

Paris, France)

6. 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)

7. 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)

8. 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)

国内学会

1. 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)

2. 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)

3. 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)

4. 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)

5. 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)

6. 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)

7. 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)

8. 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)

9. 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)

10. 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)

11. 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)

12. 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）

H. 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 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

研究分担者 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

NOD2 の変異を背景として肉芽腫を来すブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの分子メカニズムの解明を目指して、末梢血 CD14 陽性細胞を単離し、発現する遺伝子の網羅解析を行った。しかしながら、定常状態では末梢血 CD14 陽性単球における NOD2 の発現は、患者検体においてはむしろ抑制されており、HEK293 細胞に疾患関連 NOD2 変異体を導入した際に確認される NF- κ B の活性化は確認されなかった。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。

研究協力者

小原 収・かずさ DNA 研究所ヒトゲノム研究部 部長

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

よって肉芽腫を形成する詳細なメカニズムは解明されていない。

本研究では、ブラウ症候群/ EOS 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する。また、本解析を通じて、肉芽腫形成の分子機序を明らかにすることで、現時点では特異的な治療法が確立していない本症に対する分子メカニズムに基づいた治療法の確立を目指す。

さらには、細胞生物学的あるいは分子生物学的な手法から肉芽腫形成のメカニズムの解明を目指す本研究は、NOD2 変異を背景とした稀な遺伝性疾患であるブラウ症候群/EOS の解析に留まらず、感染症や他の疾

A. 研究目的

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス（early-onset sarcoidosis, EOS）は、細胞内のパターン認識受容体の 1 つである NOD2 遺伝子の変異を基盤とし、明らかな外因性因子の存在なしに肉芽腫を来す疾患である。アミノ酸置換を伴う遺伝子変異の結果として、NOD2 がリガンドによって活性化された時と同じ機序で活性化されて肉芽腫を形成すると考えられるものの、NOD2 の活性化に

患でみられる肉芽腫形成の病態解明へと発展させることが可能となると期待される。

B. 研究方法

NOD2 のファミリー分子である NLRP3 の恒常活性型の遺伝子変異を背景として蕁麻疹様の皮疹を来す自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期性症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) においては、NLRP3 の中央部に位置する NOD 領域にアミノ酸置換を伴う遺伝子変異が入ることにより、NLRP3 がリガンド非依存性に活性化してインフラマソームと呼ばれる蛋白複合体が形成され、その結果として IL-1 β が産生・放出されることが特徴的な臨床症状の発現に関わることが知られている。また、これを反映するように、IL-1 β の阻害剤が CAPS に対しては臨床応用され、劇的な症状の改善をもたらす。

これに対して、NOD2 の変異を背景として肉芽腫を来すブラウ症候群/EOS では、in vitro において変異 NOD2 遺伝子を HEK293 細胞に導入した際に NF- κ B の転写亢進が確認されるが、この現象が実際に患者の中で起こっているのか、あるいはどのようなメカニズムによって NOD2 の変異が肉芽腫を誘導しているのか手がかりがない。そこで、NOD2 の下流で働いており、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する。

次いで、末梢血 CD14 細胞より発現する mRNA を単離し、Agilent 社の 40K x 4 の Gene Chip を用いて、発現する遺伝子の網羅解析を行い、健常者と比較することで、NOD2 変異によって生体内においても NF- κ B の活性化が認められるのか、あるいは遺伝子異常が

どのようなカスケードに関わっているのかを検証する。

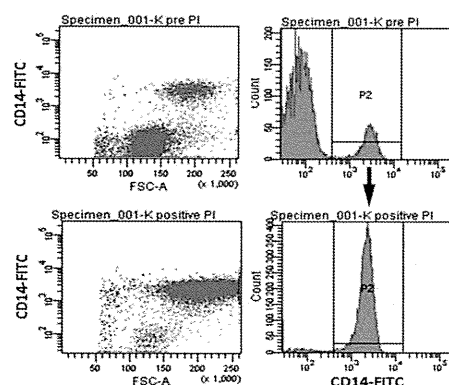
(倫理面への配慮)

対象となる患者の遺伝子解析は、関連する法規・細則に沿って、倫理審査委員会の承認をうけて実施しており、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。

また、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、実施に当たっては、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。

C. 研究結果

抗凝固剤としてヘパリン添加して採取した末梢血から比重遠沈にて単核球を採取した



後、FITC 標識した抗 CD14 抗体でラベルすると、図 1 上段に示すような純度で細胞が採取できる。さらに抗 FITC 標識磁気ビーズを用いることで、純度 95%以上で、単球が得られる。

図 1：末梢血単核球における CD14 陽性細胞の割合（上段）と磁気ビーズによる純化後の CD14 陽性細胞（下段）

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。

しかしながら、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-κB 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 (表 1)。

表 1 : 遺伝子網羅解析の結果 (NF-κB 経路)

NFκB クラス Iプローブ (遺伝子)

Gene Symbol	ttest (welch) p-value	FC Absolute	disease mean	control mean
NFKB1	0.07	1.34	1.60	2.02
NFKB2	0.15	1.37	-1.00	-0.54

NFκB クラス IIプローブ (遺伝子)

Gene Symbol	ttest (welch) p-value	FC Absolute	disease mean	control mean
REL	0.027	1.64	0.82	1.54
RELA	0.075	1.75	-0.37	0.44
RELB	0.485	1.25	4.75	4.43
RELL1	0.911	1.02	2.00	1.97
RELL2	0.246	1.23	-0.67	-0.37
RELL2	0.303	1.13	0.39	0.56
RELT	0.267	1.22	1.05	1.34
RELT	0.915	1.01	4.79	4.81

発現する遺伝子の網羅解析によって NF-κB 経路経路の確認ができなかった理由としては、表 2 に示すように、NOD2 そのものが患者検体 (末梢血 CD14 陽性細胞) において、むしろ発現が抑制されていることが関係すると思われた。

この結果は、千葉大学で経過観察されている父児例と最近新たに診断された 1 例の計 3 例での検討に加えて、鹿児島大学において経過観察されている症例 (5 例) を加えて検討を行ったが、その発現パターンに差異は見られなかった。

表 2 : 遺伝子網羅解析の結果 (NOD1 および NOD2 の発現)

NOD1 および NOD2 の発現

Gene Symbol	ttest (welch) p-value	FC Absolute	disease mean	control mean
NOD1	0.077	1.43	-1.36	-0.84
NOD2	0.031	1.56	2.48	3.12

D. 考察

恒常活性型変異体である NOD2 を背景とするブラウ症候群/EOS で肉芽腫がみられる、その分子機序を明らかに発現する遺伝子の網羅解析を行ったが、少なくとも今回の検討においては、NOD2 変異を来す患者において NF-κB の活性化を示唆する遺伝子発現を確認することはできなかった。

その理由としては、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た。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

ブラウ症候群/EOS では恒常活性型変異体である 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Arostegui JI, Yague J, Merino R, Ibanez M, Pontillo A, Takada H, Imagawa T, Kawai T, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study. *Arthritis Rheum*. 2011;63: 3625-32.

2. 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.

3. 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* 31: 72-80.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

学会発表

国際学会

1. 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)

2. 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)

3. 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. 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)

2. 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)

3. 金澤伸雄, 岡藤郁夫, 神戸直智, 古川福実 (2011) 自己炎症性肉芽腫形成における ICAM-1 と PDGF-B の関与 (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. Satoh T, Kambe N, Matsue H. Oligomerization of NLRP3 is induced

dwonstream 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, 千葉市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表 (英文)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名・頁	出版年
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.	<i>Inflamm Regen</i>	31: 72-80.	2011
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 hyperimmuno- globulinemia D and periodic fever syndrome.	<i>Rheumatol Int.</i>	(in press)	
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.	<i>J Clin Immunol.</i>	(in press)	
Aoyama K, Amano H, Takaoka Y, Nishikomori R, Ishikawa O.	Cryopyrin- associated Periodic Syndrome: A Case Report and Review of the Japanese Literature.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	(in press)	
Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, Nishikomori R, Morimoto T, Kambe N, Goldbach-Mansky R, Aksentjevich I, de Saint Basile G, Neven B, van Gijn M, Frenkel J, Ar óstegui 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.	<i>Arthritis Rheum.</i>	63:3625-32.	2011
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.	<i>Int Immunol.</i>	24: 5-15.	2012
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.	<i>J Clin Immunol.</i>	32:221-9.	2012
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.	<i>J Pediatr.</i>	158:155-9.	2011
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.	<i>Blood.</i>	118:1225-30.	2011
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.	<i>Mod Rheumatol.</i>	21: 641-5.	2011
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 immuno- deficiency.	<i>J Clin Immunol.</i>	32:39-49.	2012
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 immuno- deficiency diseases in Japan.	<i>J Clin Immunol.</i>	31:968-76.	2011
Imamura M, Kawai T, Okada S, Izawa K, Takachi T, Iwabuchi H, Yoshida S, Hosokai R, Kanegane H, Yamamoto T, Umezumi H, Nishikomori R, Heike T, Uchiyama M, Imai C.	Disseminated BCG infection mimicking metastatic nasopharyngeal carcinoma in an immunodeficient child with a novel hypo- morphic NEMO mutation.	<i>J Clin Immunol.</i>	31:802-10.	2011
Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentjevich 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.	<i>DNA Res.</i>	19: 143-52.	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名・頁	出版年
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.	<i>J Paediatr Child Health.</i>	48:E122-5.	2012
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.	<i>Clin Dev Immunol.</i>	(in press)	
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.	<i>Rheumatol Int.</i>	(in press)	
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?	<i>Ann Rheum Dis.</i>	71: 799-803	2012
Kanazawa N.	Rare hereditary autoinflammatory disorders: Towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways.	<i>J Dermatol Sci.</i>	(in press)	
Kanazawa N.	Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pemphig-like rashes and progressive partial lipodystrophy.	<i>Allergol Int.</i>	(in press)	
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.	<i>Wien Klin Wochenschr</i>	(in press)	
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.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	108:14914-9.	2011
Kanazawa N.	Sarcoidosis and auto- inflammation.	<i>Inflamm Regen</i>	31: 66-71.	2011
Furukawa F, Kanazawa N. Autoimmunity versus Autoinflammation.	From the 2nd JSID-Asia-Oceania-Forum, Wakayama, Japan, 5th December, 2010.	<i>J Dermatol Sci.</i>	63:132-7.	2011
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.	<i>J Dermatol.</i>	38:900-4	2011
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.	<i>Eur J Immunol.</i>	41:1420-34.	2011
Kanazawa N.	Hereditary auto- inflammatory diseases with skin manifestations,.	<i>The 22nd World Congress of Dermatology Special Book Asian Skin and Skin Diseases.</i>	pp.293-297,	2011

研究成果の刊行に関する一覧表（和文）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名・頁	出版年
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.)	34: 378-81.	2011
武井修治.	Autoinflammation. 炎症と免疫.		19:645-7.	2011
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	94: 214-20.	2012
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.	45: 182-90.	2011
池田啓, 中島裕史.	関節エコー画像の特徴.	Mebio.	28:70-9.	2011
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.	2: 6-7.	2011
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
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
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
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
金澤伸雄.	自己炎症疾患とは.	皮膚病診療	33: 8-14.	2011
金澤伸雄.	名前をつけよう.	臨床皮膚科.	65: 85.	2011
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: 147-52.	2011
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: 153-7.	2011
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
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
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
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.	62: 221-7.	2011
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.	9: 130-6.	2011
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.	31: 218-22.	2011
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.	238: 724-9.2.	2011

以下のような症状を示す患者さんはおられませんか？

→ **ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの可能性があります。**

- 若年性特発性関節炎（JIA）と診断されている症例で、前部ぶどう膜炎だけでなく後部ぶどう膜炎もみられる。
- 両眼性に汎ぶどう膜炎がある小児の中で、関節症状（手背や足背に痛みや熱感を伴わない**囊腫状の腫脹**……右図参照、特徴的です！）や皮膚症状（丘疹、結節性紅斑）がみられる。



ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスは、その認知度の低さから、皮膚症状をもつ症例はアトピー性皮膚炎や皮膚肉芽腫性疾患として、関節症状からは若年性特発性関節炎（JIA）あるいは関節リウマチ（RA）として経過観察されていることがあります。

しかしながら、例えばJIAとして診た場合には急性期の反応に乏しいことなどから、治療介入が行われずに長期に病勢のコントロールが行われない場合、ぶどう膜炎に緑内障や白内障を合併して著明に視力低下をきたす症例もあります。また、関節症状においては、手指関節の脱臼や変形、拘縮を来たした症例もあります。

サルコイドーシスの小児例は一般に稀です。しかし疫学上、4歳以前に小さな発症のピークがあります。この4歳以前を侵す症例では、皮膚・関節・眼を3主徴とし、成人例では発見の契機となりやすい肺門部リンパ節腫脹（BHL）を欠くという特徴を有することから、若年発症サルコイドーシスと呼ばれてきました。

一方、1985年にBlauは、この若年発症サルコイドーシスと良く似た臨床像を4世代に渡って、常染色体優性の遺伝形式によって呈する家系を報告しました。報告者の名前を冠してブラウ症候群と呼ばれるこの疾患は、その後、消化管に肉芽腫をつくるクローン病の発症に関与するとして注目されるNOD2遺伝子に変異があることが同定されました。（ただし、クローン病では遺伝子変異の結果、遺伝子の機能が働かなくなることが発症に関与すると考えられているのに対して、ブラウ症候群に認められる遺伝子変異では遺伝子変異が認められる部位が異なり、遺伝子が恒常的に活性化することが発症に関与していると推定されています）。

当初、欧州で行われた解析では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は異なる疾患群として報告

されましたが、本邦での我々の検討が契機となり、今日では、若年発症サルコイドーシスとブラウ症候群は、ともにNOD2遺伝子の機能獲得性変異を背景として、**皮膚・関節・眼を侵す肉芽腫性疾患**であると考えられます。

疾患の存在を認知することができれば、非常に特徴的な臨床像をとることから、臨床症状のみからでも、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスとある程度診断を行うことは可能です。

また、疑い例に対しては、分担研究者が所属する京都大学小児科にて、遺伝子診断を行う体制をサポートしています。

【問い合わせ先】nkambe@faculty.chiba-u.jp

厚生労働省難治性疾患克服事業「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」研究班

研究代表者 神戸直智（千葉大学・皮膚科）
研究分担者 松江弘之、池田 啓（千葉大学）、
西小森隆太（京都大学）、武井修治（鹿児島大学）、
金澤伸雄（和歌山県立医科大学）

ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスの臨床像

皮膚症状、関節症状、眼症状が3主徴。

BHLは認めない（但し、肺野病変はあっても良い）。

例外もありますが、詳細に問診すると多くの症例では、4歳以前に下記のいずれかの初発症状（皮膚症状が初発症状である例が多い）が認められます。

● 眼病変

両眼性に肉芽腫性のぶどう膜炎がみられます。成人のサルコイドーシスによるぶどう膜炎に類似しており、豚脂様角膜後面沈着物、前房混濁、虹彩結節、硝子体混濁、網膜血管周囲炎、多発性網脈絡膜滲出斑、乳頭浮腫がみられ、慢性に経過して帯状角膜変性、虹彩後癒着、白内障、緑内障、嚢胞様黄斑浮腫を合併することがあります。

JIAに伴うぶどう膜炎は非肉芽腫性の前部ぶどう膜炎で、眼底に炎症所見をみることはほとんどありませんので、JIAと診断されている症例で上記のような眼底病変を伴うぶどう膜炎がある場合は、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシスを疑う必要があります。

ぶどう膜炎の他に、斑状の角膜上皮下混濁、結膜結節がみられることもあります。

● 関節症状

通常のサルコイドーシスでは関節症状を伴う症例は5%程度と報告されていることから、**関節症状の存在は本症を疑う上で最も重要な所見**です。

手背や足背などの関節末梢側に、無痛性の軟らかい腫脹が出現します（かなり特徴的！）。

手指、足趾がソーゼン様に腫脹します。関節滑膜の肥厚と滲出性変化を伴った滑膜炎と腱鞘炎が本態であるため、レントゲン検査では骨の破壊は認めません。また腫脹による運動制限であるため痛みは伴わず、他動は制限されません。

進行例では、関節の変形や脱臼、拘縮を来します。

● 皮膚症状

多くの症例で初発症状となります。

充実性の丘疹で、痒みなどの自覚症状は殆どなく、淡くカサカサとした鱗屑が付くことがあります。時期によっては発赤が強くなり、皮膚全体がカサカサと乾燥することがあります。ステロイド外用により表面の鱗屑は消滅しますが、丘疹は残ります。

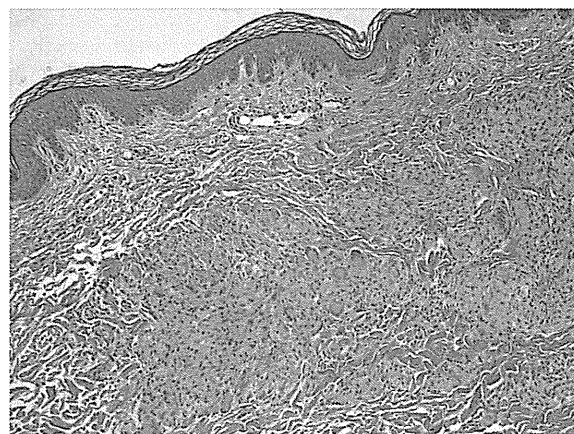
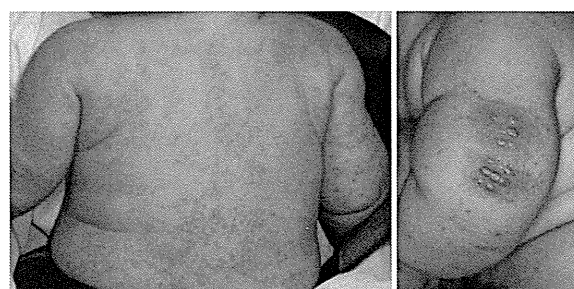
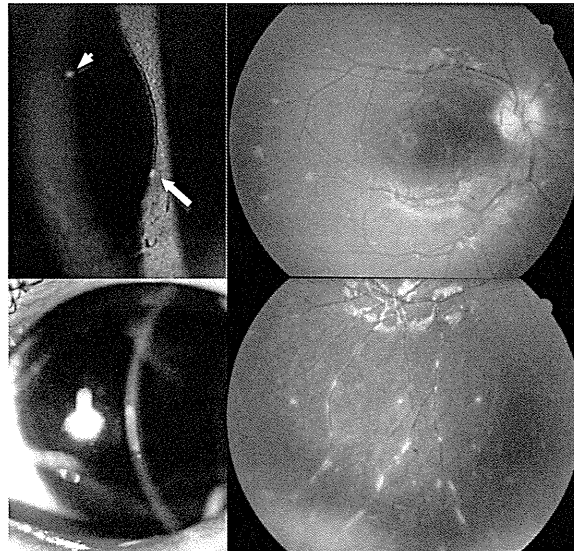
長い経過中には、良くなったり悪化したりし、完全に症状が消えてしまうこともあります。

BCG接種が発症の契機となった症例が報告されています。BCG接種部位は副反応の様に見えます。

結節性紅斑の病型をとる症例も報告されています。

組織学的には、いずれも肉芽腫です。

眼科的所見に関しては、鹿児島大学眼科の中尾久美子先生の協力を得て、まとめております。



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) の診断基準 (暫定版)

- 本症は、NOD2 遺伝子の変異を背景として全身に肉芽腫性病変を来す疾患である。
 - a) NOD2 遺伝子に変異を認める。多くは NOD2 遺伝子の exon 3 (NOD 領域) に変異を認め、in vitro において NF- κ B の自発的な転写亢進を導く機能獲得型の変異である。また、家族歴のある者は常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴のない孤発例も認められる (ただし、この場合、発端者となり常染色体優性遺伝形式で遺伝する)
 - b) 罹患部位の組織学的検査では、肉芽腫を呈する。
- 下記の臨床症状のいずれかに加えて、a) を認めるものを「確定例」、b) を認めるものを「組織学的診断例」とする。

- 皮膚症状、関節症状、眼症状が 3 主徴である。
 - 1) 皮膚症状
 - 充実性の丘疹。痒みなどの自覚症状は殆ど無い。ときに潮紅し、あるいは乾燥する。
 - 結節性紅斑
(ステロイド外用に対する反応性は乏しい。ときに数ヶ月の単位で自然寛解と増悪を繰り返す)
 - 2) 関節症状
 - 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。
 - 手指、足趾がソーセイジ様に腫脹する。
(レントゲン検査では骨破壊は認めない。腫脹による運動制限のため、痛みは伴わず、他動は制限されない。ただし、進行例では関節の変形や脱臼、拘縮を来す。)
 - 3) 眼症状
 - ブドウ膜炎。
 - 虹彩後癒着、結膜炎、網膜炎、視神経萎縮など病変は全眼球性に及ぶ。
(進行例では、失明する)
- 上記の 1), 2), 3) の小項目にあげた臨床症状の少なくとも 1 つを 3 項目共に認めるものの、遺伝子検査や病理組織検査で所見がないもの、あるいは未検査のものを「臨床的診断例」とする。なお、その際には診断の参考項目も参照する。

- 診断の参考項目
 - 成人のサルコイドーシスに特徴的な両側肺門部リンパ節主徴は原則として認めない (ただし、肺病変の存在を否定するものではない)。
 - 多くの症例では、4 歳以前に何らかの臨床症状が認められる。BCG 接種が臨床症状出現の契機となることがある。
 - 高熱や弛張熱を認めることがある。
 - 眼症状の出現までには時間がかかることから、3 主徴が揃うまで漫然と経過をみるのではなく、視力予後の改善のためには皮膚症状・関節症状が出現した段階で、組織診断あるいは遺伝子診断を考慮することが望ましい。

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」研究班

平成23年度 総括・分担研究報告書

発行 平成 24年 5月 22日

発行所 〒260-8670

千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 内

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」研究班事務局

