

Figure 1. Percentages of CD34<sup>+</sup> cells among normal adult PBMCs and neonatal UCBCs. Normal adult PBMCs (n=4) and neonatal UCBCs (n=11) were incubated with an FITC-conjugated CD34 mAb (My10) for 40 min at room temperature. Negative controls were incubated with isotype-matched normal mouse IgG1. The percentages of positively stained CD34<sup>+</sup> cells were determined using CD34 mAb and flow cytometry with side scattering; the gated CD34<sup>+</sup> cells were counted. The analysis was repeated in triplicate per sample.  $P < 0.01$  (CD34<sup>+</sup> cells of neonatal UCBCs vs. CD34<sup>+</sup> cells of adult PBMCs).

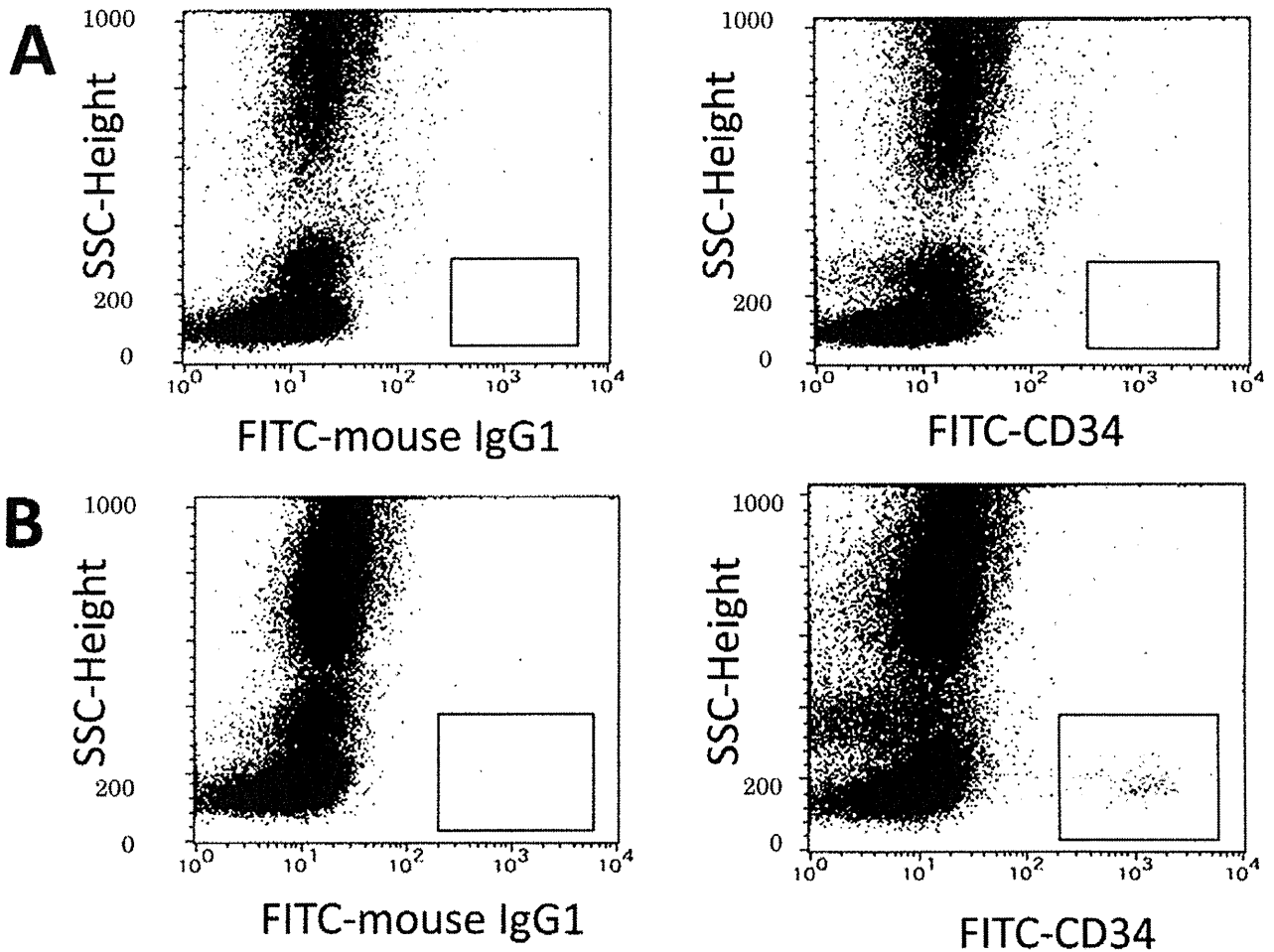


Figure 2. Typical flow cytometric histograms of CD34<sup>+</sup> cells in normal adult PBMCs and neonatal UCBCs. The normal adult PBMCs (panel A) and neonatal UCBCs (panel B) were incubated with an FITC-conjugated CD34 mAb (My10) for 40 min at room temperature. The percentage of CD34<sup>+</sup> cells among these cells was analyzed using CD34 mAb (My10) and flow cytometry with side scattering; the gated CD34<sup>+</sup> cells were counted. Negative controls were incubated with isotype-matched normal mouse IgG1. The analysis was repeated in triplicate per sample.

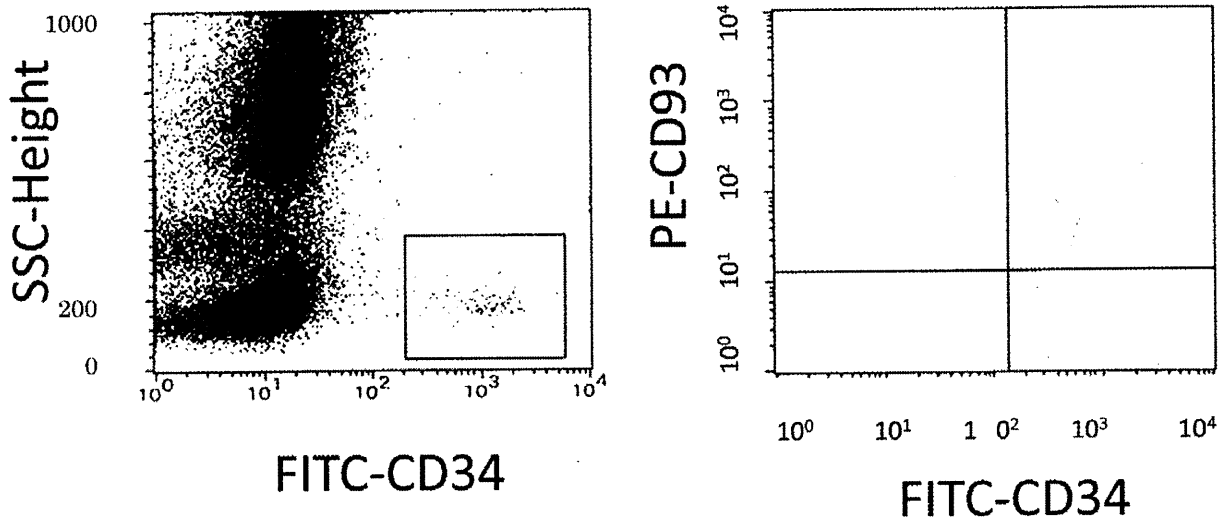


Figure 3. Typical flow cytometric histograms of CD93 expression on CD34<sup>+</sup> cells from neonatal UCBCs. The neonatal UCBCs cells were incubated with an FITC-conjugated CD34 mAb (My10) and a PE-conjugated CD93 mAb (mNI-11) for 40 min at room temperature. Negative controls were incubated with isotype-matched normal mouse IgG1. The percentages of positively stained cells were determined using two-color flow cytometry. The analysis was repeated in triplicate per sample.

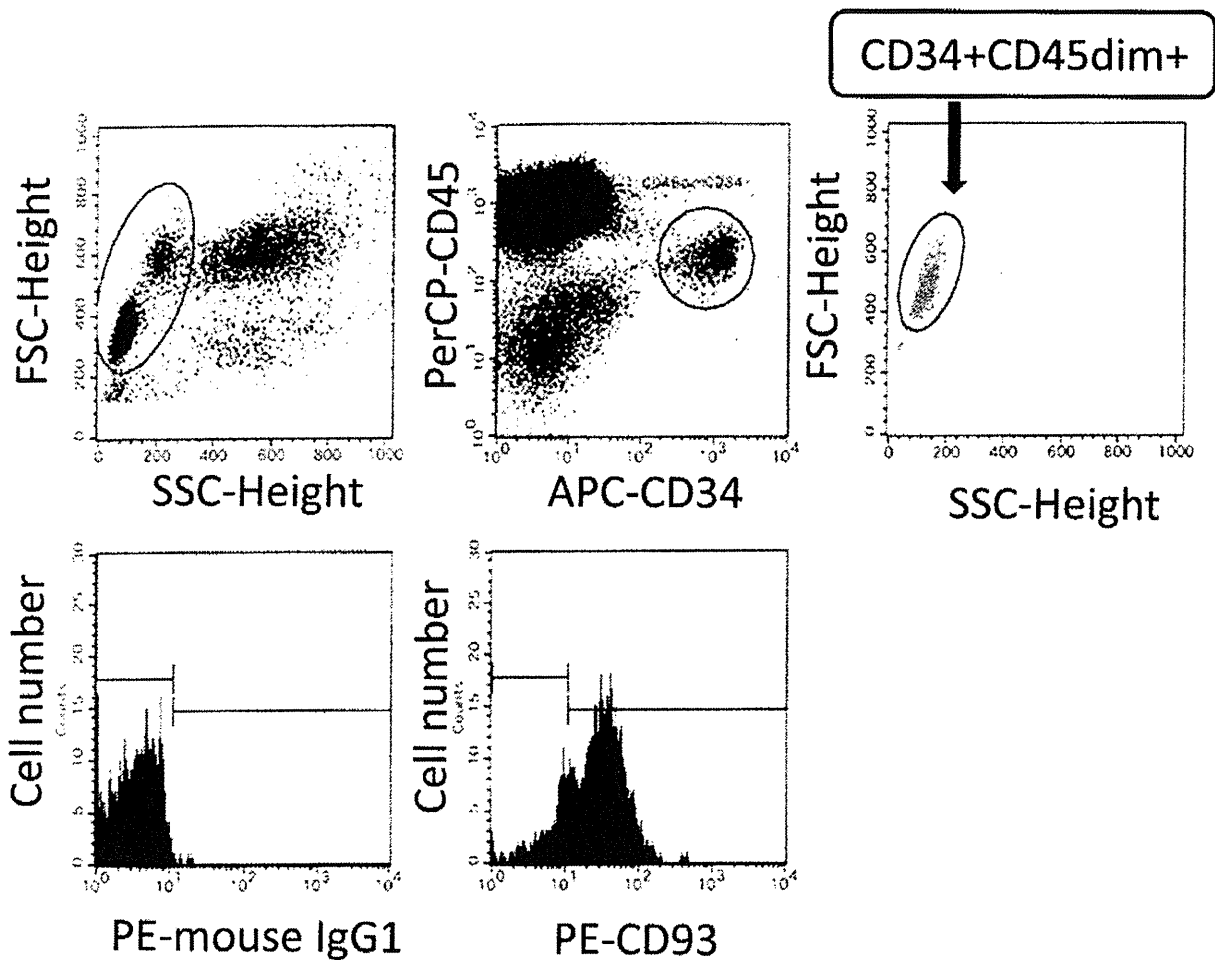


Figure 4. Typical flow cytometric histograms of CD93 expression on CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> cells from neonatal UCBCs. The neonatal UCBCs were incubated with an APC-conjugated CD34 mAb (My10), a PerCP-conjugated CD45 mAb (2D1), and a PE-conjugated CD93 mAb (mNI-11) for 40 min at room temperature. Negative controls were incubated with isotype-matched normal mouse IgG1. The percentages of positively stained cells were determined using three-color flow cytometry. The analysis was repeated in triplicate per sample.

## 臍帯血由来造血幹細胞表面上のCD93の発現

池脇 信直 園田 徹\* 佐藤 薫\*\* 猪子 英俊\*\*\*

九州保健福祉大学薬学部動物生命薬科学科 臨床免疫学研究室 〒882-8508 宮崎県延岡市吉野町1714-1

\*九州保健福祉大学保健科学部作業療法学科 〒882-8508 宮崎県延岡市吉野町1714-1

\*\*東海大学医学部付属病院細胞移植再生医療科 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

\*\*\*東海大学医学部分子生物学 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

### 要旨

臍帯血由来造血幹細胞表面上のCD93の発現を我々が開発したCD93モノクローナル抗体(mNI-11)、既存のCD34抗体、CD45抗体を組み合わせたフローサイトメトリー法で解析した。その結果、臍帯血由来造血幹細胞 (CD34<sup>+</sup>細胞およびCD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup>細胞) 表面上にはCD93が発現していることが分かった。以上の結果は、CD93が未熟な造血幹細胞の新たな細胞表面マーカーに成り得ると共に、造血幹細胞におけるCD93の免疫学的な機能解析に非常に有益な情報と考えられる。

キーワード：CD93 フローサイトメトリー解析 造血幹細胞 臍帯血細胞  
2011.11.24 受理

## 特集：自己炎症疾患の新しい知見

## 総説

## 中條—西村症候群

金澤伸雄<sup>\*1</sup>, 有馬和彦<sup>\*2</sup>, 井田弘明<sup>\*3</sup>, 吉浦孝一郎<sup>\*4</sup>, 古川福実<sup>\*1</sup>

## Nakajo-Nishimura Syndrome

Nobuo KANAZAWA<sup>\*1</sup>, Kazuhiko ARIMA<sup>\*2</sup>, Hiroaki IDA<sup>\*3</sup>, Koh-ichiro YOSHIURA<sup>\*4</sup> and Fukumi FURUKAWA<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup>Department of Dermatology, Wakayama Medical University,<sup>\*2</sup>Department of Molecular Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,<sup>\*3</sup>Division of Respiriology, Neurology and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University,<sup>\*4</sup>Department of Human Genetics, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

(Received August 1, 2011)

## summary

Nakajo-Nishimura syndrome (NNS) (MIM256040, ORPHA2615) is a distinct inherited inflammatory and wasting disease, which usually begins in early infancy with a pernio-like rash. The patients develop periodic high fever and nodular erythema-like eruptions, and gradually progress lipomuscular atrophy in the upper body, mainly the face and the upper extremities, to show the characteristic long clubbed fingers with joint contractures. So far about 30 cases have been reported from Kansai, especially Wakayama and Osaka, Tohoku and Kanto areas. In addition to 10 cases in Kansai area, which have been confirmed to be alive by national surveillance, an infant case has newly been discovered in Wakayama and more cases will be added. Although cause of the disease has long been undefined, a homozygous mutation of the *PSMB8* gene, which encodes the  $\beta 5i$  subunit of immunoproteasome, has been identified by homozygosity mapping. By analyses of the patients-derived cells and tissues, it has been suggested that accumulation of ubiquitinated and oxidated proteins due to deficiency of proteasome activities cause hyperactivation of p38 MAPK and overproduction of IL-6. Similar diseases with *PSMB8* mutations have recently been reported from Europe and the U.S.A., and therefore, it is becoming clear that proteasome deficiency syndromes are globally distributed as a new category of the autoinflammatory diseases.

**Key words**—Nakajo-Nishimura syndrome; lipomuscular atrophy; *PSMB8*; immunoproteasome; ubiquitin

## 抄録

中條—西村症候群 (ORPHA 2615, MIM 256040) は、幼小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ながら、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だつた指趾が明らかになる特異な遺伝性炎症・消耗性疾患である。和歌山、大阪を中心とした関西と東北、関東地方に偏在し、30例近い報告がある。全国疫学調査で生存が確認された関西の10症例に加え、新規幼児例が和歌山で見出され、今後も増える可能性がある。長らく原因不明であったが、ホモ接合マッピングにより、免疫プロテアソーム  $\beta 5i$  サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子のホモ変異が同定された。患者由来細胞、組織の検討により、本疾患ではプロテアソーム機能不全のためにユビキチン化、酸化蛋白質が蓄積することによって、p38 MAPK 経路が過剰に活性化し IL-6 が過剰に産生されることが示唆された。最近、欧米からも *PSMB8* 遺伝子変異を伴う類症が報告され、遺伝性自己炎症疾患の新たなカテゴリーであるプロテアソーム不全症が世界に分布することが明らかになりつつある。

## I. 疾患の定義・概念

1939年に東北帝国大学医学部皮膚科泌尿器科の

中條により、血族婚家系に生じた兄妹例が「凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症」として報告されたのが、本疾患の最初の記載とされる (図 1a)<sup>1)</sup>。凍瘡と骨膜肥厚を伴うばち状指を特徴とし、心不全に基づく末梢循環障害が原因として想定された。さらに 1950年、和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村らは、血族婚の2家系に生じた3症例を報告

<sup>\*1</sup>和歌山県立医科大学医学部皮膚科, <sup>\*2</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子医学, <sup>\*3</sup>久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科, <sup>\*4</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学

a 皮膚科泌尿器科雑誌

第45巻 第2号 昭和14年(1939)2月

瘰癧ヲ合併セル續發性肥大性骨骨膜症

A. Nakajō: Über zwei Fälle von Osteoperiostopathia hypertrophiant secundaria mit Pernionen.

東北帝國大學醫學部皮膚科泌尿器科教授(主任 伊藤教授)  
中條 敦

緒言

血脈結核ニ端ヲ發スル先天性疾患、癩癧癰疽ノ症例ハ教學ニ邊ナリトシテ、最近余ハ血脈結核ノ所屬ニ産シタル同胞中2名ニ於テ、一見瘰癧肥大性骨膜症ヲ呈セル骨ヲ臨牀検査ノ結果ニ病因ヲ全ク異ニシ、髓腫瘍、先天性心臓腫瘍症、氣管枝擴張症、結核、化膿性、腐敗性疾患等ノ患者ニ糾紛的ニ見ラル、致辭狀指証、四肢末端部ノ不均等肥大、管狀骨骨膜肥厚ヲ呈スルMarie氏ノ所謂脂肪性肥大型骨關節症タル事ヲ明メ、且ツ瘰癧ヲ合併シ、測ハ人工的ニ容易ニ瘰癧癰疽形成シ得ラレ、是等徵候群ノ基因トシテ先天性心臓腫瘍ヲ推定セラル、興味アル症例ヲ経験シタルヲ以テ此處ニ報告セントス。

症例(本例ハ英文ニ掲載)

第1例  
杉野某, 男, 10歳, 初診昭和13年3月17日。  
家系歴  
父方 → 母方  
父(40歳) → 母(34歳)  
兄(14歳) → 弟(12歳) → 弟(7歳)  
母(5歳) → 母(2歳)  
兩親父母ハ既ニ死亡シ居テ不詳ナリ、兩親ハ從兄長岡志ノ遺孀ニシテ共ニ健在。WaR. 陰性ナリ、同胞7人中、第3子早産ニシテ、患者ハ第4子ニ當リ、末子ニ當ル2歳ノ妹第2例ニ患者同様ノ主訴ヲ有セリ。低小體ノ同胞4名ハ現在ハ健在ナリ。  
既往歴ニ現病歴 2歳ノ時ヨリ瘰癧癰疽症ニ罹リシ事ヲ、全身各骨ノ先端突起部ニ不均等肥大ヲ認メ、同年10月始メ瘰癧ヲ生ジ、之ガ逐年増殖シ、同時ニ先端部ノ腫脹、最大者ハ顯著トナリ、遂ニ本年3月當科ヲ診シニ送リシ。  
現症 體格、栄養種ヲ不食、身長108.5cm、體重15.8kgナリ、副腎全ク無感覺的ニシテ、骨髄ハ膿液ニ等シクシテ多量ニシテ、姿勢ハ前屈ノ體格ニ存シ居テ見ラレ、筋肉組織ハ全身均一ニ瘰癧ニ退化腫脹シテ腫上著ク運動ナリ、皮膚ハ一般ニ

b

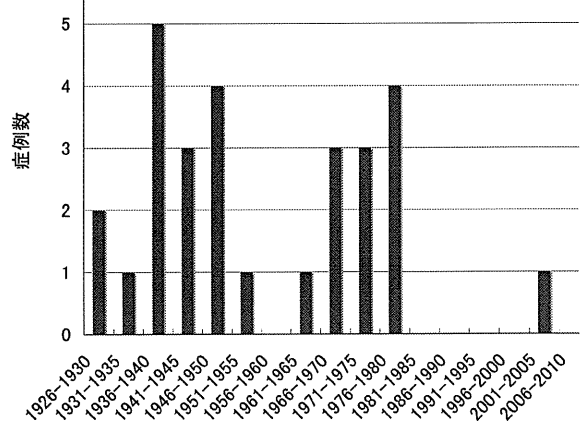


図1 a)1939年の中條の報告。b)本邦28例の生年のまとめ。

し、これが原発性の遺伝性疾患である可能性を指摘した<sup>2)</sup>。その後も皮膚科領域から主に関西の症例の報告が続き、1985年、大阪大学(のちに兵庫医科大学)の喜多野らが自験例4症例を含む8家系12症例をまとめ、これまでに報告のない新しい疾患“A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation”としてArchives of Dermatology誌に発表した<sup>3-9)</sup>。これを受け、国際的な遺伝疾患データベースであるMIMにNakajo syndrome (MIM256040)として、さらに稀少疾患データベースであるORHANETにNakajo syndrome (Nodular erythema-digital changes; ORPHA1953)あるいはNakajo-Nishimura syndrome (Amyotrophy-fat tissue anomaly; ORPHA2615)として登録された。

内科領域においては、西村らの報告例を同大学内科の加藤と神経科の本多が本邦6例目の進行性リポジストロフィー例として報告したのが最初であるが、ほとんど顧みられなかった<sup>10)</sup>。1971年に日本大学内科の堀内らによって「皮膚紅斑、筋萎縮、脾腫、 $\gamma$ -グロブリンの上昇、IgAの減少が見られた膠原病類似疾患」の1症例が報告されたのを契機に内科領域でも関心を持たれるようになり、さらに秋田と新潟から2家系3症例が特殊なりポジストロフィーとして報告された<sup>11-14)</sup>。1986年にこの疾患が

皮膚科領域で報告されてきた疾患と同一であることが指摘されたことを受け、新潟大学神経内科の田中らがそれまでの報告例をまとめ、新しい疾患“Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- $\gamma$ -globulinemia”として、1991年に日本医事新報に、さらに1993年にInternal Medicine誌に発表した<sup>15-17)</sup>。

小児科領域からは、1985年に高知医科大学の脇口らによって深在性エリテマトーデスとして報告された成人例(大阪出身)があるが、小児例を集めた報告は1986年の和歌山県立医科大学の杉野らの学会報告のみである<sup>18-20)</sup>。杉野らは、本疾患における周期性発熱と地域的偏りに着目し、遺伝性自己炎症疾患の代表である家族性地中海熱/Familial Mediterranean fever (FMF)を模して「家族性日本熱/Familial Japanese fever (FJF)」という疾患名を提唱している<sup>21-23)</sup>。

このように本邦固有の劣性遺伝性疾患と考えられながら、原因遺伝子は長らく不明であった。2006年に自己炎症疾患を専門とする和歌山県立医科大学皮膚科の金澤と長崎大学(のちに久留米大学)内科の井田がこの疾患の存在に気付き、人類遺伝学の吉浦との共同研究によって、2009年に遂に免疫プロテアソームのサブユニットをコードするPSMB8遺伝子のホモ変異が原因であることをつきとめ、本疾

患の本態がプロテアソーム機能不全であることを明らかにした<sup>24)</sup>。ほぼ同時期に、徳島大学の安友らも独自に遺伝子変異を同定した<sup>25)</sup>。一方、2010年にスペインとアメリカのグループから、それぞれCANDLE症候群とJMP症候群という臨床的に本症と非常に良く似た疾患が報告され、さらにこれらもPSMB8遺伝子変異が原因であることが明らかとなり、本症と合わせてプロテアソーム不全症が世界に分布することが明らかになりつつある<sup>26~29)</sup>。

## II. 疫 学

本疾患が「中條—西村症候群」との疾患名のもと、本邦固有の稀少難治性疾患として2009年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野177疾患の一つに採択されたことを受け、事業の一環として全国疫学調査をおこなった。まず、和歌山県立医科大学皮膚科にて診察した本疾患患者11例のまとめをもとに、特徴的な8症状(血族婚・家族内発症、手足の凍瘡様紫紅色斑、繰り返す弛張熱、出没する浸潤性・硬結性紅斑、進行する限局性脂肪筋肉萎縮・やせ、手足の長く節くれだった指・関節拘縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化)を選び、そのうち5つ以上を呈し他疾患を除外できるものを確定例、2つ以上を呈するものを疑い例とする診断基準案を作成した(表1)。典型例の幼児期、成人期の写真をつけた参考資料とともに、全国の大学病院と500床以上の一般大病院の代謝・内分泌・リウマチ・膠原病・神経内科、皮膚科、小児科、整形外科(大学623、病院1193施設)に調査用紙を送布し、過去5年間の有病率調査を行った結果、大学病院371(回答率59.6%)と一般大病院433施設(36.3%)より回答を得たが、既報告例と既に当方に問い合わせのあった症例を除き、確定

表1 中條—西村症候群診断基準案

1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症あり)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬期に出現)
3. 強い浸潤・硬結を伴う結節性紅斑が出没(環状のこともある)
4. 繰り返す弛張熱(周期熱:必発ではない)
5. 手足の長く節くれだった指・関節拘縮
6. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

8項目中5項目以上陽性で他疾患を除外できれば確定

例、疑い例ともに新規の症例はなかった。

既報告・既知例は、東北・関東より5家系7症例(宮城、東京、秋田、新潟)、関西より17家系20症例(和歌山、大阪、奈良)あるが、秋田の症例が2009年12月に死亡したのをはじめ、追跡不能な症例が多く、現在もフォローを継続している症例は関西の10症例のみであった(表2:出生地が明らかでない症例については、報告した大学がある県出身県として記載した)。

一方、300床で今回の調査対象ではなかった和歌山市中病院の皮膚科・小児科にて3年前よりフォローしている5歳の患児が診断基準を満たし、さらにPSMB8遺伝子のホモ変異も証明され、約20年ぶりの新規症例であることが判明した。そこで東北と関西の300床以上の病院761施設まで疫学調査の対象を広げて調査を追加したが、やはり新規症例は見いだされなかった。

これら28例の生年を集計すると(一部推定)、1940/50年前後、1970/80年前後に集中しており、強い創始者効果によって30年周期に生まれているとすれば、2000/2010年生まれの子が今後も出現する可能性が想定される(図1b)。

## III. 臨床症状

以前の報告に加え、現時点で研究班が把握しているすべての既報告・既知例23家系28例について、特徴的な臨床症状と検査異常の有無を表2にまとめ、また現在和歌山県立医科大学でフォロー中の代表的な女性例(症例20)の臨床写真を図2に示した<sup>30,31)</sup>。男女比は19:9と男性が約2倍多く、血族婚あるいは家族歴のあるものが約7割の家系に認められた。1例を除き生後2ヶ月から8歳までの幼小児期に発症し、その多くが凍瘡様紅斑を初発症状としていた。生まれて最初の冬に重症の凍瘡が出現し、毎年繰り返すというケースが典型であり、患者にも医師にも病気としての自覚がないことがある(図2a)<sup>19)</sup>。皮疹としては、むしろ赤くやや膨隆し境界明瞭な硬い結節、浸潤性紅斑として触れるいわゆる結節性紅斑が特徴的と考えられ、実際、全例に認められた(図2h)。ただこれも冬期に増悪し、寒冷負荷試験で誘発されうることから、西村らや坂本らのように、このタイプの皮疹を凍瘡様皮疹として報告している場合もある<sup>2,4,7)</sup>。いずれも血管障害による炎症性病変という共通の病態と考えられるが、見落とされがちな初発症状として、冬期に指先や耳



表 2a 中條—西村症候群患者の臨床症状のまとめ

症例	年齢	性別	出身県	血族婚	家族歴	発症年齢	凍瘡様紅斑	結節性紅斑	周期熱	リンパ節腫脹	長く節くれた指	関節拘縮	脂肪萎縮	筋萎縮	知能低下	文献
1	10y	M	宮城	+	+	2y	+	+	-	+	+	X	+	+	+	1
2	8m	F	宮城	+	+	7m	X	+								1
3	18y	F	和歌山	+	+	5y		X			+		+	-		2, 10
4	12y	F	和歌山	+	+	2y		X			+		+	+	+	2
5	9y	M	和歌山	+	+	4y		X			+		+	+		2
6	23y	F	東京			1-2y	X	+			+					3
7	5y	M	奈良	+	-	2y		+			+		X	+		4
8	7y	M	大阪	+		3y	X	+	+	+	+	+	+	+	-	5
9	37y	M	大阪	+		6m	X	+		-	+	+	+	+	-	6
10	7y	M	大阪	+	+	4m	X	+		+	+		+		-	6
11	32y	M	大阪	+	+	1y	X	+	+	+	+	+	+	+	+	6
12	10y	M	奈良	+	-	2m		X	+		+	-	+		-	7, 24
13	11y	M	和歌山	-	-	1y		X	-		+	+	+		-	7, 22
14	5y	M	大阪	-	-	2m	+	X	+	+	+		+	+	-	9
15	31y	F	東京	-	-	3m	X	+	+	-	+	+	+	+	+	11, 12
16	22y	F	秋田	+	±	8y		+	+	+	+	+	X	+		13
17	41y	M	新潟	+	+	12y		+	+		X	+	+	+	+	14, 15
18	44y	F	新潟	+	+	6y		+	+		X	+	+	+	+	14, 15
19	32y	M	大阪	+	±	幼少時	X	+	+	-	+	+	+		+	18, 19
20	6y	F	和歌山	+	-	6m	X	+	+	-	+	+	+		-	20, 21
21	13y	M	和歌山	-	-	3m	X	+	+		+	+	+		-	20, 23
22	18y	F	大阪	+	+	6m	X	+	+		+	-	+		-	20, 23
23	17y	M	大阪	+	+	1y10m	X	+	+	+	+	-	+		-	20, 23
24	31y	M	大阪	-	-	幼少時	X	+	-		+	-	+		-	23, 24
25	32y	M	和歌山	-	-	1y	X	+	+	+	+	+	+	+	+	23, 24
26	62y	M	和歌山	+	-	6y	+	+	X		+	+	+	+	-	23
27	36y	M	大阪	-	-	2y	X	+	X		+	+	+		-	24
28	5y	M	和歌山	-	-	2m	+	X	+		+		+		-	

(注：現在生存が明らかな症例番号の背景を黒色で，診断基準項目の背景を灰色で示す。また，各症例の初発症状を X で示した。)

介に生じる典型的な凍瘡と酷似した暗紫紅色の浮腫性紅斑を凍瘡様紅斑とし，結節性紅斑と分けて一項目とした。周期熱は必発ではないが，古い報告もよく読めばさまざまな発熱の記載が見られ，リンパ節腫脹を伴う例もある<sup>5,6,11)</sup>。中條の報告例では百日咳が発症の誘因となった可能性があるが，ほかにも中耳炎後に発症した例やサイトメガロウイルス感染が重なった症例がある<sup>1,4)</sup>。本疾患において最も特徴的ともいえる長く節くれた指と顔面，上肢に強い限局性脂肪（筋肉）萎縮はほぼ必発である。成長に伴って徐々に明らかとなるが，これを初発症状とする症例もあり，早期から注意が必要であろう。一方，知能低下を示す症例はわずか 8 例のみであり，本疾患によるものとは考えにくい。このほか眼瞼のヘリオトロープ様紅斑や筋炎（図 2e, i），低身長，掌蹠の多汗症，足底の重度の鶏眼なども報告されている<sup>6,9,21,23)</sup>。

#### IV. 臨床検査所見

赤沈亢進は程度の差はあれ，ほぼすべての症例に認められた。貧血は小球性で鉄欠乏を伴うことが多いが，鉄剤に反応せず，慢性炎症，脾腫に伴うものと考えられる。血小板減少症を伴った例もある<sup>9)</sup>。CPK 高値は筋炎に伴うものと考えられ，神経学的検査にて筋原性変化を認める例が多いが，筋萎縮の有無とは必ずしも一致しない。大半の症例に認めるγグロブリン高値も慢性炎症の結果と考えられ，IgG が高値となるが，IgA が低値の例や IgE が異常高値となる例も報告されている<sup>11,12,21)</sup>。さらに，発症時に自己抗体が陽性の症例はないものの，経過中に抗核抗体が陽性となり，抗 DNA 抗体をはじめとする自己抗体が検出される例が少なくないことは注目に値する。一方，リンパ球幼弱試験は正常とされるが，細胞性免疫の指標としてのツベルクリン反応は，少数ながら記載のある報告すべてで陰性であ

表 2b 中條—西村症候群患者の臨床検査異常のまとめ

症例	赤沈 亢進	貧血	CPK 高値	$\gamma$ グロブリン 高値	抗核 抗体	自己抗体	ツベルクリン 反応	肝脾腫	基底核 石灰化	寒冷負荷 試験	骨膜 肥厚	コレステ ロール	中性 脂肪
1	+	+						+		+	+	H	H
2													
3	+	+		+			-	-	-	-	±		
4	+	+		+				-		-	+		
5	+	+		+				-		+	+		
6													
7	+	+		+				-		-	±	H	
8	+	-		+			-	+		+	-	N	
9	+	+		+						+	-	L	N
10	+	+		+						+	-	L	
11	+	+		-						-	-	L	
12	+	+	+	+	<40	-			+			L	
13	+	+	-	+	80	-		+	+		-	N	N
14	+	+	±	-	160	-				+	-	L	
15	+	+	+	+	+	-	-	+	+			H	H
16	+	+	+	+	-	-		-				N	H
17	+	-	-	+	-	-	-	+	-			L	N
18	+		-	+	-	-	-	+	+			L	N
19	+	-		+	+	DNA		-	+				
20	+	+	+	+	640	dsDNA, SS-B		+	+		-	L	H
21	+	+	+	+	160	MPO-ANCA		+	+		-	L	N
22	+	+	±	+	160	ss, dsDNA		+	+		-	N	H
23	+	+	±	+	2560	SS-A		+	+		-	H	H
24	+	+	-	+	40	-			+		-	L	H
25	+	+	+	+	40	dsDNA		+	+		-	H	H
26	+	+	-	-	+	-		+	+		-	H	N
27	+	+	-	+	80	SS-A		+	+	-	-	L	H
28	+	+	-	-	<40	-		+	+		-	N	N

(注: H: 高値, N: 正常値, L: 低値)

った。NK 活性については、3 例に著明な低下を認めた一方で、活性は高値あるいは正常で細胞数が著増していたという報告もあり、更なる検討が必要である<sup>15,18,19,21</sup>。臓器病変としては、肝脾腫と大脳基底核石灰化を多くの症例に認めた。特に大脳基底核石灰化は特異度が高いと考えられ、本疾患を疑った場合は積極的に検索する必要がある。一方、初期に本疾患の特徴的所見と考えられた骨膜肥厚は、その後の報告ではほとんど認められていない。特徴的な節くれだった外観に対し、レントゲン上は骨融解像や関節裂隙の狭小化を認めず、血中 MMP-3 値も正常である。寒冷負荷試験は中條が記載したもので、4°C の冷水に 15 分間両手をつけると、5 時間後に前腕の表在血管の走行に沿って凍瘡様結節性紅斑が出現したというものである<sup>1</sup>。西村らも、冷水負荷の 4 時間後に前腕の血管に沿った結節の新生と従来の結節の発赤腫脹の増悪、さらに全身の蕁麻疹様発疹が出現したと報告した<sup>2</sup>。一方、橋本と喜多野は冷

水負荷の 24 時間後あるいは翌日に結節、紅斑が新生したと報告している<sup>5,6</sup>。陽性率は高くないが、本症の発症メカニズムを探る上で重要な検査と考えられる。血中サイトカイン濃度の検討では、IL-1 $\beta$  と TNF $\alpha$  は健常者と変わりなく、複数の患者に共通して有意に高いのは IL-6 とケモカインの IP-10 であった<sup>21,24</sup>。大脳基底核石灰化や全身性エリテマトーデスと関連が深いとされる IFN- $\alpha$  についても、今後検討が必要であろう<sup>32</sup>。脂肪萎縮に関連して血清脂質が測定されているが、中性脂肪が高い例が多いのに対し、総コレステロール値には一定した傾向は認められなかった。今後は、むしろレプチンやアディポネクチンなど脂肪細胞が産生する、あるいはそれらに働く生理活性物質の検討が必要であろう<sup>33</sup>。このほか、心電図にて様々な程度に伝導障害や虚血性変化を認めることが多く、早世あるいは突然死の一つの要因と考えられる。内分泌学的検索で明らかな異常を認めることはほとんどないが、症例

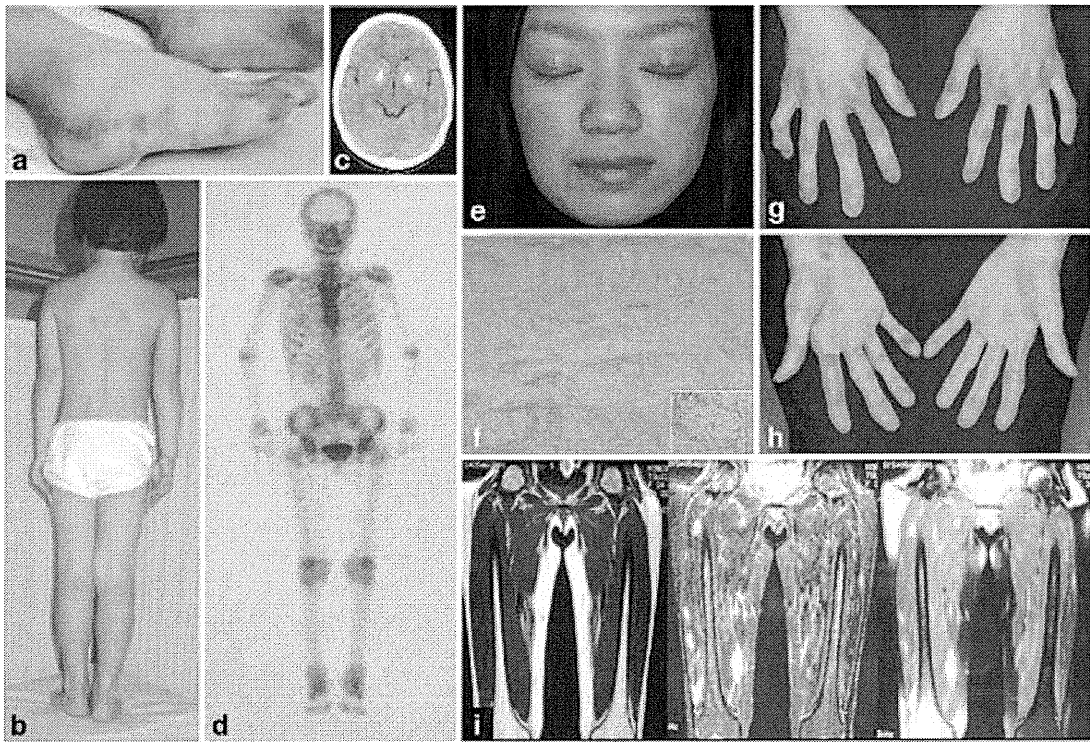


図2 症例20の臨床像

a) 右足外側縁の凍瘡様紅斑 (5歳時). b) 下腿筋炎による尖足位. c) CTでの大脳基底核石灰化 (24歳時). d) 骨シンチにおける関節部異常集積像. e) ヘリオロープ様眼瞼紅斑を伴うやせて骨ばった顔貌 (27歳時). f) 手掌の結節性紅斑様皮疹の病理組織像. g) 長く節くれだった指. h) 右手首, 左手掌に結節性紅斑様皮疹を認める. i) 大腿筋のMRI像 (左よりT1, T2, ガドリニウム強調T1像. 24歳時)

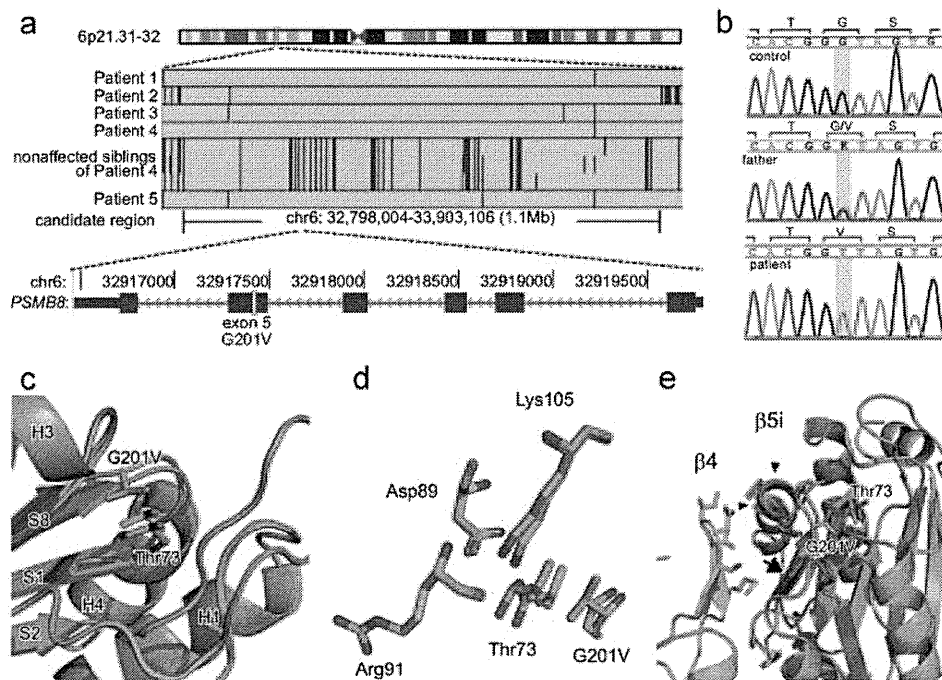


図3 中條—西村症候群の責任遺伝子の同定

a) 患者5人とその兄弟3人のゲノムを用いたホモ接合マッピング. 緑の縦線はSNPのヘテロ接合を表す. b) *PSMB8* 遺伝子の602番目 (黄線) を中心とした遺伝子波形. c)  $\beta 5i$  サブユニットの立体構造モデルの拡大像. 緑: 野生型, 橙: G201V変異型. S:  $\beta$  シート, H:  $\alpha$  ヘリックス. d) G201V変異による活性中心の構造変化. e) G201V変異による $\beta 4$  との接合面の変化. 矢印は $\beta$  シート, 矢頭はS8とH3のループを示す.

25のように低身長で成長ホルモンを投与された例もある<sup>23)</sup>。ガリウムシンチ、骨シンチ(図2d)やPET, MRI(図2i)にて骨、関節、筋肉内の炎症病巣を検索した例もある<sup>21)</sup>。

### V. 病理検査所見

凍瘡様あるいは結節性紅斑様皮疹の生検では、真皮全層から脂肪織、場合によっては筋層に至るまで巣状に血管周囲あるいは付属器、特に汗腺周囲に超密な炎症細胞浸潤を認める。浸潤細胞はリンパ球、組織球が主体で、核破砕を伴う好中球や好酸球の浸潤を認める例もある。フィブリノイド壊死を伴う明らかな血管炎を認めることはなく、むしろ内皮細胞の増殖と硝子様物質の沈着を伴う壁の肥厚による内腔の狭窄を認める(図2f)。浸潤細胞に軽度の異型を認めることもあるが、CD4, CD8, CD68, ミエロペルオキシターゼ陽性細胞をはじめ多彩な細胞が浸潤し、モノクロナリティは認めない<sup>34)</sup>。

47才にて心不全で死亡した症例17の剖検結果によると、萎縮した骨格筋に束状の線維化を散在性に認め、残った筋肉内にも rimmed vacuole(縁取り空泡)や小葉化した筋線維を多数認めた<sup>35)</sup>。電顕的にも筋線維の壊死、増加したミトコンドリア内や細胞質内に封入体を認めたが、末梢神経や神経筋接合部には問題なく、再生線維や炎症細胞浸潤も認められなかった。同様の変化は舌や外眼筋、心筋にも認めた。一方、萎縮の強い小葉に限って、動静脈から毛細血管に至るまで、内皮細胞の肥厚あるいは平滑筋細胞の増生、間質の増加、壊死した内皮細胞の破砕物によって、内腔の狭小化あるいは閉塞像を認めた。内皮細胞中に増加した Weibel-Palade 小体を認める一方、内弾性板断裂やフィブリン析出、動脈硬化やウイルス封入体、炎症細胞浸潤は認めなかった。また大脳の石灰化を認めた部位に一致して、小血管にカルシウム沈着を認めたが、視床下部、皮質脊髄路、脊髄前角細胞や脊髄神経根には異常を認めなかった。肝臓は中心性脂肪変性を認め、脾臓は鬱血していた。皮下脂肪の減少に対して臓器周囲の脂肪は増えていたが、脂肪細胞そのものには電顕的に明らかな異常は認められなかった。その後、新潟から秋田に移った豊島と山田らによって、症例16の筋生検組織と38歳にて肺炎で死亡した症例15の剖検検体が検討され、前者にて症例17と同様の多数の rimmed vacuole が認められたものの明らかな血管病変はなく、また後者においても肋間筋に空泡を

含む萎縮筋線維が認められたのみで、血管病変は認められなかった<sup>36,37)</sup>。

### VI. 診断、鑑別診断

特徴的な骨張った顔貌はガーゴイル様とも称され、ムコ多糖症などの先天性代謝異常症の存在を想起させる。脂肪萎縮による特徴的な顔貌と節くれだった指は限局性リポジストロフィーそのものであるが、この疾患には *LMNA*, *PPAR $\gamma$* , *AKT2*, *CIDEA*, *ZMPSTE24* などの遺伝子変異による家族性のものと、続発性のものがある<sup>33)</sup>。続発性のものは低補体血症を伴うものが大半だが、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎やシェーグレン症候群などの自己免疫疾患に伴う場合も報告されている<sup>38)</sup>。実際症例15は皮膚筋炎、症例19は深在性エリテマトーデス、症例25は全身性エリテマトーデスと当初考えられ、鑑別が問題となった<sup>11,12,18,19,23)</sup>。症例25はさらに成人後に筋力低下を伴う筋炎を発症し、筋生検の病理所見より封入体筋炎と診断されたが、症例17の剖検所見を鑑みても、組織学的鑑別は困難と思われる。また乳幼児期から凍瘡と大脳基底核石灰化を呈する疾患として、*TREX1* などのエンドヌクレアーゼ遺伝子の変異による *Aicardi-Goutieres* 症候群(家族性凍瘡様ループス)も鑑別に挙げられる<sup>32)</sup>。進行性の脂肪萎縮や重度の鶏眼は早老症である *Werner* 症候群も想起させるが、早期発症の白内障や白髪は認めない。

一方、発熱を伴う結節性紅斑を繰り返し、脂肪貪食を伴う小葉性脂肪織炎によって治癒後に陥凹を残す疾患に *Weber-Christian* 病があり、実際症例22と23は当初そう診断された。稀ではあるが、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン/ $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン欠損症も脂肪織炎による結節性紅斑を生じる。中條—西村症候群では、脂肪織炎を繰り返すことで陥凹が増えてやせるというよりも、末梢から系統的にやせていくのが特徴である。ただ *Weber-Christian* 病の診断には他疾患の除外が必要であり、むしろ積極的に中條—西村症候群かどうか判断する必要がある。先にあげた臨床診断基準案によると、症例1と症例7以降の23症例すべてで診断基準8項目中5項目以上を満たすが、症状が完成する前の早期診断が可能か、また疾患特異性について、偽陽性となる疾患がないかなど、今後も検討を要する。

寒冷で誘発され、一定しない熱型、骨張った顔貌などの共通点から、周期熱を伴う自己炎症疾患の中

表3 プロテアソーム不全症3疾患の比較

	中條—西村症候群	JMP 症候群	CANDLE 症候群
血族婚	-/+	-	-
家族歴	-/+	-/+	-/+
凍瘡様紅斑の発症年齢	2m-5y	-	-/1m?
体幹の結節性紅斑	+//	+	+
周期熱の発症年齢	-/3m-8y	-	1m-1y
長く節くれた指	+	+	+
関節拘縮	-//	卅	-
限局性脂肪萎縮	+//	卅	+
筋力低下	-/+	+	-
痙攣	-	+	-
多汗症	-/+	-	-
小球性貧血	-/+	卅	+
呼吸不全	-/+	-	-
心電図異常	np/LVH, LAD, CRBBB	?	np
肝脾腫	-/+	+	+
大脳基底核石灰化	-/+	+	-/+
<i>PSMB8</i> 遺伝子変異	p. G201V	p. T75M	p. T75M, p. C135X, 変異なし

(注：診断基準項目の背景を灰色で示した.)

で最も近いのは CAPS (クリオピリン関連周期熱症候群) と考えられるが、中條—西村症候群では関節炎を欠き、血清あるいは末梢血培養上清中の IL-1 $\beta$  過剰産生を認めない。一方、Weber-Christian 病と診断されていた TRAPS (TNF 受容体関連周期熱症候群) も報告されており、最終的には遺伝子診断が決め手になる場合もある<sup>39)</sup>。

昨年、スペイン、アメリカ、フランスのグループとイスラエルのグループが、それぞれ姉妹例を含む4例と1例を新しい疾患 Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群として報告した<sup>26,27)</sup>。この疾患は中條—西村症候群の診断基準案8項目のうち家族内発症、皮疹、発熱、節くれた指、脂肪萎縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化の7項目を満たし、肉眼的にも酷似する。皮疹の病理組織像で好中球浸潤が目立ち、疾患名も好中球性皮膚症となっているが、主な浸潤細胞は異型を伴う大型の核をもつ組織球系細胞であり、中條—西村症候群の組織像と本質的には同様と思われる。さらにアメリカ、メキシコ、ポルトガルのグループは、兄妹例を含む3例を Joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipo-

dystrophy (JMP) 症候群 (MIM#613732) として報告した<sup>28)</sup>。この報告では鑑別対象として中條—西村症候群が挙げられ、よく似ているものの痙攣、貧血、知能低下の有無と脂肪萎縮の程度の違いから、同じ疾患である可能性は残るものの、異なるクラスターにまとめられた。肉眼的には、下半身に至る全身性の脂肪萎縮と手関節の強い屈曲拘縮を認め、中條—西村症候群よりも重篤な印象を与える。発熱はないが家族内発症、皮疹、(拘縮が強い) 節くれた指、(全身性) 脂肪萎縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化の6項目を満たす。昨年末、*PSMB8* 遺伝子の中條—西村症候群とは異なる T75M 変異が同定され、この変異によるキモトリプシン様活性の低下が確認されたことから、本疾患もプロテアソーム不全症であることが明らかとなった<sup>29)</sup>。さらに最近、CANDLE 症候群のスペイン系の症例に JMP 症候群と同じ T75M 変異、ユダヤ系の1症例において C135X 変異が報告された<sup>40)</sup>。これら3疾患の比較を表3にまとめた。

## VII. 治療と経過、予後

ステロイド全身投与により皮疹は消失するが、減量により容易に再燃し、また脂肪萎縮には無効であ

る。また幼小児期からのステロイド全身投与は、成長障害や緑内障などの重篤な副作用を来すことがあり、慎重な投与が必要である。橋本はカリクレインの注射が、村松らは DDS (ダブソン) の内服が著効したと報告しているが、その後は試みられていない<sup>5,7)</sup>。他の自己炎症疾患と同様、抗 TNF $\alpha$  製剤、抗 IL-1 $\beta$  製剤などの生物学的製剤が有効である可能性があるが、使用された症例はまだない。

### VIII. 責任遺伝子の同定

和歌山県立医科大学皮膚科でフォロー中の 1 患者家系を中心とした患者 5 名 (症例 12, 17, 20, 21, 27) と非罹患兄弟 3 名の末梢血から抽出したゲノム DNA について、Affimetrix GeneChip Human Mapping 500 k array set を用いて全ゲノム SNP (一塩基多型) タイピングを行い、さらに Partek Genomics Suite v6.4 を用いてホモ接合マッピングを行った結果、患者 5 名に共通にホモ接合が連続し、かつ非罹患兄弟にホモ接合が連続しない領域として染色体 6p21.31-32 上の 1.1 Mb 領域を同定した (図 3a)<sup>24)</sup>。含まれる 53 遺伝子すべてについてエキソン-イントロン境界を含む全エキソンをシーケンスし、一般集団 272 名には存在せず患者にのみホモ接合で存在する変異を 1 つ、免疫プロテアソームの  $\beta 5i$  サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子のエキソン 5 に、201 番目のグリシンをバリンに置換させる (G201V)、602 番目のグアニンのチミンへの変異 (c.602G>T) を見出した (図 3b)。検索した患者 10 名 (症例 12, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 25, 27, 28) 全てに同じ変異のホモ接合を認め、さらに変異の前後それぞれ約 15 kb のゲノム領域にある SNP すべてで患者全員がホモ接合であり、強い創始者効果を認めた。すなわち、新潟と関西の症例ともに共通の 1 人の創始者から変異遺伝子を受け継いだと考えられる。

### IX. 病態生理

プロテアソームは、ポリユビキチン化された蛋白質を分解することに特化した細胞質内プロテアーゼ複合体であり、20S と呼ばれるコアユニットと 19S と呼ばれる制御ユニットが合わさることで 26S と呼ばれる複合体を形成する<sup>41)</sup>。20S プロテアソームは、 $\alpha 1$  から  $\alpha 7$  まで 7 個の  $\alpha$  サブユニットが環状に並んだリングと  $\beta 1$  から  $\beta 7$  まで 7 個の  $\beta$  サブユニットが環状に並んだリングが 2 個ずつ縦にかみ合って形成されるが、このうち  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  サブユニ

ットが蛋白質分解活性をもち、それぞれカスパーゼ様、トリプシン様、キモトリプシン様活性を示す。ユビキチン-プロテアソーム系は、不要な蛋白質の処理や蛋白質の品質管理だけでなく、細胞周期や遺伝子修復、さらに NF- $\kappa$ B 活性化に代表されるシグナル伝達など、様々な細胞機能に関与する。

一方、 $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  の代わりに誘導型の  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5i$  サブユニットが組み込まれた免疫プロテアソームは、免疫細胞において恒常的に発現し、また IFN- $\gamma$  などの刺激によってそのほかの体細胞にも誘導され、MHC クラス I 提示に適したペプチドを効率よく作成するとされる<sup>42)</sup>。*PSMB8* 遺伝子はこの  $\beta 5i$  サブユニットをコードし、変異のある 201 番目のグリシンは蛋白質成熟過程で N 末端側 72 アミノ酸の切断によって 129 番目となる。コンピューターシミュレーションによる立体構造解析により、このグリシンがバリンに置換することによって、近接する活性中心である 73 番目 (切断後 1 番目) のスレオニン (Thr73)、さらに 105 番目のリジン (Lys105) の位置が変化し、活性中心が機能的に影響を受けるとともに、隣接する  $\beta 4$  サブユニットとの境界面の立体構造が変化することにより、サブユニット重合による免疫プロテアソーム複合体の形成も影響を受けることが予想された (図 3c-e)。患者由来不死化 B 細胞から抽出した蛋白質をグリセロール密度勾配超遠心法によって分画し、蛍光基質を用いてプロテアソームの酵素活性を検討したところ、予想通り、 $\beta 5i$  に由来するキモトリプシン様活性が著明に低下し、さらに  $\beta 1i$  と  $\beta 2i$  に由来するカスパーゼ様とトリプシン様活性も有意に低下していた (図 4a)。興味深いことに、G201V 変異のヘテロ接合をもつ患者の親においては、無症候ながら、各酵素活性はきれいに患者と健常者の中間値であった。また、同じ蛋白質分画をウェスタンブロット法で検討したところ、 $\beta 1i$  と  $\beta 2i$  を含むが  $\beta 5i$  を含まない未成熟な 20S が残存し、 $\beta 5i$  を含む成熟した 26S が減少しているのに加え、未成熟 20S 形成時に一時的に組み込まれるシャペロン hUmp1 と N 末端側に未切断のアミノ酸を含む未成熟な  $\beta 5i$  の残存が認められ、免疫プロテアソーム複合体の形成不全が確認された (図 4b)。その結果として、患者由来不死化 B 細胞、初代培養線維芽細胞ともに、健常者由来細胞に比べてユビキチンが多く蓄積し、さらに患者皮疹部生検組織においても、浸潤する CD68 陽性細胞にユビキチンが貯留することが蛍光二重染

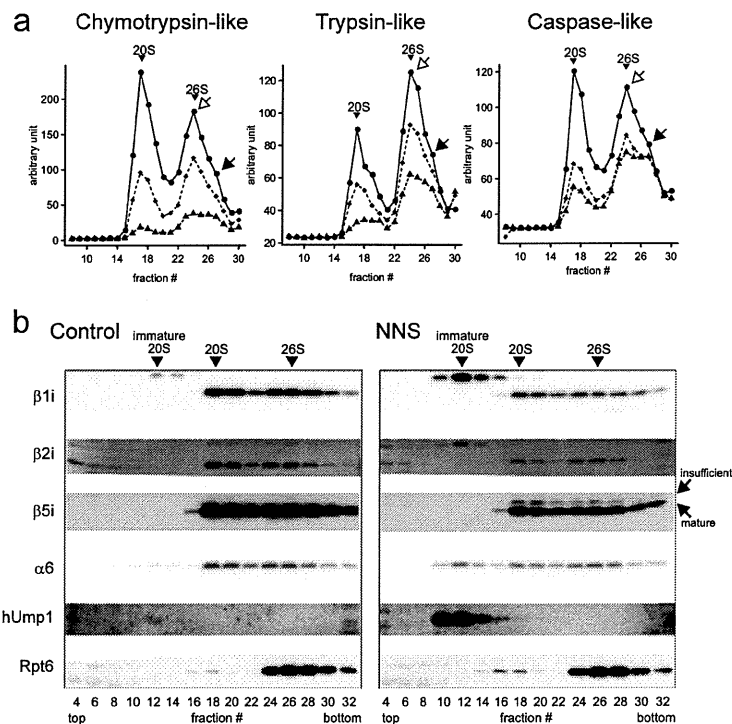


図4 中條—西村症候群におけるプロテアソーム機能不全と形成不全

a) 不死化 B 細胞から抽出しグリセロール密度勾配超遠心法にて得た各蛋白質分画のプロテアソーム酵素活性。●：健常者，◆：患者の親，▲：患者。b) 同じ蛋白質分画のウェスタンブロット法による解析。

色によって確認された (図 5a, b). NF- $\kappa$ B 活性化については, 自己炎症疾患としての表現型からは過剰活性化が, プロテアソーム機能不全による I $\kappa$ B (inhibitor of NF- $\kappa$ B) 分解不全からは活性化不全が予想されたが, 患者由来初代培養線維芽細胞を用いた EMSA 法では, p50/p65 の挙動は健常者由来細胞と差がなかった. ウェスタンブロット法でも同様の結果が得られ, リン酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  はむしろ健常者由来細胞に多く認めた (図 5d). MAPK 経路の検討により, リン酸化 p38 の核での蓄積を患者由来線維芽細胞と末梢血リンパ球に認めたことから, むしろこの経路が炎症発現にかかわることが示唆された (図 5d, e). サスペンションアレイを用いて複数の患者血清中サイトカイン濃度を網羅的に検討した結果, IL-6, IP-10, MCP-1, G-CSF が健常者に比べて有意に高値であったため, 患者由来線維芽細胞の培養液中の IL-6 を検討したところ, 健常者由来細胞に比べ, 無刺激にて有意に高く, その差は TNF $\alpha$  刺激によってより顕著になった (図 5c). したがって p38 活性化による IL-6 産生が, 発熱や高 $\gamma$ グロブリン血症などの中條—西村症候群における炎症症状の発現につながることを示唆された. 最近 TRAPS において提唱されている, 細胞内での異常

蛋白質の蓄積による炎症惹起メカニズムを参考にすると, 中條—西村症候群においては, さまざまなストレス刺激, 特にサイトカインや感染などの刺激によってユビキチン化あるいは酸化蛋白質が産生されると, 免疫プロテアソームによる処理がうまくできずこれらの蛋白質が蓄積することによって, 脱リン酸化が抑制されて p38 が過剰に活性化し, IL-6 の産生が亢進するというスキームが想定される (図 6)<sup>43)</sup>.

### X. まとめと今後の展望

本研究によって, プロテアソーム不全症という新たな疾患概念が生まれつつある. 近年,  $\beta$ 5i プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブが多発性骨髄腫の治療に用いられるようになったが, 関節リウマチに対しても有効性が認められ, 自己免疫疾患の治療への応用が見込まれている<sup>44)</sup>. 中條—西村症候群において, 先天的なプロテアソーム機能不全によって周期性の炎症と進行性の萎縮をきたすことは, プロテアソーム阻害効果の一面を表している可能性があり, そのメカニズムを明らかにすることは急務である. さらに, そもそもプロテアソーム機能不全にも関わらず明らかな免疫不全を示さないのは何故か,

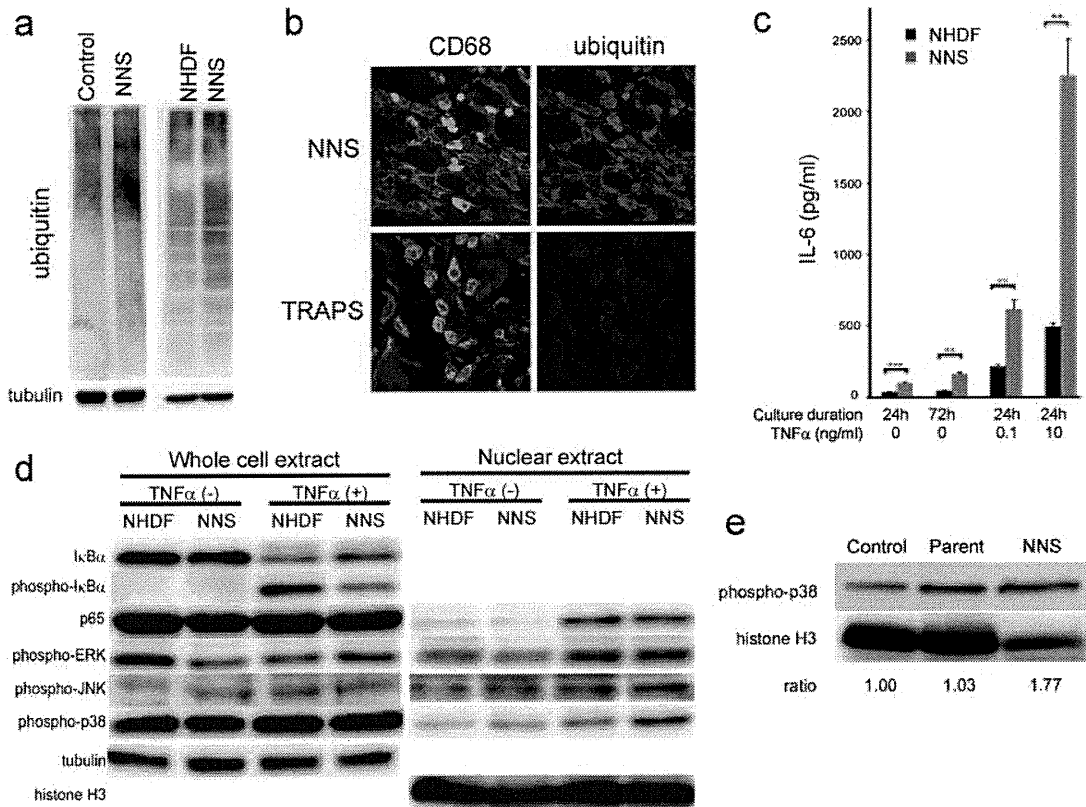


図5 中條—西村症候群におけるユビキチンの蓄積と p38 MAPK 経路, IL-6 産生の亢進

a) 不死化 B 細胞と初代培養線維芽細胞から抽出した蛋白質のウェスタンブロッティング法による解析. NHDF: 正常ヒト真皮線維芽細胞. b) 患者皮膚生検組織切片を用いた CD68 とユビキチンの蛍光二重染色による解析. TRAPS: TRAPS 症例に認めた単球性筋膜炎. c) 初代培養線維芽細胞が産生する IL-6. d) 初代培養線維芽細胞から抽出した全蛋白質と核蛋白質のウェスタンブロット法による解析. e) 末梢血リンパ球から抽出した核蛋白質のウェスタンブロット法による解析.

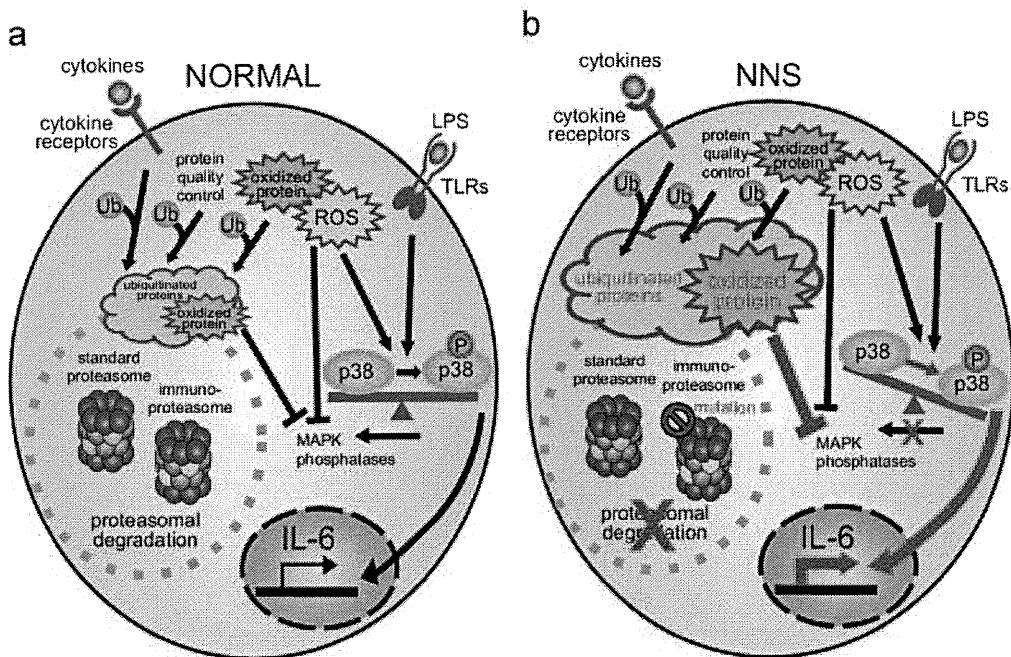


図6 中條—西村症候群における PSMB8 変異による炎症惹起メカニズム.



免疫寛容状態も含め、抗原提示機能がどうなっているのか明らかにする必要がある。iPS 細胞やノックインマウスなどを用いた更なる研究の進展によって本疾患の病態の全体像を明らかにすることにより、自己炎症から自己免疫にいたる一つの道筋が明らかになるかもしれない。本邦で生まれ、これまで多くの臨床家によって観察、記載されてきた本疾患をモデルに、本邦から新しい炎症免疫の研究が世界に発信されることが期待される。

謝 辞：遺伝子解析にご協力いただいた中條—西村症候群の患者とご家族の皆様、また症例の蓄積にご協力いただいた先生方皆様に感謝したい。本研究は平成 21-23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の補助を得て行われた。

#### 文 献

- 1) 中條 敦：凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症。皮泌誌。45 : 77-86, 1939.
- 2) 西村長應, ほか：2 家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜症。皮性誌。60 : 136-141, 1950.
- 3) 黒田和夫：皮膚症状を伴う Osteoarthropatie hypertrophiantie pneumonique (Piere-Marie) の 1 例。皮性誌。63 : 332, 1953.
- 4) 坂本邦樹, ほか：紅斑性皮膚と肥大性骨骨膜症を合併せる症候群について。皮膚と泌尿。20 : 137-141, 1958.
- 5) 橋本誠一：特異な皮膚疹を伴った Marie-Bamberger 氏病様一症例。皮膚。1 : 105-111, 1959.
- 6) 喜多野征夫：凍瘡を合併せる続発性肥大性骨骨膜症 (仮称)。臨皮。29 : 867-873, 1975.
- 7) 村松 勉, ほか：凍瘡を合併せる続発性肥大性骨骨膜症 (中條)。皮膚。29 : 727-731, 1987.
- 8) 喜多野征夫：凍瘡様皮膚疹を伴う骨骨膜症。現代皮膚科学体系 '88-B。東京, 中山書店, pp. 163-165, 1988.
- 9) Kitano, Y., et al. : A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers and emaciation. *Arch Dermatol.* 121 : 1053-1056, 1985.
- 10) 加藤 積, ほか：進行性リポジストロフィーの一例。医学。8 : 310-312, 1950.
- 11) 堀内 篤, ほか：皮膚紅斑, 筋萎縮, 脾腫,  $\gamma$ -グロブリンの上昇, IgA の減少がみられた 31 才の女性。臨床免疫。3 : 362-369, 1971.
- 12) 堀越 昶, ほか：Partial lipodystrophy に指趾の変形, 皮膚筋炎様皮疹を認め, 広汎な基底核石灰化と免疫異常, 知能指数の低下を伴った症例。臨床神経。20 : 173-178, 1980.
- 13) 遠藤安行, ほか：Progressive (partial) lipodystrophy の 1 例。日内会誌。69 : 554-560, 1980.
- 14) 山田 茂, ほか：筋萎縮, 皮疹, 関節拘縮変形を伴う Lipodystrophy 症に類似する姉弟例。臨床神経。24 : 703-710, 1984.
- 15) 佐久間かおり, ほか：著名な NK 活性の減少が認められたリポジストロフィーの姉弟例。神経内科。24 : 415-416, 1986.
- 16) 田中正美, ほか：リポジストロフィーの新しい病型の提唱—関節拘縮, 結節性紅斑, 高  $\gamma$ -グロブリン血症を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す脂肪筋萎縮症—。日本医事新報。3495 : 32-34, 1991.
- 17) Tanaka, M., et al. : Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- $\gamma$ -globulinemia : a new syndrome. *Intern Med.* 32 : 42-45, 1993.
- 18) 脇口 宏, ほか：各種の免疫異常を呈した lupus erythematosus profundus の 1 例。小児科臨床。37 : 1831-1836, 1984.
- 19) 林 優子, ほか：基底核石灰化を伴いリポジストロフィーに酷似した遺伝性炎症性疾患の 1 例。小児科診療。52 : 561-565, 1989.
- 20) 杉野禮俊, ほか：Partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 基底核石灰化を伴い, 炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の 4 小児例。疾患単位と考えたい。日児誌。90 : 727, 1986.
- 21) Kasagi, S., et al. : A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol.* 18 : 203-207, 2008.
- 22) 杉野禮俊, ほか：Familial Japanese fever : partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 関節拘縮, 基底核石灰化などを伴う遺伝性発熱症候群。日小医会報。2 : 106, 2006.
- 23) 金澤伸雄, ほか：凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患である家族性日本熱 (中條—西村症候群)。日小皮会誌。29 : 7-12, 2010.
- 24) Arima, K., et al. : Assembly defect due to a *PSMB8* mutation reduces proteasome activity and causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108 : 14914-9, 2011.

- 25) Kitamura, A., et al: A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest.* **121**: 4150–60, 2011.
- 26) Torrelo, A., et al.: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol.* **62**: 489–495, 2010.
- 27) Ramot, Y., et al.: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol.* *in press.*
- 28) Garg, A., et al.: An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* **95**: E58–63, 2010.
- 29) Agarwal, A. K., et al.: PSMB8 encoding the  $\beta 5i$  proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. *Am J Hum Genet.* **87**: 866–872, 2010.
- 30) 井田弘明, ほか: 中條—西村症候群. 医学のあゆみ. **235**: 1191–1195, 2010.
- 31) 井田弘明, ほか: 中條—西村症候群の臨床と病態. 炎症と免疫. **19**: 153–157, 2011.
- 32) Crow, Y. J., et al.: Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Hum Mol Genet.* **18**: R130–R136, 2009.
- 33) Fiorenza, C. G., et al.: Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment *Nat Rev Endocrinol.* **7**: 137–150, 2011.
- 34) 宮川 文, ほか: 日本における自己炎症性症候群 (中條—西村症候群) の一例. 日本皮膚病理組織学会抄録集. **24**: 13, 2008.
- 35) Oyanagi, K., et al: An autopsy case of a syndrome with muscular atrophy, decreased subcutaneous fat, skin eruption and hyper  $\gamma$ -globulinemia: peculiar vascular changes and muscle fiber degeneration. *Acta Neuropathol.* **73**: 313–319, 1987.
- 36) 豊島 至, ほか: 筋萎縮, 皮疹, 関節拘縮変形を伴う lipodystrophy 症に類似する症例 (山田ら) の筋病変の検討. 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症及び関連疾患の病態とその病因に関する研究 (杉田班) 昭和 62 年度研究報告書. pp. 40–44, 1988.
- 37) 豊島 至, ほか: 筋萎縮, 皮疹, 関節拘縮変形を伴う lipodystrophy 症に類似する症例 (山田ら) の筋病変の検討 (2). 厚生省「精神・神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症及び関連疾患の病態とその病因に関する研究 (杉田班) 昭和 63 年度研究報告書. pp. 37–41, 1989.
- 38) Misra, A., et al.: Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine.* **83**: 18–34, 2004.
- 39) Lamprecht, P., et al.: Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis.* **63**: 1518–1520, 2004.
- 40) Liu, Y., et al.: Mutations in PSMB8 cause CANDLE syndrome with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum.* *in press.*
- 41) Tanaka, K.: The proteasome: Overview of structure and functions. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* **85**: 12–36, 2009.
- 42) Fehling, H. J., et al.: MHC class I expression in mice lacking the proteasome subunit LMP-7. *Science.* **265**: 1234–1237, 1994.
- 43) Bulua, A. C., et al.: Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med.* **208**: 519–533, 2011.
- 44) Muchamuel, T., et al.: A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP7 blocks cytokine production and attenuates progression of experimental arthritis. *Nat Med.* **15**: 781–787, 2009.

