

Kamata, Y., Iwamoto, M., Muroi, K., <u>Minota, S.</u>	Repeated local implantation of autologous peripheral blood mononuclear cells for the treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue diseases.	Rheumatology	50, 906-10, 2011
Nagashima, T., <u>Minota, S.</u>	Dermatomyositis in patients with rheumatoid arthritis during adalimumab therapy.	J Rheumatol	38, 574, 2011
Aoki, Y., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Factors associated with cytomegalovirus antigenaemia in Japanese patients with autoimmune diseases.	Scand J Rheumatol	40, 319-321, 2011
Matsuyama, Y., Nagashima, T., Honne, K., Kamata, Y., Iwamoto, M., Okazaki, H., Sato, K., Ozawa, K., <u>Minota, S.</u>	Successful treatment of a patient with rheumatoid arthritis and IgA-Kappa multiple myeloma with tocilizumab.	Intern Med	50, 639-42, 2011
Nagashima, T., <u>Minota, S.</u>	Comment on: Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis.	Rheumatology	50, 994-996, 2011
Nagashima, T., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Antisynthetase syndrome associated with long-standing rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int	31, 705-706, 2011
Iwamoto, M., Honma, S., Asano, Y., <u>Minota, S.</u>	Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis.	Rheumatol Int	31, 559-560, 2011
Nagashima, T., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Moderate incidence of prior rheumatoid arthritis in patients with polymyositis and dermatomyositis.	Clin Rheumatol	30, 875-876, 2011
Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Successful treatment with very low-dose etanercept in a patient with etanercept-induced liver dysfunction.	Rheumatol Int	31, 561-562, 2011
Kamata, Y., Takeda, K., Nakata, M., <u>Minota, S.</u>	Multiple arterial microaneurysms in polyarteritis nodosa.	BMJ	343, d6854, 2011

Iwamoto, M., Homma, S., Onishi, S., Kamata, Y., Nagatani, K., Yamagata, Z., <u>Minota, S.</u>	Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season.	Rheumatol Int DOI	10, 1007/s00296-011-2118-1, 2011
Matsuyama, Y., Okazaki, H., Hoshino, M., Onishi, S., Kamata, Y., Nagatani, k., Nagashima, T., Iwamoto, M., Yoshio, T., Ohto-Ozaki, H., Tamemoto, H., Komine, M., Sekiya, H., Tominaga, S., <u>Minota, S.</u>	Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: possible association with persistent IL-1 signaling and a poor clinical response.	Rheumatol Int DOI	10, 1007/s00296-011-1854-6, 2011
Suematsu, R., Ohta, A., Matsuura, E., Takahashi, H., Fujii, T., Horiuchi, T., <u>Minota, S.</u> , Ishigatsubo, Y., Ota, T., Takei, S., Soejima, S., Inoue, H., Koarada, S., Tada, Y., Nagasawa, K.	Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan.	Mod.Rheumatol DOI	10, 1007/s10165-011-0569-6, 2011
Mori, S., Tokuda, H., Sakai, F., Johkoh, T., Mimori, A., Nishimoto, N., Tasaka, S., Hatta, K., Matsushima, H., Kaise, S., Kaneko, A., Makino, S., <u>Minota, S.</u> , Yamada, T., Akagawa, S., Kurashima, A., and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators.	Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan.	Mod.Rheumatol DOI	10, 1007/s10165-011-0577-6, 2011
Hoshino, M., Yoshio, T., Onishi, S., <u>Minota, S.</u>	Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod.Rheumatol DOI	10, 1007/s10165-011-0567-8, 2011
Maruyama, A., Nagashima, T., Kamata, Y., Nagatani, K., Murosaki, T., Yoshio, T., <u>Minota, S.</u>	An unusual cause of hemichorea-hemiballism in a patient with systemic lupus erythematosus.	Rheumatol Int DOI	10, 1007/s00296-011-2253-8, 2011

Yoshio, T., Okamoto, H., <u>Minota, S.</u>	Antiribosomal-P protein antibodies are associated with proliferative glomerulonephritis more strongly than with membranous glomerulonephritis in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Mod.Rheumatol DOI	10, 07/s10165-011-0549-x, 2011
Nagashima, T., Maruyama, A., Kamata, Y., <u>Minota, S.</u>	Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection.	Rheumatol Int DOI	10, 1007/s00296-011-2060-2, 2011
Nagashima, T., Maruyama, A., Takatori, S., Saito, M., Osuga, Jun-ichi., <u>Minota, S.</u>	Subclinical Riedel's thyroiditis with hypothyroidism coexisting with Mikulicz's disease.	Rheumatol Int DOI	10, 1007/s00296-011-2004-x, 2011
Nagashima, T., Iwamoto, M., Matsumoto, K., <u>Minota, S.</u>	Interleukin-18 in adult-onset still's disease: treatment target or disease activity indicator?.	Intern Med	51, 449, 2012
Matsumoto, K., Nagashima, T., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Comment on: Churg-Strauss syndrome: a retrospective study of 11 cases from a single center in Japan.	International Journal of Rheumatic Diseases	15, e2-e3, 2012
Iwamoto, M., Kamimura, T., Nagashima, T., Kamata, Y., Aoki, Y., Onishi, S., <u>Minota, S.</u>	Healthcare –associated infections in rheumatology in Japan.	Rheumatol Int	32, 801-804, 2012
Nagashima, T., Matsumoto, k., Murosaki, T., Okada, M., Iwamoto, M., Makino, S., <u>Minota, S.</u>	Posterior ischemic optic neuropathy in a patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's).	Rheumatol Int	[Epub ahead of print]
Saito M, Kajiwara H, Iida K, Hoshina T, <u>Kusuhara K</u> , Hara T, Yoshida S.	Systemic cytokine response in moribund mice of streptococcal toxic shock syndrome model.	Microb Pathog	50(2), 109-113, 2011
Nishio H, Kanno S, Onoyama S, Ikeda K, Tanaka T, <u>Kusuhara K</u> , Fujimoto Y, Fukase K, Sueishi K, Hara T.	Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	31(5), 1093-1099, 2011

Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, <u>Kusuhara K</u> , Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T.	Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan.	J Clin Immunol	31(3), 309-314, 2011
Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Shinomura Y	Mikulicz's disease and its extraglandular lesions	Current Immunology Rev	7, 162-171, 2011
Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Obara M, Yamamoto H, Sugaya T, <u>Takahashi H</u> , Imai K, Shinomura Y	Adult-onset Still's disease in pregnancy	Mod Rheumatol	E-pub
Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano K, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, <u>Takahashi H</u> , Imai K, Shinomura Y,	Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases	Autoimmunity Rev	9 (9), 591-594, 2011
Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, Saito T	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease	Clin Exp Nephrol	15, 615-626, 2011
高橋裕樹, 鈴木知佐子, 山本元久	成人Still病の治療の実際	Medical Practice	28 (7), 1269-1274, 2011
高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久	IgG4関連疾患 up to date	リウマチ科	46 (2), 190-196, 2011
高橋裕樹, 山本元久, 苗代康可	IgG4関連疾患	アレルギー	60 (6), 687-691, 2011

