

- 27 : 494.
- 40) Jacobelli S, Andre M, Alexandra JF, et al. Failure of anti-TNF therapy in TNF-receptor-1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1211.
- 41) Ida H, Aramaki T, Arima K, et al. Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 1171.
- 42) Sacre K, Brihaye B, Lidove O, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 357.

* * *

自己炎症疾患 —家族性地中海熱を中心に—

右田清志 古賀智裕 和泉泰衛 宮下賜一郎 石橋大海

IRYO Vol. 63 No. 6 (363-369) 2009

要旨

自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) は、自然免疫に関連する NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) の機能異常で発症する周期性発熱を主徴とする疾患である。自己炎症疾患は遺伝性と非遺伝性に大別されるが、遺伝性自己炎症疾患で最も発症頻度が高い疾患が家族性地中海熱：familial mediterranean fever (FMF) である。FMF は、炎症誘導に関わる NLR 分子の 1 つである cryopyrin に対して抑制的に作用するパイリン (pyrin) をコードする *MEFV* 遺伝子の変異で発症する。本邦においても、*MEFV* 遺伝子変異が確認された FMF 症例が報告されている。また日本人の 30-40% において *MEFV* 遺伝子に何らかの変異が確認されており、本邦での有病率に関する調査が必要と考えられる。FMF の治療は、コルヒチンが第一選択薬で、80% 以上の症例で臨床症状の改善が認められる。今後、不明熱患者の診療において、これら疾患も念頭において、鑑別診断する必要があると考えられる。

キーワード 自己炎症疾患, NOD 様受容体, 家族性地中海熱, パイリン

自己炎症疾患とは

自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) とは、感染や自己免疫に基づかない反復する炎症を主徴とする疾患群である¹⁾。本疾患の多くには発熱が認められるが、病原体、自己抗体、自己反応性 T 細胞は見出されない。本疾患の解明が飛躍的に進んだ理由は、自然免疫の分子機構の解明によるところが大きい。

自然免疫は病原体由来の菌体成分を認識することから始まるが、Toll 様受容体 (Toll-like receptor)

は、細胞外の菌体成分：pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識するレセプターである²⁾。それに対して、NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) と呼ばれる蛋白ファミリー分子は、細胞内の PAMPs を認識するレセプターであるが、PAMPs 以外の細胞内のストレスシグナル：danger-associated molecular pattern (DAMPs) も認識する³⁾。自己炎症疾患では、NLR の機能異常によりこれら細胞内シグナルに過剰に反応し、自己炎症が生じると考えられている。

自己炎症疾患は大きく遺伝性自己炎症疾患と非遺

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター リウマチ科
別刷請求先：右田清志 長崎医療センター 臨床研究センター リウマチ科
〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1
(平成20年10月9日受付, 平成21年2月13日受理)

Autoinflammatory Disease : Clinical and Genetic Aspects of Familial Mediterranean Fever
Kiyoshi Migita, Tomohiro Koga, Yasumori Izumi, Taichiro Miyashita and Hiromi Ishibashi, NHO Nagasaki Medical Center

Key Words: autoinflammatory disease, nucleotide binding oligomerization domain-like receptor (NOD-like receptor, NLR), familial mediterranean fever, pyrin

表1 家族性地中海熱の診断基準

Major criteria

- 1) - 4) 典型的な発作
 - 1) 腹膜炎 (非限局性)
 - 2) 胸膜炎 (片側性) または心膜炎
 - 3) 単関節炎 (股, 膝, 足関節)
 - 4) 発熱のみ
 - 5) 不完全な腹部発作

Minor criteria

- 1) - 2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作
 - 1) 胸部
 - 2) 関節
 - 3) 運動時下肢痛
 - 4) コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上のmajor criteriaもしくは2つ以上のminor criteriaで診断する。典型的な発作とは、繰り返す発熱をともなう (直腸温で38℃以上)、短期間の発作 (12-72時間)。不完全な発作とは、疼痛をともなう繰り返す発作で以下の点で典型的な発作とは異なる: 1) 発熱 (直腸温で38℃未満)、2) 発作の期間、3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない、4) 限局性の腹部発作。(文献5より抜粋。)

伝性の自己炎症性疾患に大別される。遺伝性自己炎症疾患は、遺伝性周期熱症候群とも呼ばれているが、幼少時より何らかの発熱、皮疹、関節症状をはじめとする主症状が出現する疾患で、NLRs 関連分子の変異が明らかにされている。代表的疾患として、家族性地中海熱: familial Mediterranean fever (FMF)、CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome: CINCA 症候群、家族性寒冷自己炎症性症候群、Muckle-Wells 症候群)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、高IgD 症候群などが挙げられる。これに対して、非遺伝性の自己炎症疾患としては、肉芽腫性疾患であるクローン病や、ベーチェット病、成人発症スチル病などがその範疇にはいると考えられている。また痛風、偽痛風においては、尿酸結晶がNLRのリガンドであることが証明され⁴⁾、一種の自己炎症疾患と現在は考えられている。

家族性地中海熱 (FMF) の臨床像と
自験例の呈示

FMFは周期性発熱、漿膜炎 (腹膜炎、胸膜炎) を特徴とする世界で最も患者が多い遺伝性自己炎症疾患である。表1⁵⁾に診断基準を示すが、ほとんどの症例でみられる発熱は、38-39℃の高熱で数日間

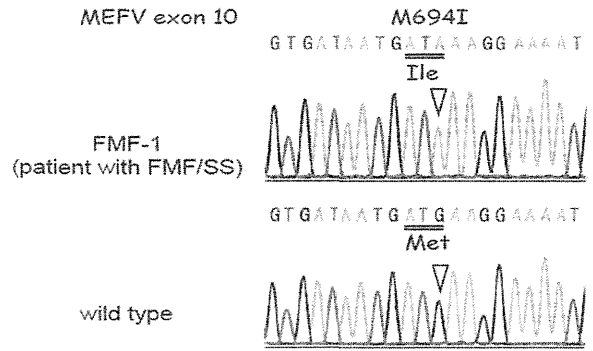


図1 本症例におけるMEFV遺伝子解析
MEFVエクソン10をPCR法で増幅しシーケンスを行った。その結果694番目のアミノ酸のメチオニンからイソロイシンへの変異 (M694I) が確認された。

持続し、自然に解熱する。発熱は、しばしば漿膜炎に由来する胸痛、腹痛をともなう。また関節炎 (通常、単関節炎で膝関節に認めることが多い) や、強い生理痛、下肢の丹毒様の紅斑などを認めることもある⁶⁾。

自験例を呈示する。

症例は42歳、女性。主訴は発熱。20歳時より膝関節腫脹 (関節水腫)、発熱を認めていた。32歳時、抗核抗体陽性、低補体血症を認め全身性エリマトーデス (SLE) が疑われステロイド療法が開始された。35歳時、当科を受診した。ステロイド療法 (プレドニゾロン15mg/day) にもかかわらず、発熱、周期的な関節水腫が持続していた。発熱は月に1-2回の頻度で出現し、4-5日持続し解熱していた。発熱には胸痛をともなうことが多く、胸部CTに加え各種感染症のチェックを行ったが、感染巣は不明であった。病歴を詳細に聴取すると20歳時より生理痛の増強、周期的な腹痛があり、FMFが疑われたため精査のため入院した。検査所見では、CRPは2.54mg/dlと上昇を認めた。抗核抗体640倍 (centromere pattern)、軽度の低補体血症 (CH5026.7IU/ml)、唾液、涙液の分泌低下、シアログラフィーにてapple tree signを認めたことより、シェーグレン症候群の確定診断に至った。またインフォームドコンセントを得た後、FMFの責任遺伝子であるMEFV遺伝子の全エクソンのシーケンスを行ったところ、図1に示すようにエクソン10にM694Iの遺伝子変異 (homozygote) を認めた。以上の結果より、シェーグレン症候群を合併したFMFと診断し⁷⁾、コルヒチン (1.0mg/day) を開始した。その後、発熱をふくめたすべての症状は改善し、CRP、

