

201231127A

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)

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 (H24-難治等(難) -一般-026)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成25(2013)年 3月

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)

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 (H24-難治等(難) -一般-026)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成25(2013)年 3月

目次

I. 班員・協力者名簿	1
II. 総括研究報告	
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	3
平家 俊男	
(資料1) 臨床情報登録用紙 平成24年度	17
(資料2) 暫定診療フローチャート	49
III. 分担研究報告書	
1 CAPSに対するアナキンラ治療の有効性及び安全性の後方視的検討	79
西小森 隆太・京都大学大学院医学研究科 准教授	
2 ヒト多能性幹細胞を用いたCryopyrin関連周期熱症候群の病態解析・	
治療法開発に関する研究	83
中畑 龍俊・京都大学iPS細胞研究所 教授	
3 ヒト多能性幹細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析・治療法開発に関する研究	88
斎藤 潤・京都大学iPS細胞研究所 准教授	
4 二世代および三世代にわたって見られた家族性地中海熱	91
原 寿郎・九州大学大学院医学研究院成育発達医学 教授	
5 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	95
～慢性再発性多巣性骨髄炎～	
横田 俊平・横浜市立大学医学研究科小児科学 教授	
6 NLRP3バリエントとMEFVハプロタイプバリエントの共保有症例における	99
自己炎症性疾患発症の可能性について	
近藤 直実・岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授	
7 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索	104
井田 弘明・久留米大学医学部膠原病内科 准教授	

8	クリオピリン関連周期性症候群疾患関連変異体の機能に着目した病態解析	109
	神戸 直智・千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授	
9	中條-西村症候群の病態解明	115
	金澤 伸雄・和歌山県立医科大学医学部皮膚科学 講師	
10	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎症候群に関する研究	125
	上松 一永・信州大学医学研究科感染防御学 准教授	
11	MEFV 変異を有する周期性発熱症候群におけるサイトカインプロファイルの特徴	128
	谷内江 昭宏・金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 教授	
12	「自己炎症性疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」 ～PAPA(Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne)症候群～	132
	森尾 友宏・東京医科歯科大学大学院発発生発達病態学分野 准教授	
13	IDJ登録症例中の自己炎症性疾患に関する研究	136
	野々山 恵章・防衛医科大学校小児科学講座 教授	
14	自己炎症疾患と自己免疫疾患の連続性に関する研究	140
	ー早期発症および家族歴のある小児SLEの臨床病態特性ー 武井 修治・鹿児島大学医学部保健学科 教授	
15	自己炎症疾患と自己免疫疾患の連続性に関する研究	146
	～臨床アーカイブ構築と遺伝子検査による診断系の確立～ 小原 収・(独立) 理研免疫・アレルギー科学総合研究センター グループディレクター	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	151
V.	研究成果の刊行物・別冊	167

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班

班員・研究協力者名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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
研究分担者	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
	中畑 龍俊	京都大学 iPS 細胞研究所	教授
	斎藤 潤	京都大学 iPS 細胞研究所	准教授
	原 寿郎	九州大学大学院成育発達医学	教授
	横田 俊平	横浜市立大学発生成育小児医療学	教授
	近藤 直実	岐阜大学大学院小児病態学	教授
	井田 弘明	久留米大学内科	准教授
	神戸 直智	千葉大学大学院皮膚科学	准教授
	金澤 伸雄	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学	講師
	上松 一永	信州大学医学研究科感染防御学	准教授
	谷内江 昭宏	金沢大学医薬保健研究域医学系小児科学	教授
	森尾 友宏	東京医科歯科大学小児科学	准教授
	野々山 恵章	防衛医科大学校小児科学講座	教授
	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科小児科学	教授
小原 收	理研免疫アレルギー科学総合研究センター	グループディレクター	
研究協力者	八角 高裕	京都大学大学院医学研究科発達小児科学	講師
	濱岡 建城	京都府立医科大学大学院医学研究科	教授
	松田 文彦	京都大学大学院医学研究科	教授
事務局	林 三友紀	京都大学大学院医学研究科発達小児科学 〒 606-8501 京都市左京区吉田近衛町 T E L 075-751-3290 F A X 075-752-2361 e-mail:hayashim@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
経理事務担当者	有井 秀幸	京都大学医学研究科 経理・研究協力室 T E L 075-753-4685 F A X 075-753-4347 e-mail:igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	

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）

総括研究報告書

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

研究代表者：平家 俊男
(京都大学医学研究科発達小児科学教授)

研究要旨

自己炎症性疾患における unmet needs を解決する具体的方策として、以下の研究を重点的に行っている。

(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

より簡便で正確な包括的遺伝子診断体制を確立するため、現在のサンガー法から、マルチプレックス PCR 法+次世代シーケンサー法を用いた多疾患一括遺伝子解析基盤に移行する。平成24年度に遺伝子パネル解析系の条件検討を行い、システムの妥当性を評価した。

