

厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業） 分担研究報告書

自己炎症性疾患とその類縁疾患の診療体制改善に関する研究

研究代表者	西小森隆太	京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究分担者	平家俊男	京都大学・大学院医学研究科・名誉教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科・講師
研究分担者	高田英俊	九州大学・大学院医学研究院・教授
研究分担者	伊藤秀一	横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究分担者	大西秀典	岐阜大学・医学部附属病院・准教授
研究分担者	井田弘明	久留米大学・医学部・教授
研究分担者	神戸直智	関西医科大学・医学部・准教授
研究分担者	金澤伸雄	和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究分担者	上松一永	信州大学・医学研究科・准教授
研究分担者	谷内江昭宏	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授
研究分担者	森尾友宏	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究分担者	河合利尚	国立成育医療センター・生体防御系内科部免疫科・医長
研究分担者	武井修治	鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系・教授
研究分担者	右田清志	公立大学法人福島県立医科大学・医学部・主任教授
研究分担者	宮前多佳子	東京女子医科大学・医学部附属膠原病リウマチセンター・講師
研究分担者	金兼弘和	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究分担者	野々山恵章	防衛医科大学校・医学教育部医学科・教授
研究分担者	今井耕輔	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究分担者	笹原 洋二	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究分担者	小林 正夫	国立大学法人広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・教授
研究分担者	森臨太郎	国立成育医療研究センター・研究所政策科学研究部・部長
研究分担者	小原收	公財法人かずさ DNA 研究所・副所長
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科・助教
研究分担者	山田雅文	北海道大学・医学研究院・講師
研究分担者	石村 匡崇	九州大学病院・助教
研究分担者	盛一 享徳	国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所・室長
研究協力者	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究協力者	田中孝之	京都大学・大学院医学研究科・医員 本田吉孝
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	粟屋智就	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	阿部純也	北野病院・小児科・副部長
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部板橋病院・助教
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・小児科・助教
研究協力者	熊木恵里	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	小野慎太郎	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	岡本圭祐	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生
研究協力者	植木将弘	北海道大学・医学研究院・大学院生
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科・医員

研究要旨

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。本分担研究の目的は、自己炎症性疾患の診療体制を確立させ、質の高い医療の国民に提供することである。

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。H26-28年度“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”班の事業により、

1) 自己炎症性疾患診療体制整備、2) 患者登録システムの推進、3) 診療ガイドライン作成、4) 重症度分類作成、を行った。この期間内において抗IL-1療法などの新規治療法が保険承認され、今後その長期的な有効性と安全性の再評価が必要となっている。

自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本分担研究では前研究班で構築した体制を活用して、研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。本研究の特色・独創的な点として、研究分担者・協力者に、地域の拠点病院に所属する自己炎症性疾患専門小児科医・内科医・皮膚科医等と疫学統計の専門家が加わっている。

平成30年度においては、自己炎症性疾患において重要な位置を占める遺伝子検査の体制がより整い、代表施設、分担施設のみならず多数の施設において自己炎症性疾患遺伝子の保険検査が可能となった。また日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、医師からの診療相談、遺伝子検査結果解釈に関するサポートを行っている。保険適応外の新規疾患を含めた遺伝子診断体制の整備が必要であり、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、分担施設のみならず学会連携施設とともに新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、共通研究計画書の申請準備中である。

A. 研究目的

自己炎症性疾患の診断には高度な遺伝子解析と専門家診断が必要であるが、対応可能な施設は限られており、地域による偏在が問題となっている。

本分担研究では前研究班で構築した体制を活用して、研究期間の3年間で全国の診療体制を整備し、保険収載・未収載ともに対応可能な遺伝子診断体制の整備を行う。

B. 研究方法

分担研究者施設として前研究班から新たに北海道大学、東北大学、広島大学を加えることにより全国の患者が居住地近辺における診療を可能とする。

CAPS、MKD、PAPAが現在遺伝子検査の保険収載がなされているが、CAPSに高頻度に見られる体細胞モザイクの検出や、十分な鑑別検査の必要性から一般検査施設では十分な解析はできない。本邦でこの要件を満たす施設は現状では研究分担者小原収が運営するかずさDNA研究所のみである。地域での保険診療検査を可能とするために、研究分担者らが属する地域拠点病院とかずさDNA研究所と連携を強化し、保険診療による検査体制を支援する。具体的には各施設において遺伝子検査を行うための環境整備（各施設における倫理委員会の承認を得た遺伝子検査体制、各施設とかずさDNA研究所における検査委託契約の締結）を支援する。

また保険適応外の疾患についても同様に連携を強めることで、新規疾患を含めた遺伝子診断体制を整備する。遺伝子検

査の結果解釈およびそれを踏まえた診療方針について疾患専門家と連携できる体制を整備する。さらに自己炎症性疾患WEBサイトを通じた最新情報提供・医師患者相談窓口運営を継続する。

（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いに際しては、“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する。

2) 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、“人を対象とする医学系研究に関する倫理指針”を遵守し研究計画を遂行する。

C. 研究結果

昨年度までは保険による遺伝子検査が可能な施設は代表施設と一部の分担施設に限られていた。今年度においてはより多数の施設において自己炎症性疾患遺伝子の保険検査が可能となった。遺伝子検査を提出する施設は必ずしも自己炎症性疾患に精通しているわけではない。そのため、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、医師からの診療相談、遺伝子検査結果解釈に関する判定委員会を組織し診療のサポートを行っている。また、保険適応外の新規疾患を含めた遺伝子診断体制を整備が必要であり、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、分担施設のみならず

学会連携施設とともに新規疾患にも対応可能な遺伝子検査体制の構築を目指し、共通研究計画書の申請準備中である。

D. 考察

自己炎症性疾患において重要な位置を占める遺伝子検査体制を確立させ、多くの施設で実際の運用を開始することができた。日本免疫不全・自己炎症学会と連携して保険適応外の遺伝子検査も可能な体制の構築を目指すとともに、診療のサポートも開始することができた。

E : 結論

平成 30 年度もほぼ予定通りに研究が遂行できている。今後も、日本免疫不全・自己炎症学会と連携して、診療体制の整備を進めていく。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

西小森 隆太、小児の自己炎症性疾患の遺伝学的分類と最適化医療の確立、第62回日本リウマチ学会学術集会 2018年4月26日、東京

1. 論文発表

Nakaseko H, Iwata N, Izawa K, Shibata H, Yasuoka R, Kohagura T, Abe N, Kawabe S, Nishikomori R. Expanding clinical spectrum of autosomal dominant pyrin-associated autoinflammatory disorder caused by the heterozygous MEFV p.Thr577Asn variant. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan;58(1):182–4.

Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shibata T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K,

Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova J-L, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest*. 2019 Feb;129(2):583–97.

Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hiejima E, Izawa K, Kawai T, Shirakawa R, Wada T, Nishikomori R, Horiuchi H, Ohara O, Ishii E, Heike T. Human CTLA-4-based functional analysis shows the reliability of a munc13-4 protein expression assay for FHL3 diagnosis. *Blood*. 2018 May;131(18):2016–25.

Hiejima E, Shibata H, Yasumi T, Shimodera S, Hori M, Izawa K, Kawai T, Matsuoka M, Kojima Y, Ohara A, Nishikomori R, Ohara O, Heike T. Characterization of a large UNC13D gene duplication in a patient with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3. *Clin Immunol*. 2018 Jun;191:63–6.

Moriya K, Sasahara Y, Ohnishi H, Kawai T, Kanegane H. IKBA S32 Mutations Underlie Ectodermal Dysplasia with Immunodeficiency and Severe Noninfectious Systemic Inflammation. *J Clin Immunol*. 2018 38(5). 543-545

H : 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし