

201324009B

厚生労働省研究費補助金
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 23 ～ 25 年度

総合研究報告書

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
難治性疾患克服研究事業

ベーチェット病に関する調査研究

平成 23 ～ 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 石ヶ坪 良明

平成 26 年（2014年）3 月

目 次

I 総括研究報告 1

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)

II 分担研究報告

ベーチェット病の発症に関わる疾患感受性遺伝子の同定 53

水木信久 (横浜市立大学医学部眼科学)、竹内正樹 (横浜市立大学医学部眼科学)、目黒 明 (横浜市立大学医学部眼科学)、澁谷悦子 (横浜市立大学医学部眼科学)、河越龍方 (横浜市立大学医学部眼科学)、木村育子 (横浜市立大学医学部眼科学)、桐野洋平 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学)、石ヶ坪良明 (横浜市立大学医学部病態免疫制御内科学)、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))

ベーチェット病感受性遺伝子 TRIM 39 の機能解析と

ベーチェット病候補ゲノム領域の多型解析 63

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)、太田正穂 (信州大学医学部法医学教室)

ベーチェット病動物モデルの免疫異常解析と制御法の開発に関する研究

—NKT 細胞を標的とした実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎(EAU)の炎症制御— . . . 72

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 CD 4+T 細胞の IL-23/IL-23 受容体による分化制御」	81
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 17 および Th 22 の関連について	84
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唾液内常在菌の関与についての研究	90
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)、 目黒 明 (横浜市立大学視覚器病態学助教)、水木信久 (横浜市立大学視覚器病 態学教授)、金子史男 (南東北総合病院皮膚免疫アレルギー研究所)	
臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の研究方法	
新規受給者の 1 年後、5 年後の予後と 1 年後の予後に関連する要因	93
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および サイトカイン血中濃度との相関に関する研究	
ベーチェット病国際疫学調査に関する研究	
ベーチェット病眼病変診療ガイドラインの確立 -治療-に関する研究IKK・ 阻害薬によるラットぶどう膜炎モデルの軽症化に関する研究	99
南場研一 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)、大野重昭 (北海道大学大 学院医学研究科炎症眼科学講座)、北市伸義 (北海道大学大学院医学研究科眼科 学分野)	
新しいベーチェット病ぶどう膜炎の活動性スコア Behçet's disease ocular attack score 24 (BOS 24) の作成	109
蕪城俊克、高本光子、小前恵子 (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	123
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	131
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	136
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案の作成	143
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	157
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 (横浜市立大学眼科)、桐野洋平 (横浜市立大学病態免疫制 御内科)、寺内佳余 (横浜市立大学病態免疫制御内科)、澁谷悦子 (横浜市立大学 眼科)	
腸管型ベーチェット病診療ガイドライン	
2013年コンセンサス・ステートメント改訂	166
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)、井上 詠 (慶応義塾大学医学部消化器内科)、長堀正和 (東京医 科歯科大学消化器内科)	

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	180
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/NI AMS)、Remmers E (Genetics and Genomics Section NIH/NIAMS)、	
Ⅲ研究成果の刊行に関する一覧表	189
Ⅳ第 15 回国際ベーチェット病会議	207
Ⅴ診療ガイドライン	
腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント	235
神経ベーチェット病の診療のガイドライン	245
血管型ベーチェット病診療ガイドライン ステートメント案	253

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（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。

臨床研究では眼病変、腸管型、神経型、血管型各病型別の診療ガイドラインの作成を最重要課題とし、これまでに眼病変、腸管型各診療ガイドライン案および神経型診断ガイドラインを公開してきた。今期は文献および研究班内の臨床調査をもとに血管型診療ガイドライン原案を作成し、腸管型については改訂作業を行い、インフリキシマブ(infliximab:IFX)、アダリムマブなどの抗 TNF 抗体治療の位置づけを明確にした。また、眼病変ガイドラインについては英訳作業を進めるとともに、眼病変活動性を客観的に評価する Behçet disease ocular activity score 24 (BOS 24)を作成した。さらに、IFX の血中濃度および抗薬剤抗体の出現と臨床効果の関連を解析し、今後の治療指針への基礎データを収集した。

基礎的には遺伝素因の研究の成果が目覚ましく、2010年の GWAS の *IL 23 R/IL 12 RB 2*、*IL 10*に続き、*CCR 1*、*STAT 4*、*KLRC 4*、*ERAP 1*、*TLR 4*、*NOD 2*、*MEFV*、*IL 1 A-IL 1 B*、*SCHIP 1-IL 12 A*、*IRF 8*、*PTPN 1*、*FUT 2*が新規疾患感受性遺伝子として同定された。これらの多くは獲得免疫、自然免疫に関与する機能分子をコードし、DAMPs、PAMPsの認識機構に関わる *TLR 4*、*NOD 2*が感受性遺伝子であることは、従来より提唱されてきた外因としての病因微生物の関与を示唆する間接所見となっている。また、*ERAP 1* リスクアレルは *HLA-B*51* に対してエピスタシスを認めることは、HLA-B 51 に提示される（自己）抗原が何等かの病因的に意義を持つことを示唆している。

病態に関しては患者検体の検討で、Th 1、Th 17、Th 22 などの病態への関与が示され、また、動物モデルにより NKT 細胞リガンド RCI1、NF-κB 阻害薬 による新規治療の可能性が示唆された。

平成 24 年 7/13-15 第 15 回国際ベーチェット病会議（横浜、会長 石ヶ坪）、第 7 回国際シクロイド病（ベーチェット病）患者の集い、平成 25 年 12/20 第 5 回 日本・韓国ベーチェット病合同会議（横浜、会長 石ヶ坪）の開催に協力し、この分野の国際交流を深めた。

研究分担者

大野 重昭・北海道大学大学院医学研究科・
名誉教授

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

猪子 英俊・東海大学医学部分子生物学系遺
伝部門・名誉教授

椎名 隆・東海大学医学部基礎医学系分子

生命科学

岩渕 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

磯貝恵美子・東北大学大学院農学研究科・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

太田 正穂・信州大学医学部・准教授

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

内藤真理子・名古屋大学大学院医学系研究科・准教授

新見 正則・帝京大学医学部・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・産業医大・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

本研究ではベーチェット病（B病）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。また、これらの成果をB病患者および診療医を含めた一般国民に還元することにも務める。

日本は世界屈指のベーチェット病（B病）多発地帯であり、本厚生労働省難治性克服研究事業の成果を中心に、この分野において世界をリードしてきた。本研究では、これまでの成果を引き継ぎ、日本の実状にあったBD診療ガイドラインを作成する。

世界的にはB病の診療ガイドラインにあ

たるものとしては、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）、具体性に欠け、また、日本の実情との相違点もある。その点を踏まえつつ、腸管型ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案、眼病変診療ガイドライン（平成22年度）を作成してきたが、今後はこれらを臨床現場に公開し、問題点を検証し、研究期間（23～25年度）を通じてさらに実用性の高いものに修正する。作成過程にある「神経ベーチェットの診療ガイドライン」、「血管ベーチェット病診療ガイドライン」については、それぞれ25年度までの完成を目指す。そのためには疫学・実態調査で詳細な情報を収集する必要があるが、前研究班で「臨床調査個人票」の改訂案を作成し準備はできている。さらに、各診療ガイドラインを英訳し世界に発信し、internationalなBD診療ガイドラインの作成を目指す。

B病の病因については前研究班（平成20～22年度）の成果でGWASによりHLA領域以外の疾患感受性遺伝子 *IL10*、*IL23R/IL12RB2*などを同定し、その後、トルコ（イスタンブール大学）、米国（国立衛生研究所：NIH）との共同研究により、さらに詳細な解析を進める。同定された複数の感受性遺伝子の相互関係、病型、重症度、治療反応性などとの関連については、今後さらに解析を進める必要がある。

患者検体やモデル動物を用いて、これらの疾患感受性遺伝子に対応する機能的解析を行うことで、自己炎症、自己免疫の両面にまたがる免疫異常が解明され、病態解明につながることを期待される。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。

さらに、その免疫異常が現行治療でどのように是正されるのかを遺伝子・蛋白発現レベルで解析し、そのなかで、スクリーニングに適用できるバイオマーカーを検索し、それをもとに新規治療の開発を目指す。また、疫学などの結果を通じて予防策についても検討する。

前研究班が20年度に開設したホームページ、マスコミを活用し、研究班の成果をはじめ国内外の関連学会のレポートなど新しい情報を市民に広く公開するほか、各地の患者講演会も積極的にサポートする。ホームページに寄せられる患者・家族からの相談にも逐次応じるほか、頻度の高い質問項目に関しては出版物による公表も予定する(23年度)。また、24年度横浜で開催予定の第15回国際ベッチェット病会議(学会長 石ヶ坪)、同時開催の国際患者交流会にも協力する。

