

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860477

研究課題名(和文) 本邦での家族性地中海熱患者の臨床像と原因遺伝子(MEFV)変異の関連

研究課題名(英文) Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever

研究代表者

岸田 大(KISHIDA, Dai)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：50467180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：家族性地中海熱(FMF)は周期性発熱と漿膜炎を特徴とし、MEFV遺伝子変異により発症する。遺伝子変異と臨床症状、治療反応性との関連について検討したところ、M694Iを有する患者はFMFの典型像に近くコルヒチンへの反応も良好で、本変異の存在は診断の有力な根拠になることが分かった。L110P/E148QあるいはE148Q単独ヘテロ接合体では、発作頻度がやや低く軽症例が多かった。P369S/R408Qを含むヘテロ接合体でも症状が出現するが非典型的で、コルヒチンの効果は限定的だった。変異の種類によって臨床像は大きく異なり、診断に際しては遺伝子変異と表現型を対応させて検討することが必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disease characterized by recurrent self-limiting fever and serositis that mainly affects Mediterranean populations. We analyzed patients clinically diagnosed as having FMF to examine the precise genotype-phenotype correlation in a large cohort of Japanese FMF patients. The most frequent mutation in Japanese patients was E148Q, followed by M694I, L110P, P369S, and R408Q. The clinical features with M694I were associated with more severe clinical course compared to those seen with E148Q. P369S/R408Q showed variable phenotypes with regard to both clinical manifestations and severity. Patients with M694I showed a very favorable response to colchicine therapy, while those with P369S and R408Q did not. Clinical features and efficacy of treatment in Japanese FMF patients vary widely according to the specific MEFV gene mutation, and therefore genetic analysis should be performed for diagnosis in cases of Japanese FMF.

研究分野：自己炎症疾患

キーワード：家族性地中海熱 自己炎症疾患 MEFV遺伝子 遺伝型 表現型 コルヒチン

1. 研究開始当初の背景

家族性地中海熱(FMF)は *MEFV*(Pyrin) 遺伝子の異常により発症することが明らかにされ、数十種類の点変異が報告されている。FMF は臨床的には反復する発熱と胸腹膜炎、関節炎等の多発性漿膜炎を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患であり、腎アミロイドーシスが生命予後を決定する。地中海沿岸の民族に多く報告され、本邦においては極めて稀とされてきた。しかし近年本邦でも遺伝子異常を持つ報告例が増加している。これまでに FMF の確定診断に有用な生化学的マーカーがなく、*MEFV* 遺伝子診断が唯一の診断法である。反復する不明熱や原因不明の漿膜炎の患者において、FMF の診断を得ることにより、コルヒチンなどの薬剤で発作の予防やアミロイドーシスへの進展を抑制することが可能であり、重要な解析である。

本邦ではこれまで約 10 種類の点変異が報告されているが、それぞれの遺伝子型と臨床的特徴の関連については未だ不明な点が多い。近年 FMF の認知度は少しずつ上昇しており、多くの施設から当施設に遺伝子検査の依頼が増加している。それぞれの変異ごとの臨床像の特徴を明らかにすることは大きな意義をもつと考えられる。

2. 研究の目的

FMF の症例を蓄積し、それぞれの変異ごとの臨床像の特徴、すなわち表現型と遺伝型の関連を明らかにする。本邦と地中海地方では遺伝子変異の種類や臨床像、アミロイドーシスの合併頻度なども異なると考えられており、症例を集積し地中海地方の特徴と比較検討を行い、本邦 FMF の特徴を明らかにする。本研究により、これまで認知度の高くない本疾患の診断、予防、治療が可能になれば非常に有用である。現実的には疾患の認知度の低さから、典型的な症状を数年～数十年繰り返している場合でさえも診断に至らず、発作に

苦しむ患者が多数存在している。一般医家に対する啓蒙にも役立ち、診断能力の向上が期待できる。また、変異ごとの臨床像の特徴が明らかになることにより、患者それぞれにおいてより適切な治療を行う手がかりとなることが期待される。

治療に関してはコルヒチンの有効性がほぼ確立しており、有効率は日本人において 90% 前後であるとされている。ただしその用法、容量についてはコンセンサスが得られておらず、下痢、腹痛、嘔吐など消化器系の副作用を認めることもある。より高い効果と副作用の軽減につなげるため、適切な投与方法の確立を目指す。

3. 研究の方法

末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法で *MEFV* 遺伝子を増幅後、シーケンス法で変異の同定を行う。

