

1. 論文発表

1. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Contribution of an adenine to guanine single nucleotide polymorphism of the matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) -77 promoter region to the production of anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with HLA-DRB1*shared epitope-negative rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011; 21(3): 240-3.
2. Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol*. 2011; 21(3): 244-50.
3. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(36): 14914-9.
4. Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(6): 906-12.
5. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular manifestations.
6. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int*. 2012;

32(2): 483-7.

7. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
8. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2011 in press
9. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsukada T, Aramaki T, Furuyama M, Miyashita T, Kawabe Y, Iwanaga N, Terada K, Ueki Y, Fukuda T, Eguchi K, Kawakami A. High

serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011 in press

2. 学会発表

国内学会

第55回日本リウマチ学会総会・学術集会,
2011年7月17日～20日, 神戸

W92-4:全身性炎症を呈する遺伝性プロテア
ソーム機能不全症の発見. 有馬和彦, 井田
弘明, 折口智樹, 金澤伸雄, 江口勝美

W93-1: RS3PE症候群の臨床的特徴. 折口智
樹, 有馬和彦, 古賀智裕, 川尻真也, 玉井慎
美, 中村英樹, 山崎聡士, 川上純, 荒牧俊幸,
岩永希, 古山雅子, 塚田敏昭, 河部庸次郎,
宮下賜一郎, 峰雅宣, 江口勝美

W24-3: 関節リウマチの予後予測因子 2010
RA分類基準とNagasaki scoreを用いた早
期関節炎の評価. 玉井慎美, 川尻真也, 岩
本直樹, 有馬和彦, 喜多潤子, 岡田覚丈, 古
賀智裕, 中島好一, 鈴木貴久, 山崎聡士, 中
村英樹, 折口智樹, 青柳潔, 上谷雅孝, 江口
勝美, 川上純

W24-4: 関節リウマチの予後予測因子 MRI
骨髄浮腫は診断未確定関節炎の骨破壊進
展に最も寄与する. 喜多潤子, 玉井慎美,
川尻真也, 岩本直樹, 岡田覚丈, 古賀智裕,
中島好一, 鈴木貴久, 山崎聡士, 中村英樹,

有馬和彦, 折口智樹, 青柳潔, 上谷雅孝, 江口勝美, 川上純

syndrome. Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura K

第39回日本臨床免疫学会総会, 2011年9月15日～17日, 東京

The 20th International Rheumatology Symposium, Kobe, Japan, July 17-20, 2011

W12-5: 中條-西村症候群, 全身性炎症を呈する遺伝性プロテアソーム機能不全症. 有馬和彦, 井田弘明, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎

IW2-4: A novel point mutation causing proteasome dysfunction in NNS. Arima K, Ida H, Origuchi T, Kanazawa N, Eguchi K

P16-1: 関節リウマチ治療評価における関節エコーの有用性の検討. 川尻真也, 有馬和彦, 鈴木貴久, 西野文子, 寶來吉朗, 中島好一, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上純

4th East Asian Group of Rheumatology (EAGOR), Tokyo, Japan, October 15, 2011

P19-2: 免疫疾患の臨床 抗CCP抗体価とMRI 骨髄浮腫 RAにおける関節破壊. 玉井慎美, 有馬和彦, 上谷雅孝, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 一瀬邦弘, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳潔, 江口勝美, 川上純

PP-09: Inflammatory cytokines and chemokines in an autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Arima K, Kanazawa N, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura K

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用」発明者(長崎大学: 吉浦孝一郎、久留米大学: 井田弘明、和歌山県立医科大学: 金澤伸雄) 出願番号: 特願2011-177269

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国際学会

The Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, London, UK, May 25-28, 2011

OP0174: Decrease of proteasome activity is associated with a novel mutation of the proteasome catalytic subunit in an auto-inflammatory disorder, Nakajo-Nishimura

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23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に基づく特異的治療法の開発

研究項目：中條—西村症候群患者検体を用いた病態解明へのアプローチ

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

国本 佳代 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 助教

三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

本分担研究においては、1) 和歌山県立医科大学皮膚科でフォローされている中條—西村症候群（NNS）患者末梢血単核球のサイトスピン標本を抗 K48 ユビキチン抗体で染色したところ、K48 ユビキチンの蓄積はライソソームに一致して認められたが、蓄積が多い細胞は CD14 陽性単球、CD19 陽性 B 細胞、HLA-DR 陽性抗原提示細胞のいずれでもなかった。2) 末梢血単核球を IFN γ で刺激し、CD11b 陽性単球での STAT1 チロシンリン酸化をフローサイトメトリーで検討したところ、健常人に比べ患者においてリン酸化が弱かった。3) 血中 IgE 値が 10,000 IU/ml に達する異常高値を示す患者が複数あることから、各患者における血中 IgE 値と他の血液マーカーの値との相関を検討したところ、IgG 値と正の相関を示した。4) 京都大学 iPS 細胞研究所との共同研究により、患者由来初代培養線維芽細胞から iPS 細胞を樹立し、脂肪細胞への分化を確認した。5) 国際自己炎症研究会が運営する自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースである INFEVERS に、JMP/NNS/CANDLE の原因として *PSMB8* 変異を登録し、これらプロテアソーム機能不全症候群の違いを文献的に検討した。