B. 研究方法

1) 遺伝的発症機序の内因子の研究(大野、猪子、椎名、水木、石ヶ坪)

- ① 遺伝素因の解明(石ヶ坪、水木、大野)
: 日本、トルコのBD患者を対象とし、米国NIH(Kastner DL博士)との共同研究により、インピュテーション法およびImmunoChip(関節リウマチやクローン病など免疫関連12疾患の感受性遺伝子186遺伝子座のSNPs解析キット)を用いて新たな疾患感受性遺伝子を同定した。また、これらの遺伝子素因と臨床像、治療反応性などの関連を解析した。
- ② HLA-B*51:01新規トランスジェニック(Tg)マウスの開発(水木) : H-2-D^b, H-2-K^b欠損マウスにヒト由来HLA-B*51の $\alpha 1\alpha 2$ ドメインにマウス由来 $\alpha 3$ ドメインからなるキメラ遺伝子とヒト

由来 $\beta 2$ ミクログロブリン遺伝子を導入した第三世代Tgマウスを作製する。

- ③ TRIM39の機能解析(猪子、椎名) : SNP解析より感受性遺伝子候補であるTRIM39とRpp21のスプライシングで発現するTRIM39Rの機能解析を行った。

2) 病態解析の研究(石ヶ坪、鈴木、桑名、中村、大野、岩渕、後藤、岳野)

- ① Th17とIL-23受容体の解析(鈴木) : フローサイトメトリーを用いて、末梢血メモリーCD4⁺T細胞におけるIL-23受容体発現細胞、IFN- γ /IL-17産生細胞の出現頻度、IL-17、IFN- γ 、L-23受容体、RORC、Smad2などの関連分子のmRNA発現量をBD患者と健常者と比較した。
- ② Th17とTh22の解析(桑名) : CD4⁺CCR6⁺CCR4⁺をTh17、CD4⁺CCR6⁺CXCR3⁺をTh1/Th17、CD4⁺CCR6⁺CCR10⁺細胞をTh22と定義し、末梢血単核球における頻度をフローサイトメトリーにより解析した。また、同時に血漿IL-22、IL-17およびlipocalin-2濃度をELISA法で測定した。
- ③ CD4⁺T細胞における補助シグナル分子の発現(後藤) : B病網膜ぶどう膜炎患者末梢血CD4⁺T細胞の補助シグナル分子の発現を健常人と比較検討した。
- ④ Pyrin結合蛋白の解析(石ヶ坪、岳野) : inflammasomeの機能制御に関わるpyrinの結合蛋白を解析し、生理的機能を明らかにする。
- ⑤ 実験的ブドウ膜炎モデルを用いた新規治療の開発(岩渕、大野) : マウス実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)モデルに対する新規NKT細胞リガンド

- RCAI の予防的および治療的効果、マウス LPS 誘導性ブドウ膜炎モデルに対する IMD-0354 (IKK β リン酸化依存性 NF- κ B 活性化阻害薬) の治療効果を検討した。
- ⑤ 自己唾液プリック試験 (中村) : prick test 用の lanceter を使用し B 病患者、対照者に施行し、24-48 時間後に紅斑、膿疱の出現について判定した。
- 3) 疫学調査と実態把握 (石ヶ坪、黒沢、岳野) 臨床調査個人票データを用いて、予後因子を解析し、日本の将来推計人口に基づき、患者数および年齢分布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、大野、北市、南場、後藤、水木、蕪城、廣畑、桑名、菊地、永淵、沢田)
- ① BOS 24 による眼病変疾患活動性の臨床的評価 (蕪城、大野、北市、南場、後藤、水木) : 眼発作の強度を前房内炎症 (最大 4 点)、硝子体混濁 (4 点)、網膜周辺部病変 (8 点)、後極部網膜病変 (4 点)、中心窩病変 (2 点)、視神経病変 (2 点) の程度を数値化し、最大 24 点からなる (Behçet disease ocular activity score 24:BOS 24) で評価し、ぶどう膜炎専門医でその一致度を確認後、IFX 治療前後の活動性の変化を検討した。
- ② IFX 治療抵抗眼病変の解析 (石ヶ坪、岳野、大野、南場、水木、後藤、蕪城) : IFX 治療患者の薬剤血中濃度、中和抗体 (antibody to infliximab: ATI) を測定し、治療効果、有害事象出現との関連を解析した。
- ③ IFX 治療下での眼合併症に対する外科的治療 (後藤) : IFX 治療中に眼合併症に対する手術を施行した 13 例 15 眼の視力、合併症の経過を検討した。
- ④ B 病ぶどう膜炎の第一選択薬の国際間比較 (大野、南場、北市) : 日本を含む 14 カ国 25 施設から 1,465 人分の臨床データを解析し、ぶどう膜炎の第一選択薬を比較した。
- ⑤ 神経 B 病の治療のガイドライン (廣畑、菊地、石ヶ坪、岳野、齋藤、廣畑、桑名、菊地、永淵、沢田) : 当研究班の神経症状を有する B 病患者 142 例を解析し、急性型、慢性進行型に分けて、臨床的背景、治療効果、再発に関する因子を検討した。
- ⑥ 腸管 B 病に対する生物学的製剤の効果 (齋藤) : 既存治療抵抗性腸管型 BD 患者 20 例に対するメソトレキサート (MTX) 併用 IFX 治療の有効性、継続率、有害事象について解析した。
- ⑦ 腸管 B 病診療ガイドライン案改訂 (石ヶ坪、岳野) : 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度版に対する全国アンケート調査を行い、炎症性腸疾患専門医からなる「原因不明の小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究 (研究代表者 日比紀文、プロジェクトリーダー 久松理一) とともに共同改訂を行った。
- ⑧ 血管型 B 病診療ガイドライン案作成 (石ヶ坪、岳野、菊地、永淵、沢田、桑名、齋藤、廣畑) : 関連文献と当研究班 8 施設 105 例の血管型症例を解析し、専門医の意見交換を経て、本邦の実情にあったガイドライン案を作成した。
- 5) 国際会議の開催、国際交流、広報活動 (石ヶ坪、岳野)
- ① 国際会議・国際交流
- a. 平成 24 年 7/13-15 第 15 回国際ベー

チェック病会議（横浜、会長 石ヶ坪）の開催

b. 平成 25 年 12/20 第 5 回 日本・韓国 ベーチェック病合同会議（横浜、会長 石ヶ坪）の開催

c. 平成 24 年 7/13-15 第 7 回国際シルクロード病（ベーチェック病）患者の集いの協力。

また、前述したトルコ、米国との遺伝素因に関する共同研究を継続した。

② 研究班 HP による広報活動

前研究班で 20 年度に開設した HP <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/index.html> あるいはマスコミを通じて、研究成果を公開した。

（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は、以下のように倫理委員会の承認のもと研究を実施した。

- ベーチェック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
- ベーチェック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
- ベーチェック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
また、患者検体、動物実験に関する研究については各施設の規約に基づき、倫理委員会の承認を得て施行された。

C. 研究結果および

1) 遺伝的発症機序の内因子の研究

① 疾患感受性遺伝子：GWAS で同定された *IL 23 R/IL 12 RB 2*、*IL 10* に続き、*CCR 1*、*STAT 4*、*KLRC 4*、*ERAP 1*、*TLR 4*、

NOD 2、*MEFV*、*IL 1 A-IL 1 B*、*SCHIP 1-IL 12 A*、*IRF 8*、*PTPN 1*、*FUT 2* が新規疾患感受性遺伝子として同定された。また、*ERAP 1* リスクアレルは *HLA-B*51* に対してエピスタシスを認めた。

② *HLA-B 51* 新規トランスジェニックマウスの開発：ほぼ完成し、今後、表現型の解析を予定している。

③ *TRIM 39 R* の病態における役割：疾患感受性遺伝子候補の *TRIM 39* は近傍の *Rpp 21* 遺伝子とスプライシングにより *TRIM 39 R* として、ウイルス、細菌感染および I 型インターフェロン（interferon: IFN 応答）に参与することが示唆された。

④ 病型修飾遺伝素因：*IL 10* リスクアレル（rs 1800872_A）は不全型より完全型で頻度が高く、病態修飾に寄与している可能性がある。

2) 病態解析の研究

① *CD 4* 細胞を中心とした自己免疫異常、の解析：B 病患者では Th 17、Th 1/Th 17 の両サブセットが病態形成に参与し、その活性化の維持には CCL 20-CCR 6 経路および IL-23 受容体を介する IL-23 の刺激が重要である。また、活動期にくらべ、非活動期には末梢血 Th 22 細胞比率、血漿 IL-22 濃度が増加しており、Th 22 の疾患制御的な役割が示唆された。また、補助シグナルの中では活動期に ICOS の発現が亢進し、その機能を阻害することで IFN- γ 、IL-17 産生が低下した。

② *Pyrin* 結合蛋白の解析： $\beta 2$ ミクログロブリンは *pyrin* の exon 9（家族性地中海熱の変異好発部位）に Caspase-1 と競合的に結合することで、inflammasome の機能を制御する。

③ 実験的ぶどう膜炎モデルを用いた新規治療の開発

a. 実験的自己免疫性ぶどう膜炎マウスに対して、発症前に NKT 細胞リガンド RCAI を投与すると、眼病変への抗原特異的 T 細胞の浸潤が抑制され、IL-22、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 産生低下を伴い病理学的に改善した。しかし、発症後の投与ではむしろその病状は増悪した。

b. エンドトキシン誘発ぶどう膜炎モデルマウスに対して、IKK β リン酸化阻害薬 IMD-0354（腹腔内投与）およびそのプロドラッグである IMD-1041（内服）により、前房内炎症細胞数、蛋白量、炎症性サイトカインの減少とともにぶどう膜炎の軽症化を認めた。

④ 自己唾液プリック試験：一部の患者で陽性を示すが、針反応との差異は明らかでなかったが、陽性患者の検査部位にはリンパ球浸潤を認めた。

3) 疫学調査と実態把握

新規申請時の重症度分類 Stage(I~V)が更新時に進行していた場合を「悪化」と定義したとき、悪化要因は若年発症(35歳)、「潜血・下血の症状あり」、「皮膚の針反応あり」であった。本データの非継続の理由(軽快や死亡)が確認できれば予後の分析は飛躍的に進むと思われる。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

① BOS 24 スコアによる眼発作の客観的重症度評価：BOS 24 スコアは従来の主観的重症度評価より、有意に一致度が高かった。また、IFX 治療により、眼発作頻度が減少するだけでなく、発作強度を反映す

る BOS 24 も有意に低下し、またその積算値も低下した。特に視力に直接影響する後極部と中心窩病変のスコアの低下が特に著明であり、IFX の視機能保持効果につながっていると考えられた。以上より、BOS 24 が眼病変のモニタリングに有用であることが明らかにされた。

② インフリキシマブ (IFX) 治療抵抗眼病変の解析：横浜市大症例の解析で、IFX 投与中の発作は投与間隔 (5-8 週間) の後半に集積し、投与間隔の短縮により発作抑制効果が回復することが示された。特殊病型も含めた 162 症例 (中止例 8 例含む) に及ぶ多施設研究では、血中 IFX トラフ濃度は平均 $4.53 + 4.45 \mu\text{g/ml}$ であったが、27 例において感度 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) 未満であり、その最大の因子は ATI の陽転化であり、中止例の 3 例を含み 19 例 (11.7%) が ATI 陽性であった。これらの例では投与時反応と強く関連し、メソトレキサートの併用によりその出現が有意に抑制された。また、経時的に解析した 2 例で、投与間隔の短縮によりトラフレベルが維持されると、ATI も検出感度以下になり、臨床効果も回復した。

③ IFX 治療下での眼合併症に対する外科的治療：内眼手術施行眼における IFX 導入によち、眼炎症発作回数は 2.8 回/6 か月から 0.80 回/6 か月に減少し、眼合併症に対する内眼手術後も 0.53 回/6 か月に留まった。術前後で視力は有意に改善し、特に白内障手術 13 眼中 12 眼で有意に改善した。

④ B 病ぶどう膜炎の第一選択薬の国際間比較：日本、インド、チュニジアはコルヒチン、トルコではコルヒチン、プレドニゾロン、アザチオプリンであるのに対し、イギリス、イタリア、ドイツ、ギリシャ、

サウジアラビアではプレドニゾロンが第一選択薬として最も頻用されていた。また、イランではシクロフォスファミドまたはメトトレキサートであった。これらの知見は「ベーチェット病眼病変診療ガイドライン」の英訳化に向けての資料とする予定である。

- ⑤ **神経B病の治療のガイドライン**：急性型62例の80%以上の症例にパルス療法を含めた中等量以上のステロイドが投与され、すべて寛解導入できていた。再発率は急性型の30%を占めるカルシニューリン阻害薬（CsA 18例、FK 506 2例）使用例より非使用例で有意に高いが、コルヒチンにより抑制された。慢性進行型37例の最終観察時の状態は、MTX 使用28例（IFX 11例含む）中5例が「寝たきり」であったのに対し、MTX 非使用9例では5例が死亡、3例「寝たきり」であった。IFX 併用は病状の進行に影響しなかった。
- ⑥ **腸管B病に対する生物学的製剤の効果**：既存治療抵抗性腸管BD 20例に対するIFX療法の1年後の継続率90.0%、潰瘍治癒率65%、DAIBDは72.3→24.3へ有意に改善し、その効果はほとんどの症例でその後も維持され、再燃した3例でも他のTNF阻害薬への変更が奏功した。腸管再穿孔例はなく、8例の軽微な有害事象を認めたのみであった。
- ⑦ **腸管B病診療ガイドライン案改訂**：全国調査により多数の専門医がB病腸管病変に対するIFX治療を妥当と考え、実際に使用していることが明らかになった。この点を踏まえ、IFX治療を標準治療と位置付けるなどの改訂を行った。また、平成25年5月のアダリムマブ保険承認を受けて、この点が追記された（平成25年9

月1日）。

- ⑧ **血管型B病診療ガイドライン案作成**：診断は厚労省基準（2003年）を満たし、臨床的、画像的に静脈、動脈、肺病変を確認されたものを血管型と定義した。薬物治療はステロイド、免疫抑制薬が中心で、動脈瘤切迫破裂など緊急性の高いものは手術適応とした。ステントなどの血管内治療、抗TNF- α 抗体などの生物学的製剤もオプション治療と位置付けた。また、凝固療法・抗血小板療法施行時には致命的出血を来す可能性のある肺血管病変に注意を喚起しつつも、日本国内では発症頻度が少ないことを根拠に完全に禁忌としていない。
- 5) **国際会議の開催、国際交流、ホームページを活用した患者への情報提供・相談など**（石ヶ坪、岳野）
- ① a. 平成24年7/13-15 第15回国際ベーチェット病会議（横浜、会長 石ヶ坪）には会期中20ヵ国、350名の参加者があり、過去の同会議と比べても記録的な盛会であった。
- b. 平成25年12/20 第5回日本・韓国ベーチェット病合同会議（横浜、会長 石ヶ坪）では両国から8題の演題があり、学術的交流を深めた。
- c. 平成24年7/13-15 第7回国際シルクロード病（ベーチェット病）患者の集いの準備および講師、通訳として全面的に協力した。
- ② 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、新知見、班会議の情報を発信した。また、年間30-50件の患者・家族からの相談にも逐次応じた。

D. 考察

1) 新規疾患感受性遺伝子

2010年、日本、トルコの患者のGWASがNature Geneticsにback to backで報告され、この分野のブレークスルーとなった。

HLA-B 51を省くと、これ以前は、候補遺伝子検索により孤発的に報告されていたものの、人種を越えて再現性が確認できる遺伝素因はほとんど同定されていなかった。2010年のGWASでは、replication studyによりB病多発地域のほとんどの患者で、その妥当性が検証された意義深いものであった。その後も、次々と新規感受性遺伝子が同定されたが、病態から予想されたとおり、ほとんどが免疫系の関連機能分子であった。他の自己免疫疾患や炎症性疾患とオーバーラップするものも少なくない中、*HLA-B*51*と*ERAP1*リスクアレルがエピスタシスを示したという知見は病因に迫るものと思われる。興味深いことに、B病とともにHLA-Class I疾患と言われる強直性脊椎炎(HLA-B 27)、乾癬(HLA-B 7)においても疾患関連のHLA-class Iと*ERAP1*のSNP(ただし、B病の保護的なアレル)の間にエピスタシスが認められる。*ERAP1*(endoreticulum aminopeptidase 1)はMHC上に提示される抗原ペプチドをトリミングする酵素であり、その多型はHLA-Class I分子に提示されるペプチドのレパトアを規定している可能性がある。したがって、特定の自己抗原に対する免疫応答がB病、AS、乾癬などHLA-Class I疾患に共通の発症機転になっている可能性が考えられる。この点については、今後、HLA-B 51 Tgマウス、*ERAP1*リスクアレルノックインマウスなどの遺伝子改変マウスでの検討を予定している。その成果は、B病のみならず、HLA-Class I関連疾患全体として、の病態解明につながるものと考えられ、

