

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 平成29年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）

研究分担者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 准教授
研究協力者：神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
原 真理子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
原 知之 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
田中 克典 和歌山県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科 助教
吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究は、和歌山周辺に患者が集中する中條-西村症候群（NNS）をはじめ、特徴的な皮膚症状を呈する自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、TNF 受容体関連周期熱症候群（TRAPS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群と NNS を特に「自己炎症性皮膚疾患」と定義し、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班にて策定された診断基準・重症度分類（一部ガイドラインも）に皮膚科医の視点を反映させること、また NNS と臨床的に似るが未だ独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病（WCD）について診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。

(1)「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班においては金澤が NNS 担当の研究分担者として参加しているが、本年度は本研究班との連携として上記 5 疾患すべての担当に加わり、CAPS、BS、TRAPS については平成 29 年 12 月に日本小児リウマチ学会編集にて発行された MINDS 準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」のとりまとめに寄与するとともに、日本皮膚科学会からの意見をもとに改訂の議論を開始した。(2)PAPA と NNS については、これまでの報告論文を網羅した非 MINDS ガイドラインの作成、診療フローチャートの改訂作業を行った。(3)平成 28 年度末に遺伝性自己炎症性皮膚

疾患 5 疾患について皮膚科を対象として行った全国疫学調査結果をまとめ、皮膚科での各疾患の診断・診療状況を明らかにした。(4)全国疫学調査に基づいて作成した WCD の診断基準案について論文作成を進めた。(5)全国調査で見出された症例を含め、NNS の臨床診断基準を満たすも *PSMB8* 変異を認めない症例について、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を積極的に行い、原因遺伝子変異の同定を試みた。その結果、*TREX1* 変異によるエカルディ・グティエール症候群の症例や、未報告の遺伝子変異を持つ新規遺伝性インターフェロン異常症の症例も見出されたが、エキソーム解析にても有力な候補が見つからない症例も存在した。

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立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。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野)「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)と「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和歌山の 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 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜症」として最初に報告されて以来 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 (p.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として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで開始された「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」の分担研究として、NNSをはじめ皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められ (平成 24-25 年度)、さらに 診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業に引き継がれた (平成 26-28 年度)。本分担研究においては、自己炎症性皮膚疾患として、NNSのほか、NNSとともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得た CINCA 症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡 (PAPA) 症候群、TNF受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、さらに NNS と臨床的に似るが独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病 (WCD)

ウマチ学会編集「自己炎症性疾患診療ガイドライン2017」の発行に寄与した。さらに昨年度に日本皮膚科学会医療戦略委員会より出された、「CAPS以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい」、「すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので、皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれない」、という意見を改訂作業に反映させるよう求めた。今後議論を深めていく予定である。

2) PAPAとNNSの2疾患については、これまでの報告論文の内容を網羅し遺伝子型と表現型の関連についてまとめるとともに、感度と特異度の高い診断基準案と診断フローチャートの提案を行った。班内外でのコンセンサスを得て、MINDS非準拠ガイドライン策定を目指す。

3) 全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科337施設に調査票を送付し、現在遺伝性自己炎症性皮膚疾患5疾患の患者を診察しているか、いる場合は疾患名、患者の現在の年齢性別を、また過去5年間に疑われた患者がいるか、いる場合には患者の当時の年齢性別と最終診断は何か、調査した。大学75施設(69%)と病院103施設(45%)、合わせて178施設(52%)より回答があった。

(1) 現在診察中の患者：CAPS 10例(大学10例)、BS 9例(大学6例+病院3例)、PAPA 2例(大学1例+病院1例)、NNS4例(大学4例)、合計25例(大学21例+病院4例)であった。

(2) 過去5年間に疑われた患者：最終的にCAPS、

BS、PAPAと診断された患者のほか、家族性地中海熱(FMF)、Schnitzler症候群、さらには寒冷蕁麻疹、蕁麻疹と診断された患者が1-2例ずつ、合計8例あった。また最終診断がつかなかった症例として、CAPS、TRAPS、PAPA、NNSのほか、FMF、高IgD症候群(HIDS)、Schnitzler症候群、周期性発熱症候群、さらには未診断の自己炎症性疾患が疑われた患者が1-4例ずつ、合計13例あった。

