

月 17 日までに E-mail にて西小森までご連絡ください。

アドレス: rnishiko@kuhp.kyoto-u.ac.jp

発起人 井田弘明 (久留米大学 第一内科)、西小森隆太 (京都大学 小児科)

研究会プログラム

13:00 開会の挨拶 井田・西小森

13:05-13:20 千葉大学アレルギー膠原病内科 池田啓先生

“関節エコーによる Blau 症候群の関節病変の解析”

13:20-13:35 神奈川こども病院 感染免疫科 今川智之先生

“CRMO について”

13:35-13:50 横浜市立大学病態免疫制御内科学 桐野洋平先生

“ベーチェット病の遺伝学的解析による自己炎症症候群との関連性の解明”

13:50-14:05 名古屋大学医学部附属病院総合診療科 鈴木富雄先生

“成人領域の不明熱と自己炎症疾患について”

14:05-14:45 特別講演 1 ユトレヒト大学 Joost Frenkel 先生

“Mevalonate kinase deficiency” (仮)

14:45-14:55 休憩

14:55-15:45 症例検討会

15:45-16:25 特別講演 2 東京医科歯科大学糖尿病・内分泌・代謝内科 小川佳宏先生

“生活習慣病と慢性炎症”

16:25-16:30 閉会の挨拶 井田・西小森

今年度も活発な議論が展開された。

D. 考察

全国施設から 422 例の不明熱症例の相談があり、遺伝子解析を行った。*MEFV* 遺伝子変異は多型が多く、診断に苦慮するが、19 例を確定診断とした。*MEFV* variant のよ

うな非典型例が報告されているため、exon 10 以外の変異も検討した。exon 10 以外の変異 (E84K, R202Q, E225K, G304R, R354Q, P369S, R408Q) は 61 例 (16.3%) 存在した。また、本邦に多い E148Q, L110P の compound heterozygote もコルヒチンへの反応が良ければ、新しい診断基準の中では、*MEFV* variant として取り扱う予定である。*TNFRSF1A* に関しては、健常者にもみられる T61I 変異の扱いが難しい。T61I 変異は、他の変異と分けて検討すべきと思われる。

家族性地中海熱などの自己炎症症候群は、疾患概念が提唱されて約 15 年経過した。一般臨床家の認識も高まってきている。さらに啓蒙していく必要があるが、そのためには、自己炎症疾患研究会の活動を通じて、これらの疾患がまれではないことをさらに浸透させていく必要がある。今後も、苦慮する症例の相談窓口となっていきたい。

E. 結論

不明熱症例 422 例における 375 症例の *MEFV* 遺伝子検索で、19 例は家族性地中海熱確実例であった。

第 7 回自己炎症疾患研究会を開催した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One* 2013;8(2):e55227.

右田清志、野中文陽、和泉泰衛、江口勝美、中村正、井田弘明、上松一永：家族性地中海熱の臨床 炎症と免疫

21: 40-6, 2013.

川上純、右田清志、井田弘明：自己炎症疾患 *medicina* 50:458-62, 2013.

井田弘明 遺伝性発熱性疾患の遺伝子診断ガイドライン リウマチ科 50:507-511, 2013

井田弘明 自己炎症症候群 最新医学 68:2561-2569, 2013

2. 学会発表

国内学会

第 57 回日本リウマチ学会総会
2013.4.18 京都

井田弘明、海江田信二郎、井手元晶子、吉田直実、本多靖洋、福田孝昭. プロテアソーム機能不全症における慢性炎症の解析

藤川敬太、塚田敏昭、岩本直樹、一瀬邦弘、山崎聡士、中村英樹、川上純、岩永希、植木幸孝、右田清志、井田弘明. 原発性肥大性骨関節症患者の疾患遺伝子解析と *MEFV* 変異の検討

吉田直実、井田弘明、海江田信二郎、井手元晶子、本多靖洋、右田清志、福田孝昭. 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索

第 34 回日本炎症・再生医学会
2013.7.3 京都

井田弘明、藤川敬太、海江田信二郎、三嶋博之、吉浦孝一郎、右田清志、川上純、福田孝昭. 自己炎症性骨疾患である肥大性骨関節症の遺伝子検索

山下文也、井田弘明、吉田直実、井手

元晶子、海江田信二郎、右田清志、福田孝昭. 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許得取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

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に関する研究

分担研究報告書

ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシスの関節病変に対する
関節エコーを用いた病態解析

研究分担者 神戸直智 千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授

研究要旨

関節症状は、ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシス（EOS）にみられる臨床症状の中で最も高頻度に認められ、皮膚病変や眼症状とともに本症を特徴づけるものであるが、その定量的あるいは客観的な評価はこれまで報告がない。

我々は、遺伝子診断の確定している 10 症例の滑膜病変を関節エコーで網羅的に評価した。その結果、本症の滑膜病変は広く関節部位に分布し、その多くが無痛性であった。また関節滑膜炎よりも、腱鞘滑膜炎が有意であり、特に手関節および足関節では非常に高頻度で腱鞘滑膜炎を認めた。また、同一の NOD2 遺伝子の変異を認める家族例の解析からは、青年期以降に炎症の自然消退が起こりうる可能性が示唆された。治療前後の経時的変化が確認出来た 2 症例の解析からは、本症の関節炎に TNF 阻害剤＋MTX 治療が有効であること、また関節エコー所見が既存の関節炎の評価方法よりも鋭敏に治療効果を反映することが示唆された。

関節エコーにより、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 でみられる関節炎の病態がより明らかとなり、また関節エコーをガイドとして効率的な治療戦略が確立することが期待される。

研究協力者

究院小児病態学・助教

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

下条直樹・千葉大学大学院医学研究院小児病態学・教授

中島裕史・千葉大学医学部附属病院アレルギー膠原病内科・教授

富板美奈子・千葉県こども病院アレルギー膠原病内科

佐藤貴史・千葉大学大学院医学研究院皮膚科学・助教

小宅奈津子・ひたちなか総合病院小児科

松江弘之・千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 教授

山遠 剛・鹿児島大学医学部歯学部附属病院小児診療センター

中野泰至・千葉大学大学院医学研究院小児病態学

久保田知洋・鹿児島大学医学部歯学部附属病院小児診療センター

井上祐三朗・千葉大学大学院医学研

武井修治・鹿児島大学医学部保健学

科・教授

金澤伸雄・和歌山県立医科大学皮膚科・助教

西小森隆太・京都大学大学院医学研究科・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

A. 研究目的

ブラウ症候群／若年発症サルコイドーシス (early-onset sarcoidosis, EOS) は皮疹，関節炎，ブドウ膜炎を三主徴とする主として4歳以下で発症する自己炎症症候群の1つである。常染色体優性遺伝形式を示す家族性の疾患がブラウ症候群，弧発例がEOSと呼称されるが，ともに細胞内で微生物特異的な分子パターンを認識する受容体として働くNOD2遺伝子の恒常活性型の変異によって肉芽腫を来す同一の疾患である。本疾患における関節炎は腱鞘滑膜炎によるものとされているが，その詳細な病態，関節予後，ならびに治療介入の有用性は未だ不明である。

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

B. 研究方法

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および小児科，あるいは千葉県こども病院アレルギー膠原病科で外来診察されている遺伝子診断の確定している10症例を対象とした。

関節エコーでの網羅的な評価については，

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ー（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。

（倫理面への配慮）

本研究で用いた疾患特異的遺伝子変異の症例からの同定に当たっては，研究分担者が所属する千葉大学とともに，京都大学の医の倫理委員会に申請を行い，承認を得て，その内容を忠実に順守して研究を行っている。

C. 研究結果

10症例（女性2症例）の関節エコー施行時の月齢は，最も年少者が生後10ヶ月，最も年長な者が452ヶ月（37歳8ヶ月）であった（表1）。エコー施行時の月齢に従って患者番号を付した際に，症例1と2，および症例10は親子例であり，R334Wとなる同一のNOD2遺伝子の変異を有していた。他の症例はいずれも弧発例であるが，いずれの症例においても疾患関連変異として既に知られる変異をNOD2遺伝子に有していることを確認している。

臨床症状の観点からは，症例3は非典型例であり，生後7ヶ月の時点で動脈炎症状を発症し，ステロイドパルス療法および内服で加療されており，その後は高安病の診断でTNF阻害剤であるinfliximabおよびMTXによる加療を継続されており，7歳時に生じた眼症状を契機として遺伝子検査がなされ，NOD2遺伝子にD382E変異を有することが確認された。

エコー検査施行時に，3症例（症例1, 5, 10）は如何なる治療も受けていなかったが，他の症例は抗リウマチ薬による加療を受けていた。具体的には，NSAIDs，11.25 mg/日以下

表1 10症例のまとめ

| 症例 | NOD2 | 施行時 月齢 | 症状出 現時月 齢 | 治療期間 | | | |
|----|-------|-----------|-----------------|--------|-----|-----|------|
| | | | | NSIADs | PSL | MTX | 抗TNF |
| 1 | R334W | 10 | - | - | - | - | - |
| 2 | R334W | 66 | 19 | - | - | 13 | - |
| 3 | D382E | 111 | - | - | - | 60 | 11 |
| 4 | R587C | 115 | 53 | - | - | 32 | 32 |
| 5 | R334W | 146 | 24 | - | - | - | - |
| 6 | R334W | 153 | 29 | 12 | 112 | 124 | - |
| 7 | R334Q | 160 | 52 | 105 | - | 60 | 44 |
| 8 | R334W | 212 | 24 | 188 | 142 | 184 | - |
| 9 | R334Q | 294 | 34 | 270 | 259 | 135 | 45 |
| 10 | R334W | 452 | ? | - | - | - | - |

のプレドニゾロン, MTX および抗 TNF 治療を受けていた。

腫脹を認める関節の数は患者数毎に異なっているが, 多くの患者では痛みの訴えがないことを反映して患者全般評価 VAS (100 mm) は, 症例 8 を除いて, 10 mm 以下であった。その一方で, 月齢 115 ヶ月 (9 歳 7 ヶ月) の症例 4 以上の症例においては, 一つ以上の関節に変形が認められた。関節変形は, 特に PIP 関節において最も頻度高く確認された。

各腱鞘および関節部位において, 滑膜炎の程度を 0-3 の 4 段階で半定量的に評価したものをグレースケールスコアおよびパワー Doppler シグナルスコアとして検討すると, エコーによる検査では, 全症例で手関節および足関節に腱鞘滑膜炎を認めた。また手指屈筋腱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。

図 1 として症例 6 に認められた典型的な手関節の腱鞘滑膜炎像を示す。グレースケールにて等エコー輝度の滑膜肥厚および無エコーの滑液貯留を認め, パワー Doppler モードにて滑膜肥厚に一致する強い滑膜血流シグナルを認められる。

