

201324009A

厚生労働省研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))

## ベーチェット病に関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 26 年 (2014年) 3 月

厚生労働省研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))

## ベーチェット病に関する調査研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 26 年 (2014年) 3 月

# 目 次

I 班員名簿 . . . . . 1

II 総括研究報告 . . . . . 3

ベーチェット病に関する調査研究班

研究代表者 石ヶ坪 良明

(横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)

## III 分担研究報告

ImmunoChip を用いた免疫関連遺伝子領域の高密度解析による

ベーチェット病感受性遺伝子の同定 . . . . . 23

水木信久 (横浜市立大学医学部眼科学教室)、竹内正樹 (横浜市立大学医学部眼科学教室)、目黒 明 (横浜市立大学医学部眼科学教室)、河越龍方 (横浜市立大学医学部眼科学教室)、桐野洋平 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学教室)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学教室)、Ahmet Gül (Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Istanbul School of Medicine)、Elaine Remmers (National Institutes of Health)、Daniel L Kastner (National Institutes of Health)

ベーチェット病候補ゲノム領域の多型解析 . . . . . 29

椎名 隆 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)、鈴木進悟 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)、光永滋樹 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)、猪子英俊 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)、水木信久 (横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学)

マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)モデルの免疫病態解析による新規治療標的の探索  
—NKT 細胞を治療標的とした試み— . . . . . 34

岩渕和也 (北里大学医学部免疫学)、佐藤 雅 (北里大学医学部免疫学)、遠藤 賀子 (北里大学医学部免疫学)、北市伸義 (北海道医療大個体差医療科学センター眼科学)、南場研一・石田 晋 (北大院医眼科学分野)、大野重昭 (北大院医炎症眼科学講座)、谷口 克 (理研免疫アレルギー科学総合研究センター)

ベーチェット病 CD4+T 細胞分化における IL-12 ファミリーサイトカインの関与 . . . . .	39
鈴木 登 (聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学)	
ベーチェット病の病態と Th 22 の関係について . . . . .	41
桑名正隆 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科)、安岡秀剛 (慶應義塾大学医学部 リウマチ内科)、竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科)	
ベーチェット病における自然免疫の関与に関する研究 . . . . .	45
中村晃一郎 (埼玉医科大学皮膚科教授)、宮野恭平 (埼玉医科大学皮膚科助教)、 金子史男 (南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所)	
ベーチェット病 2004~08 年 (5 年間) 新規申請者の 1 年後の予後に関連する要因 — 臨床調査個人票データを用いて — . . . . .	47
黒沢美智子 (順天堂大医学部衛生学 准教授)、稲葉 裕 (順天堂大医学部衛生 学名誉教授)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授)、岳野光洋 (横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学准教授)	
ベーチェット病における眼炎症発作とインフリキシマブトラフ値、 サイトカイン血中濃度との相関および抗インフリキシマブ抗体と投与時反応の関連について . . . . .	51
大野重昭 (北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座)、南場研一 (北 海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、北市伸義 (北海道医療大学眼科)、 竹本裕子 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、水内一臣 (北海道 大学大学院医学研究科眼科学分野)、宇野友絵 (北海道大学大学院医学研 究科眼科学分野)、田川義晃 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)	
ベーチェット病眼発作スコア 24 による インフリキシマブ治療前後の活動性の評価 . . . . .	56
蕪城俊克、田中理恵 (東京大学大学院医学系研究科眼科)、大野重昭、南 場研一 (北海道大学大学院医学系研究科眼科)、北市伸義 (北海道医療大 学眼科)、後藤 浩、毛塚剛司、横井克俊 (東京医科大学大学院医学研究 科眼科)、水木信久、澁谷悦子、目黒 明 (横浜市立大学大学院医学研究 科眼科)、Ocular Behçet disease research group of Japan	
ベーチェット病に関する調査研究 . . . . .	65
後藤 浩 (東京医科大学 医学部 眼科学教室)	

ベーチェット病に関する調査研究	69
齋藤和義（産業医科大学医学部第1内科学講座）	
神経ベーチェット病の治療のガイドライン（慢性進行型）	73
廣畑俊成（北里大学医学部膠原病感染内科）、菊地弘敏（帝京大学医学部内科）、桑名正隆（慶応義塾大学医学部内科）、沢田哲治（東京医科大学リウマチ膠原病内科）、永淵裕子（聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科）、岳野光洋（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科）、石ヶ坪良明（横浜市立大学医学部病態免疫制御内科）	
血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成を目指して	77
石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）、岳野光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）、出口治子（国立横浜医療センターリウマチ科）、須田昭子（横浜南共済病院膠原病リウマチ内科）、渡邊玲光（横浜市立大学病態免疫制御内科）、黒澤美智子（順天堂大学医学部衛生学）、桑名正隆（慶応大学大学院医学研究科内科学（リウマチ））、沢田哲治（東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科）、菊地弘敏（帝京大学微生物学講座免疫部門）、永淵裕子（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）、齋藤和義（産業医科大学第一内科）、廣畑俊成（北里大学医学部膠原病・感染症内科）	
ベーチェット病におけるインフリキシマブ治療効果と薬理動態	86
岳野光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）、石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）、水木信久（横浜市立大学病態免疫制御眼科）、桐野洋平（横浜市立大学病態免疫制御内科）、澁谷悦子（横浜市立大学病態免疫制御眼科）	
ベーチェット病における家族性地中海熱原因タンパク pyrin の機能解析	92
石ヶ坪良明（横浜市立大学病態免疫制御内科）、寒川 整（横浜市立大学病態免疫制御内科）、桐野洋平（横浜市立大学病態免疫制御内科）、上田敦久（横浜市立大学病態免疫制御内科）、岳野光洋（横浜市立大学病態免疫制御内科）、水木信久（横浜市立大学眼科）、Kastner DL (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)	

IV研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 99

V班会議プログラム . . . . . 109

# I 班員名簿

平成 25 年度 ベーチェット病に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	石ヶ坪 良 明	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	教 授
研究分担者	岩 渕 和 也	北里大学医学部免疫学	教 授
	鈴 木 登	聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学	教 授
	桑 名 正 隆	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	准 教 授
	水 木 信 久	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学	主 任 教 授
	廣 畑 俊 成	北里大学医学部膠原病・感染内科学	教 授
	黒 沢 美智子	順天堂大学医学部衛生学講座	准 教 授
	蕪 城 俊 克	東京大学医学部附属病院眼科	講 師
	後 藤 浩	東京医科大学眼科学教室	主 任 教 授
	中 村 晃一郎	埼玉医科大学皮膚科	教 授
	齋 藤 和 義	産業医科大学医学部第 1 内科学講座	准 教 授
	椎 名 隆	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学	准 教 授
	南 場 研 一	北海道大学病院眼科	講 師
	岳 野 光 洋	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	准 教 授
研究協力者	金 子 史 男	(財)脳神経疾患研究所 皮膚免疫・アレルギー疾患研究所	所 長
	大 野 重 昭	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野	名 誉 教 授
	沢 田 哲 治	東京医科大学病院内科学第三講座／リウマチ膠原病内科	准教授／診療科長
	長 堀 正 和	東京医科歯科大学 消化器内科	講 師
	永 渕 裕 子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	講師／副部長
	菊 地 弘 敏	帝京大学医学部微生物学講座	講 師
	井 上 詠	慶應義塾大学附属病院 予防医学センター	准 教 授
	北 市 伸 義	北海道医療大学個体差医療科学センター 眼科学系	教 授
	内 藤 真理子	名古屋大学大学院医学系研究科予防医学	准 教 授
	太 田 正 穂	信州大学医学部法医学教室	准 教 授



## Ⅱ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)）  
総括研究報告書

ベーチェット病に関する調査研究

研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授

研究要旨

本研究では Behçet 病 (BD) の国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立するとともに、発症に関与する病因 (遺伝素因、環境因子) を同定し、病態を解明新規治療、予防法を開発することを目標とする。

遺伝素因に関しては、関節リウマチなど 12 免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座が解析できる ImmunoChip により *IL1A-IL1B*、*SCHIP1-IL12A*、*IRF8*、*PTPN1*、*EGR2* 領域が新たに感受性遺伝子として同定された。また、関節リウマチ (RA) をモデルに世代シーケンサーによるエクソーム解析法を開発し、今後の BD の解析への応用の基盤を作成した。

これらの感受性遺伝子の知見に呼応して、患者検体でも Th 1、Th 17、さらには Th 22 など自己免疫の関与も解明される一方で、自己炎症疾患としての特徴も解明されている。また、ぶどう膜炎マウスモデルにより、新規 NKT 細胞リガンド RCAI、IKK $\beta$  リン酸化阻害薬の予防的効果も示され、将来的な臨床応用に期待されている。

臨床調査個人票を用い、新規申請時の「潜血・下血の症状あり」「皮膚の針反応あり」が 1 年後の悪化因子になることが示された。また、日本の高齢化に伴い、ベーチェット病患者も高齢化することが予想され、その対策が望まれる。

臨床的にはベーチェット病眼活動性スコア 24 (Behçet disease ocular activity score 24: BOS 24) を用いてインフリキシマブ (IFX) の眼病変に対する治療効果をより客観的に評価し、その治療効果を確認した。また、抗 IFX 抗体 (ATI) の存在が IFX 治療効果減弱および投与時反応に関与し、メソトレキサート (MTX) 併用が防御的に作用した。慢性進行型神経型の解析では、MTX の進行阻止効果が確認されたが、IFX の治療効果は明らかではなかった。一方、腸管型では MTX 併用による IFX が長期に渡り高い有効性を維持し、安全性も高いことが明らかにされた。さらに、血管型に関しても、文献的検索と研究班内施設の症例解析をもとにガイドライン案を作成した。

研究分担者

南場 研一・北海道大学大学院 医学研究科  
眼科学分野・准教授  
椎名 隆・東海大学医学部基礎医学系分子  
生命科学・准教授  
岩淵 和也・北里大学医学部・教授

鈴木 登・聖マリアンナ医科大学・教授  
桑名 正隆・慶應義塾大学医学部・准教授  
水木 信久・横浜市立大学大学院医学研究科・  
主任教授  
廣畑 俊成・北里大学医学部・教授  
黒沢美智子・順天堂大学医学部・准教授

蕪城 俊克・東京大学大学院医学系研究科・  
講師

後藤 浩・東京医科大学・主任教授

中村晃一郎・埼玉医科大学・教授

齋藤 和義・産業医科大学・准教授

岳野 光洋・横浜市立大学大学院医学研究科・  
准教授

## A. 研究目的

本研究では Behçet 病 (BD) の国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立するとともに、発症に関与する病因 (遺伝素因、環境因子) を同定し、病態解明に基づく新規治療、予防法を開発することを目標とする。

BD の病因に関しては、2010 年の GWAS により HLA 領域以外の疾患感受性遺伝子 *IL 10*、*IL 23 R/IL 12 RB 2* などが同定されたのに続き、さらに詳細な検討を行った。また、この遺伝子の解析と一致して、Th 17 を中心とした自己免疫異常および自然免疫異常を解析し、病態解明を目指す。また、環境因子についても口腔衛生状態と臨床面の解析を行い、遺伝・環境双方からのリスク因子を解析し、将来的な先制医療、予防医療の開発につなげる。

一方、現時点での国内診療レベルの向上に寄与する診療ガイドラインを確立することも当研究班の責務である。ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) より BD 治療推奨が示されているが (Hatemi G et al , Ann Rheum Dis 2008)、具体性には欠け、日本の実情とも相違がある。本年度は文献的検索と後方視的な研究班内施設の血管型症例の解析をもとに、血管型の診療ガイドライン案を作成した。また、アダリムマブの保険適応をもとに「腸管ベーチェット病診療ガイドライン案」を改訂した。

## B. 研究方法

### 1. 遺伝的発症機序の内因子の研究 (南場、猪子、水木、石ヶ坪)

1) 遺伝素因の解明 (石ヶ坪、水木、南場) :  
日本トルコの BD 患者を対象として、米国 NIH Kastner 博士のグループとの共同研究により、関節リウマチやクローン病など 12 種類の免疫関連疾患の GWAS データを元に 186 遺伝子座に位置する 196,524 個の多型 (195,806 個の SNPs (single nucleotide polymorphisms : 一塩基多型) を含む) が解析できる ImmunoChip を用いて GWAS では同定できなかった遺伝子多型を探索した。

2) エクソーム解析 (椎名) : ヒトの全エクソンを網羅する SureSelect Human All Exon 50 Mb (アジレント社) を用いてエクソン領域のみの DNA 断片を回収し、その塩基配列を決定し、新規感受性遺伝子を同定することを目的とし、本年度では、関節リウマチ (RA) を例として次世代シーケンサーによるエクソーム解析法の開発を行った。また、日本人集団に高頻度な上位 5 種類の HLA ハプロタイプにおける多型解析法を開発した。

### 2. 病態解析の研究 (石ヶ坪、鈴木、桑名、中村、南場、岩淵、岳野)

1) CD 4 細胞分化と IL-12 ファミリー (鈴木)  
: BD 患者および健常者の末梢血より採取したメモリー CD 4+T 細胞を IL-12、IL-23、IL-35、抗 IL-23 抗体(p 19)および JAK 阻害剤の存在下で培養し、IL-23 受容体発現量、IFN  $\gamma$  および IL-17 の産生をフローサイトメーターで、Th 17 関連遺伝子 (IFN  $\gamma$ 、IL-17、IL-23 受容体、RORC、Smad 2) 発現をリアルタイム PCR で解析した。

- 2) 病態における IL-22 の役割の解析 (桑名) : BD 患者および健常者の血漿 IL-22 および lipocalin-2 濃度を ELISA (R&D systems)により 測定した。また、ケモカインレセプターの発現により Th 22 を CD 4<sup>+</sup>CCR 6<sup>+</sup>CCR 10<sup>+</sup> 細胞と定義し、その末梢血 CD 4<sup>+</sup> T 細胞中の頻度をフローサイトメトリーで検討した。
  - 3) Pysin 結合蛋白の解析 (石ヶ坪) : 自己炎症の観点からは、inflammasome 関連蛋白の中でも、その機能制御に関わるとされる pysin の結合蛋白を解析した。
  - 4) 実験的ブドウ膜炎モデルを用いた新規治療の開発 (岩淵) : マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) モデルに NKT 1 偏倚リガンド RCAI-56 ( $\alpha$ -carba-GalCer), プロトタイプリガンド  $\alpha$ -GC および NKT 2 偏倚リガンド化合物を投与し、その影響を解析した。
  - 5) 自己唾液プリック試験と自然免疫の関与 (中村) : 自己唾液を用いたプリックテストを検討し、皮膚樹状細胞の IL-23 産生能を検討した。
3. 疫学調査と実態把握 (石ヶ坪、黒沢、岳野)
- 1794 例のベーチェット病の臨床調査個人票の申請者の新規データと 1 年後の更新データを連結させ、重症度(Stage I ~ V)の進行を「悪化」と定義し、1 年後の予後因子を解析した。また、日本の将来推計人口を基にベーチェット病の発症と治療の状況が今後も変わらないと仮定した場合のベーチェット病患者の年齢分布と患者数の将来予測を行った。
4. 診療ガイドラインの作成とこれに向けた臨床的解析 (石ヶ坪、岳野、齋藤、南場、後藤、水木、蕪城、廣畑、桑名)
- 1) BOS 24 による IFX 治療前後の活動性の評価 (蕪城) : 150 例の BD 網膜ぶどう膜炎に対する IFX 治療症例を対象に、IFX 導入前および後に生じた眼発作を BOS 24 スコアを用いて定量的に評価した。また、6 ヶ月単位の BOS 24 スコアの積算 (BOS 246 M) も検討した。
  - 2) IFX 治療効果と血中濃度、抗薬剤抗体の解析 (南場、石ヶ坪、岳野、水木) : IFX 治療患者の IFX 血中濃度、中和抗体 (antibody to infliximab:ATI) を測定し、薬理的動態の観点から治療効果減弱因子を解析する。一部においては、IL-6、IL-1 $\beta$  も同時測定した (南場)。
  - 3) IFX 治療における免疫抑制薬併用の効果 (後藤) : IFX 単独投与群(単独群)72 例、IFX とシクロスポリン(CsA)併用投与群(併用群)59 例を対象にその臨床効果と安全性を比較検討した。
  - 4) 慢性進行型神経 BD(CPNB)の長期経過 (急性型) (廣畑) : CPNB 37 例 (男 28、女 8) の臨床経過を調査票に基づき解析した。
  - 5) 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果 (齋藤) : ステロイド治療抵抗性で IFX (MTX 併用)治療を導入した腸管 BD 病 20 例を対象に、その治療効果を下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率、Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease (DAIBD)、ステロイド減量効果を指標に解析した。
  - 6) 腸管ベーチェット病診療ガイドライン案改訂 (石ヶ坪、岳野) : 平成 25 年 5 月、アダリムマブが保険承認に伴い、この点を追記した。
  - 7) 血管型診療ガイドライン素案作成 (岳野) : 本症に関連する文献と当研究班 8 施設 105 例の血管型症例を再解析し、ワーキンググループで討議の上、血管型診療ガイドライン素案を作成した。

## 5. ホームページを活用した患者への情報提供・相談（石ヶ坪、岳野）

- 1) 前研究班で 20 年度に開設した研究班 HP (<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/index.html>) を通じて情報提供を行い、患者・家族からの相談にも逐次応じた。

## 倫理面への配慮

下記は横浜市立大学を主とした研究班内施設共同研究で、個々の施設でも倫理委員会の承認を得た上で研究を実施している。

- ・ベーチェット病の診療ガイドライン作成に向けた臨床調査研究  
平成 21 年 3 月 13 日 承認
- ・ベーチェット病の診療のガイドライン作成に向けた臨床調査研究（Ⅱ）  
平成 23 年度 B 110512014
- ・ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療効果減弱の因子解析  
平成 23 年度 B 111110012

## C. 研究結果および D. 考察

### 1. 遺伝的発症機序の内因子の研究（南場、猪子、水木、石ヶ坪）

- 1) 遺伝素因の解明（水木、石ヶ坪）：以前に報告されている *IL 10*、*CCR 1*、に加え、*IL 1 A-IL 1 B*、*SCHIP 1-IL 12 A*、*IRF 8*、*PTPN 1*、*EGR 2* 領域が新たに感受性遺伝子として同定された。
- 2) エクソーム解析法の開発  
関節リウマチ（RA）を対象に次世代シーケンサーによるエクソーム解析により、*BTNL 2*、*NOTCH 4*、*MYPN* との関連を見出した。また、日本人集団の頻度上位 5 種類の HLA ハプロタイプの塩基配列を決定し、同一の HLA アリルの遺伝子起源が同一であり、遺伝子内に多型や

変異ないこと、異なる HLA ハプロタイプ間では hitch-hiking 効果による多くの variation（塩基配列の違い）が集積していることを明らかにした。今後、これらの手法をベーチェット病に応用し、解析する予定である。

### 2. 病態解析の研究（石ヶ坪、鈴木、桑名、中村、南場、岩淵、岳野）

- 1) CD 4 細胞分化と IL-12 ファミリー（鈴木）：  
BD CD 4+T 細胞の Th 17 細胞頻度と IL-23 受容体陽性細胞頻度に正相関がみられ、RORC 発現が亢進していた。また、*in vitro* の Th 17 細胞への分化誘導も高頻度であった。
- 2) IL-22 の役割（桑名）：  
Th 22 の比率は非活動期に高く、経時的にみても治療による疾患活動性の低下に伴い、その比率は上昇した。IL-22 により発現が誘導される lipocalin-2 の血漿中濃度は活動期および非活動期 BD のいずれも健常人より高値で ( $P < 0.05$ )、両者は非活動期に正の相関を示した。
- 3) Pypin 結合蛋白の解析（石ヶ坪）：  
 $\beta 2$  ミクログロブリンは pypin の家族性地中海熱の変異好発部位である exon 9 に対して Caspase-1 と競合的に結合する。
- 4) 実験的ブドウ膜炎モデルを用いた新規治療の開発（岩淵）：  
NKT 2 偏倚 NKT 細胞リガンドにより EAU スコアの軽症化傾向、IL-5、-2、-17、-22 の産生低下と眼球に浸潤した抗原特異的 T 細胞の比率の低下を認めた。
- 5) 自己唾液プリック試験と自然免疫の関与（中村）：  
自己唾液を用いたプリックテストでは陽性例、陰性例が認められた。また、樹状細胞は *in vitro* PGN あるいは *S. sanguinis* 刺激に反応し、IL-23 を産生した。

### 3. 疫学調査と実態把握（石ヶ坪、黒沢、岳野）

1年後の悪化に影響していたのは新規申請時の「潜血・下血の症状あり」オッズ比1.66(95%信頼区間1.03~2.67)と「皮膚の針反応あり」オッズ比1.66(95%信頼区間1.01~2.73)であった。また、日本の高齢化に伴い、ベーチェット病患者も高齢化していくことが示された。

