

201231061A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 右田 清志

平成25 (2013) 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. 典型FMFと不完全型FMFの臨床像、遺伝子変異の相違点 -----	17
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	
2. 家族性地中海熱に関する症例対照研究の解析の方向性について -----	20
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	
3. <i>MEFV</i> 遺伝子変異と炎症病態； exon 3 variants と exon 10変異の比較-----	22
谷内江昭宏	
金沢大学医薬保健研究域医学系小児科	
4. 家族性地中海熱における典型例非典型例の鑑別に関する研究 -----	25
上松一永	
信州大学医学研究科感染防御学	
5. 家族性地中海熱の周期性を規定する因子の探索 -----	29
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	
プロテオ医学研究センター 自己炎症・自己免疫疾患病理解析部門	
6. 家族性地中海熱の経過中に海綿静脈洞病変を合併し デキサメサゾンが奏功した女性例—FMFの臨床的多様性について-----	33
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）	
7. FMF患者におけるインフラマソーム関連分子の遺伝子多型の解析 -----	36
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	
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	
8. 家族性地中海熱の発症・重症度を左右する遺伝要因の探索 -----	39
安波道郎	
長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学分野	
9. 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-----	42
井田弘明	
久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科	
10. 埼玉県県央地区におけるFMF例の検討 -----	47
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	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	51
IV. 資料 -----	59

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

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 【FMFの典型例と非典型例の臨床像の解析】 FMF症例の全国疫学調査の結果より、本邦のFMF症例は、典型例に加え非典型例が一定数存在することが明らかになった。この両者を識別する目的で、典型例と非典型例の2群を比較し、単変量解析、多変量解析を行った。その結果、発熱期間（4日以内）に加え、遺伝子変異（exon10およびexon3）が独立して2群を識別する因子として抽出された。これら項目を中心に2群を識別するスコアを作成した。

【FMF診断に有用なバイオマーカーの探索】 FMFの診断に有用なバイオマーカーを明らかにする目的で、血清サイトカインプロファイルを解析した。その結果、FMF典型例、あるいはexon10に変異を有するFMF症例で血清IL-18の上昇が観察され、この上昇は発作間歇期にも観察された。一方、非典型例、exon3 variants症例においては血清IL-18の上昇は認めず、血清IL-18の測定が典型例と非典型例の識別に有用であることが判明した。

【FMF発症に関与する遺伝子多型】 FMF発症に関与するMEFV遺伝子以外の遺伝的要因を明らかにする目的で、HLA、インフラマソーム関連分子の遺伝子多型を解析した。その結果、AAアミロイドーシスのリスク因子であるSAA1.3アレル、SAA-13Tアレルが健常人に比べFMF患者で有意に増加していることが判った。またFMF患者では健常人に比べHLA-B40保有率が有意に高いことが判った。

その他の成果としてFMFの経過中にTolosa-Hunt症例などの多彩な神経合併症を併発した症例が見い出された。MEFV遺伝子変異が肥大性骨関節の発症、増悪に関与する可能性も示された。インフラマソームを構成する分子をタグ化することより、in vitroでインフラマソーム形成を誘導するアッセイ系が確立された。

<研究分担者>

中村 好一・自治医科大学 公衆衛生学 教授

上原 里程・自治医科大学 公衆衛生学 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/
プロテオ医学研究センター自己炎症・自己免疫疾患病理解析部門 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 遺伝子診断・治療研究室長
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

<研究協力者>

東馬 智子・金沢大学医薬保健研究域医学系小児科講座 助教
岸田 大・信州大学医学部内科学（脳神経内科、リウマチ膠原病内科） 医員
江口 勝美・佐世保市立総合病院 院長
野中 文陽・佐世保市立総合病院 内科医師

A. 研究目的

これまでの当研究班の研究成果より、本邦の FMF 症例は海外症例と比べ、遺伝子変異型、臨床像に相違がみられ、典型的な FMF の症状を呈する症例に加え、非典型的な症状を有する不完全型 FMF が相当数、存在することが明らかになった。本年度は、これら典型的 FMF (typical)、非典型的 FMF (incomplete) の genotype-phenotype の関連を明らかにすると同時、これら 2 群を識別するのに有用な分類基準を作成することを目的とした。さらに血清などの臨床検体を用いたバイオマーカーの測定が両群の識別に有用であるか検討した。また FMF の遺伝形式は、常染色体劣性であるが、MEFV 遺伝子変異がヘテロ接合体であっても発症している症例が多く見られ、MEFV 遺伝子以外の発症に関わる遺伝的要因の存在が示唆されている。FMF の発症に関わる修飾遺伝子についても解析を行った。