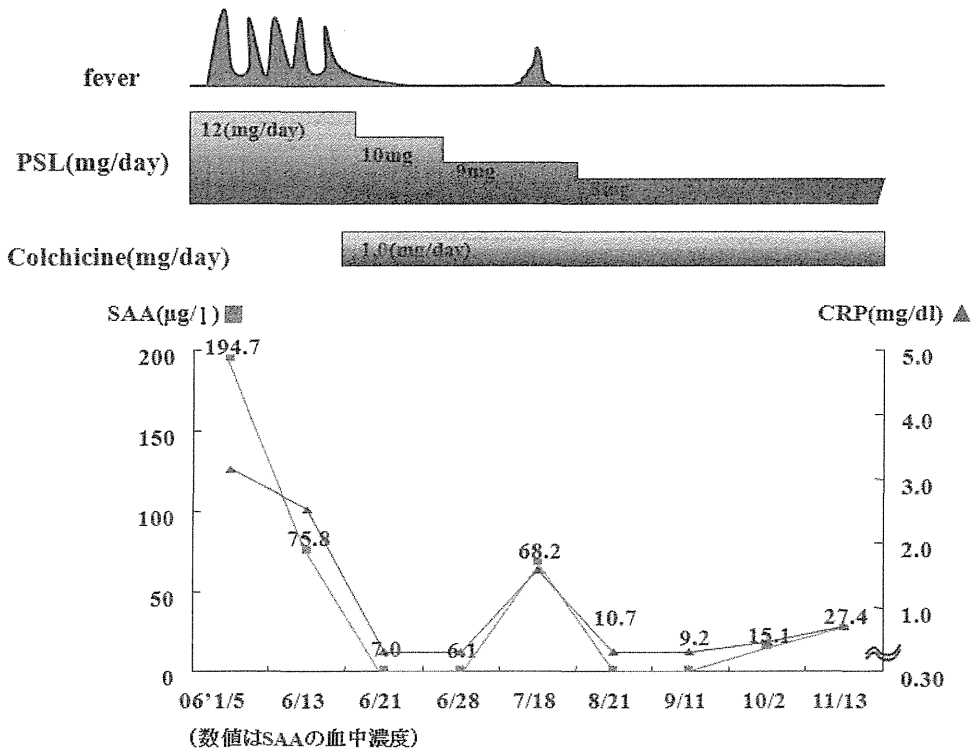


図2 臨床経過

コルヒチン (1.0mg/day) を開始し、周期性発熱は改善した。それにともない CRP は陰性化した。血清アミロイド A 蛋白 (SAA) は、軽度の上昇を認めている。また、過度のストレスがかかると一過性の発熱、CRP の上昇が観察される。

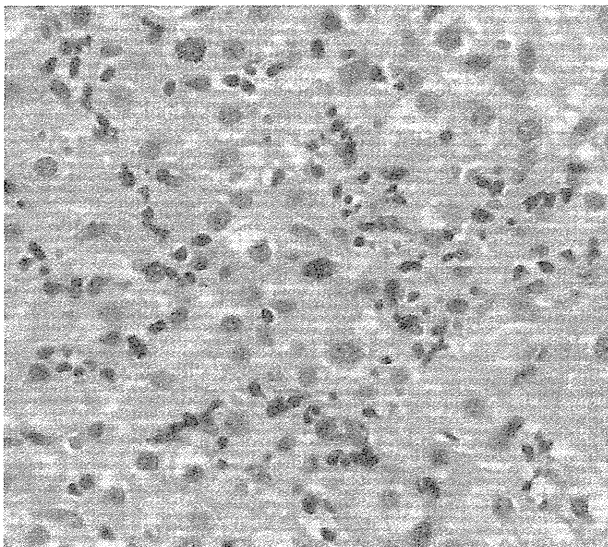


図3 肝組織所見

肝実質に肝細胞壊死と好中球を主体とした炎症細胞の浸潤がみられる。胆管障害、interface hepatitis の所見は認めなかった (文献8より引用)。

血清アミロイド A 蛋白 (SAA) 上昇などの炎症所見は改善した (図2)。

興味深いことに、本症例は、FMF と診断する前に高熱と共に肝機能異常 (AST347IU/ml, ALT418

IU/ml) を認めた。腹腔鏡下の観察では、腹膜には滲出液、腹膜癒着など腹膜炎の所見なく、肝表面も正常であったが、肝生検像では、肝小葉内に好中球をはじめとする炎症細胞の浸潤とそれにともない肝細胞の壊死を認めた (図3)。自己免疫性肝炎の所見なく、EBV, CMV のウイルス感染もなく、原因不明の急性肝炎と考えられた。肝障害は無治療で改善したが、MEFV 遺伝子変異にともない、炎症細胞に自己制御がかからず肝臓内に浸潤し、自己炎症が生じた結果、肝炎が発症した可能性が考えられた⁸⁾。

FMF にみられる遺伝子異常

1997年、国際家族性地中海熱研究会 (International FMF Consortium) は FMF の責任遺伝子として MEFV を同定し、その遺伝子を pyrin と命名した⁹⁾。その後、FMF 患者において、pyrin の変異が多数報告された。FMF に認められる変異は、MEFV 遺伝子のエクソン10に集中しており、M694V, V726V, M694I, M680I の変異がこれまでに報告されている。FMF の発症頻度が高いユダヤ人、

表2 日本人における E148Q 変異の頻度

健康人76名, RA 患者91名, アミロイドーシス合併 RA 患者33名で, *MEFV* 遺伝子変異を解析した. M694I 変異は検出されなかったが, エクソン2の E148Q 変異が, 30-40%に確認された. RA 発症リスク, アミロイドーシス合併リスクと E148Q 変異の関連は否定的であった (文献14より引用).

Distribution of <i>MEFV</i> genotypes in RA patients with or without amyloidosis (E148Q)				
Locus	genotype	RA patients With AA amyloidosis (n = 33%)	RA patients Without AA amyloidosis (n = 91%)	Healthy subjects (n = 76%)
E148Q (Exon2)	-/- (wild)	22 (66.7)	48 (52.7)	41 (53.9)
	E148Q / - (hetero)	9 (27.3)	41 (45.1)	34 (44.7)
	E148Q / E148Q (homo)	2 (6.1)	2 (2.2)	1 (1.3)

アルメニア人, アラブ人においてはこれらエクソン10の変異がすべて認められるが, M694Vの頻度が最も高い. また変異型と病型の関連も示唆されており, M694Vを有するFMF症例は炎症所見も強く, 二次性アミロイドーシスの合併頻度が高いことが報告されている¹⁰. 本邦FMF症例に認められる*MEFV*の遺伝子変異の報告では, すべての症例においてM694IかE148Qのいずれかが認められている^{11,12}. エクソン2のE148Q変異が, FMF発症に関連する変異なのか, 単なるpolymorphismなのかまだ結論が出ていないが, アミロイドーシス合併関節炎でE148Q変異の頻度が有意に高いことが報告され, この変異が慢性炎症性疾患の炎症増強に関与する遺伝子多型である可能性が考えられている¹³.

われわれも, 慢性炎症性疾患であるRA症例と, より活動性が強いと考えられるアミロイドーシス合併RA症例で, E148Q変異の頻度を検討した (表2).

アミロイドーシス合併RA症例ではE148Qホモ接合体の頻度が高い傾向にあったが, E148Qのアリル頻度は, 健康人, RA症例と比較しても有意差はなく, E148Q変異と, RA発症あるいはRA重症度との関連は否定的であった¹⁴. また着目すべきことは, FMF症例が少ない日本人において, E148Q変異が健康人において40%以上と高頻度に認められたことである. 以前から指摘されているFMF発症におけるE148Q変異の浸淫率の低さと今回の知見より, M694I変異はFMFの診断的意義があるが, E148Q単独の変異のみでは, FMFの診断の根拠とはなり得ないのではないかと考えられる. E148Q

変異が認められた場合は, FMFの診断基準 (表1) に準じて診断するのが望ましいと考えられる.

NOD-like receptor (NLR) の構造と役割

細胞内の菌体成分, ストレスシグナルのレセプターであるNLR分子は, 基本骨格として中央にヌクレオチド結合体多量体化ドメイン (NOD) を有し, N末側に下流分子と結合するpyrin domain (PYD), caspase recruitment domain (CARD) などからなるエフェクタードメイン, C末端に病原体を認識するセンサードメインであるLRR (ロイシンリッチリピート) からなる. 細菌やウイルスの菌体成分, 尿酸などの結晶成分などが各NLRのセンサードメインに結合, 多量化が生じ下流へシグナルが伝達され, 炎症をはじめとする反応が生じる¹⁵. NLRの一つで, FMFでその機能異常が示唆されているcryopyrin (NALP3) を例にとってその機能を示す (図4).

cryopyrinは, 病原体由来のPAMPs, あるいは細胞内のストレスシグナルであるDAMPsをセンサードメインで認識すると, NODドメインを介して多量化が生じる. さらにこれら多量化されたcryopyrinのエフェクタードメインにあるPYDを介し, アダプター分子であるASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruit domain [CARD]) が会合する. ASCを含むこれらシグナル伝達複合体はinflammasomeと呼ばれ, 炎症において中心的役割を果たす¹⁶. 最終的にASCとcaspase-1が互いのCARDを介し結合すると, caspase-1が切断活性化され, Pro-IL-1βの

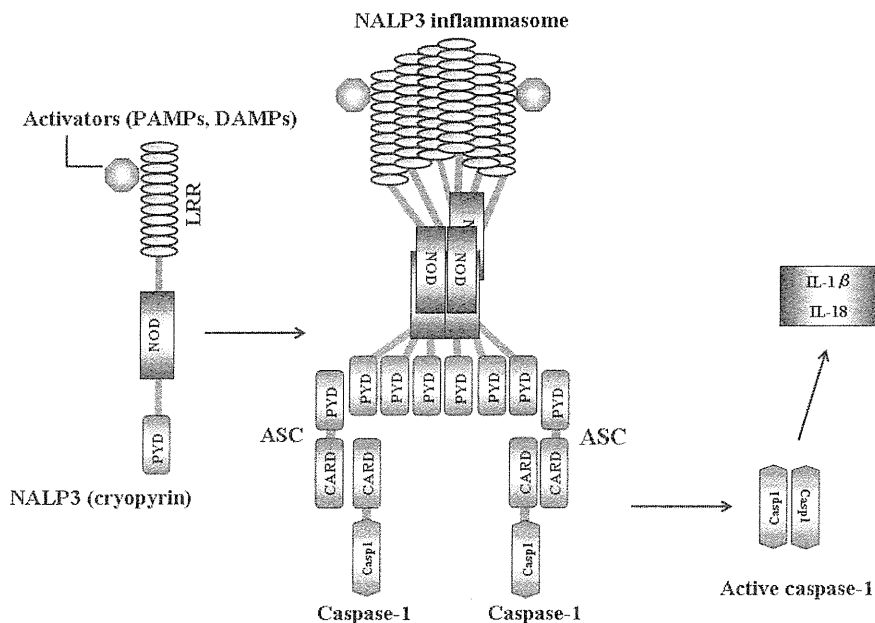


図4 cryopyrinによる炎症の誘導

cryopyrinは、病原体由来のPAMPsあるいはDAMPsを認識して多量化する。さらにこれら多量化したcryopyrinに、アダプター分子であるASC、Caspase-1が会合し、最終的に活性型IL-1βが産生される。

プロセッシングがおこり、活性型のIL-1βが産生され、炎症が誘導される¹⁷⁾。

caspase-1の活性化、それにとまなうIL-1βプロセッシングに対する抑制作用が低下し、その結果、炎症が誘導されると考えられている。

FMFにおけるPyrinの機能異常(図5)

FMFの責任遺伝子MEFVがコードする蛋白であるpyrinは781アミノ酸からなる。pyrinはN末端のPYD、C末端のPRY-SPRYドメインおよびこれらの間に位置するB-Boxドメインで構成されている¹⁸⁾。pyrinは、cryopyrinのASCやcaspase-1との結合に競合することでcaspase-1を介したIL-1βの活性化を抑制する作用があると考えられている。Chaeらは、正常型、変異型のpyrinの細胞株へのトランスフェクションを行い、正常型のpyrinがIL-1βのプロセッシングを抑制することを示している。彼らは、pyrinがASCと結合することで、caspase-1などの下流の分子がcryopyrinとの結合を阻害し、最終的にinflammasomeの形成をブロックする仮説を提唱している¹⁹⁾。また同様のトランスフェクションを用いた実験でpyrinのPRY-SPRYドメインを介してpyrinがcaspase-1と結合することも明らかにされている²⁰⁾。FMF患者の多くで認められるエクソン10の変異は、PRY-SPRYドメインに相当することより、変異型pyrinにおいては、

おわりに

自然免疫系の分子機構の解明および抗サイトカイン療法の進歩により、遺伝性自己炎症疾患の病因解明、診断方法、治療法が確実に進歩している。これらの知見は、これら稀少疾患の理解のみならず、これまで自己免疫疾患と考えられた一部の炎症性疾患の病因、治療法を考えるうえでも有用と考えられる。FMFは、日本人には非常にまれな病気であると考えられていたが、少なからず存在することが明らかになっている。日本人のFMF有病率は、今後の検討の余地があるが、不明熱患者の診療においては、FMFなどの自己炎症疾患も念頭において鑑別診断を行わなければならない。また本症は、適切な診断治療を行うことで、続発性アミロイドーシスなどの重篤な合併症を予防するだけでなく、患者のQOLを著明に改善させることより、本症を適確に診断することが重要と思われる。

〈謝辞〉

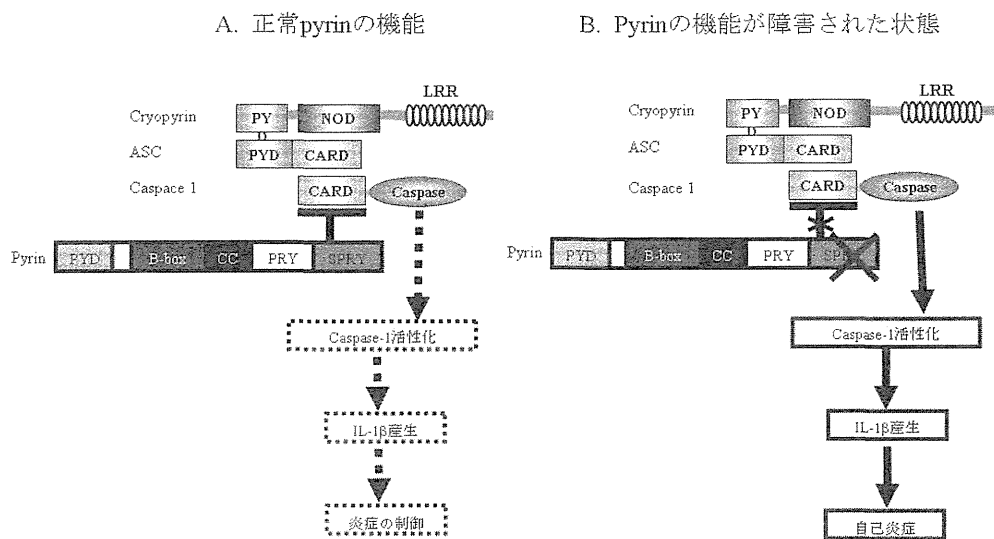


図5 想定されている Pyrin の機能

Cryopyrin による炎症誘導に対して Pyrin は抑制的に働いている。MEFV 遺伝子に変異がおこると、Pyrin の機能が障害され、これら一連の活性化経路が制御できず、炎症が生じる。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、基盤研究 (C) (20591197) 「cryopyrin を標的とした新たな炎症制御法の確立」(研究代表者：右田清志) により行われました。当研究センターでは FMF の遺伝子診断を行っています。ご相談等ございましたら、以下にご連絡ください。

〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1
 長崎医療センター 臨床研究センター
 右田清志
 FAX：0957-53-6675
 e-mail：migita@nmc.hosp.go.jp

[文献]

- 1) Ryan JG, Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 66-75.
- 2) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
- 3) Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ et al. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006; 7: 1250-7.
- 4) Martinon F, Petrilli V, Mayor A et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP 3

- inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
- 5) Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-85.
- 6) El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006; 367: 1016-24.
- 7) Tanaka M, Migita K, Miyashita T et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Sjogren's syndrome in a Japanese patient. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 792.
- 8) Migita K, Abiru S, Tanaka M et al. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. *Liver Int* 2008; 28: 140-2.
- 9) The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
- 10) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-83.
- 11) Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families. *J Rheumatol* 2002; 29: 1324-5.
- 12) Nakamura A, Yazaki M, Tokuda T et al. A Japanese patient with familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for pyrin variant E148Q/M694I. *Intern Med* 2005;

- 44 : 261-5 .
- 13) Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD et al. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM* 2001 ; 94 : 527-31.
- 14) Migita K, Nakamura T, Maeda Y et al. MEFV mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1091-4 .
- 15) McDermott MF, Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension : how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007 ; 13 : 381-8 .
- 16) Petrilli V, Dostert C, Muruve DA et al. The inflammasome : a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007 ; 19 : 615-22.
- 17) Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome : a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell* 2002 ; 10 : 417-26.
- 18) Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 183-95.
- 19) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003 ; 11 : 591-604.
- 20) Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9982-7 .

トピックス

自己炎症疾患 — 家族性地中海熱の基礎と臨床 —

長崎医療センター臨床研究センター

右田 清志

要 旨 自己炎症疾患 (autoinflammatory disease) は、自然免疫に関連する NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) の機能異常で発症する周期性発熱を主徴とする疾患である。自己炎症疾患は遺伝性と非遺伝性に大別されるが、遺伝性自己炎症疾患で最も発症頻度が高い疾患が家族性地中海熱：familial mediterranean fever (FMF) である。FMF は、炎症誘導に関わる NLR 分子の 1 つである cryopyrin に対して抑制的に作用するパイリン (pyrin) をコードする *MEFV* 遺伝子の変異で発症する。本邦においても、*MEFV* 遺伝子変異が確認された FMF 症例が報告されている。また日本人の 30% 前後に、*MEFV* 遺伝子に何らかの変異が確認されており、本邦での有病率に関する調査が必要と考えられる。FMF の治療は、コルヒチンが第一選択薬で、80% 以上の症例で臨床症状の改善が認められる。今後、不明熱患者の診療において、これら疾患も念頭において、鑑別診断する必要があると考えられる。

1 自己炎症疾患とは

自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) とは、感染や自己免疫に基づかない反復する炎症を主徴とする疾患群である¹⁾。本疾患の多くには発熱が認められるが、病原体、自己抗体、自己反応性 T 細胞は見い出されない。本疾患の解明が飛躍的に進んだ理由は、自然免疫の分子機構の解明によるところが大きい。

自然免疫は病原体由来の菌体成分を認識することから始まるが、Toll 様受容体 (Toll-like receptor) は、細胞外の菌体成分：pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) を認識するレセプターである²⁾。それに対して、NOD 様受容体：NOD-like receptor (NLR) と呼ばれる蛋白ファミリー分子は、細胞内の PAMPs を認識するレセプターであるが、PAMPs 以外の細胞内のストレスシグナル：danger-associated molecular patterns (DAMPs) も認識する³⁾。自己炎症疾患では、NLR の機能異常によりこれら細胞内シグナルに過剰に反応し、自己炎症が生じると考えら

れている。

自己炎症疾患は大きく遺伝性自己炎症疾患と非遺伝性の自己炎症性疾患に大別される。遺伝性自己炎症疾患は、遺伝性周期熱症候群とも呼ばれているが、幼少時より何らかの発熱、皮疹、関節症状をはじめとする主症状が出現する疾患で、NLRs 関連分子の変異が明らかにされている。代表的疾患として、家族性地中海熱：familial Mediterranean fever (FMF)、CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome：CINCA 症候群、家族性寒冷自己炎症性症候群、Muckle-Wells 症候群)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、高 IgD 症候群などが挙げられる。これに対して、非遺伝性の自己炎症疾患としては、肉芽腫性疾患であるクローン病や、ベーチェット病、成人発症スチル病などがその範疇にはいると考えられている。また痛風、偽痛風においては、尿酸結晶が NLR のリガンドであることが証明され⁴⁾、一種の自己炎症疾患と現在は考えられている。

リプリント請求先：〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1 長崎医療センター臨床研究センター

右田清志

2 FMF 自験例の呈示

FMF は周期性発熱、漿膜炎（腹膜炎、胸膜炎）を特徴とする世界で最も患者が多い遺伝性自己炎症疾患である。

自験例を呈示する。

症例は 42 歳、女性。主訴は発熱。20 歳時より膝関節腫脹（関節水腫）、発熱を認めていた。32 歳時、抗核抗体陽性、低補体血症を認め全身性エリテマトーデス (SLE) が疑われステロイド療法が開始された。35 歳時、当科を受診した。ステロイド療法（プレドニゾン 15mg/day）にもかかわらず、発熱、周期的な関節水腫が持続していた。発熱は月に 1-2 回の頻度で出現し、4-5 日持続し解熱していた。発熱には胸痛をともなうことが多く、胸部 CT に加え各種感染症のチェックを行ったが、感染巣は不明であった。病歴を詳細に聴取すると 20 歳時より生理痛の増強、周期的な腹痛があり、FMF が疑われたため精査のため入院した。検査所見では、CRP は 2.54mg/dl と上昇を認めた。抗核抗体 640 倍 (centromere pattern)、軽度の低補体血症 (CH50 26.7IU/ml)、唾液、涙液の分泌低下、シアログラフィーにて apple tree sign を認めたことより、シェーグレン症候群の確定診断に

至った。またインフォームドコンセントを得たのち、FMF の責任遺伝子である *MEFV* 遺伝子の全エクソンのシーケンスを行ったところ、図 1 に示すようにエクソン 10 に M694I の遺伝子変異 (homozygote) を認めた。以上の結果より、シェーグレン症候群を合併した FMF と診断し⁹⁾、コルヒチン (1.0mg/day) を開始した。その後、発熱をふくめたすべての症状は改善し、CRP、血清アミロイド A 蛋白 (SAA) 上昇などの炎症所見は改善した (図 2)。

3 FMF の臨床

主症状⁶⁾

・発熱

FMF の主症状の中でも、高頻度にみられるのが発熱である。発熱は、後述の漿膜炎を伴うことがある。発熱は通常 38℃ 以上でその特徴は発作の持続時間で、通常 12~72 時間で 4 日を超えることは少ないとされている。発熱は、CRP、血清アミロイド A 蛋白 (SAA) などの急性期蛋白の増加を伴う。

・腹痛発作

90% 患者に認められるのが、腹膜炎に由来する腹痛で、腹痛は限局性のこともびまん性のこともあり、

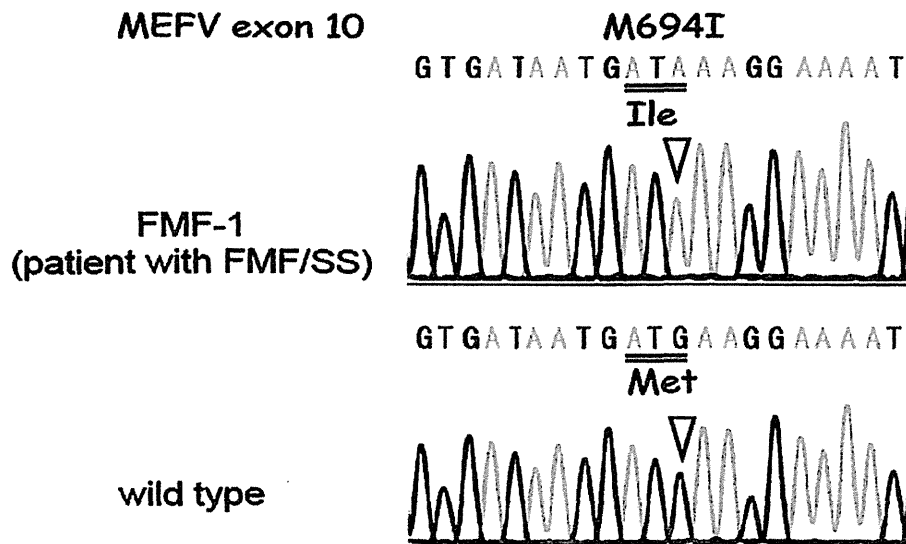


図 1 本症例における *MEFV* 遺伝子解析結果

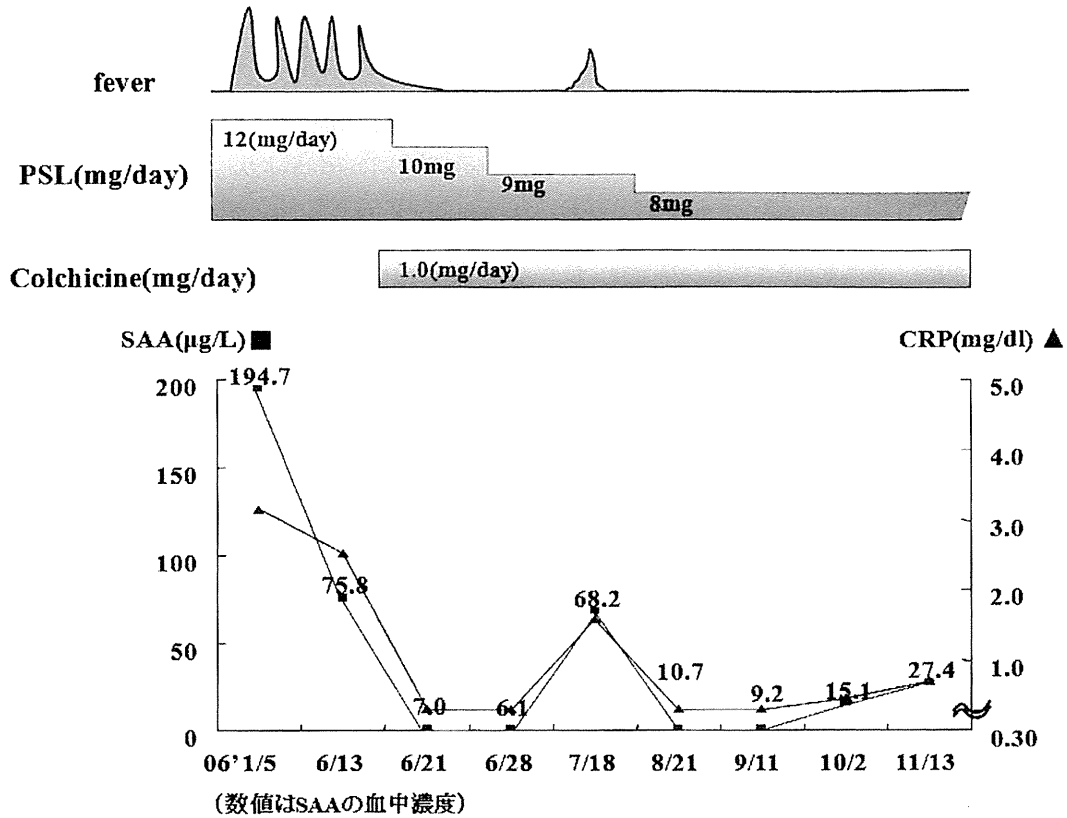


図2 臨床経過

理学所見として筋性防御、反跳痛などの腹膜刺激症状もみられることもあり、「急性腹症」として開腹術が施行されることもある。通常、発熱と同様に自然に消失する。また女性の場合、生理痛の増強、あるいは生理に伴う腹痛などの症状としてみられることがあるので注意を要する。

・関節炎発作

FMF患者の75%にみられる関節炎発作の特徴は、発熱を伴っていること、一箇所の大関節（膝、足関節、股関節に多い）にみられ関節水腫を伴っている点である。

・胸痛発作

FMF患者の45%にみられ、患者は、呼吸に伴う痛み、背部痛として訴えることが多い。画像所見でも

異常を認めないことが多い。また稀に心膜炎由来の胸痛が認められることがある。

・病型

典型的なFMFは、上記の症状を周期的に繰り返し、その発作が数日で消失する特徴をもち phenotype I と呼ばれている。それに対して、典型的なFMFの症状を呈さずアミロイドーシスで発症する例が稀にみられ、phenotype II と呼ばれている。日本人ではまだ報告はない。

4 FMFの診断

FMF診断は1997年に発表された診断基準（表1）でなされることが多い⁷⁾。この診断基準をもとに、本邦のFMF症例の臨床的特徴を勘案して作成して診断基準（案）を表2に示す。この診断基準では、必須項

表1 家族性地中海熱の診断基準

Major criteria
1) - 4) 典型的な発作
1) 腹膜炎 (非限局性)
2) 胸膜炎 (片側性) または心膜炎
3) 単関節炎 (股, 膝, 足関節)
4) 発熱のみ
5) 不完全な腹部発作
Minor criteria
1) - 2) 下記の部分に症状を認める不完全な発作
1) 胸部
2) 関節
3) 運動時下肢痛
4) コルヒチンに対する良好な反応

1つ以上の major criteria もしくは2つ以上の minor criteria で診断する。典型的な発作とは、繰り返す発熱を伴う (直腸温で38度以上)、短期間の発作 (12-72時間)。
不完全な発作とは、疼痛をともなう繰り返す発作で以下の点で典型的な発作とは異なる: 1) 発熱 (直腸温で38度未満), 2) 発作の期間, 3) 腹部発作で腹膜炎の所見がない, 4) 限局性の腹部発作。

表2 家族性地中海熱の診断基準 (Tel-Hashomer criteria を改変)

必須項目
12時間から3日間続く38度以上の発熱を3回以上繰り返す
補助項目
1. 発熱時の随伴症状として,
a 非限局性の腹膜炎による腹痛
b 胸膜炎による胸背部痛
c 関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節)
d 心膜炎
e 精巣漿膜炎
f 髄膜炎による頭痛
a-f のいずれかを伴う
2. 発熱時にCRPや血清アミロイドA (SAA) など炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間歇期にはこれらは消失する
3. コルヒチンの予防内服によって発作が消失あるいは軽減する

必須項目と、補助項目のいずれかを1項目以上認める場合に診断

ただし、感染症、自己免疫疾患、腫瘍などの発熱の原因となる疾患を除外する

(備考: 必須項目, あるいは補助項目のどれか一項目以上有する症例は疑い症例とする)

目である発熱を有し、補助項目である1~3を1項目満たす場合FMFと診断すると規定している。またこれら診断基準でも確定診断できない場合は①MEFV遺伝子変異検索 (両アレルに変異を認める) ②コルヒ

チンへの反応性 (診断基準の補助項目に該当) を検討して診断を行うことが望ましいと考えられる。

5 合併症, 併発症

AA アミロイドーシス

本症の予後を左右する合併症はAAアミロイドーシスである。アミロイドーシスは腎不全, 心不全などの重要臓器障害をきたす。無治療のFMFは, AAアミロイドーシスの原因蛋白である血清アミロイドーシス (SAA) の高値が持続しており, アミロイドーシス合併リスクが高いが, 近年コルヒチンが使用されるようになり, その合併率は著しく減少している。またアミロイドーシス合併とMEFV遺伝子変異型との関連も示唆されており, 海外での報告ではM694V変異を有する症例ではアミロイドーシス合併リスクは高いと考えられている⁸⁾。

血管炎, ベーチェット病

FMFに紫斑病性腎炎 (Henoch Schonlein Purpura), 結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa) などの血管炎の合併が報告されている⁹⁾。またMEFV遺伝子異常とベーチェット病, クローン病発症リスクとの関連を示唆する報告も散見される¹⁰⁾¹¹⁾。

6 FMFの治療

FMFに対するコルヒチンの有効性はすでにRCTで確認されており¹²⁾ 第一選択薬として用いられる。投与量は0.02~0.03mg/kgで, 成人患者に対して1日1~2mg投与され, 約80%の症例で効果があるとされている。またコルヒチンよりアミロイドーシスの合併は軽減され, すでにアミロイドーシス発症した症例に対してもその進行を抑制することがある。コルヒチン無効例, 副作用のため使用できない症例に対しては, IL-1受容体拮抗薬であるanakinraや¹³⁾ TNF阻害薬であるinfliximabが試みられており¹⁴⁾、有効例も報告されている。

妊娠中のコルヒチン投与に関しては, 議論があるが, 海外では, コルヒチン治療は妊娠中も継続すべきという意見が多い¹⁵⁾。またFMFの不妊の原因として, 繰り返す腹膜炎による腹膜の癒着, 卵管の障害が示唆されておりコルヒチンの投与は不妊の合併を減少させる

効果があると考えられている。

7 FMF にみられる遺伝子異常

1997年にFMFの責任遺伝子であるMEFV遺伝子が同定され¹⁶⁾, FMF症例でMEFV遺伝子の変異が報告された。これまでに知られているほとんどのMEFV変異はエクソン10 (M694V, V726V, M694I, M680I) に集中しており, エクソン2にもE148Q変異が認められている。FMF診断例の74%にこれら5つの遺伝子変異が認められている¹⁷⁾。また変異型と病型との関連も示唆されており, 日本人ではまだ検出されていないM694V変異は, 浸淫率も高く, その保有者は重症例が多く, アミロイドーシス合併の頻度も高いと報告されている。一方, E148Q変異は, 浸淫率も低く, 発症に関連する変異なのか単なる遺伝子多型なのか議論がある所である。我々も, リウマチ患者, 健常人で解析しているが, 日本人におけるE148Q保有率は20~30%に認められた¹⁸⁾。鈴木らは, 日本人FMF 80症例のgenotype解析結果を検討しているが¹⁹⁾, M694I compound hetero (E148Q/M694I 25

%, L110P/E148Q/M694I 17.5%, L110P/M694I 2.5%, R202Q/M694I 1.3%) が全体の47%をM694Iホモ6.3% M694Iヘテロ17.5%と約2/3の症例のM694Iの変異がみられることを報告している。

8 発症メカニズムにおけるNLRの意義

細胞内の菌体成分, ストレスシグナルのレセプターであるNLR分子は, 基本骨格として中央にヌクレオチド結合体多量体化ドメイン (NOD) を有し, N末側に下流分子と結合するpyrin domain (PYD), caspase recruitment domain (CARD) などからなるエフェクタードメイン, C末端に病原体を認識するセンサードメインであるLRR (ロイシンリッチリピート) からなる。細菌やウイルスの菌体成分, 尿酸などの結晶成分などが各NLRのセンサードメインに結合, 多量化が生じ下流へシグナルが伝達され, 炎症をはじめとする反応が生じる²⁰⁾。NLRの一つで, FMFとの関連が示唆されているcryopyrin (NALP3) を例にとってその機能を示す (図3)。

cryopyrinは, 病原体由来のPAMPs, あるいは細

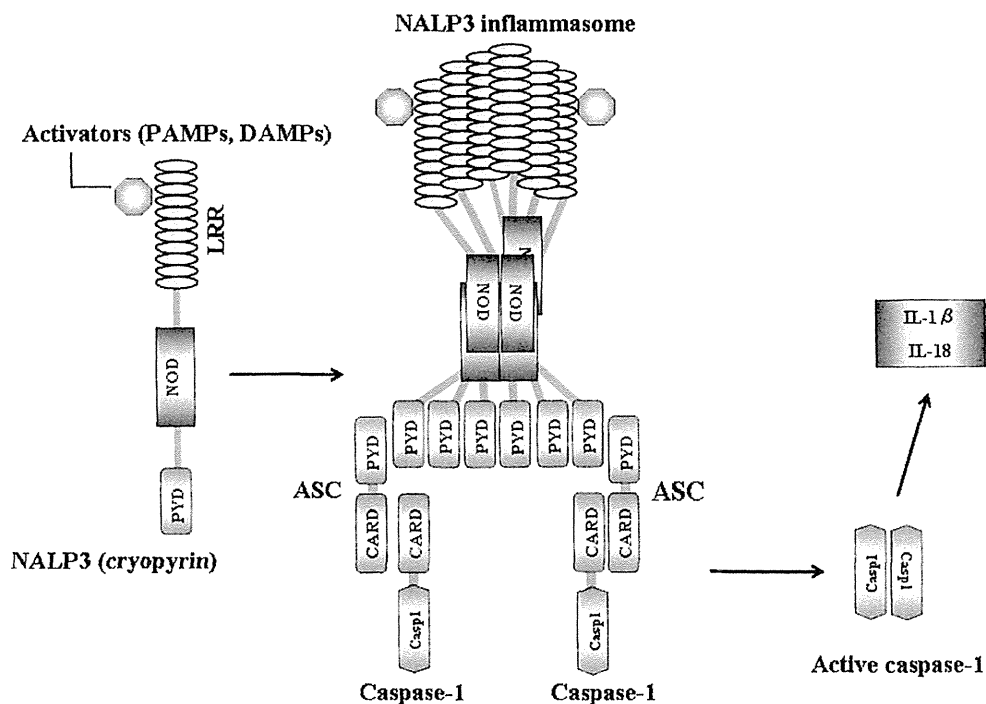


図3 Cryopyrinによる炎症の誘導

胞内のストレスシグナルである DAMPs をセンサードメインで認識すると, NOD ドメインを介して多量化が生じる. さらにこれら多量化された cryopyrin のエフェクタードメインにある PYD を介し, アダプター分子である ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruit domain [CARD]) が会合する. ASC を含むこれらシグナル伝達複合体は inflammasome と呼ばれ, 炎症において中心的役割を果たす²¹⁾. 最終的に ASC と caspase-1 が互いの CARD を介し結合すると, caspase-1 が切断活性化され, Pro-IL-1 β のプロセシングがおり, 活性型の IL-1 β が産生され, 炎症が誘導される²²⁾.

9 FMF における Pypirin の機能異常 (図 4)

FMF の責任遺伝子 *MEFV* がコードする蛋白である pypirin は 781 アミノ酸からなる. pypirin は N 末端の PYD, C 末端の PRY-SPRY ドメインおよびこれらの間に位置する B-Box ドメインで構成されている²³⁾. pypirin は, cryopyrin の ASC や caspase-1 との結合に競合することで caspase-1 を介した IL-1 β の活性化を抑制する作用があると考えられている. Chae らは, 正常型, 変異型の pypirin の細胞株へのトランスフェクションを行い, 正常型の pypirin が

IL-1 β のプロセシングを抑制することを示している. 彼らは, pypirin が ASC と結合することで, caspase-1 などの下流の分子が cryopyrin との結合を阻害し, 最終的に inflammasome の形成をブロックする仮説を提唱している²⁴⁾. また同様のトランスフェクションを用いた実験で pypirin の PRY-SPRY ドメインを介して pypirin が caspase-1 と結合することも明らかにされている²⁵⁾. FMF 患者の多くで認められるエクソン 10 の変異は, PRY-SPRY ドメインに相当することより, 変異型 pypirin においては, caspase-1 の活性化, それにともなう IL-1 β プロセシングに対する抑制作用が低下し, その結果, 炎症が誘導されると考えられている.

10 おわりに

自然免疫系の分子機構の解明および抗サイトカイン療法の進歩により, 遺伝性自己炎症疾患の病因解明, 診断方法, 治療法が確実に進歩している. これらの知見は, これら稀少疾患の理解のみならず, これまで自己免疫疾患と考えられた一部の炎症性疾患の病因, 治療法を考えるうえでも有用と考えられる. FMF は, 日本人には非常にまれな病気であると考えられていたが, 少なからず存在することが明らかになっている.

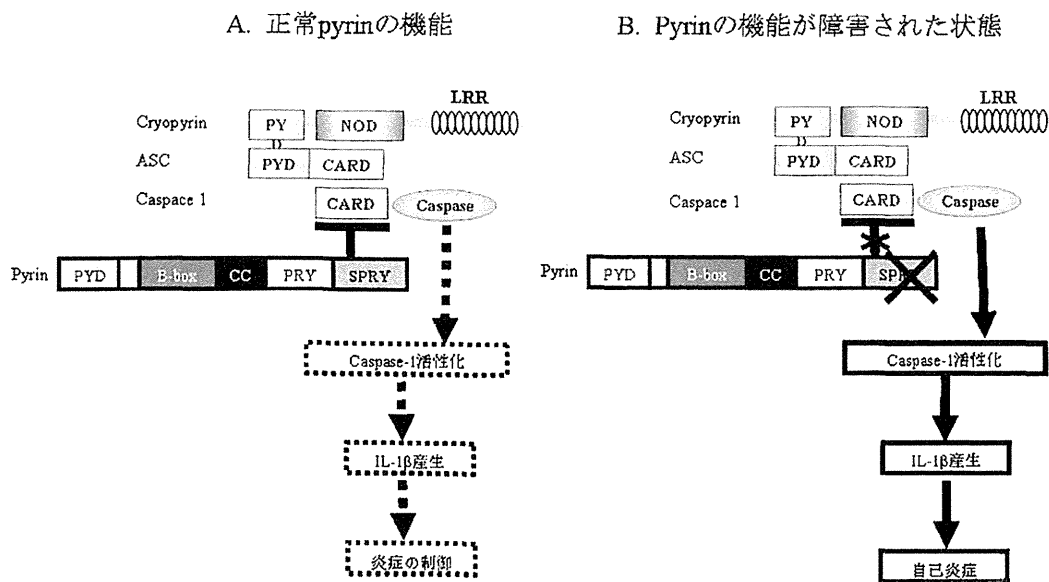


図4 想定されている pypirin の機能

日本人の FMF 有病率は、今後の検討の余地があるが、不明熱患者の診療においては、FMF などの自己炎症疾患も念頭において鑑別診断を行わなければならない。また本症は、適切な診断、治療を行うことで、続発性アミロイドーシスなどの重篤な合併症を予防するだけでなく、患者の QOL を著明に改善させることより、本症を適確に診断することが重要と思われる。

厚生労働省難治性疾患克服研究 「本邦における家族性地中海熱の実態調査」 研究班では、「特定疾患の疫学に関する研究」 班との共同で家族性地中海熱の有病率を明らかにするため、全国調査を行なう予定です。ご協力よろしく願います。また当研究センターでは FMF の遺伝子診断を行っています。ご相談等ございましたら、以下にご連絡ください。

〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1

長崎医療センター 臨床研究センター 右田清志

FAX : 0957-53-6675

e-mail:migita@nmc.hosp.go.jp

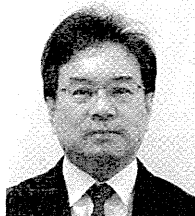
参 考 文 献

- 1) Ryan JG, and Goldbach-Mansky R. The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 2008 ; 20 : 66-75.
- 2) Akira S, Uematsu S, and Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006 ; 124 : 783-801.
- 3) Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, et al. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 1250-1257.
- 4) Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 ; 440 : 237-241.
- 5) Tanaka M, Migita K, Miyashita T, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Sjögren's syndrome in a Japanese patient. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 792.
- 6) El-Shanti H, Majeed HA, and El-Khateeb M. Familial mediterranean fever in Arabs. *Lancet* 2006 ; 367 : 1016-1024.
- 7) Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1879-1885.
- 8) Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999 ; 7 : 287-292.
- 9) Balbir-Gurman A, Nahir AM, and Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007 ; 26 : 1183-1185.
- 10) Fidder H, Chowers Y, Ackerman Z, et al. The familial Mediterranean fever (MEVF) gene as a modifier of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 338-343.
- 11) Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000 ; 16 : 271-272.
- 12) Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 932-934.
- 13) Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, et al. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1545-1546.
- 14) Nakamura A, Matsuda M, Tazawa K, et al. Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 2007 ; 46 : 1247-1249.
- 15) Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992 ; 28 : 245-246.
- 16) The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 25-31.
- 17) Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001 ; 9 : 473-483.
- 18) Migita K, Nakamura T, Maeda Y, et al. MEFV

- mutations in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1091–1094.
- 19) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al. Clinical and Genetic Features of Familial Mediterranean Fever in Japan. *J Rheumatol* 2009 ; [Epub ahead of print]
- 20) McDermott MF, and Tschopp J. From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension: how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* 2007 ; 13 : 381–388.
- 21) Pétrilli V, Dostert C, Muruve DA, et al. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007 ; 19 : 615–622.
- 22) Martinon F, Burns K, and Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002 ; 10 : 417–426.
- 23) Ting JP, Kastner DL, and Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006 ; 6 : 183–195.
- 24) Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, et al. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003 ; 11 : 591–604.
- 25) Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 9982–9987.

自己炎症症候群と遺伝子異常

Autoinflammatory syndrome and the responsible genes



上松 一永

Kazunaga AGEMATSU

信州大学大学院医学研究科感染防御学講座

◎炎症のカスケードは、さまざまな生命現象において重要な役割を果たす細胞内シグナル伝達経路である。このなかで、細胞増殖・分化、細胞死にかかわる NF- κ B カスケードと、inflammasome とよばれる IL-1 β /IL-18 のプロセッシングに中心的な役割を果たすシグナル伝達複合体が重要である。近年、これら経路を構成する分子群の異常によって炎症が制御できなくなり、自己炎症症候群(autoinflammatory syndrome)/自己炎症疾患(autoinflammatory disease)が発症することが明らかになった。自己炎症疾患によって惹起される炎症は、病原微生物の侵入によって引き起こされる炎症や自己への攻撃によって生じる自己免疫疾患による炎症とは明確に区別される。



自然免疫, NOD-like 受容体, inflammasome, NF- κ B

免疫系は大きく獲得免疫と自然免疫に分かれ、獲得免疫と自然免疫はクロストークしている。獲得免疫にかかわるおもな免疫担当細胞は T 細胞と B 細胞であり、自然免疫の主役は食細胞である好中球と単球である。病原微生物の成分を認識する、自然免疫に重要な役割を担う受容体が明らかになった¹⁾。植物や哺乳類はこの受容体を介して直接的に病原微生物の排除を行っている(図 1)。ヒトでは、病原微生物の構成成分を認識する細胞表面受容体として Toll-like receptors (TLRs) がよく知られている。病原微生物を構成する膜成分蛋白、糖脂質、DNA、RNA あるいは鞭毛などは、TLRs を刺激して、炎症のおもな経路でもある NF- κ B 経路が活性化され、免疫応答が惹起される(図 1)。こうした反応によって、直接的に病原微生物に対する抗体などが産生される。また、この経路を介する細胞死の誘導が生体の維持にかかわっている。病原微生物の成分は、細胞表面などに存在する TLRs のみならず、細胞内のセンサーにも反応することがわかってきた²⁾。この細胞内センサーは NOD ファミリーに属する蛋白で、NOD-like 受容体(「サイドメモ 1」参照)とよばれる。

NF- κ B 活性や炎症性サイトカインである IL-1/IL-18 のプロセッシングを inflammasome(「サイドメモ 2」参照)において制御している(図 2, 3)。炎症の制御が障害されて、自己炎症疾患の多くは、このセンサーあるいはその関連分子の遺伝子異常によって発症することが判明した。

サイド
メモ
1

NOD-like受容体

NOD-like 受容体(NOD-like receptor : NLR)は、N 末端側にエフェクター領域として pyrin domain (PYD) や caspase recruitment domain (CARD) をもち、中央にヌクレオチド結合性多量体化領域(NOD)、C 末端側にセンサー領域として leucine rich repeats (LRRs) をもつ²⁾。NOD を中央にもつ分子群は総称して NOD ファミリーとよばれる。Cryopyrin や Ipaf はこのファミリーに属し、NLR として重要な働きをしている(図 2)。これらは NOD を介してそれぞれ多量体化し、エフェクター領域には apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) が結合し、センサー領域では細胞の老廃物である尿酸や病原体の構成成分を認識する。

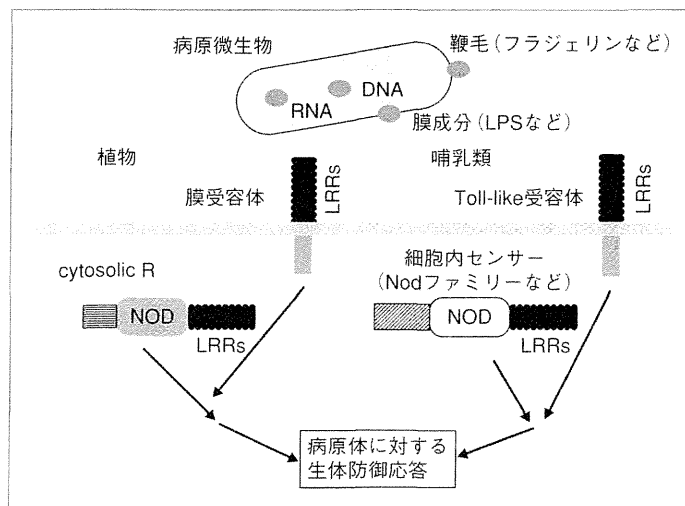


図 1 細胞表面と内部に保存された病原体認識機構

細胞内外に哺乳類から植物まで保存された病原体認識機構があり、生体防御機構の一端を担っている。これらは leucine rich repeats (LRRs) をもち、病原体成分のセンサーとして作用している。細胞内センサーは NOD 領域を有する NOD-like 受容体である。

自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) は、autoinflammatory disorders, autoinflammatory syndrome などともよばれ、炎症が持続反復する多種多様な疾患群で、感染症や悪性腫瘍などによる炎症は除外される。また、自己抗体や自己反応性 T

細胞は認めないことが特徴で、自己免疫疾患などとは区別される。このグループのなかには、①周期性に発熱がみられる家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)、②高 IgD 症候群 (hyper-IgD and periodic fever syndrome : HIDS)、③TNF 受容体関連周期熱症候群 (TNF-receptor-associated periodic syndrome : TRAPS)、④周期性発熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis : PFAPA) がある。

また、共通の責任遺伝子 cryopyrin の変異を伴うことから、cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) と総称される慢性乳児期発症、神経、皮膚、関節症候群 (chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular : CINCA) / Muckle-Wells 症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS) / 家族性寒冷蕁麻疹 (familial cold urticaria : FCU) も自己炎症疾患である。さらに、ぶどう膜炎を主徴とする炎症性疾患、Blau 症候群 (Blau syndrome : Blau) / 若年性サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis : EOS)、そして化膿性無菌性関節炎、壊疽性膿皮症、アクネ症候群 (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome : PAPA) が含まれる。表 1 にそれぞれの疾患の特徴を概略して示し

サイド
メモ

炎症性サイトカインである IL-1 β 活性化の舞台となる inflammasome

センサー領域である LRRs を介して、リガンドとして細菌・ウイルスの RNA や尿酸などプリン体を含む化合物などを cryopyrin が認識すると、PYD を介して ASC と結合する。また、リガンドとして細菌の鞭毛蛋白質の構成成分である flagellin を Ipaf が認識すると、CARD を介して ASC と結合する。Cryopyrin と Ipaf はそれぞれ ASC を足場にして多量体化し、シグナル伝達複合体を形成する。ASC は CARD を介して caspase-1 と結合し、caspase-1 どうしを近接させ、活性化させる。活性化した caspase-1 は pro-IL-1 β からプロドメインを切断し (プロセッシング)、活性型の IL-1 β が細胞外に遊離される (図 3)。Pyrin は PYD を介して ASC と相互作用し、このシグナル経路を抑制的に調節している。これらのシグナル伝達複合体は inflammasome とよばれ、炎症において中心的な役割を果たしている³¹。