### 4. 診療ガイドラインの作成とこれに向けた臨床的解析（石ヶ坪、岳野、齋藤、南場、後藤、水木、蕪城、廣畑、桑名）

- 1) BOS 24 による IFX 治療前後の活動性の評価（蕪城）：眼発作頻度は IFX 導入前  $3.2 \pm 2.0$  /6 ヶ月間から導入後、1-6 か月では  $0.5 \pm 1.1$  回、7-12 か月では  $0.7 \pm 1.1$  回に減少した( $p < 0.001$ )。眼発作1回あたりの BOS 24 スコアは IFX 治療前6 ヶ月間  $5.8 \pm 3.7$  から IFX 導入後1-6 か月  $4.8 \pm 3.4$ 、7-12 か月には  $4.2 \pm 2.6$  に減少し( $p < 0.05$ )、6 ヶ月間の BOS 24 の積算値(BOS 24-6 M) もそれぞれ  $19.7 \pm 17.4$  から  $2.7 \pm 6.9$ 、 $2.9 \pm 5.7$  に減少した( $p < 0.0001$ )。
- 2) IFX 治療効果と血中濃度、抗薬剤抗体の解析（南場、石ヶ坪、岳野、水木）：162 例中 35 例が IFX 検出感度以下で、うち 19 例(中止3例含む)が ATI 陽性であった。検出感度以下の症例は特殊病型 32 例中 1 例、眼病変の症例では 130 例中 34 例であった。ATI 陽性例は全例眼病変が治療標的であり、情報が得られた 21 例中 10 例に眼発作を含めた BD 症状が出現し、19 例中 7 例に投与時反応が見られた。メトトレキサート併用は ATI および投与時反応の出現を有意に抑制した。
- 3) IFX 治療における免疫抑制薬併用の効果（後藤）：IFX 単独投与群(単独群)と

IFX+CsA 併用投与群を比較した結果、有用性には差異がなかった。投与時反応の発現率には反復例が多かった。

- 4) 慢性進行型神経 BD(CPNB)の長期経過（急性型）（廣畑）：メトトレキサート(MTX)は28例に投与され、うち11例はIFX併用であった。MTX投与群では28例中5例が「寝たきり」であったのに対し、非投与群では9例中5の死亡と3例が「寝たきり」であった( $p=0.0004$ )。IFX併用の有無で病状の進行の有無に対して有意差はなかった。
- 5) 腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果（齋藤）：IFX治療開始1年後、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率は66.7%、副DIABDは73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と有意に低下しその効果は3年間持続した。併用CS量は73.3→21.4(1年)→11.1(2年)→11.7(3年)と2年目以降で有意に減少した。3例が効果不良のため、1例が寛解により休薬し、2例はEtanerceptに1例はAdalimumabに変更された。軽微な感染症を15件認めたが重篤な有害事象は認めなかった。
- 6) 腸管ベーチェット病診療ガイドライン案改訂（石ヶ坪、岳野）：平成25年5月、アダリムマブが保険承認に伴い、この点を追記した。
- 7) 血管型診療ガイドライン素案作成（岳野）素案について研究班内外のリウマチ医、血管外科医で討論を行い、35項目よりなる改定案を作成した。
5. ホームページを活用した患者への情報提供・相談（石ヶ坪、岳野）
  - 1) HPより班会議、学会レポートなどの情報を発信した。
  - 2) 患者・家族からの相談に約30件を受け、

逐次回答し、一部は FQA として公開した。

#### E. 結論

1. これまでの知見と同様に、免疫関連の疾患感受性遺伝子が同定された。
2. Th 1/Th 17 の異常が病態形成に重要で、Th 22 などにも関与することが示唆された。
3. 眼病変に対する IFX の有効性は客観的指標 BOS 24 でも確認された。また、腸管病変に対する IFX 治療も有効である。
4. ATI は投与時反応と相関し、両者は MTX により抑制される。
5. CPNB には MTX が有効である。
6. 血管型診療ガイドライン案を作成した。

#### F. 研究発表

##### 研究代表者

##### 論文発表

1. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(3):456-65.
2. Aoki A, Suda A, Nagaoka S, Takeno M, Ishigatsubo Y, Ashizawa T, Ohde S, Takahashi O, Ohbu S. Preferences of Japanese rheumatoid arthritis patients in treatment decision-making. *Mod Rheumatol*. 2013;23(5):891-6.
3. Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor  $\epsilon 2$  antibodies

in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett*. 2013 8;534: 217-22

4. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45(2):202-7.
5. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 14; 110(20):8134-9.
6. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2013 Aug 10.
7. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T,

Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2013

8. Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics*. 2013; S 0033-3182 (13)
9. Yoshimi R, Hama M, Minegishi K, Kishimoto D, Watanabe T, Kamiyama R, Kirino Y, Asami Y, Ihata A, Tsunoda S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography predicts achievement of Boolean remission after DAS 28-based clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 (in press)
10. Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, Kitaichi N, Denisov L, Namba K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Nasonov E, Ishida S, Ohno S. Single center study on ethnic and clinical features of Behçet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol*. 2013 in press

## 2.学会発表 国際学会

1. Remmers EF, Kirino Y, G Bertias G,

Ombrello MJ, Wood G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Kastner DL, Gül A. New Behçet's loci and gene-gene interactions. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6

2. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Cosan F, Kastner DL, Gul A, EF Remmers EF. MHC complexity in Behçet's disease. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
3. Takeno M, Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kikuchi H, H. Nagafuchi H, Kuwana M, Saito K, Hirohata S, Ishigatsubo Y. Clinical features of Japanese patients with vasculo-Behçet's disease: A multicentric study by Behçet's Disease Research Committee, MHLW. 14th Annual European Congress of Rheumatology, 2013 A scientific meeting, Madrid, 2013, 6.
4. Takeno M, Terauchi K, Kirino H, Yoshimi R, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Immunogenicity of infliximab modulates efficacy and safety in Behçet's disease patients with uveitis. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, 2013, 11.
5. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. . High density genotyping of immune-related



- disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
6. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker P, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Major histocompatibility complex class I molecules contribute to Behçet's disease risk through both innate and adaptive immune interactions. 78<sup>th</sup> American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
  7. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. *Autoinflammation* 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.

#### 国内学会

- 1) 岳野光洋、寺内佳余、渡邊玲光、上原武晃、吉見竜介、上田敦久、澁谷悦子、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ治療効果減弱時の薬理動態とその対策 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 2) 岳野光洋、出口治子、須田昭子、渡邊玲光、桑名正隆、沢田哲治、菊地弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、齋藤和義、石ヶ坪良明. 血管型ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて. 第57回 日本リウマチ学会 京都、2013年4月
- 3) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli SF, Erer B, Emrence Z, Cakar A, Ustek D, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. ベーチェット病を標的化した大規模再シークエンスにより示唆されたベーチェット病の発症における自然免疫の関与. 第57回日本リウマチ学会総会, 京都, 2013年4月.

#### 研究分担者

水木信久：

論文発表

1. Yoshida M, Meguro A, Okada E, Nomura N, Mizuki N. Association study of fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms with susceptibility to extreme myopia in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:2321-2329.
2. Yoshida M, Meguro A, Yoshino A, Nomura N, Okada E, Mizuki N. Association study of IGF1 polymorphisms with susceptibility to high myopia in a Japanese population. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2057-2062.
3. Cheng CY, Schache M, Ikram MK, Young TL, Guggenheim JA, Vitart V, MacGregor S, Verhoeven VJ, Barathi VA, Liao J, Hysi PG, Bailey-Wilson JE, St Pourcain B, Kemp JP, McMahon G, Timpson NJ, Evans DM, Montgomery GW, Mishra A, Wang YX, Wang JJ, Roachchina E, Polasek O, Wright AF, Amin N, van Leeuwen EM, Wilson JF, Pennell CE, van Duijn CM, de Jong PT, Vingerling JR, Zhou X, Chen P, Li R, Tay WT, Zheng Y, Chew M;

- Consortium for Refractive Error and Myopia, Burdon KP, Craig JE, Iyengar SK, Igo RP Jr, Lass JH Jr; Fuchs' Genetics Multi-Center Study Group, Chew EY, Haller T, Mihailov E, Metspalu A, Wedenoja J, Simpson CL, Wojciechowski R, Höhn R, Mirshahi A, Zeller T, Pfeiffer N, Lackner KJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Bettecken T, Meitinger T, Oexle K, Pirastu M, Portas L, Nag A, Williams KM, Yonova-Doing E, Klein R, Klein BE, Hosseini SM, Paterson AD; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, and Complications Research Group, Makela KM, Lehtimäki T, Kahonen M, Raitakari O, Yoshimura N, Matsuda F, Chen LJ, Pang CP, Yip SP, Yap MK, Meguro A, Mizuki N, Inoko H, Foster PJ, Zhao JH, Vithana E, Tai ES, Fan Q, Xu L, Campbell H, Fleck B, Rudan I, Aung T, Hofman A, Uitterlinden AG, Bencic G, Khor CC, Forward H, Pärssinen O, Mitchell P, Rivadeneira F, Hewitt AW, Williams C, Oostra BA, Teo YY, Hammond CJ, Stambolian D, Mackey DA, Klaver CC, Wong TY, Saw SM, Baird PN. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet* 2013;93(2):264-277.
4. Kanemaki N, Tchedre KT, Imayasu M, Kawarai S, Sakaguchi M, Yoshino A, Itoh N, Meguro A, Mizuki N. Dogs and Humans Share a Common Susceptibility Gene SRBD1 for Glaucoma Risk. *PLoS One* 2013;8(9):e74372.
  5. Kato T, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nomura N, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Chin S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Association study of genetic variants on chromosome 7q31 with susceptibility to normal tension glaucoma in a Japanese population. *Eye (Lond)* 2013;27(8):979-983.
  6. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ugurlu S, Erer B, Abaci N, Ustek D, Meguro A, Ueda A, Takeno M, Inoko H, Ombrello MJ, Satorius CL, Maskeri B, Mullikin JC, Sun HW, Gutierrez-Cruz G, Kim Y, Wilson AF, Kastner DL, Gü l A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(20):8134-8139.
  7. Yotsumoto S, Meguro A, Ishihara M, Uemoto R, Ota M, Morimoto SI, Kaburaki T, Ando Y, Takenaka S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N.

- Investigation of the Association Between Toll-like Receptor 9 Gene Polymorphisms and Sarcoidosis in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(3):234-236.
8. Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, Nomura E, Asukata Y, Ishioka M, Iwasaki M, Fukagawa K, Konomi K, Shimazaki J, Nishida T, Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 2013;19:845-851.
  9. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gçl A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013;45(2):202-207.
  10. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Song R, Kang YM, Kang SW, Baek HJ, Kitaichi N, Meguro A, Mizuki N, Namba K, Ishida S, Kim J, Niemczek E, Lee EY, Song YW, Ohno S, Lee EB. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1510-1516
  11. Nakasato-Sonn H, Uemoto R, Meguro A, Mizuki N. Modification of Swan-Jacobs lens for iridocorneal angle surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(9):2247-2248.
  12. Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Meguro A, Ito N, Yazama F, Mizuki N. Staining internal limiting membrane with a mixture of BBG and sodium hyaluronate. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):690-693.
- 学会発表
1. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Satorius C, Kirino Y, Kawagoe T, Ustek D, Tugal-tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y, Gul A, Kastner DL, Remmers E. High density genotyping of immune-related disease genes identifies 7 new susceptibility loci for Behçet's disease. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego, USA), Oct 2013.
  2. Takeuchi M, Kawagoe T, Meguro A, Ishigatsubo Y, Remmers E, Kastner DL, Mizuki N. Behçet's disease: genotype-phenotype correlations. 7th Congress of ISSAID (Lausanne, Switzerland), May 2013.
  3. Meguro A, Kawagoe T, Nakahara M, Fukasaku H, Ohno S, Mizuki N. Association study of IL23R-IL12RB2 and IL10 gene polymorphisms with susceptibility to Vogt-Koyanagi-Harada disease in a Japanese population. ARVO 2013 Annual Meeting (Seattle, USA), May 2013.

椎名 隆：

論文発表

1. Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2. *J Hum Genet.* 58: 210-215, 2013.
2. Miyazono T, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T. A novel HLA-B allele, HLA-B\*39:01:16, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese individual. *Tissue Antigens* 82: 205-206, 2013.
3. Jinam TA, Nakaoka H, Hosomichi K, Mitsunaga S, Okada H, Tanaka A, Tanaka K, Inoue I. HLA-DPB1\*04:01 allele is associated with non-obstructive azoospermia in Japanese patients. *Hum Genet* 132: 1405-11, 2013.
4. Hosomichi K, Jinam TA, Mitsunaga S, Nakaoka H, Inoue I. Phase-defined complete sequencing of the HLA genes by next-generation sequencing. *BMC Genomics* 14: 355, 2013.
5. Nakaoka H, Mitsunaga S, Hosomichi K, Shyh-Yuh L, Sawamoto T, Fujiwara T, Tsutsui N, Suematsu K, Shinagawa A, Inoko H, Inoue I. Detection of ancestry informative HLA alleles confirms the admixed origins of Japanese population. *PLoS ONE* 8: e60793, 2013.

6. Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A, Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity. *Immunogenetics* 65: 405-15, 2013.
7. Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikkawa E, Oka A, Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, Shiina T. HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high throughput sequencing. *Tissue Antigens*, In press.
8. Wada A, Shiina T, Michino J, Yasumura S, Sugiyama T. A novel HLA-B allele, HLA-B\*44:184, identified by super high-resolution single-molecule sequence-based typing in a Japanese. *Tissue Antigens*, In press.

学会発表

1. T. Shiina, Y. Ozaki, S. Suzuki, E. Kikkawa, A. Shigenari, A. Oka, S. Mitsunaga, M. Ota, H. Inoko. Development of super high resolution single molecule sequence based typing (SS-SBT) method at the field 4 level without ambiguity. The 27th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, 2013.

岩渕和也：

論文発表

1. Iwabuchi K, Satoh M. Invariant NKT cell serves as a novel therapeutic