2003 年 9 月以降、臨床的に FMF が疑われた自検例、あるいは他施設から FMF を疑われ遺伝子検査を依頼された患者に対し原因遺伝子である *MEFV* 遺伝子検査を行い、遺伝子異常が確認された患者を対象に、それぞれの遺伝子型と表現型の関連について検討を行う。具体的には各患者の発症年齢、発熱や漿膜炎(腹痛、胸痛、関節痛)の有無、発作の頻度、1 回の発作の持続期間、コルヒチン投与の有無とその有効性、その他の関連因子(随伴症状、月経との関連、発作増悪因子など)について、それぞれの遺伝子型ごとに検討を行う。

FMF の臨床診断は、Tel-Hashomer criteria (Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.) に基づき行う。

研究期間中、116 名の対象患者が存在した。

4. 研究成果

患者全体での男女比は 1:1.3、発症年齢は

平均 23.7 歳、年間の発作頻度は平均 11.7 回、1 回の発作の持続期間は平均 4.7 日であった。38 以上の発熱が 83.6% の患者で認められ、腹膜炎：62.1%、胸膜炎：45.7%、関節炎：41.4% の順であった。反応性 AA アミロイドーシスは 1.7% と少なかった。コルヒチンは 60.3% の患者で投与され、90% 以上で発作の軽減または消失を認めた。本邦患者の臨床像は地中海地方と比べ全体的にやや軽症であった。

最も多く検出された変異は E148Q (全体の 40.2%) で、以下 M694I (21.0%)、L110P (18.8%) の順であった。一方で、地中海地方で頻度の高い変異 (M694V、V726A、M680I) は検出されず、変異の種類に民族間の差が認められた。M694I を有する患者は FMF の典型像に近く、コルヒチンへの反応も良好で、本変異の存在は診断の有力な根拠になることが分かった。L110P/E148Q あるいは E148Q 単独ヘテロ接合体では、発作頻度がやや低く軽症例が多かった。P369S/R408Q を含むヘテロ接合体でも症状が出現するが非典型的で、コルヒチンの効果は限定的だった。変異の種類によって臨床像は大きく異なり、FMF の診断に際しては遺伝子変異と表現型を対応させて検討することが必要と考えられた。

これまで本邦では極めて稀とされていた疾患であるため、本邦でのこのような研究はこれまでになく、疑い例の診断において非常にインパクトの大きな成果が得られたと考えられる。今後は発症に影響を与える因子やコルヒチン不応例、不耐例への対応、炎症性サイトカインの動向などを検討することによって、より詳細な病態解明が進められるものとする。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

國松 淳和, 前田 淳子, 渡邊 梨里, 加藤 温, 岸田 大, 矢崎 正英, 中村 昭則: 外来における不明熱の原因疾患としての家族性地中海熱の重要性. 日本臨床免疫学会会誌 Vol. 39 (2016) No. 2 p. 130-139. (査読有) doi: 10.2177/jsci.39.130.

Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, Kishida D, (ほか 11 名). Identification of Disease-Promoting HLA Class I and Protective Class II Modifiers in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever. PLoS One. 2015 May 14; 10(5). (査読有) doi: 10.1371/journal.pone.0125938.

Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. Arthritis Res Ther. 2014; Sep 27; 16(5):439. (査読有) doi: 10.1186/s13075-014-0439-7.

Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, Kishida D, (ほか 13 名). Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. Medicine (Baltimore). 2014 May; 93(3):158-64. (査読有) doi: 10.1097/MD.000000000000029.

木下 朋実, 松嶋 聡, 佐藤 俊一, 星 研一, 岸田 大, 矢彦沢 裕之: コルヒチンが有効な Mollaret 髄膜炎で、MEFV 遺伝子変異をみとめた 1 例. 臨床神経学 54 巻 2 号 Page124-129(2014.02) (査読有) https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneuro/54/2/54_124/_article/-char/ja/

〔学会発表〕(計3件)

岸田大 月経困難症として投与されたジエノゲストが有効性を示した家族性地中海熱の一例

第28回 中部リウマチ学会 2016.9.3 福井

岸田大 家族性地中海熱における発作と月経の関連 第60回 日本リウマチ学会総会 2016.4.21 横浜

岸田大 本邦における家族性地中海熱の臨床像と遺伝学的特徴 第59回日本リウマチ学会総会 2015.4.23 名古屋

〔その他〕

ホームページ等

信州大学第三内科

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-3nai/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岸田 大 (KISHIDA, Dai)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：50467180

(4) 研究協力者

中村 昭則 (NAKAMURA, Akinori)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：10303471

矢崎 正英 (YAZAKI, Masahide)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：70372513