

and Anti-La/SS-B Antibodies in Japanese Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients. PLoS One. 2013;8(1):e53910.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 安波 道郎 長崎大学・熱帯医学研究所 教授

研究要旨 常染色体性劣性遺伝様式をとる疾患とされている家族性地中海熱(FMF)は、本邦症例ではMEFVの遺伝子型と表現型の対応が明確でないことが多く、発症を規定する修飾遺伝子の関与が想定される。多くの免疫・炎症関連疾患の遺伝要因としてHLA領域の遺伝子群の関与が知られていることから、FMF発症の修飾遺伝子の候補として、HLA領域の遺伝子群の可能性を探索する目的でHLA遺伝子多型を検索した。

A. 研究目的

家族性地中海熱(FMF)はMEFV遺伝子の変異によるメンデルの常染色体性劣性遺伝様式をとる疾患とされているが、本邦の症例では、MEFV遺伝子変異がヘテロ接合であっても発症している症例が多く見つかっており、またそのような患者の家系では、患者と同じ変異アレルを持っていても発症しない例があるなど、遺伝子型 - 表現型の対応が明確でなく、遺伝子診断は正確性を欠くこととなっている。FMFの発症を左右する修飾遺伝子の解明は、遺伝子診断の確度の改善につながり、また発症機序の理解を深めることで治療戦略の策定の一助となる。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの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、日本人健常者300名の遺伝子型と比較した。

(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症例125名のHLA-Bアレル保有率を健常者集団と比較するとB*15:18、B*39:01、B*40:01保有者が増加(それぞれodds比3.50、3.08、2.17)、B*44:03、B*52:01保有者が減少(odds比0.48、0.56)していた(表1)。臨床病型、MEFV変異遺伝子型別に分析すると、保有率の増加が見られたアレルでは、B*39:01は、いずれ

の病型においても、また、MEFV exon 10 変異の有無に関わりなくodds比3前後の関連を認めたが、B*15:18はtypical FMFと、B*40:01はincomplete FMFとより強く、関連していた。また、保有率が減少していたアレルでは、B*44:03はtypical FMFにおいて、B*52:01はMEFV exon 10 変異を伴わない患者群で保有率減少を認めた(表2)。

HLA-Bアレル保有率	FMF患者(N=125)	対照群(N=300)	odds比	p(Fisher's exact test)
B*07:02	8.8	11.3	0.75	
B*15:01	16.0	14.7	1.11	
B*15:18	5.6	1.7	3.50	0.047
B*35:01	14.4	12.3	1.20	
B*39:01	9.6	3.3	3.08	0.014
B*40:01	12.8	6.3	2.17	0.033
B*40:02	14.4	13.7	1.06	
B*40:06	11.2	10.7	1.06	
B*44:03	10.4	19.3	0.48	0.032
B*46:01	12.8	9.7	1.37	
B*51:01	13.6	15.3	0.87	
B*52:01	16.0	25.3	0.56	0.041
B*54:01	16.0	16.3	0.98	
B*55:02	5.6	6.0	0.93	

表1 FMF125例のHLA-Bアレル保有率(%)

FMF病型・MEFV変異	高リスクに関連するHLA-Bアレル			低リスクに関連するHLA-Bアレル	
	B*39:01	B*15:18	B*40:01	B*44:03	B*52:01
FMF	↑	↑	↑	↓	↓
typical FMF	(↑)	(↑)		(↓)	
incomplete FMF	↑		(↑)		↓
exon 10 変異(+)	(↑)	(↑)		(↓)	
exon 10 変異(-)	↑		(↑)		↓
exon 10 変異(-) typical FMF	(↑)	(↑)		(↓)	(↓)

(↑) p>0.05

表2 FMF病型、MEFV変異遺伝子型とHLA-Bアレル保有率

D. 考察

常染色体性劣性遺伝様式をとる単純メンデル性遺伝性疾患とされているFMFであるが、その発症にMEFV以外の修飾遺伝子の関与が推定されている。いくつかの炎症関連遺伝子の多型が有する効果が知られており(Migita, et al., PLoS One 2013、他)、HLA領域MICA遺伝子多型の

分析もイタリアの症例群での分析結果が報告されている。今回の分析から、日本人のFMFにおいても、その発症にHLAの関与が考えられた。関連を示したHLAの中でHLA-B*39:01は、乾癬性関節炎に関連があるとされているB16抗原のサブタイプであり、炎症における何らかの共通の機転に関わっている可能性が示唆された。一方、typical FMFにおいて低リスクとの関連がみられたHLA-B*44:03は、日本人集団に比較的高頻度に見られるHLA-A*33:03-B*44:03-DRB1*13:02 ハプロタイプを構成するアレルであり、いくつかの自己免疫疾患では疾患抵抗性を示すものとされている。同ハプロタイプにみられるアレル間の強い連鎖不平衡のため、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を明らかにするには相当数の症例収集が必要であるが、発症リスクの評価にはHLA-Bタイピングが有用と考えられる。

FMF全国調査により、本邦のFMF病型とMEFV遺伝子変異の関係が明らかとなったが(Migita, et al. Medicine 2012)、FMF病型・MEFV遺伝子変異により発症リスクに関連するHLA-B多型が異なっていることは、MEFV遺伝子型 - FMF表現型関係の理解の手がかりになると期待できる。

E. 結論

HLA-B多型をマーカーとした検索により、HLA領域のゲノム多様性がMEFV 遺伝子変異の存在下にFMFの発症を規定するMEFV以外の修飾遺伝子として機能していることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
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 342 例(男性 132 例、女性 210 例)のうち、同意が取れた症例に、*MEFV*、*TNFRSF1A* 遺伝子検索を行った。1) 315 例の *MEFV* 遺伝子検索では、FMF 確実例(M694I;I/I,M/I)は 17 例(5.4%)であった。2) 遺伝子多型の E148Q, L110P を除く FMF が疑われる *MEFV* 変異(E84K, R202Q, E225K, G304R, R354Q, P369S, R408Q)は 52 例(16.5%)であった。3) 318 例の *TNFRSF1A* 遺伝子検索では、エクソン 2,3,4 の突然変異は 15 例(4.7%)(T61I ; 9 例、C88Y ; 1 例、V125M ; 5 例)にみられた。今回の検討から、不明熱症例の 75.4%は、FMF と TRAPS の診断(疑い例も含め)がつかなかった。

疾患遺伝子 *SLCO2A1* の変異のある発熱を伴う肥大型骨関節症患者 4 名の *MEFV* 解析で、3 名に *MEFV* variant の変異が存在したことから、*MEFV* はこの疾患の発症・増悪因子である可能性が示唆された。

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 24 年度には、第 5 回、第 6 回自己炎症疾患研究会をそれぞれ平成 24 年 7 月 6 日(福岡)と平成 25 年 2 月 2 日(東京)に開催した。

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。また、他の疾患の発症因子・増悪因子としての *MEFV* 変異の役割も検討した。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 の変異を中心に検索した)。*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. 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。

3. 自己炎症疾患研究会の開催

今年度は、平成 24 年 7 月 6 日に福岡朝日ビルで第 5 回自己炎症疾患研究会、平成 25 年 2 月 2 日にベルサール八重洲で第 6 回自己炎症疾患研究会開催した。

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 342 症例を解析した。
解析結果を以下に示す。

1) *MEFV*

Mutation	N	%
M694I/M694I	1	0.3
M694I/E148Q	11	3.5
M694I/E148Q/L110P	2	0.6
M694I/normal	3	1.0
E148Q/E148Q	4	1.3
E148Q/E148Q/L110P/L110P	2	0.6
E148Q/E148Q/L110P	2	0.6
E148Q/E148Q/P369S/R408Q	5	1.6
E148Q/L110P	32	10.2
E148Q/L110P/E84K	1	0.3
E148Q/L110P/G304R	2	0.6
E148Q/E84K	2	0.6
E148Q/R202Q	1	0.3
E148Q/P369S/R408Q	6	1.9
E148Q/P369S/L110P	1	0.3
E148Q/P369S	1	0.3
E148Q/normal	50	15.9
E84K/normal	11	3.5
R202Q/normal	4	1.3
G304R/normal	5	1.6
R354Q/normal	1	0.3
E225K/P369S/R408Q	1	0.3
P369S/R408Q	10	3.2
P369S/normal	1	0.3
Normal	156	49.5
Total	315	100

