

表 3. 内因(遺伝性)によるインフラマソーム病に分類される疾患(自己炎症症候群)
(Masters SL *et al*, 2009⁵⁷⁾より改変引用)

症候名	疾患関連蛋白質
Cryopyrinopathy Cryopyrin 関連周期熱症候群(CAPS) 家族性寒冷蕁麻疹 Muckle-Wells 症候群 CINCA/NOMOD 症候群	NALP3/Cryopyrin
家族性地中海熱 PAPA 症候群	Pyrin CD2BP1 (PSTPIP1)
Majeed 症候群	Lipin-2
高 IgD 症候群	メバロン酸キナーゼ(MVK)
反復性胞状奇胎	NLRP7(Pypaf3)
DIRA 症候群	IL-1Ra

CAPS : Cryopyrin associated periodic syndrome, CINCA : chronic neurologic cutaneous and articular syndrome, NOMID : neonatal-onset multisystem inflammatory disease, PAPA : pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne, CD2BP1 : CD2-binding protein 1, DIRA : deficiency in IL-1 receptor antagonist

よって多様な臨床症状を示す自己炎症性症候群の原因となる。そして並立する別の検知システムの異常、たとえば、TNF 受容体関連周期熱症候群(TNF receptor associated periodic syndrome : TRAPS)で認められるような TNF- α 受容体などの機能異常や、中條-西村症候群で認められるような傷害因子や活性化された転写因子を除去するシステムであるシャペロンやユビキチンプロテアソーム系の異常なども自己炎症症候群の原因となる。また細胞内に蓄積される細胞傷害因子は自己炎症的機序によるメタボリックシンドロームの原因となる。このようにインフラマソーム病を含む自己炎症症候群は、今後、炎症の枠組みを超え、変性疾患、代謝異常症、内分泌異常症、膠原病など多彩な領域を含む疾患概念としての理解が必要になってくると思われる。

謝辞

最後に本連載にご企画頂き、執筆の機会を与えて頂いた久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科学 井田弘明先生および編集委員の先生方に誌面を借りて熱くお礼申し上げます。

文献

- 1) 坂本穆彦ほか：標準病理学 第4版, 医学書院, 東京, 2010
- 2) McDermott MF *et al* : From inflammasomes to fevers, crystals and hypertension : how basic research explains inflammatory diseases. *Trends Mol Med* **13** : 381-388, 2007
- 3) Medzhitov R *et al* : Innate immunity : the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* **91** : 295-298, 1997
- 4) Kroemer G *et al* : Classification of cell death : recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* **16** : 3-11, 2009
- 5) Medzhitov R : Inflammation 2010 : new adventures of an old flame. *Cell* **140** : 771-776, 2010
- 6) Mizel SB : The interleukins. *FASEB J* **3** : 2379-2388, 1989
- 7) Martinon F *et al* : The inflammasome : a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* **10** : 417-426, 2002
- 8) Srinivasula SM *et al* : The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem* **277** : 21119-21122, 2002
- 9) Dowds TA *et al* : Cryopyrin-induced interleukin

- 1 β secretion in monocytic cells : enhanced activity of disease-associated mutants and requirement for ASC. *J Biol Chem* **279** : 21924-21928, 2004
- 10) Inohara N *et al* : NODs : intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* **3** : 371-382, 2003
 - 11) Masumoto J *et al* : ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* **274** : 33835-33838, 1999
 - 12) Martinon F *et al* : Inflammatory caspases : linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* **117** : 561-574, 2004
 - 13) Li P *et al* : Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* **91** : 479-489, 1997
 - 14) Hugot JP *et al* : Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411** : 599-603, 2001
 - 15) Ogura Y *et al* : A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411** : 603-606, 2001
 - 16) Miceli-Richard C *et al* : CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* **29** : 19-20, 2001
 - 17) Feldmann J *et al* : Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* **71** : 198-203, 2002
 - 18) McDermott MF *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
 - 19) Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* **90** : 797-807, 1997
 - 20) French FMF Consortium : A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* **17** : 25-31, 1997
 - 21) Masumoto J *et al* : ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* **303** : 69-73, 2003
 - 22) Dowds TA *et al* : Regulation of cryopyrin/Py-paf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun* **302** : 575-580, 2003
 - 23) Wise CA *et al* : Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* **11** : 961-969, 2002
 - 24) Shoham NG *et al* : Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 13501-13506, 2003
 - 25) Tattoli I *et al* : The Nodosome : Nod1 and Nod2 control bacterial infections and inflammation. *Semin Immunopathol* **29** : 289-301, 2007
 - 26) Davis BK *et al* : The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* **29** : 707-735, 2011
 - 27) Hlaing T *et al* : Molecular cloning and characterization of DEFCAP-L and -S, two isoforms of a novel member of the mammalian Ced-4 family of apoptosis proteins. *J Biol Chem* **276** : 9230-9238, 2001
 - 28) Boyden ED *et al* : Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat Genet* **38** : 240-244, 2006
 - 29) Faustin B *et al* : Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* **25** : 713-724, 2007
 - 30) Mariathasan S *et al* : Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* **440** : 228-232, 2006
 - 31) Martinon F *et al* : Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* **440** : 237-241, 2006
 - 32) Duewell P *et al* : NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* **464** : 1357-1361, 2010
Erratum in : *Nature* **466** : 652, 2010
 - 33) Halle A *et al* : The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat Immunol* **9** : 857-865, 2008
 - 34) Yamasaki K *et al* : NLRP3/cryopyrin is necessary for interleukin-1 β (IL-1 β) release in response to hyaluronan, an endogenous trigger of inflammation in response to injury. *J Biol Chem* **284** :

- 12762-12771, 2009
- 35) Hornung V *et al* : Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* **9** : 847-856, 2008
- 36) Dostert C *et al* : Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* **320** : 674-677, 2008
- 37) Eisenbarth SC *et al* : Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* **453** : 1122-1126, 2008
- 38) Feldmeyer L *et al* : The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1 β by keratinocytes. *Curr Biol* **17** : 1140-1145, 2007
- 39) Watanabe H *et al* : Activation of the IL-1 β -processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* **127** : 1956-1963, 2007
- 40) Kastner DL *et al* : Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* **140** : 784-790, 2010
- 41) Poyet JL *et al* : Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J Biol Chem* **276** : 28309-28313, 2001
- 42) Masumoto J *et al* : ASC is an activating adaptor for NF- κ B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* **303** : 69-73, 2003
- 43) Hasegawa M *et al* : ASC-mediated NF- κ B activation leading to interleukin-8 production requires caspase-8 and is inhibited by CLARP. *J Biol Chem* **280** : 15122-15130, 2005
- 44) Mariathasan S *et al* : Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* **430** : 213-218, 2004
- 45) Suzuki T *et al* : Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in Shigella-infected macrophages. *PLoS Pathog* **3** : e111, 2007
- 46) Miao EA *et al* : Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1 β via Ipaf. *Nat Immunol* **7** : 569-575, 2006
- 47) Franchi L *et al* : Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1 β in salmonella-infected macrophages. *Nat Immunol* **7** : 576-582, 2006
- 48) DeYoung KL *et al* : Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma. *Oncogene* **15** : 453-457, 1997
- 49) Chang DW *et al* : Oligomerization is a general mechanism for the activation of apoptosis initiator and inflammatory procaspases. *J Biol Chem* **278** : 16466-16469, 2003
- 50) Fernandes-Alnemri T *et al* : AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* **458** : 509-513, 2009
- 51) Fernandes-Alnemri T *et al* : The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to Francisella tularensis. *Nat Immunol* **11** : 385-393, 2010
- 52) Rathinam VA *et al* : The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol* **11** : 395-402, 2010
- 53) Stehlik C *et al* : COPs and POPs : modulators of inflammasome activity. *J Immunol* **179** : 7993-7998, 2007
- 54) Kinoshita T *et al* : PYPAF3, a PYRIN-containing APAF-1-like protein, is a feedback regulator of caspase-1-dependent interleukin-1 β secretion. *J Biol Chem* **280** : 21720-21725, 2005
- 55) Lich JD *et al* : Monarch-1/PYPAF7 and other CATERPILLER (CLR, NOD, NLR) proteins with negative regulatory functions. *Microbes Infect* **9** : 672-676, 2007
- 56) Wang Y *et al* : PYNOD, a novel Apaf-1/CED4-like protein is an inhibitor of ASC and caspase-1. *Int Immunol* **16** : 777-786, 2004
- 57) Masters SL *et al* : Horror autoinflammaticus : the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* **27** : 621-668, 2009

† IDA Hiroaki/久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科

中條一西村症候群の臨床と病態

井田弘明* 吉浦孝一郎** 金澤伸雄***

中條一西村症候群は、1939年にわが国ではじめて報告された、皮疹、脂肪萎縮(リポジストロフィー)、筋萎縮、手指を中心とした関節症状、大脳基底核の石灰化、発熱、高ガンマグロブリン血症などを特徴とする常染色体劣性遺伝形式の自己炎症症候群である。症状が多様な遺伝疾患であるが、出生時にはまったく異常がみられず、成長していくうちに症状が出現、その後、各症状が進行していく特徴がある。最近、遺伝子チップを利用した homozygosity mapping によって遺伝子座と疾患遺伝子が決定、プロテアソームの1つのコンポーネントのアミノ酸置換を伴う点変異であった。プロテアソームの形成不全と酵素活性低下が認められ、本症候群の病態解析が進みつつある。

はじめに

中條一西村症候群は、1939年東北帝國大學医学部皮膚科・泌尿器科学教室の中條 敦先生が1例目を報告¹⁾、以降この症候群は、多くの臨床家が邦文を中心に、症状や検査データを詳細に報告した^{2)~23)}。これまで、本症候群の欧文誌発表は4編ある¹⁴⁾¹⁸⁾²¹⁾²³⁾。特徴的で大変興味深い症状を示しながら、世界だけでなくわが国でも注目されてこなかった。しかし、近年の遺伝学の発展に伴い、中條一西村症候群の遺伝子・病態解析が進み、ついに疾患遺伝子が同定された。

本稿では、中條一西村症候群の歴史、臨床的特

徴、疾患遺伝子について、現在までに解明された内容を紹介したい。

1. 中條一西村症候群の臨床的特徴

中條一西村症候群は、持続炎症が病態の中心にあるため、現在では自己炎症症候群の1つと考えられている。Tanakaら²¹⁾は、1993年に中條一西村症候群の臨床的特徴を英文で以下のように報告した。

- 1) 常染色体劣性遺伝(両親血族婚)
- 2) 皮下脂肪減少と同部位の筋萎縮
- 3) 重度の関節拘縮
- 4) 再発性、ステロイド反応性皮疹
- 5) 精神遅滞
- 6) 巨大舌、肝脾腫
- 7) 両側伸展性足底反射
- 8) 赤沈亢進、高ガンマグロブリン血症、ナチュラルキラー(NK)活性低下
- 9) 大脳基底核石灰化
- 10) 心電図異常(ST低下)

Tanakaらが参考とした症例、文献リストになり論文、報告以降に発表された論文を可能な限り

[キーワード]

中條一西村症候群
自己炎症症候群
炎症
脂肪萎縮(リポジストロフィー)
プロテアソーム

* IDA Hiroaki/久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科
** YOSHURA Koh-ichiro/長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 人類遺伝学
*** KANAZAWA Nobuo/和歌山県立医科大学 皮膚科

調査し、その臨床的特徴をまとめた(表 1)。これまでの報告では、報告患者数としては 26 例, 20 家系である。古い時代は検査方法がないにもかかわらず、詳細な臨床症状の記載がみられ、日本人特有の細かい観察力、臨床能力の高さがうかがえる。

本症候群の最大の特徴は、遺伝疾患でありながら、出生時にはまったく異常がみられず、成長していくうちに症状が出現(半数は 1 歳以下)、その後、各症状が進行していくことである。

各患者に共通な臨床症状は、皮膚病変、関節病変、脂肪萎縮(リポジストロフィー)である(図 1)。多くは、皮疹が最初に出現、発熱を同時に伴うこともあり、寛解増悪をくり返す。つぎに、手指を中心とした関節症状が出現、関節が節くれて太くなる。その後、顔面や上肢を中心にやせがめだつようになり、脂肪萎縮として顕然化してくる。関節症状、脂肪萎縮は成長とともに進行、関節拘縮、脂肪萎縮部位の筋萎縮にまで発展する。

発熱に関しては、記載がみられない報告が多く、正確な頻度を調べることはできなかったが、発熱の頻度(42%)と炎症反応陽性の頻度(83%)に解離がみられた。実際は、発熱の頻度はこれより高い可能性がある。

神経症状としては、知能低下が 63%、頭部 computed tomography (CT) で大脳基底核の石灰化が 60% にみられた。肝腫大は 41% に報告されている。

検査データでは、8 割以上の患者に炎症がみられ、発症から持続している症例が多い。高ガンマグロブリン血症が 8 割近くに、貧血も半数以上にみられる。

本症候群の病理解剖報告¹⁸⁾では、細胞の腫大、封入体の存在が特徴的であった。とくに、血管内皮細胞は腫大して内腔が狭窄、虚血に至っていた。

2. 欧米の類似疾患との異同

中條-西村症候群に臨床的特徴が大変類似している疾患が、最近外国で報告された。Joint con-

表 1. 中條-西村症候群の臨床的特徴

患者数	26 例(20 家系)
男女比	16 : 10
報告年齢	2~44 歳
発症年齢	2 ヶ月~23 歳
	1 歳以下 11/22 (50%)
	5 歳以下 18/22 (82%)
両親血族婚	21/25 (84%)
皮膚病変	23/26 (88%)
関節病変	26/26 (100%)
脂肪萎縮	23/23 (100%)
筋症状	17/20 (85%)
知能低下	12/19 (63%)
大脳基底核石灰化	6/10 (60%)
肝腫大	9/22 (41%)
心疾患	6/19 (32%)
発熱	11/26 (42%)
炎症反応	20/24 (83%)
高ガンマグロブリン血症	18/24 (75%)
貧血	12/21 (57%)
耐糖能異常	6/17 (35%)

tractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy (JMP) 症候群²⁴⁾と chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群²⁵⁾²⁶⁾である。JMP 症候群は、ポルトガル人とメキシコ人の兄妹の計 3 例、CANDLE 症候群は、スペイン人姉妹、イスラエル人など計 5 例である。両症候群は、中條-西村症候群と異なり、両親の血族婚がみられないが、常染色体劣性遺伝形式と考えられている。CANDLE 症候群は、5 例すべて発熱がみられるが、JMP 症候群 3 例には、発熱の記載はない。皮膚病変と脂肪萎縮は全例にあり、関節症状は、JMP 症候群全例に関節拘縮、CANDLE 症候群 2 例に中條-西村症候群と同様な節くれた手指がみられる。JMP 症候群は、発症年齢が高く、報告の写真では各症状が進行している。CAN-

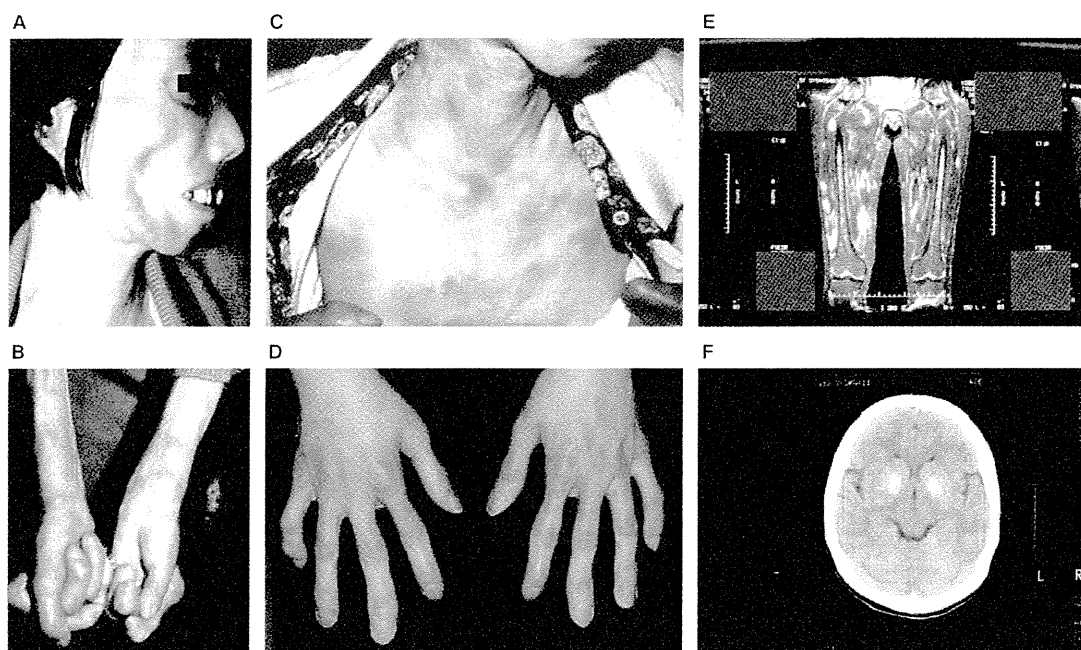


図 1. 中條-西村症候群患者 (写真提供：杉野禮俊先生、松中成浩先生、笠木伸平先生)
 A：顔面の著明な脂肪萎縮(リポジストロフィー)。
 B：関節拘縮。
 C：前胸部の紅斑。
 D：指が長く関節部が節くれだった特徴的な手。
 E：大腿部MRIによる筋炎所見。
 F：頭部CTによる大脳基底核石灰化。

DLE 症候群は、鞍鼻、耳介変形、眼瞼紅斑、口唇が大きい特徴があり、一部の中條-西村症候群と顔貌が似ている。中條-西村症候群の6割にみられた知能低下の報告は1例もない。大脳基底核の石灰化も3例にみられ、貧血は全例にある。CANDLE 症候群では発熱と炎症反応が全例に存在する。両症候群とも中條-西村症候群と酷似しており、疾患遺伝子が類似している可能性は高い。

3. 中條-西村症候群の疾患遺伝子の同定

中條-西村症候群は、多彩な症状を示す症候群であるが、この疾患遺伝子はこれまで同定されていなかった。この疾患遺伝子は、図2のように多くの分野にかかわる遺伝子と想像される。われわれは、常染色体劣性遺伝形式であることを利用して、一塩基多型 (single nucleotide polymor-

phisms : SNPs) の遺伝子チップを利用した homozygosity mapping によって遺伝子座を同定。最初の報告から70年目の2009年に疾患遺伝子を決定した(論文投稿中)。プロテアソームの1つのコンポーネントのアミノ酸置換を伴う点変異であり、患者から樹立した細胞株を使用した検討では、プロテアソームの形成不全とそれによる酵素活性低下が認められた。患者皮膚病変組織を検討したところ、プロテアソーム機能低下の結果として、細胞内にユビキチンの蓄積がみられた。この事実は、過去の剖検報告で種々の細胞に封入体が証明されていたこととも合う結果であった。

4. プロテアソーム機能不全と炎症

プロテアソームは、細胞内の不良蛋白を分解する浄化システムとして重要な役割をおこなってい

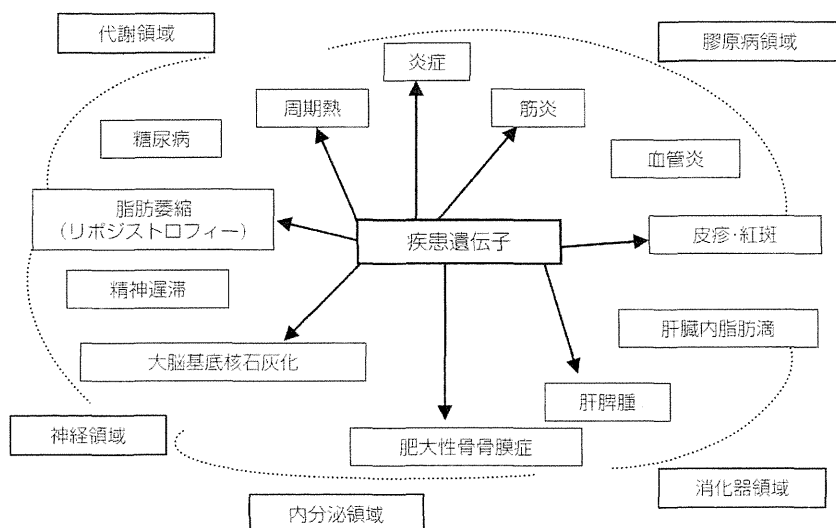


図 2. 中條-西村症候群の疾患遺伝子と関連分野

中條-西村症候群の多彩な症状から想像される疾患領域を図示した。

る巨大分子であり、生体にとってなくてはならない重要な分子である。プロテアソーム抑制については、ボルテゾミブやPR-957といった阻害薬を使った研究がなされてきた。ボルテゾミブは多発性骨髄腫の治療薬である。これらのプロテアソーム阻害薬は、動物実験などで全身性エリテマトーデス²⁷⁾や関節リウマチ²⁸⁾の炎症症状を抑制することが知られており、中條-西村症候群にみられるプロテアソーム抑制が炎症症状を引き起こすことは矛盾する。なぜ、薬物によるプロテアソーム抑制とプロテアソーム変異によるプロテアソーム機能抑制が、炎症に関してまったく逆の生体反応を引き起こすのか、プロテアソーム抑制のパラドックスといえる。しかし、最近ボルテゾミブの研究では、プロテアソーム抑制によって炎症がえって惹起される結果も報告されている²⁹⁾³⁰⁾。抗癌剤としてプロテアソーム阻害薬が多く開発されてきている昨今、プロテアソーム抑制と炎症についての研究がさらに進むことが予想される。

おわりに

70年以上前から脈々と臨床報告がある中條-西村症候群の臨床的特徴、病態解析について述べた。疾患遺伝子も同定され、その変異による蛋白機能異常が病態に関係していることもわかりつつある。また、わが国だけでなく、世界中に似た症例があることは、今後この蛋白機能の炎症に関する研究が進む可能性がある。世界に先駆けてわが国で最初に発見されたこの病気の解析が、医学の進歩に役立つ日はそう遠くないと想像される。

文 献

- 1) 中條 敦：凍瘡ヲ合併セル續發性肥大性骨骨膜炎。皮膚科泌尿器科雑誌 45：77-86. 1939
- 2) 西村長應ほか：2家族に發生した凍瘡様皮膚病變を併發した續發性肥大性骨骨膜炎。皮膚科性病科雑誌 60：136-141. 1950
- 3) 加藤 積ほか：進行性リボジストロフィー症の一例。醫學 8：310-312. 1950
- 4) 黒田和夫：皮膚症状を伴うOsteoarthropatie hypertrophiant pneumonique (Pierre-Marie) の1例。皮性誌 63：332. 1953
- 5) 坂本邦樹ほか：紅斑性皮膚疹と肥大性骨骨膜炎を合

- 併せる症候群について. 皮膚と泌尿 **20** : 137-141, 1958
- 6) 橋本誠一: 特異な皮疹を伴った Marie-Bamberg-er 氏病様一症例. 皮膚 **1** : 105-111, 1959
- 7) 堀内 篤ほか: 皮膚紅斑, 筋萎縮, 脾腫, γ -グロブリンの上昇, IgA の減少がみられた 31 才の女性. 臨床免疫 **3** : 18-25, 1971
- 8) 喜多野征夫: 凍瘡を合併せる続発性肥大性骨骨膜炎(仮称). 臨床皮膚科 **29** : 867-873, 1975
- 9) 遠藤安行ほか: Progressive (partial) lipodystrophy の 1 例. 日本内科学会雑誌 **69** : 554-560, 1980
- 10) 堀越 昶ほか: Partial lipodystrophy に指趾の変形, 皮膚筋炎様皮疹を認め, 広汎な基底核石灰化と免疫異常, 知能指数の低下を伴った症例. 臨床神経学 **20** : 173-180, 1980
- 11) 村本 治ほか: 低身長, 精神薄弱, 皮下脂肪の減少, ミオパチー, 特異な顔貌を呈する同胞例. 臨床神経学 **21** : 255-263, 1981
- 12) 山田 茂ほか: 筋萎縮, 皮疹, 関節拘縮変形を伴う Lipodystrophy 症に類似する姉弟例. 臨床神経学 **24** : 703-710, 1984
- 13) 脇口 宏ほか: 各種の免疫異常を呈した Lupus erythematosus profundus の 1 例. 小児科臨床 **37** : 1831-1836, 1984
- 14) Kitano Y *et al* : A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. *Arch Dermatol* **121** : 1053-1056, 1985
- 15) 佐久間かおりほか: 著明な NK 活性の減少が認められたリポジストロフィーの姉弟例. 神経内科 **24** : 415-416, 1986
- 16) 杉野禮俊ほか: Partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれだった指, 基底核石灰化を伴い, 炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の 4 小児例. 日本小児科雑誌 **90** : 727, 1986
- 17) 村松 勉ほか: 凍瘡を合併せる続発性肥大性骨骨膜炎(中條). 皮膚 **29** : 727-731, 1987
- 18) Oyanagi K *et al* : An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper γ -globulinemia : peculiar vascular changes and muscle fiber degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* **73** : 313-319, 1987
- 19) 喜多野征夫: 凍瘡様皮疹を伴う骨骨膜炎. 現代皮膚科学大系 **88-B** : 163-165, 1988.
- 20) 林 優子ほか: 基底核石灰化を伴いリポジストロフィーに酷似した遺伝性炎症性疾患の 1 例 臨床免疫学的検討. 小児科診療 **52** : 561-565, 1989
- 21) Tanaka M *et al* : Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- γ -globulinemia : a new syndrome. *Internal Med* **32** : 42-45, 1993
- 22) 田中正美ほか: リポジストロフィーの新しい病型の提唱—関節拘縮, 結節性紅斑, 高 γ -グロブリン血症を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す脂肪筋萎縮症—. 週刊日本医事新報 **3495** : 32-34, 1991
- 23) Kasagi S *et al* : A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol* **18** : 203-207, 2008
- 24) Garg A *et al* : An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* **95** : E58-E63, 2010
- 25) Torrelo A *et al* : Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* **62** : 489-495, 2010
- 26) Ramot Y *et al* : Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome : A Case Report. *Pediatr Dermatol*, 2010 [Epub ahead of print]
- 27) Neubert K *et al* : The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* **14** : 748-755, 2008
- 28) Muchamuel T *et al* : A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nat Med* **15** : 781-787, 2009
- 29) Hideshima T *et al* : Bortezomib induces canonical nuclear factor- κ B activation in multiple myeloma cells. *Blood* **114** : 1046-1052, 2009
- 30) McConkey DJ : Bortezomib paradigm shift in myeloma. *Blood* **114** : 931-932, 2009

30代で発症した家族性地中海熱の1例

澤田 潤¹⁾ 浅野目明日香¹⁾ 遠藤 寿子¹⁾ 齋藤 司¹⁾
片山 隆行¹⁾ 長谷部直幸¹⁾ 右田 清志²⁾ 井田 弘明³⁾

要 旨

症例は53歳、男性。35歳頃から月に1日程度37℃台の発熱と胸背部や腹部、関節の疼痛が出現し、その後症状の出現頻度が週に1日程度に増加した。身体所見上明らかな異常を認めず、血液検査では軽度の炎症反応の上昇を認めるのみで、画像検査でも異常を認めなかった。MEFV遺伝子の変異を認めたことから、家族性地中海熱(FMF)と診断した。成人の周期性発熱の原因として、FMFの可能性を考慮する必要がある。

[日内会誌 101:2304~2306, 2012]

Key words 家族性地中海熱, 自己炎症疾患, 周期熱, 成人

症 例

患者: 53歳, 男性。主訴: 発熱, 体幹・関節の疼痛。既往歴: 特記すべき事項なし。家族歴: 兄に周期的腹痛を認めるが, 詳細不明。両親の血族婚なし。現病歴: 1993年頃より, 月に1日程度37℃台の発熱と胸背部や肩関節などの関節痛が出現。その後腹痛も出現するようになり, 発熱の出現頻度が週に1日程度に増加した。他院を受診するが, 原因を特定できず, 2004年当科を初診。現症: リンパ節腫脹はなく, 心雑音や肺ラ音は聴取しなかった。腹部に明らかな腫

瘍を認めず, 関節変形や皮疹も認めなかった。検査所見: WBC 6,430/ μ l, CRP 4.0 mg/dl, 赤沈 35 mm/hrとCRPの上昇と赤沈の亢進を認めた。抗核抗体などの自己抗体は陰性。IgDは3.5 mg/dlと上昇を認めなかった。全身CTやガリウムシンチグラフィでは異常を認めなかった。

臨床経過

精査にて感染症や膠原病, 悪性腫瘍は否定的であった。周期的発熱に随伴する症状が漿膜炎症状や関節炎症状であったため, 自己炎症疾患の可能性を考えた。自己炎症疾患の遺伝子解析

[第260回北海道地方会(2011/09/03)推薦][受稿2012/04/13, 採用2012/04/18]

¹⁾ 旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野, ²⁾ 国立病院機構長崎医療センターリウマチ科, ³⁾ 久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

Case Report: A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the thirties.

Jun Sawada¹⁾, Asuka Asanome¹⁾, Hisako Endo¹⁾, Tsukasa Saito¹⁾, Takayuki Katayama¹⁾, Naoyuki Hasebe¹⁾, Kiyoshi Migita²⁾ and Hiroaki Ida³⁾: ¹⁾Division of Cardiology, Respiriology and Neurology, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University, Japan, ²⁾Department of Rheumatology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Japan and ³⁾Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan.

表 1. 家族性地中海熱の臨床診断基準

<p>A. Tel-Hashomer criteria 文献¹⁾</p> <p>Major criteria</p> <p>1-4. 典型的発作</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (股関節, 膝関節, 足関節) 4. 発熱のみ (38℃ 以上) <p>Minor criteria</p> <p>1-2. 不完全な発作は下記の部位の一つ以上を含む</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 胸膜炎または心膜炎 2. 単関節炎 (股関節, 膝関節, 足関節) 3. 労作後の下肢痛 4. コルヒチンの良好な反応性 <p>Major criteriaの1項目以上, または, Minor criteriaの2項目以上で診断。 典型的FMF発作は38℃以上の発熱を伴い, 12時間から3日間続き, 同じ型の発作を3回以上繰り返す。 不完全な発作とは, 以下の1から2項目において典型的発作とは異なる。 ①発熱が38℃未満 ②発作期間が6時間から1週間 ③腹痛発作の間に, 腹膜炎がないか, 限局性の腹膜炎 ④上記の関節以外に関節炎を認める</p>
<p>B. Tel-Hashomer criteriaを改変 文献²⁾</p> <p>必須項目</p> <p>12時間から3日間続く38℃以上の発熱を3回以上繰り返す</p> <p>補助項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発熱時の随伴症状として <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>aからfのいずれかを伴う</p> 2. 発熱時にCRPや血清アミロイドAなど炎症検査所見の著明な上昇を認めるが, 発作間欠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 <p>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, 感染症や自己免疫疾患, 腫瘍などの発熱の原因となるような疾患を除外する (備考: 必須項目, あるいは補助項目のどれか1項目以上を有する症例は疑い症例とする)</p>

を行ったところ, FMFの原因遺伝子であるMEFV遺伝子のexon2及び10にE148Q/M694Iの変異を認めたことから, FMFと確定診断した。FMFの治療として第一選択とされているコルヒチンを1mg/日の内服量から開始したところ, 発熱は認められなくなり, 体幹や関節の疼痛も消失し

た。血液検査上も炎症反応の上昇を認めなくなった。その後コルヒチンによると考えられる肝障害が出現したため, 1回0.5mgを週2から3回の内服に減量したところ, 肝障害の改善を認め, 発熱や体幹や関節の疼痛の悪化なく経過した。

表 2. 本邦での 30 代以降で発症した家族性地中海熱症例

発症年齢・性別	遺伝子変異	家族歴	発熱時体温	発熱持続時間	発熱随伴症状
37 歳・男性 ³⁾	未検	なし	38℃ 前後	1 日	腹痛
48 歳・男性 ⁴⁾	未検	あり	38℃ 前後	1～2 日	胸・腹・背部痛
31 歳・男性 ⁵⁾	E148Q/M694I	なし	40℃ 前後	3 日	腹痛
53 歳・女性 ⁶⁾	M694I	なし	38～40℃	2～3 日	腹痛

考 察

FMFは周期熱と腹膜炎や胸膜炎といった漿膜炎を特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性周期熱症候群である。FMFの診断には、Tel-Hashomer criteriaが海外で用いられている（表 1-A）¹⁾。近年本邦例の臨床的特徴をふまえ、Tel-Hashomer criteriaをもとに簡便な診断基準が提案されている（表 1-B）²⁾。世界では、地中海沿岸地域で有病率の高い疾患で、遺伝性周期熱症候群の中で最も数が多い。最近我が国でも症例の集積が進んでおり、2009 年に行われたFMFの全国疫学調査では、一次調査で推計された患者総数は 292 人であった²⁾。二次調査で臨床情報が得られた 134 名における臨床像の解析結果では、発症年齢が 19.6 ± 15.3 歳と海外症例に比べて高く、49 名 (37.3%) が 20 歳以降の発症であった²⁾。そのうち 30 歳以降での発症者は 26 名であり、その中で詳細を知り得た 4 症例の臨床的特徴を表 2 に示す³⁻⁶⁾。これらの症例と本症例を比較した場合、発熱の程度が 37～38℃ 程度とやや低めであり、関節痛を伴っていた点が異なっていた。また、近年発熱期間が典型例とは異なる不完全型FMFの存在がいわれている。不完全型FMFでは、発熱期間が数時間以内あるいは 4 日以上持続したり、38℃ 以上の発熱がみられないこともあり、また、漿膜炎発作が典型的でなく、筋肉痛などの非特異的的症状がみられることがある⁷⁾。本症例はMEFV遺伝子のexon2 及び 10

にE148Q/M694Iの変異を認める完全型FMFであるが、発熱の程度が軽度で、症状としては不完全型FMFに近く、その点も診断に難渋した原因と考えられた。成人でFMFを発症した場合、原因不明の発熱として確定診断されないまま、診療されている場合もあると考えられる。FMFの治療では、コルヒチンの投与が有効であり、FMFの合併症であるアミロイドーシスの発症の予防にも効果がある。そのため、成人の周期性発熱の原因疾患の 1 つとして、FMFの可能性を考え、遺伝子診断を含めた精査を検討する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Livneh A, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40: 1879-1885, 1997.
- 2) 右田 清, 上松一永: 家族性地中海熱の臨床. *Jpn J Clin Immunol* 34: 355-360, 2011.
- 3) 杉本博之, 他: 偽性腸閉塞発作を主症状とした本邦における家族性地中海熱の 1 例. *日内会誌* 77: 1859-1862, 1988.
- 4) Takahashi M, et al: Periodic fever compatible with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 31: 893-898, 1992.
- 5) Kotone-Miyahara Y, et al: E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol* 79: 235-237, 2004.
- 6) Yamane T, et al: A Japanese case of familial Mediterranean fever with onset in the fifties. *Intern Med* 45: 515-517, 2006.
- 7) Ryan JG, et al: Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein. *Ann Rheum Dis* 69: 1383-1388, 2010.

炎症・免疫における血清アミロイド A 蛋白(SAA)の役割

右田清志* 古賀智裕** 和泉泰衛*
宮下賜一郎* 川上 純** 江口勝美****

血清アミロイド A 蛋白 (serum amyloid A protein : SAA) は、急性期蛋白として広く知られているが、最近、その生理作用がクローズアップされている。炎症性サイトカインの刺激で、SAA は肝細胞のみならず、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 滑膜細胞などの炎症局所の細胞にも発現が誘導される。さらに炎症局所に誘導された SAA は、インターロイキン (IL)-6, IL-23, CCL-20 (CC chemokine ligand 20) など炎症、自己免疫にかかわるサイトカイン、ケモカインを誘導することで、炎症病態を増幅する。この SAA の誘導を制御するものとして、IL-6 阻害薬であるトリメズマブ、IL-6 のシグナル伝達を阻害する JAK 阻害薬である CP690, 550 があげられる。

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) に続発するアミロイド A (amyloid A : AA) アミロイドーシスは、RA の重篤な臓器合併症として広く認識されている。慢性炎症性疾患において、炎症性サイトカインの刺激で急性期蛋白として肝細胞から産生される血清アミロイド A 蛋白 (serum amyloid A protein : SAA) の血中濃度高値が持続すると SAA は蛋白分解を受け、不溶性の AA 蛋白となり臓器に沈着する¹⁾。RA の死因の 5~17% がアミロイドーシス合併による臓器障害とか

つて考えられていたが²⁾、生物学的製剤などで RA のタイトコントロールが可能になった今日、その比率は減少していくと考えられる。一方、SAA が種々の生物活性を有していることがわかり、単なる急性期蛋白ではなく、動脈硬化など、RA 以外の炎症病態にも深く関与していることが明らかになっている。本稿では、SAA の生物活性と RA の病態形成における SAA の役割について解説したい。

1 SAA の遺伝子発現

SAA は第 11 染色体に位置する SAA1-4 の遺伝子にコードされる急性期蛋白の 1 つである³⁾。SAA1 と SAA2 は、別名 acute-phase SAA (A-SAA) とよばれる誘導型の遺伝子であり、インターロイキン (IL)-6 などの炎症性サイトカインの刺激で誘導される。SAA3 は pseudo gene であり、SAA4 は、定常的に発現しており、サイトカイン等の刺激では誘導されない⁴⁾。ほかの急性期蛋白と同様におもに肝細胞から産生されると考えられているが、近年、動脈硬化部位の血管内皮細胞、

【キーワード】

関節リウマチ
血清アミロイド A 蛋白
サイトカイン
ケモカイン

* MIGHTA Kiyoshi, IZUMI Yasumori, MIYASHITA Taiichiro/
独立行政法人国立病院機構長崎医療センターリウマチ科

** KOGA Tomohiro, KAWAKAMI Atsushi/長崎大学病院
第一内科

*** EGUCHI Katsumi/佐世保市立総合病院

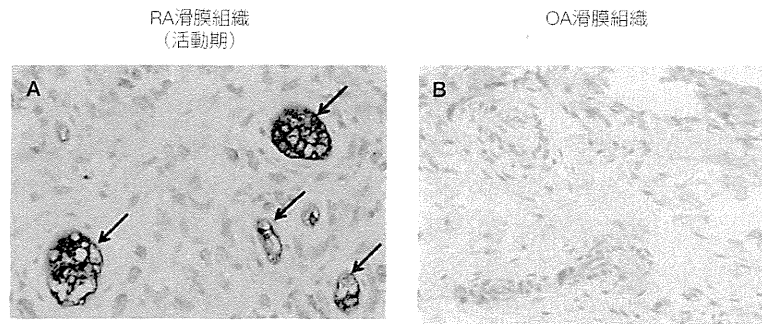


図 1. 滑膜組織における SAA の発現 (Migita K *et al.* 2011⁶⁾より引用)
RA 患者 (RA), OA 患者 (OA) 滑膜組織を抗-SAA 抗体を用いて免疫染色をおこなった。RA 滑膜組織では、血管内皮細胞 (矢印) に SAA の強い発現を認めるが、滑膜細胞にも SAA の発現が認められる。

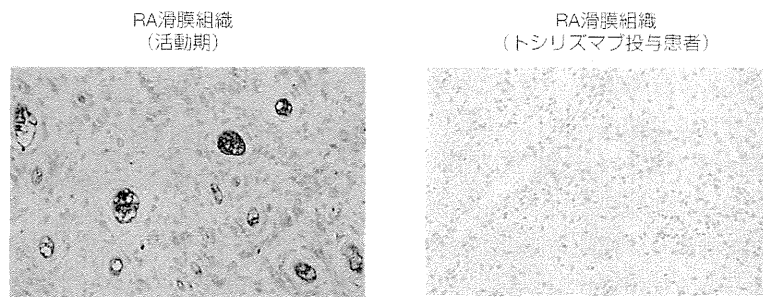


図 2. RA 滑膜組織における SAA の発現 (トシリズマブの影響)
活動性 RA 患者 (RA), およびトシリズマブ治療中の RA 患者 (トシリズマブ) の滑膜組織を抗-SAA 抗体を用い免疫染色をおこなった。トシリズマブ投与に滑膜組織の SAA 発現が、減弱していることがわかる。

平滑筋細胞や脂肪細胞での A-SAA の mRNA の発現が報告されている⁵⁾。サイトカインによる SAA (A-SAA) 遺伝子発現に重要な転写因子は STAT3 と考えられている⁶⁾。ヒト SAA1 の遺伝子のプロモーター領域には、STAT3 responsive element は存在しないが、STAT3 は NF- κ B と複合体を形成し、この複合体が、SAA1 のプロモーター領域の NF- κ B responsive element に結合することで、SAA1 の mRNA の発現が誘導されると考えられている。

2 IL-6 による RA 滑膜細胞 A-SAA 誘導とその制御

筆者らは RA 滑膜組織で SAA の発現を検討したが、血管内皮細胞とその内膜 (おそらく血液成分に含まれる SAA を反映している) に強い SAA 発現を認めたが、これら血管以外に、滑膜線維芽細胞においても強い発現を認めた (図 1)。また、変形性関節症 (osteoarthritis : OA) の滑膜線維芽細胞では SAA の発現を認めないことより、RA で滑膜局所で増加している炎症性サイトカインにより誘導されたものと考えられた。RA の滑膜局所で発現した SAA は、更なる炎症性サイトカイン

ン、ケモカインや骨破壊につながるマトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinases: MMPs)の産生を誘導することで、RAの骨破壊に重要な役割を果たしている⁷⁾。そこで、RA滑膜細胞を用い、サイトカインによるSAA誘導とその制御について検討した⁸⁾。現在RAの治療に用いられている抗サイトカイン療法のなかでトシリズマブが最もSAA産生の抑制効果が強いと考えられている。図2は、トシリズマブ治療中のRA滑膜組織のSAAの発現を示しているが、トシリズマブ治療中のRA患者滑膜組織においては、活動期のRA滑膜組織にくらべ、SAAの発現がほとんどみられないことがわかる。そこで、IL-6刺激で誘導されるSAAの発現についてRA滑膜細胞を用い検討した。RA滑膜細胞を、IL-6、可溶性IL-6受容体(sIL-6R)で刺激すると、SAA1、SAA2のmRNA発現が誘導される(図3)。IL-6刺激により、IL-6受容体の細胞内ドメインgp130に会合しているJAK1/2がリン酸化を受け、活性化されたJAK1/2が、転写因子STAT3を活性化することで⁹⁾、SAAのmRNA発現が誘導されると考えられる。そこでRA滑膜細胞をIL-6、sIL-6Rで刺激し、JAKs、STATsのリン酸化を検討した。RA滑膜細胞をIL-6、sIL-6Rで刺激すると

JAK2、STAT3がリン酸化され活性化されていることがわかる(図4)。このIL-6刺激系にIL-6受容体抗体であるトシリズマブを加えるとJAK2、STAT3のリン酸化は阻害された。JAK阻害薬であるCP690,550によってもJAK2、STAT3のリン酸化は阻害された。

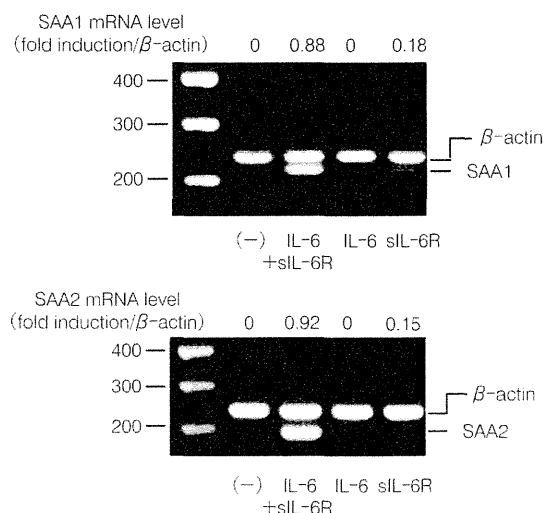


図3. IL-6刺激によるRA滑膜細胞、SAA遺伝子発現(Migita K *et al.* 2011⁸⁾より引用)
RA滑膜細胞を、IL-6(100 ng/ml)、可溶性IL-6受容体(sIL-6R, 100 ng/ml)で20分刺激し、SAA1、SAA2のmRNA発現をRT-PCRで検討した。IL-6とsIL-6Rの共刺激で、SAA1、SAA2のmRNA発現が誘導された。

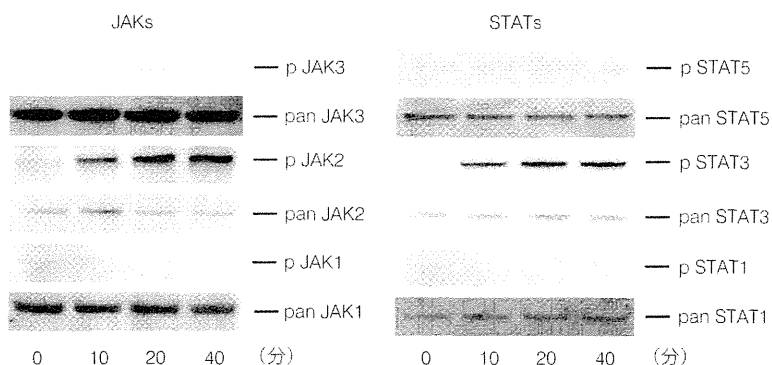


図4. IL-6刺激によるJAK/STATの活性化(Migita K *et al.* 2011⁸⁾より引用)
RA滑膜細胞を、IL-6、sIL-6Rで刺激し、JAKs、STATsのリン酸化を、リン酸抗体を用いた免疫ブロットで検討した。IL-6刺激によるJAK2(pJAK2)、STAT3(pSTAT3)のリン酸化が誘導されることわかる。

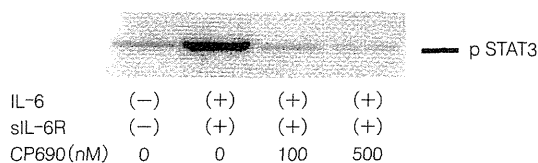


図 5. JAK 阻害薬 CP690,550 による IL-6 シグナルの阻害 (Migita K *et al.*, 2011⁸⁾より引用)

RA 滑膜細胞を CP690,550 存在下, IL-6 で刺激し, STAT3 のリン酸化を調べた. CP690,550 の前処置により, IL-6 刺激で誘導される STAT3 のリン酸化は阻害されている.

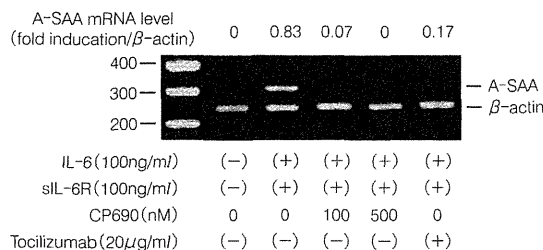


図 6. JAK 阻害薬 CP690,550 による SAA 誘導の阻害 (Migita K *et al.*, 2011⁸⁾より引用)

RA 滑膜細胞を CP690,550 存在下, IL-6 で刺激し, A-SAA mRNA 発現を RT-PCR で検討した.

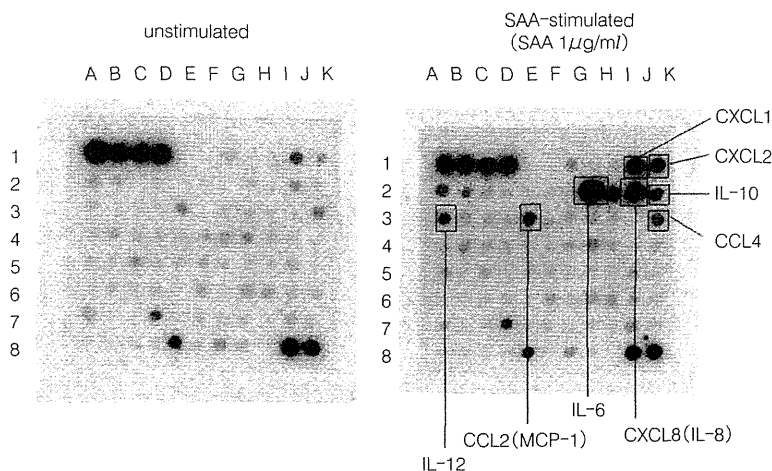


図 7. SAA によるサイトカイン, ケモカインの誘導 (Koga T *et al.*, 2008¹⁴⁾より引用)

RA 滑膜細胞を SAA で刺激しその培養上清を, サイトカインチップで解析した. SAA 刺激で, サイトカイン, ケモカインが誘導されることがわかる.

ン酸化は阻害された(図 5). つぎに, IL-6 刺激で誘導される A-SAA の mRNA 発現に, これら薬剤の及ぼす影響について検討した. トシリズマブ, CP690,550 ともに IL-6 刺激で RA 滑膜細胞に誘導される A-SAA mRNA 発現をほぼ完全に抑制した(図 6). 以上の結果より IL-6 は RA 滑膜細胞の A-SAA 遺伝子発現を誘導するが, IL-6 受容体抗体, あるいは IL-6 受容体に会合している JAK キナーゼの阻害薬を用いることで, A-SAA の誘導をほぼ完全に阻止できることが明らかになった.

3 SAA の免疫細胞, 炎症細胞に対する生理作用

SAA は単なる急性期蛋白でなく, 単球, 好中球, リンパ球などの免疫担当細胞を活性化させ¹⁰⁾, サイトカイン, MMPs をはじめとする炎症分子を誘導することが知られている¹¹⁾. また, SAA は肝細胞だけではなく, 動脈硬化部位の血管内皮細胞などで発現しており, 炎症局所で誘導された SAA は, 免疫担当細胞を活性化することで, 炎症病態に関与していることが示唆されている.

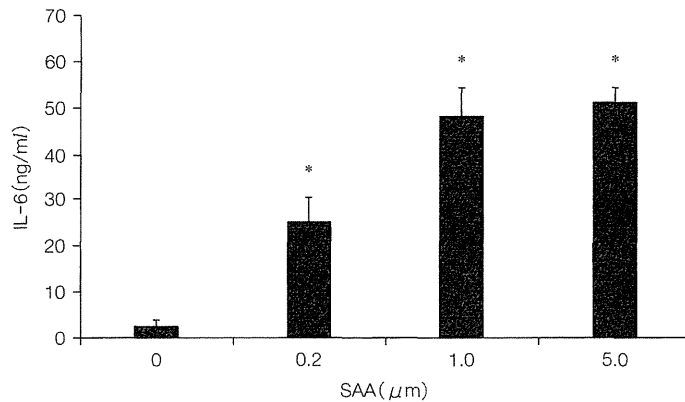


図 8. SAA による IL-6 の誘導 (RA 滑膜細胞) (Koga T *et al.* 2008¹⁴⁾ より引用)
RA 滑膜細胞を SAA で刺激し、培養上清の IL-6 を ELISA 法で測定した。

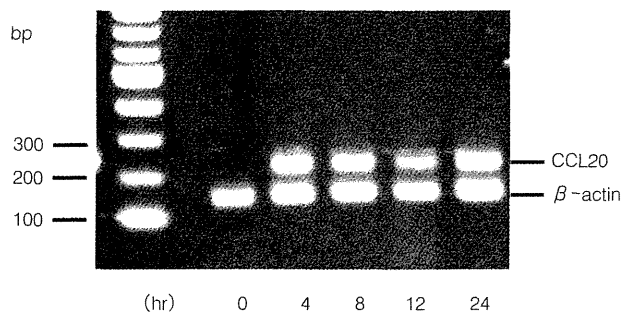


図 9. SAA による CCL20 の誘導 (RA 滑膜細胞) (Migita K *et al.* 2009¹⁵⁾ より引用)
RA 滑膜細胞を SAA で刺激し、CCL20 mRNA 発現を RT-PCR 法で検討した。

SAA による免疫担当細胞の活性化には、受容体が必要であるが、FPRL-1 (formyl peptide receptor-like 1) が SAA の特異的なリガンドであることが明らかにされ¹²⁾、FPRL-1 が最も有力な SAA の受容体と考えられている。FPRL-1 は G 蛋白結合型受容体で、SAA は FPRL-1 を介して単球、T リンパ球、好中球の遊走を誘導することがすでに報告されている¹³⁾。SAA が FPRL-1 に結合すると、その下流のシグナル分子である NF- κ B や MAPK を活性化し種々の炎症関連分子が誘導されることが明らかにされている。

4 SAA の RA 滑膜細胞に対する作用

IL-6 などの炎症性サイトカインにより、RA 滑膜細胞に SAA が誘導されることがわかったが、誘導された SAA の滑膜細胞に対する影響について検討した。RA 滑膜細胞から分離した滑膜細胞を SAA で刺激し、その培養上清をプロテインチップで解析することでどのようなサイトカイン、ケモカインが誘導されるか検討した。SAA によって、いくつかのサイトカイン、ケモカインが誘導されるがそのなかでも強く誘導されるのが

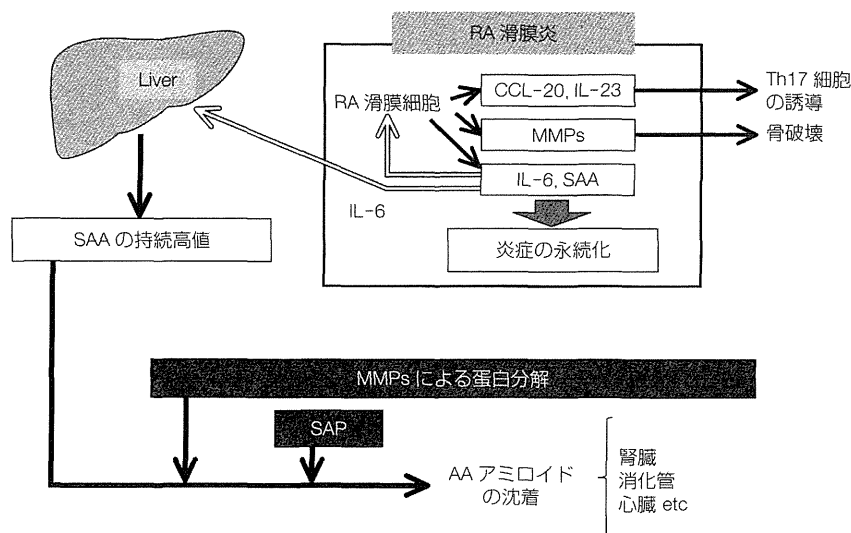


図 10. RA の病態における SAA の役割

(SAA は滑膜局所でも産生され、サイトカイン、MMPs を誘導する)

RA 患者、滑膜組織に誘導された SAA は、IL-16, IL-23, CCL-20, MMPs など炎症、自己免疫、骨破壊につながる炎症分子を誘導する。さらに RA 滑膜細胞に誘導された IL-6, SAA はオートクラインに RA 滑膜細胞に作用し、炎症を永続化させる。

IL-6 である(図 7)。実際に RA 滑膜細胞を SAA で刺激すると用量依存性に IL-6 が産生されることが確認された(図 8)¹⁴⁾。IL-6 刺激で RA 滑膜細胞に誘導された SAA は、さらに IL-6 を誘導することより、SAA を介した IL-6 増幅が、RA 滑膜炎の永続化につながるが考えられる。つぎにケモカインの 1 つである CCL-20(CC chemokine ligand 20)について検討した¹⁵⁾。CCL-20 のリガンドである CCR6(CC chemokine receptor 6)は、Th17 細胞に選択的に発現していることより¹⁶⁾、CCL-20 は自己免疫疾患において、Th17 細胞を炎症局所にリクルートするケモカインとして注目されている¹⁷⁾。RA 滑膜細胞を SAA で刺激すると CCL-20 の mRNA 発現(図 9)、CCL-20 の産生が誘導されることがわかった。つぎにトランスウェルシステムを用い、CCL-20 のリガンドである CCR6 陽性細胞の遊走を検討すると、SAA 刺激した RA 滑膜細胞の上清は、効率よく、CCR6⁺ CD4⁺T 細胞を遊走することがわかった。以上の

結果より、SAA 刺激により、Th17 細胞をリクルートする作用のあるケモカインである CCL-20 を誘導することがわかった。筆者らは、SAA が IL-23 を誘導することもすでに報告しており¹⁸⁾、SAA は、IL-6, IL-23 誘導を介して、炎症局所において Th17 細胞の分化を誘導する一方、CCL-20 を介して、効率よくこれら Th17 細胞を炎症局所にリクルートすることで、RA などの自己免疫疾患の炎症病態に密接にかかわっていることが示唆された。

おわりに

RA 滑膜炎における SAA の役割を図 10 に示す。これまで SAA は急性期蛋白としての役割、あるいは SAA の分解過程で生じる AA アミロイドシスがクローズアップされてきた。しかしこれまでの検討から、SAA は肝細胞だけではなく、RA 滑膜細胞などの炎症細胞にも発現し、これら炎症局所で産生された SAA は、サイトカイン、炎症

分子を誘導することで、炎症の増幅、遷延化を引き起こし、自己免疫、炎症病態に深くかかわっていることが示唆された。

文 献

- 1) Husby G *et al* : Serum amyloid A (SAA)--the precursor of protein AA in secondary amyloidosis. *Adv Exp Med Biol* **243** : 185-192, 1988
- 2) Cunnane G : Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* **13** : 67-73, 2001
- 3) Uhlar CM *et al* : Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* **265** : 501-523, 1999
- 4) Jensen LE *et al* : Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* **334** : 489-503, 1998
- 5) Meek RL *et al* : Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells : implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91** : 3186-3190, 1994
- 6) Hagihara K *et al* : Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF- κ B-mediated serum amyloid A gene expression. *Genes Cells* **10** : 1051-1063, 2005
- 7) Connolly M *et al* : Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells in vitro and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* **184** : 6427-6437, 2010
- 8) Migita K *et al* : Influence of Janus Kinase inhibition on IL-6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol* **38** : 2309-2317, 2011
- 9) Hirano T *et al* : Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene* **19** : 2548-2556, 2000
- 10) Xu L *et al* : A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* **155** : 1184-1190, 1995
- 11) Migita K *et al* : Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* **78** : 535-539, 1998
- 12) O'Hara R *et al* : Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* **50** : 1788-1799, 2004
- 13) Badolato R *et al* : Serum amyloid A induces calcium mobilization and chemotaxis of human monocytes by activating a pertussis toxin-sensitive signaling pathway. *J Immunol* **155** : 4004-4010, 1995
- 14) Koga T *et al* : Serum amyloid A-induced IL-6 production by rheumatoid synoviocytes. *FEBS Lett* **582** : 579-585, 2008
- 15) Migita K, *et al* : Serum amyloid A protein stimulates CCL20 production in rheumatoid synoviocytes. *Rheumatology (oxford)* **48** : 741-747, 2009
- 16) Singh SP *et al* : Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J Immunol* **180** : 214-221, 2008
- 17) Matsui T *et al* : Selective recruitment of CCR6-expressing cells by increased production of MIP-3 alpha in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* **125** : 155-161, 2001
- 18) Migita K *et al* : Induction of interleukin-23 p19 by serum amyloid A (SAA) in rheumatoid synoviocytes. *Clin Exp Immunol* **162** : 244-250, 2010

連載 自己炎症症候群の多様性

第 7 回

自己炎症疾患に合併するアミロイドーシス

右田清志*

アミロイドーシスは、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患に続発し、腎不全、心不全などの臓器障害を引き起こす重篤な合併症である。原因蛋白である AA 蛋白は、インターロイキン(IL)-1, IL-6, 腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α などの炎症性サイトカインで誘導される血清アミロイド A 蛋白(serum amyloid A : SAA)の代謝過程で生じ、不溶性のアミロイド線維として臓器に沈着する。SAA などの急性期蛋白の上昇を伴う慢性炎症疾患は、AA アミロイドーシスの基礎疾患であるが、周期性発熱を特徴とする遺伝性自己炎症疾患は、高率にアミロイドーシスを合併し、生命予後を悪化させる要因となる。遺伝性自己炎症疾患は難治性疾患と考えられていたが、IL-1, TNF などのサイトカインあるいはその受容体の異常で発症することより、抗サイトカイン療法の導入によって、その治療は大きく変貌している。さらに抗サイトカイン療法は、アミロイドーシスの予防、改善につながる治療として注目されている。

はじめに

遺伝性自己炎症疾患は、遺伝子変異により自然免疫関連の分子機能異常で発症する疾患で、周期性発熱に代表されるくり返す炎症を特徴とする疾患である。代表的な疾患は、その発症頻度の順に、

Key Words

自己炎症疾患
アミロイドーシス
CAPS (cryopyrin 関連周期性発熱症候群)
CINCA 症候群
FCAS (家族性寒冷自己炎症症候群)
FMF (家族性地中海熱)
HIDS (高 IgD 症候群)
MWS (Muckle-Wells 症候群)
NLRP3 (NLR family, pyrin domain containing 3)
SAA (血清アミロイド A 蛋白)
TRAPS (TNF 受容体関連周期熱症候群)

家族性地中海熱症候群 (familial Mediterranean fever : FMF), 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) 受容体関連周期熱症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome : TRAPS), 高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome : HIDS), cryopyrin 関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) である。これらの疾患の、生命予後に影響する重大な臓器合併症は、AA アミロイドーシスである。AA アミロイドーシス合併のリスクとしては、治療要因 (治療介入時期など)、遺伝的要因、アミロイド前駆蛋白である血清アミロイド A 蛋白 (serum amyloid A : SAA) の平均濃度、あるいは基礎疾患である遺伝的自己炎症疾患の重症度などさまざまな要因が考えられている。本稿では、これら遺伝性自己炎症疾患に合併するアミロイドーシスを中心に解析したい。

* MIGHTA Kiyoshi/長崎医療センター臨床研究センター

1. 自己炎症疾患

自己炎症疾患という概念は、TRAPSの原因遺伝子 TNF receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) を同定した Kastner らによって提唱された¹⁾。

自己炎症疾患は周期熱で象徴されるくり返す炎症が特徴であり、自己免疫疾患、感染症と異なり、自己抗体、自己反応性 T 細胞、および病原体は同定されない。病因としては、獲得免疫ではなく、自然免疫系の異常が考えられる²⁾。遺伝性自己炎症疾患の特徴は、遺伝子の変異により生じる自然免疫系の活性化により、周期熱、皮膚結合組織の炎症が起こると同時にインターロイキン(IL)-1 β 、TNF- α などのサイトカインシグナルの活性化が起こっていることが示されている³⁾。したがって、IL-1、TNF などに対する抗サイトカイン療法の有効性が注目されている。

自己炎症疾患の分類に関してさまざまな意見があるが、臨床所見による分類を表 1 に示す¹⁾。

自己炎症疾患は、遺伝性周期熱症候群(hereditary recurrent fevers)、突発性発熱疾患(idiopathic febrile syndromes)、化膿性疾患(pyogenic disorders)、肉芽腫性疾患(granulomatous diseases)、皮膚・骨組織の自己炎症疾患(autoinflammatory disorders of skin and bone)、代謝性疾患(metabolic disorders)、補体の異常に伴う疾患(complement disorders)、血管炎(vasculitis)、マクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndromes)に大きく分類される¹⁾。

狭義の自己炎症疾患と考えられている遺伝性の周期熱症候群は、その発症機構からインフラマソームの機能異常に起因する IL-1 β 産生亢進が原因である FMF、CAPS[家族性寒冷自己炎症症候群(familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、Muckle-Wells 症候群(MWS)、CINCA 症候群(chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome)の 3 疾患]および受容体蛋白のミスフォールディング(立体構造の変化)に

より発症する TRAPS が代表的な疾患である。また代謝性疾患である痛風、偽痛風は、尿酸結晶がインフラマソームを活性化することより広義自己炎症疾患と考えられている⁴⁾。

2. AA アミロイドーシスの成因(図 1)

アミロイドーシスとは、正常では可溶性の蛋白のミスフォールディングで生じたアミロイド線維からなる不溶性蛋白の細胞外への沈着と定義されている⁵⁾。遺伝性自己炎症疾患に合併するアミロイドーシスは、AA アミロイドーシスであり、前駆蛋白は血清アミロイド A 蛋白(SAA)である。SAA は炎症性サイトカインの刺激で肝臓から急性期蛋白として産生され、血漿中では、アポリポ蛋白である HDL(high density lipoprotein) 分画に存在する。通常、SAA の血中濃度は 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であるが、急性炎症時には通常の 1000 倍近くまで上昇する⁶⁾。

SAA は 104 個のアミノ酸からなるが、AA アミロイドーシスとして組織に沈着するアミロイド線維はおもに SAA の N 末端の 76 個のアミノ酸からなる。通常 SAA の C 末端はマクロファージ由来の酵素により切断され、HDL から分離した SAA はマクロファージに吸収され、リソゾームでカテプシンなどの蛋白分解酵素で代謝される。通常、SAA はこのようにして処理されるが、アミロイドーシス患者では、この SAA の分解代謝過程になんらかの異常が生じ、不溶性の AA 蛋白が線維として沈着する。組織に沈着したアミロイド線維は、プロテオグリカンや、血清アミロイド P 蛋白(SAP)と結合することで蛋白分解からまぬがれて安定化すると考えられている⁷⁾。

3. AA アミロイドーシスの予後

AA アミロイドーシスの予後は非常に悪く、診断からの平均生存期間は報告によって異なるが平均 24~53 ヶ月とされている。おもな死因は、腎不全、心不全、透析療法中の合併症である⁸⁾。重要