

201128259A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

NOD2変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/
若年発症サルコイドーシス）の診療基盤~~を~~進に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神戸 直智

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

I.	総括研究報告	
	NOD2 変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス）の診療基盤推進に関する研究	----- 2
	神戸 直智	
II.	分担研究報告	
1.	ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスに対する罹患患者数把握のための眼科を対象とした全国調査	----- 16
	松江 弘之	
2.	ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスにおける NOD2 変異について	----- 20
	西小森 隆太	
3.	ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの関節炎病態 — 手根骨長 Carpal length による関節破壊の評価	----- 24
	武井 修治	
4.	関節エコーによるブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスにおける関節病変の病態解析	----- 29
	池田 啓	
5.	日本人ハンセン病患者における NOD2 変異の関与の検討	----- 35
	金澤 伸雄	
6.	ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス末梢血 CD14 陽性単球を用いた発現遺伝子の網羅解析	----- 42
	神戸 直智	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 47
IV.	巻末添付資料	
	1) 眼科を対象とした一次アンケート施行時の同封資料（疾患説明）	
	2) 診断基準案	

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

NOD2 変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/
若年発症サルコイドーシス）の診療基盤推進に関する研究

研究代表者 神戸直智 千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授

研究要旨

ブラウ症候群および若年発症サルコイドーシス（EOS）は、NOD2 遺伝子の変異を背景とする肉芽腫性疾患である。

疫学面では、今年度は本症の 3 主徴の 1 つである眼病変に着目し、全国の 500 床以上の病院の眼科にアンケートを送付し、283 通の返信を回収し（回収率：34.0%）、診断確定例 15 例、家族歴あるいは関節症状を認める症例 8 例、疑い症例 3 例、という結果を得た（2012 年 3 月 31 日現在）。また、引き続き全国から問い合わせのあった 11 症例の遺伝子解析を行った。そのうち 2 例に遺伝子変異を認め、いずれも *in vitro* の系においてリガンド非依存性の NF- κ B 活性化能増加が確認された。

臨床像の評価では、XP 画像から手根骨長（CL）を経時的に測定し、関節破壊の有無やその進行を CL の変化（短縮）で評価し、破壊性関節炎を中核病態とする多関節型 JIA と比較した。その結果、本症でみられる関節炎では経過が遷延しても関節内構造に破壊はみられず、JIA の破壊性進行性の関節炎とは異なる病態であることが明らかとなった。関節エコーによる評価では、本疾患の関節病変の主体が腱鞘滑膜炎であることが確認され、特に手関節および足関節では高頻度に腱鞘滑膜炎を認めることが示された。一方、炎症が回避される腱鞘滑膜炎部位があること、また明らかな活動性を伴う関節滑膜炎も散見されることが分かった。

NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、本症と同様に NOD2 との相関が想定されている肉芽腫形成性疾患であるハンセン病をターゲットに、国立療養所に入所中の日本人患者から収集したゲノムを用いて多型の相関の有無を検討した。また本症の患者末梢血で発現する遺伝子の網羅解析では、定常状態では末梢血 CD14 陽性単球における NOD2 の発現がほとんど見られず、健常コントロールとの間に差異のある遺伝子発現がほとんど見られなかった。このため、ビタミン D3 の添加により末梢血 CD14 陽性単球が抗菌ペプチドの発現とともに NOD2 の発現を亢進することを確認し、現在この状態での遺伝子発現の網羅解析を継続している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び
所属機関における職名

松江弘之・千葉大学大学院医学研究院

皮膚科学 教授

池田 啓・千葉大学医学部附属病院ア
レルギー膠原病内科 助教

武井修治・鹿児島大学医学部保健学科
教授

西小森隆太・京都大学大学院医学研究
科発達小児科学 准教授

金澤伸雄・和歌山県立医科大学医学部
皮膚科 講師

研究協力者氏名・所属研究機関名及び
所属機関における職名

中尾久美子・鹿児島大学大学院医歯学
総合研究科眼科学 准教授

岡藤郁夫・神戸市立医療センター中央
市民病院小児科 医長

小原 収・かずさ DNA 研究所ヒトゲノ
ム研究部 部長

久保田知洋・鹿児島大学医歯学総合研
究科 医員

山崎雄一・鹿児島大学医歯学総合研究
科 大学院生

山遠 剛・鹿児島大学医学部歯学部附
属病院 医師

李 洪錦・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 助教

小坂眞紀・国立療養所多摩全生園皮膚
科 医師

尾崎元昭・国立療養所長島愛生園皮膚
科 医師

石井則久・国立感染症研究所ハンセン
病研究センター生体防御部 部長

古川福実・和歌山県立医科大学医学部
皮膚科 教授

佐藤貴史・千葉大学大学院医学研究
院皮膚科学 大学院生

森祐美子・千葉大学大学院医学研究
院

皮膚科学 技術補佐員

A. 研究目的

ブラウ症候群 (Blau syndrome) および若年発症サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis, EOS) は, NOD2 遺伝子の変異を背景とする肉芽腫性疾患である。

1) 疫学面では, 今日までに, 研究分担者である西小森らを中心として, 国内で 30 例ほどの症例が集積されているが (Okafuji I, et al. *Arthritis Rheum* 2009), 疾患概念が十分に浸透していないためか, 未だ適切に診断されていない症例が存在することが示唆される。この様な実態を踏まえて, 前年度の本研究事業によって施行した内科, 整形外科, 皮膚科, 小児科を対象としたアンケートに引き続いて, 本年度は, 本症を侵す主要な臓器症状の 1 つである眼病変に着目して, 眼科を対象に日本での実態調査を行うとともに, 疾患概念の浸透を図った。

NOD2 遺伝子の変異検索については, 本年度はさらに 11 症例の遺伝子解析を行い, あわせて本邦における若年性サルコイドーシス/Blau 症候群の遺伝的背景, その病因としての関連を検討した。

2) 臨床面の評価では, 指趾に屈曲変形を認めても関節可動域は正常であり, 構造的な破壊性関節病変を欠くことが本症の関節炎の特徴と思われることから, この概念を診断基準に加えることで診断の特異性が高まることが想定される。ブラウ症候群/EOS では, JIA/RA と同様に関節炎の好発部位は手・足部の関節であるが, 発達段階にある小児では, 関節裂隙や骨の形態は年齢で大きく変化するため, 手根骨長 (carpal length, CL) に着目し, EOS の関節破壊を客観的に評価することを試みた。

