

201231062B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)の病態
の解明と診断基準作成に関する研究

平成23年度～平成24年度

総合研究報告書

平成 25(2013)年 5 月

研究代表者 堀内孝彦

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**TNF 受容体関連周期性症候群(TRAPS)の病態
の解明と診断基準作成に関する研究**

総合研究報告書

平成 25(2013)年 5 月

研究代表者 堀内孝彦

九州大学大学院 病態修復内科学分野

TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）の病態の解明と診断基準作成に関する研究

研究代表者 堀内 孝彦 九州大学大学院

病態修復内科学分野准教授

研究要旨

TNF 受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome:TRAPS）は近年国内外で注目されている自己炎症症候群のなかでも代表的な疾患である。本研究班では、この 3 年間で本邦 TRAPS の実態調査を行い、病態を解明し、本邦 TRAPS の診療ガイドラインを作成した。全国調査によって判明した TRAPS 疑い患者は 263 名であり、167 名について遺伝子解析を行い 10 名（6.0%）に TNFRSF1A の異常を見出した。8 名は T61I、2 名はそれぞれ国内外で報告のない V136M と S321I であった。これらの新しい異常に加えて、既報、未報すべての異常を合わせると本邦には 13 種類の遺伝子異常があり、TRAPS が 35 家系の TRAPS が存在することが明らかになった。さらにこれら本邦 TRAPS の臨床症状、経過を欧米の TRAPS 患者と比較すると、発熱、皮疹、関節痛などの頻度は差がないものの、腹痛、胸痛、筋肉痛、眼症状の頻度が本邦 TRAPS ではきわめて低いことがわかった。本邦で報告のあった異常と欧米の代表的異常について機能的解析を並行して行い、構造に大きな変化をきたして TNF 受容体 1 型が細胞表面に発現できない構造的変異と細胞表面には発現できる非構造的変異の大きく二つに分類できることを明らかにした。さらにこれらの知見に基づき、本邦 TRAPS 診断ガイドライン 2012 を完成した。

研究分担者

石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科 教授
楠原浩一 産業医科大学小児科 教授
武井修治 鹿児島大学保健学科 教授
蓑田清次 自治医科大学アレルギー膠原病内科 教授
鷺尾昌一 聖マリア学院大学看護学部教授
井田弘明 久留米大学第一内科 准教授
高橋裕樹 札幌医科大学第一内科 准教授
藤井隆夫 京都大学臨床免疫学 准教授
田平知子 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム構造学 講師
塚本浩 九州大学病態修復内科 助教
宮原寿明 国立病院機構九州医療センター 部長

研究協力者

徳永章二 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 講師

右田清志 国立病院機構長崎医療センター 部長
西小森隆太 京都大学大学院発達小児科学 准教授

A. 研究目的

日常臨床においては、不明熱に遭遇することは多く、その中には発熱を繰り返す場合も稀ならず存在する。このような患者では、発熱のみならず関節痛、皮疹などの随伴症状を伴うことがあり診断に難渋することも多い。こうした患者の一部に自己炎症症候群(Autoinflammatory syndrome)患者が含まれることが明らかになってきた。

TNF 受容体関連周期性症候群（TNF receptor-associated periodic syndrome:

TRAPS) は、常染色体優性の家族性周期性発熱疾患である。繰り返す発熱に加えて、皮疹、筋痛、関節痛、腹痛、胸痛、結膜炎、眼窩周囲浮腫など多彩な症状を呈する代表的な自己炎症疾患の一つである。

TRAPS 患者は、欧米からは多数報告されているが、わが国を含めたアジアからの報告は少なく、わが国 TRAPS の実態が不明であったことが本研究を始める契機となった。今年度は 3 年間いただいた研究期間の最終年度に当たる。

TRAPS は Tumor necrosis factor (TNF) 受容体 1 型の変異が関連することが 1999 年に McDermott らによってはじめて報告された。その後、TNF 受容体 1 型の細胞外ドメインの 1 番目と 2 番目の Cysteine-rich domain (CRD) を中心に欧米では多くの報告がなされた。しかしながら本研究班を立ち上げた平成 22 年度の時点で、わが国では私どもの報告 (Horiuchi T, et al. *Int J Mol Med* 2004) をふくめ班員の楠原、井田、武井らの報告が散見されるにすぎなかった。わが国以外のアジアからの報告も皆無であった。本研究の目的は、1) 本邦での TRAPS 患者数を把握する、2) 特徴的な症状や経過を明らかにする、3) TRAPS の原因遺伝子解析、細胞生物学的解析により病態解明をおこなう、4) 診療ガイドラインを作成して臨床に還元することである。TRAPS に代表される自己炎症疾患は、本邦では実態が明らかでなく発症メカニズムも十分解明されているとは言い難い。本邦以外のアジア各国での報告も皆無といってよい。その一方で自己炎症疾患は、不明熱や原因不明の慢性炎症の鑑別疾患として近年重要性が増しているため研究の必要性は高い。

B. 研究方法

本研究班の研究方法の全体像は、以下のように大きく 3 段階に集約される。第 1 段階は TRAPS 疑い患者の全国調査、同定、第 2 段階は TRAPS ならびに関連疾患の遺伝子解析による確定診断、第 3 段階は臨床症状、検査値、異常 TRAPS 遺伝子産物の機能異常の解析、病態を解明し、診療ガイドラインを作成することである。