さらには他の自己免疫疾患の病態解明にもインパクトを与えることが期待される。

また、TLR 4、NOD 2、MEFVなどDAMPsやPAMPsの認識に関わる自然免疫の機能分子も感受性遺伝子として同定された。長年、遺伝素因に加え、外来性病原微生物の病態への関与が想定されてきたが、その仮説の妥当性も感受性遺伝子の側面からも検証されたと言える。

病態との関連でもう1点興味深いのは、I型IFN pathwayに関連するIRF-8やTRIM 39 Rなどが疾患感受性遺伝子に上がっていることである。このtype I IFNがトルコやドイツで、がB病治療に応用されている事実と照らし合わせて、興味深い。

以上のように、本研究で得られた遺伝素因に関する知見は本疾患の免疫病態の概要を示唆しており、現在および今後の病態解析の方向性の羅針盤となっている。

2) 病態解明・新規治療に向けた免疫異常の解析

新規遺伝素因として同定された*IL 23 R/IL 12 RB 2*、*IL 10*に対応するように、患者末梢血リンパ球の機能を解析することにより、Th 1およびTh 17が病因的役割を果たしていることが明らかになった。

一方では、Th 22、NKT細胞などが疾患制御的な役割を果たすことを示唆する知見も得られているが、まだ、十分解明されたとは言えず、今後の課題である。

3) 疫学調査と実態把握

特定疾患申請時、毎年更新時に提出する臨床調査個人票を用いて経時的な追跡による予後因子を解析した。今回の検討では、悪化因子として「若年であること」が明らかにされた。これは、これまでの国内外の検討でも指摘されている予後因子であるが、調査項目を修正することで、より情報が増えることが

期待される。

4) 診療ガイドラインと臨床解析の成果

すでに眼病変、腸管型の診療ガイドライン案、神経型については診断基準試案を公開してきたが、本研究ではアンケート調査などでフィードバックを受けるとともに、実用性を鑑み、新規薬剤の保険適応に対応した改訂も合わせて行ってきた。

また、本研究でいろいろな臨床研究に取り組んでいるほか、生物学的製剤の治験も試行している。これらの知見を文献として報告し、ホームページなどを活用して普及させるとともに、診療ガイドラインに取り入れていくことも重要と思われる。

E. 結論

B病の病因・病態については、本研究の成果により遺伝素因の解析でもっとも大きく進展し、疾患感受性遺伝子が次々と解明され、その知見は本疾患の免疫病態の概要を示唆するものであった。

また、多彩な病型を示すB病の臨床像に対応した病型別の診療ガイドラインもほぼ公開できるレベルに完成した。すでに現在も診療に有用との評価を受け、さらに今後、新規薬剤の保険承認など、その時々に応じて、より実用性の高いものへ改訂作業を行っていく予定である。

F. 研究発表

研究代表者：

1. 論文発表

1. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):125-32.
2. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda

A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S 47-53.

3. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*.31(2):243-5, 2011
4. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1258-64.
5. Nishida T, Shibuya E, Asukata Y, Nakamura S, Ishihara M, Hayashi K, Takeno M, Ishigatsubo Y, Mizuki N. Clinical Course before and after Cataract and Glaucoma Surgery under Systemic Infliximab Therapy in Patients with Behçet's Disease. *Case Report Ophthalmol*. 2(2):189-92, 2011
6. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M,

- Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. 2011 2012;22(3):405-13.
7. Hama M, Uehara T, Takase K, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Shizukuishi K, Tateishi U, Ishigatsubo Y. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int*. 32(5):1327-33, 2012
 8. Hama M, Takase K, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Challenges to expanding the clinical application of musculoskeletal ultrasonography (MSUS) among rheumatologists: from a second survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 22(2):202-8, 2012
 9. Hama M, Kirino Y, Takeno M, Takase K, Miyazaki T, Yoshimi R, Ueda A, Itoh-Nakadai A, Muto A, Igarashi K, Ishigatsubo Y. Bach 1 regulates osteoclastogenesis via both heme oxygenase-1 dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1518-28.
 10. Takase K, Ohno S, Takeno M, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ideguchi H, Mochida Y, Tateishi U, Shizukuishi K, Nagashima Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. *Clin Exp Rheumatol*. 30(1):85-92, 2012
 11. 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.
 12. 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.
 13. Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y, Yoneda M, Kunii M, Ihata A, Ueda A, Takeno M, Togo T, Hirayasu Y. Anti-glutamate receptor $\alpha 2$ antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies - A prevalence study in Japan. *Neurosci Lett*. 2013 8;534: 217-22
 14. 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, G?l A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*.

- 2013;45(2):202-7.
15. 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, G?l A, Remmers EF. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR 4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 14; 110(20):8134-9.
 16. 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.
 17. 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 α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2013
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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 Behcet's disease in Moscow, Russia. *Clin Rheumatol*. 2013 in press
 21. 岳野光洋、石ヶ坪良明. TNF 阻害薬 (ベーチェット病および血管炎症候群) . リウマチ科 45(1):41-47, 2011
 22. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病に対するサイトカイン療法の基礎研究 胃と腸 46(7):1073-1080, 2011
 23. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【膠原病の現地診療 プライマリケアと難治性病態の克服】 治療/実地医家のための最新の治療 新しいベーチェット病の治療のガイドラインとその使い方. Medical Practice 28(7): 1281-1285, 2011
 24. 岳野光洋、石ヶ坪良明. Behcet 病の病態と単球・好中球 炎症と免疫 19(5): 487-490, 2011
 25. 岳野光洋、石ヶ坪良明. 【RA 診療におけるエビデンス-ガイドライン、推奨、提言など】 EULAR ベーチェット病診療 recommendation(解説/特集). リウマチ科 48(1):75-79, 2012

26. 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベー
 チェット病の免疫異常と治療の進歩(総説).
 日本脊椎関節炎学会誌 4(1): 13-18, 2012
2. 学会発表
1. Terauchi K, Takeno M, Uehara T, Ueda A, Mizuki N, Shibuya E, Ishigatsubo Y. Treatment with Infliximab is Effective and Safe in BD Patients with Uveitis. American College of Rheumatology 75th ACR, Chicago, 2011, 11.
 2. Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy is effective and safety for uveitis in Behcet's disease. 15th ICORD, Tokyo, Japan, 2012. 2
 3. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Evolution of clinical manifestations in patients with Behcet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
 4. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Japanese patients with Behcet's disease. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
 5. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Saito K, Ishigatsubo Y. The retrospective study of infliximab therapy for intestinal Behcet's disease in Japan. ICORD 2012, Tokyo, Japan, 2012 2/5
 6. Ideguchi H, Suda A, Watanabe R, Kuwana M, Kikuchi H, Nagafuchi H, Saito K, Hirohata S, Takeno M, Ishigatsubo Y. Clinical features of Vasculo- Behcet's disease in Japan 15th International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
 7. Terauchi K, Takeno M, Shibuya E, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for uveitis in Behcet's disease. 15th International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
 8. Watanabe R, Takeno M, Nagahori M, Kurosawa M, Uehara R, Nagai M, Ishigatsubo Y. The efficacy of Infliximab therapy for intestinal Behcet's disease -The retrospective study in Japan-. 15th International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
 9. Watanabe R, Takeno M, Ueda A, Ihata A, Yoshimi R, Obata M, Ishigatsubo Y. Favorable responses to Infliximab after endovascular intervention in a Behcet's disease patient with inflammatory aneurysm in subclavian artery. 15th International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
 10. Takeno M. Assessment of the disease (Epidemiology). Overview. 15th International Conference on Behcet's Disease, Yokohama, Japan 2012. 7/13-15
 11. 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 Behcet's loci and gene-gene

- interactions. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6
12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
 16. 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. 78th American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, USA, 2013, 10.
 17. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Kim Y, Kastner DL, Gül A, Remmers EF. TLR 4 and MEFV variants are Behçet's risk factors. Autoinflammation 2013, Lausanne, Switzerland, 2013, 6.
- 国内学会
1. 岳野光洋、水木信久、石ヶ坪良明. ベーチェット病の免疫異常と治療の進歩. 第21回日本脊椎関節炎学会. 岡山, 2011年9月
 2. 寺内佳余、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. ベーチェット病の眼病変に対するインフリキシマブ投与の有効性と安全性. 第56回日本リウマチ学会. 2012年4月26日～28日
 3. 渡邊玲光、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. 血管ベーチェットの臨床実態：厚労省ベーチェット病班 多施設共同研究. 第56回日本リウマチ学会. 2012年4月26日～28日
 4. 岳野光洋、菊地弘敏、石ヶ坪良明 他. 腸管ベーチェット病ガイドラインの改定案. 第56回日本リウマチ学会. 2012年4月26日～28日
 5. 出口治子、岳野光洋、石ヶ坪良明 他. ベーチェット病患者消化器病変の解析.