B. 研究方法

1. 右田清志

当研究班で作成した FMF の診断基準を満たす FMF 症例を Tel-Hashomer の診断基準を参照に Typical (典型例) と Incomplete (不完全型) に分類した。

具体的には下記の分類基準の

①12時間から4日間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す

②漿膜炎、関節炎、発作を3回以上繰り返す

①②のいずれかを有するものを典型例

①②のいずれの所見を有さない症例を不完全型として2群に分類した。

これら2群 (Typical vs Incomplete) の臨床所見を個人調査票から調べ、2群間で単変量解析を行い、統計学的に有意な項目 ($p < 0.05$) を用い多変量解析を行った。統計学的に有意差を認めた項目を中心に、Typical、Incompleteを識別できる分類基準を作成した。対象症例は、全国調査で集計した症例に加え、班員の自験例、自己炎症研究会に遺伝子診断の依頼があり、FMF の確定診断がついた症例を集積して行った。

2. 中村好一、上原里程

全国疫学調査の二次調査あるいは継続し

て実施された詳細調査により FMF の典型例および非典型例が合計約 300 例収集されている。これらの患者データを基に、FMF 典型例と非典型例の 2 群について症例対照研究を実施する場合に、どのような曝露要因が関連するのか、あるいはどのように典型例と非典型例を判別すればよいかについて検討した。

3. 谷内江昭宏

対象：繰り返す発熱、あるいは遷延する発熱を主訴に当科受診、あるいは入院した小児、あるいは同様の理由で紹介医を受診した小児を対象とした。成人例については、発熱、漿膜炎、アミロイドーシスなどのため紹介医を受診している患者を対象とした。対象となった症例は 124 例である。

4. 上松一永

臨床像と遺伝子解析から、家族性地中海熱典型例ならびに非典型例と診断した症例を対象とした。発作時ならびに発作間歇期の血清サイトカインを IL-18 は ELISA によって、他のサイトカインは CBA flex beads 法で測定した。

5. 増本純也

1) 最先端のコムギ胚芽無細胞蛋白質合成技術を使って、インフラマソームを構成するビオチン化タグを結合させた cryopyrin(NLRP3)および R260W、D303N、E627G 変異体と Flag タグを結合させた ASC を合成し、試験管内でインフラマソーム再構成システムを構築を試みた。

2) 1) で構築した試験管内インフラマソーム再構成アッセイシステムに対し、全国の家族性地中海熱症例から得た血清のうち、発作時と非発作時のペア血清の揃うものを選定し、インフラマソーム再構成を示す発

作時血清中の周期性発熱原因物質を分離同定を行った。

6. 古川宏

FMF の確定診断がなされた 89 名の FMF 患者を対象とした。これら FMF 症例は、Tel-Hashomer criteria に準じて、typical (n=43)、incomplete (n=39) の 2 群に分類した。今回検討した遺伝子多型は、IL-1 β プロモーター領域 [*IL-1 β -511 (C/T)*]、IL-1 β レセプターアンタゴニスト [*IL-1Ra VNTR*]、*SAA1* exon3[2995 C/T, 3010 C/T]、*SSA1* プロモーター領域 [*SAA1-13 C/T*] である。遺伝子解析は、PCR-RFLP 法で行った。コントロールとして健常人 200 名の DNA を用いた。

7. 安波道郎

インフォームドコンセント下に収集した患者末梢血由来の DNA を用いた。臨床診断は、FMF 確診例 125 例 (typical FMF 54 例、incomplete FMF 71 例)。MEFV 遺伝子型 M694I/E148Q/E148Q を有する非発症の患者家族 1 名からも供与を得た。

HLA-B 遺伝子型を WAKFlow HLA-B タイピングキット (湧永製薬) を用いて決定し、日本人健常人 300 名の遺伝子型と比較した。

8. 井田弘明

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 の変異を中心に検索した)。

2. 肥大型骨関節症の MEFV 解析

発熱を伴う肥大型骨関節症患者 4 名の MEFV 変異を検索した。疾患遺伝子である HPDG、SLCO2A1 遺伝子変異も検索した。

9. 寺井千尋

家族性地中海熱の典型的症状を有する症例、非定型ながら他の疾患で説明しがたい発熱、腹膜炎、胸膜炎を呈する患者の遺伝子を調査した。

(倫理面への配慮)

患者検体取扱いについては、所属の研究倫理委員会の審査での承認内容に従い、研究分担者は個人を特定できない一部の臨床情報のみを知り得るようにしている。個人の遺伝子解析の結果はその臨床的有用性が認められない限り、臨床現場には還元しないことで個人情報漏洩防止を図った。

C. 研究結果

FMFの発症に関わる遺伝的要因の提案

分担研究者の古川は、FMFの発症とインフラマソーム関連分子の遺伝子多型との関連を解析した。その結果、血清アミロイド A (SAA) 遺伝子多型において、SAA1 exon3 [2995 (C/T), 3010 (C/T)]とプロモーター領域 [SAA1-13 (C/T)]の多型において FMF患者と健常人の間に差がみられることを明らかにした。FMF患者において SAA1.3アレル、SAA-13Tアレル頻度が、健常人に比べ有意に高いことを報告した。これらアレルは、AA アミロイドーシスの発症リスクとして知られており、アミロイド線維とインフラマソーム活性との関連も明らかにされており、FMFの病因を考える上で示唆に富む結果である。尚、これら SAA1 遺伝子多型に typical FMF と incomplete FMF の間に差は見られなかった。

分担研究者の安波らは、FMFの発症、重症度に HLA 遺伝子多型との関連を解析した。その結果、FMF患者と、健常人集団と比較すると、HLA-B* 15 : 18、B* 39 : 01、B* 40 : 01 の保有が FMF患者で増加しており、逆に B* 44 : 03、B* 52 : 01 保有者が減少していることを明らかにした。以上

の結果より HLA-B タイピングが、FMFの発症リスクの評価に有用であることを明らかにした。

FMF患者におけるバイオマーカーの解析

分担報告者の谷内江らは、臨床的に不全型を呈することの多い exon3 variants 症例と典型例となる exon10 変異例で、種々の炎症性サイトカインを測定した。その結果、exon10 変異例では、exon3 variant 症例においては、炎症性サイトカインが高値を示した例は、認められなかった。さらにサイトカインのプロファイリングでは、exon10 変異例では sJIA あるいは成人発症 Still 病に類似する IL-18 優位のパターンを示した。

分担研究者上松は、exon10 変異を持つ典型例と exon3 の変異を持つ非典型例において血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α を測定したが、間歇期に両群において上昇は現れなかった。発作時においては IL-6 の上昇がみられた。さらに血清 IL-18 は、典型例において発作間歇期に高値であり、発作時にはさらに上昇が認められた。しかし非典型例において、発作時、非発作時共に IL-18 の上昇は認めなかった。

分担研究者の矢崎、中村らは、FMFの経過中に Tolosa-Hunt 症候群を併発した1例を経験した。本症例は、ステロイド治療により症状の速やかな改善を認めたが、FMFの臨床症状は多彩で、このような神経障害の合併の可能性があり得ることを示した。

分担研究者の井田らは不明熱患者342名において、MEFV、TNFRSF1A遺伝子検索を行った。その結果FMF確定例が17例(5.4%)、FMF疑い例52名(16.5%)、TRAPS症例は15例(4.7%)であることを明らかにした。またSLCO2A1の変異のある肥大型骨関節症4名中、3名において

*MEFV*遺伝子変異を認め、*MEFV*が本症の発症増悪に関わる因子である可能性を示した。

分担研究者の寺井らは、埼玉県中央部におけるFMF症例を集積した結果、5名のFMF症例が見い出された。

分担研究者の増本は、無細胞蛋白質合成装置により、インフラマソームを構成するビオチン化NLRP3、ビオチン化pyrin、ビオチン化カスパーゼ1、ビオチン化IL-1 β 、およびFlagタグ結合ASCを合成化した。今後FMF患者の発作時、非発作時の血清を用い、インフラマソーム再構成を誘導する血清因子を同定する予定である。

D. 考察

FMFのバイオマーカーの同定に関して

FMF症例において、血清のIL-1 β 値、単球刺激におけるIL-1 β の産生には健常人と比べ差は認められず、IL-1 β 以外のバイオマーカーが必要である。FMF症例の中でも、*MEFV*遺伝子 exon10に変異を認める典型的なFMF症例において、血清IL-18の持続的な上昇を認め、非典型的FMFにはこのような上昇は認めないことより、両者を識別するバイオマーカーであることが示唆される。両者とも同じcaspase-1を介して産生されるサイトカインでありながら、何故、IL-18でこのような結果が得られたかについては、IL-18が微量ながら産生されやすい単球/マクロファージ以外の上皮細胞等からの産生などが可能性として考えられた。

