

201324064B

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

平成24年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成26(2014)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

平成24年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 平家 俊男

平成26(2014)年 3月

目次

I. 総合研究報告書

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 ----- 1

平家 俊男

(資料1) 患者登録システムWEB画面 ----- 25

(資料2) 診療フローチャート ----- 59

(資料3) 自己炎症性疾患サイトWEB画面 ----- 93

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 123

III. 研究成果の刊行物・別冊 ----- 135

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）
総合研究報告書

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
(京都大学大学院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た。

(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な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年度に問題点を解消し、平成25年度には稼働体制を確立した。

(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た。平成24年度には紙ベースで問題点を解消し、平成25年度には WEB へ移行する体制を確立した。

(3) 各疾患治療ガイドライン（診療フローチャート）の作成

平成25年度、家族性地中海熱(FMF)、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確定した。

(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、FMF、Blau の iPS 細胞を作製し、創薬の視点を踏まえて、病態解析を行った。

(5) その他

FMF、PARA 疾患責任遺伝子機能評価系の検討、Blau に対する関節エコーを用いた病態評価法確立、CRMO 画像評価法確立、MKD に対するカナキヌマブの臨床試験、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 解消のため、多方面からの取り組みを展開した。

研究分担者

西小森 隆太

京都大学大学院発達小児科学：
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：
名誉教授

井田 弘明

久留米大学内科：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：講師

上松 一永

信州大学医学研究科：准教授

谷内江 昭宏

金沢大学医薬保健研究域医学系：
教授

森尾 友宏

東京医科歯科大学：准教授

野々山 恵章

防衛医大小児科学講座：教授

武井 修治

鹿児島大学医学部保健学科：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

右田 清志 (H25 年度)

長崎医療センター：研究部長

堀内 孝彦 (H25 年度)

九州大学病院別府病院：教授

今井 耕輔 (H25 年度)

東京医歯大小児周産期：准教授

金兼 弘和 (H25 年度)

富山大学医学部附属病院：講師
手良向 聡 (H25 年度)

金沢大学附属病院先端医療開発
センター：特任教授

川口 鎮司 (H25 年度)

東京女子医科大学附属膠原病

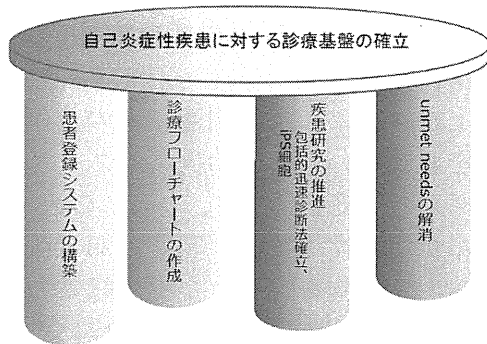
リウマチ痛風センター：臨床教授

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る。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。平成23 年より、我々を含む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。一方、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が、これらの疾患に対する診断と鑑別は、一層の難渋に直面している現状がある。

このような背景のもと、自己炎症疾患に対する診療基盤の確立が急務であるが、その為には、(1) 炎症という病態を様々な疾患群に渡って横断的に捉え直し、(2) 相互の疾患の相違点・類似点を把握して個々の疾患を明確に理解し直す、事が必要である。

そこで、自己炎症疾患の診療基盤の確立を目的として、平成24 年度以降の具体的方策として、(1) 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、(2) 各疾患診療ガイドライン(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、を取り上げた。(図1)



(図1)

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・西村症候群を取り上げ、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を置いた。

B. 研究方法

本研究では、(1)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：国際共同研究を視野に入れた長期的な患者予後調査システムの構築、(2)各疾患診療ガイドライン(診療フローチャート)の作成：自己炎症性疾患診療に経験の乏しい一般臨床医にも理解可能な診療フローチャートの作成、(3)疾患研究の推進：①自己炎症性疾患およびその類縁疾患の遺伝子診断体制の整備・開発、②新規治療薬開発を目指した研究基盤の形成、③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、(4)unmet needsの解消：①臨床研究、治験、②自己炎症性疾患の啓蒙や、医師・患者さんからの相談に対応できるホームページの開設、4つ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、平成25年度にわたる継続的な研究方法を設定した。

(1) 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。さらに国際的な協力体制の構築を視野にヨーロッパの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へ、平成25年度にはWEBベースでの登録体制整備を行う。順次、WEBベースでの登録に移行する。

(2) 各疾患診療ガイドライン(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年度班会議で議論し、それを踏まえて平成25年度内に、ワーキンググループ内、全体で議論を行い(平成25年9月)、診療フローチャートを修正する。それらを踏まえ、最終的に平成25年度の班会議で完成させる。完成させた診療フローチャートは、日本小児リウマチ学会にて承認を得るとともに、作成する自己炎症性疾患ホームページに掲載する。