山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久	IgG4関連Mikulicz病とSjogren症候群	炎症と免疫	55 (8), 741-747, 2011
山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久	IgG4関連疾患の検査と診断	臨床検査	55(8), 741-747, 2011
山本元久, 高橋裕樹	IgG4関連症候群	内科	107 (4), 653-657, 2011
鈴木知佐子, 小原美琴子	トシリズマブ投与が有効であった特発性腹膜硬化症の1例	リウマチ科	46 (5), 581-586, 2011
Takeda N, <u>Fujii T</u> , et al	Interferon-gamma release assay for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infections in patients with systemic lupus erythematosus.	Lupus	20, 792-800, 2011
Yukawa N, <u>Fujii T</u> , et al.	Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: aretrospective clinical study.	Arthritis Res Ther	13, R213.2011, 2011
Iguchi-Hashimoto M, <u>Fujii T</u> , et al.	Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development via reduced NF-kB and increased STAT5 signals.	PLoS ONE	6, E277020, 2011

<p>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, <u>Ida H</u>, Yoshiura K.</p>	<p>Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.</p>	<p>Proc Natl Acad Sci USA.</p>	<p>108, 14914-14919, 2011</p>
<p>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, <u>Ida H</u>, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A.</p>	<p>Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol.</p>	<p>29, 811-815, 2011</p>
<p>Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, <u>Ida H</u>, Fukuda TA, Aizawa H.</p>	<p>Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis.</p>	<p>Arthritis Res Ther.</p>	<p>13, R52, 2011</p>
<p>To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, <u>Ida H</u>, Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K.</p>	<p>Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis.</p>	<p>Chronobiol Int.</p>	<p>28, 267-274, 2011</p>

<p>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, <u>Ida H</u>, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M.</p>	<p>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.</p>	<p>J Rheumatol.</p>	<p>38, 1258-1264, 2011</p>
<p>Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, <u>Ida H</u>, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K.</p>	<p>Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>21, 244-250, 2011</p>
<p>Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, <u>Ida H</u>, Origuchi T, Eguchi K.</p>	<p>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.</p>	<p>Rheumatology (Oxford).</p>	<p>50, 962-965, 2011</p>
<p>Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, <u>Ida H</u>, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K.</p>	<p>Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome.</p>	<p>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</p>	<p>120, 110-115, 2012</p>
<p>Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, <u>Ida H</u>, Kawakami A, Eguchi K.</p>	<p>Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases.</p>	<p>Rheumatol Int.</p>	<p>32, 483-487, 2012</p>

<p>Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u>, Eguchi K.</p>	<p>CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis.</p>	<p>J Rheumatol.</p>	<p>38, 2517-2521, 2011</p>
<p>Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, <u>Ida H</u>, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A.</p>	<p>Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>2011 Sep 30. [Epub ahead of print]</p>
<p>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, <u>Ida H</u>, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A.</p>	<p>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.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>2011 Sep 6. [Epub ahead of print]</p>
<p>Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, <u>Ida H</u>, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K.</p>	<p>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.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>2011 Dec 28. [Epub ahead of print]</p>
<p>Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, <u>Ida H</u>, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K.</p>	<p>Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular manifestations.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol.</p>	<p>29, 1062-1063, 2011</p>
<p>井田弘明、吉浦孝一郎、金澤伸雄</p>	<p>特集Ⅱ 自己炎症症候群 中條—西村症候群の臨床と病態</p>	<p>炎症と免疫</p>	<p>19, 153-157, 2011</p>



井田弘明	自己炎症症候群の遺伝子異常	内科	107, 645-652, 2011
井田弘明	医学用語解説 プロテアソーム	炎症と免疫	19, 297-299, 2011
井田弘明	自己炎症症候群と自然免疫	リウマチ科	46, 149-154, 2011
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	34, 388-400, 2011
Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchio E, Tawara A, Hayashi K, <u>Tahira T</u>	Mutation in TSPAN12 gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy.	Am. J. Ophthalmol.	151(6), 1095-1100, 2011
Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niuro H, Kashiwagai Y, Harashima S, <u>Tahira T</u> , Tsukamoto H, Akashi K	Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases.	Am. J. Med. Sci.	343(3), 210-214, 2012
Okada Y, Shimane K, Kochi Y, <u>Tahira T</u> , Suzuki A, et al.	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	PLoS Genet.	8(1), e1002455, 2012
Iwashita Y, Fukuchi N, Waki M, Hayashi K, <u>Tahira T</u>	Genome-wide repression of NF- $\kappa$ B target genes by the transcription factor MIBP1 and its modulation by O-GlcNAc transferase.	J Biol Chem.	287(13), 9887-9900, 2012

Yamamoto T, Horiuchi T, <u>Miyahara H</u> , Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niuro H, Kashiwagai Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K	Hereditary Angioedema in Japan: Genetic Analysis of 13 Unrelated Cases.	Am J Med Sci.	343(3), 210-214, 2012
<u>Tsukamoto H</u> , Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niuro H, Arinobu Y, Inoue Y, To K, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Harada M, Akashi K	Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/ progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells.	Rheumatology (Oxford)	50(5), 944-952, 2011
Yabuuchi H, Matsuo Y, <u>Tsukamoto H</u> , Sunami S, Kamitani T, Sakai S, Hatakenaka M, Nagafuji K, Horiuchi T, Harada M, Akashi K, Honda H	Correlation between pretreatment or follow-up CT findings and therapeutic effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation for interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis.	Eur. J. Radiol.	79(2), e74-79, 2011
塚本浩、上田尚靖、堀内孝彦	TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)における診断と治療法の進歩.	Jpn. J. Clin. Immunol.	34(5), 361-368, 2011
塚本浩、三苦弘喜、堀内孝彦	生物学的製剤の作用機序.	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	5(2), 41-48, 2011

特集：自己炎症疾患の新しい知見  
総 説

**TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) における診断と治療法の進歩**

塚本 浩, 上田尚靖, 堀内孝彦

**Progress in Classification and Treatment for TNF receptor-associated periodic syndrome**

Hiroshi TSUKAMOTO, Naoyasu UEDA and Takahiko HORIUCHI

*Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences*

(Received August 22, 2011)

**summary**

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autosomal dominant autoinflammatory disorder characterized by recurrent febrile attacks. TRAPS is associated with mutation in the gene encoding TNF Receptor I (TNFRI) and seven mutations have been reported in Japan. Molecular modeling experiments indicate that the mutant TNFRI accumulates intracellularly in the endoplasmic reticulum due to misfolding and activates MAP kinase (MAPK) through induction of mitochondrial reactive oxygen species production. MAPK activation is further enhanced by the stimulation through toll-like receptor, resulting in the enhanced proinflammatory cytokine production. Febrile attacks last 21 days on average and occur every one to several months. Myalgia, erythematous macular rash, abdominal pain, conjunctivitis, periorbital edema, chest pain and arthralgia are commonly seen during the attacks. Glucocorticoid is effective in decreasing the severity and duration of the febrile attacks. Soluble TNF receptor etanercept, IL-1 receptor antagonist Anakinra™ and IL-6 receptor antagonist tocilizumab are effective in some patients. Japanese study group of TRAPS conducted national survey to make new diagnostic criteria in 2010.