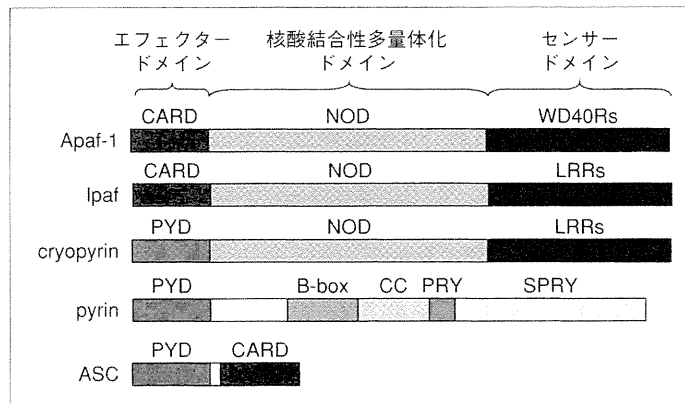


図 2 Apaf-1およびinflammasomeを構成するcryopyrin, Ipaf, ASC, pyrinの構造

NOD-like 受容体である Apaf-1, cryopyrin, Ipaf は N 末端側にエフェクタードメイン, 中央にヌクレオチド結合性多量体化ドメイン (NOD) をもつ。Cryopyrin と Ipaf は C 末端側にリガンドを認識するセンサードメインである leucine rich repeats (LRRs) をもつ。ASC は PYD や CARD を用いて cryopyrin や Ipaf と相互作用する。同時に、直接 caspase-1 の CARD とも相互作用する。Pyrin も PYD をもち ASC と相互作用する。

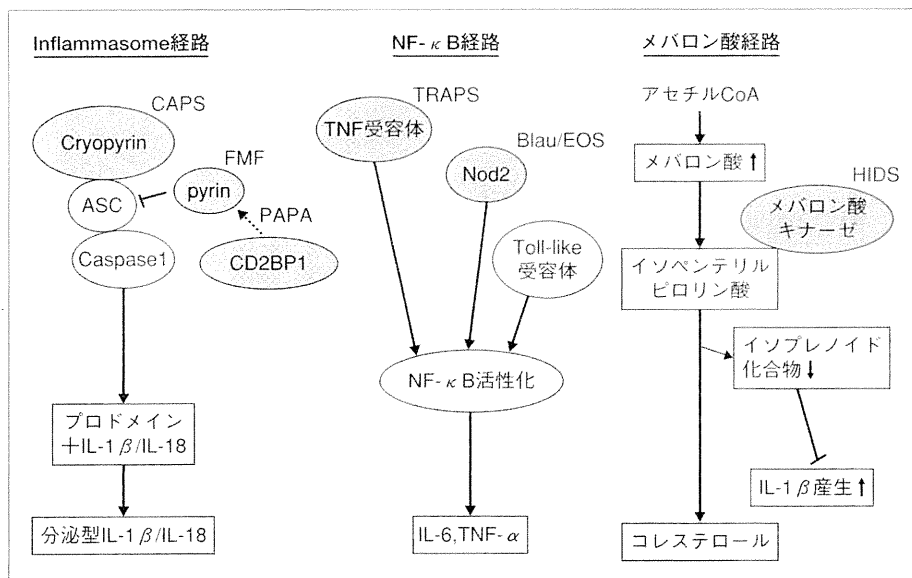


図 3 炎症のカスケードと自己炎症疾患の発症

炎症には大きく分けて 2 つの経路が重要である。Inflammasome は IL-1 β /IL-18 のプロセッシングにかかわっている。Inflammasome を構成する cryopyrin に遺伝子変異があると cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) を発症し, pyrin に異常があると familial Mediterranean fever (FMF) になる。CD2BP1 の異常によって, pyogenic sterile arthritis, pyoderma-gangrenosum and acne syndrome (PAPA) が発症する。NF- κ B を強力に活性化する TNF- α の受容体に遺伝子変異が生じると, TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) を発症する。Nod2 は NF- κ B 経路を側面から制御しており, その異常によって Blau syndrome (Blau) / early-onset sarcoidosis (EOS) になる。メバロン酸経路は直接的には炎症にかかわらないが, イソプレノイド化合物は IL-1 β 産生を抑制すると考えられており, メバロン酸キナーゼの遺伝子変異によってイソプレノイド化合物が減少すると hyper-IgD and periodic fever syndrome (HIDS) が発症すると考えられている。

表 1 自己炎症疾患の特徴

疾患名	FMF	HID	TRAPS	CAPS	Blau/EOS	PAPA	PFAPA
遺伝形式	常劣	常劣	常優	常優	常優	常優	不明
好発年齢	5~20 歳	<1 歳	2 週~53 歳	CINCA<1 歳	1~12 歳		3~4 歳
発熱期間	12 時間 ~3 日	4~6 日	数日~数週間	不定	半数例で発熱		2~8 日
発熱間隔	1 カ月	4~6 週	2 カ月~ 数カ月				2~6 週
随伴症状	漿膜炎 腹膜炎 胸膜炎 心膜炎 関節炎	頸部リンパ節腫脹 腹部症状(下痢) 皮疹 関節炎	腹部症状 (嘔気、腹痛) 結膜炎、筋痛 皮疹、関節炎	蕁麻疹 結膜炎 感音性難聴 関節症状 中枢神経症状	ぶどう膜炎 関節炎 皮疹(結節性)	関節炎 膿皮症 アクネ	咽頭、扁桃炎 頸部リンパ節腫 脹 アフタ性口内炎
検査所見	発作時 CRP 陽性	血清 IgD 正常~高値 血清 IgA 高値 CRP 陽性 尿中メバロン酸増加 メバロン酸キナーゼ 活性低下	発作時 白血球増多 CRP 陽性 可溶性 TNFR 軽度 低下すること あり(発作時)	持続的に CRP 高値	MMP3 陽性 CRP 陽性は、約 半数 検査所見異常を 認めない例あり		発作時 CRP 陽性 血清 IgD 軽度上 昇(20~40%)
責任遺 伝子	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>CIAS1</i> <i>NALP12</i>	<i>NOD2/CARD15</i>	<i>CD2BP1</i>	不明
責任蛋白	pyrin	Mevalonate kinase	TNF 受容体 Type 1	Cryopyrin <i>NALP12</i>	Nod2/CARD15	CD2BP1	
治療	コルヒチン	ステロイド スタチン	ステロイド Etanercept Anakinra	Anakinra	ステロイド Infliximab	Etanercept Infliximab	ステロイド H ₂ ブロッカー 扁桃摘出

た。本稿では、自己炎症疾患の原因となる遺伝子異常を中心に概説する。

🍀 NODファミリー発見の歴史

1999 年に、信州大学の増本らによって ASC が発見された⁴⁾。この蛋白質は N 末端側に PYD、C 末端側に CARD をもち、inflammasome の重要な構成分子である。Inflammasome を構成し、NLR として作用する cryopyrin や Ipaf は、アポトーシス誘導経路で重要な apoptotic protease activating factor (Apaf-1) との相同性から発見された。1999 年に Apaf-1 との相同性から Nod1 が発見された⁵⁾。その後、Apaf-1/Nod1 相同分子として Nod2 が単離された⁶⁾。2002 年には、Apaf-1/Nod1 の相同性検索から Pypaf1/NALP3 が発見された⁷⁾。この発見と同時に、CINCA の連鎖解析から、その責任遺伝子 *CIAS1* が同定され、その遺伝子産物である cryopyrin が Pypaf1/NALP3 と同一分子であることが判明した⁸⁾。現在ヒトにおいて、NOD ファ

ミリーおよび類縁分子が 20 種類以上報告されている。

🍀 Inflammasomeを構成する分子群の異常によって発症する自己炎症疾患

Inflammasome を構成する分子の異常によって生じる自己炎症疾患では CINCA/MWS/FCU, FMF, PAPA の 3 疾患が判明している。

CINCA, MWS, FCU の 3 疾患の原因遺伝子はいずれも *CIAS1* であり⁸⁾、そのコードする蛋白 cryopyrin が関連しているため、これら 3 疾患は cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) と総称される。常染色体優性遺伝を呈する。CINCA, MWS, FCU は一連のスペクトラムを構成する疾患群と考えられる。臨床症状として蕁麻疹様皮疹、結膜炎、感音性難聴を認め、検査所見として好中球増多、CRP 高値、血清アミロイド A 高値が持続してみられる。*CIAS1* は 1 番染色体上(1q44)に位置しており、CAPS において報告されている変異