平成26年度以降には、上記(1)の患者登録情報の解析を通じ、診断・治療

効果判定のバイオマーカー、重症度分類、病態に応じた適正治療方法の明示、予防接種、典型例・非典型例の診療基盤の区別化等を組み込み、詳細な診療ガイドラインの作成を予定する。

(3) 疾患研究の推進

①自己炎症疾患およびその類縁疾患の遺伝子診断体制の整備・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為、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従来法では対応困難な状況である為、診断レベルでの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。平成24年度に、サンガー法から次世代シーケンサー法への移行に関して問題となる、読み飛ばしや読み取りエラー等について評価する。また、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)。以上を踏まえ、平成25年度には、1本のチューブで10種類の自己炎症性疾患の遺伝子増幅が可能なマルチプレックスPCR法を導入し、今後遺伝子検査数が大幅に増加する状況に対応できる体制を確立する。

②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。平成24年度には、CAPS、HIDS、中條・西村の患者由来iPS

細胞を作製する。平成25年度には、TRAPS、FMF、PAPA、Blauの疾患特異的iPS細胞作製を行う。

以上を踏まえ、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。特に、CAPS患者さんからの検体提供が困難である関節軟骨・内耳細胞を含めた中枢神経系を研究の中心に据える。平成24年度には病態再現を行い、平成25年度にその病態メカニズムの解明を行う。平成26年度以降、新規治療薬の開発に向けた展開を予定している。

③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

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、新規治療薬開発を行う。

(4) unmet needsの解消

①臨床研究、治験

我々が診療中の重症高IgD症候群(MKD)症例に対して、抗IL-1抗体療法(アナキンラ)の臨床応用実施研究を行う。平成24年度中に京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得て研究を開始し、その効果を踏まえて、我々が診療中でありステロイドの副作用が顕著となりつつある別の症例に対しても平成25年度中に抗IL-1抗体療法(アナキンラ)を開始する。又、上記第1症例に対しては、平成25年度中に、投与間隔が長く患者さんへの利便性が高い抗IL-1抗体療法(カナキヌマブ)の臨床応用実施研究を目指す。これらを踏まえ、平成26年度以降、現在CAPSに対してのみ承認が得られているカナキヌマブの適応を、高IgD症候群(MKD)、FMF、TRAPSへと拡大する事に繋げる。

②自己炎症性疾患の啓蒙や、医師・患者さんからの相談に対応できるホームページの開設

平成24年度に、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る。平成25年度には、医療者用相談窓口、患者用相談窓口等の一層の充実を目指す。平成26年度には、日本小児リウマチ学会での承認を経て診療フローチャートの掲載を行い、自己炎症性疾患に対する診療基盤の充実を目指す。

(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って、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する。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日に承認を得た。

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2申請を行い、平成20年6月4日付けで、実施に関して承認済みである。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、また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」の申請を行い、平成24年9月4日付けで、承認を得た。

5) 高IgD症候群(MKD)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、承認を得た。

6) 高IgD症候群(MKD)におけるカナキヌマブ治療に関しては、「カナキヌマブによる高IgD症候群の治療」の臨床応用実施申請を行い、平成25年4月22日付けで、承認を得た。

C. 研究結果

(1) 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年度には、パイロットスタディとして冊子ベースでの患者登録を行った。本研究で構築する患者登録システムは、EUで稼働している自己炎症性疾患踏力事業(Eurofever)と相互のデータ照会を可能とする事を大きな目標の一つとしている。その為、Eurofeverにおける設問項目と整合性を保つ形で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。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

平成25年度には、Eurofeverとの整合性を維持しつつ上記の不具合を修正し、登録設問項目の設定に工夫を加えて、WEBベースの患者登録システムを作成中である。WEBベースの患者登録システムは、原発性免疫不全症研究班が運営するPIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan) と共同して作成している。平成2

5年11月、研究代表者において限定した患者数の試験登録を行い、不備点を修正した。引き続いて、平成25年12月に、各研究分担者による1症例の試験登録が行われ、その過程で以下の問題点が指摘された。

- ・患者IDの中に生年月日、患者イニシャルを含めるのは個人を特定されるリスクがある。

- ・PIDJ データベースと自己炎症性疾患データベースのデータをオンラインで相互リンクさせるのはサイバー攻撃の標的となりやすく個人情報漏洩の危険がある。

- ・同一患者のPIDJ データベースと自己炎症性疾患データベースは何らかの方法でリンク可能にはしてほしい

- ・遺伝子診断の記載において変異塩基がどのアレルにあるのかが記載できない。

- ・新規遺伝子変異の記載するときは変異一覧末尾の「その他」を選択しなければならないという手順が直感的にわかりづらい

- ・検査、画像を施行したか、未施行であったかの設問の選択肢がβ版では「有り」、「無し」となっているが「施行」、「未施行」としてくれたほうがわかりやすい

- ・異なる設問間の境界が不明瞭のことがあり、わかりにくい

近年サイバー攻撃による個人情報の漏洩が問題視されており、当初予定していたPIDJ データベースと自己炎症性疾患データベースのオンラインによるリン

クは情報漏洩リスクが高いと考え見合わせることにし、また患者 ID も個人を特定できないフォーマットに変更することとした。一方で長期的な患者のフォローアップをしていく上では患者の二重登録を防止する体制やPIDJデータベースとの相互リンク体制を構築することは必須であり、二重登録防止体制や相互リンク体制はオフラインによってこれを実現させるとした。その他の問題点も改善した上で、平成 26 年度から本運用を開始する予定である。

この登録システムを、患者情報登録の更新を伴って長期的に継続することにより、病態の推移や治療効果の判定等の包括的疾患把握が可能となるため、自己炎症性疾患の診療において、エビデンスに基づく診療ガイドラインの確立が可能となる。更に、Eurofever 側の担当者とも相談を重ねており、相互に連携することにより、グローバルな視点での自己炎症性疾患の理解が深まる事が期待される。又、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、相互連携を進める議論の過程でグローバルな治験の実施が検討課題として上っており、新規治療薬開発の可能性が出てきている。

(2) 各疾患診療ガイドライン（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、各疾患毎に研究分担者内でサブグループを形成し、暫定診療ガイドライン（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、の型式に統一することにより、各疾患の比較対照を容易とし、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、臨床の現場で使用しやすい診療ガイドラインとする事を目指した。

まず、平成 25 年 2 月 1 日の第 1 回班会議においてその成果を発表し、各診療フローチャートに対する多くの意見（問題点・修正点）を集約した。

家族性地中海熱 (FMF)

- 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。
- 4) 補助項目の 1 番の 3 つでいい、精巣しょうまく炎などは参考程度では。
- 5) コルヒチンの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しないのが諸外国の自己炎症の前提。
- 9) Polygenic な自己炎症の除外、(IBD, JIA) などをいれるべき。

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。
→武井先生解析中。
- 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？

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 0になるか？

→消えない人もいる。

3) 3疾患の区別は必要か。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。

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一項目はおかしい。

→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multipleの例がある。疾患集めて、解析するのが先ではないか。

5) 鎖骨などに骨髄炎でると、サフォー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、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。

集約された意見を踏まえ、各サブグループでの修正を経て平成25年9月14日に第2回班会議を開催し、診療フローチャート改訂版に対して議論を重ねた。

FMF

- 1) 記載を、「12時間から3日間→12時間から72時間」「コルヒチン投与(診断)→コルヒチン(診断的投与)」と変更した。関節痛は漿膜炎の一つではないので、分けて記載した。またフローチャートの着地点を、並列の内容で整理した。
- 2) 38度未満の発熱症例で、炎症反応高値もあるが、38度で区切ってよいか。→典型例に当てはまらない症例として引かかるので、それでよいと考えられる。
- 3) 「発作間歇期にはこれらが消失する」というコメントは必須項目内に必要か。→入れておいてよいと考えられる。
- 4) 補助項目の1で精巣漿膜炎等は参考程度と考えられるため、腹膜炎・胸膜炎・関節炎の3つに絞るのがよいのでは。また補助項目1(症状)のa-fと2(コルヒチン反応性)は結局横並びで判断することになるため、このように1・2と中項目を立てず、同条件で並べるのがよいのでは。→心膜炎や精巣炎は頻度が少ないものの、そういう症例もあるので残した。補助項目の記載法は、質的に異なるので、中項目を残した。
- 5) Polygenicな自己炎症(IBD・JIAなど)の除外を入れるべきか。→「自己免疫疾患を除外する」と記載があるので、入れなくてよいと考えられる。
- 6) チャートに入る前の、他の自己炎症性疾患を除外するという記載は、他の自己炎症性疾患合併例を除外することにならないか。→チャート最後の出口に記載

し整合性を保つ。

7) 典型例に当てはまらない症例で、exon10に変異がなくかつコルヒチン反応ありを、FMFとするか、FMF variantとするか。→最終的に、「FMF 非典型例」とした。

8) 典型例に対する遺伝子検査の位置づけをどうするか。→臨床的典型例と考えられる場合も、MEFV遺伝子解析が確定診断のためには望ましいと考えられた。ただし流布している診断基準には記載がなく、今回チャートに入れるかは議論となった。最終的には、1ページ目に「典型例/非典型例ともに遺伝子解析が有用」と記載し、またチャートの最初を「FMF 疑い例」としてそこから「FMF 典型例」と「典型例に当てはまらない症例」と分かれ、「FMF 典型例」からも点線で遺伝子検査につながりというチャートとした。

9) コルヒチン最大量を、一般的に国際基準と言われている、小児0.04mg/kg/dayまで、成人2mg/dayまでと変更した。

10) コルヒチン耐性例へのステロイドは(発作時の投与を含め)無効、は本当か。→以前の研究班の全国調査では、自己免疫疾患の合併例(症状としては非典型例)で効果が見られた症例もあったが、基本的には効かないという結果だった。最近のイスラエルからの報告など、海外の報告を参考にしても、ステロイドは否定的である。

11) PFAPAでもコルヒチンが効くことがあるが、このチャートでFMF 非典型例に入ってしまうことがあり得るのでは。→チャートを作成する上で、それらを厳密に区別するものは、現時点では難しい。コルヒチンに反応性のある疾患について、今後考えていく必要があると思われる。

12) チャート内の、Exon10以外の変異あり、の記載はなくてもよいのでは。→exon10のみの解析になるのはあまりよく

ないと思われ、現時点ではしっかり調べた方がよいと考えられる。

13) 典型例で exon10 変異なし・コルヒチン無効、をどう扱うか。→FMF ではないのではという意見が出たが、これから調査が必要かと思われる。

14) 典型例に当てはまらない症例・exon10 変異あり・コルヒチン無効、が FMF になってしまう。→ある程度自由度を持たせて臨床的に考えていく必要があると考えられる。

TRAPS

1) Hu11 の基準を入れるなら、そのうち何項目を満たすのか、ということをはっきりさせてはどうか。→Hu11 の基準にある症状から、広く TRAPS を疑って、その後遺伝子検査へ進むという流れのチャートであり、Hu11 の基準のうち何項目ということは設定しない。Hu11 の基準は、「基準」でなく「TRAPS を疑う臨床所見・特徴」という扱い。あえていくつかと言うと、1 つでも、となる。その反復する臨床症状の存在を必須条件とし、かつ補助項目の 2 項目以上を有する症例を TRAPS 疑い例とする案を作成した。

2) 補助項目で、3 項目を抽出したエビデンスは何か。→以前の TRAPS 研究班の全国調査の、感度・特異度を勘案してのものである。差が見られたのは、家族歴・発症年齢・発作期間だった。遺伝子検査を進める条件として、この 3 つ中 2 つということにすると、感度 90%、特異度 69% だった。

3) 補助項目 3 つ中 2 つとすると、落ちる症例が 10%あるがどうか。→以前の全国調査では、20 歳以上の発症の症例は、ほとんど遺伝子異常がなかった。

4) 発熱 5 日以内の症例もあるがどうか。→補助項目で引っかかるのでよいと思われる。

5) 必須条件で、発熱を 1 つ上のくくりに上げるという案はどうか。→議論の結果、最終的には Hu11 の基準に沿った、現在の形のままとした。

6) 案として、①システイン変異と T50M は診断確定、②それ以外の変異 (T61I 含む) は他疾患を十分に除外した上で TRAPS と診断、③遺伝子異常なしは TRAPS とは診断できない、とするのはどうか。→変異がこれらにあてはまらない物が出てくる可能性もあるので、①疾患関連変異あり②疾患関連が不明な変異③変異なしまたは疾患関連がない変異という表現とし、さらに注釈として、「疾患関連変異とは、既報告で疾患関連性が確定された変異をさす」「疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する」と記載した。

7) 疾患関連変異なしの場合、(原案の)「他の疾患の検討」という記載だと TRAPS が否定されたようになる。→「TRAPS とは診断できない」とした。

8) 遺伝子変異なしの症例の扱い・治療をどうするか。また TRAPS 様疾患 (変異はないが同様の症状) をどう扱うか。→現時点では変異なしは TRAPS とは診断できないと思われる。

9) TRAPS 原因遺伝子に異常がなくても、関連する分子の異常で同様の臨床像を示す可能性はあると思われ、TRAPS を遺伝子異常のある症例だけに限定せず、広めに定義して扱うのはどうか。→TRAPS とは言いにくい。

10) 治療について、軽症・中等症・重症と表として分けずに、それぞれの治療を病態に応じて順に考慮するという形がよいのでは。→そのように変更した。

11) TRAPS は腹部症状・腹部違和感が特徴的なのは。→日本では欧米より少ない。以前の全国調査では差がなかった。また筋膜炎・結膜炎も、全国調査では差がなかった。

12) 炎症は必須なのではないか。→以前の全国調査で、CRP 陰性の症例や高齢発症の症例で、T61I や V125M があつた。

13) sJIA や AOSD と、TRAPS については。→TRAPS の初期の診断では sJIA が多かった。チャートの注釈として、「sJIA や AOSD と診断されているが、慢性の関節炎がなく再燃を繰り返す症例も TRAPS 疑いに含める」と記載した。

14) 典型的な sJIA で、偶然 T61I が見つかった症例があつた。現チャートだと、この症例が TRAPS に含まれてしまう。→疾患関連変異については専門医に相談、との文言を入れ、総論でも触れた。ただし、この症例は臨床的には sJIA でよいと思うが、T61I が何らかの影響を与えている可能性はあるかもしれない、という意見も出た。

CAPS

1) CAPS は連続性のある疾患であり、原案では MWS と NOMID を最初から分けていたが、そこをクリアに分けない案を考えてみては。→典型例の臨床的特徴を表にして記載し、3 疾患については重症度のスペクトラムとして矢印で示して、そこから「疑われるものは遺伝子検査」という流れのチャートにした。また、変異がなくても完全に否定するのは難しい場合があり、専門医に相談と記載した。

2) (原案において) フローチャートの項目の、どれくらいを満たせば診断とするか。→原案は臨床像と遺伝子検査を総合して判断する案であつたが、何項目か具体的に示すのは難しかった。その後チャートが根本的に改変され、症状を項目で数えなくなったため、その問題は解決された。

3) MWS での腹痛についての記載は、なくてよいのでは。→削除した。

4) NLRP12 や PLAID (PLCG2) にも触れる

こととし、チャート外に注で記載した。

5) FCAS に対するカナキヌマブは適応となるか。→FCAS も対象に入れてもよいという意見が出た。「MWS・NOMID が対象だが、FCAS を除外するものではない」という意味を込めて、「”基本的には” MWS・NOMID が対象」という記載とした。

6) 聴力悪化の際にカナキヌマブを増量するか。→現時点では、「聴力悪化のみで再燃の基準を満たさない場合、増量の適応にはならない」と回答せざるを得ない。この点に関して、現時点ではフローチャート内で触れるのは難しく、個別の相談になると考えられた。

7) 寛解の基準の CRP について、治験のプロトコルにあつた 1mg/dl 未満という値でよいか。→このままの基準を進めて、不都合の有無を確認する形でよいと考えられた。

8) FCAS 等で治療前から CRP1 未満のことがあり、CRP で寛解の基準を定めるのは難しいので、臨床症状をみるという文言を入れてはどうか。→もともと、臨床症状の改善と、CRP 又は SAA が規定値未満とともに満たす、という条件であるため、問題ないと考えた。

9) 原案では、治療はカナキヌマブしかないように見える。また、3 つの各疾患内でも軽症～重症があり、軽症には NSAID で行ける症例もあるのでは。→FCAS 軽症例では有症状時に NSAIDs とステロイドの短期投与でも治療可能、と記載した。

10) 1 ページ目の図・写真が、原案では製薬会社のパンフレット等に載っていたものであつた。→再作成し、修正した。

高 IgD 症候群 (MKD)

1) チャートの最初の項目について再考が必要。→(原案であつた) IgA・IgD・尿中メバロン酸をチャートの最初の項目から外し、「炎症所見を伴う反復性発熱」

を必須条件として、かつ「6歳未満発症」または「有痛性リンパ節腫脹・嘔吐・下痢の1つ以上」という案にした。感染症・悪性腫瘍・他の自己炎症性疾患を除外するという内容も入れた。

2) 尿中メバロン酸の測定可能施設を記載してほしい。→記載した。

3) 1 ページ目を軽症・重症・最重症の分類の表にせず、疾患の概要としてまとめた。また治療についても、表で軽症と重症を分けるのではなく、スタチンから順に試すという流れとした。薬剤の量についても、可能な範囲で触れるようにした。

4) 発作時間断続的ステロイドの記載を、「発作期間中の朝1回の内服により」→「発作期間中のステロイド内服により」に変更した。

5) PFAPA と臨床像が似ており、検査の入り口が広すぎて、かなり PFAPA が混ざってくる可能性があるがどうか。→検査に進むまでに絞り込むか、広く検査して見逃しを防止するか、という問題。現時点では後者を無視することはできないと考え、議論の結果、PFAPA のチャートで MKD・TRAPS・FMF 等を除外することが望ましいと書き、MKD については暫定案の通りとした。

6) PFAPA は寛解期に CRP 陰性になり、MKD は寛解期に CRP 陰性にならないという点で鑑別可能では。→日本では MKD は重症が多いが、文献的には MKD も CRP 陰性になりうるため、見逃しの可能性が出てくる。また MKD と PFAPA の区別にステロイド単回投与の反応見るという案もあったが、1 回でおさまっても必ずしも PFAPA と言えない。

7) MKD 疑いの症例には PFAPA が多く含まれる可能性があり、その全例で遺伝子解析となるよりも、尿中メバロン酸を遺伝子検査より上位にするのはどうか。→軽症例で尿中メバロン酸上がらない例も

あり、尿中メバロン酸だけでは見逃しが起き得る。ただし遺伝子解析単独でも large deletion を見逃す可能性もあり、並列で記載する形とした。

8) チャートが、MVK 遺伝子検査+尿中メバロン酸なのに、出口が遺伝子検査の結果だけになっている。→必ずしもどちらの検査が先という訳ではないこと・尿中メバロン酸だけを先にした場合の見逃し・フローチャートの簡素化、等の点から、現在の形とした。

9) 今後、HIDS (with recurrent fever) がよいのか、MKD がよいのか。→MKD がよいと考えている。

Blau 症候群

1) 最初に 3 主徴の説明をして、続いて 3 主徴がそろそろまで待つ必要はない・疑ったら積極的に検査をする方向にもっていく、という流れでフローチャートを作成した。また確定例・組織学的診断例の定義についても、チャートに入れ込んだ。

2) 遺伝子未検+サルコイドーシスありで Blau と診断となると、普通のサルコイドーシスも Blau になってしまう。そのため、組織学的診断例は、3 主徴が揃うか経過を見ることが必要。また積極的に遺伝子診断していく、とも入れたい。→チャートの下に注として記載した。

3) 変異陰性例でも組織学的に診断されるが、他疾患の紛れ込みは。→遺伝子変異例のみ確定という意見も多いが、歴史的には変異陰性例を除外するのは時期尚早と思われる。

4) 遺伝子変異・組織での肉芽腫がともに陰性(または未検)で 3 主徴がある時、「臨床的診断」ではなく「Blau 疑い」の方がよいのでは。→そのように修正し、注で遺伝子検査を考慮、と記載した。

5) 治療に関しては、現時点で確立したものがない、という文言を入れた方がよい。

ただし、特異的な治療はないとしても、推奨治療～現在試されていることを書いた方がよい。→そのように修正した。

6) 治療の指標が難しい。→関節エコーを使ったものの作成を今後検討する。

7) 肉芽腫は巨細胞性か。→類上皮細胞でよい。チャートでの肉芽腫も同様。

8) 屈指症について。小学生くらいで見られる症例もある。伸ばせば伸びるので、JIAで見られるものとは違う。小児で指が曲がるのはJIAとBlauくらいと思うので、記載を考えてもよいのでは。→現状では、「進行に伴い・・・屈曲拘縮を特徴とする関節変形」という書き方とした。今後の検討事項か。

9) ステロイドは眼病変だけでなく、弛張熱を伴う患者にも必要と思うので、それを加える方がよいと思われる。→そのように修正した。

10) EOS、Blau、全身性炎症性肉芽腫性疾患と名称の問題がある。→世界的にはBlau症候群になっており、Blauをメインに使いEOSを残す。全身性炎症性肉芽腫性疾患はやめる。

PAPA 症候群

1) 原案で、「PAPA」と「診断確定」という記載が並列なのが奇異であった。→疾患関連変異ありを「PAPA」、疾患関連不明変異ありを家族解析の結果から「PAPA (probable)」と「PAPA (possible)」としてチャートを再作成した。

2) 「新規変異あり」「家族解析で孤発」をPAPAと言ってよいか。→機能解析がないので、確認は難しい。最終的に、「PAPA (probable)」とすることとした。

3) 臨床的疑いは、項目1・2・3のうち、いくつを満たす時か。→全てを認めないこともあるので、いくつとは決められない。参考に疑う、ということしかできない。

4) 全身治療の記載しかないので、傷に対する局所治療(患部を洗う・感染の治療)等を記載した方がよいのでは。→難治性ざ瘡や壊疽性膿皮症に対する治療(皮膚科)を追加記載した。

PFAPA

1) (原案は)チャートが上下2つの枠に分けられていたが、自己炎症性疾患疑いというところを消してつなげ、全体で1つの枠とした。

2) 5歳までに発症することが「多い」にした方がいいのでは。→そのように変更、1ページ目に「多くは・・・」、2ページ目に「・・・ことが多い」と記載した。

3) IgDが上昇する例も多いのでは。→血清IgDが高値を示すこともある、と記載した。

4) シメチジンの量につき議論を行い、10-20mg/kgと記載した。

5) シメチジンは、毎日飲む必要があるか、いつやめるか。→今後の検討事項である。

6) ステロイドの量は、0.5mg/kgからでもよいのでは。→そのように修正した。

7) コルヒチンの量はFMFに準じてと記載した。アナキンラの量は記載しないこととした。

8) ロイコトリエン受容体拮抗薬が効く例もあり、オプションとして入れてはどうか。また、エビデンスはどうか。→論文報告はまだないが、アメリカで学会報告が2例ある。オプションより下の扱いで、その他として記載した。

9) FMFの非典型例やMKDと似る症例がある、どのように診断するか。またPFAPAと思う患者にどれくらい遺伝子検査するか。→遺伝子検査によりFMF・MKD・TRAPSを除外することが望ましい、と記載した。

10) 確かに症例数は圧倒的にPFAPAだが、本当にMKDを見逃していないか。日本で

の重症例は乳児期発症だが。 →これは今後の検討課題と思われる。

CRMO

1) まずチャートの入口でスクリーニングとして画像検査 (Xp・MRI)・血液一般検査とし、そこで骨病変ありを CNBO/CRMO 疑いとして、絞り込み検査 (PET・骨シンチ・MRI 等の画像検査、骨生検、感染症検査) に進み、他疾患の除外と非特異的炎症を証明するという流れにした。絞り込みの画像検査では、MRI で骨髄炎の所見の確認や、PET 等で病変部位を確認する。また骨髄炎としての細菌感染症の否定を行う。

2) 骨生検は必須か。 →画像検査で診断はほぼ確定することも多いが、希少疾患であり、確定診断のための骨生検はやはり必要と考えられる。骨生検で見るのは組織診断 (急性炎症と線維化が始まった所見) と細菌培養等。

3) 最初に行う検査としては Xp・血液検査が自然で、Xp で所見がある際に次に FDG-PET もしくは PET-CT (ない施設は骨シンチ) を行い、それらで取り込みのあった部位を MRI で評価するのが流れでは。 →Xp での変化はないが CRMO を疑い MRI (や PET) へ進む症例もあると考えられるため、スクリーニング検査に「MRI を含む」という文言を入れる形となった。

4) 例えば、多発性で生検/培養で腫瘍や感染が陰性だったら、CRMO の可能性が高いか。単発性なら、生検/培養で腫瘍や感染が陰性であっても、やはり感染の可能性を考慮して抗生剤の反応を見るか、という分け方は。 →明確には分かれないので、そのようなチャートは難しい。

5) 血液培養は CRMO 精査としては少し違うのでは、と考えられる。 →血液培養についても、抗酸菌に対する易感染性を示す免疫不全症等もあるため、慢性の経過であっても行うべきと考えた。

6) 骨髄炎としての細菌感染症の精査として、感染症に関しての universal PCR (もしくは multiplex PCR) や、TNF α ・IL-6・IL-1 β 等の炎症性サイトカインの測定まで行う必要があるのでは。 →サイトカインや PCR については、現時点でのフローチャートに入れ込むのはまだ難しいと考え、補足として記載した。

7) 代謝性骨疾患の除外は、(原案より) もっと優先順位が低くてよい。 →チャート下の鑑別疾患の欄に記載とした。

8) スクリーニングで骨髄検査入れてもよいと思う。 →鑑別診断として挙げている。

9) 治療で、最初から NSAID とビスホスホネートを使用する施設もあるが。 →今回のチャートとしては、ビスホスホネートは追加治療とした。

10) 治療についての記載で、ビスホスホネートでの顎骨壊死というのは、書いておいても悪くはないと思われる。

11) NBO は、CNBO という言葉が最近使われる。 →そのように修正した。

中條・西村症候群

1) (原案において) 最初から 8 項目中の 5 項目で検査というチャートの方がよいのでは。 →5 項目以上を参考にして NNS を疑う際は遺伝子検査をする、というチャートにした。今の段階では必ず 5 項目、と言い切れず、症状を数えて症例を蓄積したい。

2) どのような時にプロテアソーム酵素活性を測るか。 →プロテアソーム活性は、具体的にはまだ測定できる状態にはなっていない。将来的には測れるかもしれないが、現時点ではまだチャートには載せられない。

3) NNS 以外の CANDLE などは、このチャートで入ってくるかどうか。 →このチャートは、NNS だけでなく、CANDLE・JMP を

含む、免疫プロテアソーム機能低下症を診るもの、とを考えてもらってよい。

4) 1 ページ目を、重症度ではなく疾患概説にしてもよいのでは。→今回はとりあえず軽症・中等症・重症、と分類した書き方にしたい。

5) 治療について、重症度で完全に分けた表での記載をやめて、重症度に応じて順に治療を試していくような記載の方がよいのでは。→そのように修正した。治療は有効なものがない。炎症にはステロイドやアクテムラを使ったりするが、萎縮には効果がない。成人症例では、もう炎症があまりない人や、無治療の人もある。

6) サリドマイドが効く症例があると聞くが、治療に入らないか。→海外でサリドマイドも使われているが、効いている報告はない。

7) ALDD という言葉は一般的か。→まだ流動的かもしれない。

総論

1) 遺伝子検査は避けたいという患者がいることは当然想定されるため、遺伝子検査については、“考慮する”という立場・“慎重な適応の判断”について記載が必要と思われたため、総論内に記載した。また、遺伝子検査は大変有用だが、施行に際しては遺伝子カウンセリングなどの環境整備が必要、という文言も入れた。

2) 遺伝子解析の際の遺伝カウンセリング等について、実際のところはどうか。遺伝カウンセラーがいない施設もある可能性がある。→施設によっては最初の説明は主治医がすることが多い施設もあるようで、そういう患者全部が遺伝カウンセリングに回ってはいない可能性もあるが、そういった体制の整備は必要と考えられる。

3) 実際のところ、どの施設に聞くか・具

体的に誰が専門家か、等載せるのがよいかどうか。ただし一旦載せると、それが残ってしまう。

全体を通して

1) 全疾患を通して、「病的変異」でなく「疾患関連変異」という記載とし、できるだけ「変異の病的意義の解釈には専門家に相談・・・」の文言を入れるようにし、総論でも触れた。

2) ワクチンに関する記載は、個々の疾患で記載するよりも、自己炎症性疾患全体の話として総論で記載する、もしくは今後ガイドライン等でまとめる、などの方がよいと考えられた。

3) ステロイドの記載について。小児リウマチ学会では、「ステロイド」と統一し、「副腎皮質」等とは書かないこととなっている。

4) 略語については、頭書き等で入れるという案もある。また全体的に、用語の統一について再確認が必要。

以上の議論を踏まえて各サブグループで最終的な修正を加え、メール会議等にて推敲を重ね、平成26年1月31日の第3回班会議で、診療ガイドライン（診療フローチャート）を確定した。今後、日本小児リウマチ学会で設置されるガイドライン委員会での検討を経た後、平成26年秋の学会承認を得ると共に、当研究班にて作成した自己炎症性疾患ホームページに掲載する。平成26年度以降は、（1）に示した患者登録情報解析から得られた知見をもとに、診断・治療効果判定のバイオマーカー、重症度分類、病態に応じた適正治療方法の明示、予防接種、典型例・非典型例の診療基盤の差別化等を組み込み、詳細な診療ガイドラインの作成を予定する。

(3) 疾患研究の推進

①自己炎症疾患およびその類縁疾患の遺伝子診断体制の整備・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症例については、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、このような現実の問題を解決し、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。平成24年度、次世代シーケンシングに特有にみられる読み飛ばしや読み取りエラー等について、自己炎症性疾患責任遺伝子について評価し、次世代シークエンサーを用いた自己炎症性疾患責任遺伝子に対する高精度遺伝子変異解析法を確立し、かつその成果を報告した。なお、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 データベースも利用した（研究協力者・松田文彦）。平成25年度には、自己炎症遺伝子パネルを作り、その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。その成果を基に、Multiplex PCR 法+次世代シークエンサー法を用い、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している。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、治療選択においても重要な情報を提供する。概ね、そのシステムの開発に成功している。また、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規治療薬開発を目指した研究基盤の形成

平成24年度、25年度にわたり継続して研究を進展させ、CAPS、MKD、中條西村症候群の iPS 細胞を作製した。平成25年度には、創薬の視点を踏まえた病態解析を行っている。

平成24年度には、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 β 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を確認した。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。平成25年度には、CAPS において患者さんから検体提供が困難な関節軟骨や内耳細胞を含めた中枢神経系を研究対象に加えた。その成果として、CINCA/NOMID（CAPS の重症型）に観察される関節軟骨増殖の病態を、CAPS 由来 iPS 細胞から関節軟骨細胞を分化誘導する *in vitro* で再現し、機序解明の解明にも迫り、現在論文投稿中である。軟骨細胞においては、インフラマゾーム複合体を構成する多くの分子の発現を認めず、その結果 IL-1 β も産生されない事が判明した。更に、CAPS の全身性炎症制御に有効な抗 IL-1 抗体製剤（カナキヌマブ）も、*in vitro* における関節軟骨過増殖に対して効果が乏しい事が判明しており、今後、CAPS の関節病変に対しては、病態発症機構を踏まえた新規しい視点からの創薬を進展させる予定である。

以上に加え、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。

③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

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 発現の著明な増強を認め、本症の補助診断法に有用と考えた。

FMF：家族性地中海熱は典型例と非典型例に分かれるが、その疾患責任遺伝子である MEFV 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。しかし、MEFV 遺伝子変異の活性を確認する評価系が存在せず、疾患関連遺伝子変異との確証を得る方法が存在しない。現在その評価系の開発を進めているが、研究の一貫として、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 の上昇が確認され、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 が正常化する傾向が認められた。この結果より、血清サイトカイン定量が FMF の臨床病態解明の手掛かりとなることが示唆され、その早期診断と治療反応性の評価に有用であると考えられた。又、M694I, M694V, E148Q などの MEFV 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。今後、変異 MEFV 遺伝子の機能評価系の妥当性を検討する。

PAPA：患者における免疫担当細胞の機能を解析し、好中球におけるアポトーシスを亢進を明らかにした。また国内外における PSTPIP1 遺伝子変異情報から野生型及び変異 PSTPIP1 タンパクをタンパク導入領域をつけた組換えタンパクの形で大腸菌に発現し、産生させる条件を明らかにした。今後、産生させた野生型及び変異 PSTPIP1 タンパクを用いた機能評価系開発、野生型 PSTPIP1 タンパクを用いた治療法の開発を行う方針である。

CRMO：CRMO 骨髄における自己炎症疾患を包括する形で、CRMO/CNBO (chronic non-bacterial osteomyelitis) として、画像所見を中心とした診断手順を提唱した。CRMO と CNBO とは、多巣性か、単巣性かの違いで分けられている。臨床的には罹患部位の疼痛と患部を覆う皮膚に炎症を認め、血液検査上は炎症所見を認めるが、変化のない例も多い。患部の単純 X 線で骨病変を検索後、FDG-PET により多巣性か単巣性かを確定する。次いで MRI により骨髄炎所見を確定する。

Blau 症候群：関節エコーによる評価により、本症の滑膜病変は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