A. 研究目的

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

症例が早世するとされている。研究事業の一環として行った全国調査において、生存が明らかな患者は関西の 11 例のみであった。本分担研究においては、和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしている患者について、臨床検体を用いた検討を進めるとともに、京都大学 iPS 細胞研究所との

共同研究により、患者由来 iPS 細胞を樹立し、単球と脂肪細胞への分化誘導を行った。また次々に報告された類縁疾患での *PSMB8* 変異を INFEVERS に登録し、これらプロテアソーム機能不全症候群の違いを文献的に検討した。

B. 研究方法

1) 和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしている患者から採取した末梢血を Lymphoprep で処理し単核球 (PBMC) を得、10% FBS 入り RPMI で一晚培養し、一部は Lysotracker を添加し 2 時間さらに培養した。これらの細胞のサイトスピン標本を作製し、抗 K48 ubiquitin (Ub)、CD14、CD19、HLA-ABC、HLA-DR 抗体で染色した。

2) 1)と同様に患者から採取した末梢血単核球に IFN γ 10,000 IU を加え 37C で 15 分間刺激し、直ちに 4% paraformaldehyde を等量加えて固定した。Methanol で細胞に穴をあけ、抗リン酸化 STAT1、CD11b 抗体で染色し、FACSCalibur で検討した

3) 患者 8 人について、それぞれ同時に測定した血中 IgE 値と血中好酸球数、CRP、IgG 値、抗核抗体価との相関を検討した。

4) 患者 1 名とその家族由来皮膚線維芽細胞に Oct3/4、Sox2、Klf4、cMyc (山中 4 ファクター) をレトロウィルスベクターで導入し、得られた iPS 細胞についてこれら transgene の発現をチェックした。Transgene の silencing が良好なクローンを選び、各種サイトカインや成長因子を用いて単球と脂肪細胞に分化させた。

5) NNS と臨床的に酷似した JMP 症候群、CANDLE 症候群においても *PSMB8* 変異が見出されたことから、国際自己炎症研究会が運営する自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースである INFEVERS を管理する Prof. Isabelle Touitou に、プロテアソーム機能不全症候群 (JMP/NNS/CANDLE) の原因としての *PSMB8* 変異の登録、管理を金澤・井田が行うことを提案した。さらにこれら 3 疾患の違いを文献的に検討した。

(倫理面への配慮)

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試料である。本研究の研究対象試料は、和歌山県立医科大学および iPS 細胞に関するものはさらに京都大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会の承認を得て開始された。

C. 研究結果

1) Lysotracker でラベルした NNS 患者 PBMC のサイトスピン標本において、K48 Ub 陽性染色は Lysotracker とよく共局在し、プロテアソーム機能不全によって K48 Ub がライソソームに蓄積することが示唆された (図 1)。一方、NNS 患者 PBMC のサイトスピン標本を二重染色した結果では、K48 Ub の蓄積が多い細胞は、CD14、CD19、HLA-DR のいずれも陰性で、単球、B 細胞などの抗原提示細胞ではないことが示唆された (図 2)。

2) NNS 患者末梢血 CD11b 陽性単球において、IFN γ 刺激後、健常人では有意に STAT1 のチ

ロシンリン酸化が検出されるのに対し、患者2名においてはいずれもリン酸化が非常に弱くしか検出されなかった（図3）

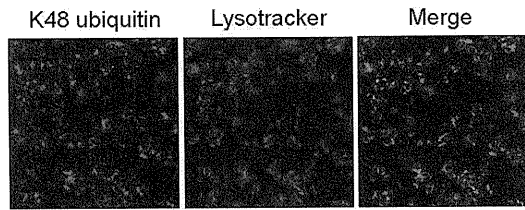


図1. Lysotracker（緑）でラベルしたNNS患者PBMCにおけるK48 Ub染色（赤）

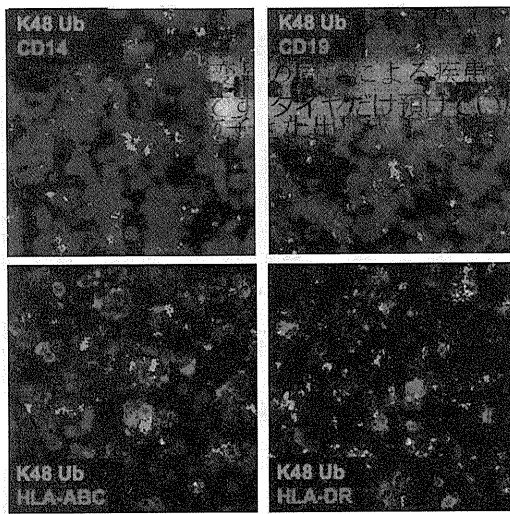


図2. NNS患者PBMCにおけるK48 Ub（緑）と各種細胞マーカー（赤）の染色

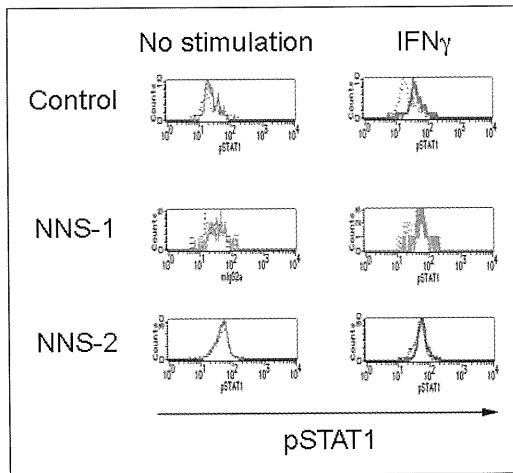


図3. NNS患者末梢血CD11b陽性細胞におけるIFN γ 刺激後のSTAT1リン酸化

3) 血中IgE値と血中好酸球数、CRP値、抗核抗体価との間には有意な相関を認めなかったが、血中IgG値と弱いながら正の相関を認めた（図4）。

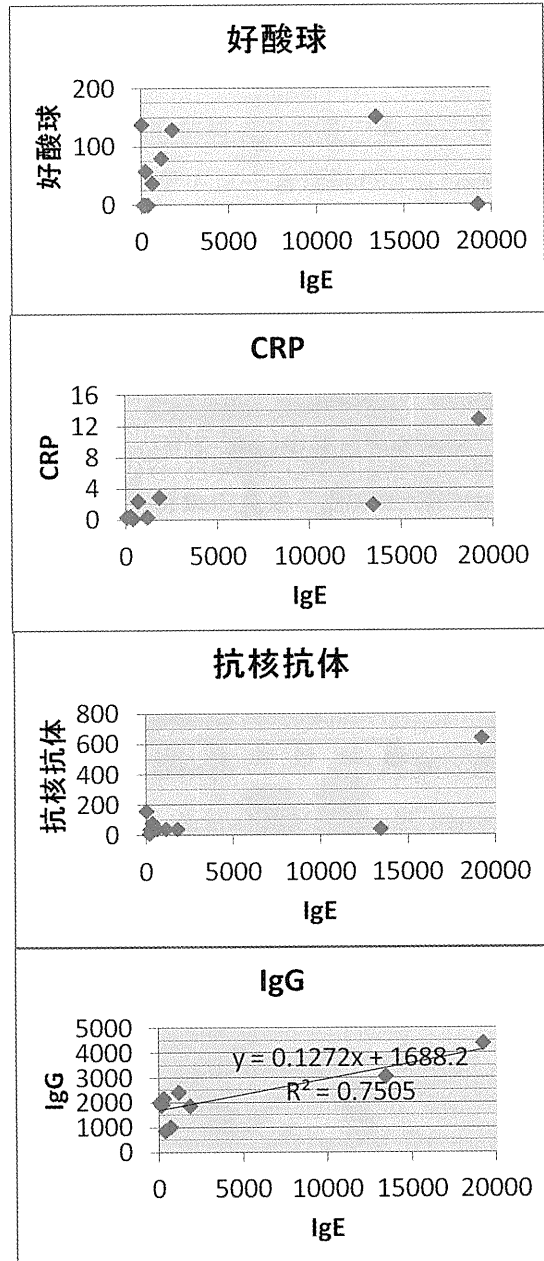


図4. NNS患者血中IgE値とその他の血液マーカーとの相関

4) 1患者とその親からiPS細胞を樹立し、transgeneのsilencingが良好なクローンを用いて脂肪細胞に分化させたところ、明らかな

異常なく脂肪細胞に分化した(図4)。一方、血球系への分化はまだうまくできていない。現在、さらに2患者についてiPS細胞を作成中である。

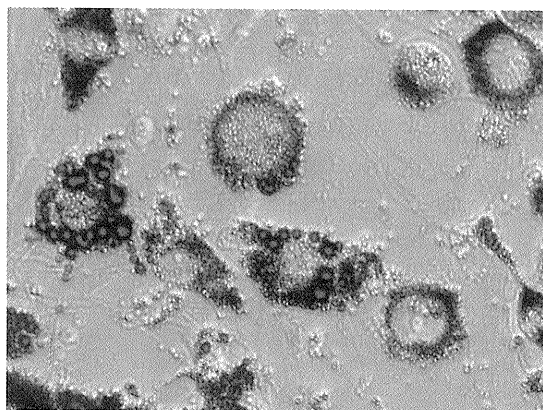


図5. NNS患者由来iPS細胞より分化誘導させて得た成熟脂肪細胞 (Oil Red 染色)

5) INFEVERS にプロテアソーム機能不全症 (JMP/NNS/CANDLE) の原因としての *PSMB8* 変異の登録サイトを新設し、管理を金澤・井田が行うこととなった。疾患発症にクリティカルな T75M、C135X、G201V の3変異について、詳細を登録した(図6)。さらにこれら3変異について、これまでに報告された特徴について文献的に検討し、以下の表にまとめた。

	p.G201V	p.T75M	p.C135X	None
免疫プロテアソーム形成	×		×	
プロテアーゼ活性低下	3酵素活性すべて	キモトリプシン活性のみ		
IFN signature (IP-10著明上昇)	+	+		+
IFN γ によるSTAT1チロシンリン酸化	低下	亢進		亢進

PSMB8 (NM_148912.3) **sequence variants**
(beta5i, D6S216E, PSMB5i, RING10)

Editor(s): [Hiroaki IDA](#) [Nobuo KANAZAWA](#)

Infevers

- [Home Page](#)
- [Tabular list](#)
- [Gene graph](#)
- [Sequences](#)
- [Download](#)
- [Useful links](#)
- [Statistics](#)
- [Contact](#)

- [Submit a novel sequence variant](#)
- [Submit a novel complex allele](#)

- [How to submit a novel simple allele ?](#)
- [How to submit a novel complex allele ?](#)

[Show the Search Form](#)

Total current number of sequence variants for PSMB8 : 3

Usual name	Location	Sequence variant	Protein variant	Simple variant	Complex alleles	Input date
T75M	exon 2	c.224C>T	p.Thr75Met	See details		2011-09-05
C135X	exon 3	c.405C>A	p.Cys135*	See details		2011-10-02
G201V	exon 5	c.602G>T	p.Gly201Val	See details		2011-09-05

図6. INFEVERS の PSMB8 変異のページ

D. 考察

患者末梢血単核球において K48 ユビキチンがライソソームに蓄積していたことは、組織において CD68 とよく共局在していたこととも合致する。一見納得しやすい

ように思えるが、細胞質で分解されるべきものがどのようにしてライソソームに運搬され、またライソソームへの蓄積がどのように炎症をきたすのか、ライソソーム病との臨床的類似性も考え合わせ、興味深い。

一方、K48 ユビキチンが多く蓄積している細胞は予想に反して単球ではないという結果で、残存する多核白血球なのか、あるいはNK細胞なのか、更なる検討が必要である。IFN γ によるSTAT1 チロシンリン酸化に関しては、CANDLE 症候群患者における報告 (Liu Y et al, *Arthritis Rheum in press*) に反する結果であり、最後にまとめたように、遺伝子変異の違いによるプロテアソーム機能不全の質の違いを反映している可能性も考えられる。血中 IgE 高値に関しては、症例数が少なく評価は難しいが、好酸球数よりも CRP や IgG と正の相関を認めたことから、IL-6 産生を背景にした慢性炎症によって IgE が上昇している可能性もある。患者由来 iPS 細胞から成熟脂肪細胞が問題なく分化したことは、マウス脂肪細胞において PSMB8 阻害により分化増殖が阻害されたという徳島大学のグループの報告 (Kitamura A et al, *J Clin Invest* 2011) と反するが、さらにクローンを増やして iPS 細胞の安定性などを確認する必要があるものとする。最後に、INVEVERS において JMP/NNS/CANDLE の遺伝子情報の管理を任されたことは、今後の疾患名の統一や国際レジストリなどにおいて当方に有利に働くと期待されるが、今後も国際自己炎症疾患研究会と密接に連携し、新たなデータを学会・論文で発表していく必要がある。

E. 結論

本分担研究により、中條-西村症候群患者細胞におけるユビキチンのライソソ

ームへの蓄積など新たな事実が見つかった。IFN γ による STAT1 チロシンリン酸化をはじめ、JMP/CANDLE 症候群との病態の違いも見出され、研究が一步進んでさらに先の闇の深さが見えてきた印象である。中條、西村以来本邦において多くの臨床家が観察、記載してきた疾患だけに、是非世界でイニシアチブを取って病態解明、治療法の開発を進め、少しでも早く患者さんのもとに薬を届けたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 木村文子, 国本佳代, 上出康二, 青柳憲幸, 古川福実, 金澤伸雄: 凍瘡様紅斑を繰り返す幼児の1例. 第11回浜名湖皮膚病理研究会記録集 pp5-6, pp14-15, 2011
2. 金澤伸雄: 自己炎症疾患とは. 皮膚病診療 33: 8-14, 2011
3. 金澤伸雄: 名前をつけよう. 臨床皮膚科 65: 85, 2011
4. 金澤伸雄: IL-1受容体アンタゴニスト欠損症. 炎症と免疫 19: 147-152, 2011
5. 井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄: 中條-西村症候群の臨床と病態. 炎症と免疫 19: 153-157, 2011

6. 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 古川福実: 中條-西村症候群. 日本臨床免疫学会雑誌 34: 388-400, 2011
7. 有馬和彦, 井田弘明, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎: プロテアソームの機能阻害型遺伝子変異が新規自己炎症疾患である中條—西村症候群を引き起こす. 細胞工学 31: 68-69, 2012
8. 金澤伸雄: 皮膚—紅斑など皮膚症状から診断へ. 小児内科 44: 85-89, 2012
9. 古川福実, 金澤伸雄, 三木田直哉: アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン療法. 皮膚病診療 34: 83-88, 2012
10. 金澤伸雄: 高 IgD 症候群. 井村裕夫総編集 症候群ハンドブック 中山書店, 東京, p.499, 2011
11. 金澤伸雄: 壊疽性膿皮症は自己炎症疾患か? 宮地良樹編 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013 メディカルレビュー社, p.34-35, 2012
12. 金澤伸雄: 中條-西村症候群. 原寿郎編 小児の発熱 A to Z 診断と治療社, 印刷中
13. 金澤伸雄: ピアス皮膚炎・肉芽腫とは? 宮地良樹編 女性の皮膚トラブル FAQ 診断と治療社, 印刷中
14. Furukawa F, Kaminaka C, Ikeda T, Kanazawa N, Yamamoto Y, Ohta C, Nishide T, Tsujioka K, Hattori M, Uede K, Hata M: Preliminary Study of Etidronate for Prevention of Corticosteroid-induced Osteoporosis Due to Oral Glucocorticoid Therapy. **Clin Exp Dermatol** 36: 165-168, 2011
15. Yoshimasu T, Kanazawa N, Kambe N, Nakamura M, Furukawa F: Identification of 736T>A mutation of lipase H in Japanese siblings with autosomal recessive woolly hair. **J Dermatol** 38: 900-904, 2011
16. Kimura A, Kanazawa N, Li HJ, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F: Influence of trichloroacetic acid peeling on the skin stress response system. **J Dermatol** 38: 740-747, 2011
17. Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Reizis B, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB: Steady state migratory RelB+ Langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of epidermal antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. **Eur J Immunol** 41: 1420-1434, 2011
18. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose

K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA** 108: 14914-14919, 2011

19. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, Kanazawa N, Furukawa F: Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in the patients with systemic sclerosis. **J Dermatol in press**

20. Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F: The pilot study of hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama. **J Dermatol in press**

21. Kanazawa N: Sarcoidosis and autoinflammation. **Inflamm Regen** 31: 66-71, 2011

22. Furukawa F, Kanazawa N: Autoimmunity versus Autoinflammation. From the 2nd JSID-Asia-Oceania-Forum, Wakayama, Japan, 5th December, 2010. **J Dermatol Sci** 63: 132-137, 2011

23. Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders: Towards an understanding of critical *in vivo* inflammatory pathways. **J Dermatol Sci in press**

24. Kanazawa N: Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pemphig-like rashes and progressive partial lipodystrophy. **Allergol Int in press**

25. Kanazawa N: Hereditary autoinflammatory diseases with skin manifestations, The 22nd World Congress of Dermatology Special Book Asian Skin and Skin Diseases, pp.293-297, 2011

2. 学会発表

国内学会

第 34 回皮膚脈管膠原病研究会 2011.1.21, 宮崎

池田高治, 金澤伸雄, 古川福実: ループスエリテマトーデスの皮膚病変に対するヒドロキシクロロキンの使用経験

第 4 回日本免疫不全症研究会 2011.1.22, 福岡

金澤伸雄, 国本佳代, 木村文子, 上出康二, 青柳憲幸, 月野隆一, 鈴木啓之, 古川福実: 中條 - 西村症候群の新規幼児例

第 134 回日本皮膚科学会徳島地方会 2011.1.29, 徳島

吉益隆, 中谷友美, 和田真理, 金澤伸雄,
古川福実: Lipase H の変異が見つかった
Woolly hair の姉弟例

**第 20 回日本小児リウマチ学会総会・学術集
会 2011.2.11-13, 沖縄**

国本佳代, 木村文子, 上出康二, 青柳憲幸,
月野隆一, 鈴木啓之, 古川福実, 金澤伸
雄: 中條 - 西村症候群の新規幼児例

**第 424 回日本皮膚科学会大阪地方会
2011.3.19, 大阪**

西山瑞穂, 李洪錦, 古川福実, 金澤伸雄,
岡藤郁夫, 神戸直智: 若年発症サルコイド
ーシス/ブラウ症候群に関連するNOD2遺伝
子変異を組み込んだTHP-1細胞は、phorbol
myristate acetate 添加により細胞表面に
ICAM-1を長期発現し、一時的にPDGF-Bを
産生する

第7回皮膚免疫疾患研究会 2011.4.7, 大阪
金澤伸雄: 中條-西村症候群: プロテアソーム
機能不全による自己炎症疾患

**第 110 回日本皮膚科学会総会 2011.4.15-17,
横浜 (震災により中止)**

土井直孝, 金澤伸雄, 古川福実, 千貫祐子,
森田栄伸: 加水分解小麦と ω -5-グリアジン
双方に感作を認めた小麦依存性運動誘発ア
ナフィラキシシーの1例

池田高治, 金澤伸雄, 古川福実: ループス
エリテマトーデスの皮膚病変に対するヒド

ロキシクロロキンの臨床使用経験

**第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会
2011.5.14-15, 千葉**

吉益隆, 上出三起子, 金澤伸雄, 山本有紀,
伊藤泰介, 古川福実: 円形脱毛症における
浸潤細胞とアトピー素因・血清IgE値の相
関

**第 425 回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山
地区会 2011.5.21, 和歌山**

石黒真理子, 池田高治, 金澤伸雄, 古川福
実, 金林純子, 橋爪秀夫: 皮膚病変を有す
るループス関連疾患患者のQOLに対する検
討 Skindex29を用いて

李洪錦, 上中智香子, 古川福実, 金澤伸
雄: マウス接触皮膚炎モデルにおけるカプ
サイシン受容体TRPV1 の役割

**第32回日本炎症・再生医学会 2011.6.2-3,
京都**

金澤伸雄, 井田弘明: 中條 - 西村症候群
(家族性日本熱) と脂肪萎縮を伴う自己炎
症疾患

井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝
美: プロテアソーム機能不全症 (中條 - 西
村症候群) の病態解析

**第4回自己炎症疾患研究会 2011.6.3, 京
都**

金澤伸雄: 中條-西村症候群

第 27 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 2011.6.11-12, 大阪

貴志知生, 金澤伸雄, 古川福実, 小倉治雄: 平成 22 年和歌山県皮膚癌無料相談のまとめ

第 100 回日本皮膚科学会静岡地方会 2011.6.19, 静岡

金澤伸雄, 古川福実, 有馬和彦, 吉浦孝一郎, 井田弘明: 中條-西村症候群: プロテアソーム機能不全による自己炎症疾患

第 41 回日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会 2011.7.16-17, 甲府

金澤伸雄, 古川福実: アリルイソプロピルアセチル尿素とイブプロフィン双方による固定薬疹

古川福実, 榎本雅夫, 島津伸一郎, 吉田晃, 山田和子, 金澤伸雄, 中川武正: 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 4 報) 同地域の中学 1 年生における過去 13 年間のアレルギー疾患の有症率の変化についての検討

第 55 回日本リウマチ学会総会・学術大会 2010.7.17-20, 神戸

金澤伸雄, 古川福実, 井田弘明: 中條-西村症候群: 新規幼児例の報告と類似疾患の外国報告例との比較

有馬和彦, 井田弘明, 折口智樹, 金澤伸雄,

江口勝美: 全身性炎症を呈する遺伝性プロテアソーム機能不全症の発見

金澤伸雄, 岡藤郁夫, 神戸直智, 古川福実: 自己炎症性肉芽腫形成における ICAM-1 と PDGF-B の関与 (**JCR2011** ワークショップ賞受賞)

第 12 回光老化研究会 2011.7.22, 大阪

木村文子, 金澤伸雄, 李洪錦, 米井希, 山本有紀, 古川福実: ケミカルピーリングと皮膚ストレス応答システム (SSRS)

第 35 回日本小児皮膚科学会 2011.7.23-24, 横浜

国本佳代, 木村文子, 上出康二, 青柳憲幸, 月野隆一, 鈴木啓之, 古川福実, 金澤伸雄: 中條-西村症候群の新規幼児例

第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11.10-12, 東京

稲葉豊, 金澤伸雄, 古川福実: プロテアソーム機能不全による自己炎症疾患である中條-西村症候群における IgE 血症

第 40 回日本免疫学会学術集会 2011.11.27-29, 千葉

金澤伸雄, 有馬和彦, 三嶋博之, 古川福実, 井田弘明, 吉浦孝一郎: 免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする PSMB8 遺伝子の変異は周期熱・皮疹・脂肪萎縮を特徴とする中條-西村症候群の原因である

第 15 回九州基礎皮膚科研究会 2011.12.3,

福岡

金澤伸雄：中條-西村症候群：遺伝性自己炎症疾患の解析から見えるもの

第 428 回日本皮膚科学会大阪地方会

2011.12.3, 大阪

奥平尚子, 池田高治, 金澤伸雄, 古川福実：お茶石鹼使用後に生じた運動誘発によらない小麦アレルギーの 1 例

国際学会

2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, 2011.4.15-17, Taipei, Taiwan

Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura K: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever).

The 22nd World Congress of Dermatology, 2011.5.24-29. Seoul, South Korea

Kanazawa N: Childhood sarcoidosis and Blau syndrome. Symposium Noninfectious Granulomatous Disorders: From Sarcoid to Foreign Body Granuloma

Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura K: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever).

Yamamoto Y, Kimura A, Kanazawa N, LI HJ, Yonei N, Furukawa F, Influence of trichloroacetic acid peeling on the Skin Stress Response System.

10th World Congress on Inflammation, 2011.6.25-29, Paris, France

Kanazawa N, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa F, Yoshiura KI, Ida H: Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) and related autoinflammatory disorders accompanied with lipodystrophy.

Ida H, Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Murata S, Yoshiura KI, Eguchi K: A novel mutation of proteasome subunit causes decrease of proteasome activity in Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever).

The 41st Annual Meeting of European Society for Investigative Dermatological Research, 2011.9.7-10, Barcelona, Spain

Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura KI: A mutation of the immunoproteasome subunit gene is responsible for Nakajo-Nishimura syndrome, a distinct autoinflammatory syndrome with periodic fever, skin eruptions and partial lipodystrophy.

