

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 遺伝子変異に基づく FMF インフラマソーム病態解明と炎症制御に向けた
トランスレーショナル研究
(英語) Translational research toward the clarification of
autoinflammatory mechanisms by FMF inflammasomes based on the
comprehensive genomic analyses
- 研究開発分担者 (日本語) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻
リウマチ・膠原病内科学
教授 川上 純
- 所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Kawakami, Professor and Chairman
Department of Immunology and Rheumatology, Division of Advanced
Preventive Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School
of Biomedical Sciences
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究
開発課題名： (日本語) 家族性地中海熱を含めた自己炎症疾患のバイオマーカーの同定
(英語) Identification of biomarkers to identify autoinflammatory diseases
including FMF.
- 研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福島県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科学講座
主任教授 右田清志
- 所属 役職 氏名： (英語) Kiyoshi Migita, Professor and Chairman
Department of Rheumatology, Fukushima Medical University
- 分担研究 (日本語) *MEFV* 遺伝子の全領域網羅的塩基配列解析及び exon10 変異を認めない FMF
の exome 解析による発症遺伝要因の探索

開発課題名： (英 語) Comprehensive genomic analyses for *MEFV* and exome analyses for patients with FMF without *MEFV* exon10 mutation.

研究開発分担者 (日本語) 長崎大学 原爆後障害医療研究所 教授
吉浦孝一郎

所属 役職 氏名： (英 語) Koh-ichiro Yoshiura, Professor
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

分担研究 (日本語) 家族性地中海熱ならびに関連疾患における *MEFV* 遺伝子変異と炎症病態の解析

開発課題名： (英 語) Analysis of *MEFV* gene mutations and inflammatory pathology in FMF and related diseases.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学医薬保健研究域医学系 小児科
教授 谷内江昭宏

所属 役職 氏名： (英 語) Akihiro Yachie, Professor
Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

分担研究 (日本語) 試験管内無細胞 FMF インフラマソームの再構成と新たな FMF 分子標的治療の開発

開発課題名： (英 語) Reconstruction of mutated FMF inflammasome (mutated pyrin product in exon10) in a cell-free system and exploration of small molecule compounds.

研究開発分担者 (日本語) 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 病理学部門
教授 増本純也

所属 役職 氏名： (英 語) Junya Masumoto, Professor
Department of Pathology, Proteo-Science Center, Ehime University

分担研究 (日本語) 家族性地中海熱ならびにその類縁疾患の遺伝子解析および病態解析とバイオマーカーの検討

開発課題名： (英 語) The analyses of responsible genes and pathogenesis of FMF and the related disease, and search for the biomarker.

研究開発分担者 (日本語) 信州大学医学研究科感染防御学
准教授 上松一永

所属 役職 氏名： (英 語) Kazunaga Agematsu, Associate Professor
Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Shinshu University

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

私たちは平成26年度から本研究班を組織し、(1) 専門医コンソーシアムの形成とゲノムDNAを収集し、
(2) FMF生体試料バンクを構築した。それを基に、

- ・ FMF特異的バイオマーカーの特定については、FMF発作期に特異的に発現変動する血清バイオマーカーを抽出した（特願2015-185703）。これは複数のバイオマーカーセットにおける検討であるが、単独ではIL-6の寄与が最も強く、臨床的にIL-6シグナルをトシリズマブで遮断することで、FMFが著明に改善することも経験している。バイオマーカーに関して、下記の遺伝子解析と同じく、FMF類縁疾患（不明熱を呈する疾患）についても解析し、IL-1 β とサスペンションアレイで、注目すべき成果を得ている（特許出願を考慮中）。また、FMF発作期に特異的に発現変動する血清バイオマーカーの結果を基に、自然免疫系細胞を用いた*in vitro*シグナル伝達解析も並行中で、試験管内インフラマソーム再構築の成果との整合性を確認している。ここではmiR204-3p-PI3K-TLR4-related cytokinesの連関を実証した。

- ・ FMF包括的ゲノム解析については、*MEFV*遺伝子の全ゲノム解析（次世代シーケンサー）は終了し、診断におけるexon10の重要性は確固たるものであることを明らかとした。それ以外の塩基配列の有用性を含めて、次世代シーケンスデータを最終確認中である。しかしながら、このexon10変異は、FMF重症フェノタイプと相関しており、下記の(3) *In vitro*インフラマソーム再構成システムと(4)新たなFMF分子標的治療の開発に関しては、このexon10変異を第一のターゲットとして研究・開発を進め、きわめて有用な成果を得ている。FMFの*MEFV*遺伝子以外の疾患遺伝子の特定に関しては、*MEFV*遺伝子exon10に変異を認めないFMFと成人スチル病（ASD）を対象にexome解析を実施し、最終成果を考察中である。

- ・ ゲノム情報に基づくFMF診断基準の確立については、FMFは不明熱の鑑別疾患にきわめて重要との認識が広まり、ゲノム情報に基づくFMFの診断基準の確立には、FMF類縁疾患（不明熱を呈する疾患）における遺伝子解析も必須であることがわかってきた。そこで、上記のFMFとASDのexome解析に加え、不明熱を呈する疾患群における*MEFV*遺伝子の関与についても解析し、通常シーケンスのデータにおいても、*MEFV*遺伝子変異・多型の情報は、鑑別にきわめて有用であることを明らかとした。より詳細な情報は、ASDや周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節症候群（Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis: PFAPA）を中心に解析中である。今後のFMF診断基準の確立に関しては、診断への寄与（オッズ比）を参考に、スコアリングによる基準を考察中である。また、FMFの予後の改善には重症度の把握が必須であるが、この点についても、臨床情報とゲノム情報の統合スコアリングを考察中である。

(3) *In vitro*インフラマソーム再構成システムにおいて、

- ・ インフラマソーム変異蛋白の無細胞合成と再構築については、FMFの重要な疾患責任遺伝子*MEFV*の遺伝子産物であるpyrinの、インフラマソーム試験管内での、FMFインフラマソームを構成するタンパク質の無細胞合成系が完成した。FMF変異遺伝子に基づく試験管内インフラマソーム再構築に関しては、疾患責任変異（*MEFV*遺伝子産物であるpyrin）について、9種類のpyrin変異pyrinの無細胞合成も完成し、無細胞試験管内FMFインフラマソームの再構築に成功し、分子標的治療薬のスクリーニング体制が整った。これについても特許出願を考慮している。

(4) 新たな FMF 分子標的治療の開発において、

・低分子化合物の探索については、構築した無細胞試験管内インフラマソームを使い、創薬機構から提供された 9600 種類の低分子化合物の無細胞スクリーニングを行い、シグナルに影響を及ぼす化合物を選定した。

英文

We have conducted the present research team for 3 years and established (1) Consortium gathering FMF-specialists and accumulation system of genomic DNA samples (2) Biobank of FMF. Based on these system, we have obtained the following results:

Identification of FMF-specific biomarkers; We have identified the serum biomarkers specifically expressed in active phase of FMF patients. These are derived by examining multiple biomarker-sets, however, IL-6 is most characteristic among tested. These results are consistent with clinical observation that tocilizumab significantly improves clinical manifestations of FMF patients. In addition, we have obtained some remarkable results to differentiate FMF from other fever of unknown origin (FUO) patients by IL-1beta and/or array-based data. Furthermore, in vitro experiments by innate immunity-related cells have also identified miR204-3p-PI3K-TLR4-related cytokines axis. These data are considered to be consistent with the following FMF inflammasome results.

Comprehensive genomic analysis by NGS; NGS genomic analyses comprehended mutation analyses including all of genomic region intron, promoter and coding region of *MEFV* gene. Variant site with different allele frequency between healthy control and FMF was the c.2082G>A (M694I) in exon10 (hg19: chr16:3293405C>T), which is known as causative mutation to develop FMF. We have been in process of searching importance of other sites, however, the above exon10 mutation correlates with severity of FMF. Thus, we have processed the following themes of “Reconstruction of FMF inflammasome in a cell-free system” and “Development of new molecularly-targeted therapy of FMF” by targeting exon10 mutation. We have also tried to find other variants significantly associated with FMF by investigating typical FMF patients without *MEFV* exon 10 mutation or ASD patients through whole exome sequencing data. The final data interpretation are in progress.

Establishment of FMF diagnostic criteria by genomic information; FMF has become to be known as important to make differential diagnosis in FUO patients. Thus, genomic information of other types of FUO patients including ASD and PFAPA must be necessary and being examined. We have considered scoring system by odds ratio to make accurate diagnosis or prognostic evaluation of FMF through combining of genomic and clinical information.

We have also established (3) Reconstruction of FMF inflammasome in a cell-free system and (4) Development of new molecularly-targeted therapy of FMF. Regarding to (3) Reconstruction of FMF inflammasome in a cell-free system:

Reconstruction of mutated FMF inflammasome (mutated pyrin product in exon10) in a cell-free system; We have established in vitro nine kinds of mutated pyrin FMF inflammasome products in a cell-free system. Thus, in the next step, we have moved to (4) Development

of new molecularly-targeted therapy of FMF:

Exploration of small molecule compounds: In order to screen small molecule compounds targeting FMF inflammasome including pyrin a causative gene product of FMF, we have developed reconstituted FMF inflammasome in a cell-free system. Several small molecule compounds were successfully selected by screening of chemical library using the reconstituted FMF inflammasome in a cell-free system.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発項目とマイルストーン達成に向けた各研究開発分担者の成果の概要を述べる。

右田清志：

FMF 特異的バイオマーカーの特定について miRNA とサイトカインの観点から解析し、FMF の発作期に miR204-3p が特異的に上昇していることを明らかにした。活性型 IL-1 β の測定に関しては、血清活性型 IL-1 β の検出を試みた。ダイレクトイムノブロット法で患者血清中からの活性型 IL-1 β を検出しその定量化を確立した。FMF 包括的ゲノム解析について日本人不明熱患者で *MEFV* 遺伝子検索を行い FMF 患者の比率を調べた。日本人不明熱症例 601 例を対象に、192 名 (31.9%) が FMF と診断され、その中で典型例が 108 名 (56.3%)、非典型例が 84 名 (43.7%) に認められた。*MEFV* 遺伝子のアレル頻度は、M694I (13.5 膜炎発作、発熱発作) を伴う場合は、日本人でも FMF の存在を疑う必要があることを明らかとした。

吉浦孝一郎：

FMF 包括的ゲノム解析について FMF358 例、成人スチル病 (ASD : FMF の鑑別疾患として重要) 72 例について、*MEFV* 遺伝子のゲノム解析を実施し (NGS)、*MEFV* 遺伝子のイントロン、プロモーター、コード領域全て含めて塩基配列決定した。FMF 患者において、*MEFV* 遺伝子領域で、コントロール試料と比較して異なった variant は、c.2082G>A (M694I) in exon10 (ゲノムデータ hg19 表記 : chr16:3293405C>T) であった。本変異以外の関連が示唆される変異は見つからなかった。コントロールに見つからず FMF で 1% 程度の頻度をもつ variant が認められたが、有意とは認められない。ASD についても、*MEFV* 遺伝子内に関連が示唆される variant は認められなかった。*MEFV* 遺伝子以外に、FMF 発症に強い影響を及ぼすバリエーションが存在するのかを FMF および ASD を exome 解析により得られたデータを元に burden テストによって探索中である。

谷内江昭宏：

FMF 特異的バイオマーカーと FMF 包括的ゲノム解析について FMF ならびに類似疾患において、*MEFV* 遺伝子変異の多様性を解析、さらに変異と炎症病態や臨床像との関連を分析し、genotype-phenotype 関連の分子機序を検討した。FMF 典型例 (*MEFV* exon 10 変異を有し、典型的な臨床像を示す症例) では、NLRP-3 インフラマソームの活性化を示唆する特徴的なプロファイルが認められた。一方、*MEFV* exon 3 変異 (多型) など、非典型的な臨床像を示す例においては、このような特徴は見られなかった。このようなプロファイルは sJIA (全身型若年性特発性関節炎) /ASD との類似点も有しており、病態を理解する上で重要な知見と考えられた。また、サイトカイン・プロファイルの解析に関して、通常のサスペンションアレイよりも、より多くの分子の解析について、RayBio Antibody Array の有用性も確認された。

増本純也：

In vitro インフラマソーム再構成システムと新たな FMF 分子標的治療の開発について FMF の疾患責任遺伝子産物である変異 pyrin による FMF インフラマソームを制御する低分子化合物をスクリーニングする目的で、試験管内 FMF インフラマソームを構成するタンパク質の無細胞合成を行い、無細胞試験管内 FMF インフラマソームの再構築に成功した。次にこの無細胞試験管内 FMF インフラマソームを阻害する低分子化合物のスクリーニングにより 16 種類の低分子化合物を選定した。

上松一永：

FMF 特異的バイオマーカーと FMF 包括的ゲノム解析について FMF ならびに類似疾患[川崎病、周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群 (Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis: PFAPA)、家族性ベーチェット病]を含めて解析した。PFAPA 212 例を対象に *MEFV* 遺伝子の解析では 6 家系で、症状を呈する患者に限局して *MEFV* 遺伝子の exon 3 に P369S-R408Q 変異を認めた。E148Q 変異は正常人と比較して PFAPA 患者で有意に多かったが、家族内解析では健常者から由来していることも多かった。家族性ベーチェット病では責任遺伝子 A20 を同定した。パイリン変異体がインフラマソームの抑制低下を認めるのに対し、この A20 変異体は NF- κ B 活性の抑制が低下していることを見出した。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 35 件)

川上 純：

1. Umeda M, Migita K, Ueki Y, Nonaka F, Aramaki T, Terada K, Koga T, Ichinose K, Eguchi K, **Kawakami A**. A Japanese familial Mediterranean fever patient with a rare G632S *MEFV* mutation in exon 10. *Mod Rheumatol*. 2016 Jun 16:1-2.
2. Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura K, Eguchi K, **Kawakami A**. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Combinational Diagnostic Biomarkers in Attacks of Familial Mediterranean Fever. *Medicine*. 2016 Apr;95(16): e3449.
3. Koga T, Migita K, **Kawakami A**. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2016 Apr 21:1-5.
4. Umeda M, Aramaki T, Fujikawa K, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, Takeo G, Yonemitsu N, Ueki Y, Migita K, **Kawakami A**. Tocilizumab is effective in a familial Mediterranean fever patient complicated with histologically proven recurrent fasciitis and myositis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Oct 20.
5. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agematsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, Kozuru H, Nonaka F, Shimizu T, Nakamura T, Iwanaga N, Furukawa H, Yasunami M, **Kawakami A**, Eguchi K. Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):660-5.

右田清志：

1. **Migita K**, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T,

Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jul 30; 18:175.

吉浦孝一郎 :

1. Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, **Yoshiura KI**, Oufadem M, Beck TJ, McGowan R, Magee AC, Altmüller J, Dion C, Thiele H, Gurzau AD, Nürnberg P, Meschede D, Mühlbauer W, Okamoto N, Varghese V, Irving R, Sigaudy S, Williams D, Ahmed SF, Bonnard C, Kong MK, Ratbi I, Fejjal N, Fikri M, Elalaoui SC, Reigstad H, Bole-Feysot C, Nitschké P, Ragge N, Lévy N, Tunçbilek G, Teo ASM, Cunningham ML, Sefiani A, Kayserili H, Murphy JM, Chatdokmaiprai C, Hillmer AM, Wattanasirichaigoon D, Lyonnet S, Magdinier F, Javed A, Blewitt ME, Amiel J, Wollnik B, Reversade B. De novo mutations in SMCHD1 abrogate nasal development. *Nat Genet.* 2017 Feb; 49(2): 249-255.
2. Shaw ND, Brand H, Kupchinsky ZA, Bengani H, Plummer L, Jones TI, Erdin S, Williamson KA, Rainger J, Stortchevoi A, Samocha K, Currall BB, Dunican DS, Collins RL, Willer JR, Lek A, Lek M, Nassan M, Pereira S, Kammin T, Lucente D, Silva A, Seabra CM, Chiang C, An Y, Ansari M, Rainger JK, Joss S, Smith JC, Lippincott MF, Singh SS, Patel N, Jing JW, Law JR, Ferraro N, Verloes A, Rauch A, Steindl K, Zweier M, Scheer I, Sato D, Okamoto N, Jacobsen C, Tryggestad J, Chernausek S, Schimmenti LA, Brasseur B, Cesaretti C, García-Ortiz JE, Buitrago TP, Silva OP, Hoffman JD, Mühlbauer W, Ruprecht KW, Loeys BL, Shino M, Kaindl AM, Cho CH, Morton CC, Meehan RR, van Heyningen V, Liao EC, Balasubramanian R, Hall JE, Seminara SB, Macarthur D, Moore SA, **Yoshiura KI**, Gusella JF, Marsh JA, Graham JM Jr, Lin AE, Katsanis N, Jones PL, Crowley WF Jr, Davis EE, FitzPatrick DR, Talkowski ME. SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome. *Nat Genet.* 2017 Feb; 49(2): 238-248.
3. Dateki S, Watanabe S, Kinoshita F, **Yoshiura KI**, Moriuchi H. Identification of 11p14.1-p15.3 deletion probably associated with short stature, relative macrocephaly, and delayed closure of the fontanelles. *Am J Med Genet A.* 2017 Jan;173(1):217-220.
4. Konomoto T, Imamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, Harita Y, Hisano S, **Yoshiura KI**, Nunoi H. Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology (Carlton).* 21(9): 765-773.
5. Miura K, Mishima H, Yasunami M, Kaneuchi M, Kitajima M, Abe S, Higashijima A, Fuchi N, Miura S, **Yoshiura KI**, Masuzaki H. A significant association between rs8067378 at 17q12 and invasive cervical cancer originally identified by a genome-wide association study in Han Chinese is replicated in a Japanese population. *J Hum Genet.* 61(9):793-796.
6. Uchiyama Y, Nakashima M, Watanabe S, Miyajima M, Taguri M, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Mishima H, Kinoshita A, Arai H, **Yoshiura KI**, Matsumoto N. Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. *Sci Rep.* 2016 Mar 9; 6: 22985.

7. Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, **Yoshiura KI**, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):597-603.
8. Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, **Yoshiura KI**, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2015 Oct;160(2):255-60.
9. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, **Yoshiura KI**, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet.* 2015 Sep;88(3):261-6.
10. Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, **Yoshiura KI**, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK. Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis. *Cell Signal.* 2014 Nov;26(11):2446-59.
11. Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, **Yoshiura KI**, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M, Ikegawa S, Ogata T. Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Oct 21; 9:125.
12. Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, **Yoshiura KI**. Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women. *J Med Virol.* 2014 Jul;86(7):1153-8.
13. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, **Yoshiura KI**, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun.* 2014 Jun 2; 5:4011.

谷内江昭宏 :

1. Wada T, Toma T, Matsuda Y, **Yachie A**, Itami S, Taguchi Y, Murakami Y. Microarray analysis of circulating microRNAs in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol.* 2017; Feb 6: 1-18.
2. Shimizu M, Saikawa Y, **Yachie A**. Role of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting acute inflammatory lesions of non-bacterial osteitis in patients with a fever of unknown origin: A comparative study of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron

emission tomography, bone scan, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol*. 2016 Jun 20:1-5.

3. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, **Yachie A**. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2016 Aug; 169:8-13.

増本純也 :

1. Kaneko N, Iwasaki T, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Morikawa S, Nakano, Kurata M, **Masumoto J**. Applications of reconstituted inflammasomes in a cell-free system to drug discovery and elucidation of the pathogenesis of autoinflammatory diseases. *Inflammation and Regeneration*. 2017, in press, DOI 10.1186/s41232-017-0040-y.
2. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Kaneko N, Iwasaki T, Minami K, Kobayashi K, **Masumoto J**, Agematsu K. Early diagnosis of early-onset sarcoidosis: a case report with functional analysis and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017, in press, doi: 10.1007/s10067-017-3544-6.
3. Shelake RM, Ito Y, **Masumoto J**, Morita EH, Hayashi H. A novel mechanism of "metal gel-shift" by histidine-rich Ni²⁺-binding Hpn protein from *Helicobacter pylori* strain SS1. *PLoS One*. 2017, 12, e0172182. doi: 10.1371/journal.pone.0172182. eCollection 2017
4. Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, Takeda H, Sawasaki T, Heike T, Migita K, Agematsu K, Kawakami A, Morikawa S, Mokuda S, Kurata M, **Masumoto J**. Nod2-Nodosome in a Cell-Free System: Implications in Pathogenesis and Drug Discovery for Blau Syndrome and Early-Onset Sarcoidosis. *ScientificWorldJournal*. 2016, 20162597376. doi: 10.1155/2016/2597376.
5. Ito Y, Kaneko N, Iwasaki T, Morikawa S, Kaneko K, **Masumoto J**. IL-1 as a target in inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15(3):206-211.
6. Kaneko N, Ito Y, Iwasaki T, Morikawa S, Kaneko K, **Masumoto J**. Reconstituted AIM2 inflammasome in cell-free system. *J Immunol Methods*. 2015; 426:76-81.
7. Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, Takasugi K, **Masumoto J**. CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. *Arthritis Research and Therapy*. 2015; 17: 275.
8. Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, **Masumoto J**. The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Scientific Report*. 2015 22:9795.

上松一永 :

1. Yamazaki T, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Yazaki M, Masumoto J, Migita, K, **Agematsu, K**. IL-18 serum concentration is markedly elevated in typical familial Mediterranean fever with M694I mutation and can distinguish it from atypical type. *Mod Rheumatol* 2016,26:315-317.
2. Shigemura T, Kaneko N, Kobayashi N, Kobayashi K, Takeuchi Y, Nakano N, Masumoto J, **Agematsu K**. Novel heterozygous C243Y A20/TNFAIP3 gene mutation is responsible for

- chronic inflammation in autosomal-dominant Behcet's disease. RMD Open 2016;2:e000223.
3. Hokibara S, Kobayashi N, Kobayashi K, Shigemura T, Nagumo H, Takizawa M, Yamazaki T, **Agematsu K**. Markedly elevated CD64 expression on neutrophils and monocytes as a biomarker for diagnosis and therapy assessment in Kawasaki disease. Inflamm. Res. 65; 579-85, 2016.
 4. Yoshioka K, Furumitsu Y, Sano T, Miyamoto T, **Agematsu K**. Acute pericarditis as the first manifestation of familial Mediterranean fever: a possible relationship with idiopathic recurrent pericarditis. Internal medicine. 2014;53(15):1659-63.
 5. Yamazaki, T. Hokibara S, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Umeda Y, **Agematsu K**. Markedly elevated CD64 expressions on neutrophils and monocytes are useful for diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome during flares. Clin. Rheumatol. 33; 677-83, 2014.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

川上 純 :

1. MiR-204-3p Associates with an Increased Level of IL-6 in Familial Mediterranean Fever By Targeting the PIK3 Signaling Pathway, poster, Koga T, Migita K, Yachie A, Ueki Y, Agematsu K, Masumoto J, Yoshiura KI, Eguchi K, **Kawakami A**, American College of Rheumatology, 2016/11/13, 国外.
2. 血清サイトカインアレイを用いた家族性地中海熱における発作期の炎症サイトカインネットワークの解析, 口頭, 古賀智裕, 右田清志, 佐藤俊太郎, 上松一永, 谷内江明宏, 梅田雅孝, 野中文陽, 中村英樹, 植木幸孝, **川上 純**, 日本内科学会総会・講演会, 2016/4/15-17, 国内.
3. 血清サイトカインアレイを用いた家族性地中海熱における発作期の炎症サイトカインネットワークの解析, ポスター, 古賀智裕, 右田清志, 佐藤俊太郎, 清水俊匡, 梅田雅孝, 福井翔一, 西野文子, 中島好一, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 植木幸孝, 上松一永, 江口勝美, **川上 純**, 日本臨床免疫学会, 2015/10/22-24, 国内.
4. Multiple Serum Cytokine Profiling to Identify Specific Molecular Networks in Attacks of Familial Mediterranean fever, poster, Koga T, Migita K, Sato S, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Agematsu K, Eguchi K, **Kawakami A**, American College of Rheumatology, 2015/11/16-11, 国外.
5. 成人性 Still 病における MEFV 遺伝子異変の検討, 口頭, 野中文陽, 江口勝美, 清水俊匡, **川上 純**, 右田清志, 日本内科学会総会・講演会, 2014/4/11-13, 国内.

右田清志 :

1. 自己炎症疾患の臨床と研究, 口頭, **右田清志**, 高知大学大学院博士課程医学専攻 DC セミナー, 2016/6/24, 国内.
2. 家族性地中海熱の診断と治療, 口頭, **右田清志**, 第 26 回 千葉膠原病セミナー, 2016/7/9, 国内.
3. 発熱をふくめたリウマチ関連症状を呈した症例における MEFV 遺伝子解析, 口頭, **右田清志**, 第 60 回 日本リウマチ学会, 2016/4/22, 国内.

4. 当院にて家族性地中海熱を疑った症例, 口頭, 織部元廣, 堀内孝彦, 右田清志, 日本リウマチ学会, 2016/4/22, 国内.

吉浦孝一郎 :

1. Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザイク検出法, 口頭, 渡辺聡, 吉浦孝一郎, 第 60 回日本人類遺伝学会, 2015/10/14-17, 国内.
2. 中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析, ポスター, 木下晃, 金澤伸雄, 金城紀子, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 第 60 回日本人類遺伝学会, 2015/10/14-17, 国内.
3. Exomiser を用いたエクソーム解析フローと支援ツールの開発, 口頭, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 第 60 回日本人類遺伝学会, 2015/10/14-17, 国内.
4. 小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性, 口頭, 吉浦孝一郎, 第 18 回小児血液セミナー, 2014/4/5, 国内.
5. 遺伝子診断が医療にもたらすもの, 口頭, 吉浦孝一郎, 第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会, 2014/4/9, 国内.
6. 次世代シーケンサーで何が出来るのか, 口頭, 吉浦孝一郎, 第 23 回日本組織適合性学会大会, 2014/9/14, 国内.
7. digital PCR を利用した rare variant/mutation 検出法の検討, 口頭, 吉浦孝一郎, 第 10 回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファランス, 2014/5/31, 国内.

谷内江昭宏 :

1. 家族性地中海熱の病態解明に関する研究 -特に典型・非典型例について -, 口頭, 谷内江昭宏, 第 25 回日本小児リウマチ学会, 2015/10/9, 国内.
2. バイオマーカー研究, 口頭, 谷内江昭宏, 第 117 回日本小児科学会, 2014/4/11, 国内.
3. Oxidative stress and immunological disorders in children, oral, Yachie A, 2014 PAS/ASPR, 2014/5/3, 国外.
4. 家族性地中海熱の診断と経過観察における血清 IL-18 定量の意義, 口頭, 東馬智子, 清水正樹, 谷内江昭宏, 第 23 回日本小児リウマチ学会, 2013/10/11, 国内.
5. 発熱の診方, 口頭, 谷内江昭宏, 第 9 回日本小児科医会生涯研修セミナー, 2013/10/14, 国内.

増本純也 :

1. "Inflammatory signaling in familial Behcet's Disease" Pathology of Behcet's disease, oral, Masumoto J, IFRcC international symposium, 2017/3/24, 国内.
2. 試験管内インフラマソーム再構成による検査への応用について, 口頭, 増本純也, 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会, 2016/9/3, 国内.
3. 試験管内インフラマソーム再構成による炎症機序の解明について, 口頭, 増本純也, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 2016/6/16, 国内.
4. 試験管内インフラマソーム再構成による創薬について, 口頭, 増本純也, 第 26 回日本生体防御学会, 2016/7/11, 国内.
5. Reconstituted AIM2 inflammasome in cell-free system, poster, Kaneko N, Ito Y, Iwasaki T, Kurata M, Takeda H, Sawasaki T Masumoto J, Toll Meeting 2015, 2015/9/30, 国外.
6. Reconstituted Nod2 nodosome in cell-free system, poster, Iwasaki T, Kaneko N, Ito Y, et al, Toll Meeting 2015, 2015/9/30, 国外.

7. Reconstituted NLRP3 inflammasome in cell-free system, poster, **Masumoto J**, Kaneko N, Iwasaki T, et al, Toll Meeting 2015, 2015/9/30, 国外.

上松一永 :

1. A20/TNFAIP3 gene mutation reinforces inflammation and causes autosomal dominant Behget's disease, poster, **Agematsu K**, Shigemura T, Kobayashi N, Masumoto J, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム 2016, 2016/4/22, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

該当なし