4) 全国疫学調査に基づいて作成したWCDの診断基準案について、論文作成を進めた。

5) NNSと臨床的に酷似するが臨床診断基準5項目を満たさず凍瘡様皮疹が目立ち、*PSMB8*変異のない北海道の小児例についてプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、*TREX1*ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)と診断した。また同様の背景を持つ神奈川の小児例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子Xの複合ヘテロ変異を同定し、これによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定される。

また、全国調査で見出された臨床診断のみの1例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。

D. 考察

自己炎症性疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科を中心に組織され自己炎症性疾患の研究に特化

した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論が先行しているが、その中には特徴ある皮疹を呈し皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特にNNSはこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患を対象とした本研究班においても、それを補完する目的で「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究として調査研究を進めてきた。そのうちCAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群が難病指定を受け、それらの診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認も得られ、順調に進められていると考える。平成30年度は、さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班においてCAPS、BS、TRAPSについてMINDSに準拠した診療ガイドラインが策定されるにあたって、本研究班との連携をより明確にするため金澤が各疾患の担当に入った。これらのガイドラインはまず日本小児リウマチ学会の承認を得て発行されたが、引き続き日本小児科学会・日本リウマチ学会の承認手続きが進められており、日本皮膚科学会の承認手続きはその次になる予定である。さらに、NNSとPAPA症候群について非Mindsでのガイドライン作成を提案し、これらの担当（NNSは責任者）となり、作成作業を行った。今後早い時期の論文化を目指している。また各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に日本皮膚科学会からの要望を反映させるべく、議論を行ったが、実際に見直しが行われる時期は未定であ

る。

日本皮膚科学会でのガイドライン承認作業を前に、皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか全国の大学と大病院を対象に調査を行った結果、CAPS 10例、BS 9例を中心に、PAPA 2例、NNS 4例、合計25例との回答が得られ、皮膚科領域でも相当数の患者が診断加療されている実態が明らかとなった。TRAPSの患者がない一方、FMFやSchnitzler症候群と診断された症例もあった。

一方、WCDについては、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることを受け、まずは学会や論文によって診断基準案をもとにその疾患概念の是非を世に問いたい。

凍瘡様皮疹が目立つNNS類似未診断症例の遺伝子診断により、福島の父子例に続き、*TREX1*ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）を見出した。鑑別疾患として重要と考える。また同様の背景を持つ神奈川の小児例において、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子Xの複合ヘテロ変異を同定した。XのノックアウトマウスはI型インターフェロン産生亢進による各種炎症症状を来すことが既に報告されており、本症例もこれによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定され、今後解析を進める予定である。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群）の重要性が認識され、症例の掘

り起こしにつながることを期待される。今後
も1例1例丹念に遺伝子型—表現型連関を検
討していくことで、各種基準案の更なる改良
を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄 : Weber-Christian 病 (再発性熱
性結節性非化膿性脂肪織炎) . 皮膚疾患最新
の治療 2017-2018、南江堂、東京、pp. 96、2017

2. 金澤伸雄 : 中條-西村症候群. J Visual
Dermatol、16: 128-132, 2017

3. 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、
木下晃、吉浦孝一郎 : エカルディ・グティエ
ール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子
例—当初中條-西村症候群を疑った症例. J
Visual Dermatol、16: 133-135, 2017

4. 稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実 :
抗核抗体高値を伴った中條-西村症候群—本
疾患における自己抗体出現のまとめ、J Visual
Dermatol. 16: 141-143, 2017

5. 金澤伸雄 : 中條-西村症候群の姉弟例—和
歌山の奥深くから世界に発信—、J Visual
Dermatol. 16: 312-315, 2017

6. 金澤伸雄 : 免疫不全症・自己炎症性疾患

とハンセン病. 日本ハンセン病学会雑誌、86:
107-113, 2017

7. 金澤伸雄 : 中條-西村症候群. リウマチ科
59: 463-469, 2018

8. Kunimoto K, Mikita N, Kanazawa N,
Furukawa F: Case of Legionella pneumophila
pneumonia (legionellosis) developed in a
psoriatic arthritis patient receiving adalimumab. J
Dermatol 44: 982-983, 2017

9. Yamaguchi S, Miyagi T, Sogabe Y, Yasuda M,
Kanazawa N, Utani A, Izaki S, Uezato H,
Takahashi K: Depletion of epidermal Langerhans
cells in the skin lesions of pellagra patients. Am J
Dermatopathol 39: 428-432, 2017

10. Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M,
Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama
T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease
with a novel nonsense mutation in the *ATP2C1*
gene. Ann Dermatol 29: 642-644, 2017

11. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai
N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A,
Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh
K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto
Y, Takashima H: WNK1/HSN2 founder
mutation in patients with hereditary sensory and
autonomic neuropathy: A Japanese cohort study.
Clin Genet 92: 659-663, 2017

12. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleesing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Gungör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR: Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol* 141: 322-328, 2018

13. Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, Shimokawa T, Nosaka M, Kondo T, Furukawa F: Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kitwsh/wsh mutation. *Mod Rheumatol* 28: 319-326, 2018

14. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Inuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. *J Dermatol in press*

2. 学会発表

第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27. 和歌山

国本佳代、金澤伸雄、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna: プロテアソーム阻害薬による皮膚障害.

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄: 中條-西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ.

原真理子、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄、岩橋吉史、村田晋一: 肺炎を発症し中條-西村症候群の1剖検例.

第116回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台

金澤伸雄: 皮膚科領域における自己炎症症候群の今.

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄: 中條-西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ.

原真理子、岩橋吉史、村田晋一、古川福実、金澤伸雄: 上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し肺炎にて死亡した中條-西村症候群の1剖検例.

第90回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2017/6/9-10、熊本

金澤伸雄: 免疫不全症、自己炎症疾患とハンセン病.

**第41回日本小児皮膚科学会学術大会、
2017.7.8-9、福井**

金澤伸雄：インターフェロン異常症（中條-西村症候群など）。

**第27回日本リウマチ学会近畿支部学術集会、
2017.9.2、大阪**

原真理子、原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、岩橋吉史、村田晋一、金澤伸雄：中條-西村症候群：上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し39歳にて死亡した1剖検例の報告と2016年全国疫学調査のまとめ。

**第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会、
2017.9.23-24、福島**

原知之、豊澤聖子、古川福実、金澤伸雄：精神発達遅滞と手足の凍瘡様皮疹を認めた兄弟例。

**第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、
2017.10.6-8、京都**

原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄：遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査のまとめ。

第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京

尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、金澤伸雄、中畑龍俊、斎藤潤：疾患特異的iPS細胞を用いた中條-西村症候群（NNS）の病態解析と治療法の探索。

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本

佳代、田中克典、古川福実、神人正寿：自己炎症性疾患としての Weber-Christian 症候群：全国調査に基づく再定義

森めぐみ、金澤伸雄、国本佳代、村田顕也、伊東秀文：中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討。

2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2017.9.11-14, Edinburgh, UK

Kumaki E, Ono S, Shiota M, Saito N, Kanazawa N, Ida H, Oda H, Nishikomori R, Saito M, Huan-Ting L, Otsu M, Morio T: Neutrophil function in PSTPIP mutations.

The 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-21, Kyoto, Japan

Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Nishino I, Omura K, Sugie K, Kasagi S, Mori M, Ueno S, Furukawa F, Ito H, Urushitani M, Takahashi R: Myositis and muscular inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome.

Mori M, Murata K, Kanazawa N, Ayaki T, Furukawa F, Ito H: Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis.

The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2017.12.15-17, Kochi, Japan

Kunimoto K, Nakatani Y, Inaba Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kanazawa N: No apparent ubiquitin accumulation in a skin lesion of *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory 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