

【目的】 炎症性腸疾患（以下、inflammatory bowel disease : IBD）患者数の増加は著しく、個々の患者の病態を基盤とした治療開発が必要である。現在まで、家族性地中海熱（*FMF*）遺伝子変異とIBDとの関連並びに病態解明に関する研究はほとんど行われていない。今回の研究目的は、IBD患者群においていままでとは全く異なった機序が関与する*FMF*関連腸炎（*IL-1β*関連腸炎）の診断法の確立並びに機序解明を行うことである。

【方法】 1. *IBDU* 患者における *MEFV* 遺伝子解析：血液検体を採取し、DNA を抽出する。抽出された DNA を用いてピリン蛋白をコードする *MEFV* 遺伝子解析を行った（札幌医科大学医の倫理委員会承認番号 G718）。2. *FMF* 遺伝子関連腸炎に関する臨床像（内視鏡所見を含む）の検討（UMIN 登録 ID 000022289）：(1) *MEFV* 遺伝子変異陽性 *IBDU* 患者群に対して、患者情報ファイルを作成した。(2) *MEFV* 遺伝子関連腸炎の臨床像（内視鏡所見含む）を明らかにし、遺伝子解析データと組み合わせた検討を行った。3. *MEFV* 遺伝子変異各種細胞株の作製ならびにサイトカイン産生能の評価：*MEFV* 遺伝子変異プラスミド作製を行い 293T 細胞に遺伝子導入した。これらの細胞を TLR ligands で刺激し、NLRP3 の発現ならびに活性化について検討した。

【結果】 1. コルヒチン反応性 *FMF* 関連腸炎 50 症例の患者群の検討結果：1) *MEFV* 遺伝子変異部位について：日本人 *FMF* 腸炎症例の 70% 以上が Exon2 部位での変異を有した。2) *FMF* 遺伝子関連腸炎の臨床的特徴所見：非定型例あるいは基準を満たさない症例が全体の 3 分の 2 を占めることが半明した。3) 消化管病変の内視鏡的特徴所見では、(1) 直腸に病変を伴わない大腸の連続性病変。(2) 潰瘍性大腸炎様の粘膜所見 (68%)。(3) 狭窄例も存在することが明らかとなった。2. 発症機序解明に向けての研究成果：*FMF* は、変異ピリン蛋白の Caspase-1 制御機能消失により発症する常染色体劣性遺伝疾患（Loss-of-function）とされてきた。しかしながら、heterozygous 変異での発症が多いこと、ピリン欠損マウスでは全身炎症の誘導が認められないことから、loss of function で本疾患発症機序は説明できない。Pyrin の N 端に存在する pyrin domain は Caspase-1 により、330 番目のアスパラギン酸で切断されることが判明した。我々は Exon2 の変異 pyrin domain を作製、293T 細胞に導入した。その結果として、日本人で変異の頻度が高い E148Q L110P のアミノ酸置換を生じるプラスミドが導入された細胞では、*IL-1β*、*TNF-α* の発現増強が確認された。さらに、*MEFV* 変異部位の違いにより、各 Toll like receptor ligand 刺激に対する反応性が異なることが明らかとなった。これらの研究結果から、患者の腸内細菌叢変化が *FMF* 関連腸炎発症に関与しているものと考えられた。

Exon2 部位におけるアミノ酸変異を伴う pyrin domain がサイトカイン産生に与える影響