また, 近年関節リウマチに代表される炎症性関節疾患における超音波検査 (関節エコー) が進歩し, 特に安静や放射線被爆が問題となる小児の関節疾患においてその有用性が注

目されている。そこで、関節エコーを用いて本症の関節病変の病態を明らかとし、関節変形を予防する治療介入戦略の基盤を構築することを目的とした。

3) NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、NOD2 変異との相関が最初に報告されたクローン病では、欧米でのゲノムワイド関連分析にて多型との関連が認められ、機能喪失型変異によって発症する家系の存在も報告されている。また通常のスルコイドーシスについても、相関がないという報告が続いていたが、重篤な肺病変を伴う症例に絞って検討したところ、クローン型多型の一つと関連することが見出されている。さらに、弱毒性抗酸菌であるらい菌による感染症であるハンセン病においても、中国でのゲノムワイド関連分析にて NOD2 とこれに結合しシグナル伝達に必須なキナーゼである RICK の遺伝子多型との関連が見出された。しかしながら、なぜ機能獲得型自己炎症疾患であるブラウ症候群と機能消失型の感染・免疫不全症であるクローン病・スルコイドーシス・ハンセン病に同じように肉芽腫が形成されるのか、その理由はいまだ明らかではない。そこで、NOD2 の多型について検討を行うことで、NOD2 と肉芽腫形成に関わるメカニズムについて検証した。

また、本症に罹患する患者より、インフォームドコンセントの後、NOD2 を発現する末梢血単球を採取し、これに発現する遺伝子を網羅解析して健常者のそれと比較することで、NOD2 変異によって何が起きているのかを明らかにすることで、ブラウ症候群/EOS 患者において肉芽腫を発症する分子機序を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 疫学面では、前年度の本研究事業によって施行した内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象としたアンケートに引き続いて、本症を侵す主要な臓器症状の1つである眼病変に着目して、眼科を対象にアンケートを送付す

るとともに、送付時に、臨床症状のまとめを同封することで、本症の疾患概念の浸透と疑診例の発掘を計画した。

遺伝子検索に際しては、全血あるいは末梢血単核球より抽出された DNA 検体を用いて NOD2 の全エクソンを遺伝子解析した。同定された NOD2 遺伝子変異の疾患関連性については、293T 細胞における *in vitro* 強制発現系での変異 NOD2 遺伝子による NF- κ B レポーター活性を検討した。

2) 臨床面の評価では、NOD2 変異が証明され長期経過観察中の EOS のうち、継続的な評価が可能であった6例を対象として経過中に撮像された X 線フィルムを用いて CL (SD) として評価した。対象6例中5例が生物学的製剤で治療していたことから、生物学的製剤で治療中の多関節型 JIA 46 例を対照群とした。健康小児では、第3中手骨の近位端から橈骨成長板中点までの距離 (RM) と第2中手骨の最大長 (M2) との間に有意な一次相関がある。一方、JIA にみられる破壊性関節炎病態では、RM は手根骨の軟骨や骨破壊により短縮するが、中手骨である M2 は影響を受けない。そこで、対象および対照群の RM 実測値と、M2 から算出される RM の予測値との差を標準偏差 SD として解析し CL(SD) として評価した。

また、鹿児島大学で外来加療されている遺伝子診断の確定している4症例を関節エコーで網羅的に評価した。部位は40関節部位における50滑膜部位を評価し、それぞれのグレースケール (GS) 滑膜炎と滑膜パワードブラ (PD) シグナルを半定量的 (グレード0-3) に評価した。超音波機器は日立メディコ社 HI VISION Ascendus、探触子はリニア型マルチ周波数プローブを使用した。

3) NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、和歌山県立医科大学と国立療養所多摩全生園の倫理委員会にて承認を得た計画内容に基づき、長島愛生園と多摩全生園に入所中のハンセン病患者から抽出した DNA を鋳型に、NOD2 遺伝子の 2104C>T (R702W), 2722G>C (G908R), 3020insC (1007fs),

2278C>T (R760C), intron 3 50733969 (rs2111235)を含む領域をPCRにて増幅し、得られたDNAフラグメントを直接シーケンスすることにより多型の内容を決定した。

また、NOD2の活性化によって差異のある遺伝子を網羅解析し、病態解析の手がかりを得るため、NOD2を発現する細胞は末梢血では単球であることから、患者および健常者から、インフォームドコンセントを得た後に末梢血を採取し、Ficol比重遠沈にて単核球を分離後、FITC標識CD14陽性細胞で染色、抗FITC磁気ビーズを用いて染色された細胞を単離し、末梢血CD14細胞より発現するmRNAを単離、Agilent社の40K x 4のGeneChipを用いて、発現する遺伝子の網羅解析を行い、健常者と比較した。

(倫理への配慮)

アンケート調査の実施にあたっては、人権擁護を配慮し、全般にわたり、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改訂)」を遵守して進めた。また、診断確定例および疑い例に対して、詳細な臨床情報を聴取するための2次アンケートに際して、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改訂)」に従って計画の審査をうけ、千葉大学倫理審査の承認を受けた(受付番号1150)。

遺伝子解析を行うにあたっては、研究代表者の所属する千葉大学に加えて、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に、“ヒト原発性免疫不全症の臨床的遺伝子診断”の申請を行い、承認を得ており(G-432)、その内容を忠実に順守して研究を行っている。

患者検体の取り扱いに関しても、千葉大学の倫理審査委員会の審査の承認をうけており、実施にあたっては、診療上の不利益を被ることのない範囲内で関係者の人権および利益の保護について十分配慮して、書面にてインフォームドコンセントを得て収

集され、試料を実験に供している。

また、ハンセン病患者を対象とした研究は和歌山県立医科大学と国立療養所多摩全生園の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) 疫学面では、今回眼科を対象としたアンケートを企画するに際して、眼科特有の診療症状の所見や記載などのアドバイスを受けるため、中尾久美子先生(鹿児島大学眼科学准教授)に、研究協力者として参画して頂いた。その上で、中尾先生からのアドバイスを参考に、巻末資料1に添付するように、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの臨床像として疾患を周知するための説明をまとめた。また、前年度の内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象とした調査時と同様に、疑い症例の例数を尋ねるのではなく、「以下のような症状を示す患者さんはおられませんか?」と具体例を挙げて尋ねることで、疾患概念の浸透とともに他の疾患として扱われている症例の掘り起こしを図った。これに加えて、本症における眼病変の発症は、他の皮膚症状や関節症状に比して遅れて発症することから、4歳以前の発症という条件では必ずしも本症をすくい上げることができない可能性を考慮し、「小児期発症のサルコイドーシス症例の中で家族歴あるいは関節症状を認める症例」という項目を追加した。実際に、全国の500床以上の病院(眼科)を対象に784通のアンケートを送付し、該当科なしと返信された24通を除いて、259通の返信を回収し(回収率:34.0%)、診断確定例15例、家族歴あるいは関節症状を認める症例8例、疑い症例(上記の「以下のような症状を示す患者さん」に相当する症例)3例、という結果を得た(表1)(2012年3月31日現在)。

遺伝子変異の検索については、本年度新たに依頼のあった11症例中、2例に遺伝子変異を認め、p.Arg587Cys, p.Arg334Trpそれぞれ1例ずつ同定された。いずれもin vitroの293T

細胞での強制発現系において、NF- κ B の活性化を認め、これまで同定されたいずれの変異も *in vitro* の 293T 細胞での強制発現系において、NF- κ B の活性化を確認できた。この結果、今回の 2 症例を加え、本研究で得られた変異のまとめを示すと、p.Arg334Trp 11 例、p.Arg587Cys 5 例、p.Arg334Gln 4 例、p.Glu383Gly は 2 症例認めた。p.Asp382Glu、p.Gly481Asp、p.Cys495Tyr、p.His496Leu、p.Met513Thr、p.Thr605Pro、p.Asn670Lys、6 塩基欠変異 (p.Glu498Val, 499-500del) はいずれも 1 症例ずつであった。

2) 臨床面の評価では、主根骨長 (CL) によって関節破壊を評価すると、EOS では罹病期間にかかわらずほぼ正常域 ($\pm 2SD$) 内で推移し、CL の短縮はみられず、罹病期間と CL (SD) との間には有意な相関は得られなかった。一方、対照群の JIA の CL (SD) は、RF 陽性多関節型では罹病期間とともに急激に低下し、罹病期間との間に有意な負の相関を認めた。また、RF 陰性多関節型でも同様に有意な負の相関がみられたが、その程度や CL の短縮は RF 陽性多関節型と比べて緩徐であった。今回の解析では、対象とした EOS 6 例中 5 例が生物学的製剤で治療を受けていたことから、生物学的製剤のもつ関節破壊抑止効果の違いを反映した可能性がある。そこで、生物学的製剤の導入時をゼロとし、その前後の経過時間で CL (SD) の変化を検討した結果、本症では、生物学的製剤導入以前にも CL (SD) の低下傾向はなく、抗炎症作用を目的に投与した生物学的製剤導入後にも変化はみられなかった。

関節エコーによる評価では、4 症例の各関節部位におけるグレースケール滑膜炎および滑膜パワードプライングナルのスコアをまとめると、全例手関節および足関節に腱鞘滑膜炎を認めた。また手指屈筋腱も高頻度に腱鞘滑膜炎を認めた。一方、手関節屈筋腱群あるいは足趾の屈筋腱に腱鞘滑膜炎の所見を認める例は認めなかった。腱鞘滑膜炎と比較すると頻度は低く、症例によって罹患部位に大きな差があるが、関節滑膜炎も全例で認められた。腱鞘滑膜炎、

関節滑膜炎ともに左右対称性である傾向があった。関節エコー所見と従来の関節炎評価方法である DAS28 との相関を検討すると、少数の解析ではあるものの、DAS28-ESR と総 GS スコア/総 PD スコアは良好に相関することが示された。これにより本症の滑膜炎変は、DAS-ESR により評価可能であることが示された。関節レベルにおいて診察所見と関節エコーを比較すると、関節エコーでは約半数の関節で滑膜炎変が検出されたが、診察上所見 (圧痛または腫脹) を認めた関節は、160 関節部位中 15 関節 (9.4%) にとどまった。診察上関節所見を認める関節では、関節エコーにより 100% 滑膜炎変が検出された。関節エコーで滑膜炎変を認める関節においても、診察では 23.7% のみしか所見が検出されなかった。すなわちブラウ症候群/EOS の滑膜炎変を関節レベルで正確に評価するためには診察所見のみでは不十分である可能性が示唆された。

3) NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、クローン型の 2104C>T (R702W)、2722G>C (G908R)、3020insC (1007fs) については、白人において相関が報告されたものの、これまでに東アジア人では認められていなかったが、本邦のハンセン病患者においても見出されなかった。日本人で認められる一塩基多型を集積したデータベースである JSNP に登録のあった 2278C>T (R760C) についても多型は見出されなかった。多型を認めた intron 3 50733969 については、各遺伝子対、アリル、劣性モデル、優性モデルそれぞれにおける少菌型 vs 多菌型、ハンセン病患者 vs 健常コントロールの出現頻度の違いを比較したが、いずれも有意差を認めなかった。

また、本症において肉芽腫を形成する分子メカニズムを探る手がかりとして、CD14 陽性細胞より mRNA を抽出し、共同研究先であるかずさ DNA 研究所 (木更津市) へと検体を送付し、mRNA の純度を評価した後、発現する遺伝子の網羅解析を行った。しかし、健常者との比較検討で、NOD2 変異を有する患者から採取した末梢血 CD14 陽性細

胞において、NF- κ B が活性化していると示唆する遺伝子発現は確認できなかった。

D. 考察

1) 疫学面では、本症の臨床像は特徴的であるため、医療関係者等の関心を高めることができれば、適切な医学的対応が可能となり、生活に支障を来す重度障害の予防ができる。このため、疾患の紹介と情報提供を今後も継続して行う必要があると考えた。

遺伝子変異については、今回新たに同定した2つの変異を加え全ての遺伝子型においてリガンド非依存性 NF- κ B 活性能増加を認めることより、NOD2 変異の疾患特異的な性質としてリガンド非依存性 NF- κ B 活性化能増加が重要であることを再確認した。

2) 臨床面の評価では、ブラウ症候群/EOS では JIA のような関節破壊がないこと、また経過が遷延しても関節破壊が進行しないことが明らかとなった。CL (SD) 測定で評価しうる関節破壊は、手根骨を中心とした手関節に限られるが、対象とした EOS 6 例はいずれも経過中に手関節に臨床的な関節炎がみられ、囊腫状腫脹が手背に持続性あるいは反復性にみられた症例である。2012 年 3 月に 4 例で実施された関節エコー検査では、手関節の関節滑膜については 3 例で肥厚が、1 例で血流シグナルが認められた。したがって、本症の関節炎は、JIA の破壊性関節炎といった特徴を持つ関節炎とは異なった病態であることが推定された。また、本症の PIP 関節は、JIA/RA のボタンホール変形と類似した肢位となるが、可動域制限は伴わず、あっても軽度である。また、Xp 画像による評価でも、関節裂隙は正常に保たれ、骨びらんもなく関節面も整である。このことは、PIP 関節には関節破壊がないことを示唆しており、PIP 関節近傍で評価した CL (SD) にも低下がないことから明らかであろう。恐らくは、CL (SD) が評価しうる軟骨や骨以外の関節構造物、具体的には腱鞘炎とその短縮によるものと推定している。

ブラウ症候群/EOS の関節病変を、高感度画像診断を用いて網羅的に解析した報告はこれまでない。今回の検討により、関節病変の主体が腱鞘滑膜炎であることが確認され、特に手関節および足関節では非常に高頻度に腱鞘滑膜炎を認めることが示された。一方、炎症が回避される腱鞘滑膜部位があること、また明らかな活動性を伴う関節滑膜炎も散見されることが分かった。さらに、患児全体の滑膜炎の疾患活動性は DAS28-ESR のような composite score に反映されること、その一方で個々の関節部位の病変を診察で正確に評価することは困難であることが示唆された。

3) NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、白人において最初にクローン病との相関が報告された 2104C>T (R702W), 2722G>C (G908R), 3020insC (1007fs) は、これまでに東アジア人では認められていなかったが、本研究でも変異は見出されなかった。Intron 3 50733969 は比較的きれいに多型が分かれたが、各遺伝子対、アレル、劣性モデル、優性モデルのいずれにおいても、少菌型 vs 多菌型、ハンセン病患者 vs 健常コントロールとも出現頻度に有意差を認めなかった。

末梢血 CD14 陽性細胞に発現する遺伝子の網羅解析では、NOD2 変異を来す患者において、むしろ NOD2 の発現が優位に減少していることが確認された。これは、恒常的に活性化している NOD2 が過剰に働かないように生体内において、その発現を抑制するような経路が働いていることを示唆しているのかもしれない。そこで、本年度以降の検討として、採取した患者由来末梢血 CD14 陽性細胞の中で、NOD2 の発現を誘導することで、健常者との差異を検証する系を確立する必要があると思われる。細胞内でパターン認識受容体として機能することで生体防御に関わっていると推測される NOD2 は、抗菌ペプチド同様に、ビタミン D3 の添加によりその発現が増強することが報告されている (Wang TT, et al. *J Biol Chem.* 2010)。そこで、我々の予備実験においても、

今回と同様の手技によって分離した末梢血 CD14 陽性細胞をビタミン D3 共存下で培養することで、抗菌ペプチドである LL37 の発現とともに NOD2 の発現が増強することを確認しており、この系を用いて更に検討を進めていく予定である。

E. 結論

1) 疫学面であるが、今後は本調査を通じて存在が明らかとなった診断確定例および疑い例に対して、詳細な臨床情報を聴取するための 2 次アンケートを行い、本邦における本症の特徴を明らかにする予定である。

また、NOD2 変異を同定できたブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス本邦 30 症例における NOD2 遺伝子型を集計し、疾患特異的 NOD2 変異の性質として、リガンド非依存性 NF- κ B 活性化能増加が重要であることが再確認された。

2) 臨床面の評価では、Blau/EOS の関節炎は、経過が遷延して指趾 PIP 関節が屈曲しても、CL (SD) で評価可能な関節軟骨や骨などの関節内構造に破壊はみられない。したがって、Blau/EOS の診断基準の策定にあたっては、関節破壊を欠く特異な PIP 屈曲を加えることで特異性を高め、誤診されやすい JIA の除外に有用であろう。

一方、ブラウ症候群/EOS の関節病変が無痛性であることは患児の QOL 上救いではあるが、不可逆性の関節変形を予防するための治療介入が遅れる要因ともなり得る。今回の検討により現時点では composite score による病勢評価が妥当であることが示されたが、個々の関節変形を防ぐためのより細やかな治療戦略のためには関節エコーによる病態評価が有用となり得る。より多くの症例の蓄積、また治療介入に対する反応を含めた経時的変化の解析により、適正な治療戦略の基盤が構築されることが期待される。本症でみられる炎症が、特定の腱鞘滑膜で回避され、特定の関節滑膜で惹起されること、画像上 RA と同様の所見を呈しながら

無痛性であることも興味深い知見である。今後他の解析手法と画像診断を組み合わせることにより、より詳細な病態が解明されることが期待される。

3) NOD2 遺伝子変異と病態との検討においては、本邦におけるハンセン病の発症・病型の違いに NOD2 が相関するというエビデンスを得ることはできなかったが、複数の多型について検討の余地がある。今後疾患と関連する NOD2 変異・多型が見出されれば、これによるシグナル異常が肉芽腫形成に果たす役割について更なる検討を加えて行く必要がある。

ブラウ症候群/EOS では恒常活性化型変異体である NOD2 を背景として肉芽腫を来す疾患であり、患者で同定される変異 NOD2 は、HEK293 細胞へと強制発現させた際には NF- κ B の活性化を来すものの、患者から末梢血を採取さいた際には、NOD2 の発現自体が抑えられている影響か、今回の検討では、少なくとも NF- κ B の活性化を示唆する発現遺伝子の変動は確認できなかった。これは、恒常的に活性化している NOD2 が過剰に働かないように生体内において、その発現を抑制するような経路が働いていることを示唆しているのかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kambe N, Satoh T, Nakamura Y, Iwasawa M, Matsue H. Autoinflammatory diseases and the inflammasome: mechanisms of IL-1 beta activation leading to neutrophil-rich skin disorders. *Inflamm Regen* 2011;31:72-80.

2. Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H. Novel

- mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int.* (in press)
3. Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto S, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Ohmori K, Nakahata T, Heike T. Multiple Reversions of an IL2RG Mutation Restore T cell Function in an X-linked Severe Combined Immunodeficiency Patient. *J Clin Immunol.* (in press)
 4. Aoyama K, Amano H, Takaoka Y, Nishikomori R, Ishikawa O. Cryopyrin-associated Periodic Syndrome: A Case Report and Review of the Japanese Literature. *Acta Derm Venereol.* (in press)
 5. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Aróstegui JI, Yagüe J, Merino R, Ibañez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3625-32.
 6. Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and IFN- γ play critical roles in Langhans giant cell formation. *Int Immunol.* 2012;24: 5-15.
 7. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol.* 2012;32:221-9.
 8. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, Ishida A, Sakai H, Nishikomori R, Heike T. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;158:155-9.
 9. Murata Y, Yasumi T, Shirakawa R, Izawa K, Sakai H, Abe J, Tanaka N, Kawai T, Oshima K, Saito M, Nishikomori R, Ohara O, Ishii E, Nakahata T, Horiuchi H, Heike T. Rapid diagnosis of FHL3 by flow cytometric detection of intraplatelet Munc13-4 protein. *Blood.* 2011; 118:1225-30.
 10. Tahara M, Sakai H, Nishikomori R, Yasumi T, Heike T, Nagata I, Inui A, Fujisawa T, Shigematsu Y, Nishijima K, Kuwakado K, Watabe S, Kameyama J. Patient with neonatal-onset chronic hepatitis presenting with mevalonate kinase deficiency with a novel MVK gene mutation. *Mod Rheumatol.* 2011;21: 641-5.
 11. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, Heike T, Nunoi H. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2012;32:39-49.
 12. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga T, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol.* 2011;31:968-76.
 13. Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, Yoshida S, Hosokai R, Kanegane H, Yamamoto T, Umezu H, Nishikomori R, Heike T, Uchiyama M, Imai C. Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypomorphic NEMO mutation. *J Clin Immunol.* 2011;31:802-10.
 14. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai

- T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* 2012;19: 143-52.
15. Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T. Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: report of two cases. *J Paediatr Child Health.* 2012;48:E122-5.
16. Oki M, Watanabe N, Owada T, Oya Y, Ikeda K, Saito T, Matsumura R, Seto Y, Iwamoto I, Nakajima H. A functional polymorphism in B and T lymphocyte attenuator is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol.* (in press)
17. Nakagomi D, Ikeda K, Kawashima H, Kobayashi Y, Suto A, Nakajima H. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol Int.* (in press)
18. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 799-803
19. Kanazawa N. Rare hereditary autoinflammatory disorders: Towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci.* (in press)
20. Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int.* (in press)
21. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, Wollina U, Verma SB, Patterson JW, Dourmishev LA, Tronnier M, Okamoto H, Mizuno K, Kanazawa N, Gulubova M, Manolova I, Salaro C. Sarcoidosis and molecular mimicry-important etiopathogenetic aspects: current state and future directions. *Wien Klin Wochenschr* (in press)
22. 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;108:14914-9.
23. Kanazawa N. Sarcoidosis and autoinflammation. *Inflamm Regen* 2011;31: 66-71.
24. Furukawa F, Kanazawa N. Autoimmunity versus Autoinflammation. From the 2nd JSID-Asia-Oceania- Forum, Wakayama, Japan, 5th December, 2010. *J Dermatol Sci.* 2011;63:132-7.
25. 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.* 2011;38:900-4.
26. 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*. 2011; 41:1420-34.
27. Kanazawa N. Hereditary auto-inflammatory diseases with skin manifestations, *The 22nd World Congress of Dermatology Special Book Asian Skin and Skin Diseases*, pp.293-297, 2011
28. 神戸直智, 佐藤貴史, 中野倫代, 中村悠美, 松江弘之. 若年発症サルコイドーシス/Blau症候群. 日本臨床免疫学会雑誌(*Jpn J Clin Immunol.*) 2011;34: 378-81.
29. 武井修治. Autoinflammation. 炎症と免疫. 2011;19:645-7.
30. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. 治療 2012;94: 214-20.
31. 池田啓. 関節リウマチ超音波検査の意義と問題点. リウマチ科. 2011;45: 182-90.
32. 池田啓, 中島裕史. 関節エコー画像の特徴. *Mebio*. 2011;28:70-9.
33. 池田啓. 関節リウマチ (RA) 診療における画像診断の進歩. *Rheumatoid Arthritis Trends*. 2011;2: 6-7.
34. 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. 2012;31: 68-69.
35. 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
36. 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, p.226-228, 2012
37. 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, p.218-223, 2012
38. 金澤伸雄. 自己炎症疾患とは. 皮膚病診療 2011;33: 8-14.
39. 金澤伸雄. 名前をつけよう. 臨床皮膚科. 2011;65: 85.
40. 金澤伸雄. IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症. 炎症と免疫. 2011;19: 147-52.
41. 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. 2011;19: 153-7.
42. 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 2011;34: 388-400.
43. 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
44. 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, pp14-5, 2011
45. 神戸直智, 佐藤貴史, 西小森隆太. インフラマソームの自発的活性化を病態とする自己炎症症候群. 生体の科学. 2011;62: 221-7.
46. 神戸直智. 自己炎症性疾患からとらえたバイオインフォマティクス. 皮膚アレルギーフロンティア. 2011;9: 130-6.
47. 佐藤貴史, 神戸直. Th17 細胞と自己炎症性疾患. アレルギーの臨床. 2011; 31: 218-22.
48. 佐藤貴史, 神戸直智. 抗体医療 Update—開発コンセプトから最新治療実績まで 自己炎症性疾患に対する抗体療法. 医学のあゆみ. 2011;238: 724-9.2.

2. 学会発表

国際学会

1. Kambe N, Satoh T, Matsue H. Peripheral CD14+ monocytes from early-onset sarcoidosis associated with NOD2 mutation do not show the molecular signature of NF-kappa B

- signaling (*41st Annual ESDR Meeting*, September 7-10, 2011. Barcelona, Spain)
2. Izawa K, Hijikata A, Nishikomori R, Ohara O, Abe J, Tanaka N, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Kawai T, Yasum T, Nakahata T, Heike T. Diagnosis of NLRP3 somatic mosaicism in CINCA/NOMID patients using next-generation sequencing. (*18th European Pediatric Rheumatology Congress*, September 14-18, 2011. Bruges, Belgium)
 3. Nishikomori R, Tanikaze N, Izawa K, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, de Saint Basile G, Neven B, Frenkel J, Van Gijn M, Arostegui IJ, Yague J, Morimoto T, Sakuma M, Kambe N, Yasumi T, Kawai T, Pontillo A, Oshima K, Takada H, Imagawa T, Merino R, Ibanez M, Nakahata T, Heike T, Ohara O. High incidence of nlrp3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: a report from an international multicenter collaborative study. (*Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011*, May 25-28, 2011. London, UK)
 4. Yamasaki Y, Kubota T, Nerome Y, Nonaka Y, Akaike H, Takezaki T, Imanaka H, Kawano Y, Takei S. Measuring S100A12 and vascular endothelial growth factor can differentiate familial Mediterranean fever and early-onset sarcoidosis from systemic juvenile idiopathic arthritis. (*American College of Rheumatology*, November 4-9, 2011. Chicago, USA)
 5. Ikeda K. New approach through a beneficial tool – The application of ultrasonographic evaluation of synovium in the management of rheumatoid arthritis. (*The 5th Asian Congress on Autoimmunity, Satellite Symposium “The next stage of RA management: evidence evolved from Asia”* November 18, 2011. Singapore)
 6. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of rheumatoid arthritis with 2010 ACR/EULAR criteria: ultrasound-combined classification with two different definitions of gray-scale synovitis for joint involvement. (*2011 American College of Rheumatology Annual Meeting*. November 6, 2011. Chicago, USA)
 7. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Suzuki Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. The impact of ultrasonography on the classification of RA with 2010 ACR/EULAR criteria. (*2011 European League Against Rheumatism Congress*. May 27, 2011. London, UK)
 8. 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). (*2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology*, April 15-17, 2011. Taipei, Taiwan)
 9. Kanazawa N. Childhood sarcoidosis and Blau syndrome. Symposium Noninfectious Granulomatous Disorders: From Sarcoid to Foreign Body Granuloma. (*The 22nd World Congress of Dermatology*, May 24-29, 2011. Seoul, South Korea)
 10. 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*, May 24-29, 2011. Seoul, South Korea)
 11. 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. (*10th World*

Congress on Inflammation, June 25-29, 2011. Paris, France)

12. 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). (*10th World Congress on Inflammation*, June 25-29, 2011. Paris, France)

13. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura KI. A mutation of the immuno- proteasome subunit gene is responsible for Nakajo-Nishimura syndrome, a distinct autoinflammatory syndrome with periodic fever, skin eruptions and partial lipodystrophy. (*The 41st Annual Meeting of ESDR*, 2011. September 7-10, 2011. Barcelona, Spain)

14. 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. (*The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology*, December 9-11, 2011. Kyoto, Japan)

15. 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. (*International Conference on Rare Diseases & Orphan Drugs (ICORD) 2012 Conference*, February 4-6, 2012. Tokyo, Japan)

16. Kambe N, Nakamura Y. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome (*22nd World Conference of Dermatology 2011*, May 24-29, 2011. Seoul, Korea)

17. Satoh T, Kambe N, Matsue H.

Homopolymerization of ASC using FKBP12 chimeric protein induced rapid cell death accompanied with IL-1 beta processing (*41st Annual ESDR Meeting*, September 7-10, 2011. Barcelona, Spain)

18. Kambe N, Satoh T, Matsue H. Peripheral CD14+ monocytes from early-onset sarcoidosis associated with NOD2 mutation do not show the molecular signature of NF-kappa B signaling (*41st Annual ESDR Meeting*, September 7-10, 2011. Barcelona, Spain)

国内学会

1. 井澤和司, 西小森隆太, 八角高裕, 平家俊男, 土方敦司, 小原収. Rapid detection of NLRP3 somatic mosaicism using next-generation sequencing (第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会共同大会, 2011年11月9-12日, 千葉市)

2. 田中尚子, 井澤和司, 斎藤潤, 作間未織, 大嶋宏一, 小原収, 西小森隆太, 森本剛, 中畑龍俊, 平家俊男. NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の25%以上に認められる (第114回日本小児科学会学術集会, 2011年8月12-14日, 東京)

3. 田中尚子, 井澤和司, 西小森隆太, 神戸直智, 河合朋樹, 酒井秀政, 八角高裕, 平家俊男. NLRP3 体細胞モザイクは CINCA 症候群の25%以上に認められる (第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011年7月17-20日, 神戸市)

4. 上田尚靖, 塚本浩, 石ヶ坪良明, 楠原浩一, 武井修治, 蓑田清次, 鷺尾昌一, 井田弘明, 高橋裕樹, 藤井隆夫, 田平知子, 大田俊一郎, 田中淳, 藤健太郎, 古川牧緒, 井上靖, 有信洋二郎, 新納宏昭, 赤司浩一, 堀内孝彦. TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の全国実態調査 (第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011年7月17-20日, 神戸市)

5. 山崎雄一, 久保田知洋, 野中由希子, 赤池治美, 根路目安仁, 嶽崎智子, 今中啓之,

- 武井修治. 全身型若年性特発性関節炎と他の自己炎症性疾患との鑑別 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 17-20 日, 神戸市)
6. 久保田知洋, 山崎雄一, 野中由希子, 赤池治美, 根路目安仁, 嶽崎智子, 今中啓之, 武井修治. 単一施設で診断した自己炎症疾患 13 例 (遺伝子変異確定) の臨床的検討 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 17-20 日, 神戸市)
7. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の精度の向上 (第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012 年 4 月 27 日, 東京)
8. 池田啓. 関節エコーによる滑膜炎評価方法と関節リウマチ診療応用の国際的な流れ (第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2012 年 4 月 27 日, 東京)
9. 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの滑膜炎評価 -日本リウマチ学会関節エコー撮像ガイドラインの活用- (第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハンズオンセミナー. 2012 年 4 月 27 日, 東京)
10. 池田啓. リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践 (第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Meet the Expert, 2012 年 4 月 27 日, 東京)
11. 池田啓. 構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? (第 26 回臨床リウマチ学会学術集会, 2011 年 12 月 4 日, 横浜)
12. 池田啓. 外来での超音波検査の実際-リウマチ診療における超音波検査の活用 (第 26 回臨床リウマチ学会学術集会, 2011 年 12 月 3 日, 横浜)
13. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査を用いた滑膜評価の意義 (第 21 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2011 年 9 月 3 日, 大阪)
14. 池田啓. 超音波で評価するもの (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 20 日, 神戸)
15. 池田啓, 川島広稔, 高橋健太郎, 平松有希子, 横田雅也, 岩田有史, 柏熊大輔, 若新英史, 高取宏昌, 須藤明, 加々美新一郎, 鈴木浩太郎, 廣瀬晃一, 渡邊紀彦, 中島裕史. 膠原病ならびにリウマチ性疾患患者の Quality of Life 調査 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 19 日, 神戸)
16. 池田啓. 関節リウマチの滑膜病変評価のためのエコー撮像法 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 19 日, 神戸)
17. 中込大樹, 池田啓, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 高橋健太郎, 田中繁, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. ACR/EULAR 分類基準による関節リウマチ分類における関節超音波検査併用の影響 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸)
18. 池田啓, 瀬戸洋平, 大野滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫. 滑膜ドプラ血流測定に対する検者, 機器, ならびにプローブの劣化の与える影響の検討 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011 年 7 月 18 日, 神戸)
19. 池田啓. 関節エコーによる滑膜病変の描出 (第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011 年 7 月 18 日, 神戸)
20. 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 4 回日本免疫不全症研究会. 2011 年 1 月 22 日, 福岡)
21. 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

20 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会
2011年2月11-13日, 沖縄)

22. 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 424 回日本皮膚科学会大阪地方会 2011年3月19日, 大阪)

23. 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 7 回皮膚免疫疾患研究会 2011年4月7日, 大阪)

24. 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 (第 32 回日本炎症・再生医学会 2011年6月2-3日, 京都)

25. 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 32 回日本炎症・再生医学会 2011年6月2-3日, 京都)

26. 金澤伸雄. 中條-西村症候群 (第 4 回自己炎症疾患研究会 2011年6月3日, 京都)

27. 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 100 回日本皮膚科学会静岡地方会 2011年6月19日, 静岡)

28. 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 35 回日本小児皮膚科学会 2011年7月23-24日, 横浜)

29. 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

61 回日本アレルギー学会秋季学術大会
2011年11月10-12日, 東京)

30. 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 40 回日本免疫学会学術集会 2011年11月27-29日, 千葉)

31. 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 15 回九州基礎皮膚科研究会 2011年12月3日, 福岡)

32. 神戸直智. 自己炎症疾患 厚労省難病研究班報告 EOS (若年発症サルコイドーシス) /Blau 症候群 (第 4 回自己炎症疾患研究会, 2011年6月3日, 京都市)

33. Satoh T, Kambe N, Matsue H. Oligomerization of NLRP3 is induced downstream of cathepsin B in NLRP3-induced rapid programmed cell death (第 40 回日本免疫学会学術集会, 2011年11月27-29日, 千葉市)

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）

NOD2 変異に関連した全身性炎症性肉芽腫性疾患（ブラウ症候群/
若年発症サルコイドーシス）の診療基盤推進に関する研究

分担研究報告書 1

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスに対する罹患患者数把握のための
眼科を対象とした全国調査

研究分担者 松江弘之 千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 教授

研究要旨

ブラウ症候群および若年発症サルコイドーシスは、NOD2 遺伝子の変異を背景とする肉芽腫性疾患である。本研究では、日本での本症に罹患する患者数の実態調査を行うとともに、医療従事者に対して疾患概念の浸透を図ることを目的として、前年度の本研究事業によって施行した内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象としたアンケートに引き続いて、本年度は眼科を対象に調査を行った。

全国の 500 床以上の病院を対象にアンケートを送付し、283 通の返信を回収し（回収率：34.0%）、診断確定例 15 例、家族歴あるいは関節症状を認める症例 8 例、疑い症例 3 例、という結果を得た（2012 年 3 月 31 日現在）。

今後は、本調査を通じて存在が明らかとなった診断確定例および疑い例に対して、詳細な臨床情報を聴取するための 2 次アンケートを行い、本邦における本症の特徴を明らかにする予定である。また、本症の臨床像は特徴的であるため、医療関係者等の関心を高めることができれば、適切な医学的対応が可能となり、生活に支障を来す重度障害の予防ができる。このため、疾患の紹介と情報提供を今後も継続して行う必要があると考えた。

研究協力者

中尾久美子・鹿児島大学大学院医歯学
総合研究科眼科学 准教授

岡藤郁夫・神戸市立医療センター中央
市民病院小児科 医長

究分担者である西小森らを中心として、国内で 30 例ほどの症例が集積されているが（Okafuji I, et al. *Arthritis Rheum* 2009）、疾患概念が十分に浸透していないためか、未だ適切に診断されていない症例が存在することが示唆される。

このような実態を踏まえて、前年度の本研究事業によって施行した内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象としたアンケートに引き続いて、本年度は、本症を侵す主要な臓器症状の 1 つである眼病変に着目して、眼科を対象に日本での実態調査を行うとともに、疾患概念の浸透を図ることを目的とした。

A. 研究目的

ブラウ症候群（Blau syndrome）および若年発症サルコイドーシス（early-onset sarcoidosis）は、NOD2 遺伝子の変異を背景とする肉芽腫性疾患である。今日までに、研

B. 研究方法

日本における患者実態調査を行うとともに、疾患概念の浸透を図る。

本疾患は、家族歴の有無にかかわらず、4歳以前に発症し、皮膚、関節、眼を主として冒し、組織学的に肉芽腫を呈するという明確な特徴を有する。しかしながら、多くの症例は当初別の疾患として小児科、皮膚科、眼科およびリウマチ科などで経過観察されていたことから、依然として診断の付かない症例が疾患概念が浸透していないために埋もれている可能性がある。

本症は、病勢の進行に伴い失明や関節拘縮を来すことから、症例の大半は主要施設において経過観察されていると予想されるため、全国の主要診療施設に対して2段階方式のアンケート調査を予定し、まずは診断確定例および疑い例の症例数を把握するためのアンケート調査を行った。本年度は、前年度の本研究事業によって施行した内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象としたアンケートに引き続いて、本症を侵す主要な臓器症状の1つである眼病変に着目して、眼科を対象にアンケートを送付するとともに、送付時に、臨床症状のまとめを同封することで、本症の疾患概念の浸透と疑診例の発掘を計画した。

(倫理への配慮)

本研究の実施にあたっては、人権擁護を配慮し、全般にわたり、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改訂)」を遵守して進めた。

また、本調査を通じて存在が明らかとなった診断確定例および疑い例に対して、詳細な臨床情報を聴取するための2次アンケートに際して、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日全部改訂)」に従って計画の審査を受け、千葉大学倫理審査の承認を受けた(受付番号1150)。

C. 研究結果

患者実態調査と疾患概念の浸透

1) アンケート形式の確定

研究代表者、研究分担者の各先生に加え、研究協力者である岡藤郁夫先生(神戸市立医療センター中央市民病院小児科 医長)と情報交換を行い、前年度の本研究事業によって施行した内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象としたアンケート施行時に臨床像をまとめたが、今回眼科を対象としたアンケートを企画するに際して、眼科特有の診療症状の所見や記載などのアドバイスを受けるため、研究分担者である武井修治先生(鹿児島大学保健学科 教授)とともに本症の診療の経験がある、中尾久美子先生(鹿児島大学眼科学准教授)に、研究協力者として参画して頂いた。その上で、中尾先生からのアドバイスを参考に、巻末資料1に添付するように、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの臨床像として疾患を周知するための説明をまとめた。

また、1次アンケートに際しては前年度の内科、整形外科、皮膚科、小児科を対象とした調査時と同様に、疑い症例の例数を尋ねるのではなく、「以下のような症状を示す患者さんはおられますか?」と具体例を挙げて尋ねることで、疾患概念の浸透とともに他の疾患として扱われている症例の掘り起こしを図った。これは、これまで我々が収集してきた症例の多くが、本症の認知度の低さから、当初はアトピー性皮膚炎や様々な皮膚肉芽種性疾患、若年性特発性関節リウマチや関節リウマチとして経過観察されていたためである。また、これに加えて、本症における眼病変の発症は、他の皮膚症状や関節症状に比して遅れて発症することから、4歳以前の発症という条件では必ずしも本症をすくい上げることができない可能性を考慮し、「小児期発症のサルコイドーシス症例の中で家族歴あるいは関節症状を認める症例」という項目を追加した。

2) アンケート回収と結果

実際に、全国の 500 床以上の病院（眼科）を対象に 784 通のアンケートを送付し、該当科なしと返信された 24 通を除いて、259 通の返信を回収し（回収率：34.0%）、診断確定例 15 例、家族歴あるいは関節症状を認める症例 8 例、疑い症例（上記の「以下のような症状を示す患者さん」に相当する症例）3 例、という結果を得た（表 1）（2012 年 3 月 31 日現在）。

表 1: 診断確定例および疑い例があると回答した施設名一覧（同一の症例が複数の医療機関で診察を受けている可能性がある）

ブラウ症候群/EOS と診断した症例

信州大学, 大阪医科大学, 関西医科大学, 九州医療センター, 九州大学, 佐賀大学, 佐世保市立総合病院, 鹿児島大学

（計 15 例）

小児期発症のサルコイドーシス症例の中で家族歴あるいは関節症状を認める症例

岩手医科大学, 関西医科大学, 京都府立医科大学, 徳島大学, 九州大学, 久留米大学, 佐世保市立総合病院

（計 8 例）

疑い例

京都府立医科大学, 鹿児島大学

（計 3 例）

D. 考察

本症の臨床像は特徴的であるため、医療関係者等の関心を高めることができれば、適切な医学的対応が可能となり、生活に支障を来す重度障害の予防ができる。このため、疾患の紹介と情報提供を今後も継続して行う必要

があると考えた。

E. 結論

全国の 500 床以上の病院を対象にアンケートを送付し、283 通の返信を回収し（回収率：34.0%）、診断確定例 15 例、家族歴あるいは関節症状を認める症例 8 例、疑い症例 3 例、という結果を得た（2012 年 3 月 31 日現在）。

今後は、本調査を通じて存在が明らかとなった診断確定例および疑い例に対して、詳細な臨床情報を聴取するための 2 次アンケートを行い、本邦における本症の特徴を明らかにする予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kambe N, Satoh T, Nakamura Y, Iwasawa M, Matsue H. Autoinflammatory diseases and the inflammasome: mechanisms of IL-1 beta activation leading to neutrophil-rich skin disorders. *Inflamm Regen* 2011;31:72-80.

2. 神戸直智, 佐藤貴史, 中野倫代, 中村悠美, 松江弘之. 若年発症サルコイドーシス/Blau 症候群. 日本臨床免疫学会雑誌 (*Jpn J Clin Immunol.*) 2011;34: 378-81.

2. 学会発表

国際学会

1. Kambe N, Satoh T, Matsue H. Peripheral CD14+ monocytes from early-onset sarcoidosis associated with NOD2 mutation do not show the molecular signature of NF-kappa B signaling (*41st Annual ESDR Meeting, September 7-10, 2011. Barcelona, Spain*)

H. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし