

201231082B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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

診療基盤促進に関する研究

平成 23 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 神戸 直智

平成 25 年（2013 年）4 月

目 次

I.	総合研究報告	
	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	
	(資料) 各年度総括研究報告	
1.	NOD2 変異を基盤とするブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス に対する診療基盤の開発に関する研究 (平成 22 年度)	24
2.	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 (平成 23 年度)	29
3.	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 (平成 24 年度)	41
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	53
III.	巻末添付資料	
	(資料 1) 平成 23 年度アンケート送付時の同封資料	
	(資料 2) 本邦での診断基準（暫定案）	
	(資料 3) 本邦での患者登録基準	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

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して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。家族歴を有するものはブラウ症候群、個発例は EOS と呼ばれる。皮疹、関節炎、ブドウ膜炎を三主徴とし、主として4歳以下で発症する。原因遺伝子である NOD2 の活性化が、なぜ肉芽腫を形成させるかは未だ明らかでなく、確立した治療法はない。本症では発熱や痛みの訴えが少ないこともあり、治療介入が後れることで病勢を進行させている症例の存在が示唆される。

この様な実態を踏まえて、1-1) 日本での実態調査を行うことで臨床像を明確化するとともに疾患概念の浸透を図ること、1-2) 遺伝子診断の機会を提供するとともに同定した変異が病気の発症に関わるものであるかを判断する系を確立すること、1-3) 収集した臨床情報から診断基準を作成するとともに国際共同研究が可能な形でデータベース化して将来的な病態解析へと繋げることを目指した。さらに、有効な治療法の確立のために、2-1) 関節エコーを用いて関節病変の病態を明らかとして治療介入戦略の基盤を構築するとともに、2-2) 生物学的製剤の有効性を検証した。2-3) 長期的な目標としては、肉芽腫形成の分子機序を明らかにし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した。

実態調査に関しては、全国の 500 床以上の病院（内科、小児科、整形外科、皮膚科）を対象にアンケートを送付（回収率：41.0%）し、診断確定例 28 例、疑い症例 12 例という結果を得た。眼科を対象とした検討（回収率：34.0%）では、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。

同定した遺伝子変異は、p.Arg334Trp 12 例、p.Arg587Cys 6 例、p.Arg334Gln 4 例、p.Glu383Gly 2 例、p.Asp382Glu、p.Gly481Asp、p.Cys495Tyr、p.His496Leu、p.Met513Thr、p.Thr605Pro、p.Asn670Lys、6 塩基欠失変異（p.Glu498Val、499-500del）はいずれも 1 症例ずつであった。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。

また、診断基準（暫定案）を作成するとともに、患者登録のための本邦での登録基準を作成した。また、患者登録を円滑に進めるため、診断フローチャートを作成した。

関節エコーによる評価では、本疾患の関節病変が関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎優位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部位があること、関節滑膜炎も散見されることが分かった。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り、関節エコーによる病態評価が有用と考えられた。本症に対する生物製剤の有効性を検証した結果からは、抗 TNF α 抗体製剤は本症の関節炎、全身性炎症病態、ブドウ膜炎に対し有効であり、特に、ブドウ膜炎未発症の症例では 13 歳に達しても眼症状を発症しなかった。

NOD2 変異が肉芽腫を誘導する分子学的機序の解明を目指して検討を継続しているが、残念ながら、特筆すべき成果は現時点では得られていない。しかしながら、本研究事業を通じて明らかになったことは少なくなく、本症が特徴的な臨床

像を呈することから、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と思われる。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。平成24年度より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立に関する研究班（研究代表者：平家俊男・京都大学大学院医学研究科発達小児科学・教授）が組織されており、本研究事業での成果を引き継ぎ、継続していく予定である。

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

平家 俊男・京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授

八角 高裕・京都大学大学院医学研究科発達小児科学 助教

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

井澤 和司・京都大学大学院医学研究科発達小児科学 医員

山遠 剛・鹿児島大学医学部歯学部附属病院 医師

久保田知洋・鹿児島大学医歯学総合研究科 大学院生

山崎 雄一・鹿児島大学医歯学総合研究科 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

小坂真紀・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

中野 倫代・千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 助教

佐藤 貴史・千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 助教

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して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。家族歴を有するものはブラウ症候群、個発例は EOS と呼ばれるが、両者は同一の疾患であり、皮疹、関節炎、ブドウ膜炎を三主徴とし、主として4歳以下で発症する自己炎症疾患の1つとして注目を集める。

原因遺伝子として同定された NOD2 は、細胞内でパターン認識に関わる NLR 分子群として自然免疫での役割が注目を集める分子であり、機能消失性変異が消化管に肉芽腫を来すクローン病の発症に関連すると注目された。一方、家族性に皮膚、関節、眼に肉芽腫を来すブラウ症候群で NOD2 の機能獲得性変異が報告され (Miceli-Richard, et al. *Nat Genet* 2001), これを契機として我々は、小児期発症のサルコイドーシスの中で、肺病変を欠き関節症状を来す一群はこのブラウ症候群に病態が近いと考えて国内症例を収