**Key words**—Autoinflammatory syndrome; TNF; TNF receptor; etanercept; misfolding

抄 録

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) は常染色体優性遺伝形式の家族性周期性発熱疾患である。TRAPS では I 型 TNF 受容体 (TNFRI) をコードする TNFRSF1A 遺伝子について 100 以上の遺伝子変異が報告されており、かつ浸透率は 85% 以上と高い。本邦からは C30R, C30S, T61I, C70S, C70G, C88Y, N101K の 7 種類の変異が報告されている。変異 TNRI は小胞体内に停滞し、ミトコンドリアからの活性酸素産生を介して MAP キナーゼを活性化状態にする。ここに細菌感染等で Toll 様受容体からのシグナルが付加され、炎症性サイトカイン産生誘導が起こることが本症の病態形成に関与していると考えられている。臨床所見として発熱期間は平均 21 日間、発熱間隔は 1 から数ヶ月である。発作期には、発熱と共に、皮疹、筋痛、関節痛、腹痛、漿膜炎、結膜炎、眼窩周囲浮腫などの随伴病変を伴う。治療としては、副腎皮質ステロイド剤と TNF 阻害薬エタネルセプトが発作の重症度や発作期間の短縮に有効である。エタネルセプトでは発作頻度も減少するが無効例も存在する。最近では、IL-1 受容体拮抗薬アナキンラや IL-6 受容体拮抗薬トシリズマブの有効性も報告されている。厚生労働省の TRAPS 研究班 (代表者: 堀内孝彦) は 2010 年に、本邦の TRAPS 患者の病態に即した診断基準を作成するため全国の実態調査を行い、現在遺伝子解析が進行中である

はじめに

Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) は炎症や免疫反応において多彩な生物活性を有する代表的な炎症性サイトカインであり、その過剰な作用は関節リウマチやクローン病等さまざまな炎症性疾患の病態形成

に関与する事が知られている<sup>1)</sup>。

TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) は高力価の自己抗体や自己反応性 T 細胞を認めず、自然免疫の異常により発症する常染色体優性遺伝形式の家族性周期性発熱疾患である<sup>2)</sup>。本疾患は 1982 年に Williamson らが再燃性の発熱、皮疹、筋痛、腹痛を呈するアイルランド/スコットランドの一家系を見出し、familial Hibernian fever

として報告した事に始まる<sup>3)</sup>。1999年にMcDermottらによりI型TNF受容体(TNF receptor I, TNFR I, TNFRSF1A)の遺伝子変異が本疾患の原因であることが同定されTRAPSと命名されると共に、その論文で用いられたAutoinflammatory syndromeが新しい疾患概念形成の端緒となった<sup>4)</sup>。

TRAPSは当初北欧の家系からの報告が多かったが、その後様々な人種、民族からの報告があり、近年本邦からの報告も増加したため、厚生労働省のTRAPS研究班(代表者:堀内孝彦)は2010年に、全国調査を行っている。

本稿ではTRAPSにおいて重要な役割を果たすTNF受容体シグナル伝達、TRAPSの病因、診断、治療について概説する。

### TNF受容体のシグナル伝達

TNFは、前駆体として分子量26kDaの膜型TNF(membrane TNF, mTNF)という形でTNF産生細胞の表面に発現し、TNF変換酵素(TNF- $\alpha$  converting enzyme, TACE)により切断されて分子量17kDaの可溶性TNF(soluble TNF, sTNF)となる(図1)。TNFには分子量55kDaのTNFR Iと分子量75kDaのII型TNF受容体(TNFR II, TNFRSF1B)という2種類の受容体が存在し、sTNFとmTNFはともに3量体としてこれらの受容体に結合し、様々な細胞内シグナル経路を活性化

する<sup>5)</sup>。TNFR Iが全身の多くの組織に発現するのに対し、TNFR IIは主に免疫担当細胞に発現する。sTNFの活性が主にTNFR Iを介しているのに対して、mTNFは主にTNFR IIを介してシグナル伝達を行う。すなわちsTNFは血中に遊離して全身の諸臓器で働く分子であり、一方、mTNFは細胞接着を介して炎症局所で働く分子であるといえる。TNFR IとTNFR IIの細胞外ドメインにはそれぞれ4つのシステインに富んだドメイン(cysteine-rich domain, CRD)が存在し、TNFとの結合に重要な役割を果たしているが、細胞内ドメインの相同性は低い。すなわちTNFR Iがデスドメイン(Death Domain, DD)と呼ばれるアポトーシス誘導に必須のドメインを有しているのに対し、TNFR IIはDDを有していない。TNF受容体はCRD1領域のpreligand assembly domain(PLAD)を介してTNFと結合する以前よりお互い結合しているが、TNFと結合する際にPLAD間の結合が解離し3量体を形成する。TNFR Iでは、TNFが受容体に結合すると、DDを介してTRADD(TNF receptor-associated DD)と呼ばれるアダプター分子が会合する。TRADDはRIP(receptor interacting protein)、TRAF2(TNF receptor-associated factor 2)といった分子群を動員しシグナル複合体(Complex I)を形成し、IKK(inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ B kinase)やMAPK(mitogen-activated protein kinase)カス

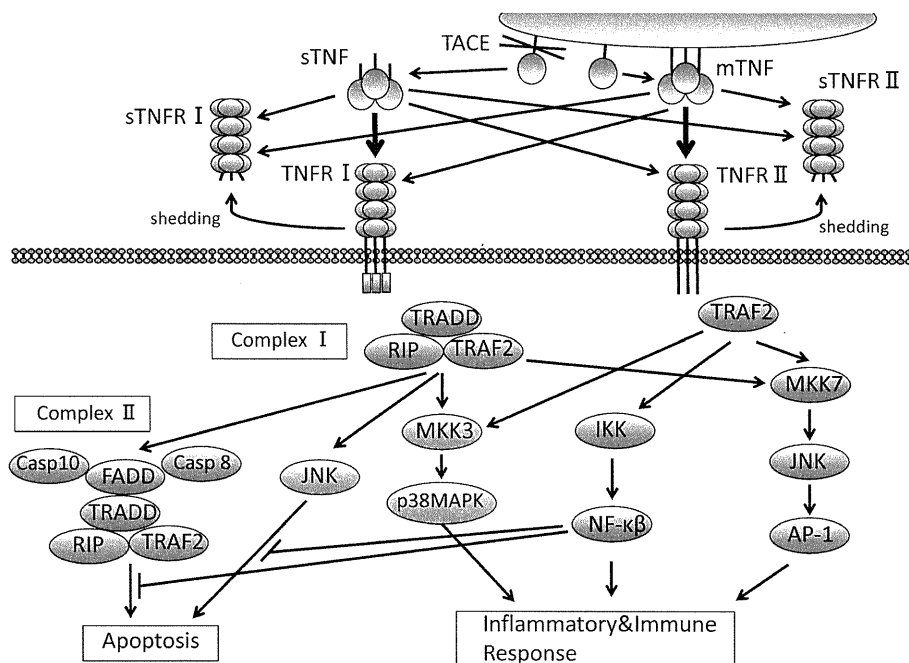


図1 TNF受容体のシグナル伝達

ケードが活性化され、最終的には NF-κB (nuclear factor κB) や AP-1 (activator protein 1) の転写因子の活性化により炎症や免疫に関連したさまざまな遺伝子の発現が誘導される。DD から解離した Complex I は細胞質内で FADD (Fas-associated death domain) を動員し、FADD を介してカスパーゼ 8 やカスパーゼ 10 が会合し、シグナル複合体 (Complex II) を形成し、一連のカスパーゼ活性化によりアポトーシスが誘導される。通常このアポトーシス経路は、NF-κB により誘導される一群のアポトーシス抑制分子により抑制されているが、NF-κB シグナルが抑制されている条件下においてはカスパーゼの活性化および持続性の JNK (c-Jun N-terminal kinase) 活性化が起こり、アポトーシスが誘導される。TNFRII では、TNF との結合により細胞内ドメインに TRAF2 が結合し、NF-κB や JNK の活性化が誘導されて炎症を惹起する<sup>6,7)</sup>。

TNF 受容体は活性化されるとメタロプロテアーゼにより細胞外領域で切断され細胞表面より遊離し (shedding), 可溶性受容体となる。可溶性受容体も TNF に対する結合能を有しており、血中 TNF を中和することにより、TNF による炎症を制御する機

構として重要と考えられている。

### TRAPS の病因

TRAPS における *TNFRSF1A* 遺伝子異常について、現在まで、INFEVERS (遺伝性の発熱疾患の突然変異の情報等を掲示したサイト: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) には、アフリカ系アメリカ人、欧米人、アジア人等様々な人種や民族において、100 を超える遺伝子変異が報告されている (図 2)。TNFRI 分子は 455 個のアミノ酸よりなり、細胞外ドメインの 4 つの CRD と細胞膜貫通部、細胞内ドメインと細胞内の DD という特徴的な構造を持っている。*TNFRSF1A* はヒト染色体 12p13 に位置する遺伝子で 10 個のエクソンよりなり、例えばエクソン 2 の後半とエクソン 3 の前半部分が CRD1 をコードしている。メタロプロテアーゼにより 172 番目と 173 番目のアミノ酸間で切断される<sup>8)</sup>。

TRAPS で報告されている変異のほとんどは CRD1 と CRD2 をコードしているエクソン 2-4 の単一塩基ミスセンス変異である。なかでも、S-S 結合に関わるシステイン残基の変異が多い。本邦から

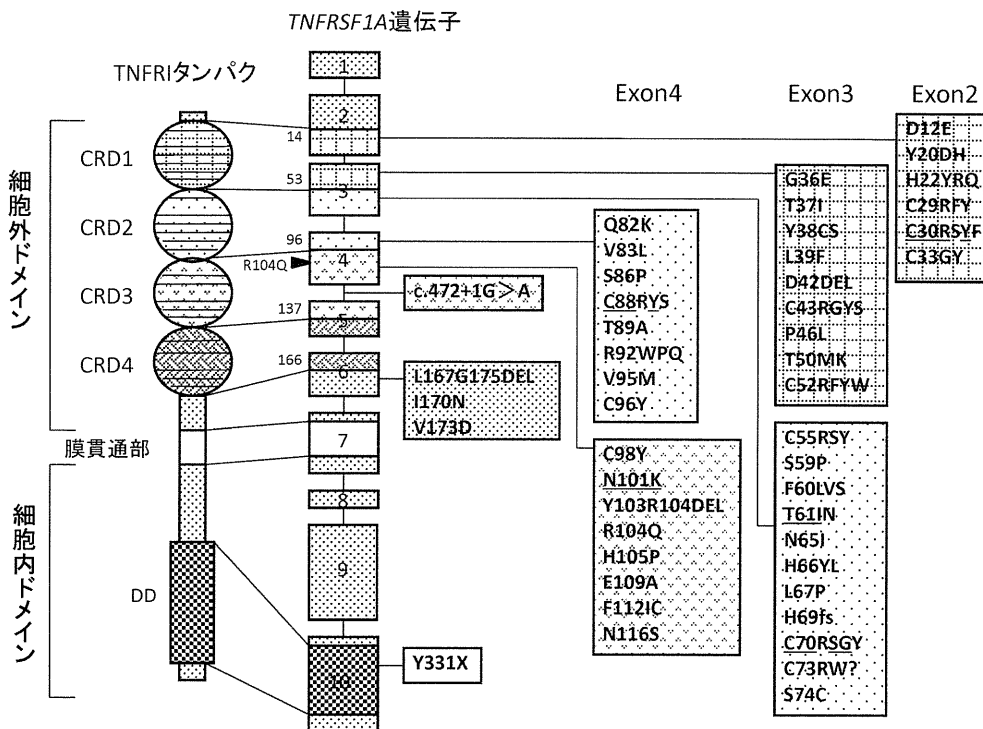


図 2 TNFRI 蛋白と *TNFRSF1A* 遺伝子の模式図と TRAPS でみられた変異

*TNFRSF1A* は 10 個のエクソンよりなり (□で表示), 例えばエクソン 2 の後半とエクソン 3 の前半部分が CRD1 をコードしている。各 CRD の始まりと終わりのアミノ酸残基を遺伝子の左に記載している。TRAPS で報告されている変異を右に示す。本邦で認められた変異はアンダーラインで示す。アミノ酸を 1 文字表記にて示している。SLE で認められた変異 (R104Q) は遺伝子の左に矢印で示す。

は C30R<sup>9)</sup>, C30Y<sup>10)</sup>, T61I<sup>11)</sup>, C70S<sup>12)</sup>, C70G<sup>13)</sup> (後述), C88Y<sup>14)</sup>, N101K<sup>15)</sup> の 7 種類の変異が報告されている。

変異と TNFRI 及び病態形成との関連については、当初より TNFRI の shedding の障害が注目されてきた。変異による TNFRI の構造変化によって shedding が障害され、TNFRI の持続発現、可溶性 TNFRI による中和作用の低下が起こり、TNF シグナルが過剰となる結果 TRAPS の病態を引き起こすというものである<sup>4)</sup>。典型例として V173D (173 番目のバリンがアスパラギン酸へ変異) はメタロプロテアーゼによる切断部位に位置し、血中の可溶性 TNFRI が低下し、発作時には可溶性 TNFRII であるエタネルセプトが有効と報告されている<sup>16)</sup>。しかし、TNFRI の shedding の障害を全く認めない症例が数多く存在する事、またエタネルセプトが必ずしも TRAPS の病態に有効でない事より、TRAPS 症例全体を TNFRI の shedding の障害のみで説明する事は困難である。

TNFRI を介したアポトーシスの異常も報告されている。変異 TNFRI の一部は TNF に結合する事が出来ず、また TRAPS 患者由来の細胞や変異 *TNFRSF1A* のノックインマウス由来の細胞では TNF に対する反応が低下または消失している<sup>17)</sup>。また TRAPS 患者由来の好中球や末梢血単核球では

TNF 刺激によるアポトーシスが減弱していると報告されている<sup>18)</sup>。以上より、TNFRI を介したアポトーシスの低下による炎症細胞の生存延長が TRAPS の病態形成に関与していると考えられた。

最近の研究では、TRAPS 患者や変異 *TNFRSF1A* のトランスジェニックマウス由来の白血球においてミトコンドリア呼吸と活性酸素 (reactive oxygen species, ROS) 産生が亢進していたと報告されている<sup>19)</sup>。また、このトランスジェニックマウスでは JNK や p38MAPK の活性化が起こっており、リポ多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 刺激によりさらに増強した。変異 *TNFRSF1A* のヘテロ導入マウスでは LPS 刺激により IL-1, IL-6, TNF 等の炎症性サイトカインの産生が認められたが変異 *TNFRSF1A* のホモ導入マウスではサイトカイン産生は認めなかった。これは TRAPS の病態形成において変異 TNFRI と共に正常 TNFRI が重要な役割を果たしている事を示している<sup>20)</sup>。以上を踏まえ、以下のメカニズムが提唱されている (図 3)。変異による TNFRI の misfolding (タンパク質の折畳み不良) のため、小胞体の品質管理機構により変異 TNFRI は小胞体内に停滞する。小胞体内の変異 TNFRI はミトコンドリアからの ROS 産生を介して細胞質内の MAPK 脱リン酸化酵素を阻害することにより、定常状態での MAPK を活性化状態にす

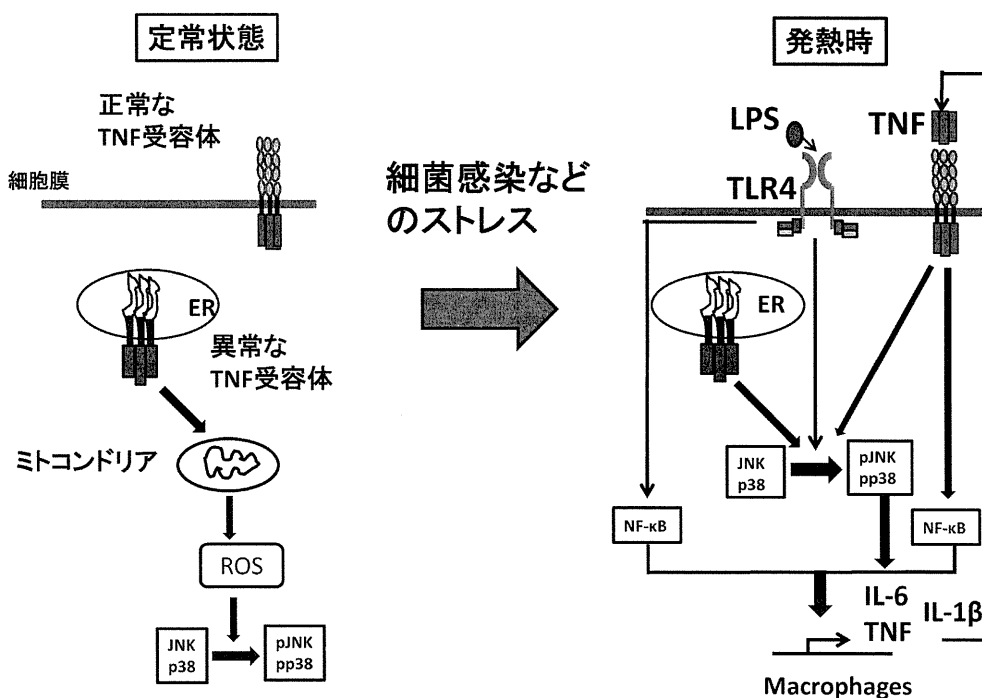


図 3 TRAPS の病態  
pJNK, pp38 はリン酸化された JNK, p38MAPK を示す。Bulua らの文献<sup>19)</sup>を引用改変。

る。これだけでは炎症性サイトカイン産生の誘導は起こらないが、細菌感染等で Toll 様受容体からのシグナルが加わることにより、IL-1, IL-6, TNF 等のサイトカイン産生誘導が起こると考えられる。またマクロファージ等の TNF 産生細胞では片方の対立遺伝子由来の正常な TNF 受容体からのシグナルにより炎症がパラクライン的に増幅されると考えられる。

以上のメカニズムで TRAPS 患者の多くは説明可能となったが、TRAPS が単一のメカニズムで起きているかどうかは未だ明らかでなく、浸透度の低い変異については別の分子の遺伝子異常との相互作用により、発症している可能性も残されている。

### TRAPS の臨床症状と診断

TRAPS は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で浸透率は 85% 以上と高い。発症年齢は乳児期より成人に至るまで幅広く（中央値 3 歳）、発熱の期間は 1 から 4 週間（平均 21 日間）、発熱間隔は 1 から数ヶ月である<sup>2)</sup>。発症年齢は同一家族内でも一定でない。身体的または精神的ストレス、身体外傷が誘因になったとの報告がある。発作時には、発熱と共に、皮疹、筋痛、関節痛、腹痛、漿膜炎、結膜炎、眼窩周囲浮腫などさまざまな随伴病変を伴うが、個々の患者において臨床症状は大きく異なり、筋痛あるいは結膜炎、あるいは発熱だけを周期性に繰り返すだけの症例もある。発熱は 38°C 以上が 4 日間以上持続する事が多い。皮疹は遠心性に移動性の紅斑で筋痛の位置に一致して出現する事が多く、熱感と圧痛を有し、自然消退する。通常四肢に 1 ヶ所出現するが、時に軀幹に出現し、また 2 ヶ所以上に出現する事もある。筋痛は発作時に高頻度に出現し、筋肉の痙攣を伴い、罹患肢が効かなくなる事もある。通常症状は 1 ヶ所のみで起こり発作中寛解増悪を繰り返す。筋痛の原因は筋炎というよりは筋膜炎と考えられている。関節痛は非破壊性、非対称性で下肢の大関節に起こる事が多い。腹痛は国外の症例で高頻度に認められ、嘔気や便秘を伴う事もある。時に急性腹症として手術を受ける症例も存在する。腹痛の原因は、腹膜炎や腸炎、腹壁の筋膜炎と考えられている。眼症状としては片側性または両側性の結膜炎、眼窩周囲浮腫、眼窩周囲痛が発作時に出現する。胸膜炎や胸壁の筋膜炎による胸痛も認められる。男性症例では精巣痛も報告されている。変異と臨床症状の関連では、システイン残基の突然変

表 1 TRAPS 診断基準案

1. 6 ヶ月以上反復する炎症症候の存在（いくつかは同時にみられることが一般的）
  - (1) 発熱
  - (2) 腹痛
  - (3) 筋痛（移動性）
  - (4) 皮疹（筋痛に伴う紅斑様皮疹）
  - (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
  - (6) 胸痛
  - (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎
2. 症状が平均 5 日以上持続（有症状期間はさまざま）
3. ステロイドが有効かつコルヒチンが無効
4. 家族歴あり（ただし孤発例もあり）
5. どの人種、民族でも起こりうる

Hull らの文献<sup>2)</sup>より改訳引用

異を有する症例で重症例が多く、浸透度も高い。また、二次性アミロイドーシスは TRAPS 患者の約 14% に合併し、致命的となりうるが、システイン残基の突然変異との関連が強い。一方、R92Q, P46L, T61I では症状が軽く浸透度も低い。また、TRAPS の臨床症状を有するものの、*TNFRSF1A* 遺伝子に変異を認めない症例も存在する。病理組織学的には、皮膚や筋膜、消化管粘膜等の炎症部位にリンパ球や単球の浸潤がみられる。肉芽腫や血管炎、肥満細胞や好酸球の浸潤は認めない。発作時の検査所見としては白血球増多、CRP 上昇、補体上昇、高ガンマグロブリン血症（特に IgA 高値）を認める。血中筋原性酵素の上昇は認めない。診断について、Hull らが表 1 のような診断基準案を提唱しており<sup>2)</sup>、現在明確な診断基準がないため、この診断基準案を参考にして TRAPS は診断されている。この診断基準案は臨床症状を中心に作成されているが、検査所見、遺伝子情報も組み入れた診断基準が必要である。

### TRAPS の一家系および本邦における TRAPS 患者の臨床像

われわれが経験した TRAPS の一家系を提示する<sup>13)</sup>。発端となったのは大分県在住の 32 歳男性で幼少期より疲労や睡眠不足を契機に 4~5 日間持続する軀幹や四肢に紅斑を伴った発熱発作を年に数回繰り返していた。症状は非ステロイド性消炎鎮痛剤にて良好にコントロールされていた。全く同様の症状が、父方祖父、父、兄にもみられていた。有症状者全員においてエクソン 3 の 70 番目のシステイン (C) をコードする TGC が GGC となり、グリシン

表2 本邦における TRAPS 患者の臨床像

性別	発症年齢(歳)	変異	発熱	筋痛	紅斑	結膜炎	関節炎	腹痛	胸膜炎	ステロイドへの反応性	文献
女	23	C30R	+	-	+	-	-	-	-	+	9)
男	0	C30Y	+	+	+	-	+	+	+	+	10)
女	21	T61I	+	+	+	+	+	-	-	+	11)
女	0	C70S	+	-	+	+	+	-	-	+	12)
男	幼少期	C70G	+	-	+	-	+	-	-	使用歴なし	13)
女	17	N101K	+	-	+	-	+	-	-	+	15)

表3 200床以上の全2900施設への調査結果と TRAPS 疑い推定患者数

診療科	病院種別	機 関 数				患者あり 医療機関数	報告 患者数	患者あり 医療機関数 回収機関数	報告患者数 回収機関数	報告患者数 患者あり 医療機関数	単純推定 による患 者数	
		対象	調査 (n)	%	回収 (n)							%
内科	大学病院	97	97	100	63	64.9	16	32	0.254	0.508	2.000	49.3
	500床以上	304	304	100	155	50.9	18	42	0.116	0.271	2.333	82.4
	400-499床	239	239	100	131	54.8	13	24	0.099	0.183	1.846	43.8
	300-399床	490	490	100	216	44.3	16	33	0.074	0.153	2.063	74.9
	200-299床	588	588	100	261	44.3	11	13	0.042	0.050	1.182	29.3
	小計	1718	1718	100	826	48.0	74	144	0.090	0.174	1.946	279.6
小児科	大学病院	97	97	100	76	80.8	21	35	0.276	0.461	1.667	43.3
	500床以上	262	262	100	212	80.9	16	24	0.075	0.113	1.500	29.7
	400-499床	197	197	100	181	91.8	13	18	0.072	0.099	1.385	19.6
	300-399床	335	335	100	291	86.8	19	27	0.065	0.093	1.421	31.1
	200-299床	294	294	100	221	75.1	11	15	0.050	0.068	1.364	20.0
	小計	1182	1182	100	961	82.9	80	119	0.083	0.123	1.488	143.6
計	2900	2900	100	1807	62.3	154	263	0.085	0.145	1.708	423.2	

(G) にヘテロで変異していた (C70G). 70番目のシステインは CRD2 の中に存在し, 同部位には C70R, C70S, C70Y の変異も報告されている. 変異が同定され臨床症状が報告されている本邦 TRAPS 患者では皮疹や関節痛が高頻度に認められる一方, 腹痛や胸痛は比較的少ない (表2)<sup>15)</sup>.

#### 厚生労働省 TRAPS 研究班による全国調査

厚生労働省の TRAPS 研究班 (平成 22-24 年度) は 2010 年に, 本邦の TRAPS 患者の病態に即した診断基準を作成するため全国の実態調査を行った (表3). 具体的には 200 床以上の全 2900 施設に対し, 質問表を用いて以下の症例を TRAPS 疑いとして調査した. 1. 原因不明の周期性発熱, 2. 全身型若年性特発性関節炎 (systemic JIA) あるいは成人スチル病と診断されているが慢性の持続する関節炎がなく, かつ再燃を繰り返す.

一次調査は, TRAPS 疑いの症状をもつ患者を幅広く拾い上げることが目的としたため, 集められた TRAPS 疑い患者には, TRAPS の他, 家族性地中海熱, 高 IgD 症候群, さらに全身性若年型特発性関節炎や成人スチル病の一部などが含まれてくると考えられた. 質問表の回収率は 62.3% で報告患者数は 263 名であった. 回収施設のうち TRAPS 疑い患者ありと回答した医療機関は 154 施設 (8.5%) で, 患者数は一施設あたり 1.71 名であった. 全 2900 施設の単純推定による TRAPS 疑い患者数は 423.2 名であった. 現在, TRAPS 疑い症例について第二次アンケートを行うと共に検体を入手し, TRAPS, 家族性地中海熱, 高 IgD 症候群の遺伝子解析を行っている.