(2) 患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

原発性免疫不全症研究班が運営する PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) と共同して、今後のグローバルな展開を視野に入れて、EU で稼働している Eurofever 登録事業と整合性のある患者登録システムを構築している。平成24年度には紙ベースでのパイロットスタディーを終了した。今後不備点を修正の上、WEB へ移行する。

(3) 各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群について暫定診療フローチャートを作成した。平成25年度に不備点を修正し確定する。

(4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

CAPS、MKD、中條西村症候群の iPS 細胞を作製し、創薬の視点を踏まえて病態解析を行っている。

(5) その他

疾患責任遺伝子機能評価系の確立、疾患バイオマーカー同定、CRMO 画像評価法確立、MVK に対するアナキンラの臨床試験、自己炎症性疾患ホームページの立ち上げなど、自己炎症性疾患における unmet needs 解消に向けて多方面からの取り組みを展開している。

A. 研究目的

自己炎症疾患とは、10年程前に提唱され始めた周期性発熱を主症状とする遺伝性疾患であり、主として自然免疫系関連遺伝子変異により発症し、その臨床症状よりリウマチ膠原病疾患の鑑別診断として重要である。又、同様の炎症病態を有する原因遺伝子不明の広義の自己炎症疾患も存在する。近年、我々を含めた難病研究班により本邦における実態調査が行われ、いずれも稀少疾患であることが判明した。同時に、1) 炎症という病態を様々な疾患群を横断的に捉え直すこと、2) 相互の疾患の相違点・類似点を把握し、個々の疾患を明確に理解し直すこと、が必須となった。

これらの疾患においては、標準的な診療基盤が未定の疾患が多く、診療ガイドラインの作成、長期にわたる疾患把握(患者登録制度の整備)、新規診断法・治療法の開発・確立など、unmet needs に対する対応が急務となっている。

以上の背景をもとに、本研究班では、自己炎症疾患及びその類縁疾患の専門家を組織化し、(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発、(2) 患者登録制の導入による長期的な患者予後調査システムの構築、(3) 各疾患治療ガイドライン(診療フローチャート)の作成、(4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成、等を軸に据え、自己炎症性疾患に対する診療基盤を確立させる。さらに、自己炎症疾患ホームページ作成、未承認薬に対する対応等、順次 unmet needs に対して対応する。

対象疾患として、家族性地中海熱、

TRAPS、CAPS、高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群、対照疾患として全身型若年性特発性関節炎、川崎病、小児期発症SLEを取り上げる。

B. 研究計画・方法

本研究では、(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発、(2) 患者登録制の導入による長期的な患者予後調査システムの構築、(3) 各疾患治療ガイドライン(診療フローチャート)の作成、(4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成、の事項の実現化を図る。それぞれの疾患の診断・治療薬・標準治療法の整備状況の現状を踏まえ、平成24年度には、以下の研究計画・方法を設定した(図1)。

(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

狭義の自己炎症疾患(CAPS、TRAPS、HIDS、Blau、FMF、PAPA、中條・西村)は遺伝性疾患であり、臨床症状のみでは鑑別困難であるため、遺伝子検査等の鑑別診断が必須である。我々は理研と厚労省原発性免疫不全症研究班が運営するPIDJ(Primary Immunodeficiency Database in Japan)において自己炎症疾患の遺伝子検査をサンガー法で行ってきた。しかし同検査の需要増大に対して、サンガー法では対応困難な状況にある。よって診断レベルで使用に耐えうる次世代シーケンサー法による診断体系への移行を目指す。又、同定された遺伝子変異の疾患原性については長浜プロジェクトによって得ら

れた日本人 SNV データベースを利用する（研究協力者・松田文彦）。変異の機能解析系が構築済みの疾患として CAPS、HIDS、Blau が存在するが、新たに FMF、TRAPS、PAPA、中條・西村症候群での機能解析系の樹立を目指す。加えてバイオマーカーによる診断法の開発を目指し、鑑別診断に有用なバイオマーカーの探索を行う。

（２）患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

患者登録を用いた長期的な予後調査システム構築のため、PIDJ に存在する患者登録システム内に、自己炎症疾患サブデータベースを構築する。更に、国際的な協力体制の構築を視野に入れ、ヨーロッパの Eurofever データベースとの連携を目指す。

平成 24 年度には、Eurofever で開始されている患者登録システムの翻訳版を紙ベースで作製し、パイロットスタディーとして患者登録を行う。その過程で明らかとなる問題点を踏まえて修正を加え、平成 25 年度には WEB ベースでの登録に移行する。

（３）各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群の診療フローチャートを作成する。対照疾患として全身型若年性特発性関節炎、川崎病、小児期発症 SLE を置く。