集し、NOD2 の機能獲得性変異を世界に先駆けて同定した (Kanazawa, et al. *Blood* 2005)。さらに我々は、国内症例の収集を継続し、今日までに国内で 30 例ほどの症例が確認されたが (Okafuji, et al. *Arthritis Rheum* 2009)、なぜ NOD2 の活性化が肉芽腫を形成させるかは未だ明らかでない。現時点では、確立した治療法はない疾患ではあるが、症例を蓄積する過程で我々は、ステロイド大量療法によって眼症状の進行を阻止できている症例の存在に気付く一方で、疾患概念が浸透していない現状では、多くは若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis, JIA) やアトピー性皮膚炎、一般のサルコイドーシスと診断されており、本症では発熱や痛みの訴えが少ないこともあり、治療介入が後れることで病勢を進行させている症例が存在することが示唆された。

この様な実態を踏まえて本研究事業では、NOD2 変異を基盤として肉芽腫を形成するブラウ症候群と EOS の 1) 診断と 2) 治療法の確立を目的とした。

すなわち、診断の確立のためには、

- 1-1) 日本での実態調査を行うことで臨床像を明確化するとともに、疾患概念の浸透を図ること、
- 1-2) 臨床症状から本症が疑われる症例に対して遺伝子診断の機会を提供するとともに、同定した遺伝子変異の活性化を確認し、未報告の遺伝子診断を同定した際にそれが病気の発症に関わるものであるかを判断する系を確立すること、
- 1-3) 収集した臨床情報から診断基準を作成するとともに、合致する症例の情報を登録し、国際共同研究が可能な形でデータベース化して将来的な病態解析へと繋げること、

を目指した。一方、有効な治療法の確立のためには、

- 2-1) 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ことから、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。
- 2-2) さらに、生物学的製剤の有効性を検証した。

- 2-3) そして、長期的な目標として、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した。

B. 研究方法

1-1) 日本での実態調査 (疾患概念の浸透)

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。他の疾患名で報告されている症例を含めて症例を文献で検索し症例を集積すると、上記の臨床的特徴を満たすほぼ全例から NOD2 の恒常活性変異体が同定された (Kanazawa et al, *Blood* 2005)。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。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。このため、全国の主要診療施設に対して、平成 22 年度は小児科、皮膚科、眼科、内科を対象に、平成 23 年度は眼科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。

1-2) 遺伝子診断の機会を提供 (遺伝子変異の活性化を確認)

臨床症状がから本症として疑われる症例に関しては、遺伝子診断の機会を提供した。具体的には、患者本人 (被験者が未成年の場合には、その保護者) に対して説明を行い、文章による同意を得た後に採取した全血 /PBMC より、ゲノム DNA を抽出し、NOD2 の全エクソンの遺伝子配列を解析した。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。

1-3) 診断基準を作成 (データベース化)

収集した臨床情報を基に、診断基準を作成した。さらに平成 24 年度には、いくつかの自己炎症性疾患を統合する形で、「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤

の確立に関する研究班（研究代表者：平家俊男・京都大学大学院医学研究科発達小児科学・教授）が組織され、本研究事業での成果を引き継ぎ、継続していくこととなった。このため、ブラウ症候群/EOS に関しても、本研究事業で作成した診断基準を基として、疾患別登録基準および診断フローチャートの作成を行った。特に、疾患別登録基準の作成に関しては、欧州で先行する患者登録システムである Eurofever と整合性のある形で患者登録システムを構築するため、Eurofever での登録基準と、これまでの我々の3年間の本事業で作成した診断基準との摺り合わせを行った。また、診断フローチャートの作成に関しては、これまでの本事業で収集した患者情報を基に、これを包括する形で作成した診断基準を活かして、作成した。

2-1) 関節エコーによる評価

千葉大学の症例は、我々が収集した症例の中では当初関節所見を欠くとして報告されていた（藤田，他：日小皮会誌 1990）が、関節エコーを行うことで腱鞘炎の所見が確認された。また、本症例の検討から、ブラウ症候群/EOS によって冒される病変が明瞭化でき、非侵襲性に病勢を評価できる可能性が示唆された。このため、NOD2 変異が同定された症例において、関節エコーを行うことで、将来の治療法確立の際に病勢評価として用いるに足るものであるかを検討することを目的とした。

関節エコーによる評価は、3年間に渡る本事業での検討を通じて症例数を増やし、最終的には鹿児島大学病院小児診療センター小児リウマチ膠原病外来、千葉大学医学部附属病院皮膚科/小児科、あるいは千葉県こども病院アレルギー・膠原病科で外来加療されている遺伝子診断の確定している8症例を関節エコーで網羅的に評価した。部位は40関節（DAS28関節+足関節+MTP関節）における100滑膜部位（関節滑膜/腱鞘滑膜/滑液包）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プラ（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。

2-2) 生物学的製剤の有効性の検証

臨床面の評価は、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ことが知られる。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は影響をうけない。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。

さらに、生物製剤の有用性に対する評価は、対象患児の診療録から臨床所見や検査データを後方視的に収集し、生物製剤投与による変化を検討した。その際に、関節炎病態の変化については、関節痛、関節腫脹、手背足背の囊腫状腫脹、指趾の屈曲拘縮の項目に、また全身の炎症病態については倦怠感と結節性紅斑の項目に分けて検討し、理学所見や自覚症状から評価した。ブドウ膜炎の活動性については、眼科的検査で得られた前眼部（前房内炎症、虹彩癒着）、硝子体混濁、後眼部（乳頭浮腫、網膜血管炎）等の所見や、1日のステロイド点眼回数（両眼の合計）を総合して評価した。投与された生物製剤の有効性については、その累積継続率でも評価した。

2-3) 肉芽腫形成の分子機序

分子の活性に着目した病態解析に関しては、NOD2 遺伝子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ことが報告されている。しかしながら、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、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た。平成 23 年度の検討では、分離した CD14 陽性細胞から発現する遺伝子をそのまま抽出したが、平成 24 年度の検討では、単離した細胞に目的とする NOD2 遺伝子を発現誘導するために、ビタミン D3 を添加して 24 時間培養し、その後に細胞より発現する mRNA を抽出した。いずれの検

討においても、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、健常者と比較した。

一方、NOD2遺伝子の変異との関連が最初に報告されたクローン病ではゲノムワイド関連分析が行われ、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。また通常のサルコイドーシスにおいても、解析対象を重篤な肺病変を伴う症例に絞ると、NOD2遺伝子のクローン型多型の一つと関連することが報告されている。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/EOSと機能消失型の多型が報告されているクローン病やサルコイドーシス、ハンセン病において、ともに同じように肉芽腫が形成されるのか、その理由は未だ明らかではない。そこで、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。

(倫理への配慮)

疾患別登録基準および診断フローチャートの作成に際して、その基盤となった患者情報の収集にあたっては、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」を遵守して進めた。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に際しては、計画の審査を受け、千葉大学倫理審査の承認を受けている(受付番号1150)。また、本研究結果を包括する形で組織された「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立に関する研究班(研究代表者:平家俊男・京都大学・教授)」においても、研究代表者が所属する京都大学において計画書の承認を得ている。

遺伝子解析に当たっては、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。

患者から採取した末梢血など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(受付番号1007)、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。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。

また本疾患の希少性ととも重要性から、患者由来iPS細胞を樹立し、本研究課題での成果を受け継ぐ形での検証を予定しており、iPS細胞作成に関わる申請を行い、細胞樹立機関である京都大学(CIRA)、および患者検体を採取する場所としての千葉大学において、該当する生命倫理申請を行い、承認を得た。実際の検討に際しては、各倫理指針等に基づき、あらかじめ研究の内容やかかる費用等について患者および家族に説明、または情報公開を行った上で、必要に応じて生命倫理委員会の定める文章等により同意を得て実施している。

C. 研究結果

1-1) 日本での実態調査(疾患概念の浸透)

2010年8月に開催された第31回日本炎症・再生医学会とそれに引き続いて行われた自己炎症症候群研究会、9月にオランダにて開催された第6回国際自己炎症症候群研究会、およびその後のメールのやりとりから、分担研究者らと情報交換を行い、臨床像をまとめるとともに、1次アンケートに際して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。

実際に、平成22年度は全国の500床以上の病院(内科、小児科、整形外科、皮膚科)を対象に3137通のアンケートを送付し、該当科なしと返信された70通を除いて1268

通の返信を回収し（回収率：41.0%）、診断確定例 28 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）12 例、という結果を得た。

平成 23 年度の検討に際しては、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。中尾先生からのアドバイスを参考に疾患を周知するための説明をまとめ、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（巻末添付資料 1）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。

1-2) 遺伝子診断の機会を提供（遺伝子変異の活性化を確認）

本研究で得られた変異のまとめを示すと、p.Arg334Trp 12 例、p.Arg587Cys 6 例、p.Arg334Gln 4 例、p.Glu383Gly 2 例、p.Asp382Glu、p.Gly481Asp、p.Cys495Tyr、p.His496Leu、p.Met513Thr、p.Thr605Pro、p.Asn670Lys、6 塩基欠失変異（p.Glu498Val、499-500del）はいずれも 1 症例ずつであった。いずれも in vitro での 293T 細胞への遺伝子の強制発現系において、NF- κ B の活性化が確認された。この結果、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。

1-3) 診断基準を作成（データベース化）

アンケートの実施に平行して、収集した臨床情報と自らが経験した症例を基に班員同士の情報交換から、巻末添付資料 2 のように診断基準（暫定案）を作成した。

平成 24 年度には、これまでの本研究事業で作成した診断基準を基にして、巻末添付資料 3 として掲げる様に、患者登録のための本邦での登録基準を作成した。また、本邦での患者登録を円滑に進めるため、診断フローチャートを作成した。

【診断フローチャート】

皮膚症状、関節症状、眼症状が 3 主徴である。
→ 症状の確認（疑い例）

1) 皮膚症状（初発症状となることが多い。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）

- 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。

2) 関節症状（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。）

- 関節背面が無痛性に囊腫状に腫脹する。
- 手指、足趾がソーセージ様に腫脹する。

3) 眼症状（進行例では、失明する。他の臨床症状に遅れて出現する。）

- 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。

→ 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、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（家族歴を認める場合）・関節症状が出現した段階（家族歴を認めない場合）で、組織診断（確定例）あるいは遺伝子診断（組織学的診断例）を考慮することが望ましい。

2-1) 関節エコーによる評価

検討を行った 8 症例（うち男性 6 症例）の関節エコー施行時の年齢は、5 歳 6 ヶ月から 37 歳 8 ヶ月（中央値 12 歳 6 ヶ月）であった。プレドニゾロンが 3 症例、メトトレキサートが 6 症例、TNF 阻害薬が 3 症例で投与されていた。関節エコー施行時の圧痛関節数（/40 関節）は 0-4（中央値 0）、腫脹関節数（/40 関節）は 1-25（中央値 4）、患者全般評価 VAS（/100 mm）は 0-65 mm（中央値 9 mm）、CRP は 0.0-0.6 mg/dL（中央値 0.1 mg/dL）、DAS28-ESR は 1.2-4.5（中央値 2.55）であった。