#### 自己免疫疾患における TNFRSF1A 変異

TNFRSF1A の遺伝子異常によって慢性再発性の



炎症性疾患である TRAPS が発症する事から、われわれは慢性炎症性疾患の代表とも言える自己免疫疾患患者で *TNFRSF1A* の異常の有無を検討した<sup>13)</sup>。SLE100 名, RA100 名, 健常人 100 名のゲノム DNA について TRAPS における hotspot である *TNFRSF1A* 遺伝子のエクソン 2, 3, 4 領域の異常の有無を解析した。この結果, 2つのアミノ酸置換を伴う変異を認めた。すなわち SLE2 名 (2%) および健常人 1 名 (1%) において, エクソン 3 の 61 番目のコドンのスレオニン (T) をコードする ACC がイソロイシン (I) をコードする ATC に置換していた (T61I)。また, 別の SLE2 名においてエクソン 4 の 104 番目のコドンのアルギニンをコードする CGG がグルタミン (Q) をコードする CAG にヘテロで置換していた (R104Q)。RA100 名では全く遺伝子異常を認めなかった。R104Q は健常人 100 名に全くみられない (0%) 事から変異であると考えられた。臨床症状をみてみると, R104Q を有する患者はともに DIC を併発し, ステロイドパルス療法を施行されており, 重症の臨床経過を呈していた。その後対象を増やして検討したところ, SLE531 名中 13 名 (アレル頻度 1.2%) で T61I を認めたが, 健常人 367 名中 8 名 (アレル頻度 1.1%) でも認め, 有意な差はなかった。別のグループも *TNFRSF1A* の T61I について SLE75 名中 5 名, 健常人 300 名中 9 名で存在し, 両群に有意差はなかったと報告している<sup>21)</sup>。

また, R104Q は SLE633 名中 3 名で認めたが, 健常人 367 名中全く認めなかった。R104Q は TRAPS 患者からの報告はなく興味深い。

## 治 療

家族性地中海熱と異なりコルヒチンの有効率は低い<sup>2)</sup>。発作期の治療としては, 副腎皮質ステロイド剤が発作の重症度や発作期間の短縮に有効で, 通常プレドニゾン換算で 1 mg/kg/日より開始し 7-10 日間で減量する。エタネルセプト投与により発作の重症度の軽減や発作期間の短縮に加え, 発作頻度も減少する事が報告されている。成人では 25 mg を週 2 回または小児では 0.4 mg/kg を週 2 回投与する。当施設で経験した C70S 変異例では年に 5-10 回の発作を起こし, プレドニン 10-40 mg/日の投与を必要としたが, エタネルセプト開始後発作の頻度は 1/10 以下になり, ステロイドは 2 年半後に離脱可能となった。一方, エタネルセプトが無効の症

例, 同じ TNF 阻害薬であるインフリキシマブでは症状の悪化がみられた症例も存在する<sup>22)</sup>。また, IL-1 受容体拮抗薬アナキンラ<sup>23)</sup>や IL-6 受容体拮抗薬トシリズマブ<sup>24)</sup>の有効性を示す報告もある。

## おわりに

TRAPS の原因遺伝子が同定されて 10 年以上過ぎ, 症例の蓄積により臨床像は明らかになってきた。また, その後に報告された遺伝子変異の多くも当初と同じく *TNFRSF1A* のエクソン 2-4 内に集中していた。病因についても精力的に研究が行われ, 変異 TNFR1 の misfolding と小胞体への停滞, ROS 産生の亢進による MAPK の活性化が病態と密接に関連がある事が明らかになってきたが, TRAPS の病因については未だ不明な部分も多い。本邦厚生労働省 TRAPS 研究班において国内の症例が集積され, 新しい診断基準の作成および病態のさらなる解明が期待される。

## 文 献

- 1) Bazzoni, F. and Beutler, B. : The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* **334** : 1717-1725, 1996.
- 2) Hull, K.M., et al. : The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) : emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* **81** : 349-368, 2002.
- 3) Williamson, L. M., et al. : Familial Hibernian fever. *Q. J. Med.* **51** : 469-480, 1982.
- 4) McDermott, M. F., et al. : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* **97** : 133-144, 1999.
- 5) Horiuchi, T., et al. : Transmembrane TNF- $\alpha$  : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology* **49** : 1215-1228, 2010.
- 6) Aggarwal, B. B., : Signalling pathways of the TNF superfamily : a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* **3** : 745-756, 2003.
- 7) Varfolomeev E. E. and Ashkenazi, A. : Tumor necrosis factor : an apoptosis JuNKie? *Cell* **116** : 491-497, 2004.
- 8) Kimberley, F. C., et al. : Falling into TRAPS-receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Arthritis Res. Ther.* **9** : 217, 2007.

- 9) Takagi, K., et al. : Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a C30R mutation in a Japanese family. *Mod. Rheumatol.* **17** : 265–266, 2007.
- 10) Manki, A., et al. : Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome mimicking systemic juvenile idiopathic arthritis. *Allergol. Int.* **55** : 337–341, 2006.
- 11) Ida, H., et al. : A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **43** : 1292–1299, 2004.
- 12) Kusuhara, K., et al. : Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family. *Eur. J. Pediatr.* **163** : 30–32, 2004.
- 13) Horiuchi, T., et al. : Novel mutations in TNFRSF1A in patients with typical tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Int. J. Mol. Med.* **14** : 813–818, 2004.
- 14) 井田弘明, ほか : ポストゲノム時代の蛋白機能解析における自己炎症性疾患の役割の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 pp237, 2009.
- 15) Nakamura, M., et al. : A novel missense mutation in tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) gene found in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) manifesting adult-onset Still disease-like skin eruptions : report of a case and review of the Japanese patients. *Br. J. Dermatol.* **161** : 968–970, 2009.
- 16) Stojanov, S., et al. : Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T >A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **67** : 1292–1298, 2008.
- 17) Lobito, A. A., et al. : Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood* **108** : 1320–1327, 2006.
- 18) D’Ousualdo, A., et al. : Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis : pathogenetic and clinical implications. *Arthritis Rheum.* **54** : 998–1008, 2006.
- 19) Bulua, A. C., et al. : Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J. Exp. Med.* **208** : 519–533, 2011.
- 20) Simon, A., et al. : Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **107** : 9801–9806, 2010.
- 21) 井田弘明, 江口勝美 : TRAPS の診断と新しい治療法の展開. 日本臨床免疫学会雑誌 **30** : 90–100, 2007.
- 22) Jacobelli, S., et al. : Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* **46** : 1211–1212, 2007.
- 23) Gattorno, M., et al. : Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* **58** : 1516–1520, 2008.
- 24) Vaitla, P. M., et al. : Role of interleukin-6 in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome : assessment of outcomes following treatment with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Arthritis Rheum.* **63** : 151–1155, 2011.

## 特集：自己炎症疾患の新しい知見

## 総 説

## 自己炎症疾患としてのベーチェット病

石ヶ坪良明, 寒川 整

**Behçet's disease from the aspect of autoinflammatory disease**

Yoshiaki ISHIGATSUBO and Sei SAMUKAWA

*Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University*

(Received August 1, 2011)

## summary

Behçet's disease is a systemic inflammatory disease presented with recurrent oral aphtha, cutaneous manifestations, uveitis, and genital ulcer. The etiology of Behçet's disease is still unknown, but both genetic background and environmental factors are thought to be important in the pathogenesis of Behçet's disease. Behçet's disease has long been regarded as a Th1 type autoimmune disease, because of the association with HLA-B51 and hyperreactivity against streptococcal antigen. However, it was recently found that Behçet's disease and autoinflammatory diseases share several clinical features. Furthermore, increased activity of neutrophils and elevated levels of interleukin-1 $\beta$  are observed in both Behçet's disease and autoinflammatory diseases. The relationship between Behçet's disease and autoinflammatory diseases, especially Familial Mediterranean fever, is speculated, because both diseases are prevalent in the Mediterranean basin and treated with colchicine. Genetic researches on Behçet's disease and FMF suggest that the MEFV gene mutated in Familial Mediterranean fever is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. Although many observations suggest that Behçet's disease might be autoinflammatory, there is evidence implying autoimmune pathogenesis of Behçet's disease. For example, some symptoms of Behçet's disease is treated with T cell suppressing agents. Recent data suggest that a novel subset of T cells, Th17, plays a crucial role in pathogenesis of Behçet's disease, and genome-wide association researches verified it. IL-17, which is the secreted from of Th17 activates neutrophils. Hence, IL-17 might cause the symptoms resembling autoinflammatory diseases. Recently, Anti-IL-1 treatment proved to be effective and other susceptibility genes are being investigated. These new findings will shed light on the long-sought pathogenesis of Behçet's disease.

**Key words**—Behçet's disease; autoinflammatory disease; Familial Mediterranean fever; MEFV; Th17

## 抄 録

ベーチェット病は口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とする全身性炎症性疾患である。ベーチェット病の原因は未だ不明だが、HLA-B51 抗原陽性率が優位に高く、一部の Streptococcus に対する免疫反応においてインターロイキン 2 (IL-2)、インターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) といった Th1 優位のサイトカイン上昇を認め Th1 型自己免疫疾患と考えられている。

一方で、ベーチェット病の病巣部では好中球優位の炎症細胞浸潤を伴う所見が認められ、病態の主要な役割を好中球が担うことも示唆されている。近年注目されている自己炎症疾患の病態は遺伝子異常による好中球機能亢進が原因と考えられており、ベーチェット病との関連が注目されている。その理由として、自己炎症疾患では口腔内アフタ性潰瘍やぶどう膜炎、陰部潰瘍といったベーチェット病で特徴的とされる症状を伴うことが多く、治療方法も一部共通していることが挙げられる。

ベーチェット病と自己炎症疾患の関連性を示唆する所見は多いが、ベーチェット病では免疫抑制薬が有効であり、自己炎症のみならず自己免疫の病態も関与していると考えられる。

ベーチェット病の自己免疫に関する視点では、最近では Th1 だけでなく Th17 の関与も注目されており、大規模ゲノム解析では Th17 関連の疾患感受性遺伝子が同定されている。

一方で、ベーチェット病に対する新たな IL-1 $\beta$  阻害薬の有効性が報告され、ベーチェット病の病態については今後さらなる解析が必要である。現在、国内外の大規模ゲノム解析からベーチェット病疾患感受性遺伝子が同定されており、今後の発症機序の解明や治療の向上が期待されている。

## はじめに

ベーチェット病は口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とする原因不明の全身性炎症性疾患である。ベーチェット病の臨床像は多岐にわたり、上記四つの主症状を呈する「完全型」に加え、一部の主症状と関節炎、副睾丸炎、さらには、消化器病変、血管病変、中枢神経病変といった副症状を呈する「不全型」が存在する<sup>1)</sup> (表 1)。これらの臨床所見は自己炎症疾患でも高頻度に認められ、ベーチェット病と自己炎症疾患の鑑別が困難な症例も存在する。さらに両疾患ともに再燃・寛解を繰り返す好中球優位の炎症を病態の特徴とすることから、両疾患の関連性が注目されている (表 2-3)。近年、臨床所見および病態の類似性からベーチェット病を自己炎症疾患に分類する説もあるが、一方では、ベーチェット病症例の中にシクロスポリンやタクロリムスが奏功する例もあり、T 細胞の関与する自己免疫説も否定できない。現状では、ベーチェット病の病因として、感染、自己炎症、自己免疫と様々な要因が考えられているが、本

稿では特にベーチェット病の自己炎症との類似性に焦点を絞り、両疾患の関連性を中心に解説する。

## 疫 学

ベーチェット病はトルコをはじめ、地中海地方から東アジア、日本にかけて頻度が高く、その一方で北米や欧州北部では稀な疾患であり (図 1-1, 1-2)、シルクロードに沿って好発地域が位置しているため、ベーチェット病は別名シルクロード病とも呼ばれる<sup>2)</sup>。一方で自己炎症疾患の代表疾患である家族性地中海熱 (FMF) はトルコを始めとする地中海地方の民族に好発し、一部好発地域がベーチェット病と重複している。また FMF 患者では優位にベーチェット病罹患率が高いことから、両疾患の関連性が注目されている<sup>3)</sup>。

自己炎症疾患の多くは原因遺伝子が同定されている遺伝性の疾患であるが、ベーチェット病の発症に直接起因する遺伝子は同定されていない。ベーチェット病では MHC クラス I 分子の HLA-B51 や A-26 の陽性率が高いことより、発症には遺伝的背景の関与が推測される。一方で非好発地域に移住した

表 1 ベーチェット病の診断基準 (1991 年版)

## 1 主要項目

## (1) 主症状

①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

②皮膚症状

(a) 結節性紅斑, (b) 皮下の血栓性静脈炎, (c) 毛囊炎様皮疹, (d) 瘡瘡様皮疹

参考所見: 皮膚の被刺激性亢進

③眼症状

(a) 虹彩毛様体炎, (b) 網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎), (c) 以下の所見があれば (a) (b) に準じる (a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球癆

④外陰部潰瘍

## (2) 副症状

①変形や硬直を伴わない関節炎

②副睾丸炎

③回盲部潰瘍で代表される消化器病変

④血管病変

⑤中等度以上の中枢神経病変

## (3) 病型診断の基準

①完全型 経過中に 4 主症状が出現したもの

②不全型

(a) 経過中に 3 主症状あるいは 2 主症状と 2 副症状が出現したもの

(b) 経過中に典型的な眼症状とその他の 1 主症状, あるいは 2 副症状が出現したもの

③疑い 主症状の一部が出没するが, 不全型の条件を満たさないもの, および典型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

④特殊病型

(a) 腸管 (型) ベーチェット病: 腹痛, 潜血反応の有無を確認する

(b) 血管 (型) ベーチェット病: 大動脈, 小動脈, 大小静脈障害の別を確認する

(c) 神経 (型) ベーチェット病: 頭痛, 麻痺, 脳脊髄症型, 精神症状などの有無を確認する