第 1 段階 (平成 22 年度) : 全国の 200 床以上のすべての病院の内科、小児科 2900 施設に「一次調査票」を送付した (堀内、塚本、宮原)。回答率は 62.3% と高く臨床医の関心の大きさを反映している。とくに小児科医の関心は高く、回答率は 82.9% に達した。全国各地の 153 施設から 263 名にもおよぶ TRAPS 疑い患者が報告された。さらに本研究では班員が所属するほかの厚労省研究班「ベーチェット病研究班」(班長・石ヶ坪)、日本小児リウマチ学会(運営委員長・武井、楠原)、自己炎症疾患研究会(世話人代表・井田)、成人スチル病研究会(高橋、藁田、藤井)を通じてさらにきめ細かく患者を掘り起こす努力を続けた。第 3 段階で詳述するが、この患者掘り起こしの結果、本邦には 35 家系の TRAPS 患者がいることが明らかになった。研究班ホームページも開設した。平成 22 年 10 月、これら 153 施設に臨床症状、検査所見、治療経過を問い合わせる「二次調査票」を送付し回収した。また同時に遺伝子解析への同意を依頼しており、各施設で倫理委員会の承認が得られ次第、検体を九州大学に送付いただいている。

第 2 段階(平成 23 年度) : 集積した TRAPS 疑い症例について順次分子診断を開始し、平成 24 年度まで続けている。TNF 受容体 1

型遺伝子 (*TNFRSF1A*) 解析が現時点では最も確実な TRAPS 診断方法であり同意が得られた検体について積極的に検討を進めた。遺伝子解析は、九州大学大学院病態修復内科学分野ならびに生体防御医学研究所において我々が構築してきた解析システムを用いて、*TNFRSF1A* に加えて類似の症状を呈しうる自己炎症疾患関連遺伝子、*MEFV* (家族性地中海熱)、*MVK* (メバロン酸キナーゼ欠損症、別名 高 IgD 症候群) について解析を進めている (堀内、田平)。TRAPS 類似の症状を呈しながらも TNF 受容体 1 型の異常を認めない場合には、ほかの自己炎症症候群である可能性も否定できない。該当する関連の厚労省研究班と連携し、検討を進めた。

第 3 段階 (平成 24 年度) : *TNFRSF1A* に異常があり TRAPS の確定診断ができた症例については、各症例の詳細な臨床データを解析し、特異度、感度のすぐれた診療ガイドラインを作成することとした。私どもの研究の過程で新たに診断された TRAPS に加え、既報、未報の TRAPS 症例を発掘した。これら症例について、症状、検査所見、家族歴などについて詳細に検討した。その結果をもとにわが国 TRAPS 患者の特徴をまとめ、欧米の TRAPS 患者の特徴と比較した。

班員の鷲尾教授は、厚労省「特定疾患の疫学に関する研究班」にも所属しており、専門の疫学、統計学の立場から助言をいただきこの作業を遂行する。さらに必要なことは TRAPS の病態解明、診断基準の周知による厚生行政への還元である。診療ガイドラインを、厚労省各研究班、学会、研究会、当 TRAPS 研究班ホームページ (<http://www.1nai-collagen-disease.com/>) で周知するとともに、平成 22 年度に「一次調査

票」を送付した 2900 施設に配布する。今回の研究班の調査で原因不明の発熱の診断に難渋する施設が多いことが判明したが、これら症例の的確な診断、治療に役立つことができるという点で本研究班の作成する診療ガイドラインは厚生行政にも貢献すると考える。

本邦で同定された変異 *TNFRSF1A* 遺伝子を線維芽細胞 293T で発現させる系を確立した。これらの変異が細胞表面へ出現するか、あるいは細胞内にとどまるか、について FACS を用いて順次解析を行っている (堀内、塚本、宮原)。すなわち TRAPS における *TNFRSF1A* 遺伝子異常は、大きく構造に変化を与えて TNF 受容体 1 型が細胞表面に発現できなくなる構造的変異と、細胞表面への発現は妨げられない非構造的変異との、2 種類に分けられる。ヒト 293T 細胞の中に、蛍光色素 GFP に各遺伝子異常 cDNA を結合させた発現ベクターをトランスフェクションし、細胞内ならびに細胞表面での TNF 受容体 1 型の局在を検討した。GFP を発光させている 293T 細胞をトランスフェクションに成功した細胞と判断し、その細胞について蛍光標識した抗 TNF 受容体 1 型抗体で染色されるかどうか、その蛍光強度はどの程度かを検討し、各 TNF 受容体 1 型異常が細胞表面まで運ばれるか FACS で確認した。細胞内の TNF 受容体 1 型は、膜透過処理を行ったうえで蛍光標識した抗 TNF 受容体 1 型抗体を加えて FACS で細胞内の発現量を確認した。正常 TNF 受容体 1 型をトランスフェクションしたものをコントロールとして用いて各変異と発現の程度を比較した。

C. 研究結果

1. 遺伝子解析

研究 1 年目の 2010 年 8 月、全国の 200 床以上のすべての施設の内科、小児科 2900 施設から回答を受けた TRAPS 疑い患者 263 名のうち、同意の得られた患者について *TNFRSF1A* (TRAPS 責任遺伝子)、*MEFV* (家族性地中海熱)、*MVK* (メバロン酸キナーゼ欠損症) の全コーディングエクソンの遺伝子解析を行った。2013 年 5 月 7 日現在、計 167 名についてこれら 3 遺伝子すべての解析を終了している。

