

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の原因遺伝子 *MEFV* 変異の IL-8 産生への影響の解析

研究分担者 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
愛媛大学プロテオ医学研究センター自己免疫疾患病理解析部門長

研究要旨 家族性地中海熱の責任遺伝子産物の pyrin は、インフラマソームという病原体を認識して炎症に関わる蛋白質複合体を抑制的に制御すると考えられている。このため、インフラマソームの制御異常が家族性地中海熱の原因と考えられるが、組織の炎症に関わる詳細なメカニズムは未解明であり、診断のマーカー検索の壁となっている。本研究では、『本邦における家族性地中海熱の実態調査班』の研究で明らかになった本邦の症例で見つかった pyrin の変異体を培養細胞に導入し、サイトカイン産生のパターンを比較した。その結果、インターロイキン8 (IL-8) の産生制御の違いが病態に関係している可能性が示され、診断や治療に関する重要な知見を得ることができた。

A. 研究目的

インフラマソームの制御異常が家族性地中海熱の疾患の本態と考えられるが、組織の炎症に関わる詳細なメカニズムは未解明である。これまでの『本邦における家族性地中海熱の実態調査班』の研究で本邦の家族性地中海熱症例の pyrin 変異の実態が明らかになった。常染色体劣性遺伝性疾患であると考えられていた家族性地中海熱であるが、ヘテロ接合体でも発症している例や、二つのアレルの異なる部位に変異のあるコンパウンドヘテロ接合体での発症があることがわかった。そこで、ヘテロ接合体での pyrin 変異のサイトカイン産生に与える影響を検討するため、野生型 pyrin (WT)、本邦で比較的多い E84K、E148Q、M694I、L110P+E148Q、E148Q+M694I、および欧米型で最も症状が重いといわれる M694V の変異型 pyrin を発現するベクターを作製し、培養細胞におけ

る発現の安定性やサイトカイン産生に与える影響を検討した (Fig.1)。作成には表 1 に示したオリゴヌクレオチドを使用した (表1)。

B. 研究方法

N 末端に FLAG タグをもつ WT pyrin とそれぞれ E84K、E148Q、M694I、L110P+E148Q、E148Q+M694I、M694V の変異を持つ 7 つの FLAG タグ発現 vector を作製し、ヒト胎児性腎線維芽細胞株 HEK293T 細胞に導入し、蛋白質発現をウエスタンブロットで確認した。また、1% NP-40 buffer を用いて不溶性分画と可溶性分画に分けて生化学的挙動を観察した。次に、ヒト単球性白血球細胞株 THP-1 細胞に作製したベクターを導入し、LPS、MDP、ATP で刺激を行い培養上清中の TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 の濃度を ELISA によって測定し、変異型 pyrin が THP-1 細胞からのサイトカイ

ン産生に与える影響について解析した。THP-1への変異型pyrinの遺伝子導入の結果に基づき、ヒト滑膜肉腫細胞株SW982についても同様に実験を行った。

表1. PCRに使用したオリゴヌクレオチド

Oligo	Sequence(5'-3')
WT F	5' gcgcaattcagctaagaccacctagtgaccat 3'
WT R	5' gtcagatcttcagtcaggccccctgaccacc 3'
E84K F	5' agcgcctgctggccaaggagctccacaggg 3'
E84K R	5' ccctgtggagctccttggccagcaggcgct 3'
L110P F	5 agcgtccagctccccgggggagaacaagcc 3'
L110P R	5' ggcttgttctccccggggagctggacgct 3'
E148Q F	5' ggtgcagccagccccaggccgggagggggc 3'
E148Q R	5' gccccctcccggcctgggctggctgcacc 3'
M694I F	5' ggtggtgataatgatcaaggaaaatgagta 3'
M694I R	5' tactcattttccttgatcattatcaccacc 3'

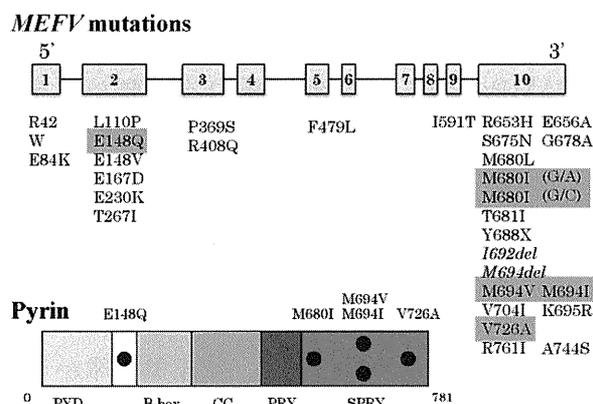


Fig.1 Pyrinの構造とアミノ酸変異

PyrinはC末端側にPRY-SPRY domain (B30.2, Ro/rfp)、中央にB-box domain (Zn finger domain)、coiled-coil domain、N末端側にPYD (pyrin domain)を持つ。家族性地中海熱患者におけるMEFV変異の中で頻度が高いのはE148Q、M680I、M694I、M694V、V726Aである(Fig.1)。M680I、M694I、M694V、V726AはMEFVの第10 exon、pyrinのPRY-SPRY domainに存在し、E148Qは第2 exonに存在する。

C. 研究結果

1. 変異型pyrin発現vectorの作製

pFLAG-CMV-4プラスミドのWT pyrin、E84K、E148Q、M694I、E148Q+L110P、E148Q+M694I、M694Vの変異型pyrinを発現するベクターを作製した。作製した変異型pyrinのベクターはシーケンスによって変異の存在を確認した。

作製した変異型pyrinの発現は293T細胞への遺伝子導入において、Anti-FLAG マウスモノクローナル抗体とAnti-pyrin ウサギポリクローナル抗体の両方で発現を確認した。同様に293T細胞に変異型pyrinの遺伝子導入を行い、1%NP-40 bufferを用いて可溶性分画と不溶性分画に分けて発現を確認したところ、WT pyrinも変異型pyrinも不溶性分画に存在した。PYDのみの欠失体は、可溶性分画に存在した。

2. ヒト単球性白血病細胞株THP-1細胞への遺伝子導入

変異型pyrinをTHP-1細胞へ遺伝子導入を行い、ELISAによってIL-1 β 、TNF α 、IL-6、IL-8の産生を検討した。MDP1 μ g/ml+LPS0.1ng/mlの条件において、IL-1 β 、TNF α 、IL-6については検出限界以下であったが、IL-8の産生については、いずれもWT pyrinは他の変異型pyrinやコントロールに比べてIL-8の産生を抑制しており、変異部位の違うpyrin間で差がみられた (Fig.2)。

3. ヒト滑膜肉腫細胞SW982細胞への遺伝子導入

変異型pyrinをSW982細胞へ遺伝子導入を行い、ELISAによって培養上清中のIL-1 β 、TNF α 、IL-6、IL-8の濃度を測定した。SW982細胞は無刺激でIL-8、IL-6を産生していた。IL-6の産生について、変異型pyrinの遺伝子導入による変化は見られなかった。

IL-8の産生について、THP-1細胞と同様にWT pyrinは他の変異型pyrinやコントロールに比べてIL-8の産生を抑制しており、変異pyrinについては、変異部位の違いによってIL-8の産生抑制に差が認められた。

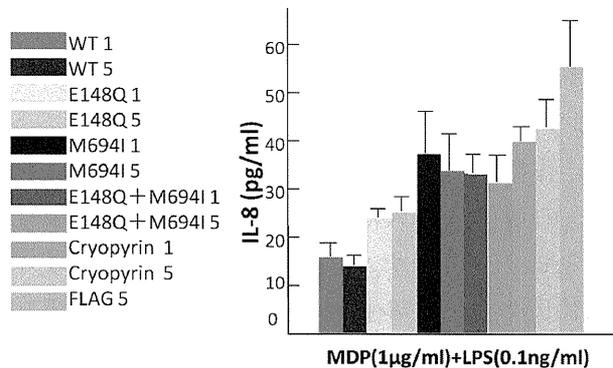


Fig.2 変異型pyrinを遺伝子導入したTHP-1細胞のIL-8産生(ELISA)

変異型pyrinをTHP-1細胞へ遺伝子導入を行い、MDP1 μ g/ml+LPS0.1ng/mlを加えた時のIL-8の産生をELISAで測定を行った。WT pyrinは他の変異型pyrinやコントロールに比べてIL-8の産生を抑制しており、変異型pyrinは変異部位による差が認められた。