分担研究者から個々の疾患に対する診療フローチャート責任者を選出して疾患

毎のワーキンググループを組織し、平成 24 年度班会議までに暫定診療フローチャートを作成する。平成 24 年度班会議に於ける討論より得られた問題点を踏まえてワーキンググループ内及び全体会議で議論を重ね、平成 25 年度内に診療フローチャートを完成させる。

（４）新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

新規治療法の開発基盤として各疾患の iPS 細胞を作成する。疾患関連細胞の分化法開発をおこない、新規治療薬のスクリーニング系の構築を目指す。また同細胞を用いた遺伝子治療体系の構築も試みる。現在、CAPS、HIDS、中條・西村の患者由来 iPS 細胞を作成済みである。TRAPS、FMF、PAPA、Blau の疾患特異的 iPS 細胞作成を行う。

別途、バイオマーカー同定、エクソーム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析等を通して、病態解明と新規治療薬開発を行う。

（５）その他

疾患責任遺伝子機能評価系の確立、疾患バイオマーカー同定、CRMO 画像評価法確立、MVK に対するアナキンラの臨床試験、自己炎症性疾患ホームページの立ち上げなど、自己炎症性疾患における unmet needs 解消に向けて多方面からの取り組みを展開する。

（倫理面への配慮）

1) 患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析

研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究を行う。同研究に対して、「ヒト原発性免疫不全症の臨床的遺伝子診断」の申請で平成13年6月12日に最初の承認を受け、対象疾患として自己炎症疾患等を適宜追加し、最新版として平成24年11月12日に承認を得ている。

2) 本研究は、疾患を有する患者から iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者の同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては遺伝子解析が必須であり、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究である。この2点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の申請を行い、平成20年6月4日付けで承認済みである。今後の研究においては、その内容を忠実に遵守して行う。

3) ヒト iPS 細胞の使用に関しては、ヒト ES 細胞で規定された使用に関する規則をそのまま遵守することを「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」において定めており、同規則を遵守して研究を行う。

4) 本研究は生体試料の採取をともなう研究であり、患者登録において患者臨床情報等を扱う。よって個人情報保護を厳密に扱う必要があり、“疫学研究倫理指針”および“臨床研究倫理指針”を遵守し、研究計画を遂行する。「自己炎症疾患患者

登録システムの構築」の申請で、平成24年9月4日付けで承認を得ている。

5) 高 IgD 症候群におけるアナキンラ治療に関しては、「アナキンラによる高 IgD 症候群の治療」の臨床応用実施申請を行い、平成24年8月22日付けで承認を得ている。

C. 研究成果

(1) 自己炎症疾患およびその類縁疾患の診断体制の整備・開発

自己炎症症候群のように、臨床情報から原因遺伝子の特定が難しい疾患については、複数遺伝子の同時検査が強く求められており、それによる確定診断率の向上が強く望まれる。しかし、従来のキャピラリーシーケンシングではそれに要する労力と時間が膨大なものとなり、広く行われることはなかった。そこで、このような問題を解決し、遺伝子解析能力を拡大するための方策として、我々はこれまで探索研究への応用がメインであった次世代シーケンシングを診断に使用する計画を立案した。我々は次世代シーケンサーを用いた高精度遺伝子変異解析法を既に報告しており、本研究では自己炎症遺伝子パネルを作り、卓上型次世代シーケンサー（ロシュ社、GS Junior）を用いて一度にパネル内の10遺伝子程度の配列解析を実現する解析パイプライン化のための Multiplex PCR 反応条件を検討した。未だ1チューブでの解析には至っていないが、90近いPCR反応を5チューブ以下で行うことが可能となった。この Multiplex PCR 法+次世代シーケンサ

一法を用い、自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立を目指す。この方法を運用することにより、自己炎症疾患の診断の精度、迅速性が担保されることになり、治療選択において重要な情報を迅速に提供する事が可能となる。本システムにおいては、対照健常人からの遺伝子多型との比較等、データ解析基盤技術開発も必須の事項となる。現在、それらを含めた包括的な開発に対して、企業からの問い合わせもある。

(2) 患者登録の導入による長期的な患者予後調査システムの構築

平成24年度において、冊子ベースでの患者登録を、パイロットスタディーとして行った。Eurofeverにおける設問項目との整合性を保つように日本語での設問項目を設定し、研究分担者に記入を依頼した(資料1)。その結果、65症例の冊子の回収を得た。その中で、以下の問題点が指摘された。

- ・あまりに登録用紙が分厚いので、見ただけで書く気力がなくなる
- ・空欄が記入漏れなのか、不明であるのか判別ができない
- ・「遺伝子診断の結果」の記載が難しい
- ・「疾患罹患歴」にどこまでの内容を記載すればいいかわからない
- ・「診断時の状況」がいつまでの症状を記載すべきかわからない

・「心臓・血管症状」の表題では胸部症状の記載が漏れる

・若年性サルコイドーシスで認める関節症状を記載する項目がない

・「現在の状況」で寛解中の場合には発症型を選択しようがない

・検査結果で高値、低値の基準が明確でないため、判断に迷う

・合併症・後遺症の日付欄が1つなので、異なる発症時期が記載できない

・「薬物治療」の欄では扁桃摘出などの外科治療が反映できない

この患者登録における設問は、EUで稼働している自己炎症性疾患踏力事業(Eurofever)と、相互にデータ照会が可能なフォーマットをとっている。平成25年度には、上記の点を改善し、改訂版を作成すると同時に、原発性免疫不全症研究班が運営するPIDJ(Primary Immunodeficiency Database in Japan)と共同してWEBベースに移行し、順次全症例登録を目指す。この登録システムを、患者情報登録の更新を行いつつ長期的に継続することにより、病態の推移、治療効果の判定等の包括的疾患把握が可能となり、自己炎症性疾患の診療に於ける、エビデンスに基づくガイドラインの確立が可能となる。

加えて、Eurofever担当者とも連携につい

て相談を重ねており、国際的な連携を通じて、グローバルな視点での自己炎症性疾患の理解を深める道筋が確立しつつある。自己炎症疾患は希少疾患であるため、新規の医薬品開発において高い障壁があるが、この連携をもとに、グローバルな治験の実施が検討課題として遡上に上っており、新規治療薬開発の可能性も出てきている。

(3) 各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群について暫定治療ガイドライン（診療フローチャート）を作成した。この診療フローチャートは、①疾患概要、②診断フローチャート、③治療フローチャートの型式に統一を図っており、各疾患の比較対照が容易であり、その臨床症状の類似性により診断・鑑別に難渋する場合が多い中、使用しやすい診療ガイドラインとなっている。今後、エビデンスに基づく治療選択の明示等、ブラッシュアップを行い、典型・非典型症例集を追加して、より使用しやすい診療ガイドラインを目指す。平成25年2月1日の班会議においては、以下の意見が出た。平成25年度には、これらを踏まえ、修正を行って診療フローチャートを完成する。

各暫定診療フローチャートにおける問題点

家族性地中海熱

- 1) 右田班のガイドラインを元に、フローチャートを作成、variant の記載を除いた。
- 2) 非典型例、コルヒチン反応ありを FMF とするか、FMFvariant とするか課題。
- 3) 診断フローチャートの補助項目 2 番だけでは他の疾患が紛れ込む。2 番は参考程度ではないか。
- 4) 補助項目の 1 番は 3 つでいい。精巣漿膜炎などは参考程度では。
- 5) コルヒチン投与量を年齢でも記載する。
- 6) 炎症反応上昇は必須項目にいらていいのでは。
- 7) 38 度未満の発熱症例で、炎症反応高値もある。
- 8) CRP 上昇、プロカルシトニン上昇なしが諸外国の自己炎症の前提。
- 9) polygenic な自己炎症の除外 (IBD、JIA 等) を入れるべき。

TRAPS

- 1) 堀内班のガイドラインを元に作成。
- 2) 分類については書き直す予定。
- 3) 発熱 5 日以内の症例もある。
- 4) フローチャートの 1 と 2 は同じ内容。
s JIA の非典型例の項目は※程度の扱いでいいのでは。→現在解析中。
- 5) s JIA との誤診例が多い、再燃を繰り返す。
- 6) 遺伝子変異なしの症例の扱い、治療は？→遺伝子確定例のみ TRAPS 扱い。
- 7) 遺伝子変異陰性例も治療対象とするのか？
- 8) ガリウムシンチ、PET で鑑別できるのでは、画像を入れるべき。→まだ未解析。

CAPS

- 1) 聴力悪化の際のイラリス増量基準は？
- 2) 発作性：間欠期はCRPが完全に陰性化するか？ →消えない人もいる。
- 3) 3疾患の区別は必要か？実際には区別は難しい。
- 4) FCASにイラリス必要か？CAPSにリロナセプト導入する可能性は？
- 5) 除外診断を入れなくてもいいのか？寒冷蕁麻疹で関節痛、CRP上昇例もある。

高IgD症候群 (MKD)

- 1) MK活性あっても疑い例として、残しているが検討課題。
- 2) 尿中メバロン酸の解析可能施設を追加記載する。
- 3) IgA、IgD、尿中メバロン酸が同じ重要度で並べられるのはおかしい。→EUROFEVERとの整合性を考慮したため。

Blau症候群

- 1) EOS、Blau、全身性炎症性肉芽腫性疾患と名称の問題がある。
- 2) PIDの紛れ込みは？→個人的には遺伝子変異例のみ確定だが、歴史的には遺伝子陰性例を除外するのは時期尚早。

PAPA症候群

- 1) CRP上昇は持続性？→間欠期には陰性になることもある。
- 2) 3つの変異の頻度は？→不明。
- 3) 20歳で3症状が出始め、変異陰性例がある。→PAPA類似疾患ではないか。
- 4) 機能解析系はあるか？→特異検査はない

PFAPA

- 1) 5歳までに発症することが「多い」にした方がいいのでは。
- 2) IgD上昇する例も多いと記載した方がいいのではないか。
- 3) プレドニンの量、0.5 mg/kg でもいいのではないか。
- 4) ロイコトリエン受容体拮抗薬が効く例もある。

CRMO

- 1) NBO/CRMOのフローチャートを作成した。
- 2) 抗生剤で改善した場合、感染症としていいか？
- 3) フローチャート・ガイドラインを誰に対象とするかで、内容は異なるのではないか。
- 4) 細菌性骨髄炎は検査をきっちりおこなえば、鑑別可能。プロ対象であれば記載できる。抗生剤投与：細菌性骨髄炎は1focusが原則。無症状でも、PETで多発性の例がある。症例を集めて解析するのが先ではないか。
- 5) 鎖骨などに骨髄炎でると、SAPHOなどと鑑別が難しい。皮疹はでないのか？内科ではリウマチの治療をしてしまう。成人においてもNSAIDsからの治療となるか？
- 6) 白血病の除外・骨髄検査が必要ではないか。
- 7) 壊疽性膿皮症合併例では、PSTPIP1でPAPA除外必要の記載。
- 8) 炎症反応陰性多い、PETでフォーカス確認、MRI検査、骨生検という手順で診断。

中條・西村症候群

- 1) JAK 阻害剤有効との報告ある。
- 2) 皮膚生検でユビキチンをみるのは？
→皮膚病理像は集積・解析未。ユビキチンの意義は確定していない。

(4) 新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

CAPS、MKD、中條西村症候群の iPS 細胞を作製し、創薬の視点を踏まえて、病態解析を行っている。

CAPS 由来 iPS 細胞から、CAPS 病態発現細胞である単球・マクロファージ分化システムを開発した。同細胞からの IL-1・産生能の解析により、疾患病態を再現できるシステムであることが確認された。現在、同システムを用いて、新規治療薬（低分子化合物、経口投与を目指す）のスクリーニングを行っている。

また、MKD と中條西村症候群の iPS 細胞を作製済みであり、iPS 細胞としての品質確認を行い、研究に供する。さらに、家族性地中海熱、Blau 症候群/若年性サルコイドーシス症例についても、iPS 細胞作製の準備を進めている。

一方、我々が診療している高 IgD 症候群に対して、臨床試験として、アナキンラ使用を開始した。希少疾患であるという制約の中、高 IgD 症候群に対する抗 IL-1 製剤の効果を把握し、高 IgD 症候群に対する治療方法確立を目指す。

(5) その他

CRMO 画像評価法検証

CRMO においては、血液検査では炎症マーカーの動きは軽微で、MRI にて骨髄炎所見を

得ることで診断に至る例が多かった。「多巣性」を証明するには、Ga-シンチと FDG-PET/CT などが有用であったが、FDG の取り込みは癌腫に比較すれば経度で、SUV > 4.0 のものは稀であった。したがって、Ga-シンチも FDG-PET/CT も読影に修練が必要であると考えられた。

疾患バイオマーカー同定

PFAPA 患者における血清サイトカインプロファイル、MEFV 遺伝子解析、CD64 発現の検討の結果、発熱発作時に好中球ならびに単球の CD64 発現の著明な増強が認められ、本症の補助診断法に有用と考えられた。

家族性地中海熱は典型例と非典型例に分かれるが、その遺伝子変異の特徴として、典型例の exon10 変異、非典型例の exon3 変異(exon3 variant)の存在が知られている。今回、両病態において、血清中の種々の炎症性サイトカインを定量、そのプロファイルの臨床的意義について検討した。その結果、exon10 に変異をもつ FMF 典型例において持続的な IL-18 上昇を認めた。コルヒチン投与により炎症所見が改善するにつれて、IL-18 は正常化した。この結果から血清サイトカイン定量が、FMF の臨床病態を考え、その早期診断と治療反応性の評価に有用であることが示唆された。

エクソーム解析

我々が長年診療していた炎症性疾患の兄弟症例において原因遺伝子の同定に至った。現在その機能評価等の確認を行っ

ている。今後、更なる原因遺伝子不明の自己炎症性疾患に対して、エクソーム解析が有用であることを確認した。

高 IgD 症候群 (MKD) に対するアナキンラの臨床試験

当科で診療している高 IgD 症候群 (MKD) に対して、「ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書」に対する承認のもと、アナキンラ投与を行っている。患児は、診断確定後、ステロイド剤、免疫抑制剤、抗 TNF 製剤、抗 IL-6 製剤等の治療を受けてきたが、十分な病勢のコントロールが得られず、今後の発育、発達に於いて大きな支障が生じるようになってきており、今回臨床応用の視点からアナキンラの使用に踏み切った。アナキンラの投与後、若干のフレアを認めることがあるものの、概ね良好なコントロールに至っている。

自己炎症性疾患ホームページ作成

自己炎症性疾患に対する公知、啓蒙活動を目的として、自己炎症性疾患ホームページを立ち上げた（平成 25 年 4 月公開予定）。

今後、診療フローチャートの掲載、医療者用相談窓口、患者用相談窓口等を充実させ、充実したホームページの作成を目指す。

D. 考察

自己炎症疾患とは、10 年程前に提唱され始めた周期性発熱を主症状とする遺伝性疾患であり、主として自然免疫系関連遺伝子の変異により発症する。また遺

伝子異常が同定されていないが、同様の炎症病態が推測されている疾患群として広義の自己炎症疾患が存在する。これらの広義の自己炎症疾患やリウマチ膠原病疾患は、その臨床症状の類似性により、自己炎症疾患との鑑別に難渋する。

又、自己炎症疾患の発症は自然免疫系関連遺伝子変異によるものと概念的には理解されているものの、未だ病態解明が不十分であり、治療においても標準的な治療が定まっていない疾患群が多数存在する。そのため、自己炎症疾患患者に対して十分な医療が提供できていない状況にある為、その診療基盤の確立が急務となっている。

研究班の立ち上げに際し、当初の対象疾患として、家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高 IgD 症候群 (MKD)、Blau 症候群、PAPA 症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群、対照疾患として全身型若年性特発性関節炎、川崎病、小児期発症 SLE を取り上げた。前述したように、自己炎症疾患には、狭義の疾患群とともに、広義の自己炎症疾患が連続して存在する。今後、炎症に対する理解が深まるとともに自己炎症疾患の範疇に組み入れられる疾患が拡大することが予測される。自己炎症疾患を包括的にとらえた上で、短期的に達成する到達点とともに、5 年後、10 年後という中期的、長期的展望したった「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」が求められている。

当研究班としては、平成 24 年度、25 年度の研究計画を、図 1 に示すフローチャートで提示した。1) 診断体制の整備、及び、2) 病態の解析、の 2 つの大

備、治療ガイドライン整備につなげ、長期予後の把握、unmet needs の把握を行うとともに、2) の軸と連動して未承認薬・適応外使用問題、新規治療薬開発などに対応し、診療基盤の確立を行うという計画である。1) の軸には、遺伝子検査体制の整備、バイオマーカーの同定、機能解析系の構築、2) の軸には、疾患特異的 iPS 細胞、エクソーム解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析等の個別事業をもってあてる。

これらの事業を10年後以降も見据えた長期的視点に立って整理すると、図2に示すように、1) 患者登録システムの構築、2) 診療フローチャートの作成、3) 疾患研究の推進、4) unmet needs の解消、の4本の柱を持って行う事業となる。自己炎症疾患に対する診療基盤を確立するためには、この4本の柱を連携させながら強固にしつつ、積み上げていく必要がある。狭義の自己炎症疾患、広義の自己炎症疾患の両者間において、この4本の柱の充実度が異なる。さらに、狭義の各自己炎症性疾患間においても、その充実度が異なる。

このような状況の中、当研究班においては、平成24年度、25年度に、まず狭義の各自己炎症疾患について、この4本の柱を均等に充実させた診療基盤の確立を目指している。平成24年度においては、1) 紙ベースでの患者登録システムの検証、2) 家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの作成、3) Multiplex PCR法+次世代シー

クエンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS細胞作製、バイオマーカー同定、4) 自己炎症性疾患ホームページの立ち上げ、高IgD症候群(MKD)に対するアナキンラの臨床試験の実施など、「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」に向けた取り組みが着実に進行している。

E：結論

以上のように、平成24年度においては、「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」に向けて、1) 患者登録システムの構築、2) 診療フローチャートの作成、3) 疾患研究の推進、4) unmet needs の解消の4本の事業の柱に対し、1) 紙ベースでの患者登録システムの検証、2) 家族性地中海熱、TRAPS、CAPS、高IgD症候群(MKD)、Blau症候群、PAPA症候群、PFAPA、CRMO、中條・西村症候群に対する暫定診療フローチャートの作成、3) Multiplex PCR法+次世代シークエンサー法を用いた自己炎症疾患に対する多疾患一括遺伝子解析基盤確立に向けた整備、iPS細胞作製、バイオマーカー同定、4) 自己炎症疾患ホームページの立ち上げ、高IgD症候群(MKD)に対するアナキンラの臨床試験の実施などを実施した。引き続き、「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」に向けて、研究を進めて行く。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. Clin Exp Rheumatol. In press.
2. Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T. Mod Rheumatol. In press.
3. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. 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. Blood. 120(6):1299-308. 2012.
4. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. 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. DNA Res. 19(2):143-52. 2012.
5. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. Ohnishi H, Teramoto T, Iwata H, Kato Z, Kimura T, Kubota K, Nishikomori R, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. J Clin Immunol 32(2): 221-22. 2012
6. Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H. Rheumatol Int. 52:406-408. 2012
7. In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. J Clin Immunol. In press.
8. Familial Mediterranean Fever in Japan. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-

- Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu K. *Medicine (Baltimore)* 91:337-343. 2012
9. Critical role for mast cells in interleukin-1 β -driven skin inflammation associated with an activating mutation in the Nlrp3 protein. Nakamura Y, Franchi L, Kambe N, Meng G, Strober W, Núñez G. *Immunity* 37:85-95. 2012
 10. Nakajo-Nishimura syndrome: an auto-inflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. Kanazawa N. *Allergol Int.* 61:197-206. 2012
 11. クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き (2012) カナキヌマブ (総説) 横田俊平, 西小森隆太, 高田英俊, 菊地雅子, 野澤智, 金高太一, 木澤敏毅, 宮前多佳子, 森雅亮, 平家俊男, 原寿郎, 今川智之 *日本小児科学会雑誌* 116 巻 9 号 Page1337-1341. 2012.
 12. 原発性免疫不全症における臨床遺伝学 日本における自己炎症疾患の遺伝子診断について (解説) 西小森隆太, 井澤和司, 平家俊男 *日本遺伝カウンセリング学会誌* 33 巻 1 号 Page63-68. 2012.
2. 学会発表
1. 次世代シーケンサーによる *NLRP3* 体細胞モザイクの診断 井澤和司, 西小森隆太, 田中尚子, 河合朋樹, 八角高裕, 平家俊男, 土方敦司, 小原收, 齊藤潤, 中畑龍俊 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012. 4. 21.
 2. Rapid detection of *NLRP3* somatic mosaicism in CINCA syndrome using next-generation sequencing. Izawa K, Nishikomori R, Abe J, Kawai T, Yasumi T, Heike T, Saito M, Nakahata T, Hijikata A, Ohara O. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012. 4. 28.
 3. CINCA 症候群における *NLRP3* 体細胞モザイク変異 井澤和司, 西小森隆太, 吉岡耕平, 平家俊男, 斎藤潤, 中畑龍俊 第 33 回炎症再生学会 2012. 7. 5.
 4. 発熱をキーワードにした小児免疫血液疾患診療の新展開 平家俊男 第 21 回札幌臨床免疫アレルギーの集い 2012. 7. 11
 5. *NLRP3* somatic mosaicism can cause Muckle-Wells syndrome. Izawa K, Hijikata A, Nishikomori R, Ohara O, Yoshioka K, Abe J, Tanaka N, Saito M, Kawai T, Takei S, Kobayashi H, Yasumi T, Nakahata T, Heike T The 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. 2012. 10. 3-6.
- H: 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

図 1

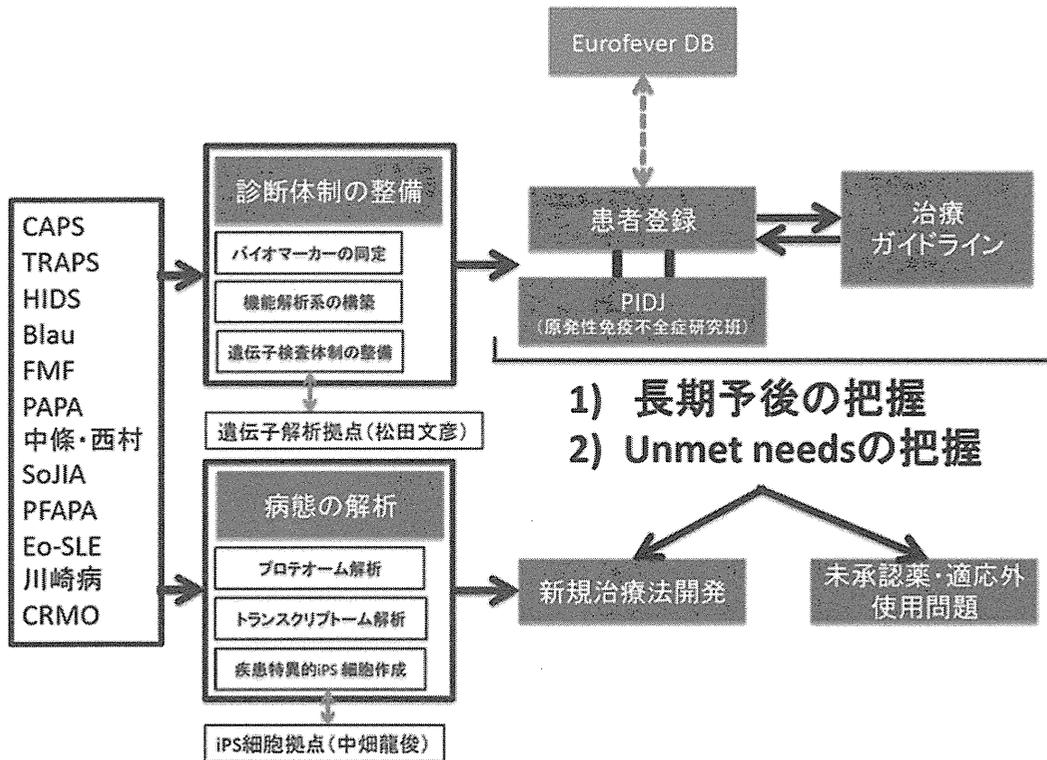
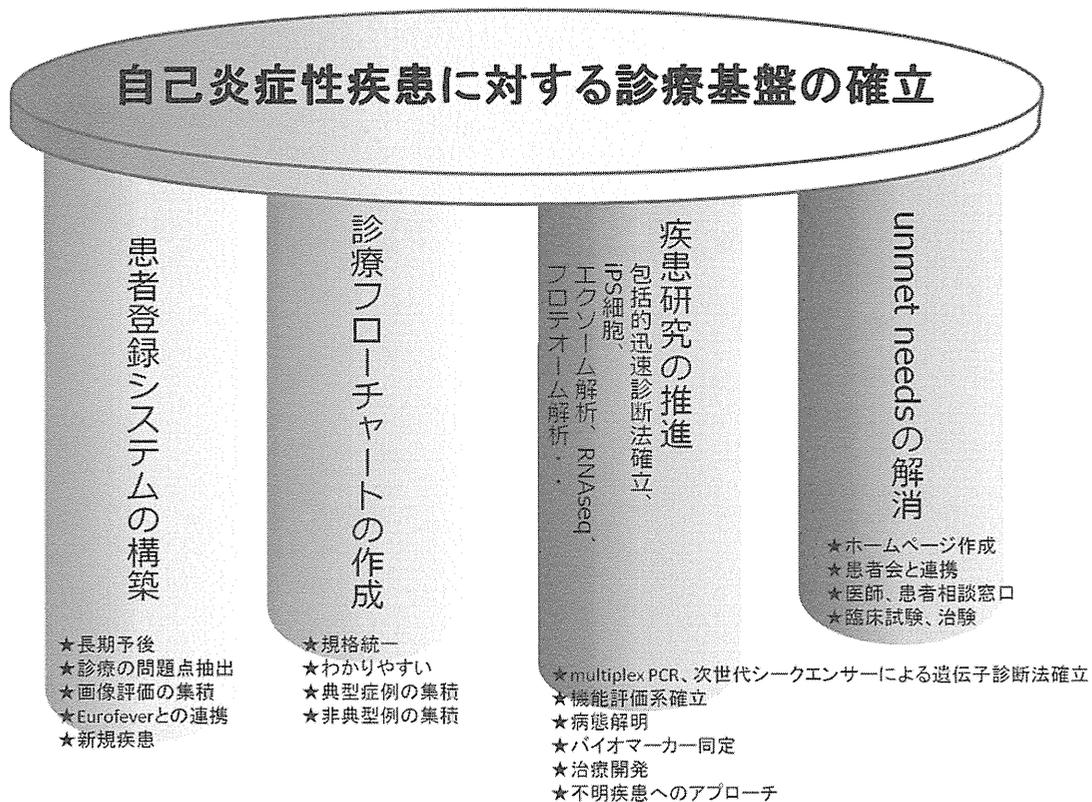


図 2



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

臨床情報登録用紙

平成24年度

1. 概要

- 登録基本情報
- ・患者、登録医の基本情報の記載をお願いします。
 - ・すべての項目の記載をお願いします。
- 患者臨床情報（診断時）
- ・該当「あり」の項目について記載してください。
- 患者臨床情報（現在）
- ・診断から1年以上経過した場合のみ記載して下さい。
 - ・該当「あり」の項目について記載してください。
- 薬物治療
- ・現在までに使用したことのある薬剤のついて記載してください。

2. 患者 ID の記載について

- ・患者 ID は PIDJ に登録済みの患者につきましては PIDJ の ID を用いて登録してください。
- ・PIDJ に登録されていない患者につきましてはあらためて登録していただくか施設 ID を作成してください。
- ・施設 ID は患者の生年月日、診断名略語、各施設におけるその疾患の登録番号をもとに作成してください。

(例) 1978年1月13日生まれの分類不能型の周期熱、施設登録 3 例目
=19780113UPF03

診断名略語は以下を参考にしてください・

EOS	ブラウ病／若年発症サルコイドーシス
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome
CRMO	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
DIRA	IL-1 レセプターアンタゴニスト欠損症
FMF	家族性地中海熱
MKD	メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群）
NALP12	NALP12 関連周期性症候群
PAPA	pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum, acne syndrome