Yoshimasu T, Toyozawa S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Furukawa F, Kuramoto T,

Serikawa T: Kyoto Rhino Rat is a new model of acne vulgaris with or without inflammation,

The 3rd World Congress of Minimal Invasive Plastic Surgery and Dermatology, 2011.9.24-25, Shanghai, China

Li HJ, Kanazawa N, Kimura A, Kaminaka C, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F: Contribution of transient receptor potential vanilloid 1 signaling on healing of the damaged skin after trichloroacetic acid peeling.

21st International Symposium of Itch, 2011.10.29, Osaka, Japan

Li HJ, Kaminaka C, Furukawa F, Kanazawa N: Role of the transient receptor potential vanilloid 1 in murine hapten-induced contact dermatitis model.

The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2011.12.9-11, Kyoto, Japan

Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura KI: Analysis of the pathogenesis of Nakajo-Nishimura syndrome shows a new class autoinflammatory syndromes with proteasome disability.

Mikita N, Li HJ, Yoshimasu T, Kanazawa N, Furukawa F: Analysis of lupus erythematosus-like skin lesions in the MRL/n mice and their ancestral LG/J mice.

Li HJ, Kaminaka C, Furukawa F, Kanazawa N: Involvement of calcitonin gene-related peptide on transient receptor potential vanilloid 1-mediated inhibition of contact dermatitis.

Kuwahara J, Li HJ, Kanazawa N, Furukawa F: Generation of a murine model of autoimmune auricular hematoma.

Kishi T, Yamamoto Y, Toyozawa S, Kaminaka C, Kanazawa N, Furukawa F: Immunohistochemical analysis of CXCR4, CCR6, CCR7, and SDF-1 expression in angiosarcoma.

Ishiguro M, Furukawa F, Ikeda T, Kanazawa N, Kito Y, Kanebayashi J, Hashizume H, Takemoto A, Muto M: Evaluation of the Quality of Life in Patients with Lupus Erythematosus in Japan.

International Conference on Rare Diseases & Orphan Drugs (ICORD) 2012 Conference, 2012, 2.4-6, Tokyo, Japan

Kanazawa N, Kunimoto K, Arima K, Ida H, Yoshiura KI, Furukawa F: Nakajo-Nishimura syndrome, an autoinflammatory disorder with partial lipodystrophy, is caused by a mutation of the *PSMB8* gene encoding an immunoproteasome subunit.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

「自己炎症疾患又は自己免疫疾患関連遺伝子及びその利用」発明者(長崎大学：吉浦孝一郎、久留米大学：井田弘明、和歌山県立医科大学：金澤伸雄) 出願番号：特願2011-177269

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23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に基づく特異的治療法の開発

研究項目：中條-西村症候群から得られた解析結果を利用した
関節リウマチの病態解明の試み

研究分担者：井田 弘明

（久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・准教授）

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）

研究要旨

稀少疾患を研究するひとつの目的は、そこから得られた知見を Common Disease の病態解明に役立てることである。稀少疾患である中條-西村症候群が、プロテアソームの一つのコンポーネント（PSMB8）の変異によるプロテアソーム機能不全症であったことから、プロテアソーム機能と慢性炎症との間には何らかの関連があると考えられる。

今年度は、慢性炎症疾患の代表である関節リウマチ（RA）における、プロテアソームの役割を①遺伝子多型、②プロテアーゼ活性の面から検討した。その結果、RA患者と健常者の間に遺伝子多型の違いは認めなかったが、RA患者由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能（キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ様酵素活性）は、変形性関節症（OA）由来培養滑膜細胞と比較して低下していた。従って、RAにおいてもプロテアソーム機能の変化が病態に関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

私たちはこれまで、自己炎症症候群である中條-西村症候群が、プロテアソームの一つのコンポーネント（PSMB8）の変異によるプロテアソーム機能不全症であり、プロテアソーム機能と慢性炎症との間に関連がある可能性を報告してきた。今年度は、慢性炎症疾患の代表である関節リウマチ（RA）における、プロテアソームの役割を

検討した。

B. 研究方法

1. RA患者の一塩基多型（SNP）解析

プロテアソーム *PSMB8* 遺伝子（Exon 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6, UTR）における SNP を RA患者 50例と健常者 50例で比較した。使用したプライマーは以下のとおりである。

exon 1a F	AGA CCG TTG AAC CTG GAG GG
R	CTC CCG TTA TGG GGG TCG G
exon 1b F	TGG TCC TGG TCC AGG CAC TAA
R	CTC TCC GGG ACT GAA GGC TA
exon 2 F	CCT TCT CCC AAG CCA TTT CCT
R	AAG GCA CCT GGA AGA AGA TG
exon 3 F	AGT GAT TGC AGC AGT GGA TTC
R	TTG TGA AAT ATA CTA TTA GCA CTA
exon 4 F	CTC TGA TCT TTA GAT CCT A
R	TAT AAC CAA GCA CTC TAT ATG
exon 5 F	CTA AAG TTC GAT GAC TTT ACC
R	CCC CAC CAC CCG CCG ACT
exon 6 F	AAA GGC CCA GTC ATA TGG TT
R	CGG CCT CCT CTG GCT GCT GA

2. RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

RA 患者由来、変形性関節症 (OA) 由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能をキモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ様酵素活性で評価した。プロテアソームペプチダーゼ活性の測定法は以下の通りである。

1) 滑膜細胞培養

人工関節置換術あるいは滑膜切除術で得られた RA 患者、OA 患者の検体をコラゲナーゼ・ディスパーゼで処理後、細胞を分離し、3 代以上継代した滑膜細胞を用意

2) 細胞溶解

ATP を添加した細胞溶解溶液を添加し、細胞を溶解

3) 各酵素特異的蛍光基質の添加

キモトリプシン活性: Suc-LLVY-MCA

トリプシン活性: Boc-LRR-MCA

カスパーゼ活性: Z-LLE-MCA

4) 蛍光強度測定

37°C で 20 分、40 分、60 分間インキュベートし、マイクロプレートリーダーで蛍光強度を測定

C. 研究結果

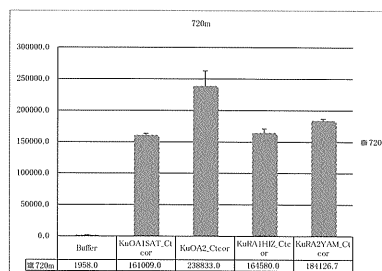
1. RA 患者の SNP 解析

PSMB8 の Exon 1b において、RA 患者では 2 例、健常者では 3 例に SNP を認めたが、ともにアミノ酸置換を伴わない多型であった。そのほかの Exon と 5'-UTR、3'-UTR 領域においては、RA 患者、健常者ともに SNP はみられなかった。

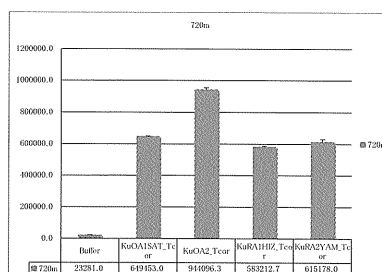
2. RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

RA 患者由来培養滑膜細胞では、キモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性のいずれにおいても、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較して低下がみられた。

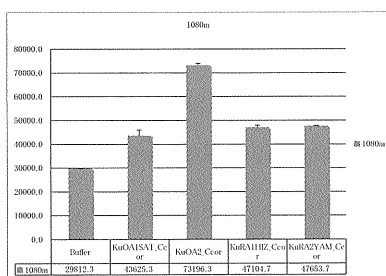
C RA1 OA1 RA2 RA3



キモトリプシン活性 (Suc-LLVY-MCA)



トリプシン活性 (Boc-LRR-MCA)



カスパーゼ活性 (Z-LLE-MCA)

D. 考察

稀少疾患である中條-西村症候群は、プロテアソームの一つのコンポーネント (PSMB8) の変異によるプロテアソーム機能不全症であった。中條-西村症候群においては、炎症を示す発熱などの臨床症状に加え、CRP 上昇などの検査値異常もみられる。詳細なサイトカインプロファイルの検討では、IL-6 が上昇しており、臨床的にはつきりした関節炎はないものの、慢性炎症の代表である RA に類似した病態と考えられた。

RA におけるプロテアソームの役割を明らかにするため、①遺伝学的な側面と②細胞機能の側面から検討を加えた。

① RA 患者における PSMB8 の SNP 検索では、健常者との間に差異を認めなかったが、50 例ずつの少数の検討であり、理研などのデータベースを利用した大規模な検索が必要と思われた。

② RA 患者由来培養滑膜細胞のプロテアソームペプチダーゼ活性は、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較して、キモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性すべてにおいて低下していた。これは、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞と似た結果であった。

現在、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞を使用して、プロテアソーム機能低下が慢性炎症とどのように結びつくのか、p38 MAPK の上流、下流シグナルを重点的に検討中であるが、その結果が、RA における慢性炎症病態の解明に役立つと期待される。

難病の稀少疾患を研究するひとつの目的は、解明された結果を Common Disease に役立てることである。そのことを肝に銘じて研究を続けたい。

E. 結論

RA 患者においてプロテアソーム機能に変化がみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo -Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 14914-14919.

2. Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 811-815.
3. Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R52.
4. To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H, Tsurumoto T, Tsuji Y, Sonemoto E, Shimasaki N, Koyanagi S, Sasaki H, Ieiri I, Higuchi S, Kawakami A, Ueki Y, Eguchi K. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int*. 2011; 28: 267-274.
5. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety. *J Rheumatol*. 2011; 38: 1258-1264.
6. Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Ueki Y, Matsuoka N, Nakashima M, Mizokami A, Kawabe Y, Mine M, Fukuda T, Eguchi K. Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Mod Rheumatol*. 2011; 21: 244-250.
7. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 962-965.
8. Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Imaizumi M, Sera N, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120: 110-115.

9. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 483-487.
10. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low}/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2517-2521.
11. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 1062-1063.
12. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol.* in press
13. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol.* in press
14. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol.* in press
15. 井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄. 特集 II 自己炎症症候群 中條—西村症候群の臨床と病態 炎症と免疫 2011; 19: 153-157.