D. 考察

今回、作製した変異型pyrinを293T細胞に遺伝子導入を行い、1% NP-40 bufferで可溶性分画と不溶性分画に分けた場合、いずれも不溶性分画に発現が見られたことから、WT pyrin、変異型pyrinの安定性に差は見られず、今回作製した変異はpyrinの生化学的正常への寄与は少ないと思われる。変異型pyrinではIL-8の抑制がWT pyrinより弱い傾向があるが、変異型pyrinの中でもE148Qの変異は他の変異に比べてIL-8の産生を抑制していた。E148Q+M694I、M694Iの変異ではIL-8の産生に明らかな違いは見られなかった。IL-8は、IL-1やTNFといった炎症性サイトカインの刺激により白血球を始めとして線維芽細胞や内皮細胞など種々の細胞から産生される白血球遊走性因子(leukocyte

chemotactic factor)である。in vivo、in vitroにおいて好中球、T細胞、好塩基球に対する様々な生物活性が認められており、生体における炎症形成の重要なメディエーターと考えられている。2003年には増本らによってIpafl(NLRC4)とASC、caspase-8はpyrinによって阻害されるタンパク質複合体を形成することが明らかとなっており、2005年には長谷川らによってASCがCARD12などと相互作用することにより、caspase-8を介してNF- κ Bを活性化し、IL-8の産生が誘導される事が示唆されている。

今後、pyrinがIL-8を調節する仕組みについて検討する必要がある。WT pyrinや変異型pyrinがIL-8の上流であるIL-1、NF- κ B、caspase-8の産生に与える影響についても検討していきたい。また、pyrinがIL-8の産生に影響を与える場合においてターゲットとしているインフラマソームを特定する事によって、インフラマソームに特異的なPAMPsを用いた検討を重ねる必要があると考えられる。

E. 結論

本研究によりpyrinがIL-8の産生の調節に関与し、その変異はIL-8産生の遷延化に寄与する可能性が示唆された。今後単核球からのIL-8の産生パターンを手がかりに家族性地中海熱の診断ができるか検討を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.

題名: Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice

雑誌名 : Journal of Clinical Investigation
巻号年頁 : 122巻3号2012年923-34頁査読有

2. 著者 : Fujiwara M, Kobayashi M, Hoshino H, Uchimura K, Nakada T, Masumoto J, Sakai Y, Fukuda M, Nakayama J

題名 : Expression of Long-Form n-Acetylglucosamine-6-o-Sulfotransferase 1 in Human High Endothelial Venules.

雑誌名 : Journal of Histochemistry and Cytochemistry

巻号年頁 : 印刷中 2012年 査読有

3. 著者 : Kitahara H, Masumoto J, Parker AL, Maruta F, Kubo N, Shimizu A, Akita N, Miwa S, Kobayashi N, Nakayama J, Miyagawa S

題名 : COP35, a cholangiocarcinoma binding oligopeptide, interacts with the clathrin heavy chain accompanied by GRP78.

雑誌名 : Molecular Cancer Research

巻号年頁 : 9巻6号2011年688-701頁査読有

4. 著者 : 増本純也

題名 : インフラマソーム

雑誌名 : 日本臨床免疫学会会誌

巻号年頁 : 34巻5号346-354頁2011年査読有

5. 著者 : 増本純也, 竹中裕史, 杉山梨乃

題名 : インフラマソーム

雑誌名 : 炎症と免疫

巻号年頁 : 19巻4号368-377頁2011年査読有

6. 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 : 月刊リウマチ科

巻号年頁 : 45巻1号96-101頁2011年査読有

2. 学会発表

1. 演者 : 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

2. 演者 : 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

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

本研究の一部は信州大学大学院医学系研究科修士課程の杉山梨乃の修士課程論文の一部として行われた。この場をお借りして感謝の意を表す。

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

非定型FMFの診断・治療に対する考察

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 本邦FMF患者の臨床像は地中海地方のものと若干異なっており、典型的なFMFとは症状が異なる例が存在する。臨床的にFMFが疑われ、遺伝子検査で何らかの変異を有した患者を本研究班の作成した新基準に照らし合わせたところ、典型例への合致率は39.4%であり、非定型例の割合が多かった。現時点ではFMFを疑った患者には遺伝子検査を行い、臨床症状と組み合わせた総合的な診断が望まれる。また、臨床的特徴については遺伝子変異ごとに一定の傾向が認められた。

A. 研究目的

我々は、本邦の家族性地中海熱(FMF)患者の臨床像を地中海地方と比較し、発症年齢が高い、腹膜炎の頻度が低い、コルヒチンの必要量が少ない、反応性AAアミロイドーシスの合併が少ないなどの特徴を有していることを報告した。本邦では地中海地方で報告されている典型的なFMFとは若干症状が異なる症例が少なからず存在すると思われる。これらの症例をどのように扱うかについての明らかな指針はなかったが、特に本邦では診断および治療の上で重要な課題と考えられる。2010年に本研究班から暫定ガイドライン・診断基準が作成されたが、『12時間から3日間、38℃以上の発熱』が必須項目とされており、これに当てはまらない例は『非定型例』としている。そこで本邦FMF患者の中で、非定型例に分類される患者の割合と、その臨床像や遺伝子型について検討を行った。

B. 研究方法

2003年9月～2011年10月に当科で遺伝子検

査を行ったFMFまたは疑診例146名中遺伝子変異を有する85名について、発熱のない例および発作の反復が確認できない例を除外した71名を対象とした。本研究班の診断基準（以下、新基準）を基に、合致する例（典型例）、合致しない例（非定型例）の割合について検討した。また、遺伝子型と表現型の関連については、代表的な遺伝子型について主要症状の頻度、年間の発作回数、症状の持続期間、コルヒチンの有効性などを検討した。（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

1. 典型例と非典型例

典型例は全体の39.4%であり、60.6%が非定型例に該当していた（図1）。遺伝子変異別に見ると、M694Iを保有する患者が最も新基準との合致率が高かった（57.1%）。以下、E148Q/normal（44.4%）、その他の変異（40%）、L110P/E148Q（22.7%）、P369S/R408Q（14.3%）

の順で合致率は低下した (図2)。また、各遺伝子変異の頻度については、全体ではM694Iを含む変異とL110P/E148Qは同程度認められたが (図3)、典型例と非定型例に分けて調べると、典型例では半数以上がM694Iを含む変異であり、逆に非定型例ではL110P/E148QやP369S/R408Qの頻度が高かった (図4)。

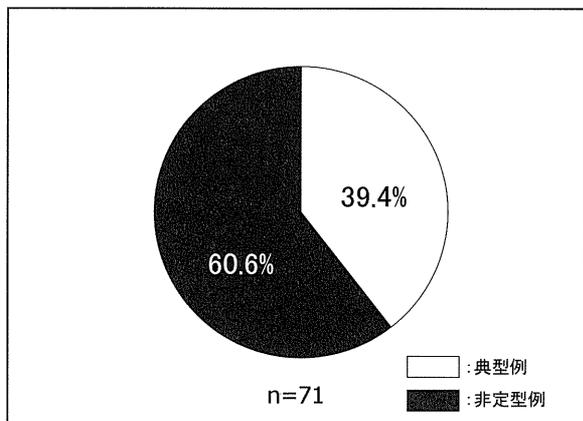


図1. 典型例/非定型例の割合 (全体)

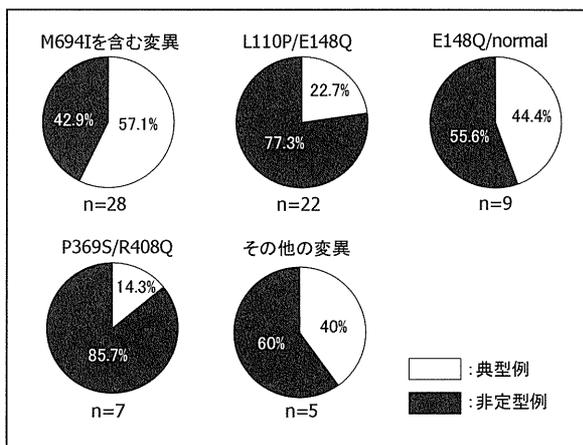


図2. 典型例/非定型例の割合 (遺伝子型別)

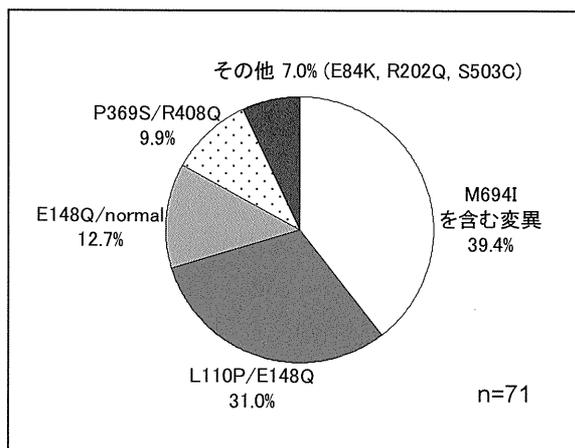


図3. 各遺伝子変異の頻度 (全体)

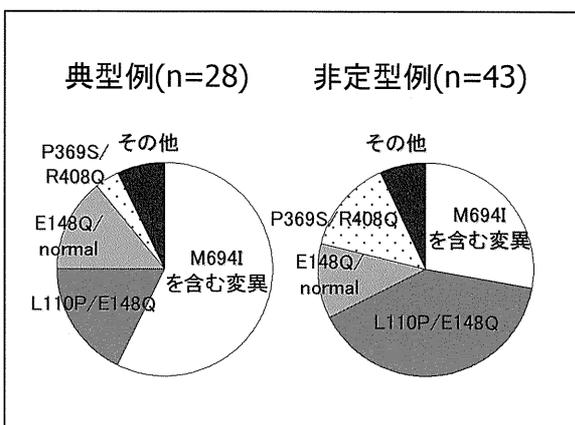


図4. 各遺伝子変異の頻度 (典型例/非定型例)

2. 遺伝子変異と表現型の関連 (図5)

M694Iを含む変異は38℃以上の発熱と漿膜炎を高率に認め、毎月のように発作を繰り返す症例が多かった。発作の持続期間もは1~3日と短く、FMFの典型像に近い症状を呈していた。多くの患者でコルヒチン投与が行われ、投与された全例で良好な反応を示していた。

L110P/E148Qの変異では、典型的なFMFに比べると漿膜炎の頻度や発作回数はやや減少し、発作の持続期間はやや長い傾向が見られた。P369S/R408Qの変異では微熱にとどまる例が多い一方、発作の頻度が高い例もみられ、表現型は多彩であった。コルヒチンが投与された全例で一定の症状の改善は認めたもの

の効果は十分ではなく、治療に難渋する例も存在した。

D. 考察

発熱、漿膜炎発作を繰り返し臨床的にFMFが疑われ、*MEFV*遺伝子に何らかの変異を有する患者の中で、新基準によって診断できた患者は全体の39.4%と多くなく、特にL110P/E148QやP369S/R408Qを有する患者での合致率は低かった。合致しない理由としては、発作が3日以内に終息しない、発熱が38°Cに満たない例が大部分を占めており、『12時間から3日間続く38°C以上の発熱』が必須項目となっている影響が大きいと考えられた。

本邦のFMF患者は非定型例が多いことから、診断に際しては遺伝子検査がより重要となると考えられる。ただし、遺伝子変異の種類は多様であり、各変異の意義づけを含め、遺伝子検査の結果をどのように解釈するかについては今後の重要な課題と思われる。今回の検討を踏まえて我々は本邦のFMF診断にあたって以下のような考察を行った。

本邦におけるFMFの罹病率あるいは認知度の低さも考慮し、発熱、漿膜炎発作を繰り返しFMFが疑われる患者に対しては、原則全例で*MEFV*遺伝子検査を実施した方がよいと考えている。その際、他疾患の除外は必須である。診断は臨床症状と遺伝子検査を組み合わせ、総合的に判断する。遺伝子変異の種類により臨床像には一定の傾向が認められ、M694Iを代表とするexon 10の変異は、FMF診断の強い根拠となるが、exon 10以外の変異の中では、L110P/E148Qは本邦で頻度の高い変異であり、臨床症状との関連からもexon 10の変異に次いでFMFであることを疑わせる。変異なしの場合でもFMFは否定されないが、他疾患の可能性について十分な検索が必要である。

治療に関しては、発熱、漿膜炎を繰り返す患者で、かつM694Iなどexon 10の変異がある場合にはFMFとしてコルヒチンの投与を積極的に考える。また、L110P/E148Qを有する場合は、臨床的にFMFとして矛盾しなければコルヒチン投与を考慮する。しかし、その他の変異を有する場合も、臨床症状と合わせてコルヒチン投与を考慮してよいと考える。一方、変異を認めなかった症例の場合には、コルヒチンの適応は慎重に判断すべきと考えている。コルヒチンの投与は、効果も含めFMF診断の妥当性を検証することは有用であり、診断率の向上にも繋がると考えられる。

以上の検討を踏まえて、今後の課題として本邦のFMF患者の実態を今後の診断基準に反映させていく必要があると考えている。また本邦においては、非定型例が少なくないことから『非定型例』という名称が例外的であるというイメージを抱きかねないためにも検討の余地があると考えられた。

E. 結論

当科のFMF患者のうち約60%が非定型例であり、典型例よりも多かった。現時点ではFMFを疑った患者には遺伝子検査を行い、臨床症状と組み合わせた総合的な診断が望まれる。非定型例が多いことから、本邦のFMF患者の臨床像は地中海地方のものとは異なる可能性があり、その要因の一つとして変異種類の違い（本邦ではL110Pが多く、M694I以外のexon 10変異はほとんどない）が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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MEFI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

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

なし

図5. 遺伝子変異と表現型の関連

変異	n	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
M694Iを含む ヘテロorホモ接合体	28	21.1	85.7	78.6	64.3	32.1	14.2	3.5±1.9	13/13
L110P/E148Q ヘテロ接合体	22	20.8	81.8	68.2	13.6	36.4	7.2	4.8±4.0	5/6
E148Q単独 ヘテロ接合体	9	23.9	77.8	77.8	33.3	44.4	6.4	4.5±2.7	3/3
P369S/R408Q を含む 複合ヘテロ接合体	7	24.7	57.1	57.1	14.3	57.1	22.5	4.5±1.9	(4/4)

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

FMFの遺伝型 - 表現型相関について

研究分担者 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

研究要旨 家族性地中海熱患者のかなりの部分で、その発病を単純なメンデル遺伝では説明できない遺伝学的機序が想定され、責任遺伝子*MEFV*の遺伝型のみでは本症の分子診断法としては不十分である。診断精度の向上、ならびに遺伝学的発症機序別に治療法を最適化する新しい治療指針の確立に資するために本症発症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、第16番染色体上に存在する*MEFV*遺伝子の変異に基づくメンデル性劣性遺伝様式をとる疾患である。本疾患の責任変異が同定された当初に中東、地中海沿岸地域の民族集団でみられた代表的な*MEFV*のミスセンス変異のホモ接合、複合ヘテロ接合による発症は、本邦においては、M694Iが関与する約4分の1と、むしろ少数である。また、中には家系例の保因者と同じ、変異アレルについてヘテロ接合の遺伝型での発症も見られるなど、単純に*MEFV*の遺伝型から本症を診断することはできない。本課題では*MEFV*の遺伝型 - 表現型相関を説明する機序として、①父性・母性アレル間発現量不均衡および②修飾遺伝子の関与の可能性を探索し、病態成立への理解を深めることを目的とした。

B. 研究方法

1. 父性・母性アレル間の発現量に不均衡があることでFMFの病態を惹起するミスセンス変異が見かけ上、優性の遺伝形質として発現し、ヘテロ接合でも発症する可能性がある。父性・母性アレル間発現量不均衡を検出する方法として、前年度はゲノムDNAと末

梢血有核細胞のcDNAでのヘテロ接合塩基のシーケンシング反応の信号強度から推計する方法を適用した。本年度は、より定量性を高めることを目的として、リアルタイムPCR法のひとつであるCycleave法(TaKaRa)により標的分子数の定量を試みた。

2. FMFの発症を左右する修飾遺伝子としていくつかの炎症関連遺伝子が想定されている。マクロファージ遊走阻止因子(MIF)は単球・マクロファージの活性化を通して炎症反応・免疫応答を増強するが、FMFの間欠期において血漿中濃度が高いことが報告されており(Riganteら、2007)、また同研究により*MIF*遺伝子上流域の遺伝子多型-173G/CのCアレルがFMF発症に関連することが示されている。本邦症例におけるMIF-173G/C多型の寄与を明らかにするために、PCR-RFLP法で遺伝型分析を行なった。

(倫理面への配慮)

FMF患者および家系例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. リアルタイムPCR法(Cycleave法)による標的分子数定量に基づく父性・母性アレル間発現量不均衡の検出を試みた。いくつかの動作原理を異にするリアルタイム定量PCR法の中で標的遺伝子の一塩基の相違を検出する方法として実績のあるCycleave法を適用した。具体的にはE148Q変異について、148Eアレル検出用と148Qアレル検出用のDNA-RNAハイブリッド蛍光・クエンチャー二重標識プローブを設計して測定した。前年度にシーケンシング反応の信号強度比から推定した発現量不均衡をほぼ追認でき、家系情報が不十分であるために父性・母性の区別はできないが若干の発現量不均衡は存在すると考えられた。しかしながら、ヘテロ接合での発症を説明できるほど大きい発現の不均衡は見られなかった。

2. MIF-173G/C多型をPCR-*AhaI* RFLPにて分析し、FMF発症のリスクを評価した。59例のFMF症例の検索でMIF-173Cアレルの頻度は22.9%とHapMap日本人集団(N=60)での頻度22.5%と違わなかった。しかしながら、FMFの保因者と考えられる患者の両親12名ではMIF-173Cアレルの頻度は12.5%と低いことから、例数が少なく統計学的に評価はできないもののMIF-173Cアレルがもたらす発症リスクの可能性は残された(OR: 2.08, P=0.41)。

D. 考察

*MEFV*遺伝子のアレル特異的な発現定量によって、ミスセンス変異のヘテロ接合での発症機序を説明する低発現アレルを特定する方法を考案したが、これまでの検索では、1.5倍程度の比較的軽度な父性・母性アレル間発現量不均衡を認めるのみで、ヘテロ接合での発症機序は未だ明らかでない。一方、FMF発症の修飾遺伝子の候補として*MIF*遺伝子に注目したが、発現量に関与するとされ

るSNPのアレル頻度はFMF患者群では一般集団とは変わらなかった。修飾遺伝子の効果は、*MEFV*遺伝子の遺伝型によって異なると考えられ、また患者家系の保因者では高発現アレルの頻度が低い傾向にあることから、MIFがFMF発症に寄与する可能性は否定できず、さらに追究する意義があると思われた。

E. 結論

FMFの遺伝型 - 表現型相関は複雑であり、いくつかの仮説を立て、説明を試みたがこれまでの検索では解明に至っていない。今後、より多くの保因者の分析、遺伝子発現レベルでの解析ならびに疾患遺伝子の遺伝型別の解析を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 (該当なし)

2. 学会発表

1. M. Yasunami, N. Wichukchinda, P. Pathipvanich, R. Miyahara, M. Mori, N. Tsuchiya, A. Rojanawiwat, P. Sawanpanyalert, K. Ariyoshi. 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.

2. M. Yasunami, A. Takaki, A. Yamazaki, T. Maekawa, H. Shibata, K. Hirayama, A. Kimura, H. Hirai. 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) (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

分担研究者：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 281 例(男性 121 例、女性 160 例)のうち、同意が取れた症例に、*MEFV*、*TNFRSF1A* 遺伝子検索を行った。

237 例の *MEFV* 遺伝子検索では、*MEFV* 変異はのべ 128 例にみられ、15 例は家族性地中海熱の確診例であった。264 例の *TNFRSF1A* 遺伝子検索では、エキソン 2,3,4 の突然変異は 15 例(T61I ; 9 例、C88Y ; 1 例、その他 5 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 23 年度も第 4 回自己炎症疾患研究会を 6 月 3 日に京都で開催した。

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となった。今年度も、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で、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。今年度も、学会と独立して平成 23 年 6 月 3 日にメルパルク京都で開催した。

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 281 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。

Cases 281
Age 3-74
Sex (M:F) 121:160



1) MEFV

Mutation	N	%
M694I/M694I	1	0.4
M694I/normal	3	1.3
M694I/E148Q	9	3.8
M694I/E148Q/L110P	2	0.8
E148Q/E148Q	4	1.7
E148Q/E148Q/L110P	2	0.8
E148Q/E148Q/L110P/L110P	2	0.8
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	3	1.3
E148Q/normal	42	17.7
E148Q/L110P	23	10.2
E148Q/L110P/E84K	1	0.4
E148Q/L110P/G304R	1	0.4
E148Q/L110P/P369S	1	0.4
E148Q/E84K	2	0.8
E148Q/P369S/R408Q	5	2.1
E148Q/P369S	1	0.4
R202Q/normal	2	0.8
G304R/normal	3	1.3
P369S/normal	1	0.4
E84K/normal	10	4.2
P369S/R408Q	9	3.8
E225K/P369S/R408Q	1	0.4
Normal	109	46.0
Total	237	100

遺伝子多型もあるが、237 症例中のべ 128 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 15 例(6.3%)であった。FMF が疑われる変異(E84K, P369S+R408Q)は 31 例(13.1%)であった。

2) TNFRSF1A

TNFRSF1A 遺伝子のエキソン 2,3,4 の突然変異は 264 症例中 15 例(T61I ; 9 例、C88Y ; 1 例、その他 5 例) 5.7%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 23 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 4 回自己炎症疾患研究会のお知らせ』

平成 23 年 6 月 3 日午後 2 時から 5 時

メルパルク京都 (京都駅烏丸中央口、徒歩 3 分：4 階・研修室 4+5)
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(6月2,3日)の最終日に開催いたします。日本炎症再生学会は例年東京で行われておりましたが、今回京都で開催されます。今年のプログラムでは、2 年前より始まりました厚労省難病研究班に採択された課題について、担当研究者の方々にその成果についてお話しいただく予定です。本邦における自己炎症疾患の現状について網羅的に把握できるまたとない機会と考えております。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 5/31 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: rnishiko@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 (14:00-14:05)

II. 自己炎症疾患関連、厚労省難病研究班報告 (14:05-15:35)

1. HIDS 平家俊男 (京都大学)
2. 家族性地中海熱 右田清志 (長崎医療センター)
3. CAPS 田中尚子 (京都大学)
4. TRAPS 堀内孝彦 (九州大学)
5. EOS/Blau 症候群 神戸直智 (千葉大学)
6. 中條・西村症候群 金澤伸雄 (和歌山大学)

休憩 (15:35-15:50)

III. 最近のトピック (15:50-16:20)

7. 全身型 JIA におけるマクロファージ活性化症候群 今川智之 (横浜市立大学)
8. iPS 細胞を用いた CINCA 症候群詳細

胞モザイクの研究 田中孝之 (京都大学)

IV. 症例検討会 (16:20-16:50)

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 281 例の不明熱症例の相談があり、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、15 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(E84K, P369S+R408Q)は 31 例(13.1%)存在した。また、本邦に多い E148Q, L110P の compound heterozygote をどのように扱うか、今後診断基準の中で、*MEFV* variant 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。今年度は、西小森先生のご努力でホームページを開設した。今後は、苦慮する症例の相談窓口の設定などを行っていききたい。

E. 結論

不明熱症例 281 例における 237 症例の *MEFV* 遺伝子検索で、15 例は家族性地中海熱確実例であった。

平成 23 年 6 月 3 日に第 4 回自己炎症疾患研究会を京都で開催した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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)

2) 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;29(811-815)

3) 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)

4) 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)

5) 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)

- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(2517-2521)
- 11) 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]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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)

15) 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)

16) 井田弘明 自己炎症症候群の遺伝子異常内科 2011:107(645-652)

17) 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)

18) 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)

19) 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

国内学会

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

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

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

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

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

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

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

金澤伸雄，古川福実，井田弘明 中條—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

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

田尻守拙，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 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

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

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 32 回日本炎症・再生医学会 2011.06.02-03 京都市

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

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

国際学会

**10th World Congress on Inflammation
2011.06.25-29 Paris**

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)

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

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2011) 2011.5.25-28 London

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.

75th annual meeting of the American College of Rheumatology(ACR 2011) 2011.11.5-9 Chicago

Ida H, Arima K, Kanazawa N, Yoshiura KI Proteasome disability syndrome: an analysis of the pathogenesis of a new autoinflammatory syndrome, Nakajo-Nishimura syndrome

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許得取得

「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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Ishibashi H.</u>	Influence of Janus Kinase Inhibition on Interleukin 6-mediated Induction of Acute-phase Serum Amyloid A in Rheumatoid Synovium.	J Rheumatol.	38(11)	2309-17	2011
Migita K, <u>Agematsu K.</u> , Yamazaki K, Suzuki A, <u>Yazaki M.</u> , 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.	164(3)	365-72	2011
Koga T, Yamasaki S, <u>Migita K.</u> , 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.	29(6)	906-12	2011
Koga T, Umeda M, <u>Migita K.</u> , 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).	50(6)	1171-3	2011
<u>Migita K.</u> , 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, Yatsushashi H, Nakamura M, <u>Ishibashi H.</u>	Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study.	J Gastroenterol.	46 (Suppl 1)	56-62	2011

Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, Maeda K, Jiuchi Y, Yamaguchi T, Someya S, Shindo H, <u>Migita K</u> .	IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics.	BMC Musculoskelet Disord.	12	22-9	2011
<u>Migita K</u> , 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.	13(3)	R72-81	2011
Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, <u>Migita K</u> , 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.	21(4)	370-4	2011
Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Ueki Y, <u>Migita K</u> , 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.	21(4)	365-9	2011
Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, <u>Migita K</u> , 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.	26(8)	1326-32	2011
<u>Migita K</u> , 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.	12	51-60	2011
Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, <u>Migita K</u> , 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.	29(5)	811-5	2011

Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, <u>Migita K</u> , Yatsushashi H, Nakamuta 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, <u>Ishibashi H</u> ; 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.	46(10)	1203-1212	2011
<u>Migita K</u> , 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, Nakamuta 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.	32(5)	837-844	2012
Izumi Y, Komori A, Yasunaga Y, Hashimoto S, Miyashita T, Abiru S, Yatsushashi H, Ishibashi H, <u>Migita K</u> .	Rheumatoid Arthritis following a Treatment with IFN-alpha/Ribavirin against HCV Infection.	Intern Med.	50(9)	1065-8	2011
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, <u>Migita K</u> .	Successful Treatment of HTLV-1-Related Overlap Syndrome Using Tacrolimus.	Intern Med.	50(17)	1849-53	2011
Koga T, Miyashita T, Koga M, Izumi Y, Onizuka S, Fujioka H, Fujiwara S, Nakamichi C, Nakashima K, <u>Migita K</u> .	A case of lupus-associated pancreatitis with ruptured pseudoaneurysms.	Mod Rheumatol.	21(4)	428-31	2011
Izumi Y, Mori T, Matsuo M, Koga Y, Ohno T, Miyashita T, Sasaki O, Ezaki H, <u>Migita K</u> .	Leukocytapheresis (LCAP) for treating refractory adult-onset Still's disease (AOSD).	Mod Rheumatol.			in press