全症例で手関節および足関節に腱鞘滑膜炎病変を認めた。また手指屈筋腱にも高頻度に腱鞘滑膜炎を認めた。一方、手関節屈筋腱群に腱鞘滑膜炎の所見を認める症例はいなかった。関節滑膜炎の評価を腱鞘滑膜炎と比較すると、頻度はやや低く、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-ESR との相関は、少数の解析ではあるものの、DAS28-ESR と総 GS スコア/総 PD スコアは有意に相関することが示された。これにより本症の患児全体としての滑膜炎病変は、DAS-ESR により評価可能であることが示された。さらに、診察所見と関節エコーでの所見を比較すると、関節エコーでは約半数の関節で滑膜炎病変が検出されたが、診察上所見（圧痛または腫脹）を認めた関節は、320 関節中 70 関節（22%）にとどまった。

2-2) 生物学的製剤の有効性の検証

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制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も変化はみられなかった。

平成 24 年度には、生物製剤の有効性について検証した。検討対象とした生物製剤は、抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、エタネルセプト（ETA）の 4 種類と、抗 IL-6 製剤であるトシリズマブ（TCZ）である。これらの生物製剤はそれぞれの製剤の通常の方法に従って投与された。すなわち、IFX は 5mg/kg を 6 週ごとまたは 10 mg/kg を 8 週ごとに点滴静注で投与された。また皮下注製剤である ADA と ETA は、それぞれ 30mg を 2 週ごと、あるいは 0.4mg/kg を週 2 回の間隔で投与された。TCZ は点滴静注で 8mg/kg が投与され、その投与間隔は 2 週間隔または 4 週間隔であった。TCZ で治療中の 1 症例を除き、すべての症例で週 1 回のメトトレキサート（MTX 10mg/m²/w 内服）が併用された。

関節所見

抗 TNF 製剤である IFX や ADA を導入した 5 例では、全例で関節痛が、4 例で関節腫脹が改善し、うち 2 例で囊腫状腫脹の軽減がみられた。しかし ETA を導入した 2 例では関節痛や関節腫脹に対して有効例と無効例がそれぞれ 1 例ずつみられ、無効例は TCZ へ変更された。抗 IL-6 製剤である TCZ を導入した 2 例では、いずれも関節炎病態に対する改善は得られず、IFX へ変更された。また、手背足背の囊腫状腫脹については、生物製剤導入後の改善は IFX で治療した 2 例にとどまった。一方、指趾の屈曲拘縮については、抗 TNF 製剤、抗 IL-6 製剤のいずれにおいても、改善は認められなかった。

全身症状および皮膚所見

倦怠感 は生物製剤導入時に 5 例に認められ、そのうち抗 TNF 製剤で治療された 4 例中 3 例で倦怠感が改善した。一方、抗 IL-6 製剤で治療された 1 例は改善がみられなかった。皮膚症状としてみられる結節性紅斑は、生物製剤導入時に 4 例で認められ、IFX が導入された 3 例の全例で消失した。また生物製剤導

入時に結節性紅斑を認めなかった5例では、治療中に出現することはなかった。

ブドウ膜炎

生物製剤導入時までに活動性のブドウ膜炎を認めた例は4例あり、うち3例にIFXが、1例にTCZが導入された。その結果、IFXが導入された3例では全例でブドウ膜炎の改善がみられたが、TCZが導入された1例では眼科所見に改善がみられなかった。一方、生物製剤導入時に、ステロイド点眼によりブドウ膜炎が寛解していた症例は、生物製剤投与中にブドウ膜炎が悪化することはなかった。また、ブドウ膜炎を発症していない状況で生物製剤が導入された2例(導入時の年齢はそれぞれ5歳4か月、6歳)では、最終的にはそれぞれIFXとETAで治療が継続されたが、最終受診時の年齢がそれぞれ13歳9か月、13歳3か月に達しても、ブドウ膜炎の発症を認めなかった。

生物製剤導入後のブドウ膜炎の変化を、両眼における1日のステロイド点眼の使用回数で評価したところ、IFXを導入した3例の全員で導入後に点眼回数が減少し、うち1例は点眼が中止された。一方、TCZはブドウ膜炎のある1例で導入されたが、点眼回数は不変であった。

検査所見および治療

臨床所見を反映した検査所見の変動や治療の変化が見られた。

生物製剤導入時に赤沈値(ESR)の亢進を認めた例のうち、IFX導入例の2例中2例で、ETA導入2例中1例でESRが正常化した。TCZを導入した2例ではいずれもESR値の改善は見られなかった。CRP値もESRを反映した変化を示し、抗TNF製剤導入例では陰性化した。一方、TCZでもCRPは陰性化した。TCZがCRP産生を直接誘導するIL-6の抗受容体抗体であることから、その評価はできないと考えた。

MMP-3値は、関節リウマチRAやJIAの関節炎において軟骨や骨破壊の指標とされているが、本症においても生物製剤導入時には全例で増加していた。このMMP-3の生物製剤導入後の変化を検討すると、抗TNF製剤導入例では7例中5例で改善した。一方、抗IL-6製剤を導入した2例では、TCZ導入後にMMP-3はむしろ増加し、いずれもIFXへ変更された後に改善した。

生物製剤の継続率

本症の6例に対し4種類の生物製剤が導入され、そのうち1st生物製剤として選択された

のは、抗TNF製剤が5例、抗IL-6製剤が1例であった。1st生物製剤導入後、平均5.4年にわたって治療経過が観察されたが、1st生物製剤としてIFXやADAで治療が開始された3例では、いずれも最終評価時まで同じ生物製剤が継続された。一方、ETAが導入された2例では、1例は最終評価時までETAによる治療を継続したものの、もう一例では効果が不十分なためにTCZへ変更された。しかし、この症例ではTCZでも十分な効果が得られず、最終的にはIFXへ変更して病態は寛解したため、最終評価時までIFXが継続された。

また、1st生物製剤として抗IL-6製剤であるTCZが選択された症例では、導入後に症状や検査値の悪化がみられた。この症例では約2か月後にIFXへ変更されて寛解が得られ、最終評価時までIFXが継続された。以上の結果から、1st生物製剤から3rd生物製剤までの治療経過を抗TNF製剤と抗IL-6製剤に分けて検討すると、本症に対する抗TNF製剤の継続率は、抗IL-6製剤より有意に優れていた。

2-3) 肉芽腫形成の分子機序

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抗体でラベルし、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。ビタミンD3を添加した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。

その結果、ビタミンD3を添加することで、これまで発現誘導すると報告されている抗菌ペプチド(CAMP/LL37)とともに、NOD2の発現が優位に発現増強していることが確認され、実験系としては予定通り、機能していることが確認された。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、ビタミンD3添加によってNOD2の発現が増強したにもかかわらず、*in vitro*の系で遺伝子を細胞株へと強制発現させた時に観察されるようなNF- κ Bが活性化していると示唆する遺伝子発現の推移は確認できなかった。

なお、平成22年度の検討では、ヒト単球系細胞株THP-1細胞へNOD2変異を導入した細胞を樹立した。班員である金澤伸雄を中心に解析が進められ、無刺激では変異の有無

による違いを認めなかったが、分化誘導因子である PMA 刺激により、変異細胞に特異的に接着性が亢進し、ICAM-1 の持続的発現と PDGF-B mRNA の一過性発現を伴うことを見出した。EOS 患者病変部皮膚の染色でも、肉芽腫内の NOD2 陽性多核巨細胞に ICAM-1 と PDGF-B が発現することを認めた。

平成 23 年度に取り組んだ 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。

D. 考察

本症は、臨床情報の集積から、大量のステロイドあるいは、下記に述べる生物製剤（特に抗 TNF α 製剤）の使用により眼症状や関節拘縮の進行が抑制される一方で、他の疾患と誤認され病勢を進行させた場合には、失明、関節拘縮や脱臼によって生活は著しく障害される傾向が明らかになった。幸い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。

また、国内推定が 50 例ほどの稀少疾患であるが、情報を国際的に共有できれば病態解明の機会を増やすと期待される。自己炎症性疾患の国際会議を母体とした患者情報の国際レジストレーションが企画されており、収集した患者情報をこれに登録し、専門家による世界レベルでの情報共有を図る予定である。また、更なる症例の掘り起こしのために、遺伝子診断の機会を提供するとともに、集積した臨床情報を勘案してより実際に即したものになるよう診断基準を改定していく。

本邦における遺伝子変異の検討では、p.Arg334Trp が最多で 37.5%、p.Arg587Cys が 18.8% で 2 つの変異でほぼ 50% をしめた。その後、p.Arg334Gln が 12.5%、p.Glu383Gly 6.3% と続き、他はそれぞれ 1 例のみであつ

た。International registry においては p.Arg334Trp、p.Arg334Gln がいずれも 40% を占めており、本邦においては p.Arg334Gln 変異が少なく、1 例報告である変異が多数存在する傾向は昨年同様みられた。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は今年度終了時点でも例外なく、再確認されている。本指標は新規変異を持つ患者診断に重要である。さらに症例によって例外なく認められる事実であることは、病態・発症機序を考える上で大変重要な知見であると考えられた。

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。

治療として生物製剤の有用性を検討したところ、関節炎、皮疹や倦怠感などの全身症状、ブドウ膜炎に対して、抗 IL-6 製剤よりも抗 TNF 製剤が有用である可能性が示唆された。抗 TNF 製剤には、TNF 受容体 Fab 部と結合することで TNF 結合を遮断する ETA と、TNF に対するモノクローナル抗体である INF や ADA があるが、抗 TNF モノクローナル抗体である IFX や ADA の有効性が ETA と比べて高かったことは、本症の炎症病態における TNF の関与やその機序について、示唆を与えている可能性がある。

一方、IL-6 阻害薬である TCZ が 2 例において無効であったことは興味深い。これらの 2 例では、TCZ 導入後に臨床的な有効性が得られないばかりか、かえって MMP-3 が増加

するなど、同じ関節炎疾患である JIA とは異なった反応を示した。抗 TNF 製剤と抗 IL-6 製剤の有効性の違いは、本症の病態を形成し持続させる leading cytokine の違いを反映したのもかもしれない。

また、抗 TNF 製剤は関節痛や関節腫脹に有効であったが、PIP 関節を中心とした指趾屈曲に対しては無効であった。そればかりか、生物製剤による治療を継続しても屈曲の程度が徐々に進行する傾向がみられた。典型例で関節エコーを行ったところ、ドップラーによる血流評価では関節滑膜には血流の増加は見られないものの (Grade 0~1)、腱鞘滑膜に著明な血流増加を認めた (Grade 3)。これらの所見は、昨年度の本研究班で池田らが報告した所見と一致しており、抗 TNF 製剤による治療の限界を示唆している。

ブドウ膜炎は、本症の生活予後を左右する重要な病態である。本邦のブラウ症候群/EOS 症例をまとめた Okafuji らの報告では (*Arthritis Rheum* 2009,60:242-50)、ブドウ膜炎は 20 例中 18 例 (90%) にみられ、そのうち 14 例 (78%) は 6 歳までに発症していた。今回の検討で、生物製剤導入前にブドウ膜炎を認めていた 4 例の発症年齢は、それぞれ 2 歳、2 歳、4 歳、5 歳であり、Blau/EOS 発症から平均 2.2 年後であった。一方、生物製剤導入時までにブドウ膜炎を未発症であった 2 例の導入時の年齢は、それぞれ 5 歳と 6 歳であり、ブドウ膜炎発症のリスクがある年齢域であった。しかしながら、これらの 2 例では、抗 TNF 製剤導入後、それぞれ 8.4 年、4.1 年が経過した最終観察の時点においてもブドウ膜炎の発症はみられなかった。活動性ブドウ膜炎に対して抗 TNF 製剤が有効であった 4 例の治療成績を考慮すると、抗 TNF 製剤がブドウ膜炎の発症を予防している可能性は否定できない。

一方、関節エコーを用いた検証からは、滑膜病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。全体に診察による滑膜病変の検出精度に限界があることが示唆されるが、特に潜在性滑膜病変の頻度の高い PIP 関節、手関節、および足関節では関節エコー評価の意義が大きいと考えられた。

以上の結果から、治療フローチャートに関しては、現時点では病態や重傷度判定に基づいた特異的な治療は提唱されていない。しかしながら、(治療介入時の) 病勢把握の指標としての有効性を検証するという観点からも、我々は関節エコーによる定期的な評価の有用性に期待している。

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- κ B 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。これまでの検討結果として、採取した患者由来末梢血 CD14 陽性細胞に 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、実際にビタミン D3 の添加により、報告されている (Wang TT, et al. *J Biol Chem*. 2010) 抗菌ペプチドの発現増強を確認することができた。しかしながら、今回の検討では、病態解析に結びつけることができると思われる様な、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依然として確認できなかった。これは、ビタミン D3 添加によって、分離した細胞に NOD2 の発現を誘導することができたものの、発現した NOD2 からのシグナルを有効に伝えるための機構が、必ずしもこの細胞には備わっていない可能性を考えた。このため、今後の実験においては、分離した CD14 陽性細胞をマクロファージへと分化誘導することで、肉芽腫形成に関わると考えられる因子の検討を予定している。

E. 結論

NOD2 変異を同定できたブラウ症候群/EOS 本邦 32 症例における NOD2 遺伝子型を集計すると、疾患特異的 NOD2 変異の性質として、HEK293 細胞へと強制発現させた際にリガンド非依存性に NF- κ B の転写亢進がみられることが再確認された。しかしながら、患者から分離培養した末梢血を用いた検討では、NF- κ B の転写亢進を示唆する所見は同定できず、未だ病態解析に結びつけられる様な治験を得るには至っていない。

臨床面では、本症に対する生物製剤の有効性について検討した。稀少疾患であるために対象症例数に限界があり、retrospective な検討であることもあり、得られた成果の妥当性については限界がある。しかしながら、抗 TNF モノクローナル抗体製剤による治療は有効であり、特に関節炎、倦怠感や皮膚の結節性紅斑といった全身性の炎症病態、さらにはブドウ膜炎の改善を確認できた症例が見られた。

また、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部位があること、腱鞘滑膜炎よりも頻度は落ちる

が、明らかな関節滑膜炎も認められた。さらに、患者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には限界があることが示唆された。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、画像上関節リウマチと同様の所見を呈しながら無痛性であることは興味深い。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 上は良い点であるが、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っているという現状がある。個々の関節変形を防ぐため、より細やかな治療戦略の確立には、関節エコーによる病態評価が有用となり得ると考えた。

このように、本研究事業を通じて明らかになったことは少なくなく、本症が特徴的な臨床像を呈することから、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と思われる。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。本年度（平成 24 年度）より、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として我々の研究に先行する形で解析が進められていた、いくつかの自己炎症性疾患を統合する形で、「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立に関する研究班（研究代表者：平家俊男・京都大学大学院医学研究科発達小児科学・教授）が組織されており、我々の研究班もこれに分担研究者として加わり、本研究事業での成果を引き継ぎ、継続していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura Y, Kambe N. Linkage of bacterial colonization of skin and the urticaria-like rash of NLRP3-mediated auto-inflammatory syndromes through mast cell-derived TNF- α . *J Dermatol Sci.* (in press).
2. Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N.

Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of “idiopathic” sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* (in press).

3. Kunimoto K, Kimura A, Uede K, Aoyagi N, Furukawa F, Kanazawa N. A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit. *Dermatology.* (in press)
4. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, Yamagata M, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis to predict methotrexate requirement. *Arthritis Rheum.* (in press)
5. Tanaka S, Ikeda K, Uchiyama K, Iwamoto T, Sanayama Y, Okubo A, Nakagomi D, Takahashi K, Yokota M, Suto A, Suzuki K, Nakajima H. [18F] FDG uptake in proximal muscles assessed by PET/CT reflects both global and local muscular inflammation and provides useful information in the management of patients with polymyositis/ dermatomyositis. *Rheumatol (Oxford).* (in press)
6. 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.* 2013; 33: 793-7.
7. Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito MK. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic

- mosaicism and drug discovery. *Blood*. 2012; 120: 1299-308.
8. Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, Meng G, Strober W, Núñez G. Critical role for mast cells in interleukin-1 β -driven skin inflammation associated with an activating mutation in the Nlrp3 protein. *Immunity*. 2012; 37: 85-95.
 9. Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T. Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012.
 10. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, Costa JM, De Leener A, Gattorno M, Kania U, Kone-Paut I, Lezer S, Livneh A, Moix I, Nishikomori R, Ozen S, Phylactou L, Risom L, Rowczenio D, Sarkisian T, van Gijn ME, Witsch-Baumgartner M, Morris M, Hoffman HM, Touitou I; European Molecular Genetics Quality Network. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 599-605.
 11. 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.
 12. 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*. 2012; 92: 395-8.
 13. 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.
 14. 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*. 2012; 32: 3761-4.
 15. 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.
 16. 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*. 2012; 39: 536-540.
 17. Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F. Hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama: A pilot study. *J Dermatol*. 2012; 39: 531-535.
 18. Kanazawa N. Rare hereditary auto-inflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci*. 2012; 66: 183-189.
 19. Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int*. 2012; 61: 197-206.

20. 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.* 2012; 124: 227-238.
21. 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.
22. Li H, Kanazawa N, Kimura A, Kaminaka C, Yonei N, Yamamoto Y, Furukawa F. Severe ulceration with impaired induction of growth factors and cytokines in keratinocytes after trichloroacetic acid application on TRPV1-deficient mice. *Eur J Dermatol.* 2012; 22: 614-621.
23. 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 immune-deficiency patient. *J Clin Immunol.* 2012; 32: 690-7
24. 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.
25. 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.
26. 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, 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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. *J Clin Immunol*. 2011; 31: 968-76.
31. 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 hypo- morphic NEMO mutation. *J Clin Immunol*. 2011; 31: 802-10.
 32. 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*. 2011; 2011: 305656.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Kanazawa N. Sarcoidosis and auto-inflammation. *Inflamm Regen*. 2011; 31: 66-71.
 36. Takei S. Systemic JIA as an auto-inflammatory disease. *Inflamm Regen*. 2011; 31: 52-652.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, Heike T, Nakahata T. A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 194-6.
 41. 金澤伸雄. 肉芽腫のすべて サルコイドーシス. *Monthly Book Derma デルマ*. (印刷中) .
 42. 金澤伸雄. 日本で見出された自己炎症疾患：中條-西村症候群. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌. (印刷中) .
 43. 中川誠太郎, 神戸直智, 中村悠美. 自然免疫と蕁麻疹. *皮膚アレルギーフロンティア*. 2013; 11: 13-6.

44. 神戸直智, 中村悠美. 連載「自己炎症症候群の多様性」 CAPSでみられるヒスタミン非依存性蕁麻疹. 炎症と免疫. 2012; 20: 183-8.
45. 神戸直智. 特集「蕁麻疹患者のQOL向上術」 蕁麻疹様皮疹を呈するクリオピリン関連周期性症候群の診断と管理. *Monthly Book Derma* デルマ. 2012; 194: 63-9.
46. 中野倫代, 神戸直智. 特集「皮膚免疫学—免疫臓器としての意義と病態」 皮膚と自己炎症性機序による肉芽腫性疾患. 医学のあゆみ. 2012; 242: 791-4.
47. 神戸直智, 中村悠美. 特集「アナフィラキシーショック」 NLRP3インフラマソームを介したマスト細胞の活性化. 臨床免疫・アレルギー科. 2012; 58: 560-4.
48. 神戸直智. 自己炎症症候群と皮膚疾患の関連 —治りにくい蕁麻疹（それと乾癬）について—. 日皮会誌. 2012; 122: 3286-8.
49. 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.
50. 池田啓. 生物学的製剤使用下での画像診断の有用性. 最新医学. 2012; 67: 58-63.
51. 池田啓. リウマチ診療における超音波検査の有用性. 新医療. 2012; 39: 102-7.
52. 池田啓, 山形美絵子. 関節リウマチの超音波画像診断. 映像情報メディカル. 2012; 44: 934-7.
53. 池田啓. 関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か?. 臨床リウマチ. 2012; 24: 314-9.
54. 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの疾患活動性モニタリング. リウマチ科. 2012; 48: 509-13.
55. 金澤伸雄. 皮膚-紅斑など皮膚症状から診断へ. 小児内科. 2012; 44: 85-89.
56. 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.
57. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. 中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常. リウマチ科. 2012; 47: 654-660.
58. 金澤伸雄. NOD2関連疾患. 炎症と免疫. 2012; 20: 517-522.
59. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. プロテアソーム病. 炎症と免疫. 2012; 20: 609-614.
60. 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.
61. 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.
62. 武井修治. Autoinflammation. 炎症と免疫. 2011; 19: 645-7.
63. 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.
64. 池田啓, 中島裕史. 関節エコー画像の特徴. *Mebio*. 2011; 28: 70-9.
65. 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.
66. 金澤伸雄. 自己炎症疾患とは. 皮膚病診療. 2011; 33: 8-14.
67. 金澤伸雄. 名前をつけよう. 臨床皮膚科. 2011; 65: 85.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 佐藤貴史, 神戸直智. Th17細胞と自己炎症性疾患. アレルギーの臨床. 2011; 31: 218-22.
74. 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.
75. 神戸直智. 総論 自己炎症疾患の病態から炎症を考える. 細胞. 2010; 42: 356-9.
76. 金澤伸雄. Blau/EOSの病態から炎症を考える. 細胞. 2010; 42: 372-5.
77. 金澤伸雄. Blau/EOS: 肉芽腫形成性自己炎症疾患. 医学のあゆみ. 2010; 235: 1180-4.
78. 金澤伸雄. 自己炎症疾患. 日本皮膚アレルギー接触皮膚炎学会誌. 2010; 4: 23-9.
79. 金澤伸雄. 若年発症サルコイドーシス・Blau症候群とNOD2変異. 日皮会誌. 2010; 120: 2997-9.
- 書籍
1. 金澤伸雄. Blau症候群と若年発症サルコイドーシス. 皮膚科臨床アセット14「肉芽腫性皮膚疾患 サルコイドーシス・他の肉芽腫」. 中山書店. 東京. (印刷中)
2. 金澤伸雄. 自己炎症疾患に対する抗IL-1療法. 皮膚科サブスペシャリティシリーズ第7巻「1冊でわかる最新皮膚科治療」. 文光堂. 東京. (印刷中)
3. 金澤伸雄. Blau症候群. サルコイドーシスQ&A集. 厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班編. (印刷中)
4. 金澤伸雄. [誤診: アトピー性皮膚炎] 3. 本当は「Early-onset sarcoidosis」. 皮膚科フォトクリニックシリーズ「誤診されている皮膚疾患」. メディカルレビュー社. 東京. 2013; p.48-51.
5. 神戸直智. II各論 A自己炎症性疾患 7. Blau症候群/若年発症サルコイドーシス. 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 診断と治療社. 2012; p.86-9.
6. 神戸直智. III症例 Blau症候群/若年発症サルコイドーシス. 自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患. 診断と治療社. 2012; p.207-9.
7. 池田 啓. EULARリウマチ性疾患超音波検査テキスト (大野滋監訳). メディカルサイエンスインターナショナル. 2012; 第1-5, 22, 26章.
8. 金澤伸雄. 壊疽性膿皮症は自己炎症疾患か?. WHAT'S NEW in 皮膚科学 2012-2013. メディカルレビュー社. 東京. 2012; p.34-5.
9. 金澤伸雄. ピアス皮膚炎・肉芽腫とは?. 女性の皮膚トラブルFAQ. 診断と治療社. 東京. 2012; p.218-23.
10. 金澤伸雄. Blau症候群. 最新医学別冊新しい診断と治療のABC3「サルコイドーシス (改訂第2版)」長井苑子編. 最新医学社. 大阪. 2012; p.210-8.
11. Kanazawa N. Hereditary auto-inflammatory diseases with skin

manifestations. The 22nd World Congress of Dermatology Special Book Asian Skin and Skin Diseases. 2011; p.293-297.

12. 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. 2012; p.34-35.
13. 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. 2012; p.226-228.
14. 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. 2011; p.499.
15. 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. 2011; p.5-6, p.14-5.

2. 学会発表

国際学会

1. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi K, Nakajima H. Time-integrated synovitis activity assessed by power Doppler ultrasound significantly correlates with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate alone but not in those treated with TNF antagonists. (American College of Rheumatology, Nov 11, 2012, Washington DC, USA)
2. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. (European League against Rheumatism Congress. June 8, 2012, Berlin, Germany)
3. 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, Feb 4-6, 2012. Tokyo, Japan)

4. Kanazawa N, Arima K, Mishima H, Furukawa F, Ida H, Yoshiura KI. Analysis of the pathogenesis of Nakajo-Nishimura syndrome shows a new class auto-inflammatory syndromes with proteasome disability. (36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Dec 9-11, 2011. Kyoto, Japan)
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” Nov 18, 2011. Singapore)
6. 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, Nov 4-9, 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 rheumatoid arthritis with 2010 ACR/EULAR criteria: ultrasound-combined classification with two different definitions of gray-scale synovitis for joint involvement. (American College of Rheumatology. Nov 4-9, 2011. Chicago, USA)
8. 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, Sep 14-18, 2011. Bruges, Belgium)

9. 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 auto-inflammatory syndrome with periodic fever, skin eruptions and partial lipodystrophy. (41st Annual Meeting of ESDR, 2011. Sep 7-10, 2011. Barcelona, Spain)
10. 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, Sep 7-10, 2011. Barcelona, Spain)
11. 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, Sep 7-10, 2011. Barcelona, Spain)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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. (Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, May 25-28, 2011. London, UK)
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. Kanazawa N. Childhood sarcoidosis and Blau syndrome. Symposium Noninfectious Granulomatous Disorders: From Sarcoid to Foreign Body Granuloma. (22nd World Congress of Dermatology, May 24-29, 2011. Seoul, South Korea)
18. 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). (22nd World Congress of Dermatology, May 24-29, 2011. Seoul, South Korea)
19. 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, Apr 15-17, 2011. Taipei, Taiwan)
20. Kanazawa N, Nishiyama M, Li HJ, Okafuji I, Kambe N, Furukawa F. Long-term ICAM-1 and transient PDGF-B expression on PMA-activated THP-1 cells harboring early-onset sarcoidosis/Blau syndrome-associated NOD2 mutations. (6th International Congress on FMF and SAID, Sep. 2-6, 2010, Amsterdam, The Netherlands)

国内学会

1. 池田 啓. 関節エコーを用いた関節リウマチ診療の最適化. (第45回九州リウマチ学会モーニングレクチャー. 2013年3月10日, 那覇市)
2. 神戸直智. 若年発症サルコイドーシス