遺伝子多型もあるが、315 症例中のべ 159 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 17 例(5.4%)であった。遺伝子多型の E148Q, L110P を除く FMF が疑われる *MEFV* 変異(E84K, R202Q, E225K, G304R, R354Q, P369S, R408Q)は 52 例(16.5%)であった。

2) *TNFRSF1A*

TNFRSF1A 遺伝子のエキソン 2,3,4 の突然変異は 318 症例中 15 例(T61I; 9 例、C88Y; 1 例、その他 5 例) 4.7%にみられた。

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 名とも疾患遺伝子 *SLCO2A1* 変異が同定された。*MEFV* 変異を検索したところ、3 名に *MEFV*

variant の変異が認められた。

Primary HOA 4 症例の遺伝子検索

	RK (家族性)	KY (既発例)	DT (既発例)	RN (既発例)
HPGD exon 1	なし	なし	なし	なし
HPGD exon 2	なし	ヘチロ(置換なし)	ヘチロ(置換なし)	ヘチロ(置換なし)
HPGD exon 3	なし	なし	なし	なし
HPGD exon 4	なし	なし	なし	なし
HPGD exon 5	なし	なし	なし	なし
HPGD exon 6	なし	なし	なし	なし
HPGD exon 7	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 1	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 2	ヘチロ(置換なし)	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 3	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 4	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 5	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 6	赤毛(置換なし)	ヘチロ(置換なし)	ヘチロ(置換なし)	ヘチロ(置換なし)
SLCO2A1 exon 7	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 8	ヘチロ(置換あり)	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 9	赤毛(置換あり)+deletion	ヘチロ(置換あり)+deletion	ヘチロ(置換あり)+deletion	ヘチロ(置換あり)+deletion
SLCO2A1 exon 10	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 11	なし	なし	なし	ヘチロ(置換あり)
SLCO2A1 exon 12	なし	なし	なし	なし
SLCO2A1 exon 13	なし	なし	ヘチロ(置換あり)	なし
SLCO2A1 exon 14	なし	なし	なし	なし

MEFV mutation F369S/R408Q/R314R R202Q/R354Q/D102D/G138G/A165A/R314R/R314R E148Q/R314R/R314R E148Q/R202Q/P369S/R369S/R408Q/R408Q/D102D/G138G/A165A/R314R/R314R

3. 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 24 年度の自己炎症疾患研究会のプログラムを以下に記載する。

第 5 回自己炎症疾患研究会のお知らせ

平成 24 年 7 月 6 日(金) 午後 2 時から 5 時
福岡朝日ビル(博多駅博多口徒歩 2 分: 地下 1 階・13+14 号室)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(7月5,6日)の最終日の午後開催いたします。今年で本研究会も 5 回目を迎えました。今年も基礎・臨床において、本邦の自己炎症疾患研究者にホットな話題を提供いただきます。また、今年のプログラムの最後に、今後の会のあり方につ

いても話し合いを行う予定です。奮ってご参加ください。

発起人 井田弘明 (久留米大学 膠原病内科)、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. 自己炎症疾患の基礎研究 (14:05-14:45)

1. インフラマソームと自然炎症

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

2. iPS 細胞から単球・樹状細胞の分化誘導
と疾患 iPS 細胞研究への応用

柳町昌克¹⁾、丹羽明¹⁾、田中孝之¹⁾、村田祐樹²⁾、
八角高裕²⁾、金澤伸雄³⁾、平家俊男²⁾、中畑龍
俊¹⁾、斎藤潤¹⁾

¹⁾京都大学 iPS細胞研究所 臨床応用部
門、²⁾京都大学 小児科³⁾和歌山県立医大
皮膚科

III 自己炎症疾患の臨床研究 (14:45-15:25)

3. 当科における不明熱症例の解析と診断
困難例の検討

藤枝雄一郎、渥美達也
北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝
内科

4. Blau/EOS における関節病態の臨床解析

武井修治¹⁾²⁾、山遠 剛²⁾、久保田知洋²⁾、
山崎雄一²⁾、池田 啓³⁾、神戸直智⁴⁾

¹⁾ 鹿児島大学医学部保健学科、²⁾ 鹿児島大
学附属病院小児診療センター

³⁾ 千葉大学アレルギー・膠原病内科、⁴⁾ 千
葉大学大学院医学研究院 皮膚科学

休憩 (15:25-15:35)

IV. 自己炎症疾患の治療 (15:35-16:35)

5. 治療からみるベーチェット病の免疫異常

岳野光洋
横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科

6. CAPS に対するカナキヌマブ治験につ
いて

今川智之 横浜市立大学小児科

7. 高 IgD 症候群に対するアナキンラ治療
について

西小森隆太 京都大学小児科

V. 今後の会のあり方について
(16:35-16:55)

VI. 閉会の挨拶 (16:55-17:00)

第 6 回自己炎症疾患研究会のお知らせ

平成 25 年 2 月 2 日 13 時-16 時 15 分

場所：ベルサール八重洲 (東京駅近く)

入場無料

自己炎症疾患は、1999 年に Kastner らにより
提唱された疾患概念です。まだ 10 年強の
歴史の領域ですが、2008 年より各自己炎症
疾患が厚労省研究班に採択されたことによ
り、本邦の自己炎症疾患の実態が明らかにな
ってきました。しかしながら、診断に苦
慮する症例が存在し、一部の疾患では有効
な治療薬、標準的な治療が存在せず、ま
だまだ患者のニーズに十分応えていない現
状が存在します。以上の問題を解決すべく厚
労省研究班“自己炎症疾患およびその類縁
疾患に対する診療基盤の確立”が本年度採
択されました。本研究会としても同研究
班との連携を深めていきたいと考えており、
第 6 回自己炎症疾患研究会は、例年と異
なり、新春早々 2 月開催と致しました。

今回のプログラムでは、前回と同様中心
的な疾患の新たな知見、治療等についてお
話しいただくとともに、特別講演として東
京大学医科学研究所の三宅健介先生に自己
炎症疾患とも関連の深い概念である“自然
免疫と自然炎症”についてお話し頂くこと
になっております。また診断に苦慮してい
る症例、治療に難渋している症例、教訓
的な症例など、供覧する時間を取りたいと考
えております。奮ってご参加のほど、何卒
よろしくお願い申し上げます。

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

13:00 開会の挨拶 井田・西小森

13:05-13:20 長崎医療センター 内科
右田清志先生 “本邦における FMF の臨床
像”

13:20-13:35 金沢大学 小児科 谷内江昭宏先生 “家族性地中海熱におけるサイトカイン・プロファイルと炎症病態”

13:35-13:50 東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター内科 川口鎮司先生 “周期性発熱患者における 10 遺伝子に対する網羅的多型解析”

13:50-14:05 富山大学 小児科 金兼弘和先生 “X 連鎖リンパ増殖症候群”

14:05-14:20 名古屋大学 皮膚科 杉浦一充先生 “Familial generalized pustular psoriasis”

14:20-14:50 特別講演 東京大学医科学研究所 感染遺伝学分野 三宅健介先生 “自然免疫と自然炎症”

14:50-15:00 自己炎症疾患の研究班について 京都大学 小児科 平家俊男先生

15:00-15:10 休憩

15:10-16:10 症例検討会

症例 1 PAPA 症候群の 1 例 土浦共同病院内科 高部和彦先生

症例 2 治療に難渋している PAPA 症候群の 1 例 東京医科歯科大学 小池竜司先生

症例 3 P F A P A が疑われた成人の 1 症例 国立国際医療研究センター感染症内科 忽那賢志先生

症例 4 MEFV variant 変異を有した CRMO の 1 例 岸和田市民病院小児科 村田佑樹先生

症例 5 エンブレル不応性の TRAPS の 1 例 日本医科大学小児科 五十嵐徹先生

16:10-16:15 閉会の挨拶 井田・西小森

今年度も活発な議論が展開された。

D. 考察

全国施設から 342 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、17 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, R202Q, E225K, G304R, R354Q,

P369S, R408Q) は 52 例 (16.5%) 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。TNFRSF1A に関しては、健常者にもみられる T61I 変異の扱いをどうするかが、今後の検討課題である。

FMF 以外の炎症疾患における、MEFV 遺伝子の役割が注目されている。疾患遺伝子 *SLCO2A1* の変異のある発熱を伴う肥大性骨関節症患者 4 名の MEFV 解析で、3 名に MEFV variant の変異が存在した。この結果から、MEFV はこの疾患の発症・増悪因子である可能性が示唆された。

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 年余りしかたつておらず、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。今後は、苦慮する症例の相談窓口の設定などを行っていきたい。

E. 結論

不明熱症例 342 例における 315 症例の MEFV 遺伝子検索で、17 例は家族性地中海熱確実例であった。

第 5 回、第 6 回自己炎症疾患研究会を開催した。

F. 研究発表

1. 論文発表

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)

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)

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
47(6):654-660, 2012

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 32(2):75-78, 2012

井田弘明、福田孝昭 自己炎症症候群 日本臨床 70(suppl 8):561-568, 2012

井田弘明 自己炎症症候群 日本医事新報 4615:78-83, 2012

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 20(6):609-614, 2012

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

2. 学会発表

国内学会

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
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 33 回日本炎症再生医学会 H24 年 7 月 5
日～6 日 福岡
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

国際学会

IEIIS 2012 Homeostatic Inflammation
Symposium 2012.10.23-26 Tokyo
Hiroaki Ida, Shinjiro Kaieda, Seiyo Honda,
Kazuhiko Arima, Koh-ichiro Yoshiura, Nobuo
Kanazawa, Takaaki Fukuda Proteasome
disability syndrome: a novel autoinflammatory
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
なし

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

埼玉県県央地区におけるFMF例の検討

研究分担者 寺井 千尋 自治医科大学附属さいたま医療センター リウマチ科教授

研究要旨 埼玉県県央部の一病院におけるFMF疑い例につき検討した。2年の研究期間に5例のFMF例が見いだされ、全例エクソン10に変異を有していた。FMFとは診断されない発熱、漿膜炎例にもエクソン2変異を有する例がみられた。

A. 研究目的

埼玉県県央地区における家族性地中海熱症例の収集と遺伝子解析。

B. 研究方法

当院における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する。

（倫理面への配慮）

患者に遺伝子検査の内容を説明し、informed consentを得て実施した。遺伝子解析は国立病院機構長崎医療センター臨床研究センターに依頼して、MEFV遺伝子のエクソン1, 2, 3, 10のシークエンスを実施した。

C. 研究結果

2年間の研究期間（本研究班の研究期間の途中より研究に参加したため）に5例の家族性地中海熱例を見いだした。3例は本研究班で作成した診断基準で確定診断例であり、2例は発熱期間がやや長い他は腹痛・胸痛があり、コルヒチンが著効した分類基準での典型例であった。いずれの症例もM694Iをヘテロで有しており、4例は同時にE148Q変異も有していた。5

例の中で最も発作の頻度が高く、コルヒチン1.5mg/日の内服にも関わらず、しばしば発作を生じる症例では、M694I、E148Qに加えて、R314R/E474E/Q476Q/D510D/P588Pのナンセンス変異を有していた。

一方、周期性発熱、発熱発作と腹痛、慢性の発熱と腹膜炎を呈するも家族性地中海熱の臨床像とは異なる経過の6例ではエクソン10の変異はみられず、1例がE148Qをヘテロで有していた。FMFとは診断されなかったが持続する発熱と著明な腹水を呈した若い女性例でR314R/E474E/Q476Q/D510D/P588Pのナンセンス変異群を有していた。

D. 考察

埼玉県県央地区の一病院で調査時期前に3例のFMF確定例がすでに通院しており、ホームページにFMFの情報が載った後の2年間に、新たに2例の典型例が受診した。この2例は自身の症状をよく理解しており、インターネットで疾患につき検索している中で当センターにたどりつき、かかりつけ医に紹介状を依頼して受診した。このような事実は多くの潜在患者が存在する可能性を示す。

遺伝子解析では典型例はすべてエクソ

ン10変異をヘテロで有していた。症状がもっとも重症であるFMF例と持続する発熱と頑固な腹水貯留を示しステロイド大量投与に加えコルヒチン投与ではじめて腹水が軽快した女性例が、R314R/E474E/Q476Q/D510D/P588Pのナンセンス変異を有していた点が興味ぶかい。このナンセンス変異群はハプロタイプと考えられ、発症に関連する変異と連鎖を有する可能性が考えられる。

E. 結論

埼玉県の一病院においても5例のFMF例がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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* 103:380-385,2011
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* 4:125-31,2011
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.* 46:1450-4,2011
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.* 51:3415-19,2012
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* 100 : 483-6、2011
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* 42:149-152, 2011
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・RAを正しく評価し、合併症を早く見出す・腎機能障害. *Bone Joint Nerve* 1:62-68.2011
8. 寺井千尋. アミロイドーシス. *内科学*、東京、西村書店、p1290-1293、2012、
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* 47:462-467,2012
10. 寺井千尋. 新しい高尿酸血症治療薬. *Medical Practice* 28:2062-2064,2011
11. 寺井千尋. アレルギー・炎症に伴う浮腫 Fluid Management Renaissance 2:261-268,2012
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* 49:1394-96 ,

- 2012
13. 寺井千尋. 関節リウマチとSAA. MEDICAL TECHNOLOGY 40:936-937, 2012
 14. 寺井千尋. 痛風関節炎治療の実際. The Bone 26:45-47,2012
- 2. 学会発表**
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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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 (ESFT) 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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ズ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
 11. 野中彩、堤智美、矢部寛樹、桜井正、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

12. 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
13. 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

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

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

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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.	南江堂.	東京	2012	1490-1492
増本純也.	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).	近藤直実 平家俊男	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.	東京	2012	40-46
寺井千尋.	アミロイドーシス.	門脇孝 永井良三	内科学.	西村書店	東京	2012	1290-1293

<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, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K.	Clinical Relevance of MEFV Gene Mutations in Japanese Patients with Unexplained Fever.	J Rheumatol.	39(4)	875-7	2012
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, Yatsuhashi 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

<u>Furukawa H</u> , 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, <u>Migita K</u> , 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.	7(5)	e33133	2012
<u>Migita K</u> , 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.	14(3)	R119	2012
<u>Migita K</u> , 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, <u>Yasunami M</u> .	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160(6)	443-4	2012
<u>Migita K</u> , <u>Uehara R</u> , <u>Nakamura Y</u> , <u>Yasunami M</u> , Tsuchiya-Suzuki A, <u>Yazaki M</u> , <u>Nakamura A</u> , <u>Masumoto J</u> , <u>Yachie A</u> , <u>Furukawa H</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Ida H</u> , Yamazaki K, Kawakami A, <u>Agematsu K</u> .	Familial Mediterranean Fever in Japan.	Medicine (Baltimore).	91(6)	337-343	2012
Izumi Y, Mori T, Matsuo M, Koga Y, Ohno T, Miyashita T, Sasaki O, Ezaki H, <u>Migita K</u> .	Leukocytapheresis (LCA) for treating refractory adult-onset Still's disease (AOSD).	Mod Rheumatol.	22(3)	483-7	2012
Inoue K, Torii K, Yoda A, Kadota K, Nakamichi S, Obata Y, Nishino T, <u>Migita K</u> , Kawakami A, Ozono Y.	Familial mediterranean fever with onset at 66 years of age.	Intern Med.	51(18)	2649-53	2012
<u>Migita K</u> , Abiru S, Sasaki O, Miyashita T, Izumi Y, Nishino A, Jiuchi Y, Kawakami A, <u>Yasunami M</u> .	Coexistence of familial Mediterranean fever and rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.			2012 Oct 5. [Epub ahead of print]

Nakamura T, <u>Migita K</u> , 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 Sep 29. [Epub ahead of print]
Ishiguro T, Takayanagi N, Kobayashi K, <u>Migita K</u> , Yanagisawa T, Hoshi T, Sugita Y.	Magnetic resonance imaging can detect thoracic inflammation due to familial Mediterranean fever.	Mod Rheumatol.			2012 Jul 6. [Epub ahead of print]
Eguchi M, Miyashita T, Shirouzu H, Sato S, Izumi Y, Takeoka A, Ohno T, Sumiyoshi R, Nishino A, Jiuchi Y, Nonaka F, <u>Eguchi K</u> , Kawakami A, <u>Migita K</u> .	Coexistence of polymyositis and familial Mediterranean fever.	Mod Rheumatol.			2012 Apr 25. [Epub ahead of print]
<u>Migita K</u> , 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 Jul 24. [Epub ahead of print]
<u>Migita K</u> , 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 Sep 25. [Epub ahead of print]
<u>Migita K</u> , Nakamura T.	TBK1: a potential therapeutic target in RA.	Rheumatology (Oxford).	51(4)	588-9	2012
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, <u>Migita K</u> , 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.	8(1)	e53910	2013

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, <u>Migita K.</u>	Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes.	Mod Rheumatol.	23(1)	28-35	2013
<u>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.</u>	The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population.	PLoS One.	8(2)	e55227	2013
Mori S, Yonemura K, <u>Migita K.</u>	Familial Mediterranean Fever Occurring in an Elderly Japanese Woman with Recent-onset Rheumatoid Arthritis.	Intern Med.	52(3)	385-388	2013
Nonaka F, <u>Migita K</u> , Haramura T, Sumiyoshi R, Kawakami A, <u>Eguchi K.</u>	Colchicine-responsive protracted gouty arthritis with systemic inflammatory reactions.	Mod Rheumatol.			2013 Jan 10. [Epub ahead of print]
Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, <u>Uehara R</u> , Nakano I, Sasaki H.	Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan.	J Neurol Sci.	313(1-2)	147-152	2012
Koga M, Kusunoki S, Kaida K, <u>Uehara R</u> , <u>Nakamura Y</u> , Kohriyama T, Kanada T.	Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	83(12)	1210-1215	2012
Shimizu M, <u>Yachie A.</u>	Compensated inflammation in systemic juvenile idiopathic arthritis: role of alternatively activated macrophages.	Cytokine.	60(1)	226-32	2012
Iwata K, <u>Toma T</u> , <u>Yachie A.</u>	38-year-old woman with recurrent abdominal pain, but no fever.	Int J Gen Med.	5	265-8	2012

Wada T, Toga A, Sakakibara Y, <u>Toma T</u> , Shigemura T, <u>Agematsu K</u> , <u>Yachie A</u> .	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.	96(4)	443-9	2012
Wada T, Muraoka M, <u>Toma T</u> , Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishii T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, <u>Yachie A</u> .	Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease.	J Clin Immunol.			2013
Higa N, Toma C, Koizumi Y, Nakasone N, Nohara T, <u>Masumoto J</u> , Kodama T, Iida T, Suzuki T.	Vibrio parahaemolyticus Effector Proteins Suppress Inflammation by Interfering with Host Autophagy Signaling.	PLoS Pathog	9(1)	e1003142	2013
Karasawa F, Shiota A, Goso Y, Kobayashi M, Sato Y, <u>Masumoto J</u> , Fujiwara M, Yokosawa S, Muraiki 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.	122(3)	923-934	2012
Fujiwara M, Kobayashi M, Hoshino H, Uchimura K, Nakada T, <u>Masumoto J</u> , Sakai Y, Fukuda M, Nakayama J.	Expression of Long-Form n-Acetylglucosamine-6-Sulfotransferase 1 in Human High Endothelial Venules.	Journal of Histochemistry and Cytochemistry.	60(5)	397-407	2012
Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, Ikeda S.	Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan.	J Rheumatol.	36(8)	1671-1676	2009
Yabe H, Tsukahara T, Kawaguchi S, Wada T, Torigoe T, Sato N, <u>Terai C</u> , 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.	103(5)	380-385	2011
Yabe H, Ueno H, Ochi K, Morioka H, Yabe H, <u>Terai C</u> .	Possible clinical significance of serum soluble interleukin-2 receptor level in primary bone lymphoma: Two case reports.	Case Reports in Oncology.	4(1)	125-31	2011
Wada H, Terasako K, Kamiya Y, Sato M, Kimura SI, Okuda S, Kako S, Yamazaki R, Oshima K, Nishida J, Moriguchi M, <u>Terai C</u> , Kanda Y.	Immune recovery after autologous PBSC transplantation without in vitro graft manipulation for refractory systemic lupus erythematosus.	Bone Marrow Transplant.	46(11)	1450-4	2011

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.	51(24)	3415-19	2012
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.	101(8)	2304-2306	2012
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.	20(1)	74-80	2012
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.	20(4)	74-81	2012
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.	101(9)	2733-2739.	2012,
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.		87-89	2012
中村 正, 右田清志, 鈴木 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.		92-96	2012
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.		1-15	2012