1) TNF 受容体 1 型遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常

解析の終了した 167 例のうち 10 例 (対立遺伝子頻度 2.4%) にヘテロの遺伝子異常を認めた。うち 8 例は T90I (TNF 受容体 1 型の 90 番目のアミノ酸スレオニン T からイソロイシン I への置換 : leader peptide の 29 個のアミノ酸を計算から外すと T61I とも表記される) を認めた。一方、健常人 363 名においては T90I をより低頻度の 7 名 (対立遺伝子頻度 0.96%) にヘテロで認めた。統計的には $p=0.067$ で有意差はなかったが、T90I は TRAPS 疑い患者で多く認められる傾向にあった。日本人では T90I を持っている場合には TRAPS 発症の危険因子となりうることが明らかになった。この異常は *TNFRSF1A* の TRAPS 患者における hotspot である exon2-4 に含まれる exon3 にあり、TNF 受容体 1 型の細胞外ドメインの大部分を占める 4 個の cysteine-rich domain (CRD) のうち 2 番目の CRD2 内に位置していた。

残りの 2 例のうちの 1 例は昨年度発見された S350I (TNF 受容体 1 型の 350 番目のアミノ酸セリン S からイソロイシン I への置換 : leader peptide の 29 個のアミノ酸を

計算から外すと S321I とも表記される) である。この変異は健常人には全く認めなかった。したがって変異と考えられる。この変異は *TNFRSF1A* の exon9 にあり、TRAPS 患者では通常異常を認めない細胞内ドメインに位置している。この変異の場所は TNF 受容体 1 型の機能ドメインである death domain の極めて近傍にあることから何らかの機能異常を有していることが推定された。

もう 1 例は V165M (TNF 受容体 1 型の 165 番目のアミノ酸バリン V からメチオニン M への置換 : leader peptide の 29 個のアミノ酸を計算から外すと V136M とも表記される) であった。今年度新たに発見された。この変異は健常人には全く認めなかった。したがって変異と考えられる。この変異は *TNFRSF1A* の exon4 にあり、TNF 受容体 1 型の細胞外ドメインに 4 個ある CRD のうち 3 番目の CRD3 内に位置していた。

欧米人において R121Q, P75L (leader peptide の 29 個のアミノ酸を計算から外すと R92Q, P46L とも表記される) は健常人に低頻度で認められ、TRAPS で高頻度に認めることより TRAPS の発症にかかわる遺伝子異常と考えられている。Low penetrance の遺伝子異常を考えられ、遺伝子異常によって引き起こされる TNF 受容体 1 型の構造変化は典型的な変異に比べて少ないと推測される。我々の解析した TRAPS 疑い患者 167 例ならびに健常人 363 例には R121Q, P75L いずれも認めなかった。わが国において同様の意味をもつ遺伝子異常は T90I と考えられる。

2) 家族性地中海熱の原因遺伝子 (*MEFV*)

の異常

一般人で検出されていない非同義置換 SNV (一塩基多型・変異両者を含めて single nucleotide variation: SNV と略称) として T249A, H478Y, I591T, Y688C, M694I を検出した。これらの SNV はすべてヘテロであり TRAPS 疑い患者 167 例の中から各 1 例ずつ認めた。M694I のみは exon10 に位置しており家族性地中海熱に見られる典型的な異常として報告されている。このほかに非同義置換 SNV として, E84K, L110P, P115R, E148Q, R202Q, G304R, P369S, R408Q, S503C が患者検体で同定されたが、いずれも一般人試料で 1%以上のアレル頻度で認められたため病的な意義、機能的な意義については更なる検討が必要である。いずれにしても我々の解析した TRAPS 疑い患者の中には典型的な家族性地中海熱の患者はほとんどいないと思われる。

3) メバロン酸キナーゼ欠損症の原因遺伝子(MVK) の異常

非同義置換として V109L, D386N が 1 例ずつの患者にヘテロで検出された。これは一般人集団でも同じ程度の頻度で検出されたので、疾患と関連しているかどうかはまだ検討する必要がある。ただし V109L の症例はメバロン酸キナーゼ欠損症の症状と矛盾しなかった。

2. 本邦 TRAPS 患者の臨床症状の解析

わが国の TRAPS の実態を詳細に解析する目的で、今回の全国調査で発見した 10 例に加えて、今までにわが国で既報、未報のすべての TRAPS 患者情報を班員の先生方の努力でできる限り収集した。現時点でわが国に存在するほぼすべての TRAPS 患

者を把握したと考える。

その結果、わが国には少なくとも 35 家系の TRAPS が存在すること、もっとも多いのは T90I 異常であること、遺伝子異常は 13 種類と多彩であること、遺伝子異常の中には 5 種類は欧米に報告があるものであるが、残りの 8 種類はわが国でのみ見いだされたものであることが明らかになった。13 種類の異常のうち 9 種類までは CRD1, CRD2 に存在しており 30 家系に見られた。T90I は 20 家系, C59Y, T79M はそれぞれ 2 家系に認めたが、それ以外の異常は 1 家系のみ認めた。

Stojanov らは、世界中の TRAPS 約 150 症例をまとめて報告しており、その報告においてほとんどを占める欧米人の TRAPS とわが国の TRAPS との間で違いがあるかを比較した。本邦における TRAPS は発熱に加えて、関節痛、皮疹は欧米 TRAPS と同程度であり約 50%の患者に認めるが、腹痛、筋痛、結膜炎・眼窩周囲浮腫、胸痛などの症状はわが国では有意に少なかった ($p < 0.05$)。わが国の TRAPS は症状が軽いと考えられる。班員の鷲尾教授がまとめて報告した (Washio M et al. *Mod Rheumatol* 2012)。

3. T90I は大きな構造変化を伴わない

わが国の TRAPS 患者で認められる TNFRSF1A 遺伝子 (*TNFRSF1A*) 異常はさまざまであるが最も患者が多いのは T90I であった。一般的に TNFRSF1A 遺伝子 (*TNFRSF1A*) 異常は大きく 2 種類に分類することができる。大きく構造に変化を与えて TNF 受容体 1 型が細胞表面に発現できなくなる構造的変異と、細胞表面への発

現は妨げられない非構造的変異の、2つである。構造的変異が遺伝子異常としては重傷である。我々はこの二つを区別する実験系を確立し、遺伝子異常の重症度を簡便に判別することを可能にした。たとえばわが国に多く見られる T90I は非構造的変異であり重症度としては軽い方に分類できる。その他の異常についても同じ実験系を用いて検討し、Cysteine に生じた変異ならびに T79M は構造的変異であり、それ以外は非構造的変異であった。

4. 遺伝子変異を効率よく解析する診断スコアの提唱

今回の研究では TRAPS 疑い患者の 6% にしか遺伝子情を発見できなかった。TRAPS である可能性が高い症例を選別して無駄な遺伝子解析をしなくて済むスコアが望まれる。同じ問題は欧米でもみられ、周期熱患者をすべて遺伝子解析しても実際に異常が見つかる可能性は我々の結果と同様に低い。我々は今回の 167 名のうち実際に遺伝子異常があった 10 名と異常のなかった残り 157 名とで症状、家族歴などで違いがないかを検討した。その結果、家族歴を有すること (OR12.71; 4.08-39.5, $p < 0.0001$)、発症年齢 20 歳未満 (OR3.78; 1.43-9.97, $p < 0.01$)、平均発作期間 5 日以上 (OR4.90; 1.57-15.28, $p < 0.005$) の 3 項目が有意に遺伝子異常の検出と相関した。この 3 項目を組み合わせて「我が国で TRAPS 遺伝子解析を行う際の判断スコア」を作成した。このスコアは換言すれば、原因不明の発熱を見た場合に TRAPS を疑うもっとも簡便な方法ともいえる。

判断スコア (TRAPS 研究班 2012) :

原因不明の発熱を呈する患者において、以下の 3 項目中 2 項目以上を満たす場合、TRAPS の遺伝子検査が勧められる。

1. 炎症性疾患の家族歴
2. 発症 20 歳未満
3. 炎症性症状が 5 日以上続く

注意 :

症状の持続期間が短い場合、家族性地中海熱、高 IgD 症候群の可能性についての検討が必要である。

成人発症スティル病、全身型特発性若年発症関節炎と診断されている患者でも、家族歴がある患者、治療抵抗性・再燃を繰り返す患者では、TRAPS の遺伝子検査が勧められる。

このスコアを、既報の本邦 TRAPS 患者と TRAPS 疑いであったが遺伝子異常が見いだせなかった症例に当てはめると、感度 90%、特異度 69%であった。

5. TRAPS 診療ガイドライン 2012

上記を含め過去 3 年間の研究成果をもとに、TRAPS 診療ガイドライン 2012 を作成した。臨床象、病態、診断方法、治療法について記載しており本報告書ならびに、当研究班ホームページで公開している。

<http://www.1nai-collagen-disease.com/>

D. 考察

過去 3 年間の遺伝子解析の成果として 167 例の TRAPS 疑い患者に *TNFRSF1A* (TRAPS 責任遺伝子)、*MEFV* (家族性地中海熱責任遺伝子)、*MVK* (メバロン酸キ

ナーゼ欠損症責任遺伝子)の全コーディングエクソンの遺伝子解析を行い10名のTRAPS患者を診断した。さらに既報、未報の全国のTRAPS患者の情報を収集した。本研究班で発見した10例(10家系)を含めて35家系存在することを確認した。そのうち20家系はT90Iであり、この異常は欧米に報告のないわが国独自のものであった。その他の家系は12種類の遺伝子異常のいずれかであった。うち5種類は欧米の遺伝子異常と共通するものであったが、T90Iを含めて8種類はわが国独自のものであった。

今回の研究班の調査、研究の結果、わが国でのTRAPS患者の実態がはじめて明らかになった。

さらに集積し得た患者情報を詳細に解析することによって、わが国のTRAPS患者の特徴を明らかにし得た。特筆すべき知見は、本邦TRAPSは欧米に比べて症状が軽い傾向があることが明らかになったことである。TRAPSの多彩な症状のうち、発熱、皮疹、関節痛などの症状は欧米と本邦とで同じ頻度であるが、その一方で腹痛、胸痛、筋肉痛、眼症状が本邦TRAPSではきわめて乏しい。腹痛、胸痛は漿膜炎を反映していると思われ、また筋肉痛は筋膜炎などの存在を示唆する。本邦TRAPSではこれらの病態が軽度であることが考えられる。同様の傾向、すなわちわが国の周期熱患者で症状が軽いという傾向は、家族性地中海熱研究班(研究代表者 右田清志博士)からも報告されている。

変異によるTNF受容体のmisfolding(タンパク質の折り畳み不良)のため小胞体(ER)の品質管理機構により異常たんぱくがERに停滞することによって炎症を惹

起すると推測されている。T90Iや新規に今回の研究で見つかったS350Iが他の典型的な変異と同様ERに停滞するかについて検討を進めた。変異遺伝子異常を293T細胞に発現させて細胞表面にTNF受容体1型が正常と同じく輸送されて発現できる異常(すなわちERに異常TNF受容体1型が貯留しない異常)とTNF受容体1型が発現できず細胞内にとどまる異常(すなわちERに異常TNF受容体1型が貯留する異常)とを区別する系を確立した。たとえばT90Iは家族歴がないなど典型的なTRAPSとは異なり浸透率が低い異常であるが、ERに貯留されないことが明らかになった。たとえばS350Iは細胞内ドメインの変化でありERに貯留しないことが予想されたが、その予想通り野生型と同じく細胞表面に受容体を発現した。我々の実験系を用いることによって、検出できたTNF受容体1型異常を2つの種類に区別できることが明らかになった。

*TNFRSF1A*に異常を認めなかったが、*MEFV*に一般人で検出されていない非同義置換を有する患者を認めた。また*MVK*の非同義置換も1例に認めたが健康人にも検出されたため病的な意義には議論がある。家族性地中海熱の原因変異として既報のものも1例ではあるが存在することから、TRAPS疑い患者の中には、他の自己炎症疾患患者が紛れ込んでいる可能性があり、TRAPS診断のためには遺伝子解析は有効な診断方法であることが再確認された。同時に、今回我々が拾い上げてきたTRAPS患者は、少なくとも既知のほかの周期熱疾患の紛れ込みは多くないことがわかった。

今回の研究でもわかったように、TRAPS疑

いと臨床的に診断して、詳細に遺伝子解析を行っても、実際に変異が見つかる確率は6%と低い。この低い確率は欧米もほぼ同じである。欧米からも周期熱患者を見た時に遺伝子解析まで進めるための診断スコアが提唱されている (Gattorno, et al. *Arthritis Rheum.* 2008)。これには胸痛や腹痛、下痢などを加味して計算式にあてはめてスコアが>1.32 の時に TRAPS、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症の遺伝子解析が勧められるとされる。ところが、前述したようにわが国の TRAPS では胸痛や腹痛が少ないため、この式にわが国患者を当てはめた場合、感度は 44.1%と極めて低くなるためわが国では使えない。そこで我々は、わが国の TRAPS の実態に即した遺伝子診断のためのスコアを作成した (本報告の研究結果の 3. を参照されたい)。このスコアは換言すると、TRAPS を強く疑わせる重要な項目を挙げているともいえる。周期熱の患者で、1. 炎症性疾患の家族歴、2. 発症 20 才未満、3. 炎症性症状が 5 日以上続く、の 3 項目のうち 2 項目以上を持っている場合は TRAPS を疑って遺伝子解析で確定診断をする必要がある。

以上述べた研究成果をもとに、TRAPS 診療ガイドライン 2012 を作成した。TRAPS の診断のためには、やはり TNF 受容体 1 型の遺伝子 (*TNFRSF1A*) 解析が重要である。これは家族性地中海熱とは少し事情が異なるという点で興味深い。家族性地中海熱ではコルヒチンに対する治療反応性という良い指標があること、遺伝子異常を解析しても多型が多く遺伝異常だけでは確定診断できないからである。TRAPS の場合は治療反応性をみるときにコルヒチンのように特

異的なものがないこと、*TNFRSF1A* の遺伝子多型が極めて少ないこと、があり家族性地中海熱と対照的であるとさえいえる。

E. 結論

わが国で初めてといえる TRAPS 診療ガイドラインを作成した。わが国の TRAPS の実態は全く分かっていなかったが、本研究で臨床症状に特徴があることが分かった。その成果を今回の診療ガイドライン作成に反映した。TRAPS 患者は主に欧米から報告されているが、わが国以外のアジア諸国からの報告は皆無といってよい。人種差に配慮した本ガイドラインはわが国のみならずアジアでも役立つことが期待される。臨床象、病態、診断方法、治療法について記載しており当研究班ホームページで公開している。

<http://www.inai-collagen-disease.com/>

F. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者：堀内孝彦

・ Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Uchino A, Nakagawa M, Oryoji K, Shimoda T, Harada M, Akashi K: Prevalence and risk factors of vertebral fracture in Japanese females with systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* in press

・ Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S-I, Inoue Y, Arinobu Y, Niuro H, Akashi K, Horiuchi T: The cytotoxic effects of certolizumab

pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α . *Inflamm. Bowel Dis.* in press

• Washio M, Nakano T, Kawaguchi Y, Takagi K, Kiyohara C, Tsukamoto H, Tokunaga S, Horiuchi T: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: a review of the literature. *Mod. Rheumatol.* 23(2): 230-237, 2013

• Kusuhara K, Hoshina T, Saito M, Ishimura M, Inoue H, Horiuchi T, Sato T, Hara T: Successful treatment of a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept. *Pediatr. Int.* 54(4): 552-555, 2012

