして遺伝子変異型と表現型との関連が考えられ、日本人に頻度の高いMEFV遺伝子変異（多型）により、非定型的症状を呈する非定型FMF (FMF variant) がFMF典型例より多く存在することを明らかにした。またMEFV遺伝子変異により、自己免疫疾患の病像が修飾される可能性も明らかにした。一方、本邦FMF症例は、典型例、非定型例ふくめ海外症例と異なりMEFV遺伝子ヘテロ変異で発症する症例が多数を占めており、MEFV遺伝子変異以外の疾患感受性遺伝子の存在が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsunashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. J Gastroenterol. 2011 Jan;46 Suppl 1:56-62.
2. Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, Maeda K, Jiuchi Y, Yamaguchi T, Someya S, Shindo H, Migita K. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery

patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. BMC Musculoskelet Disord. 2011 Jan 24;12:22-9.

3. Migita K, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H. CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes. Arthritis Res Ther. 2011 May 6;13(3):R72-81.
4. 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. 2011 Jun;164(3):365-72.
5. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Migita K, Mizokami A, Aoyagi K, Eguchi K. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. Mod Rheumatol. 2011 Aug;21(4):370-4.
6. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Ueki Y, Migita K, Mizokami A, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Disease activity score 28 may overestimate the remission induction of

- rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: comparison with the remission by the clinical disease activity index. *Mod Rheumatol.* 2011 Aug;21(4):365-9.
7. Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K. Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;26(8):1326-32.
 8. Migita K, Miyashita T, Izumi Y, Koga T, Komori A, Maeda Y, Jiuchi Y, Aiba Y, Yamasaki S, Kawakami A, Nakamura M, Ishibashi H. Inhibitory effects of the JAK inhibitor CP690,550 on human CD4+ T lymphocyte cytokine production. *BMC Immunol.* 2011 Aug 31;12:51-60.
 9. Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Sep-Oct;29(5):811-5.
 10. Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, Migita K, Yatsushashi H, Nakamura M, Fukushima N, Saoshiro T, Hayashi S, Kouno H, Ota H, Muro T, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Masaki N, Komatsu T, Yagura M, Sugi K, Koga M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2011 Oct;46(10):1203-1212.
 11. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Sato J, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H. Influence of Janus Kinase Inhibition on Interleukin 6-mediated Induction of Acute-phase Serum Amyloid A in Rheumatoid Synovium. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2309-17.
 12. Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Nov-Dec;29(6):906-12.
 13. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Ohta H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Komori A, Ito M, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H; Japanese NHO-Liver-network study group.

- Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int.* 2012 May;32(5):837-844.
14. Izumi Y, Komori A, Yasunaga Y, Hashimoto S, Miyashita T, Abiru S, Yatsushashi H, Ishibashi H, Migita K. Rheumatoid Arthritis following a Treatment with IFN-alpha/Ribavirin against HCV Infection. *Intern Med.* 2011;50(9):1065-8.
 15. Izumi Y, Kojima H, Koga Y, Yokota K, Mori H, Ohno T, Miyashita T, Ito M, Motomura M, Mine M, Ezaki H, Jiuchi Y, Niino D, Ohshima K, Migita K. Successful Treatment of HTLV-1-Related Overlap Syndrome Using Tacrolimus. *Intern Med.* 2011;50(17):1849-53.
 16. Koga T, Umeda M, Migita K, Yamasaki S, Nakamura H, Kawakami A. A Japanese case of familial Mediterranean fever presenting diffuse bone marrow uptake of FDG-PET and high levels of neutrophil membrane CD64 expression. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1171-3.
 17. Koga T, Miyashita T, Koga M, Izumi Y, Onizuka S, Fujioka H, Fujiwara S, Nakamichi C, Nakashima K, Migita K. A case of lupus-associated pancreatitis with ruptured pseudoaneurysms. *Mod Rheumatol.* 2011 Aug;21(4):428-31.
 18. Izumi Y, Mori T, Matsuo M, Koga Y, Ohno T, Miyashita T, Sasaki O, Ezaki H, Migita K. Leukocytapheresis (LCAP) for treating refractory adult-onset Still's disease (AOSD). *Mod Rheumatol.* 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
 19. Kato T, Komori A, Bae SK, Migita K, Ito M, Motoyoshi Y, Abiru S, Ishibashi H. Concurrent systemic AA amyloidosis can discriminate primary sclerosing cholangitis from IgG4-associated cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan 14;18(2):192-6.
 20. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical Relevance of MEFV Gene Mutations in Japanese Patients with Unexplained Fever. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):875-7.
 21. Migita K, Nakamura T. TBK1: a potential therapeutic target in RA. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Apr;51(4):588-9.
 22. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Agematsu K. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine.* 2012 (in press).
 23. Eguchi M, Miyashita T, Shirouzu H, Sato S, Izumi Y, Takeoka A, Ohno T, Sumiyoshi R, Nishino A, Jiuchi Y, Nonaka F, Eguchi K, Kawakami A, Migita K. Coexistence of polymyositis and familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.*

- 2012 Apr 25. [Epub ahead of print]
24. Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H. Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. *J Neurol Sci*. 2012;313(1-2):147-52.
25. 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. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 45-51.
26. Shigemura T, Yamazaki T, Hara Y, Ou JN, Stevens AM, Ochs HD, Koike K, Agematsu K. Monitoring serum IL-18 levels is useful for treatment of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 9(1):15, 2011.
27. Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Sakashita K, Nakayama Y, Higuchi Y, Matsuda K, Koike K. A case of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 and a gain-of-function mutation in SHP-2. *Rheumatology*. 50; 1342-4, 2011.
28. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, Okada S, Kobayashi M, Agematsu K, Takada H, Mitsuiki N, Oshima K, Ohara O, Suri D, Rawat A, Singh S, Pan-Hammarström Q, Hammarström L, Reichenbach J, Seger R, Ariga T, Hara T, Miyawaki T, Nonoyama S. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol*. 128;223-225, 2011
29. Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Nonoyama S, Karasuyama H, Minegishi Y. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 208; 235-49, 2011.
30. Karasawa F, Shiota A, Goso Y, Kobayashi M, Sato Y, Masumoto J, Fujiwara M, Yokosawa S, Muraki T, Miyagawa S, Ueda M, Fukuda MN, Fukuda M, Ishihara K, Nakayama J. Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2012 (in press).
31. Fujiwara M, Kobayashi M, Hoshino H, Uchimura K, Nakada T, Masumoto J, Sakai Y, Fukuda M, Nakayama J. Expression of Long-Formn-Acetylglucosamine-6-o-Sulfotransferase 1 in Human High Endothelial Venules. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2012 (in press).
32. Kitahara H, Masumoto J, Parker AL, Maruta F, Kubo N, Shimizu A, Akita N, Miwa S, Kobayashi N, Nakayama J,

- Miyagawa S. COP35, acholangiocarcinoma binding oligopeptide, interacts with the clathrin heavy chain accompanied by GRP78. *Molecular Cancer Research*. 2011; 9(6):688-701.
33. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(14914-14919)
34. Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(R52)
35. To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int*. 2011;28(267-274)
36. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety. *J Rheumatol*. 2011;38(1258-1264)
37. Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol*. 2011;21(244-250)
38. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(962-965)

39. Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(110-115)
40. 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. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int*. 2012;32(483-487)
41. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(2517-2521)
42. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
43. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol*. 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]
44. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec 28. [Epub ahead of print]
45. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular

- manifestations. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29(1062-1063)
46. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, Wake M, Yamaguchi T, Mitomi H, Ishida S, Furukawa H, Hamada Y, Miyamoto Y, Sawabe M, Tashiro T, Katsuragawa Y, Tohma S. $\alpha\beta5$ integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum. 2011 Jul;63(7):1938-49.
47. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. Arthritis Res Ther. 2011 Mar 11;13(2):R41.
48. 右田 清志, 上松 一永. 家族性地中海熱の臨床. 日本臨床免疫学会誌 2011,34(5): 355-360. 特集：自己炎症疾患の新しい知見.
49. 右田清志, 古賀智裕, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 川上 純, 江口勝美. 炎症・免疫における血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の役割. 炎症と免疫. 2012, 20(1):74-80.
50. 増本純也. インフラマソーム. 日本臨床免疫学会誌. 2011; 34(5):346-354.
51. 増本純也, 竹中裕史, 杉山梨乃. インフラマソーム. 炎症と免疫. 2011;19(4): 368 -377.
52. 杉山梨乃, 竹中裕史, 増本純也. 家族性地中海熱の分子病態. 月刊リウマチ科 2011; 45(1):96 -101.
53. 井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄 特集 II 自己炎症症候群 中條—西村症候群の臨床と病態 炎症と免疫 2011;19:153-157.
54. 井田弘明 自己炎症症候群の遺伝子異常 内科 2011;107:645-652.
55. 井田弘明 医学用語解説 プロテアソーム 炎症と免疫 2011; 19:297-299.
56. 井田弘明 自己炎症症候群と自然免疫 リウマチ科 2011;46:149-154.
57. 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 古川福実: 中條-西村症候群 日本臨床免疫学会誌 2011;34:388-400.

2. 学会発表

(国際学会)

1. Migita K, Miyata S, Bito S, Nakamura M, Saito M, Nakayama Y, Akimoto H, Matsushita T, Yamada S, Furuichi I, Sasazaki Y, Tanaka T, Yoshida M, Kaneko H, Abe I, Mine T, Ihara K, Kuratsu S, Kamei M, Motokawa S. Seroconversion of anti-PF4/heparin antibodies and its association with deep vein thrombosis in orthopedic surgery patients receiving various thromboprophylaxis methods. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2011. Kyoto. July 23-28, 2011.

2011.11.5-9 Chicago.

2. Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Murata S, Yoshiura K-I, Eguchi K A novel mutation of proteasome subunit causes decrease of proteasome activity in Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). 10th World Congress on Inflammation 2011.06.25-29 Paris.
3. Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa F, Yoshiura K-I, Ida H Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy. 10th World Congress on Inflammation 2011.06.25-29 Paris.
4. Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Ida H, Yoshiura K, Eguchi K Decrease of proteasome activity is associated with a novel mutation of the proteasome catalytic subunit in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London.
5. Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI Proteasome disability syndrome: an analysis of the pathogenesis of a new autoinflammatory syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome. 75th annual meeting of the American College of Rheumatology(ACR 2011)
6. Yasunami M, Wichukchinda N, Pathipvanich P, Miyahara R, Mori M, Tsuchiya N, Rojanawiwat A, Sawanpanyalert P, Ariyoshi K. The effect of TNFA polymorphism on the survival of patients with HIV infection in Thailand. XV International Congress of Virology, Sapporo, 11-16 September, 2011.
7. Yasunami M, Takaki A, Yamazaki A, Maekawa T, Shibata H, Hirayama K, Kimura A, Hirai H. Differential selection pressures drive allelic variation of the Toll-like receptor-2 locus in two closely related genus Macaca species, *M. mulatta* and *M. fuscata*. 12th International Congress of Human Genetics, Montreal, 11-15 October, 2011.

(国内学会)

1. 右田清志. ステロイド療法の安全性の確立に関する研究. シンポジウム 21 国立病院機構における大規模臨床研究の成果と今後の展望. 第 65 回国立病院総合医学会. 岡山. 2011.10.7-8.
2. 右田清志, 佐々木泰治, 石塚直樹, 清川哲志, 新井 徹, 末松栄一, 水谷哲也, 和泉泰衛, 石橋大海, 尾藤誠司. 自己免疫疾患に対するステロイド療法に伴う有害事象の発生とそのリスクファクター. 第 108 回日本内科学会総会・講演会. 東京 2011.4.15-17.
3. 里村健志, 本川 哲, 鳥越雄史, 前田