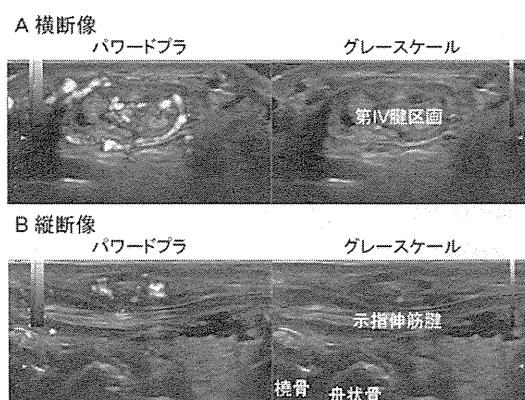


図1 症例 6 のエコー像

一方, 関節病変の有無を検討すると, 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ものの、詳細に検討すると必ずしも病変は腱鞘滑膜に限局するものではなく、関節滑膜病変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。

今回の検討で得られた関節エコー所見と従来の関節炎評価方法である DAS28-ESR との相関を検討すると、少数の解析ではあるものの、DAS28-ESR と総グレースケールスコアおよび総パワードプラインシグナルスコアは有意に相関することが示された。このことから、ブラウ症候群／EOS の滑膜病変は、DAS-ESR により評価可能であることが示された。

一方、診察所見と関節エコーを比較すると、関節エコーでは約半数の関節で滑膜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、その一部にとどまった。つまり、本症の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。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。

また、同一の NOD2 遺伝子の変異を認める家族例(症例 1, 2 および 10) の解析からは、特に症例 10 ではこれまで関節炎に対して加療がなされていないにも関わらず、エコーでの診察において炎症を示唆する所見を認めなかったことから、青年期以降に炎症の自然消退が起こりうる可能性が示唆された。特に、身体所見としては関節の変形を認めることは、経過中に関節の炎症が認められなかった訳ではなく、いずれかの時期から自然消退したことを示唆する。

治療前後の経時的変化が確認出来た 2 症例(症例 5 および 6) の解析からは、本症の関節炎に TNF 阻害剤+MTX 治療が有効であること、また関節エコー所見が既存の関節炎の評価方法よりも鋭敏に治療効果を反映することが示唆された。

D. 考察

ブラウ症候群／EOS の炎症が、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も興味深い知見である。今後他の解析手法と画像診断を組み合わせるにより、より詳細な病態が解明されることが期待される。

E. 結論

ブラウ症候群／EOS の関節病変を、高感度画像診断を用いて網羅的に解析した報告はこれまでなかった。今回の検討により、本疾患の関節病変の主体が腱鞘滑膜炎であることが確認され、特に手関節および足関節では非常に高頻度に腱鞘滑膜炎を認めることが示された。一方、炎症が回避される腱鞘滑膜部位があること、また腱鞘滑膜炎よりも頻度は落ちるが、関節滑膜炎も認められることが分かった。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 上は良い点ではあるが、不可逆性

の関節変形を予防するための治療介入が遅れる要因ともなり得る。今回の検討により現時点では composite score による病勢評価が妥当であることが示されたが、個々の関節変形を防ぐためのより細やかな治療戦略のためには関節エコーによる病態評価が有用となり得る。より多くの症例の蓄積、また治療介入に対する反応を含めた経時的変化の解析により、適正な治療戦略の基盤が構築されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Satoh T, Kambe N, Matsue H. NLRP3 activation induces ASC-dependent programmed necrotic cell death, which leads to neutrophilic inflammation. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e644.
2. Ikeda K, Kambe N, Satoh T, Matsue H, Nakajima H. Preferentially inflamed tendon sheaths in the swollen but not tender joints in a 5-year-old boy with Blau syndrome. *J Pediatr.* 2013; 163: 1525. e1
3. Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N. Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of “idiopathic” sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 164-5.
4. Nakamura Y, Kambe N. Linkage of bacterial

colonization of skin and the urticaria-like rash of NLRP3-mediated autoinflammatory syndromes through mast cell-derived TNF- α . *J Dermatol Sci.* 2013; 71: 83-8.

和文

1. 中野倫代, 神戸直智. Blau 症候群／若年発症サルコイドーシス研究の現状と展望. *日本臨床.* 2013; 71: 737-41.
2. 江原瑞枝, 神戸直智. 序 ～自己炎症症候群の概説と現在提唱されている定義・分類～. *アレルギー・免疫.* 2013; 20: 1395-8.
3. 神戸直智. 皮膚から診断する全身疾患皮膚所見から考える自己炎症症候群. *日皮会誌.* 2013; 123: 2826-8.

2. 学会発表

国際学会

1. Satoh T, Kambe N, Matsue H. Programmed cell death induced by CAPS-associated mutant NLRP3 features necrosis that leads to in vivo neutrophilic inflammation. *International Investigative Dermatology 2013*, 2013 May 8-11, Edinburgh, UK.
2. Satoh T, Kambe N, Matsue H. Programmed necrosis by CAPS-associated NLRP3. *7th International Congress of FMF and AIDs*, 2013 May 22-26, Lausanne, Switzerland.

国内学会

1. 神戸直智, 佐藤貴史, 中野倫代, 松江弘之, 池田 啓, 西小森隆太, 金澤伸雄, 武井修治. 若年発症サルコイドーシスへの治療

介入時の評価項目としての関節エコーの有用性. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2013 年 11 月 9-10 日, 鹿児島市.

2. 神戸直智. 分野別シンポジウム 8「自己炎症性疾患の基礎と臨床」 若年発症サルコイドーシス/Blau 症候群. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013 年 4 月 19-21 日, 広島市.

3. 神戸直智. 教育講演 32「皮膚から診断する全身疾患」 皮膚所見から考える自己炎症症候群. 第 112 回日本皮膚科学会総会, 2013 年 6 月 14-16 日, 横浜市.

4. 神戸直智, 佐藤貴史. ワークショップ「多彩な細胞死の実行制御と生体応答」 Pyronecrosis: 細胞内パターン認識受容体 NLRP3 の活性化によって誘導されるプログラム細胞死. 第 36 回日本分子生物学会年会. 2013 年 12 月 10-13 日, 神戸市.

H. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成25年度分担研究報告書

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

研究項目：中條 - 西村症候群の病態解析

研究分担者：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：稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
上中智香子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科（寄付講座） 講師
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
有馬 和彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学 助教
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授
吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究においては、中條－西村症候群（NNS）の病態解明のため、1) NNS の臨床診断基準5項目を満たすものの長く節くれだった指の特徴がない横浜の女児について *PSMB8* 遺伝子検索を行ったが、有意な変異は見出されなかった。一方、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の男児に大脳基底核石灰化が見つかり臨床診断基準を満たし、*PSMB8* に c. 602G>T (G201V) ホモ変異を認め NNS と判明した。和歌山の6歳男児と合わせ、現存する小児例は2例となった。2) 和歌山県立高等看護学院学生50名の解析では c. 602G>T 変異を認めず、昨年分と合わせ 1/190 のアレル頻度となった。3) *PSMB8* に T75M と新規 A92T の複合ヘテロ変異を示すアメリカの男性がプロテアソーム関連自己炎症症候群（PRAAS）として、新規 M117V ホモ変異を示すバングラデシュの女性が CANDLE 症候群として報告された。4) 和歌山県立医科大学にて、発熱・皮疹など炎症症状が持続する NNS の成人女性例に対して4-3週間おきにトシリズマブ（8mg/kg）を半年間投与する臨床研究を行い、筋肉痛などの自覚症状の軽快を認め継続投与しているものの、冬期になって眼瞼の強い浮腫性紅斑を繰り返し生じている。5) NNS の経過中にしばしば見られる自己抗体の出現に関して、抗核抗体価の推移は IgG 値と同期し、血中 IFN α 濃度の上昇を伴うことを明らかにした。

A. 研究目的

中條-西村症候群 (NNS) は、乳幼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、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った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野) として3年間行った研究事業「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成 21 年度)、「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成 22, 23 年度) により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年の中條、昭和 25 年の西村らによって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜症」として報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、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 c. 602G>T (G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態であることが示された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。本分担研究においては、前年度に引き続き、これらの研究事業を発展的に継続し、NNS のさらなる病態解明と特異的治療法の開発を進めるために、以下の研究が推進された。

B. 研究方法

- 1) 臨床診断基準を満たす横浜の女兒と奈良の男児に対し、インフォームドコンセントを得て末梢血から単離したゲノム DNA についてダイレクトシーケンス法にて *PSMB8* 遺伝子の全エクソンの変異検索を行った。
- 2) 和歌山県立高等看護学院の生徒 50 名のインフォームドコンセントを得て、卒前実習で採取した血液の分与を受け、単離したゲノム DNA についてダイレクトシーケンス法にて *PSMB8* c. 602G>T 変異を検索した。
- 3) 国際自己炎症疾患研究会が運営する自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースである INFEVERS の *PSMB8* 変異の管理を行った。また依頼に応じ、NIH が管理する遺伝性疾患データベースである Genetics Home Reference と欧州の稀少疾患データベースである Orphanet の NNS 関連項目を修正した。
- 4) 臨床研究「NNS に対するトシリズマブの有効性に対する前向きコホート研究」(和歌山県立医科大学倫理委員会承認番号 959) に基づき、前年度から引き続いて上半身の脂肪筋肉萎縮、関節拘縮とともに腹部肥満が著明な成人男性例に 8mg/kg のアクテムラ®を 4 週間おきに 10 ヶ月間投与した。さらに、発熱・皮疹など炎症症状が持続する成人女性例に新たに投与を開始し、4-3 週間おきに半年間継続した。
- 5) 7 人の NNS 患者についてレトロスペクティブに、抗核抗体価、陽性となった特異抗体とその価、IgG 値、年齢との関連について検討した。また ELISA にて血中 IFN $\alpha 2$ 濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

1) NNS が疑われる横浜の 16 歳女児は、弛張熱、結節性紅斑、上半身の脂肪筋肉萎縮、肝脾腫、大脳基底核石灰化を認め臨床診断基準を満たすものの、指節関節間は浮腫性で NNS に特徴的な長く節くれだつた指ではなく、*PSMB8* には SNP の c. 145C>A (Q49K) ヘテロ変異しか見出されなかった。このため、NNS 臨床診断例となるものの、病態が異なる可能性もある。では一方、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の 15 歳男児に大脳基底核石灰化が見つかり臨床診断基準を満たし、*PSMB8* c. 602G>T (G201V) ホモ変異を認め NNS と判明した。これにより、和歌山の 6 歳男児と合わせ、現存する小児例は 2 例となった。この和歌山の 6 歳男児については、皮疹の免疫組織学的検討を加えて論文報告した。

一方、アメリカより c. 224C>T (T75M) と新規 c. 274G>A (A92T) 複合ヘテロ変異を示す症例が NNS と JMP、CANDLE 症候群を合わせたプロテアソーム関連自己炎症症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS) との疾患名で、またバングラデシュより新規 c. 349A>G (M117V) ホモ変異

を示す症例が CANDLE 症候群として、論文報告された。新規変異についてはいずれも機能解析がなされておらず、自己炎症疾患関連遺伝子変異データベースの INFEVERS の中で金澤と井田が管理する *PSMB8* 欄には c. 349A>G (M117V) のみ登録され、c. 274G>A (A92T) については登録依頼中である。

また、Genetics Home Reference の NNS、*PSMB8*、PSM、Orphanet の NNS、CANDLE 症候群、JMP 症候群、さらにそれらをまとめた Proteasome disability syndrome の各項目について内容のアップデートを行った。

2) インフォームドコンセントを得て和歌山県内各地とその近郊出身の 50 名の 20-40 歳代男女の血液から単離したゲノム DNA について *PSMB8* c. 602G>T 変異を検索したが見出されず、これまでの解析分と合わせて当地での変異アリル頻度は 1/190 と算出された。

3) 平成 23 年に和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た「NNS に対するトシリズマブの有用性に対する前向きコホート研究」のプロトコルに従い、前年度 7 月に開始した脂肪筋肉萎縮と関節拘縮、腹部肥満が著明な成人男性例へのアクテムラ® (8mg/kg) の 4 週に 1 回投与を継続して行った。冬期の手足の凍瘡様紫紅色斑はやや軽度と思われたが、5 月の 11 回目投与予定日に細菌性肺炎による高熱と呼吸困難が出現し、以後投与中止となった。投与中食欲や生活意欲も出て表情は明るく、HAQ-DI スコアによる身体機能評価にて投与前の 2.875 が 2.75 と軽度改善したが、自覚的に明らかな改善はなかった。一方、発熱・皮疹など炎症症状が持続する成人女性例に対して

新たにアクテムラ® (8mg/kg) 投与を開始したが、4週間おきではCRPが再上昇するため、3週間おきに投与した。熱型や皮疹は依然出没を繰り返し明らかな改善を認めないが、筋肉痛が軽減し自覚的にはやや改善を認める。半年間投与し今後も継続投与予定であるが、冬期になって投与前のCRP陽性が持続し、眼瞼の強い浮腫性紅斑も繰り返し出現している。

4) 7人のNNS患者についてレトロスペクティブに抗核抗体価を検討した結果、最高値が1280倍、320倍、160倍が各1名、80倍が4名、40倍が2名であった。経過中に特異抗体が陽性となった例が5例あり、そのうち4例に抗ds-DNA抗体が陽性であった。ただその値は14.3-40.1IU/mlと異常高値というほどではなかった。そのほかss-DNA、RNP、SS-Aが陽性になる症例もあった。また、1280倍を示した症例について経時的な変化を見たところ、IgG値の推移とよく相関した。また全症例について測定時の年齢との関連について検討したところ、発症時は抗核抗体陰性であっても10歳前から陽性になり、また60歳になると陰性化する傾向が見られた。さらに、このうち4例のストック血清についてIFN α 2の濃度を測定したところ、健常者や関節リウマチ患者に比べて有意に高値を認めた。

D. 考察

今年度の本研究における最大のインパクトは、原因不明の炎症性疾患としてトシリズマブにて加療されていた奈良の15歳男児が、現存する2例目のNNS小児例であることが判明したことである。本症例は生後1ヶ月時に弛

張熱、蕁麻疹様浸潤性紅斑、肝機能障害にて発症し、大量ステロイド治療に反応するも減量により再燃を繰り返した。クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)やTNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)が疑われるも*NLRP3*や*TNFRSF1*遺伝子に変異なく、炎症が持続し血中IL-6が高値であったために9歳時にアクテムラ®の投与が開始されたところ、速やかに炎症所見が改善するとともに活動性が上昇した。途中一時中断されたが再開され、現在も3週間おきに投与が継続されている。ただCAPSにおける抗IL-1 β 療法のように成長曲線が健常レベルに回復することはなく、成長ホルモンの投与も追加された。また9歳時には抗核抗体80倍で抗ds-DNA抗体も陽性であった。上半身のやせや指の変化は軽度であったが、たまたま大脳基底核石灰化が見つかったことから臨床診断基準を満たし、*PSMB8*変異が見出されたことで確定診断に至った。

一方、横浜の16歳の女児は生後2ヶ月時に弛張熱、環状紅斑、肝機能障害にて発症し、顔面・上肢の脂肪萎縮と大脳基底核石灰化を認めNNSの診断基準を満たすも指は浮腫性で、有意な*PSMB8*変異は見出されなかった。大量ステロイド治療に反応するも減量できず、サリドマイドが一時有効であったものの血小板減少のため中止し、アクテムラ®ではかえって症状が増悪した。CANDLE症候群として学会報告されたがその本態は不明である。前年度に*PSMB8*の変異解析を行い、やはりSNPしか見出されなかった沖縄の2歳男児においても、横浜の症例とよく似た浮腫性の指を認めることから、この症例との関連も疑われる。NNSが疑

われながら *PSMB8* 変異が見られなかった症例においても、最終的に診断が未確定のものについては臨床的特徴などから再分類してまとめて解析することが有効かもしれない。ただ、横浜の症例の解析結果によっては、臨床診断基準案を見直す必要が出てくる可能性もある。

奈良の新規小児例において有効であったアクテムラ®であるが、明らかな炎症が残存する成人例への投与では著効とは言い難く、筋肉痛の軽減などごく一部の改善にとどまった。

今後、投与前後の血清中サイトカイン濃度の推移を詳細に検討することで、IL-6 とその作用の遮断が他のサイトカインやケモカイン、アディポサイトカインの産生に及ぼす影響やそれらのヒエラルキーが明らかになることが期待される。

前年度に NNS 関連 *PSMB8* 変異を 1/98 アリルに認めた和歌山県高等看護学院の健常者学生の解析では、今年度は変異が見出されず、合わせて 1/190 のアリル頻度となった。看護学院からは今後も継続的に協力していただける予定であり、さらに解析対象が増えることで実態が明らかになることが期待される。

今年度はまた、NNS の経過中にしばしば見られる自己抗体の出現に関して、抗核抗体価が軽度から中等度に上昇する例が多く、特異抗体としては ds-DNA 抗体が多いもののその値はあまり高くないこと、抗核抗体の推移は IgG 値とよく同期し、発症時や高齢時は陰性化することを明らかにした。全身性エリテマトーデスなどでの自己抗体出現に形質細胞様樹状細胞からの IFN α 産生が関与することが知られて

おり、NNS においても同様のメカニズムが働いている可能性がある。IFN α 転写を制御する IRF の上流にある TRAF6 はユビキチン-プロテアソーム系によって活性化が制御されており、プロテアソーム機能不全により TRAF6 が蓄積するために IFN α 産生が亢進している可能性も想定される。また、プロテアソームが拡散の処理にもかかわっている可能性も想定され、今後解析が必要である。

E. 結論

本分担研究により、まず奈良で既に 15 歳となる小児例の存在が確認され、今後も患者が出現しうるだけでなく、正しく診断されていない症例がまだ埋もれている可能性が示唆された。学会や研究会、書籍などでの地道な疾患紹介の重要性が再認識された。一方、アクテムラ®の投与に関しては、投与間隔を調整すれば CRP を陰性化させることが可能であるが、抗炎症効果も限局的であり、CANDLE 症候群での報告と合致するものとなった。欧米で進められている JAK 阻害剤投与の有効性判定の結果も見たうえで、病態を見極める必要がある。また、自己抗体が陽性になる症例が確かに存在することが明らかとなり、NNS が自己炎症と自己免疫の境界に位置することが示唆されるが、自己抗体出現の意義やメカニズムについては今後の解析が待たれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：誤診：アトピー性皮膚炎 3. 本当は「Early-onset sarcoidosis」. 皮膚科

- フォトクリニックスシリーズ「誤診されている皮膚疾患」, メディカルレビュー社, 東京, pp. 48-51, 2013
2. 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, pp. 132-138, 2013
3. 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, pp. 176-177, 2013
4. 金澤伸雄: 中條-西村症候群の概念・病態. 皮膚科臨床アセット 18「紅斑症と痒疹群 フロントガイド」, 中山書店, 東京, pp. 136-141, 2013
5. 金澤伸雄: 中條-西村症候群の診断・鑑別診断・治療. 皮膚科臨床アセット 18「紅斑症と痒疹群 フロントガイド」, 中山書店, 東京, pp. 142-148, 2013
6. 金澤伸雄: 中條-西村症候群. 『日本臨床』別冊「神経症候群 II-その他の神経疾患を含めて」, 日本臨床社, 東京, 印刷中
7. 金澤伸雄: 中條-西村症候群. 自己炎症症候群の臨床. 新興医学出版社, 印刷中
8. 金澤伸雄: サルコイドーシス. Monthly Book Derma「肉芽腫のすべて」, 204: 15-23, 2013
9. 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—. 皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌, 7: 158-168, 2013
10. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群. アレルギー・免疫, 20: 1456-1462, 2013
11. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群. 分子リウマチ治療, 7: 25-29, 2014
12. 荻野篤彦、金澤伸雄、古江増隆: 皮膚を編む—小児掌蹠丘疹性皮膚炎(砂かぶれ様皮膚炎)や自己炎症性症候群の臨床と病態. ラジオNIKKEI マルホ皮膚科セミナー特別番組「明日の治療指針」, 印刷中
13. 金澤伸雄: 中條—西村症候群: 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患. 日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会誌, 印刷中
14. Kanazawa N.: Rare hereditary autoinflammatory disorders. *Dermatology Research Advances*, NOVA Science Publishers, Inc., in press
15. Kunimoto K, Kimura A, Uede K, Okuda M, Aoyagi N, Furukawa F, Kanazawa N: A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit: an overlapping

entity with JMP and CANDLE syndrome related to *PSMB8* mutations. *Dermatology* 227: 26-30, 2013

16. Kanazawa N, Tchernev G, Kambe N: Monogenic early-onset sarcoidosis is no longer a variant of “idiopathic” sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*, 69: 164-165, 2013

17. Kanazawa N: Comprehensive review of rare hereditary autoinflammatory disorders. *J Genet Disor Genet Rep* 2: 2, 2013

18. Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*, 34:169-179, 2014

2. 学会発表

第116回日本小児科学会学術集会，
2013. 4. 19-21，広島

金澤伸雄：日本で見出された自己炎症疾患：分野別シンポジウム「自己炎症性疾患の基礎と臨床」中條一西村症候群.

第23回日本樹状細胞研究会，2013. 5. 17，京都

金澤伸雄、国本佳代、古川福実、井田弘明：*PSMB8*変異に伴う遺伝性自己炎症疾患である中條一西村症候群におけるHLA-DRの発現異常.

第29回日本臨床皮膚科医会近畿ブロック総会学術大会，2013. 10. 6，和歌山

金澤伸雄：中條一西村症候群：和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患.

第23回日本小児リウマチ学会，
2013. 10. 11-13，さいたま

石川智朗、鈴木博、櫻井嘉彦、竹田知広、古川福実、金澤伸雄、平康二：大脳基底核の石灰化を契機に診断された中條一西村症候群の1例.

第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会，
2013. 11. 2-3，名古屋

金澤伸雄、古川福実、石川智朗、平康二：トシリズマブが奏効した中條一西村症候群の新規小児例.

第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会，
2013. 11. 9-10，鹿児島.

神戸直智、佐藤貴史、中野倫代、松江弘之、池田啓、西小森隆太、金澤伸雄、武井修治：若年発症サルコイドーシスへの治療介入時の評価項目としての関節エコーの有用性.

第116回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎総会学術大会，2013. 11. 29-12. 1，金沢

金澤伸雄：シンポジウム「蕁麻疹・食物アレルギーの臨床所見を読み解く」自己炎症疾患を見逃さないために.

稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実：

PSMB8 遺伝子変異による中條－西村症候群における自己抗体の出現.

国際学会

International Investigative Dermatology
2013 Satellite Meeting “Genetic Skin
Disease - Discovery and Recovery” ,
2013.5.6-7, Dundee, Scotland
Kanazawa N, Arima K, Ida H, Yoshiura K-I,
Furukawa F: Nakajo-Nishimura syndrome: an
autoinflammatory syndrome identified in
Japan.

International Investigative Dermatology
2013, 2013.5.8-11, Edinburgh, Scotland

Kunimoto K, Furukawa F, Ida H, Kanazawa N:
Genetic modification of HLA-DR linked with
the PSMB8 mutation in Nakajo-Nishimura
syndrome.

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

家族性地中海熱に関する研究

研究分担者 上松一永 信州大学医学部准教授

研究要旨

家族性地中海熱は発熱発作時に漿膜、滑膜、関節液、心嚢液などに著明な好中球の浸潤を認める。パイリンはインフラマソームの活性化を調節しているが、好中球浸潤に関わる炎症性サイトカイン産生に関しては不明な点が多い。M694I, M694V, E148Qなどのパイリン変異体を SW982 synovial sarcoma 細胞株などに移入したところ、wild type が IL-8 産生を大きく抑制するのに対し、変異体ではその抑制が軽度であった。発作間歇期患者単球における IL-8 産生を細胞内ならびに分泌型で検討したところ、特に接着刺激において、正常コントロールに比較して IL-8 産生が亢進していることが判明した。IL-8 産生は、インフラマソームとは非依存的にパイリンによって抑制され、パイリン変異体はその産生に影響を与え、家族性地中海熱における好中球浸潤の病態を形成しているものと考えられる。

A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は、常染色体劣性遺伝性の自己炎症性症候群である。FMF 患者は、再発する熱と腹痛（時々関節痛を伴う）などの徴候を来す。関節腫脹の生検では関節炎を認め、関節滑膜に好中球が浸潤している。その責任遺伝子、*MEFV* はパイリンをコードしており、炎症経路に重要なインフラマソームで IL-1 β などの加工に関わっている。しかしながら、本症のバイオマーカーは少なく、その同定が期待されている。

インフラマソームの活性化は、IL-8 産生に関わるとの報告もある。IL-8 は好中球の走化因子で、セレクチンの迅速な分断を誘導することによって、好中球の内皮移動を強化し、IL-8 分泌は本症の活動

を反映している可能性がある。これらのことから、私たちに滑液細胞の IL-8 分泌を評価することを促した。

本研究では、FMF 典型例患者における炎症性サイトカイン（IL-1 β 、IL-6、IL-8 など）の分泌を検討した。さらに、wild type パイリンと E148Q、M694V、M694I 変異をコードしているプラスミドを滑膜肉腫細胞株 SW982 と単球性白血病 THP-1 細胞株にトランスフェクションし、炎症性サイトカイン産生を検討した。

研究方法

FMF 典型例と診断し、M69I 変異を有する患者を対象とした。発作間歇期のサイトカイン産生を ELISA あるいは CBA 法および flex beads 法で測定した。細胞内サ

イトカインはFACSを用いてMFIで評価した。

MEFV変異体(E148Q, M694±E148Q, M694V)の細胞株への移入方法は、SW982細胞にはLipofectamineを、THP-1細胞にはAmaxa Nucleofectorを用いた。

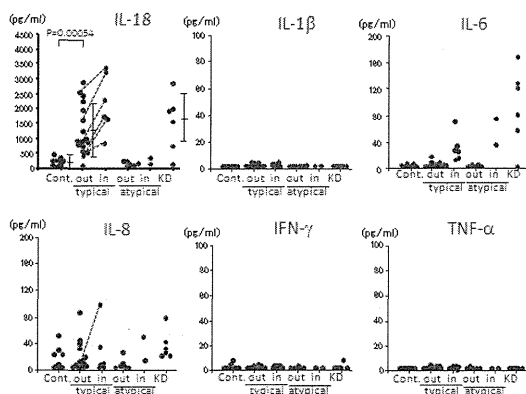
C. 研究結果

血清サイトカイン値

家族性地中海熱に関して、臨床病態からもIL-8の関与が疑われるため、血清炎症性サイトカイン値を測定した。図1に示す通り、IL-8は典型例、非典型例ともに、非発作時と発作時において優位な上昇はみられなかった。IL-6値は発作時においてのみ上昇していた。IL-1β, TNF-α, IFN-γは検出感度以下であった。

従来指摘されているように、IL-18はM694Iを有する典型例家族性地中海熱で非発作時に上昇しており、発作時にはさらにIL-18の上昇が認められた。これに対し、Exon3 variantsを有する非典型例家族性地中海熱では、非発作時と発作時ともにコントロール群と同様にIL-18の上昇はみられなかった。

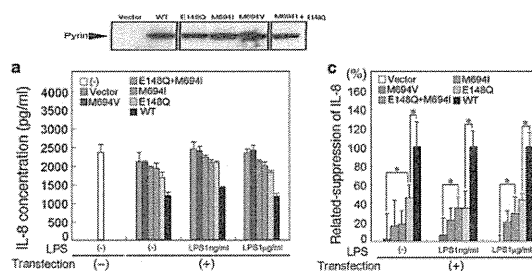
図1



MEFV変異体の移入

家族性地中海熱では、関節炎の合併がみられ、滑膜や関節液に好中球浸潤を認める。滑膜細胞株SW982に、MEFV変異プラスミドを移入したところ、どの変異体もウエスタンブロットでパイリンが検出され移入が確認できた(図2)。興味深いことにWild typeはIL-8産生を強く抑制したのに対し、M694V変異体ではほとんど抑制を認めなかった。IL-8産生抑制は、M694I関連変異、E148Q変異の順に弱まった(図2)。これに対し、IL-6産生の抑制はWild typeならびに変異体の移入によってみられなかった(未提示)。また、THP-1移入でも同様の結果が得られた(未提示)。パイリンは、IL-8産生を抑制し、IL-8抑制障害の程度はMEFV変異部位で異なっていた。さらに、臨床的重症度とも変異部位は関連していた。

図2

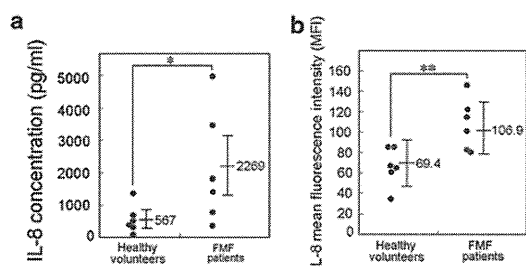


FMF典型例におけるIL-8産生

FMF典型例患者の末梢血単球からのIL-8産生を検討した。単球は分離段階でIL-8をわずかに産生し、接着性の強いプレート培養ではその産生はさらに高まる。接着刺激、MDPおよびLPS刺激下で、分泌型IL-8ならびに細胞内IL-8を検討したところ、接着刺激において、患者単球からのIL-8産生はコントロールに比べ優位に高か

った(図3)。MDP および LPS 刺激下では、患者単球からの IL-8 産生はコントロールに比べ、亢進しているものから同等のものまでさまざまに優位な上昇は認めなかった(未提出)。

図 3



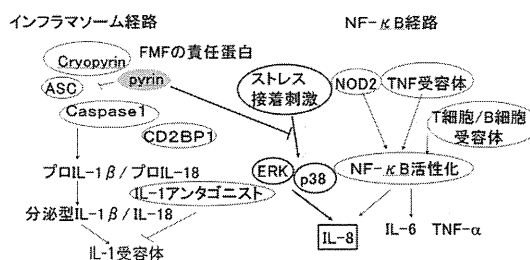
D. 考察

家族性地中海熱は、局所の好中球浸潤による漿膜炎や滑膜炎が激しい疼痛の原因と考えられ、好中球遊走因子である IL-8 が重要な役割を担っていると考えられる。しかしながら、図4に示す通り、責任遺伝子蛋白であるパイリンは、インフラマソームの抑制に関わるものの、IL-8 産生経路の主体である NF-κB 経路には明らかな関与はないと考えられてきた。今回の研究によって、パイリンは NF-κB 経路およびインフラマソーム経路以外の経路に作用して IL-8 産生を制御している可能性が示唆された。今後は p38MAPK や ERK1/2 などの kinase の検討をする必要がある。

E148Q 変異は本邦正常人の 20%強認められるため、E148Q 変異の疾患誘導性には長い間議論的となっていた。今回の移入実験から、E148Q 変異体は IL-8 産生に弱いながらも影響を与えており、低浸透率の変異としての裏付けを得ることがで

きた。

図 4



E. 結論

家族性地中海熱責任遺伝子パイリンは、インフラマソーム非依存性に IL-8 産生を抑制する。典型例家族性地中海熱の重症度は遺伝子変異部位によって差がみられるが、IL-8 産生抑制の程度も同様に MEFV 遺伝子変異部位によって異なることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sugiyama R, Agematsu K, Migita K, Nakayama J, Mokuda S, Ogura F, Haraikawa K, Okumura C, Suehiro S, Morikawa S, Ito Y, Masumoto J. Defect of suppression of inflammasome-independent interleukin-8 secretion from SW982 synovial sarcoma cells by familial Mediterranean fever-derived pyrin mutations. *Mol Biol Rep.* 2014 Jan;41(1):545-53.

Shigemura T, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Hirabayashi K, Saito S, Kobayashi N, Sakashita K, Shiohara M, Wada T, Shimodaira S, Agematsu K, Koike K. Successful cord blood transplantation after repeated transfusions of unmobilized neutrophils in addition to antifungal treatment in an infant with chronic granulomatous disease complicated by invasive pulmonary aspergillosis. *Transfusion* 2013 Jun 30.

Yamazaki K, Kawashima H, Sato S, Tsunoda H, Yoshimura Y, Higuchi M, Hokibara S, Yamazaki T, Agematsu K. Increased CD45RO(+) CD62L(+) CD4(+) T-cell subpopulation responsible for Th2 response in Kimura's disease. *Hum Immunol.* 74:1097-1102, 2013

Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2013 33:857-864.

Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One.* 2013;8(2):e55227.

2. 学会発表

右田 清志, 井田 弘明, 和泉 泰衛, 宮下 賜一郎, 野中 文陽, 江口 勝美, 寺井 千尋, 古川 宏, 川上 純, 増本 純也, 矢崎 正英, 中村 昭則, 谷内江 昭宏, 上松 一永
厚生労働省難治性疾患克服研究事業家族性地中海熱の病態解明と治療指針の確立に関する研究班日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 57 回・22 回 Page157 (2013. 03)

上松一永：自己炎症疾患の最近の話題
都築医師会講演会 横浜 2013 年 9 月 1 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし