

自己炎症症候群が疑われる患者及びその家族における  
遺伝的要因の検索

研究実施計画書

研究代表者

大塚 文男

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻

総合社会医科学講座 総合内科学分野

2019年11月1日作成

## 目次

1. 背景 .....	1
2. 目的 .....	1
3. 対象症例 .....	1
4. 検体の採取 .....	1
5. 研究の手順 .....	1
6. 予想される結果と意義 .....	2
7. 残余検体について .....	2
8. 研究実施期間 .....	2
9. 研究実施場所 .....	2
10. 研究組織 .....	2
研究代表者 .....	2

## 1. 背景

自己炎症性疾患とは、1999年にKastnerらにより提唱された自然免疫の異常を原因とする、炎症を主病態とした新しい疾患概念である。周期性の発熱を主症状とし、関節痛、発疹、眼症状、腹部症状等を認めるため、同様の症状を訴える患者において、本疾患の鑑別は重要である。原因遺伝子が同定されているものは狭義の自己炎症性疾患とされ、家族性地中海熱（原因遺伝子：*MEFV*）、家族性アイルランド熱（TNF受容体関連周期性発熱症候群、原因遺伝子：*TNFRSF1A*）、高IgD症候群（原因遺伝子：*MVK*）などがある。また、類似の病態が推定されるが遺伝子異常が同定されていないものや、Crohn病やBehçet病、痛風など自然免疫系の機能異常との関連が示唆される疾患も広義の自己炎症性疾患として分類される。有病率が低いため日常診療で症例に遭遇する機会は少ないが、臨床症状のみでの確定診断は困難であり、診断には原因遺伝子の検索が不可欠である。治療は対症療法となるが、早期に治療介入することにより、続発性アミロイドーシスなどによる臓器障害を予防する事が期待できる。

## 2. 目的

遺伝学的検査により自己炎症性疾患を確実に診断、または除外すること目的とする。また、これら遺伝的要因について、血縁家族のうち希望者には遺伝カウンセリングのもとに遺伝学的検査を行う。

## 3. 対象症例

自己炎症症候群が疑われる患者、またはその血縁家族であって、本研究への参加について、同意者（本人、または本人が未成年である場合は代諾者）から説明同意文書を用いて十分なインフォームドコンセントを実施したうえで、文書による同意が得られている症例。患者10例、およびその家族である健常者30例を対象とする。

## 4. 検体の採取

末梢血14mLをEDTA-2Na入り採血管に採血する。採血は、通常の採血に追加して、または本研究を実施するためだけに行う。

## 5. 研究の手順

1. 同意が得られた患者または血縁家族に、連結可能な匿名化番号を付与し、資料（試料）の管理は匿名化番号を用いて行う。本研究のデータベースには個人情報には含まない。
2. 採取された血液よりDNAを分離し、該当の遺伝子（*MEFV*、*TNFRSF1A*、*MVK*など）についてDNAシーケンス解析、または全エクソンまたは全ゲノム配列解析を行う。遺伝子の病

的バリエーションが特定された患者の血縁家族の場合は、病的バリエーション部分についてのみ、DNA シーケンス解析を行う。

3. 結果は、本人または代諾者、本人の同意がある場合には家族に対して、担当医および遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングの形で説明する。

4. 特定された遺伝子の病的バリエーションについては、臨床上的有用性、医療行為における患者の利益を考慮し、カルテ記載する。その他の一塩基多型などの遺伝情報は、匿名化番号でのみ扱う。

## 6. 予想される結果と意義

自己炎症性疾患（家族性地中海熱（原因遺伝子：*MEFV*）、家族性アイルランド熱（TNF 受容体関連周期性発熱症候群、原因遺伝子：*TNFRSF1A*）、高 IgD 症候群（原因遺伝子：*MVK*）など）が疑われる患者について、確定診断が得られる可能性がある。既報のバリエーション以外の遺伝子の特徴・特性が見つかった場合は、学会等への報告、論文での発表を行う。

## 7. 残余検体について

余った末梢血単核球検体の保存について同意が得られている場合は、新たな研究のため研究終了後 10 年間保存する。同意が得られていない場合は、研究終了後に残余検体を廃棄する。新たな研究において、外部の機関に検体を送付する場合には、連結不可能匿名化、または新たな研究において定めた形式での匿名化を行った形で送付する。

## 8. 研究資金、利益相反

研究資金は奨学寄付金より調達する。開示すべき利益相反はない。

## 9. 研究実施期間

2015年7月1日～2021年6月30日

## 10. 研究実施場所

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学研究室

岡山大学病院 総合内科・総合診療科外来

## 11. 研究組織

研究代表者

所属： 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 総合社会医学講座 総合内科学分野

職名： 教授

氏名： 大塚 文男  
PHS： 2154  
e-mail： [fumiotsu@md.okayama-u.ac.jp](mailto:fumiotsu@md.okayama-u.ac.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学  
職名： 非常勤講師  
氏名： 近藤 英生  
e-mail： [eisei-k@md.okayama-u.ac.jp](mailto:eisei-k@md.okayama-u.ac.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 岡山県北西部（新見）総合診療医学講座  
職名： 准教授  
氏名： 花山 宜久  
PHS： 2773  
e-mail： [hanayama@md.okayama-u.ac.jp](mailto:hanayama@md.okayama-u.ac.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学病院 総合内科・総合診療科  
職名： 助教  
氏名： 長谷川 功  
PHS： 3631  
e-mail： [k\\_med\\_30\\_pooh@yahoo.co.jp](mailto:k_med_30_pooh@yahoo.co.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学病院 総合内科・総合診療科  
職名： 医員  
氏名： 徳増 一樹  
PHS： 3485  
e-mail： [ponyo@jmail.plala.or.jp](mailto:ponyo@jmail.plala.or.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 臨床遺伝子医療学  
職名： 教授  
氏名： 平沢 晃  
PHS： 9065  
e-mail： [hir-aki45@okayama-u.ac.jp](mailto:hir-aki45@okayama-u.ac.jp)

研究分担者

所属： 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 臨床遺伝子医療学

職名： 助教

氏名： 河内 麻里子

PHS： 3438

e-mail： mariko-leigh-k@okayama-u.ac.jp

研究分担者

所属： 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 臨床遺伝子医療学

職名： 助教

氏名： 山本 英喜

PHS： 9125

e-mail： hy276@okayama-u.ac.jp