- 由美, 石橋大海, 右田清志. 関節リウマチ (RA) 炎症滑膜における Pentraxin 3 (PTX3) の発現機構. 第 32 回日本炎症・再生医学会. 京都. 2011.6.2-3.
4. 右田清志, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 鳥越雄史, 本川 哲. JAK 阻害剤の RA 滑膜細胞に対する作用. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
 5. 右田清志, 上松一永, 山崎和子, 鈴木彩子, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 山崎聡士, 川上 純, 矢崎正英. 家族性地中海熱患者 (FMF) 末梢血好中球 CD64 分子発現の検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
 6. 野中文陽, 江口勝美, 右田清志, 井田弘明, 川上 純. MEFV R202Q 変異を認めた IMAM (inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages) の 1 例. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
 7. 右田清志, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 山崎聡士, 鳥越雄史, 本川 哲. RA 滑膜細胞 SAA 発現に対する JAK 阻害剤の影響. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 20 回国際リウマチシンポジウム. 神戸. 2011.7.17-20.
 8. 江口真美, 和泉泰衛, 住吉玲美, 武岡敦之, 宮下賜一郎, 江崎宏典, 右田清志. 不全型家族性地中海熱 (FMF) の合併が考えられた多発性筋炎の 1 例. 第 42 回九州リウマチ学会. 熊本. 2011.9.10-11.
 9. 右田清志, 山崎聡士, 和泉泰衛, 宮下賜一郎, 井田弘明, 上松一永, 古賀智裕, 川上 純. MEFV 遺伝子変異と炎症性疾患. 第 39 回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2011.9.15-17.
 10. 東馬智子, 和田泰三, 清水正樹, 千田裕美, 谷内江昭宏. PFAPA 症例における MEFV 遺伝子変異の検索とその臨床的意義. 第 21 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 10 月 14 日～16 日 (神戸).
 11. 東馬智子, 榊原康久, 千田裕美, 和田泰三, 谷内江昭宏. PFAPA 症候群における MEFV 遺伝子変異プロフィールの解析. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2011 年 11 月 10 日～12 日 (東京).
 12. 杉山梨乃, 増本純也: 家族性地中海熱の原因遺伝子産物 pyrin の疾患特異的変異体の生物学的検討, 第 32 回日本炎症・再生医学会, 京都, 2011 (示説) 6/2/2011.
 13. 増本純也, 杉山梨乃, 中山淳: 病理組織におけるインフラマソーム活性化の意義, 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 2011 (示説) 4/30/2011.
 14. 岸田大, 中村昭則, 鈴木彩子, 矢崎正英, 松田正之, 池田修一; 家族性地中海熱 (FMF) における MEFV 遺伝子変異と表現型の関連. 第 55 回日本リウマチ

- 学会総会・学術集会/第20回国際リウマチシンポジウム、神戸ポートピアホテル、2011年7月.
15. シンポジウム 井田弘明 成人の自己炎症性疾患の炎症病態. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 16. 吉田つかさ, 本多靖洋, 海江田信二郎, 丸岡浩誌, 福田孝昭, 井田弘明 SLEに合併した蛋白漏出胃腸症の一例. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 17. 荒牧俊幸, 中島宗敏, 古賀智裕, 川尻真也, 山崎聡士, 中村英樹, 本多靖洋, 井田弘明, 折口智樹, 福田孝昭, 江口勝美, 川上純 タクロリムスのループス腎炎に対する有用性の検討 一前向き試験一. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 18. 藤秀人, 井田弘明, 曾根本恵美, 佐々木均, 植木幸孝, 江口勝美 関節リウマチ治療におけるメトトレキサートの時間薬物療法. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 19. 上田尚靖, 塚本浩, 石ヶ坪良明, 楠原浩一, 武井修治, 蓑田清次, 鷺尾昌一, 井田弘明, 高橋裕樹, 藤井隆夫, 田平知子, 大田俊一郎, 田中淳, 藤健太郎, 古川牧緒, 井上靖, 有信洋二郎, 新納宏昭, 赤司浩一, 堀内孝彦 TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の全国実態調査. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 20. 金澤伸雄, 古川福実, 井田弘明 中條一西村症候群: 新規幼児例の報告と類似疾患の外国報告例との比較. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 21. 有馬和彦, 井田弘明, 折口智樹, 金澤伸雄, 江口勝美 全身性炎症を呈する遺伝性プロテアソーム機能不全症の発見. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 22. 田尻守弘, 井田弘明, 海江田信二郎, 本多靖洋, 福田孝昭 膠原病関連間質性肺炎と特発性間質性肺炎との差異; 気管支肺胞洗浄分析から. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市.
 23. 本多靖洋, 勝目茉紗子, 井田弘明, 海江田信二郎, 吉田つかさ, 矢野真弓, 竹尾正影, 松岡昌信, 日高由紀子, 弓削健太郎, 福田孝昭 猛暑の真夏に発症したリベドを伴う有通性皮膚潰瘍. 第41回九州・沖縄支部学術集会 (九州リウマチ学会) 2011.3.19-20 宮崎市.
 24. 本多靖洋, 海江田信二郎, 井田弘明, 矢野真弓, 竹尾正影, 松岡昌信, 日高由紀子, 福田孝昭, 弓削健太郎 拳児希望関節リウマチ患者へエタネルセプトの継続投与を行い、妊娠・出産・授乳した3症例. 第41回九州・沖縄支部学術集会 (九州リウマチ学会) 2011.3.19-20 宮崎市.
 25. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美 プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の病態解析. 第32回日本炎症・再生医学会 2011.06.02-03 京都市.

26. 金澤伸雄, 井田弘明 中條-西村症候群
(家族性日本熱)と脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患. 第32回日本炎症・再生医学会
2011.06.02-03 京都市.

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用」発明者(長崎大学: 吉浦孝一郎、久留米大学: 井田弘明、和歌山県立医科大学: 金澤伸雄) 出願番号: 特願2011-177269

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

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FMF症例の遺伝子変異型、臨床像の特徴

研究分担者 右田清志 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 病因解析研究部長
研究分担者 石橋大海 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター センター長

研究要旨 本研究班で施行FMF全国調査の二次調査対象となったFMF症例、126名において、*MEFV*遺伝子変異型と、臨床像の関連について解析した。FMF症例126名中109名（86.5%）に*MEFV*遺伝子変異を認めた。*MEFV*遺伝子変異を認めた109名中、exon10に変異（M694I、M680I）を認めた症例は67名（61.5%）で残りの42名（38.5%）は、exon1（E84K）、exon2（L110P、E148Q、R202Q、G304R）、exon3（P369S、R408Q）に変異を認めた。exon10に変異を認めた症例は、漿膜炎の頻度が、有意に高く、遺伝子変異型と臨床像の間に関連がみられることがわかった。また不明熱症例（142名）の約31.7%（45名）がFMF確定例であることが判った。

A. 研究目的

これまでの本研究班の調査結果より、本邦FMF症例は、海外症例と臨床像、遺伝子変異型が異なる点が明らかになった。臨床像と遺伝子変異型との関連（genotype/phenotype relation）を明らかにする目的で、二次調査で遺伝子変異型が明らかになる126名の臨床像を解析した。また不明熱症例で、本研究班に依頼のあった症例の中でFMFの診断がついた症例について解析した。

B. 研究方法

全国調査：二次調査対象例で*MEFV*遺伝子解析結果が得られた症例を対象に遺伝子変異型と臨床症状の関連を検討した。
不明熱症例を対象とした検討：当研究班に遺伝子解析の依頼のあった不明熱症例を対象とした。臨床症状、遺伝子変異型、コルヒチンに対する反応性からFMFの診断を行った。

FMFの診断は、Tel-Hashmoerの診断基準に準じて行い、確定例は、typical FMF、incomplete FMFの二つに分類した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断に関しては、長崎医療センターでの倫理審査を受け承認されている（家族性地中海熱の遺伝子診断 承認番号21003）。遺伝子診断に際しては、遺伝子診断の目的、方法、遺伝子診断により期待される利益及び不利益、その他必要な事項について十分な説明を行ない、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受ける。全ての検体は採取後、速やかに患者個人識別情報を検体から取り除き、符号化・番号化による連結可能匿名化した上で、解析を行い、患者個人識別情報は、厳重に保管した。