

200936179A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

中條一西村症候群の疾患概念の確立
と病態解明へのアプローチ

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古川 福実

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**中條一西村症候群の疾患概念の確立
と病態解明へのアプローチ**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古川 福実

平成22(2010)年 3月

目 次

総括研究報告

中條一西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ 古川 福実	----- 1
---------------------------------------	---------

分担研究報告

1. 和歌山における中條一西村症候群症例のまとめ 金澤 伸雄	----- 7
3. 中條一西村症候群患者から得られた細胞・組織を使った病態 解明へのアプローチ 井田 弘明	----- 14
2. 中條一西村症候群の遺伝子変異の検索, 原因遺伝子同定 吉浦 孝一郎	----- 26
4. 中條一西村症候群症例の全国疫学調査 金澤 伸雄	----- 36
研究成果の刊行に関する一覧表	----- 44

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

中條一西村症候群の疾患概念の確立と

病態解明へのアプローチ

研究代表者

古川 福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授

研究分担者

金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師

井田 弘明 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
病態解析学 講師

吉浦 孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
人類遺伝学 教授

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

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ

研究代表者 古川 福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

中條-西村症候群（ORPHA 2615, MIM 256040）は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性炎症・消耗性疾患である。

本研究班は、本疾患の病態解明と特異的治療法の開発を目標に、症例の蓄積があり臨床疫学的アプローチを担当する和歌山県立医科大学皮膚科学教室を中心に、細胞生物学的アプローチを担当する長崎大学病態解析学教室、分子遺伝子学的アプローチを担当する同大学人類遺伝学教室により組織された。本年度の研究の結果、(1)ジーンチップアレイ解析により患者末梢血において慢性炎症に関わる自然免疫系遺伝子群の発現増強を認め、免疫組織染色により病変部皮膚に浸潤する CD68 陽性細胞内にユビキチンの蓄積を認めた、(2)患者ゲノムのホモ接合部マッピングにより、患者特異的な遺伝子 X のホモ変異が同定された、(3)和歌山の症例のまとめをもとに作成した診断基準案を用いて全国の大学病院と大病院を対象に行った疫学調査では新規患者を見出さなかったが、対象外の和歌山市中病院において遺伝子 X のホモ変異を伴う新規幼児例が見つかった、という重要な発見があり、断片的ではあるが、中條-西村症候群の遺伝子変異から分子・細胞機能の異常を経て症状・疾患の発現に至る経路の一部が明らかになった。今後の更なる研究の進展により、本疾患の病態の全体像が明らかとなり、特異的に作用する分子標的薬の適応あるいは開発につながれば、患者や家族に福音をもたらすのみならず、医学臨床研究領域に本邦発の大きなインパクトを与えることが期待される。

A. 研究目的

中條-西村症候群（ORPHA 2615, MIM 256040）は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明ら

かになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく多くの症例が早死する。家族内発症が見られ、血族婚により発症する例が多いことから、常染色体劣性遺伝形式と考えられ、また本邦特有とされ東北・関東と泉南から和歌山を中心とする関西地方に

偏在するが、疫学調査が行われたことはなく、実際の発症頻度や発症地域特異性などは明らかではない。

本研究は、和歌山県立医科大学皮膚科学教室を中心とし、同教室による患者の臨床のまとめと全国疫学調査、長崎大学病態解析学教室による細胞・組織を用いた細胞組織学的検討、同大学人類遺伝学教室による原因遺伝子変異の検索を合わせて、稀少難治性疾患である中條-西村症候群の病態解明と、それに基づいた特異的な治療法を開発することを目的としている。特に、本邦特有の疾患であることから、原因遺伝子を世界で最初に同定・発表できる可能性が高い。

B. 研究方法

細胞・組織を使った細胞組織学的検討

(担当：井田弘明)

和歌山県立医科大学皮膚科でフォロー中の患者2名と親2名の末梢血から抽出した mRNA について、Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array を用いて患者と家族の mRNA 発現の差を検討した。さらにアレイ結果について、The Gene Ontology の Gene Set 情報に基づき Partek Genomics Suite を用いたカテゴリー解析、Reactome の Skypaint 機能を用いたバイオインフォマティクス解析を行った。

また患者の凍瘡様皮疹部の生検組織について、CD3, CD4, CD8, CD68, ユビキチンに対する抗体を用いて免疫染色を行った。

遺伝子変異の検索・原因遺伝子同定

(担当：吉浦孝一郎)

和歌山県立医科大学皮膚科でフォロー中の両親が血族婚の患者3名の末梢血から抽出したゲノム DNA について、Affymetrix GeneChip Human Mapping 500k array set を用いて全ゲノム SNP (一塩基多型) タイピングを行った。さらに Partek Genomics Suite v6.4 を用いてホモ接合マッピングを行い、原因候補遺伝子領域を同定した。患者7名、親1名と健常人8名について、データベースから抽出した SNP パターンを検証し、候補領域がホモ接合領域であることを確認した上で、各候補遺伝子について、エキソン-イントロン境界を含む全エキソンを PCR にて増幅し直接シーケンスすることにより、変異検索を行った。

和歌山の症例のまとめ・全国疫学調査

(担当：金澤伸雄)

和歌山県立医科大学皮膚科にて診察した中條-西村症候群患者11例のまとめをもとに患者に共通する8症状(血族婚・家族内発症、手足の凍瘡様紫紅色斑、繰り返す弛張熱、出没する浸潤性・硬結性紅斑、進行する限局性脂肪筋肉萎縮・やせ、手足の長く節くれ立った指・関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化)を選び、そのうち5つ以上を呈し他疾患を除外できるものを確定例、2つ以上を呈するものを疑い例とする診断基準案を作成した。1典型例の幼児期、成人期の写真をつけた参考資料とともに、全国の大学病院と500床以上の一般大病院の

代謝・内分泌・リウマチ・膠原病・神経内科、皮膚科、小児科、整形外科（大学 623、病院 1193 施設）に一次調査用紙を送布し、過去 5 年間の有病率調査を行った。同時に既報告症例について追跡調査を行った。

（倫理面への配慮）

なお本研究は、和歌山県立医科大学および長崎大学の倫理委員会の承認を得て開始され、全ての試料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

細胞・組織を使った細胞組織学的検討

ジーンチップアレイによる mRNA 解析の結果、家族に比べて患者で増加している主な遺伝子は PTEN、IRF7、STAT1、一方減少している主な遺伝子は CD9、CXCL5 であった。カテゴリー解析ではエイコサノイド／アラキドン酸受容体関連 eicosanoid receptor activity とプロスタノイド受容体関連 prostanoid receptor activity が molecular function の上位であった。さらにバイオインフォマティクス解析では Metabolism of lipids and lipoproteins と Signaling in immune system において変化の大きい分子が多く同定された。また患者病変部皮膚組織の検討では、多く浸潤する CD68 陽性細胞内にユビキチンの蓄積を認めた。

さらに、遺伝子 X の変異が見つかった中條-西村症候群患者とその親族より採取した末梢血と皮膚組織から調製した EB トランスフォーム不死化 B 細胞と初代培養線維芽細胞を用いて、遺伝子 X がコードする蛋

白質に関する生化学的、細胞機能的解析を進めている。

遺伝子変異の検索・原因遺伝子同定

中條-西村症候群患者に特異的なホモ接合領域を抽出し、そこに含まれる 41 個の遺伝子の配列を決定した結果、患者に特異的な遺伝子 X のホモ変異を見出した。

和歌山の症例のまとめ・全国疫学調査

大学病院 371 と一般大病院 433 施設より回答を得、回答率はそれぞれ 59.6%と 36.3%であった。しかし、既報告例と既に当方に問い合わせのあった症例を除き、確定例、疑い例ともに新規の症例はなかった。

また既報告例の追跡では、秋田の症例が昨年 12 月に亡くなられたのをはじめ、現在もフォローを継続している症例はなかった。

一方、300 床で今回の調査対象ではなかった和歌山市中病院の皮膚科・小児科にて 3 年前よりフォローしている 5 歳の患児が診断基準を満たし、遺伝子 X のホモ変異をもつことが判明した。

D. 考察

末梢血由来 mRNA のジーンチップアレイ解析において、自然免疫による慢性炎症に関係する遺伝子群の発現増強が認められ、やはり中條-西村症候群の本態が慢性炎症であることが裏付けられた。さらに患者病変部皮膚組織において CD68 陽性浸潤細胞内にユビキチンの蓄積を認めたことから、蛋白浄化作用を持つユビキチン・プロテアソーム系の異常

が本疾患と関連する可能性が示唆された。

一方、患者ゲノムのホモ接合部マッピングにより、患者特異的に遺伝子 X のホモ変異が同定されたことが本研究の最大の成果である。候補領域のすべての遺伝子の変異解析を終了させるとともに、変異分子の生化学的・機能的解析の進行が待たれる。

全国疫学調査の結果、予想以上に限られた症例しか存在しないことが判明したが、症例報告しても本疾患の存在を認識していなかった施設もあり、本疾患の存在を全国に周知するという意味で大変有意義であった。一方、調査に含まれなかった和歌山の施設から遺伝子 X 変異を持ち診断基準を満たす新たな幼児例が見出され、特に患者集積地域においてはおそらく遺伝子変異を持ったキャリアが潜在的に存在し、今後も新規症例の出現がありうるということが証明された。同時に、症状が出そろわず診断基準を満たさない乳幼児期の診断は非常に困難であり、むしろ遺伝子診断が決め手になる可能性が示唆された。そのためには、特に患者集積地域においては小病院まで調査対象を広げ、疑い例も含めて積極的に遺伝子 X の変異検索を行い、遺伝子型-表現型の関連について明らかにする必要がある。

新たな自己炎症疾患としての本疾患の紹介、症例のまとめを、2009 年 4 月の第 106 回日本内科学会、第 53 回日本リウマチ学会、7 月の第 9 回国際炎症学会、第 33 回日本小児皮膚科学会（副会頭賞）、第 2 回自己炎症疾患研究会、9 月の第 73 回日本皮膚科学会東部支部総会（会長賞）、12 月の第 34 回日

本研究皮膚科学会、2010 年 2 月の第 15 回京都免疫ワークショップ（高月清奨励賞）などで発表し、各賞を受けるとともに、自己炎症疾患研究会の内容は Medical Tribune 誌に特集された。

本邦発の新たな、また特異な自己炎症疾患の発信であり、遺伝子 X の変異による初めての疾患を提示することによって国内外に大きなインパクトを与えうることから、遺伝子変異から疾患発現に至る経路を可能な限り明らかにし、科学領域トップジャーナルに論文を掲載することを目指している。

論文がトップジャーナルに掲載されれば、世界的に本疾患の認知度が高まり、各地で種々の病態における遺伝子 X の変異検索が行われ、本疾患の独立性、臨床症状の広がり、分布様式などが地球規模で明らかになることが予想される。また遺伝子変異から症状発現に至る経路の解明がさらに進み、新たな分子標的薬の適応あるいは開発のターゲットとして世界中で検討が加えられることにより、有効な治療法のない本疾患の患者や家族に福音がもたらされるのみならず、医学臨床研究領域にとって大きなインパクトとなると期待される。

さらに本疾患は既知のいずれの自己炎症疾患とも異なり、病気の進行に従って自己抗体が出現するという特徴を有しており、その原因遺伝子 X は自己炎症と自己免疫をつなぐキーとなる可能性がある。また本疾患は、特徴的な大脳基底核の石灰化や進行性の脂肪筋肉萎縮などに見られるように、発育、代謝異常、消耗性疾患としての側面

も併せ持つことから、原因遺伝子 X を中心とした本疾患の病態解明が神経・筋・骨関節・脂肪などにおける代謝ホメオスターシスの解明、さらには糖尿病や肥満などの生活習慣病の病態解明に広くつながる可能性がある。

E. 結論

本研究により、断片的ではあるが、中條-西村症候群の遺伝子変異から分子・細胞機能の異常を経て症状・疾患の発現に至る経路の一部が明らかになった。今後の研究の進展により、本疾患の病態の全体像が明らかとなり、特異的に作用する分子標的薬の適応あるいは開発につながることが期待される。そうなれば、本疾患の患者や家族に福音をもたらすのみならず、医学臨床研究領域にとって本邦発の大きなインパクトとなりうる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 井田弘明, 江口勝美. 【膠原病 病態解明・新規治療の光明】 特論 新しい疾患概念'自己炎症症候群'. 日本臨床 67 (3): 626-636, 2009
- 2) 井田弘明, 江口勝美: Autoinflammation (自己炎症). 感染・炎症・免疫 39: 92-105, 2009

3) 井田弘明, 江口勝美: 【自己炎症疾患】 自己炎症疾患(遺伝性周期熱症候群)とは. Topics in Atopy 8: 4-7, 2009

4) 金澤伸雄: 日本で発見された自己炎症疾患: 中條-西村症候群. Topics in Atopy 8: 40-41, 2009

5) 金澤伸雄: 自己炎症疾患. J Environ Dermatol Cutan Allergol 4: 23-29, 2010

6) 金澤伸雄, 古川福実, 松中成浩, 小池通夫, 杉野禮俊 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う遺伝性自己炎症疾患である家族性日本熱(中條-西村症候群). 日本小児皮膚科学会雑誌 印刷中

2. 学会発表

国内学会

第 106 回 日本内科学会講演会
2009.4.10-12, 東京

井田弘明, 有馬和彦, 一瀬邦弘, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 江口勝美: ポストゲノム時代の蛋白機能解析における自己炎症疾患の役割の検討.

第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会
2009.4.23-26, 東京

井田弘明, 荒牧俊幸, 有馬和彦, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 蒲池誠, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上純, 右田清志, 江口勝美: TRAPS 全国免学調査と TRAPS が疑われた不明熱症例の検討(第 3 報).

井田弘明, 有馬和彦, 一瀬邦弘, 江口勝美 :
ポストゲノム時代の蛋白機能分析における
自己炎症疾患の役割検討.

第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会
2009.7.4-5, 千葉

金澤伸雄, 古川福実, 松中成浩, 小池通夫,
杉野禮俊:凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴
う自己炎症疾患である家族性日本熱(中條症
候群). (副会長賞)

第 2 回自己炎症疾患研究会 2009.7.10,
東京

金澤伸雄:家族性日本熱(中條-西村症候
群):凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う日
本固有の遺伝性周期熱症候群.

第 73 回日本皮膚科学会東部支部学術大
会 2009.9.26-27, 甲府

金澤伸雄, 古川福実, 松中成浩, 杉野禮俊,
吉浦孝一郎, 井田弘明:凍瘡様皮疹と限局性
脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患である家族性
日本熱(中條-西村症候群). (会長賞)

第 15 回京都免疫ワークショップ
2010.2.10, 大阪

西山瑞穂, 中谷友美, 金澤伸雄, 古川福実:
中條-西村症候群(家族性日本熱):凍瘡様
皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う日本固有の遺
伝性周期熱症候群. (高月清奨励賞)

国際学会

The 9th World Congress on Inflammation,
2009.7.6-10, Tokyo, Japan

Ida H, Arima K, Kawakami A, Migita K,
Eguchi K. TNF receptor-associated periodic
syndrome (TRAPS) in Japan.

Ida H, Arima K, Eguchi K. Autoinflammatory
syndrome from the aspect of internal medicine.

The 34th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology,
December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan

Kanazawa N, Furukawa F, Momoi T, Yoshifuji
H, Ohmura K. A new case of
Nakajo-Nishimura syndrome,
previously-diagnosed as systemic lupus
erythematosus and inclusion body myositis.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許得取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ
分担研究項目：和歌山における中條-西村症候群症例のまとめ

分担研究者 金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
研究協力者 李 洪錦 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
西山 瑞穂 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
石黒真理子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 博士研究員

研究要旨

本分担研究においては、疾患名にもなっている西村長応初代教授の報告以来、和歌山県立医科大学皮膚科で診察した中條-西村症候群患者 11 名の患者の臨床所見・検査異常をまとめ、共通する特徴的な臨床・検査所見をもとに、全国疫学調査で使用する診断基準案を作成した。さらに分担研究者が実際に外来で診察に当たった 7 患者とその家族のうち、本研究（遺伝子解析研究と細胞組織学的検討）に対してインフォームドコンセントが得られた患者とその家族から末梢血及び皮膚組織検体の採取を行い、分担研究施設に送付した。

A. 研究目的

これまでの報告から、中條-西村症候群は乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく多くの症例が早死するとされている。本邦特有とされ東北・関東と関西地方、特に泉南から和歌山地方に偏在するが、全国調査が行われたことはなく、実際の発症頻度や地域特異性などは明らかではない。本分担研究においては、西村の報告以来症

例の蓄積のある和歌山県立医科大学皮膚科で診察した症例についてまとめ、全国疫学調査に備えるとともに、現在通院中の患者からインフォームドコンセントを得て血液・組織検体を採取し、他の分担研究（遺伝子変異検索、細胞組織学的検討）に供することを目的とする。

B. 研究方法

和歌山の症例に関する西村らの初期の報告（2 家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大型骨骨膜症，皮性誌，60: 136-141, 1950）、小児科の杉野らの報告

(Partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し、凍瘡様皮疹、長く節くれ立った指、基底核石灰化を伴い、炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の4小児例。疾患単位と考えたい、日児誌, 90: 727, 1986) をもとに、分担研究者が経験した7症例を含む和歌山県立医科大学皮膚科で診察した中條-西村症候群症例 11 例について、特徴的とされる臨床症状、検査所見の有無をまとめた。

また、遺伝子解析と細胞組織学的検討について和歌山県立医科大学と長崎大学の倫理委員会の承認を得、その内容に沿ってインフォームドコンセントが得られた中條-西村症候群の患者と家族から末梢血及び皮膚組織検体の採取を行い、分担研究施設に送付した。

C. 研究結果

和歌山県立医科大学皮膚科で診察した中條-西村症候群症例 11 例について、特徴的とされる臨床症状、検査所見の有無を別表にまとめた。男性 8 例、女性 3 例と男性に多く、いずれも生後 3 ヶ月から 5 歳までの乳幼児期に凍瘡様皮疹あるいは周期熱にて発症していた。凍瘡様皮疹、体幹四肢の発疹、長く節くれ立った指、限局性脂肪筋肉萎縮、大脳基底核石灰化を全例に認め、また肝脾腫を 9 例、関節拘縮を 8 例、周期性発熱と掌蹠の多汗を 7 例、筋力低下を 6 例、両親の血族婚・家族内発症と呼吸不全を 5 例に認めた。

また、遺伝子解析研究と細胞組織学的検

討についてインフォームドコンセントの得られた患者 5 名 (2 名は拒否) とその家族 7 名の末梢静脈から採血を行い、さらに患者 2 名とその家族 2 名から皮膚組織の採取を行い、試料を分担研究施設に送付した。血液からゲノム DNA、mRNA、蛋白質の抽出を行うと共に、一部は SRL に依頼して EB トランスフォーム不死化 B 細胞の作成を行った。また皮膚組織から初代培養線維芽細胞を樹立した。

D. 考察

和歌山の症例についてその特徴をまとめたが、いずれも 30 歳を超え、現時点での小児例はなかった。軽重の差はあれ、症状が出そろった成人ではほぼ均一な特徴的な臨床像を呈し、診断は難しくないように思われた。一方、典型的な症状が出そろっていない小児では鑑別が困難であることが予想され、各症状の出現時期などさらに詳細な検討が必要である。

E. 結論

和歌山県立医科大学皮膚科で診察した中條-西村症候群症例 11 例について、特徴的とされる臨床症状、検査所見の有無をまとめた。

F. 健康危険情報

なし

表 和歌山県立医科大学皮膚科で診察した中條-西村症候群 11 症例のまとめ

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
現在（死亡時）の年齢	30歳	42歳	(32歳)	37歳	40歳	31歳	32歳	62歳	(46歳)	(47歳)	(44歳)
性別	女	女	男	男	男	男	男	男	男	女	男
両親血族婚	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-
家族内発症	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
凍瘡様皮疹の発症年齢	6ヶ月	6ヶ月	1歳 10ヶ月	3ヶ月	乳児期	幼小児 期	5歳	小児期	3歳	5歳	小児期
軀幹四肢の発疹	+	++	+	++	++	+	+	++	++	++	++
周期性発熱の発症年齢	11ヶ月	2歳	3歳	7歳	-	-	2歳	6歳	8歳	不明	不明
長く節くれ立った指	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
掌蹠の多汗	+	+	+	+	+	-	-	+	+		
脂肪筋肉萎縮	+	+	±	+	++	++	+++	++	++	+++	++
肝脾腫	+	+	+	+	+	-	+	+	+		+
関節拘縮	+	-	-	+	+	-	+++	+++	+++	+++	+
筋力低下	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	
呼吸不全	+	-	+	-	-	-	+	+			+
大脳基底核石灰化	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

G. 研究発表

2009

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：生物製剤，「皮膚疾患診療実践ガイド第2版」宮地良樹、古川福実編，文光堂，東京，pp.197-198，2009
2. 金澤伸雄：若年発症サルコイドーシス・Blau 症候群と NOD2 変異，日本皮膚科学会雑誌 119: 2730-2732，2009
3. 西出武司，中村智之，金澤伸雄，山本有紀，古川福実：アトピー性皮膚炎患者に対する教育入院の実践，和歌山医学 60: 47-52，
4. 西山瑞穂，金澤伸雄，廣井彰久，古川福実：Lupus erythematosus tumidus. 皮膚病診療 31: 1177-1180，2009
5. 金澤伸雄，三木田直哉，李洪錦，中谷友美，尾崎元昭，小坂眞紀，石井則久，西村泰行，古川福実：日本人のハンセン病発症における細菌センサー分子 TLR2・DC-SIGN・NOD1・NOD2 の遺伝子多型の関与. 日本ハンセン病学会誌 78: 255-261，2009

6. 金澤伸雄 : 日本で発見された自己炎症疾患: 中條-西村症候群. *Topics in Atopy* 8: 40-41, 2009
7. 金澤伸雄 : 自己炎症疾患. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 4: 23-29, 2010
8. 金澤伸雄、古川福実、松中成浩、小池通夫、杉野禮俊 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う遺伝性自己炎症疾患である家族性日本熱 (中條-西村症候群). *日本小児皮膚科学会雑誌* 印刷中
9. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res* 301: 117-121, 2009
10. Mikita N, Kanazawa N, Ozaki M, Kosaka M, Ishii N, Nishimura H, Furukawa F. No involvement of non-synonymous TLR2 polymorphisms in Japanese leprosy patients. *J Dermatol Sci* 54: 48-49, 2009
11. Arakawa A, Kanazawa N, Tanaka S, Yonezawa M, Miyachi Y, Mochizuki T. Genotyping of *Trichophyton tonsurans* isolate from a Japanese boy reveals infection in the USA. *Clin Exp Dermatol* 34: 630-632, 2009
12. Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, Kambe N, Fujisawa A, Yamazaki S, Saito M, Yoshioka T, Kawai T, Sakai H, Tanizaki H, Heike T, Miyachi Y, Nakahata T. Role of the NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 60: 242-250, 2009
13. Mikita N, Kanazawa N, Yoshimasu T, Ikeda T, Li H, Yamamoto Y, Furukawa F. The protective effects of ultraviolet A1 irradiation on spontaneous lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice. *Clin Dev Immunol* 673952, 2009
14. Furukawa F, Yamamoto Y, Kanazawa N, Muto M. Race differences in immunogenetic features and photosensitivity of cutaneous lupus erythematosus from the aspect of Japanese studies. *Ann NY Acad Sci* 1173: 552-556, 2009
15. Furukawa F, Yoshimasu T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Tachibana T: Mast cells and histamine metabolism in skin lesions from MRL/MP-lpr/lpr mice, *Autoimmune Rev* 8: 495-499, 2009
16. Nishiyama M, Kanazawa N, Hiroi A, Furukawa F: Lupus erythematosus tumidus in Japan: a case report and a review of the literature. *Mod Rheumatol* 19: 567-572, 2009
17. Toyozawa S, Yamamoto Y, Kishioka A, Yonei N, Kanazawa N, Matsumoto Y, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Effective treatment

of intractable skin ulcers using allogeneic cultured dermal substitutes in patients with systemic lupus erythematosus, Eur J Dermatol 19: 594-596, 2009

2. 学会発表

国内学会

第 32 回皮膚脈管膠原病研究会

2009.1.23-24, 京都

西山瑞穂、金澤伸雄、古川福実、廣井彰久：
Lupus Erythematosus Tumidus (LET)を疑った
1例.

第 411 回日本皮膚科学会大阪地方会

2009.2.14, 大阪

木村文子、金澤伸雄、豊澤聖子、李洪錦、
米井希、山本有紀、古川福実：TCA（トリ
クロロ酢酸）がSSRS（skin stress response
system）へ及ぼす影響.

第 412 回日本皮膚科学会大阪地方会

2009.3.21, 大阪

三木田直哉、李洪錦、石黒真理子、池田高
治、吉益隆、金澤伸雄、古川福実：MRL/lpr
マウスのエリテマトーデス様皮疹に対する
UVA1照射の効果.

第 108 回日本皮膚科学会総会

2009.4.24-26, 福岡

金澤伸雄：若年発症サルコイドーシス・Blau
症候群とNOD2変異.

岡本勝行、金澤伸雄、古川福実、森庸亮：

和歌山県皮膚病無料相談. 1999年から10年
間のまとめ.

三木田直哉、李洪錦、石黒真理子、池田高治、
吉益隆、金澤伸雄、山本有紀、古川福実：
MRL/Lprマウスのエリテマトーデス様皮疹
に対するUVA1照射の効果.

第 413 回日本皮膚科学会大阪地方会

2009.5.16, 和歌山

李洪錦、金澤伸雄、中谷友美、木村文子、米
井希、山本有紀、古川福実：TCAピーリング
におけるTransient receptor potential protein 1
(TRPV1) の役割.

岡本勝行、土井直孝、下松達哉、石黒真理
子、西山瑞穂、豊澤聖子、木村文子、三木
田直哉、上中智香子、中村智之、池田高治、
米井希、貴志知生、金澤伸雄、山本有紀。
古川福実：和歌山県立医科大学附属病院皮
膚科の病診連携報告その11.

第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会

2009.6.4-6, 岐阜

金澤伸雄、吉益隆、古川福実：掻痒性皮膚疾
患に対するエバスチンの有効性と安全性の
検討 -追加投与による評価-.

第 33 回日本小児皮膚科学会学術大会

2009.7.4-5, 千葉

金澤伸雄、古川福実、松中成浩、小池通夫、
杉野禮俊：凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴
う自己炎症疾患である家族性日本熱（中條症

候群)。(副会長賞)

西山瑞穂, 米井希, 金澤伸雄, 古川福実: 小児の固定薬疹 - 症例報告と和歌山県立医科大学皮膚科 25 年の症例のまとめ。

第 2 回自己炎症疾患研究会 2009.7.10, 東京

金澤伸雄: 家族性日本熱 (中條-西村症候群): 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う日本固有の遺伝性周期熱症候群。

第 31 回日本光医学・光生物学会 2009.7.24-25, 大阪

西山瑞穂, 金澤伸雄, 古川福実, 廣井彰久: 光線誘発テストで皮疹が再現された lupus erythematosus tumidus (LET) の 1 例。

第 73 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2009.9.26-27, 甲府

金澤伸雄, 古川福実, 松中成浩, 杉野禮俊, 吉浦孝一郎, 井田弘明: 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患である家族性日本熱 (中條-西村症候群)。(会長賞)

第 60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2009.10.10-11, 京都

上中智香子, 岡本勝行, 金澤伸雄, 山本有紀, 古川福実: 膿疱性乾癬を合併した有棘細胞癌の 1 例。

第 9 回和歌山県皮膚科医会症例勉強会 2009.10.31, 和歌山

金澤伸雄, 古川福実, 中村靖司, 吉田春美: 弾性線維性仮性黄色腫様真皮乳頭層弾性線維消失症 (PXE-like PDE) の 1 例。

第 39 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2009.11.6-9, 京都

古川福実, 金澤伸雄, 榎本雅夫: 和歌山県における乳幼児の各種アレルギー疾患に関する調査 (第 1 報) 有病率と背景因子。

古川福実, 金澤伸雄, 榎本雅夫: 和歌山県における乳幼児の各種アレルギー疾患に関する調査 (第 2 報) 有病率と乳酸菌製品摂取との関連。

中村智之, 金澤伸雄, 古川福実: 加温により血漿蛋白質の凝固を認めた livedo reticularis with summer ulcerations の 1 例。

第 15 回京都免疫ワークショップ 2010.2.10, 大阪

西山瑞穂, 中谷友美, 金澤伸雄, 古川福実: 中條-西村症候群 (家族性日本熱): 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う日本固有の遺伝性周期熱症候群。(高月清奨励賞)

国際学会

The 69th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 2009.5.6-9, Montreal, Canada

Yoshimasu T, Mikita N, Kanazawa N, Furukawa F. The protective effects of ultraviolet A1 irradiation on spontaneous lupus

erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice.

The 9th World Congress on Inflammation, 2009.7.6-10, Tokyo, Japan

Kanazawa N, Nishiyama M, Hong-jin Li, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F. Long-term ICAM-1 expression on PMA-activated THP-1 cells harboring disease-associated NOD2 mutations.

The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists, 2009.7.10-12, Sapporo, Japan

Kimura A, Kanazawa N, Li HJ, Yonei N, Furukawa F, Yamamoto Y. Influence of trichloroacetic acid peeling on the skin stress response system.

The 4th Asian Congress on Autoimmunity, 2009.9.11-13,, Singapore

Furukawa F, Yamamoto Y, Mikita N, Kanazawa N, Yoshimasu T, Uede M. The protective effects of ultraviolet A1 irradiation on spontaneous lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice.

The 17th International Contact Dermatitis Symposium (ICDS) The 10th Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium (APEODS), 2009.11.5-8, Kyoto, Japan

Li HJ, Kanazawa N, Nakatani Y, Kimura A, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F. Role of the transient receptor potential vanilloid 1 on trichloroacetic acid peeling.

The 34th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, December 4-6, 2009, Fukuoka, Japan

Kanazawa N, Furukawa F, Momoi T, Yoshifuji H, Ohmura K. A new case of Nakajo-Nishimura syndrome, previously-diagnosed as systemic lupus erythematosus and inclusion body myositis.

Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F, Kanazawa N. Long term ICAM-1 expression on PMA -activated THP-1 cells harboring early-onset systemic granulomatous diseases-associated NOD2 mutations.

Li HJ, Kanazawa N, Nakatani Y, Kimura A, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F. Role of the transient receptor potential vanilloid 1 on trichloroacetic acid peeling.

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成21年度分担研究報告書

中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ

分担研究項目：中條-西村症候群患者から得られた細胞・組織を使った病態解明へのアプローチ

分担研究者 井田 弘明 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 講師
研究協力者 有馬 和彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
中村 英樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
三嶋 博之 長崎大学 COE 研究員

研究要旨

中條-西村症候群は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、反復する高熱、皮下脂肪減少（リポジストロフィー）と同部位の筋萎縮（顔面、上肢中心）、肥大性骨骨膜炎・関節拘縮、ステロイド反応性凍瘡様皮疹、大脳基底核石灰化、炎症反応持続、高ガンマグロブリン血症、など多彩な症状を示す常染色体劣性遺伝（両親血族婚）疾患である。

本研究において、分担研究者である長崎大学病態解析学（第一内科）グループは、患者から得られた細胞・組織を検索することにより、病態解明をはかることを第一目標に掲げた。本年度は、患者と家族（健常）から提供された末梢血を用いて mRNA を抽出し、患者と家族間のメッセージレベルの差異を検討した。疾患遺伝子を類推するまでには至らなかったが、病態に関連ある分子、特に慢性炎症に関わる分子が動いていることが判明した。また、患者皮膚組織を使用して免疫染色を施行し、ユビキチンの蓄積を検出したことから、ユビキチン・プロテアソーム系と本症候群に関係がある可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、遺伝性炎症性疾患である中條-西村症候群の病態解明を目的としている。長崎大学第一内科グループでは、末梢血由来 mRNA を使用して患者と家族間のメッセージレベルの差を検討し、その差異から原因蛋白が類推できないか検討した。さらに、過去の剖検報告で種々の細胞に封入体が証

明されていたため、患者皮膚病変組織の免疫染色を検討した。これらの研究から原因蛋白を類推することを第一目的とした。

B. 研究方法

1. ジーンチップアレイによる網羅的 mRNA 発現解析

患者 2 名（Pt-NKI, Pt-KE）および家族 2