

200936219 A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子  
生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中畑龍俊

平成22(2010)3月

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子  
生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中畑龍俊

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター  
医療応用技術開発部門疾患解析学分野

## はじめに

自己炎症性疾患は1999年に Kastner らがはじめて用いた Systemic autoinflammatory syndrome から由来しており、比較的新しい概念である。自己免疫疾患が獲得免疫系の異常で発症するのに対して、自己炎症性疾患では主として自然免疫系の異常でおこり、またその大部分は遺伝性疾患である。臨床的には、発熱特に周期熱、関節炎・関節痛、発疹等を伴い、リウマチ、膠原病における鑑別疾患として大変重要であるとともに、特異的な治療法が存在するため稀少疾患とはいえ正確な診断を下すことが大変重要である。しかし上記のように自己炎症性疾患の概念が現れてまだ10年ほどであり、広く知られていないのが現状である。

今回我々は自己炎症性疾患の中でも、厚生労働省における難治性疾患研究克服事業としてクリオピリン関連周期熱症候群：Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)を取り上げた。クリオピリン関連周期熱症候群は2001年に Hoffman らによりはじめて原因遺伝子が NLRP3 であることが示された。さらに2003年に NLRP3 インフラマソーム活性化機構が明らかになり、CAPS の主病態が IL-1 $\beta$  の過剰産生であることが判明した。この発見は治療戦略における分子標的として IL-1 $\beta$  が重要であることを示し、実際海外を中心にして抗 IL-1 療法としてアナキンラの有効性が報告された。一方アナキンラ治療の経験の蓄積により同治療において不応性の病態として骨関節症状が存在し、CAPS において未知の病態が存在する事が明らかになった。通常遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルが作成され、患者検体の得にくい組織の研究が行われるが、これまで作成された遺伝子改変 CAPS モデルマウスはヒトと表現型が大きく異なり、ヒト由来細胞を用いた疾患モデルの作成が1つの解決法として期待された。CAPS は最重症の CINCA 症候群/NOMID、中等症の Muckle-Wells 症候群、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹を総称した疾患である。

また病因論として解決されるべき問題として、CINCA 症候群の約40%には NLRP3 遺伝子異常を伴わない症例が存在する事が知られている。これまで他の関連遺伝子変異が疑われてきたが、2008年我々はその一部が潜在性 NLRP3 遺伝子体細胞モザイクであることを示した。しかし本邦における症例数が限られているため、CINCA 症候群で NLRP3 遺伝子変異がみられない症例のうち、NLRP3 遺伝子体細胞モザイクの占める割合がどのぐらいなのかは明らかではなかった。さらに真の NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群は、CINCA 症候群の新しい病因を明らかにする対象として検討されるべき対象であった。

以上の背景を元に、本研究では、1) 日本における CAPS の実態調査を行う、特に一部で用いられているアナキンラ等の抗 IL-1 療法の効果の調査、2) 国際

共同研究による NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイクの普遍性の検討、その頻度の検討、3) CAPS 由来 iPS 細胞を樹立してそこからの分化系を開発してヒト単球、軟骨における病態の再現、網羅的な解析による病態の解明、を目標に研究をおこなった。

本報告書が関係者の参考になれば幸いである。

平成 22 年 3 月 主任研究者 中畑 龍俊

## 目 次

I. 研究組織	1
II. 平成 21 年度総括研究報告	3
中畑 龍俊	
III. 平成 21 年度分担研究報告	
1. クリオピリン関連周期熱症候群の全国アンケートによる現状把握について	11
原 寿郎	
2. 本邦における CINCA 症候群の全国調査結果	17
斎藤 昭彦	
3. NOMID(Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)の骨・関節所見に対する IL-1 レセプターアンタゴニストの効果	21
横田 俊平	
4. NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイクについて (本邦以外における調査)	23
西小森 隆太	
5. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析	27
平家 俊男	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	29
V. 研究成果の刊行物・印刷物	37

# I. 研究組織

平成 21 年度厚生科学研究

「Cryopyrin-associated periodic syndrome(CAPS)に対する細胞分子生物学的  
手法を用いた診療基盤技術の開発」研究班  
研 究 組 織

	氏 名	所 属
主任研究者	中畑 龍俊	京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター
分担研究者	原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児
	横田 俊平	横浜市立大学大学院医学研究科発達成育小児医療学
	平家 俊男	京都大学大学院医学研究科発達小児科
	斎藤 昭彦	国立成育医療研究センター感染症科
	西小森 隆太	京都大学大学院医学研究科発達小児科
研究協力者	斎藤 潤	京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター

## II. 平成 21 年度 総括研究報告書



総括研究報告書

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子  
生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発

総括研究者：中畑 龍俊

（京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター教授）

研究要旨

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) は自己炎症性疾患の 1 つで、最重症の CINCA 症候群 / NOMID、中等症の Muckle-Wells 症候群、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹を総称した疾患である。中枢神経病変による発達障害、てんかん、難聴、慢性無菌性髄膜炎、関節炎による関節拘縮、持続する炎症に伴う AA アミロイドーシスが患者予後不良とし、本邦でも有効な治療の確立が必要とされてきた。近年、その病因は名前の由来でもある Cryopyrin 蛋白 / NLRP3 遺伝子の異常により発症することがあきらかになった。またその主病態は IL-1 $\beta$  の過剰産生であり、分子標的薬として抗 IL-1 療法としてのアナキンラが著効したことにより証明された。

今回、1) 本邦での CAPS 患者の現状、特に治療の現況を把握し、治療戦略を提案する、2) 病因論として、CINCA 症候群 / NOMID に観察される NLRP3 遺伝子体細胞モザイクの頻度を明らかにする、3) IL-1 $\beta$  以外の病態を解明するための解析系の開発として疾患特異的 iPS 細胞の樹立・分化系の確立する、事为目标に研究班を組織した。

CAPS に対する全国アンケートにより、CINCA 症候群 / NOMID、Muckle-Wells 症候群 17 例に、関節障害による歩行障害 29%、難聴 76%、発達遅滞 35%、肝アミロイドーシス 6% を認め、重篤な臓器障害が高頻度に存在することが明らかになった。抗 IL-1 療法であるアナキンラは全例で著効を示し、また 1 例ではあるが骨関節症状の改善も観察された。以上より CAPS の治療として、アナキンラ等の抗 IL-1 製剤の早期導入が必要と考えられた。

海外主要施設との国際共同研究による CINCA 症候群 / NOMID での NLRP3 遺伝子変異陰性 21 症例の解析により、NLRP3 体細胞モザイクは海外主要施設全てで観察され普遍的な現象である事が明らかになった。

NLRP3 遺伝子変異体細胞モザイク症例 2 例より iPS 細胞を樹立し、うち 1 例からマクロファージへの分化系を確立した。

本年度は、本邦における CAPS の現状把握を行い、アナキンラ の CAPS における有効性を明らかにした。さらに CAPS の新しい病因を探索するための症例同定を行い、病態解明を進めるための細胞工学的手法の確立に成功した。

## 総括研究者

中畑 龍俊 京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター  
医療応用技術開発部門 疾患解析学分野 特定拠点教授

## 分担研究者

原 寿郎 九州大学大学院医学研究院  
成長発達医学分野小児科  
教授

横田 俊平 横浜市立大学大学院医学研究  
科発達成育小児医療学  
教授

平家 俊男 京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学 教授

斎藤 昭彦 国立成育医療研究センター  
感染症科 部長

西小森隆太 京都大学大学院医学研究科  
発達小児科学 助教

## 研究協力者

斎藤 潤 京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター  
医療応用技術開発部門  
疾患解析学分野  
特定拠点助教

## A：研究目的

自己炎症性疾患は1999年にKastnerら  
がはじめて用いた autoinflammatory  
syndromeから由来しており、比較的新しい概  
念である。自己免疫疾患が獲得免疫系の異常  
で発症するのに対して、自己炎症性疾患では  
主として自然免疫系の異常でおこり、またそ  
の大部分は遺伝性疾患である。臨床的には、  
リウマチ、膠原病における鑑別疾患として大  
変重要であるとともに、特異的な治療法が存  
在するため正確な診断を下すことが大変重  
要である。しかし自己炎症性疾患の概念が現  
れてまだ10年ほどであり、広く知られてい  
ないのが現状である。

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)は自己炎症性疾患の1つで、最重症のCINCA症候群/NOMID、中等症のMuckle-Wells症候群、最軽症の家族性寒冷蕁麻疹を総称した疾患である。中枢神経病変による発達障害、てんかん、難聴、慢性無菌性髄膜炎、関節炎による関節拘縮、持続する炎症に伴うAAアミロイドーシスが患者予後を不良とする。2001年にHoffmanらによりはじめて原因遺伝子がCryopyrin蛋白/NLRP3遺伝子であることが示され、2003年にはNLRP3インフラマソーム活性化機構が明らかになり、CAPS

の主病態がIL-1 $\beta$ の過剰産生であることが判明した。続いて治療戦略における分子標的としてIL-1 $\beta$ が重要であることを、抗IL-1療法としてのアナキンラが著効したことで証明された。しかし本邦独特の事情として抗IL-1製剤であるアナキンラが未承認であり、諸外国に比べCAPSに対してアナキンラを導入することは困難で、その治療効果について本邦におけるまとまった報告はこれまで存在しなかった。

一方アナキンラ不応性の病態として骨関節症状が存在し、CAPSにおいてIL-1 $\beta$ 過剰以外の病態が存在する事も明らかにされている。通常遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルが作成されるが、これまで作成された遺伝子改変CAPSモデルマウスはヒトCAPSと表現型が異なり、ヒト由来細胞を用いた疾患モデルの作成が1つの解決法として期待された。

またCINCA症候群の約40%にはNLRP3遺伝子異常を伴わない症例が存在する事が知られている。これまで他の関連遺伝子変異が疑われてきたが、2008年我々はその一部が潜在性NLRP3遺伝子体細胞モザイクであることを示した。しかしCINCA症候群でNLRP3遺伝子変異陰性症例中、NLRP3遺伝子体細胞モザイクの占める割合については、本邦だけでは症例数に限りがあり、明らかではない。

以上の背景を元に、本研究期間中申請者らは、以下の3点を目標に研究を実施することを計画している。

- 1) 日本におけるCAPSの実態調査を行う、特にアナキンラ等の抗IL-1療法の効果の調査、それにもとづく標準的治療を提案する
- 2) 国際共同研究によるNLRP3変異陰性CINCA症候群におけるNLRP3体細胞モザイクの普遍性の検討、その頻度の検討する
- 3) CAPS由来疾患特異的iPS細胞を樹立、各細胞への分化系、特に単球・マクロファージ系、軟骨への分化系を開発する  
事を目的に本研究班を組織した。

## B：研究方法

本研究では、研究の実施にあたっては基盤整備、応用研究を含めた以下の5テーマを他大学や医療機関との共同で研究を進めた。

I. クリオピリン関連周期熱症候群の全国アンケートによる現状把握について  
小児科では、日本全国の日本小児科学会員が1名以上在籍する病院 (2291施設) (特別階層：小児科臨床研修指定施設)、内科では日本全国の内科を標榜する病院 (8026施設) を対象施設とした。上記対象施設から、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル (第2版) (厚生労働省難治

性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班(2006))に沿って階層別に抽出率を設定し、無作為抽出を行い質問紙法により一次調査を行った。そのうち回答のあった施設へ詳細な調査表を送付して、2次アンケート調査を行った。

## II. 本邦における CINCA 症候群の全国調査結果

原発性免疫不全研究班(宮脇班)において行われた原発性免疫不全症の全国調査で集計された一時調査票に記載された「自己炎症性疾患を診療中の施設」に、2次調査票を送りデータを解析した。表現型が Goldbach-Mansky らの診断基準(蕁麻疹様の発疹、中枢神経病変、骨幹端あるいは膝蓋骨の過成長、のうちの少なくとも2つ)を満たすものを CINCA 症候群確定例として、詳細に検討を行った。

## III. NOMID(Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)の骨・関節所見に対する IL-1 レセプターアンタゴニストの効果

CINCA 症候群/NOMID 症例に対しアナキンラを投与し、全身性の炎症抑制効果とともに骨・関節病変の変化として、経時的な X 線、MRI 所見の変化、X 線写真から計測される骨長の変化を検討した。対象は今回1例であった。

## IV. NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイクについて(本邦以外における調査)

海外主要施設として、アメリカ(NIAMS/NIH)、フランス(ネッカー小児病院)、スペイン(バルセロナ病院)、オランダ(ユトレヒト大学病院)より通常の遺伝子解析では NLRP3 変異が同定されなかった CINCA 症候群の DNA 検体21症例集積した。また体細胞モザイクが正常人にはないことを確認するため、患者家族で健康である人をコントロールとして選び、同様に19検体のDNAを得た。これまで遺伝子変異が報告されているエクソン3, 4, 6をPCRで増幅してサブクローニングし、5%のモザイクを95%の確率で2クローン以上同定可能となるクローン数は93クローンであり、各エクソン96クローンを解析した。2クローン以上認められた遺伝子変異を体細胞モザイクと考え、そのうちアミノ酸置換を伴うものを同定した。

## V. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析

CAPS 患者からの iPS 細胞株の樹立する。体細胞モザイク患者から細胞を樹立することにより、同じ遺伝子背景を持った NLRP3 変異陰性、陽性単球を作成し、有効な対照群とする。続いてヒト ES/iPS 細胞からの単球・マクロファージ分化系の確立した。そして分化させ

た単球・マクロファージの評価系として、サイトカイン産生、食食能、殺菌能、抗原提示能など測定できる系を確立した。さらに患者由来 iPS 細胞における表現型の解析としてサイトカイン産生能など既知の機能から開始し、発現解析等の網羅的解析を併用して、NLRP3 陽性特異的マーカーの探索を行った。

## C: 結果と考察

### I. クリオピリン関連周期熱症候群の全国アンケートによる現状把握について

CINCA 症候群11例、Muckle-Wells 症候群6例、計17例の臨床情報を入力し解析した。蕁麻疹様発疹、発熱はほぼ必発の症状であった。また重篤な臓器障害として関節障害による歩行障害が29%、難聴が76%、発達遅滞35%、肝アミロイドーシス6%を認めた。近年効果が報告されている抗 IL-1 製剤アナキンラは4例に使用されいずれも著効した。これまでの治療はステロイド全身投与、DMARDs、免疫抑制剤の組み合わせであったが、上記重篤な臓器合併症を防ぐことは困難で、より早期からの診断、抗 IL-1 製剤治療の導入が必要と考えられた。

### II. 本邦における CINCA 症候群の全国調査結果

全国調査により20例の CINCA 症候群疑い症例が確認され、そのうち12例が診断基準を満たした。12例中7例が通常のヘテロ変異、3例が体細胞モザイク、2例が変異陰性であった。表現型を比較したところ、発熱、発疹は全例に認められたが、軟骨病変はモザイク群で、重症中枢神経病変(画像上の異常、大脳萎縮、発達遅滞)はヘテロ群で多い傾向が認められた。治療については、12例中6例で投与されたアナキンラが、6例全例で著効を示した。

### III. NOMID(Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)の骨・関節所見に対する IL-1 レセプターアンタゴニストの効果

アナキンラにより、全身的な慢性炎症抑制効果のみならず、X線所見にて短軸方向主体であった骨端過成長部の長軸方向への成長と骨化が認められた。MRI 所見ではアナキンラ開始前 T1、T2 強調画像にて膝関節成長板の肥大と骨・軟骨境界部のガドリニウム造影効果を認めていたが、リモデリングの正常化に伴い、これらの所見が改善した。臨床的には骨端過成長による可動域制限の解除により、歩行可能になるなど、ADLの改善をもたらした。NOMID 発症早期の anakinra 導入は

骨・関節病変に有効であった。

#### IV. NLRP3 遺伝子変異陰性 CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイクについて (本邦以外における調査)

これまでの遺伝子解析により、アメリカ、フランス、スペイン、オランダいずれの国からも NLRP3 体細胞モザイクが存在することを確認し、本邦外でも検討した国において全て NLRP3 体細胞モザイクは存在した。現在遺伝子解析中であるが、全体の約 80% が終了した。

#### V. CAPS 患者特異的 iPS 細胞の樹立とその解析

当科で診療中の CAPS 患者のうち、NLRP3 遺伝子変異の体細胞モザイクで発症した CINCA 症候群患者 2 例から、同意を得て皮膚を採取した。皮膚より線維芽細胞を増殖させ、これにレトロウイルスベクターを用いて 4 因子 (cmyc, klf4, oxt3/4, sox2) を導入し、複数の iPS 細胞クローンを樹立した。1 例について Genotyping が終了しており、患者が体細胞モザイクのため、iPS 細胞クローンとして、NLRP3 変異を持つものと持たないものの双方が得られた。

並行してヒト ES 細胞、iPS 細胞の血液系細胞への分化系を確立した。OP9 フィーダー上で分化させた血球をさらに複数のサイトカインを培地に添加した状態で単珠・マクロファージに分化させたところ、この細胞は刺激に応じて炎症性サイトカインを放出することが確認された。

#### E : まとめ及び今後の展望

CAPS に対する全国アンケート結果 (研究 I) では、CINCA 症候群/NOMID、Muckle-Wells 症候群 17 例の回答をえたが、重篤な臓器障害として関節障害による歩行障害が 29%、難聴が 76%、発達遅滞 35%、肝アミロイドシス 6% を認めた。抗 IL-1 療法であるアナキンラは著効を示した。CINCA 症候群/NOMID のみを集積した研究 (研究 II) においても、アナキンラは全例で著効を示した。そしてアナキンラを使用した CINCA 症候群/NOMID における骨関節症状の検討 (研究 III) でも、骨関節症状の改善が認められた。以上より、従来ステロイドを中心とした治療では CINCA 症候群/NOMID、Muckle-Wells 症候群では不十分であり、アナキンラ等の抗 IL-1 製剤の早期の導入が必要と考えられた。

CINCA 症候群/NOMID に観察された NLRP3 遺伝子変異陰性例中、体細胞モザイクは海外主要施設全てで観察され、本邦のみの現象でないことが明らかになった (研究 IV)。

NLRP3 遺伝子変異体細胞モザイク症例 2 例より iPS 細胞を樹立し、うち 1 例からマクロファージへの分化系を確立した (研究 V)。

今後 CAPS の治療戦略として抗 IL-1 療法を導入しその効果を検討して、抗 IL-1 療法の副作用、また抗 IL-1 療法では改善されない病態の解明が必要である。

CINCA 症候群/NOMID における NLRP3 遺伝子変異体細胞モザイクについては、解析を完遂し、その頻度を明らかにする。さらに真の NLRP3 遺伝子変異陰性症例を同定した後、その臨床的な特徴を明らかにするとともに、病因について検討を開始する。

iPS 細胞は CINCA 症候群/NOMID の体細胞モザイク症例から樹立し、遺伝子背景が同じ iPS 細胞を作成できた。今後網羅的な発現解析を行うことにより、NLRP3 遺伝子変異特異的な変化を同定し、病態の解明を深める。さらにこれまで検討されていない同疾患の軟骨病変について、iPS 細胞からの軟骨分化系を構築し検討する。

F : 健康危険情報  
特になし。

#### G : 研究発表

1. 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.
2. Watanabe M, Adachi S, Matsubara H, Imai T, Yui Y, Mizushima Y, Hiraumi Y, Watanabe K, Kamitsuji Y, Toyokuni S, Hosoi H, Sugimoto T, Toguchida J, Nakahata T.: Induction of autophagy in malignant rhabdoid tumor cells by the histone deacetylase inhibitor FK228 through AIF translocation. *Int J Cancer* 124:55-67, 2009.
3. Matsubara H, Watanabe M, Imai T, Yui Y, Mizushima Y, Hiraumi Y, Kamitsuji Y, Watanabe K, Nishijo K, Toguchida J, Nakahata T, Adachi S.: Involvement of extracellular signal-regulated kinase activation in human osteosarcoma cell resistance to the histone deacetylase inhibitor FK228 [(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-ethylidene-4,2,1-bis(propan-2-yl)-2-oxa-12,13-dithia-5,

- 8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-en e-3,6,9,19,22-pentone]. *J Pharmacol Exp Ther.* 328:839-848, 2009.
4. Niwa A, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Matsubara H, Hiramatsu H, Watanabe KI, Adachi S, Itoh T, Uemoto S, Nakahata T: Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 13:259-262, 2009.
  5. Hiraumi Y, Iwai-Kanai E, Baba S, Yui Y, Kamitsuji Y, Mizushima Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe KI, Toyokuni S, Matsubara H, Nakahata T, Adachi S.: Granulocyte colony-stimulating factor protects cardiac mitochondria in the early phase of cardiac injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 296:823-832, 2009.
  6. Chang H, Yoshimoto M, Umeda K, Iwasa T, Mizuno Y, Fukada SI, Yamamoto H, Motohashi N, Suzuki YM, Takeda S, Heike T, Nakahata T.: Generation of transplantable, functional satellite-like cells from mouse embryonic stem cells. *FASEB J.* 23:1907-1919, 2009.
  7. Fukushima-Shintani M, Suzuki KI, Iwatsuki Y, Abe M, Sugawara K, Hirayama F, Kawasaki T, Nakahata T.: AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. *Eur J Haematol.* 82:247-254, 2009.
  8. Higashi A.Y., Ikawa T, Muramatsu M, Economides A.N., Niwa A, Okuda T, Murphy AJ., Rojas J, Heike T, Nakahata T, Kawamoto H, Kita T, Yanagita M.: Direct hematological toxicity and illegitimate chromosomal recombination caused by the systemic activation of CreER<sup>T2</sup>. *J Immunol.* 182:5633-5640, 2009.
  9. Hasegawa D., Manabe A., Yagasaki H., Ohtsuka Y., Inoue M., Kikuchi A., Ohara A., Tsuchida M., Kojima S., Nakahata T.: Treatment of Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr. Blood Cancer* 53:1011-1015, 2009.
  10. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459:712-716, 2009.
  11. Niwa A., Umeda K., Chang H., Saito M., Okita K., Takahashi K., Nakagawa M., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T: Orderly Hematopoietic Development of Induced Pluripotent Stem Cells via Flk-1<sup>+</sup> Hemoangiogenic Progenitors. *J. Cell. Physiol.* 221:367-377, 2009.
  12. Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Perizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochov G., Sakaguchi S.: Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4<sup>+</sup> T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 30:899-911, 2009.
  13. Yokoo N., Baba S., Kaichi S., Niwa A., Mima T., Doi H., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T.: The effects of cardioactive drugs on cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 387:482-488, 2009.
  14. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Fujii T, Nakahata T.: Allergic status of schoolchildren with food allergy to eggs, milk or wheat in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 20:642-647, 2009.
  15. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Fujii T, Nakahata T.: Changing Prevalence and Severity of Childhood Allergic Diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006. *Allergol Int.* 2009 Aug 25;58(4). [Epub ahead of print]
  16. Kato I, Umeda K., Tomonari Awaya T., Yui Y., Niwa A., Fujino H., Matsubara H., Watanabe K., Heike T., Adachi N., Endo H., Mizukami T., Nunoi H., Nakahata T., Adachi S.: Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia by Rituximab. *Pediatr. Blood Cancer* in press
  17. Ueno H, Blanck JP, Sidney J , Zurawski SM, Bourdery L, Bentebibel SE, Zurawski G, Nicewander D, Heike T, Nakahata T, Arai K, Arai N, Blankenship D, Sette A, Banchereau J: Circulating CD4<sup>+</sup> T cells Specific for H5 Hemagglutinin in Healthy Subjects. *J. Infectious Diseases* in press
  18. Sakai H., Ito S., Nishikomori R., Takaoka Y., Kawai T., Saito M., Okafuji I., Yasumi T., Heike T., Nakahata T.: A case of early-onset sarcoidosis with a six-bases deletion in the *NOD2* gene. *Rheumatology* in press.
- 文献 (邦文) 2009
1. 丹羽明、中畑龍俊 : I. 造血幹細胞 1 . iPS 細胞からの造血分化. *Annual Review*

- 血液 2009 : 1-8 : 1, 2009
2. 澤田明久、井上雅美、近藤統、木本富子、山田佳世、中山雅弘、桑江優子、西川正則、大川洋二、井田孔明、徳田桐子、眞部淳、土屋邦彦、奥山宏臣、窪田昭男、川原央好、長谷川利路、米田光宏、竹本理、山田淳二、川端秀彦、田村太資、木内恵子、平野慎也、宇野誠、竹下泰史、石原卓、岡村隆行、坂田尚己、水谷修紀、中畑龍俊、迫正廣、多和昭雄、尾路祐介、坪井昭博、小山真穂、岡芳弘、安井昌博、杉山治夫、河敬世：小児がんに対するWT1 ペプチドによるワクチン療法. 日本小児がん学会雑誌 (46 巻 1 号) 6-16, 2009
  3. 深尾大輔、加藤格、梅田雄嗣、徳舛麻友、瓜生久美子、馬場志郎、松原央、渡邊健一郎、土井拓、足立壮一、中畑龍俊、水嶋康浩、片岡昭浩、若園吉裕：感染性心内膜炎合併後に安全に非血縁臍帯血移植を施行し得た乳児白血病の 1 例. 日本血液学会雑誌 (第 23 巻第 2 号) 126-130, 4, 2009
  4. 河井昌彦、中畑龍俊：プロトロンビン時間を重視した早期新生児の DIC 診断基準. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 (第 18 巻 2 号) 85-90, 2009
  5. 長井静世、依藤亨、土井拓、河井昌彦、百井亨、岡本晋弥、土井隆一郎、中本裕士、増江道哉、加古伸雄、岡本浩之、加藤英治、長沖優子、上本伸二、中畑龍俊：集学的アプローチにより腫瘍核出術をしえた局所型先天性高インスリン血症. 日本小児科学会雑誌 (113 巻 5 号) 838-842, 5, 2009
  6. 伊藤仁也、中畑龍俊：対外増幅造血細胞移植. 医学のあゆみ Vol. 229 No. 9 786-792, 5, 2009
  7. 徳舛麻友、松原央、瓜生久美子、加藤格、梅田雄嗣、渡邊健一郎、足立壮一、仲俣岳晴、中山富貴、坪山直生、戸口田淳也、中畑龍俊：京大病院にて治療を行なった 6 歳以下発症の骨肉腫 4 例の検討. 小児がん (第 46 巻第 2 号) 195-200, 5, 2009
  8. 堀部敬三、土田昌宏、鶴澤正仁、中畑龍俊：わが国の小児造血器腫瘍診療施設の実態. 日本小児科学会雑誌 (第 113 巻第 1 号) 105-111, 2009
  9. 中畑龍俊：さい帯血造血幹細胞の発見からさい帯血移植へ. 日本さい帯血バンクネットワーク設立 10 周年記念『そして明日から』 26-27, 2009
  10. 瓜生久美子、松原央、加藤格、徳舛麻友、梅田雄嗣、今井剛、渡邊健一郎、足立壮一、中畑龍俊：小児 T 細胞型急性リンパ性白血病に合併した groove 膜炎の 1 例. 日本小児血液学会誌 (第 23 巻第 3 号) 209-212, 6, 2009
  11. 中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞. 『学術の動向』 第 14 巻第 9 号, 78-83, 9, 2009
  12. 中畑龍俊：I. 総論 インフォームド・コンセント 2 — システムとしての対応. (特集 医療事故とリスクマネジメント) 『小児科診療』第 72 巻 10 号, 1793-1800, 2009
  13. 中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞. 『MSD メディカル・サイエンス・ダイジェスト』10 月臨時増刊号 (第 35 巻第 12 号通巻 459 号) 9-12, 2009
  14. 中畑龍俊：序 ～さまざまな幹細胞を用いた今後の再生医療～ (特集：再生医療の現状と進歩～ES 細胞, iPS 細胞と体性幹細胞の臨床への応用～). 『血液フロンティア』11 月号 (Vol. 19 No. 11) 17-18, 2009
  15. 中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞の医療応用. (巻頭言) 『再生医療』Vol. 8/No. 4, 7p, 11, 2009
- 学会発表  
-特別講演-
- 中畑龍俊：iPS 細胞などの幹細胞を用いたこれからの小児医療の可能性. 第 1 回日本小児科学会長野地方会 6 月 7 日 松本市 信州大学医学部附属病院
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療. 第 19 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 10 月 2-4 日 (4 日) 京都リサーチパーク 京都市
- 中畑龍俊：iPS 細胞産業化の課題に関する論点整理. BioJapan 2009～World Business Forum～ 10 月 9 日 パシフィコ横浜 横浜市 (セッション『iPS 細胞産業化の課題—生命倫理、標準化の観点から』)
- 基調講演-
- 中畑龍俊：再生医療研究の現状と将来. 第 14 回静岡健康・長寿学術フォーラム 10 月 2-4 日 (3 日) 静岡県コンベンションアークセンター 静岡市
- シンポジウム-
- 中畑龍俊、遠藤文夫：再生医療の近未来と iPS 細胞. 第 112 回日本小児科学会学術集会総合シンポジウム 1 4 月 17 日 奈良文化会館

奈良県奈良市

中畑龍俊：iPS細胞を用いた今後の医療の可能性。第112回日本小児科学会学術集会総合シンポジウム1 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

依藤亨、川北理恵、野村安隆、河井昌彦、百井亨、長井静世、中畑龍俊：先天性高インスリン血症の遺伝子解析。第112回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

才田聡、足立壮一、野村安隆、加藤竹雄、栗屋智就、森嶋達也、藤野寿典、松原央、渡邊健一郎、中畑龍俊：副腎白質ジストロフィーに骨髄非破壊的処置を用いて臍帯血移植を施行した2例。第112回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

-国際学会-

Tatsutoshi Nakahata: Clinical applications of various stem cells. The Fourth iCeMS International Symposium(Integrated Physical/Chemical Biology of The Cell: From Genes to Membrane Systems) May 27-29(28), 2009 Hotel Fujita Kyoto

Tatsutoshi Nakahata: Future of regenerative medicine with various stem cell. Morning Symposium 3-2 Regenerative Medicine, The 9th World Congress on Inflammation July 6-10, 2009 Keio Plaza Hotel, Tokyo

Tatsutoshi Nakahata: Future of regenerative medicine with various stem cell. Plenary Lecture, The 3rd International Symposium of Lysosomal Storage Diseases. Sep. 26-27, 2009 Nagoya Noh Theater, Nagoya

-国内学会- (一般演題)

伊藤仁也、田中宏和、戸上勝仁、橋本尚子、森美奈子、永井雄也、井上大地、木村隆治、丸山京子、初山麻子、鹿村真之、高田のぞみ、高橋隆幸、中畑龍俊：Ex Vivo増幅臍帯血移植を行った旧姓骨髄性白血病の1例。第31回日本造血細胞移植学会 2月5-6日(6日) 北海道厚生年金会館 北海道札幌市

森嶋達也、松原央、野村安隆、才田聡、新里亜紀、渡邊健一郎、足立壮一、森尾友宏、中畑龍俊：臍帯血移植後に一時的にdonor由来の芽球の出現をみた乳児白血病の再発例。第31回日本造血細胞移植学会 2月5-6日(6日) 北海道厚生年金会館 北海道札幌市

才田聡、野村安隆、栗屋智就、森嶋達也、新里亜紀、梅田雄嗣、松原央、渡邊健一郎、足

立壮一、中畑龍俊：副腎白質ジストロフィー進行例に骨髄非破壊的処置を用いて臍帯血移植を施行した2例。第31回日本造血細胞移植学会 2月5-6日(6日) 北海道厚生年金会館 北海道札幌市

酒井秀政、水野隆久、西小森隆太、斎藤潤、八角高裕、平家俊男、小原収、荒川浩一、中畑龍俊：新規MVK変異による高IgD症候群が疑われる1家系～周期熱の鑑別におけるIgDの役割。第112回日本小児科学会学術集会 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

浅井浩一、井澤和司、納富誠司郎、大野光洋、北村律子、矢野潤、加藤文英、菊池清、足立壮一、中畑龍俊：骨髄移植後に合併した特発性器質化肺炎(BOOP)にRSV感染の関与が推定されたDown症の1例。第112回日本小児科学会学術集会 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

酒井秀政、伊藤周作、西小森隆太、岡藤郁夫、河合朋樹、斎藤潤、八角高裕、平家俊男、中畑龍俊：NOD2遺伝子に6塩基欠失の変異を認めた若年性サルコイドーシスの一例。第112回日本小児科学会学術集会 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

栗屋美絵、馬場志郎、鶏内伸二、加藤竹雄、柴田実、後藤雄一、西野隆宏一三、依藤亨、土井拓、中畑龍俊：低身長精査で偶然発見されたダノン病の一男児例。第112回日本小児科学会学術集会 4月17日 奈良文化会館 奈良県奈良市

酒井秀政、西小森隆太、田中孝之、河合朋樹、斎藤潤、八角高裕、平家俊男、中畑龍俊：新規MVK変異による高IgD症候群が疑われる1家系～周期熱の鑑別におけるIgDの役割。第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 4月23-26日 グランドプリンスホテル新高輪 東京都

才田聡、藤野寿典、甲原貴子、渡邊健一郎、田中篤志、松原央、足立壮一、中畑龍俊：胆道原発横紋筋肉腫の1例。第441回日本小児科学会京都地方学術集会 5月16日 京都府立医科大学合同講義棟(図書館ホール) 京都市

河井昌彦、松倉崇、丹羽房子、中畑龍俊：早期新生児期のDICパラメーターの出生体重・日齢に伴う変化についての検討。第19回日本産婦人科・新生児血液学会 6月12-13日(12日) 北海道大学学術交流会館 札幌市

松倉崇、河井昌彦、丹羽房子、中畑龍俊：新生児管理における簡易PT測定装置(CoaguChek XS)の有用性に関する検討。第19回日本産婦人科・新生児血液学会 6月12-13日(12日) 北海道大学学術交流会館 札幌市

河井昌彦、磯目賢一、松倉崇、丹羽房子、中畑龍俊：SGA児とメタボリックシンドロームのリスクについての検討。第45回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2009年7月12-14日(14日) 名古屋国際会議場 名古屋市

松倉崇、河井昌彦、磯目賢一、丹羽房子、中畑龍俊：新生児における簡易PT測定装置の有用性と重症出血傾向スクリーニングに関する検討。第45回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2009年7月12-14日(14日) 名古屋国際会議場 名古屋市

横尾憲孝、土井拓、美馬隆宏、鷄内伸二、馬場志郎、土井孝浩、中畑龍俊：左室縮小術後6年で再増悪した心不全に対し、除細動器付両心室ペースメーカー(CRT-D)植え込みを施行し症状の改善を得た、小児期発症二次性拡張型心筋症の1例。第45回日本小児循環器学会総会・学術集会 2009年7月15-17日 神戸国際会議場 神戸市

鷄内伸二、土井拓、横尾憲孝、美馬隆宏、馬場志郎、岡本晋弥、上本伸二、中畑龍俊：生体部分肝移植後、epoprostenol持続静注から離脱し得た門脈肺高血圧(PHPTN)の2例。第45回日本小児循環器学会総会・学術集会 2009年7月15-17日 神戸国際会議場 神戸市

加藤元博、真田昌、加藤格、佐藤康晴、竹内賢吾、丹羽明、野本順子、中釜斉、石川雄一、中畑龍俊、吉野正、小林幸夫、小川誠司：B細胞性悪性リンパ腫に対する網羅的ゲノム解析によるがん抑制遺伝子A20の同定。第68回日本癌学会学術総会 10月1-3日 パシフィコ横浜 横浜市

Motohiro Kato, Masashi Sanada, Itaru Kato, Yasuharu Sato, Junko Takita, Kengo Takeuchi, Akira Niwa, Yuyan Chen, Kumi Nakazaki, Junko Nomoto, Yoshitaka Asakura, Yasuhide Hayashi, Hiraku Mori, Takashi Igarashi, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Shigeo Mori, Yuichi Ishikawa, Koji Okamoto, Kensei Tobinai, Hitoshi Nakagama, Tatsutoshi Nakahata, Tadashi Yoshino, Yukio Kobayashi, Seishi Ogawa.: Frequent inactivation of A20 through gene mutation in B-cell lymphomas. 第71回日本血液学会学術集会 10月23-25日 国立京都国際会議場 京都市

加藤格、丹羽明、平家俊男、藤野寿典、才田聡、足立壮一、中畑龍俊：白血病細胞と髄外微小環境の解析。第71回日本血液学会学術集会 10月23-25日 国立京都国際会議場 京都市

丹羽明、深津智樹、梅田雄嗣、張璽、森嶋達也、才田聡、齊藤潤、沖田圭介、酒井宏水、山中伸弥、平家俊男、中畑龍俊：iPS細胞由来赤芽球系分化の経時的解析と成熟血球の機能評価。第71回日本血液学会学術集会 10月23-25日 国立京都国際会議場 京都市

才田聡、田中篤志、森嶋達也、藤野寿典、松原央、渡邊健一郎、足立壮一、中畑龍俊：高リスク急性リンパ性白血球(ALL)に対する臍帯血移植の経験。第71回日本血液学会学術集会 10月23-25日 国立京都国際会議場 京都市

河田紗耶架、甲原貴子、阿部純也、才田聡、藤野寿典、渡邊健一郎、松原央、足立壮一、中畑龍俊、岡本晋弥、山内智香子、秋山祐一：胆道原発横紋筋肉腫の1例。第25回日本小児がん学会 11月27-29日 東京ベイホテル東急

久保田優、永井亜矢子、小嶋千明、足立壮一、中畑龍俊、谷澤昭彦、宇佐美郁哉、濱畑啓吾、松原康策、若園吉裕：外来経過観察中の小児癌経験者の疲労度のアンケートによる調査—肥満度や生活習慣との関連。第51回日本小児血液学会・第25回日本小児がん学会 11月27-29日 東京ベイホテル東急

才田聡、渡邊健一郎、野村安隆、八木英哉、納富誠司郎、森嶋達也、藤野寿典、松原央、足立壮一、中畑龍俊、荒川芳輝、岸陽：Anaplastic ependymomaの1歳女児例。第31回近畿小児がん研究会 3月14日 大阪市 大阪市総合医療センター

才田聡、田中篤志、藤野寿典、松原央、渡邊健一郎、足立壮一、中畑龍俊：低毒性骨髄破壊的処置を用いて臍帯血移植を施行した進行期副腎白質ジストロフィーの2例。第17回近畿臍帯血幹細胞移植研究会 5月9日 大阪市 ホテルグランビア大阪

H：知的財産権の出願・登録状況

特になし



### Ⅲ. 平成 21 年度 分担研究報告書

クリオピリン関連周期熱症候群の全国アンケートによる現状把握について

研究分担者 原 寿郎（九州大学大学院医学研究科 教授）

研究要旨

全国主要病院へのアンケート調査によりクリオピリン関連周期熱症候群症例の集積を行ったところ、CINCA 症候群 11 例、Muckle-Wells 症候群 6 例、計 17 例の臨床情報を入手し解析した。蕁麻疹様発疹、発熱はほぼ必発の症状であった。また重篤な臓器障害として関節障害による歩行障害が 29%、難聴が 76%、発達遅滞 35%、肝アミロイドーシス 6% を認めた。近年効果が報告されている抗 IL-1 製剤アナキンラは 4 例に使用されいずれも著効した。これまでの治療はステロイド全身投与、DMARDs、免疫抑制剤の組み合わせであったが、上記重篤な臓器合併症を防ぐことは困難で、より早期からの診断、抗 IL-1 製剤治療の導入が期待された。

A. 研究目的

クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome) は自然免疫系の異常で発症する自己炎症性疾患の 1 つであり、蕁麻疹様皮疹、無菌性髄膜炎等の中枢神経症状、関節炎等の関節症状を 3 主徴とする。その臨床的な重症度の違いより、CINCA 症候群 / NOMID (CINCA)、Muckle-Wells 症候群 (MWS)、家族性寒冷蕁麻疹 (FCAS) の 3 症候群が存在する。これらの疾患の原因が NLRP3 遺伝子変異であるとあきらかになってから 10 年と経過しておらず、CAPS の本邦における患者数、臨床的な特徴、治療実態については不明である。今回、主要病院施設にアンケート調査を行う事により、CAPS の実態を明らかにした。

B. 研究方法

クリオピリン関連周期熱症候群で、2008 年 12 月 1 日時点で生存している患者および、2007 年 12 月 1 日から 2008 年 11 月 30 日までに新規診断し、死亡した患者を調査した。

小児科では、日本全国の日本小児科学会が 1 名以上在籍する病院 (2291 施設) (特別階層：小児科臨床研修指定施設)、内科では日本全国の内科を標榜する病院 (8026 施設) を対象施設とした。上記対象施設から、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル (第 2 版) (厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 (2006)) に沿って階層別に抽出率を設定し、無作為抽出を行い質問紙法により一次調査を行った。そのうち回答のあった施設へ詳細な調査表を送付して、2 次アンケート調査を行った。2 次アンケート調査では 14 施設 18 症例の回答を得、各項目について解析を行った。18 症例中 1 例は検査中で診断が確定しておらず、解析対象から除外した。

なおこの疫学研究は九州大学医学研究院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 患者背景  
臨床診断の内訳は、CINCA が 11 症例、MWS 6 例、FCAS

0症例であった。性別は男性10例、女性7例で、ほぼ男女差は認めなかった。10歳未満5例、10～19歳7例、20～29歳4例、30歳以上は報告なしであった。遺伝子変異は17例中16例で検査済みで、全例にNLRP3遺伝子変異を認めた。遺伝子変異報告例11例中、9例がexon3にいずれも異なる変異をみとめ、exon4に1例、exon6に1例変異がみとめられた。体細胞モザイク症例は3例であった。

## 2) 臨床経過

### a) 発症時

初発年齢はCINCA11例では、生下時から症状を有する症例が6例、6か月未満が4例、10か月1例であり、全例が出生後早期に発症していた。初発症状は6例が発疹単独、2例が発熱単独、3例に発疹をともなう発熱がみられた。

MWSの6例の発症年齢は生下時からの発症が2例、4か月、2歳、4歳、9歳が各1例とCINCAに比べ発症が遅い傾向がみられた。初発症状は2歳までの発症の4例が発疹、4歳、9歳がいずれ両側感音難聴であった。発疹、発熱での発症は生後早期よりみられ、難聴での発症は幼児期からの発症であった。

### b) 臨床症状

皮膚症状は1例をのぞいた全例で認められた。いずれも蕁麻疹様の皮疹であり15例が初発症状であった。10例で出生直後～乳児期早期より全身に毎日蕁麻疹様皮疹を認めており特徴的な症状である。幼児期から発症する症例では年数回と軽症化する傾向がみられた。

発熱は15症例で認められた。新生児期から発熱をみとめた4症例ではほぼ毎日発熱を認めた。一方幼児期以後の発症5例中4例では約月1回～年数回以下と頻度が減少した。

関節症状をみとめた症例は13例であった。発症時期の回答があった9例のうち、新生児期発症が2例、乳児期が1例、幼児期が6例であった。罹患部位で

回答がえられたのは膝関節が6例、足関節が3例、肘関節が2例あり、いずれも両側性で大関節が中心であった。股関節、肩関節の関節炎は報告がなかった。新生児期～2歳発症の4例で骨過形成をきたした。現在歩行障害をきたしている症例は5例で、うち2例が歩行不能で車いすでの生活であった。歩行障害を認めた症例のうち4例が骨過形成の症例であった。

難聴は13症例でみとめられた。11例のCINCAのうち-50dB以上の高度の難聴は1例、-20dB～-50dBが1例、-20dB～-10dBの軽症例が2例、程度不明が4例、難聴をみとめない症例が3例であった。MWSでは6例中3例で-50dB以上の高度の難聴、-50～-20dBの中等症が1例、-20～-10dBの軽症例が1例、難聴のない症例が1例であった。発症年齢は10歳前後の症例の報告が多く他症状より遅くに発症する傾向が強いが、2か月から進行をみとめた例や難聴を初発とする症例も2症例みとめられた。

髄膜炎は11例で認められた。新生児期3例、乳児期0例、幼児期3例、学齢期3例、不明2例であった。髄液検査結果が得られた8例では蛋白71.7±43.3mg/dl、細胞数120±80/3で無菌性髄膜炎として矛盾しない所見が得られた。頭痛をみとめた9症例のうち8症例が髄膜炎の既往があり、7症例では月1回～年数回、1症例ではほぼ毎日頭痛の症状がでていた。新生児期に髄膜炎をみとめた3症例のうち2症例が幼児期からけいれんを発症した。また4症例では脳萎縮が画像で確認された。このうち3例が新生児～2歳未満で髄膜炎をきたした症例であった。発達遅滞(2例軽度、1例重度)もみられた。髄膜炎の既往のない5例中、2例に軽度発達障害、1例に中等度の発達障害がみとめられているがいずれも新生児期から発熱をきたし早期より関節症状をきたした重症型の症例であった。水頭症をみとめた症例は今回の回答ではみられなかった。

脈絡網膜炎は回答がえられた14例中、6例でみとめられた（CINCA 4例、MWS 2例）。乳頭浮腫は回答がえられた8例中6例でみとめられた（CINCA5例、MWS 1例）。

寒冷誘発が確認された症例は1例のみで皮膚症状が誘発された。残りの症例に関しては寒冷と症状との関連がない症例が9例、不明が7例であった。

小症状では回答が得られた10例のうち、6例に結膜充血、4例にリンパ節腫脹、3例に肝脾腫、2例にばち指がみとめられた。

### 3) 治療

#### a) 抗IL-1療法

4症例で導入されていた。全例が著効し、発熱、発疹、関節症状、神経症状の改善をみとめたが、1症例では骨過形成のみ症状の改善がみられなかった。1症例で導入2年後にアナフィラキシーをみとめ、以後中止された。

#### b) ステロイド

治療内容の回答のあった14例中、11例で使用された。無効あるいは効果不明で使用例中2例が中止された。有効な治療効果のみとめた症例は7例であり、6例で治療継続中である。残り2例では効果は不明だが少量投与継続中（プレドニゾロン 5mg、7mg）との回答であった。投与方法は、1例でデキサメタゾンパルミチン酸エステル1回/3週の投与が選択され有効であった。他症例ではすべてプレドニゾロンの内服投与がなされた。6例でステロイドパルスが施行され、1例が著効、ほか5例で有効であった。

#### c) その他

ステロイドに、メソトレキセート、NSAIDsを併用している症例が2例、ステロイド+メソトレキセートの投与例が1例でいずれも有効であった。関節症状に対して、抗TNF $\alpha$ 療法が選択された1例では有効であったが、感染症の発症に伴い中止されている。プレドニゾロンは不応でNSAIDsのみで経過をみている症

例が1例、コルヒチンが不応で中止した症例が1例、関節拘縮に対し両膝関節屈筋腱延長術が施行された症例が1例みられた。

#### d) 治療関連副作用

13症例で回答が得られた。抗IL-1療法施行中の患者でアナフィラキシーが1例（以後投与中止）、中等度の肺炎発症例が1例みられた。また、抗TNF $\alpha$ 療法中に感染症のため中止した症例が1例みられた。2症例で副作用なしとの回答であり、残り8症例は不明との回答であった。

#### 4) 予後・QOL

全例が生存中であり、小児科でのフォローをうけていた。CINCA症候群の1例に13歳時から、肝アミロイドーシスの発症をみとめた。

学齢期の児童については回答が得られた10症例全員が就学中であった。（小学生6名、中学生2名、高校生2例）で、支援学級に在籍もしくは卒業したものは4例であった。成人年齢の症例については4例中3例の回答があり、1例は高校支援学級卒業後未就職、2例は大学在学中であった。

## D. 考察

今回の回答施設は小児科が多く、CAPSという疾患がまだ認知されていない可能性が示唆された。また30歳以上の症例は報告されていないが、予後と関係しているのか、内科領域で診断がついていないだけなのかは、今回のアンケートだけでは不明であった。

遺伝性の疾患であるが、今回の調査では殆どが孤発例であった。また遺伝子変異も多種多様で、一定の変異に集中することはなかった。また体細胞モザイク症例も遺伝子検査回答例11例中3例認めた。

臨床症状において、蕁麻疹様発疹、発熱は94%にみられほぼ必発の症状と考えられた。関節症状はCINCA 91%、MWS 50%に認め、CINCAに多く