典型例、不完全例の臨床症状による識別

今回、症例対照研究によりFMF典型例と非典型例の差異に関して、単変量解析、多変量解析により両者を識別する因子として、2つの遺伝子変異 (exon10, exon3の変異有無) が抽出された。しかしこれらの遺伝子変異

の組み合わせで、両群を分類することは、不十分であり、臨床上重要な因子を加えスコア化を試み、感度、特異度を求める必要がある。統計解析結果を参考に、

①家族内発症の有無、②発熱発作の期間が4日以内、③発熱発作回数が1回/1ヶ月以上を新たな項目として、④exon10変異を有する、⑤exon3変異を有していない5項目からなるスコアを作成した。この5項目のうち該当する項目が2項目以下の場合を不完全型と定義した場合の感度は83.0%特異度は73.7%であった。今後、症例を集積してreplication studyを行い、本分類基準の妥当性を検証する必要がある。

*MEFV*遺伝子以外のFMF発症に関わる遺伝的要因

FMFは常染色体劣性遺伝様式をとる遺伝性の自己炎症疾患であるが、その発症に*MEFV*以外の遺伝的要因の存在が示唆されている。今回、古川らは、インフラマソーム関連分子である*SAA1*の遺伝子において、アミロイドーシス発症のリスクアレルがFMF患者に有意に高く、発症との関連を示した。さらに安波は、本邦FMFの発症にHLAが関与している可能性を示した。HLA-B*15 : 18, 39 : 01, 40 : 01保有者が増加しており、逆にB*44 : 03, 52 : 01保有者が減少しておりことを見い出した。HLAには様々な連鎖不平衡がありHLA-B自体の働きによるものかあるいは他の遺伝子に原因するものか、今後、症例を集積する必要がある。

E. 結論

本邦のFMF症例に含まれる非典型症例の臨床像を解析した。その結果、非典型症例では、典型例に比べ、発熱発作期間が4日以内ではなく、*MEFV*遺伝子exon10変異例が少なくexon3変異例が多いことが判っ

た。血清サイトカインの解析では、典型例では血清IL-18が発作時、発作間歇期を通して継続的に上昇しており、異典型例ではこのような所見を認めないことが明らかになった。このような遺伝的特徴、臨床所見、サイトカインプロファイル等で、典型例と非定型例の識別が可能と考えられた。また本邦FMF症例においてはその発症に、*MEFV*遺伝子以外の遺伝的要因の存在が示唆されており、その1つとして*SAAI*遺伝子多型、HLA遺伝子の関与が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

右田清志：

1. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical Relevance of *MEFV* Gene Mutations in Japanese Patients with Unexplained Fever. *J Rheumatol*. 2012;39(4):875-7.
2. 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, 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*. 2012;32(5):837-844.

3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One*. 2012;7(5):e33133.
4. Migita K, Koga T, Satomura K, Izumi M, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Aiba Y, Komori A, Nakamura M, Motokawa S, Kawakami A, Nakamura T, Ishibashi H. Serum amyloid A triggers the MSU-mediated mature interleukin-1beta production from human synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R119.
5. Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res*. 2012;160(6):443-4.
6. 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, Kawakami A,

- Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):337-343.
7. 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*. 2012;22(3):483-7.
 8. Inoue K, Torii K, Yoda A, Kadota K, Nakamichi S, Obata Y, Nishino T, Migita K, Kawakami A, Ozono Y. Familial mediterranean fever with onset at 66 years of age. *Intern Med*. 2012;51(18):2649-53.
 9. Migita K, Abiru S, Sasaki O, Miyashita T, Izumi Y, Nishino A, Jiuchi Y, Kawakami A, Yasunami M. Coexistence of familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012. [Epub ahead of print]
 10. Nakamura T, Migita K, Ando Y, Takaoka H, Suzushima H, Shiraishi N. Amyloid A amyloidosis in a Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with homozygosity for the pyrin variant M694I/M694I. *Mod Rheumatol*. 2012. [Epub ahead of print]
 11. Ishiguro T, Takayanagi N, Kobayashi K, Migita K, Yanagisawa T, Hoshi T, Sugita Y. Magnetic resonance imaging can detect thoracic inflammation due to familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2012. [Epub ahead of print]
 12. 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. [Epub ahead of print]
 13. Migita K, Miyashita T, Mijin T, Sakito S, Kurohama H, Ito M, Toda K, Tsustumi K, Baba H, Izumi Y, Kawakami A, Niino D, Ohshima K. Epstein-Barr virus and methotrexate-related CNS lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012. [Epub ahead of print]
 14. Migita K, Miyashita T, Mizuno A, Jiuchi Y, Ito M, Matsuo M, Izumi Y, Takeoka A, Nishino A, Hayashi M. IgG4-related epididymo-orchitis associated with bladder cancer: possible involvement of BAFF/BAFF-R interaction in IgG4-related urogenital disease. *Mod Rheumatol*. 2012. [Epub ahead of print]
 15. Migita K, Nakamura T. TBK1: a potential therapeutic target in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):588-9.

16. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of Increased Frequencies of HLA-DPB1*05 : 01 with the Presence of Anti-Ro/SS-A and Anti-La/SS-B Antibodies in Japanese Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.
17. Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Aiba Y, Nakamura M, Komori A, Sato J, Ishibashi H, Motokawa S, Migita K. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. *Mod Rheumatol*. 2013;23(1):28-35.
18. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8(2):e55227.
19. Nonaka F, Migita K, Haramura T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Eguchi K. Colchicine-responsive protracted gouty arthritis with systemic inflammatory reactions. *Mod Rheumatol*. 2013. [Epub ahead of print]
20. Mori S, Yonemura K, Migita K. Familial Mediterranean Fever Occurring in an Elderly Japanese Woman with Recent-onset Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2013;52(3):385-388.
21. 澤田 潤, 浅野目明日香, 遠藤寿子, 齋藤 司, 片山隆行, 長谷部直幸, 右田清志, 井田弘明. 30代で発症した家族性地中海熱の1例. *日本内科学会雑誌*, 2012, 101(8):2304-2306.
22. 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.
23. 右田清志. 自己炎症疾患に合併するアミロイドーシス. 連載; 自己炎症症候群の多様性 第7回. *炎症と免疫* 2012, 20(4):74-81.
24. 川上 純, 右田清志, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 有馬和彦, 江口勝美. 自己炎症症候群. *日本内科学会雑誌*. 2012, 101(9):2733-2739.
25. 右田清志, 宮下賜一郎. 自己炎症疾患. XI. 膠原病・免疫・アレルギー<膠原病類縁疾患>. *臨床雑誌内科 (特集) 知っておきたい内科症候群*. 2012, 109(6):1490-1492. 南江堂.

26. 右田清志, 中村 正. 自己炎症疾患における SAA、アミロイドーシスの検討. (分担研究報告書). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) アミロイドーシスに関する調査研究 平成 23 年度 研究報告書. P87-89.
27. 中村 正, 右田清志, 鈴島 仁, 白石直樹, 安東由喜雄. 家族性地中海熱に合併した AA アミロイドーシス. (分担研究報告書). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) アミロイドーシスに関する調査研究 平成 23 年度 研究報告書. P92-96.
28. 右田清志. 家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立. (総括研究報告書). 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」班 平成 23 年度 研究報告書. p1-15.
29. 右田清志, 石橋大海. 本邦 FMF 症例の遺伝子変異型、臨床像の特徴. (分担研究報告書). 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」班 平成 23 年度 研究報告書. p17-19.
30. 右田清志, 古川 宏. 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. (分担研究報告書). 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」班 平成 23 年度 研究報告書. p20-22.
31. 右田清志, 寺井千尋. 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. (分担研究報告書). 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」班 平成 23 年度 研究報告書. p23-25.
32. 右田清志, 野中文陽, 和泉泰衛, 江口勝美, 中村 正, 井田弘明, 上松一永. 家族性地中海熱の臨床. 特集 Clinical Science 自己炎症症候群の新しい知見. 炎症と免疫 2013;21(1):40-46.
33. 川上 純, 右田清志, 井田弘明. 自己炎症疾患. 特集 免疫反応と疾患. 自己炎症疾患・炎症性疾患の免疫異常. medicina 2013;50(3):458-462.

研究分担者

中村好一、上原里程：

1. 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;313:147-152.
2. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, Kanda T: Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:1210-1215.
3. 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, Kawakami A, Agematsu K: Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012;91:337-343.

谷内江昭宏 :

1. 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, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine*. 2012;91: 337-343.
2. Shimizu M, Yachie A. Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: role of alternatively activated macrophages. *Cytokine*. 2012;60:226-32.
3. Iwata K, Toma T, Yachie A. 38-year-old woman with recurrent abdominal pain, but no fever. *Int J Gen Med*. 2012;5: 265-8.

上松一永 :

1. 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.
2. Wada T, Toga A, Sakakibara Y, Toma T, Shigemura T, Agematsu K, Yachie A. Clonal expansion of Epstein-Barr virus (EBV)-infected $\gamma\delta$ T cells in patients with chronic active EBV disease and hydroa vacciniforme-like eruptions. *Int*

J Hematol. 2012 Oct;96(4):443-9.

3. Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol*. 2013 Jan 10.
4. 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, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine*. 2012;91: 337-343.

増本純也 :

1. Higa N, Toma C, Koizumi Y, Nakasone N, Nohara T, Masumoto J, Kodama T, Iida T, Suzuki T. *Vibrio parahaemolyticus* Effector Proteins Suppress Inflammasome Activation by Interfering with Host Autophagy Signaling. *PLoS Pathog* 2013;9(1):e1003142.
2. 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;122(3):923-934.

3. Fujiwara M, Kobayashi M, Hoshino H, Uchimura K, Nakada T, Masumoto J, Sakai Y, Fukuda M, Nakayama J. Expression of Long-Form n-Acetylglucosamine-6-o-Sulfotransferase 1 in Human High Endothelial Venules. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2012; 60(5):397-407.
4. 金子賢太郎, 増本純也. *Helicobacter pylori* 感染と消化管自然免疫. *日本ヘリコバクター学会誌*. 2012, 14(1):24-28.
5. 増本純也. 分子病理診断の現状と未来. *臨床検査(医学書院)*. 2013;57(13):236-239.
6. 増本純也 (分担執筆). 3章自己炎症性疾患・自然免疫不全症の分子機構(パターン認識受容体とインフラマソーム). 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患(診断と治療社). 2012;40-46.

矢崎正英、中村昭則 :

1. Tsuchiya-Suzuki A, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 2009;36:1671-1676.
2. Migita K, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine* 2012;91:337-343.

古川宏 :

1. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y,

Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8(2):e55227.

2. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One*. 2012;7(5):e33133.
3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of Increased Frequencies of HLA-DPB1*05 : 01 with the Presence of Anti-Ro/SS-A and Anti-La/SS-B Antibodies in Japanese Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.

安波道郎 :

1. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y,

Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8(2):e55227

2. 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, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):337-343.

井田弘明 :

1. 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, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:337-343.
2. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol*. 2012;39:875-877.
3. 井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦

孝一郎 中條・西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常 リウマチ科 2012;47(6):654-660.

4. 井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群の定義と分類 九州リウマチ 2012;32(2):75-78.
5. 井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群 日本臨床 2012;70(suppl 8):561-568.
6. 井田弘明 自己炎症症候群 日本医事新報 2012;4:615-78-83.
7. 井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎 プロテアソーム病 炎症と免疫 2012;20(6):609-614.

寺井千尋 :

1. Yabe H, Tsukahara T, Kawaguchi S, Wada T, Torigoe T, Sato N, Terai C, Aoki M, Hirose S, Morioka H, Yabe H. Prognostic Significance of HLA Class I Expression in Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J Surgical Oncology* 2011;103:380-385.
2. Yabe H, Ueno H, Ochi K, Morioka H, Yabe H, Terai C. Possible clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor level in primary bone lymphoma: Two case reports. *Case Reports in Oncology* 2011;4:125-31.
3. Wada H, Terasako K, Kamiya Y, Sato M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Moriguchi M, Terai C, Kanda

- Y. Immune recovery after autologous PBSC transplantation without in vitro graft manipulation for refractory systemic lupus erythematosus. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1450-4.
4. Watanabe Y, Koyama S, Moriguchi M, Miwa C, Shiraishi M, Nomura M, Nokubi M, Terai C, Kawabata Y. Rapidly progressive respiratory failure in mixed connective tissue disease: report of an autopsy case. *Inter Med.* 2012;51:3415-19.
 5. 千葉英美子、小田彩、堤智美、矢部寛樹、神谷百合香、桜井正、森口正人、百村伸一、寺井千尋. インフリキシマブ投与が著効した Multicentric reticulohistiocytosis の1例. *日本内科学会誌* 2011;100 : 483-6.
 6. 中島亜矢子、寺井千尋、山中寿. 関節リウマチ患者から学ぶ関節診察法実習の効果. *医学教育* 2011;42:149-152.
 7. 寺井千尋. 整形外科医のためのRAの評価と鑑別診断・合併症の基礎知識-R Aを正しく評価し、合併症を早く見出す-腎機能障害. *Bone Joint Nerve* 2011;1:62-68.
 8. 寺井千尋. アミロイドーシス. *内科学*、東京、西村書店、2012, p 1290-1293.
 9. 黒岩卓、寺井千尋. 特集リウマチ性疾患の腎病変-診断と治療の最前線-腎生検の適応と実際. *リウマチ科* 2012;47:462-467.
 10. 寺井千尋. 新しい高尿酸血症治療薬. *Medical Practice* 2011;28:2062-2064.
 11. 寺井千尋. アレルギー・炎症に伴う浮腫 *Fluid Management Renaissance* 2012;2:261-268.
 12. 寺井千尋. 血清尿酸値をいかに下げるか アロプリノール *medicina* 2012;49:1394-96.
 13. 寺井千尋. 関節リウマチと SAA. *MEDICAL TECHNOLOGY* 2012;40:936-937.
 14. 寺井千尋. 痛風関節炎治療の実際. *The Bone* 2012;26:45-47.
- ## 2. 学会発表
- ### 国内学会
- 研究分担者
- 谷内江昭宏 :
1. 東馬智子、和田泰三、清水正樹、上野和之、谷内江昭宏. MEFV 変異を有する周期性発熱症候群におけるサイトカイン・プロファイリングの特徴. 第22回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2012年10月5日~7日 (名古屋).
- 上松一永 :
1. 上松一永. 家族性地中海熱とその鑑別疾患について 大阪免疫研究会 大阪 2012年12月.
- 増本純也 :
1. 増本純也、杉山梨乃、中山淳、倉田美恵、宮崎龍彦. 家族性地中海熱のMEFV多型遺伝子産物による滑膜肉腫細胞からのサイトカイン産生の解析.

第101回日本病理学会総会，東京，
2012(示説)4/30/2012.

井田弘明：

1. 井田弘明、海江田信二郎、本多靖洋、有馬和彦、金崎克也、福田孝昭. 自己炎症症候群であるプロテアソーム機能不全症の解析結果を利用した関節リウマチの病態解明の試み. 第56回日本リウマチ学会学術集会 H24年4月26日～28日 東京都.
2. 井田弘明、有馬和彦、金澤伸雄、吉浦孝一郎. プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態. 第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日～6日 福岡.

寺井千尋：

1. 寺井千尋. 痛風研究に関する最近の話題. 第44回日本痛風・核酸代謝学会総会 シンポジウム. 東京. 2011.2.17.
2. 矢部寛樹、森口正人、桜井正、堤智美、野中彩、矢吹拓、大島久二、越智健介、小柳貴裕、堀内行雄、寺井千尋. SAPHO症候群における治療法の検討. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2011.7.19.
3. 野中彩、堤智美、矢部寛樹、桜井正、森口正人、寺井千尋. 悪性腫瘍合併筋炎では悪性腫瘍治療が筋炎を改善し必要ステロイド量を削減する. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸. 2011.7.20.
4. 矢部寛樹、塚原智英、川口哲、和田卓郎、鳥越俊彦、佐藤昇志、黒岩卓、寺

井千尋、青木正哉、廣瀬茂道、森岡秀夫、矢部啓夫、福澤龍二. Ewing肉腫ファミリー腫瘍 (E SFT) におけるHLA class I 発現とCD8+Tリンパ球浸潤の検討. 第39回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2011.9.15.

5. 黒岩卓、平松範行、加家壁健、桜井則之、池内秀和、前島明人、廣村桂樹、寺井千尋、野島美久. ループス腎炎の新分類と治療成績. 第39回日本臨床免疫学会総会. 東京. 2011.9.17.
6. 堤智美、黒岩卓、矢部寛樹、野中彩、寺井千尋. 典型的筋炎症状を呈し病理組織で診断された結節性多発動脈炎の一例. 第22回日本リウマチ学会関東支部学術集会. さいたま. 2011.12.11.
7. 黒岩卓、加家壁健、野中彩、堤智美、矢部寛樹、桜井則之、池内秀和、野島美久、寺井千尋. 皮膚筋炎における血清アンギオポエチン濃度の検討. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012.4.26-28.
8. 矢部寛樹、黒岩卓、野中彩、堤智美、桜井正、森口正人、越智健介、寺井千尋. アダリムマブにより著名な鎮痛効果を認めた脊髄炎合併SAPHO症候群の2例. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012.4.26-28.
9. 堤智美、森口正人、桜井正、青木和利、東孝典、天野宏一、奥山あゆみ、金子元英、川越光博、木田一成、久我芳昭、小林茂人、鈴木王洋、千野健太郎、中嶋京一、半田祐一、広瀬立夫、松崎剛、吉田秀、寺井千尋. 関節リウマチにお

けるミゾリビンの有効性と腎機能に関する検討. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012.4.26-28.

10. 野中彩、堤智美、矢部寛樹、櫻井正、森口正人、黒岩卓、寺井千尋. 多発性筋炎・皮膚筋炎の治療における早期理学療法導入の有効性に関する検討. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2012.4.26-28.

11. 矢部寛樹、黒岩卓、野中彩、堤智美、越智健介、寺井千尋. アダリムマブが有効であった脊椎炎合併SAPHO症候群の2例. 第22回日本脊椎関節炎学会. 大阪. 2012.9.29.

12. 矢部寛樹、櫻井正、野中彩、堤智美、黒岩卓、寺井千尋. 乳がん化学療法治療後に発症したRNA polymerase III抗体陽性びまん型強皮症の一例. 第27回日本臨床リウマチ学会. 神戸. 2012.11.23.

国際学会

増本純也 :

1. 杉山梨乃, 増本純也. Defect of suppression of interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by Japanese familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations. 国際エンドトキシン自然免疫学会 2012, 東京, 2012(示説)10/26/2012.

井田弘明 :

1. Hiroaki Ida, Shinjiro Kaieda, Seiyo Honda, Kazuhiko Arima, Koh-ichiro Yoshiura, Nobuo Kanazawa, Takaaki

Fukuda Proteasome disability syndrome: a novel autoinflammatory syndrome. IEIIS 2012 Homeostatic Inflammation. Symposium 2012.10.23-26 Tokyo.

寺井千尋 :

1. Yabe H, Kuroiwa T, Nonaka A, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Oshima H, Ochi K, Terai C. Clinical Features and Treatment Results of Japanese Patients with SAPHO Syndrome. ACR 76th Annual Meeting 2012.11.9-13 Washington DC, US.

H. 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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

典型FMFと不完全型FMFの臨床像、遺伝子変異の相違点

研究分担者 右田 清志 国立病院機構長崎医療センター 病因解析研究部長

研究要旨 これまでの研究結果より、本邦FMF症例には、不典型的症状を呈する不完全型FMFが一定数含まれていることが明らかになった。典型FMF症例と不完全型FMF症例を集積してその臨床像を比較検討した。その結果、典型例においては、不完全型症例に比べ、遺伝的特徴として*MEFV*遺伝子exon10の変異が多く、exon3変異が少ないことが判った。また臨床所見としては、典型例においては家族内発症、発熱期間が4日以内、発熱発作が1ヶ月1回以上の特徴があることが明らかになった。これら項目を用いた分類基準を作成した所、不完全型FMFを同定する感度は83.0%であった。これらの結果より不完全型FMFは遺伝子変異型、臨床像により識別可能であることが示唆された。

A. 研究目的

これまでの当研究班の研究結果より、本邦におけるFMFは海外症例と比べ、遺伝子変異型、臨床像に相違がみられ、典型的なFMFにみられ症状を呈する症例に加え、非典型的な症状を有する不完全型FMFが相当数、存在することが明らかになった。本年度は、これら不完全型FMFに特異的な遺伝子的所見、臨床像を明らかにし、FMFの典型例との識別に有用な、遺伝子マーカー、バイオマーカー、臨床指標を同定することを目的とした。

B. 研究方法

当研究班で作成したFMFの診断基準を満たすFMF症例をTel-Hashomerの診断基準を参照にTypical（典型例）とIncomplete（不完全型）に分類した。

分類基準の

- ①12時間から4日間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す
- ②漿膜炎、関節炎、発作を3回以上繰り返す

①②のいずれかを有するものを典型例

①②のいずれの所見を有さない症例を不完全型として2群に分類した。

これら2群（Typical vs Variant）の臨床所見を個人調査票から調べ、2群間で単変量解析を行い、統計学的に有意な項目（ $p < 0.05$ ）を用い多変量解析を行った。統計学的に有意差を認めた項目を用い、Typical、Variantを識別できる分類基準を作成した。症例は、全国調査で集計した症例に加え、班員の自験例、自己炎症研究会に遺伝子診断の依頼があり、確定診断がついた症例を集積して行った。

（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