• Umegaki N, Kira M, Horiuchi T, Itoi S, Tani M, Yokomi A, Tanemura A, Miyahara H, Hatanaka M, Kitamura H, Kitano E, Katayama I: Etanercept is safely used for treating psoriatic arthritis in a patient complicated with type 1 hereditary angioedema. *Mod. Rheumatol.* 22(6): 928-930, 2012

• Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T: Guideline for Hereditary Angioedema

(HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61(4): 539-562, 2012

• Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S, and the JA21963 Study Group: Safety and efficacy of various dosages of ocrelizumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate therapy: A placebo-controlled double-blind parallel-group study. *J. Rheumatol.* 39(3): 486-495, 2012

• Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito E, Yamada M, Tanaka Y; GB-0998 Study Group: Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod. Rheumatol.* 22(3): 382-393, 2012

• Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, Takahashi H, Fujii T, Horiuchi T, Minota S, Ishigatsubo Y, Ota T, Takei S, Soejima S, Inoue H, Koarada S, Tada Y, Nagasawa K: Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. *Mod. Rheumatol.* 22(5): 712-719, 2012

• Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y: Genetic polymorphisms involved in carcinogen metabolism and

DNA repair and lung cancer risk in a Japanese population. *J. Thorac. Oncol.* 7(6): 954-962, 2012

• Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, and the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group: Cigarette smoking, alcohol consumption and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J. Rheumatol.* 39(7): 1367-1370, 2012

• Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano S, Sawabe T, Nishizaka H, and Horiuchi T: Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory disease in patients with polymyositis and dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30(3): 450, 2012

• Niiro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S-I, Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T, Taniyama T, Akashi K: CIN85 is required for Cbl-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells. *Blood* 119(10): 2263-2273, 2012

• Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K,

Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niiro H, Kashiwagi Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K: Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343(3): 210-214, 2012

• Harashima S-I, Horiuchi T, Wang Y, Notkins AL, Seino Y, Inagaki N: Sorting nexin 19 regulates the number of sense core vesicles in pancreatic β -cells. *J. Diabetes Invest.* 3(1): 52-61, 2012

• Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, and the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group: Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scand. J. Rheumatol.* 41(2): 103-109, 2012

• Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Jamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi

- K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K: A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genetics* 8(1): e1002455, 2012
- 上田尚靖、塚本浩、堀内孝彦: TRAPS の病態と病因. 炎症と免疫 20(3) : 293-298, 2012
 - 赤星光輝、堀内孝彦: Neonatal Fc 受容体阻害療法の可能性. リウマチ科 47(5) : 543-550, 2012
 - Furukawa M, Kiyohara C, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Uchino A, Nakagawa M, Oryoji K, Nakashima H, Akashi K, Harada M, Horiuchi T: Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 31(3): 365-376, 2011
 - Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niino H, Arinobu Y, Inoue Y, To K, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Harada M, Akashi K: Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology(Oxford)* 50(5):944-952, 2011
 - Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, Sunami S, Kamitani T, Sakai S, Hatakenaka M, Nagafuji K, Horiuchi T, Harada M, Akashi K, Honda H: Correlation between pretreatment or follow-up CT findings and therapeutic effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation for interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis. *Eur. J. Radiol* 79(2):e74-79, 2011
 - Harashima S, Wang Y, Horiuchi T, Seino Y, Inagaki N: Purkinje cell protein4 positively regulates neurite outgrowth and neurotransmitter release. *J. Neurosci. Res.* 89(10): 1519-1530, 2011
 - Yoshida K, Komai K, Shiozawa K, Mashida A, Horiuchi T, Tanaka Y, Nose M, Hashiramoto A, Shiozawa S: Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 63(10): 3058-3066, 2011
 - Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and interaction with smoking and alcohol consumption in lung cancer risk: a case-control study in a Japanese population. *BMC Cancer* 11: 459-468, 2011
 - Kasamatsu Y, Yoshinoya K, Kasamatsu Y, Yamamoto T, Horiuchi T, Kadoma M: A case of hereditary angioedema involving recurrent abdominal attacks. *Intern. Med.* 50(23): 2911-2914, 2011

- ・堀内孝彦、原島伸一、下田照文：膜型 TNF の構造と機能. リウマチ科 46(4):442-450, 2011
- ・堀内孝彦：突発性浮腫への対応－遺伝性血管性浮腫（HAE）の鑑別診断と治療－. 週刊「日本医事新報」No4545,73-79,2011
- ・Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology(Oxford)*49(7):1215-28, 2010
- ・Kimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H, Kiyohara C, Mitoma H, Uchino A, Furugo I, Yoshizawa S, Ueda A, Harashima S, Sawabe T, Tahira T, Hayashi K, Yoshizawa S, Shimoda T, Akashi K, Harada M: Association of killer cell immuno globulin-like receptor 2DL5 with systemic lupus erythematosus and accompanying infections. *Rheumatology (Oxford)* 49(7): 1346-53, 2010
- ・Kiyohara C, Horiuchi T, Miyake Y, Takayama K, Nakanishi Y: Cigarette smoking, TP53 Arg72Pro, TP53BP1 Asp353Glu and the risk of lung cancer in a Japanese population. *Oncol. Rep* 23(5): 1361-8, 2010
- ・Kiyohara C, Horiuchi T, Takayama K, Nakanishi Y. IL1B rs1143634 polymorphism, cigarette smoking, alcohol use, and lung cancer risk in a Japanese population. *J. Thorac. Oncol* 5(3): 299-304, 2010
- ・Nakashima Y, Kondo M, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Suematsu E, Tsuru T, Wada K, Iwamoto Y: Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 20(4): 343-52, 2010
- ・Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, Yoshizawa S, Furugo I, Mitoma H, Takahashi M, Oryoji K, Yoshizawa S, Shimoda T, Niuro H, Otsuka T, Tada Y, Nagasawa K, Yano T, Nonaka T, Oishi R, Akashi K, Horiuchi T: Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin. Exp. Rheumatol* 28(1): 6-12, 2010
- ・Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S: Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann. Rheum. Dis.* 69(2): 368-373, 2010

2. 学会発表（シンポジウム、招待講演を抜粋）

・堀内孝彦：突発性浮腫・遺伝性血管性浮腫.

第 47 回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会. 2013 年 1 月 12 日, 東京

・堀内孝彦：我が国における TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）の特徴.

第 116 回日本小児科学会学術集会. 2013 年 4 月 20 日, 広島

・堀内孝彦：TNF 阻害薬の作用機序 — 共通点と相違点、そして臨床効果との関連 —.

第 22 回日本脊椎関節炎学会総会. 2012 年 9 月 29 日, 大阪

・堀内孝彦：全身性エリテマトーデス — 病態解明と治療の最近の進歩 —.

第 27 回日本臨床リウマチ学会総会. 2012 年 11 月 24 日, 神戸

・堀内孝彦：全身性エリテマトーデスの診療 — 最近の進歩 —.

第 43 回日本内科学会九州支部主催生涯教育講演会. 2011 年 1 月 29 日, 福岡

・堀内孝彦：突発性浮腫の鑑別と治療.

第 48 回補体シンポジウム. 2011 年 9 月 3 日, 名古屋

・堀内孝彦：難治性炎症性疾患の画期的治療薬 — 抗 TNF 製剤の基礎と臨床 —.

第 40 回日本免疫学会学術集会. 2011 年 11

月 29 日, 千葉

・堀内孝彦：生物学的製剤と炎症制御 — TNF 阻害薬を中心に —.

愛媛大学プロテオ医学研究センター第 1 回学術シンポジウム. 2011 年 2 月 6 日, 松山

・堀内孝彦：TNF とリウマチ性疾患 — その病態から治療まで —.

第 41 回九州リウマチ学会（日本リウマチ学会九州・沖縄支部学術集会）. 2011 年 3 月 19–20 日, 宮崎

・堀内孝彦：TNF 阻害薬の登場から 10 年たって — その現状と未来 —.

第 32 回日本炎症・再生医学会総会. 2011 年 6 月 2 日, 京都

・堀内孝彦：全身性エリテマトーデスの病態解明と治療 — 最近の進歩 —.

第 55 回日本リウマチ学会総会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸

・堀内孝彦：抗 TNF 製剤の作用機序 — その共通点と相違点 —.

第 54 回日本リウマチ学会総会. 2010 年 4 月 22 - 25 日, 神戸

・堀内孝彦：遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン 2010.

第 14 回日本救急医学会九州地方会総会. 2010 年 5 月 15 日, 沖縄

・堀内孝彦：

抗 TNF 製剤の作用機序 — その共通点と相

違点そして臨床効果との関連一。

第31回日本炎症・再生医学会総会。2010年8月6-7日，東京

・堀内孝彦： たかが浮腫とあなどることなかれー遺伝性血管性浮腫の基礎と臨床ー。第43回日本薬剤師会学術大会。2010年10月10日，長野

3. その他の研究分担者の「研究発表」については抜粋とした。

研究分担者：石ヶ坪良明

・ Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y: Behcet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)* 90(2): 125-132, 2011

・ Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y: Characterization of vascular involvement in Behcet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29(4 Suppl 67): S47-53, 2011

・ 石ヶ坪良明、寒川整：自己炎症疾患としてのベーチェット病。 *Jpn. J. Clin. Immunol.* 34(5):408-419, 2011

・ Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S,

Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat. Genet.* 42(8): 703-6, 2010

・ Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Takeno M, Shirai A, Ishigatsubo Y. Use of musculoskeletal ultrasound in Japan. A survey of practicing rheumatologist. *Mod. Rheumatol* 20(4): 376-80, 2010

研究分担者：楠原浩一

・ 楠原浩一：PFAPA症候群。 *Jpn. J. Clin. Immunol* 34(5): 401-407, 2011

・ Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, Mizuno Y, Hijikata A, Ohara O, Takada H, Kusuhara K, Hara T. Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin. Exp. Immunol.* 160(2): 246-55, 2010

研究分担者：武井修治

・ Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin. Rheumatol* 31(12):713-21, 2012

・ Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita

M, Itoh Y, Fujikawa S, Takei S, Mori M: Guideline on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan.

Cytokine 58(2):287-94, 2012

・ Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H: Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann. Rheum. Dis* 70(12):2148-51, 2011

・ Yokota S, Imagawa T, Takei S, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, Fujikawa S, Mori M: Guidance on using tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis. *Mod. Rheumatol.* 21 (6): 563-571, 2011

・ Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Kurosawa R, Kawano Y, Yokota S, Sugiyama N, Yuasa H, Fletcher T, Wajdula JS: Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Mod. Rheumatol.* 21(6):572-78, 2011

・ Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H: Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 13(2):R52, 2011

・ 武井修治 : 若年性関節炎へのアプローチ.

リウマチ病学テキスト. pp48-50, 編集 : 日本リウマチ学会生涯教育委員会、日本リウマチ財団教育研修委員会, 診断と治療社, 東京, 2010

・ 武井修治 : 若年性特発性関節炎(JIA). リウマチ診療の要点と盲点. pp68-70, 監修 : 岩本英幸、編集 : 木村友厚. 文光堂, 東京, 2010

・ 武井修治 : 関節リウマチ(第2版) - 若年性特発性関節炎. 日本臨床 68(増5): 550-55, 2010

研究分担者 : 蓑田清次

・ Minota S: Physico-chemical characteristics of TNF α blockers and their effectiveness in the treatment of rheumatoid arthritis: the theoretical and real worlds. *Mod. Rheumatol* 2012 Sep 6. Epub ahead of print

・ Nagashima T, Iwamoto M, Matsumoto K, Minota S : Interleukin-18 in adult-onset Still's disease: treatment target or disease activity indicator? *Intern. Med* 51(4):449, 2012

・ Kamata Y, Iwamoto M, Muroi K, Minota S. Repeated local implantation of autologous peripheral blood mononuclear cells for the treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology(Oxford)* 50(5):906-10, 2011

・ Nagashima T, Minota S. Is polymyositis of dermatomyositis in patients with

rheumatoid arthritis induced or unveiled by anti-tumor necrosis factor treatment?

*Clin. Rheumatol*29(7):819-20, 2010

・ Nagashima T, Minota S. Autoimmune hepatitis and adult-onset Still's disease: can they coexist? *Clin. Rheumatol*29(4):449-50, 2010

研究分担者：井田弘明

・ 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)*91(6):337-43, 2012

・ Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K : 自己炎症症候群. 日本内科学会雑誌 101(9):2733-9, 2012

・ Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108(36):14914-19, 2011

・ Shimada Y, Nishida H, Nishiyama Y, Kobayashi H, Higuchi TEto Y, Ida H, Ohashi T: Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal α -glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c546G>T mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*415(2):274-8, 2011

・ 井田弘明 : TRAPS の病態から炎症を考える. 細胞 42(9):367-78, 2010

・ 井田弘明 : 自己炎症症候群. カレントセラピー 28(10):970-1, 2010

・ Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Association of human T lymphotropic virus type 1 with Sjogren syndrome. *Ann. Rheum. Dis* 69(11); 2056-7, 2010

研究分担者：高橋裕樹

・ Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K : The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *J. Autoimmun* 39(1-2):93-6, 2012

・ Takano K, Yamamoto M, Kondo A, Takahashi H, Himi T : A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease. *Auris.Nasus.Larynx*

38(3):347-51, 2011

• Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmunity Rev* 9(9):591-4, 2010

研究分担者：藤井隆夫

• Nakano M, Fujii T, Hashimoto M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Nakaizumi A, Mimori T : Type I interferon induces CX3CL1 (fractalkine) and CCL5 (RANTES) production in human pulmonary vascular endothelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 170(1): 94-100, 2012

• Yukawa N, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yoshifuji H, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Usui T, Mimori T: Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study. *Arthritis Res. Ther.* 13(6): R213, 2011

• Iguchi-Hashimoto M, Usui T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kobayashi S, Ito Y, Murakami K, Shiomi A, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: Overexpression of a minimal domain of calpastatin suppresses IL-6 production and Th17 development via reduced NF- κ B and increased STAT5 signals. *PLoS One* 6(10):e27020, 2011

• Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Fujii T et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 49(3):433-40, 2010

• Sato T, Fujii T, Yokoyama T, et al. Anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 62(12):3730-40, 2010

研究分担者：田平知子

• Iwashita Y, Fukuchi N, Waki M, Hayashi K, Tahira T : Genome-wide repression of NF- κ B target genes by transcription factor MIBP1 and its modulation by O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) transferase. *J. Biol. Chem* 287(13):9887-900, 2012

• Kondo H, Kusaka S, Yoshinaga A, Uchino E, Tawara A, Hayashi K, Tahira T: Mutations in the TSPAN12 gene in Japanese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 151(6):1095-100, 2011

• Kukita Y, Yahara K, Tahira T, Higasa K, Sonoda M, Yamamoto K, Kato K, Wake N, Hayashi K. A definitive haplotype map as determined by genotyping duplicated haploid genomes

finds a predominant haplotype preference at copy number variation events. *Am. J. Hum. Genet.* 86(6):918-28,2010

研究分担者：塚本浩

・塚本浩、上田尚靖、堀内孝彦：TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) における診断と治療法の進歩. *Jpn. J. Clin. Immunol*34(5):361-368,2011

・塚本浩、三苫弘喜、堀内孝彦：生物学的製剤の作用機序. *Frontiers in Rheumatology& Clinical Immunology*5(2):41-8, 2011

研究分担者：宮原寿明

・Maeshima K,Yamaoka K,Kubo S,Nakano K,Iwata S,Saito K,Ohishi M, MiyaharaH, Tanaka S, Ishii K,Yoshimatsu H,Tanaka Y:A KAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4(+)T cells. *Arthritis Rheum* 64(6):1790-8,2012

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし